

Вплив комплексного патогенетичного лікування на показники реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції судин у хворих на обмежену склеродермію

Дюдюк А. Д., Романенко К. В., Романенко В. М., Горбунцов В. В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

На тлі комплексного патогенетичного лікування обмеженої склеродермії досягається підвищення ефективності лікування у 2,2 разу. Певне відновлення параметрів адсорбційно-реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин, залежно від тяжкості перебігу (поширеності) захворювання, визначається наявністю динаміки рівнів ET1, TxA2, cGMP, Pgf2 та показників об'ємної в'язкості, які більш значуще виражені у хворих 1 групи (основний) у порівнянні з хворими 2 групи (традиційного лікування).

Ключові слова: обмежена склеродермія, реологічні властивості крові, ендотеліальна функція судин, патогенетична терапія, ефективність.

Актуальність проблеми. Патогенез обмеженої склеродермії (ОС) вивчено надто недостатньо, і багато питань залишається нез'ясованими. Ушкодження дермальних судин виявляється домінуючою ознакою обмеженої склеродермії [5], що вважається основним проявом дисфункції ендотелію [1-3]. Гіпоксія, що виникає, призводить до стимуляції активності фіброгенних фібробластів шкіри, колагену, фібронектину і молекул клітинної адгезії, замикаючи тим самим хибне коло змін реологічних властивостей крові (РВК) [4].

Визначення клініко-патогенетичної значущості порушень РВК і ендотеліальної функції судин (ЕФС) сприятиме розробці прогностичних критеріїв, що дозволять надійно контролювати хід лікувальних заходів, направлених на відновлення РВК і ЕФС.

Мета дослідження – визначити вплив комплексного лікування на показники адсорбційно-реологічних властивостей крові (АРВК) і ендотеліальної функції судин у хворих на обмежену склеродермію.

Матеріал та методи дослідження. Під клініко-лабораторним спостереженням знаходилось 122 пацієнти у віці від 23 до 65 років з обмеженою склеродермією і давниною захво-

рювання від двох місяців до 23 років; серед них:

- з бляшковою склеродермією було 59,8 %;
- із склероатрофічним ліхеном – 35,3 %;
- з атрофодермією Пазіні–П'єрїні – 4,9 %.

У всіх хворих вогнища ураження знаходились у стадії еритеми і набряку, або ущільнення (склерозу).

Хворих за допомогою незалежної вибірки було розподілено на дві групи:

- 1 група (основна, $n = 62$), яка отримувала традиційне медикаментозне лікування у поєднанні з донатором NO аргініном, антиагрегантом пентоксифіліном, поліферментною сумішшю ензимотерапії Вобензимом і вузькосмуговою фототерапією;

- 2 група (порівняльна), якій проводили тільки традиційне медикаментозне лікування.

Порівняльна група ($n = 60$) не відрізнялась за критерієм Макнамара–Фішера від основної за такими показниками, як стать, вік, давнина і форма захворювання, а також місцева активність.

Традиційне медикаментозне лікування містило:

- пеніцилін, що впливає на колагенотворення, у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 1 млн. ОД на добу, на курс 20-40 млн. ОД;

- протизапальні препарати (Делагіл по 0,25 г або плаквеніл по 0,2 г – 2 рази на день п'ятиденними курсами з триденними проміжками, *N* 6);

- вазоактивні препарати (ксантинолу нікотинат – по 0,15 г 3 рази на день протягом місяця, 2-3 курси на рік);

- репаранти та регенеранти (Солкосерил – по 5,0 в/м, *N* 10);

- гепатопротектори (Есенціале форте – по 1 капс. 3 рази на день протягом місяця);

- вітаміни (Аевіт – по 100 тис. ОД 1 раз на добу, протягом місяця);

- ферментні препарати – у стадії склерозу (Лідаза – по 32-64 у. о. в/м через день, на курс 15 ін'єкцій, усього 1-3 курси з інтервалом 2-3 місяці);

- зовнішні засоби (гепаринова та кортикостероїдна мазі, на осередки атрофії шкіри – гель Солкосерилу).

Усі пацієнти 2 групи (порівняльної) отримували по 2-3 курси традиційної терапії з інтервалом 2-3 місяці.

У хворих 1 групи (основної) додатково використовували:

- препарат аргініну Тівортін аспарат для перорального прийому – по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу (максимальна доза на добу – 8 г) впродовж 30 діб;

- Вобензим – по 4 драже або Флогензим – по 2 драже 3 рази на добу впродовж 1 місяця;

- вузькосмугову фототерапію;

- (замість ксантинолу нікотинату) пентоксифілін (Трентал, Агапурин) перорально – по 300 мг на добу в 3 прийоми на протязі 30 днів.

Аргінін – умовно незамінна амінокислота – є активним різностороннім клітинним регулятором численних важливих (протекторних) функцій організму, у тому числі – субстратом для *NO*-синтази – ферменту, який:

- каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах;

- активує гуанілатциклазу і збільшує рівень *cGMP* в ендотелії судин;

- пригнічує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин;

- пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки.

Пентоксифілін виконує такі функції:

- поліпшує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові;

- розширює судини;

- блокує фосфодієстеразу та сприяє накопиченню *cGMP* у тканинах;

- підвищує гнучкість еритроцитів, зменшує їх адгезію;

- зменшує агрегацію тромбоцитів і в'язкість крові;

- блокує аденозинові рецептори.

Для проведення вузькосмугової фототерапії (*NB-UVB*, 311 *nm*) ми використовували панель з лампами *GH-8-ST* (виробництво ФРН) з силою опромінення 8,78 мВт/см², максимальною разовою дозою – 3,3 Дж/см² та довжиною хвилі 311 нм.

Дози *UVB*-опромінення варіювали:

- початкові – від 0,182 до 0,413 Дж/см² (медіана – 0,30);

- максимальні – від 1,303 до 2,957 Дж/см² (медіана – 2,0);

- курсові – від 25,318 до 57,457 Дж/см² (медіана – 45,0);

на курс лікування хворі отримували від 15 до 30 процедур (медіана – 25).

На тлі комплексної патогенетичної терапії досягнуто підвищення ефективності лікування у 2,2 рази.

Досліджували:

- об'ємну в'язкість (ОВ) плазми – за допомогою ротаційного віскозиметру “*Low-Shear-30*” (Швейцарія);

- міжфазну тензіореометрію сироватки крові – з використанням комп'ютерних апаратів “*ADSA-Toronto*” (Італія–ФРН–Канада) і “*PAT2-Sinterface*” (ФРН);

- рівноважний (статичний) поверхневий натяг (ПН) при $t \rightarrow \infty$;

- модуль в'язкоеластичності (ВЕ);

- час релаксації (ЧР);

- поверхневу пружність (ПП);

- поверхневу в'язкість (ПВ).

У наших дослідженнях застосовувалася швидка стресова деформація розширення поверхні (при $t = 1200$ с).

Концентрацію NO_2 (кінцевого стійкого продукту метаболізму NO) у сироватці досліджували за допомогою реактиву Грейса (застосовували спектрофотометр «СФ-46» (РФ) при довжині хвилі 540 нм); в якості стандарту використовували нітрит натрію.

Імуноферментним методом у плазмі крові вивчали рівні:

- ендотеліну (ET1);
- тромбоксану-A2 (TxA2);
- простагліну (*PgI2*);
- циклічного гуанозинмонофосфату (*cGMP*);
- *TNF α* ;
- *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*;

при цьому застосовували:

- рідер “PR2100 Sanofi diagnostic pasteur” (Франція);

- набори “ProCon” (РФ); “Amercham pharmacia biotech” (Великобританія); “IBL” (ФРН).

Як контроль, біохімічні, імуноферментні і фізико-хімічні дослідження виконано у 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків у віці 18-63 років).

Статистичний аналіз отриманих результатів досліджень проведено з використанням кореля-

ційного, регресійного, одно- (*ANOVA*) і багато-факторного (*ANOVA/MANOVA*) дисперсійного аналізу (ліцензійна програма «Statistica-Stat-Soft, USA»). Оцінювали середні значення (*M*), їх помилки (*m*), стандартне відхилення середнього значення (*SD*), коефіцієнти кореляції (*r*), дисперсії (*D*); використовувалися критерії Стюдента (*t*), Уїлкоксона-Рео (*WR*), розраховувалася вірогідність статистичних показників (*p*).

Отримані результати та їх обговорення.

Дані табл. 1 свідчать, що у хворих на обмежену склеродермію 1 групи (основної) серед усіх показників АРВК лише значення об’ємної в’язкості (ОВ) сироватки крові мають достовірне (на 7 %) зниження на тлі комплексної патогенетичної терапії ($t=2,96$, $p=0,005$). При цьому дисперсійний аналіз показує вірогідну дію на інтегральну динаміку параметрів АРВК ступеня тяжкості (поширеності) патологічного процесу ($WR = 2,87$, $p < 0,001$). У свою чергу, за даними дисперсійного аналізу, існує вплив поширеності перебігу обмеженої склеродермії на характер змін показників поверхневої пружності (ПП) ($D = 1,98$, $p = 0,048$) та поверхневого натягу (ПН) ($D = 2,26$, $p = 0,039$). Окрім того, відзначено прямий кореляційний зв’язок зрушень в’язкоеластичності (ВЕ) з тяжкістю (поширеністю) обмеженої скле-

Таблиця 1 - Показники АРВК у хворих на обмежену склеродермію до та після лікування ($M \pm SD \pm m$)

Показники	Етап обстеження		Відмінності	
	До лікування ($n=62$)	Після лікування ($n=62$)	<i>t</i>	<i>p</i>
1 група (основна)				
Об’ємна в’язкість (ОВ), мПа·с	1,4±0,25±0,03	1,3±0,26±0,03	2,96	0,005
Поверхнева в’язкість (ПВ), мН/м	15,8±1,81±0,24	15,6±1,79±0,24	0,79	0,434
В’язкоеластичність (ВЕ), мН/м	23,5±8,02±1,07	23,1±7,72±1,03	0,41	0,687
Поверхнева пружність (ПП), мН/м	43,3±6,29±0,84	42,7±5,96±0,80	1,04	0,302
Поверхневий натяг (ПН), мН/м	42,5±2,02±0,27	42,5±2,15±0,29	0,28	0,783
Час релаксації (ЧР), с	115,0±23,92±3,20	115,3±23,67±3,16	0,10	0,920
2 група (порівняльна)				
Об’ємна в’язкість (ОВ), мПа·с	1,3±0,24±0,06	1,2±0,19±0,05	2,94	0,010
Поверхнева в’язкість (ПВ), мН/м	15,8±1,70±0,41	15,7±1,79±0,43	0,42	0,683
В’язкоеластичність (ВЕ), мН/м	23,3±7,62±1,85	21,7±7,18±1,74	0,66	0,521
Поверхнева пружність (ПП), мН/м	41,7±4,24±1,03	41,8±4,53±1,10	0,13	0,897
Поверхневий натяг (ПН), мН/м	42,9±1,84±0,45	42,7±2,56±0,62	0,22	0,830
Час релаксації (ЧР), с	117,8±17,62±4,27	110,9±24,57±5,96	1,10	0,288

родермії ($r = +0,394, p = 0,003$).

У той же час у хворих на обмежену склеродермію 2 групи (порівняльної), на тлі традиційної терапії спостерігається зменшення на 8 % ОВ сироватки крові ($t = 2,94, p = 0,010$), хоча інтегральна динаміка стану АРВК відсутня, що підтверджено багатофакторним дисперсійним аналізом Уїллоксона–Рао ($WR = 1,50, p = 0,322$). Зміни в'язкоеластичних властивостей крові у процесі лікування прямо співвідносяться з вихідною тяжкістю (поширеністю) обмеженої склеродермії ($r = +0,511, p = 0,036$).

Найбільш відчутна динаміка на тлі патогенетичної терапії хворих на обмежену склеродермію стосується показників ЕФС. У хворих 1 групи (основної) спостерігаються вірогідні зсуви у процесі комплексної терапії параметрів:

- *ET1* (зменшення на 41 %; $t = 7,21, p < 0,001$);

- *TxA2* (зменшення на 80 %; $t = 7,48,$

$p < 0,001$);

- *cGMP* (пригноблення на 16 %, $t = 3,98,$
 $p < 0,001$), –

при збільшенні на 30 % концентрації *PgI2* ($t = 3,01, p = 0,004$); ці дані подано у табл. 2.

Характер динаміки параметрів *NO₂* у процесі лікування визначає тяжкість (поширеність) перебігу обмеженої склеродермії ($r = - 0,483, p = 0,043$). Слід зазначити, що поширеність пере-

бігу обмеженої склеродермії чинить високодостовірну дію на інтегральну динаміку стану ЕФС, що демонструють результати багатофакторного дисперсійного аналізу ($WR = 9,92, p < 0,001$).

У той же час у хворих на обмежену склеродермію 2 групи (порівняльної) загальна динаміка показників ЕФС менш відчутна ($WR = 1,21, p = 0,375$), хоча пригнічується рівень:

- *ET1* – на 17 % ($t = 4,37, p < 0,001$);

- *TxA2* – на 38 % ($t = 5,50, p < 0,001$);

- *cGMP* – на 5 % ($t = 2,63, p < 0,011$).

На нашу думку, можна казати про відновлення ЕФС на тлі комплексної патогенетичної терапії, зокрема пригноблення активності вазоконстрикторів та стимулювання синтезу вазодилаторів, тим більш, що воно потужніше виражене у хворих на обмежену склеродермію 1 групи (основної) у порівнянні з хворими 2 групи (порівняльної).

Висновки. На тлі патогенетичної терапії обмеженої склеродермії спостерігається підвищення ефективності лікування у 2,2 разу, а також певне відновлення параметрів АРВК та ЕФС, що залежить від тяжкості (поширеності) перебігу захворювання, визначається наявністю динаміки рівнів *ET1, TxA2, cGMP, PgI2*, показників ОВ, що більш потужно виражене у хворих 1 групи (основної) у порівнянні з хворими 2 групи (порівняльної).

Таблиця 2 - Показники ЕФС у хворих на обмежену склеродермію до та після лікування ($M \pm SD \pm m$)

Показники	Етап обстеження		Відмінності	
	До лікування (n=62)	Після лікування (n=62)	t	p
1 група (основна)				
Ендотелін (<i>ET1</i>), пг/мл	6,1±1,18±0,28	3,6±0,46±0,11	7,21	<0,001
Тромбоксан (<i>TxA2</i>), нг/мл	18,0±7,65±1,80	3,6±2,98±0,70	7,48	<0,001
Простациклін (<i>PgI2</i>), нг/мл	40,9±39,27±5,25	53,2±48,50±6,48	3,01	0,004
Нітрити (<i>NO₂</i>), мкмоль/л	5,8±0,89±0,21	5,4±0,74±0,17	1,21	0,243
Циклічний гуанозинмонофосфат (<i>cGMP</i>), пкмоль/мл	13,5±2,39±0,56	11,3±0,99±	3,98	0,001
2 група (порівняльна)				
Ендотелін (<i>ET1</i>), пг/мл	5,8±1,69±0,23	4,8±1,74±0,23	4,37	<0,001
Тромбоксан (<i>TxA2</i>), нг/мл	18,9±6,33±0,85	11,8±8,31±1,11	5,50	<0,001
Простациклін (<i>PgI2</i>), нг/мл	40,9±39,27±5,25	53,2±48,50±6,48	3,01	0,004
Нітрити (<i>NO₂</i>), мкмоль/л	5,8±0,80±0,11	5,5±0,72±0,10	1,94	0,057
Циклічний гуанозинмонофосфат (<i>cGMP</i>), пкмоль/мл	12,9±2,66±0,36	12,2±2,18±0,29	2,63	0,011

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотная Л. А. Коррекция дисфункции эндотелия при ограниченной склеродермии / Л. А. Болотная, Н. Н. Хаустова // *Международ. мед. журн.* – 2006. – № 1. – С. 79-82.
2. Савенкова В. В. Комплексний метод лікування хворих на обмежену склеродермію з використанням гепатопротектору та мікроелементного препарату / В. В. Савенкова // *Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М. О. Торгусева.* – 2010. – № 1-2 (20). – С. 78-83.
3. Dooley A. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine / A. Dooley, B. Gao, N. Bradley // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45, No 6. – P. 676-684.
4. Fabri M. Pathogenesis of systemic sclerosis / M. Fabri, T. Krieg // *Hautarzt.* – 2007. – Bd. 58, H. 10. – S. 838-843.
5. Zulian F. New developments in localized scleroderma / F. Zulian // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 601-607.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Дюдюн А. Д., Романенко К. В., Романенко В. Н., Горбунцов В. В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

На фоне комплексного патогенетического лечения ограниченной склеродермии достигается повышение эффективности лечения в 2,2 раза. Определенное восстановление параметров адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов, в зависимости от тяжести течения (распространенности) заболевания, определяется наличием динамики уровней *ET1*, *TxA2*, *cGMP*, *PgI2* и показателей объёмной вязкости, которые более значимо выражены у больных 1 группы (основной) по сравнению с больными 2 группы (традиционного лечения).

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, реологические свойства крови, эндотелиальная функция сосудов, патогенетическая терапия, эффективность.

THE INFLUENCE OF COMPLEX PATHOGENIC TREATMENT ON THE INDICES OF THE BLOOD RHEOLOGIC PROPERTIES AND VESSELS ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMA

Dyudyun A. D., Romanenko K. V., Romanenko V. N., Gorbuntsov V. V.

"Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" SE

The complex pathogenic treatment of localized scleroderma contributes to the increase in treatment efficacy by 2.2 times. A certain restoration of the parameters of the blood adsorptive and rheologic properties and vessels endothelial function depending upon the severity of the disease course (its occurrence) is determined by the presence of the dynamics of the *ET1*, *TxA2*, *cGMP*, *PgI2* levels and indices of volume viscosity which are more markedly expressed in the patients of group I (main) in comparison with the patients of group II (of the traditional treatment).

Keywords: localized (morphea) scleroderma, rheological properties of blood, endothelial function of vessels, pathogenic treatment, efficacy.

Дюдюн Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», .

Романенко Кирилл Всеволодович – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии.

Романенко Всеволод Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии.

Горбунцов Вячеслав Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

doctorkvr@mail.ru