

**О.В. Луковська**Харківський державний  
медичний університет

## ВПЛИВ ТОКОФЕРОЛУ ТА КАПТОПРИЛУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І РЕНІН- АНГІОТЕНЗИНОВУ СИСТЕМУ ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

**Ключові слова:** системна склеродермія, перекисне окислення ліпідів, активність реніну плазми крові, тонус судин, токоферол, каптоприл, унітіол.

**Резюме.** Викладено результати дослідження динаміки інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та стану ренін-ангіотензинової системи (РАС) у хворих на системну склеродермію (ССД) під впливом лікування токоферолом та каптоприлом у поєднанні з базовим препаратом унітіолом.

Дослідження проведене у 2 групах хворих на ССД, яким визначали активність ПОЛ за вмістом малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у сироватці крові за допомогою спектрофотометричного методу, активність РАС — за активністю реніну у плазмі крові (АРП) за радіоімунним методом та стан периферичної гемодинаміки — за даними реовазографії кистей рук. За результатами вивчення ПОЛ і РАС у хворих на ССД у динаміці лікування зроблено висновок про участь цієї системи в патогенезі ССД.

У хворих на ССД, які приймали токоферол, виявили суттєве зниження активності ПОЛ і незначне зниження активності РАС та тонус периферичних судин, що дало підставу рекомендувати препарат як обов'язковий компонент комплексної терапії ССД. У хворих на ССД, які приймали каптоприл, виявлено суттєве зниження активності процесів ПОЛ, нормалізацію РАС у значної частини хворих та суттєве зниження тонусу регіонарних судин середнього і дрібного калібрів. Застосування каптоприлу як високоефективного препарату патогенетичної терапії ССД потребує диференційованого підходу з урахуванням рівня артеріального тиску. Хворим з низьким артеріальним тиском не рекомендують застосовувати каптоприл.

### ВСТУП

Системна склеродермія (ССД) — хронічне полісиндромне захворювання з характерним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легень, серця, нирок, травного тракту) і такими поширеними вазоспастичними порушеннями, як синдром Рейно. ССД належить до групи системних захворювань сполучної тканини — колагенозів (Коваленко В.Н. і соавт., 1999). Н.Г. Гусєва (1995) виокремлює кілька періодів у вивченні ССД. У 30-ті роки ХХ сторіччя ССД вважали дерматологічним захворюванням, у 40–50-ті роки (з появою концепції колагенових хвороб) — терапевтичним захворюванням. Результати наступного етапу вивчення ССД, який, на думку Н.Г. Гусєвої, можна назвати патогенетичним, розкрили окремі механізми розвитку хвороби. Досліджували сполучнотканинний, імунний, генетичний, мікроциркуляторний та інші механізми. S.L. Strongwater і J.S. Stoff (1993) на основі ана-

лізу літератури наводять схему, що визначає можливу роль локального і системного ренінового механізмів у розвитку ураження тканин при склеродермії. Відповідно до цієї схеми синдром Рейно, який виникає на ранній стадії склеродермії, може зумовлювати підвищення активності локальної ренін-ангіотензинової системи (РАС). Це призводить до раннього ураження тканин, підвищення вмісту реніну та ангіотензину II в плазмі крові, що спричинює більш виражені порушення капілярної мережі, погіршенню кровопостачання з подальшим ураженням тканин, розвитком артеріальної гіпертензії, патології нирок та інших органів.

S. Gabriele та співавтори (2000) відводять важливу роль у патогенезі ССД перекисному окисленню ліпідів (ПОЛ), вживаючи термін «окисний стрес». У хворих на ССД із синдромом Рейно спостерігають часті епізоди гіпоксії з реперфузією, що супроводжуються порушенням функції ендотелію. Це призводить до зву-

ження просвіту судин, ішемії та утворення вільних радикалів, які зумовлюють ураження ендотелію, потовщення інтими та фіброз. Ішемія та реперфузія, на думку авторів, є найважливішими факторами, які зумовлюють «окисний стрес» та інактивацію антиоксидантних ферментів. Для ССД, що супроводжується синдромом Рейно, характерні зниження вмісту аскорбінової кислоти,  $\alpha$ -токоферолу і  $\beta$ -каротину, а також низький рівень селену. Це зниження антиоксидантного потенціалу підвищує чутливість організму до «окисного стресу» і спричинює розвиток уражень, опосередкованих вільними радикалами. Мета нашого дослідження — вивчення динаміки стану РАС і ПОЛ у процесі лікування хворих на ССД токоферолом та каптоприлом.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження були включені хворі на ССД, які отримували курс стаціонарного лікування в ревматологічному відділенні дорожньої клінічної лікарні м. Харкова.

Діагноз ССД встановлювали на основі критеріїв, розроблених Н.Г. Гусевою (1975).

Крім загальноприйнятих методів клінічного і лабораторного досліджень, визначали активність ПОЛ за вмістом малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові хворих спектрофотометричним методом, стану РАС за активністю реніну у плазмі крові (АРП), який визначали радіоімунним методом, та стану периферійної гемодинаміки — за даними реовазографії кистей рук.

Лікування хворих 1-ї групи проводили із застосуванням токоферолу, 2-ї — каптоприлу. В обох групах базовим препаратом був унітіол. Унітіол вводили внутрішньом'язово по 5 мл 5% водного розчину 1 раз на добу; токоферол у формі масляного розчину в капсулах призначали перорально у дозі 50 мг 2 рази на добу; каптоприл в таблетках — перорально по 25 мг 3 рази на добу. Тривалість лікування хворих обох груп становила 3 тиж.

До 1-ї групи ввійшли 22 хворих (21 жінка та 1 чоловік). Вік хворих становив у середньому  $45,9 \pm 2,1$  року, давність захворювання —  $11,9 \pm 1,8$  року.

У всіх хворих 1-ї групи діагностовано ССД II стадії, у 12 з них — I ступінь активності захворювання. Підгострий перебіг хвороби виявлено у 10, хронічний — у 13 хворих. Систолічний артеріальний тиск (САТ) у середньому становив  $104 \pm 2,1$  мм рт. ст.

До 2-ї групи ввійшли 20 хворих з артеріальним тиском (АТ) не нижче 120 мм рт. ст. Вік хворих 2-ї групи становив у середньому  $48,0 \pm 2,16$  року, тривалість захворювання —  $11,1 \pm 1,58$  років. У всіх хворих діагностовано ССД II стадії, у 10 з них — I ступеня активності, у 9 та 8 хворих відповідно — підгострий та хронічний перебіг хвороби. САТ у середньому становив  $132 \pm 3,3$  мм рт. ст.

У ході лікування 2 хворим відмінили прийом каптоприлу у зв'язку з розвитком побічних ефектів: загальної слабкості, запаморочення, дертя в горлі, зниження АТ від 120/80 мм рт. ст. до 100/60 мм рт. ст. Таким чином, курс лікування каптоприлом закінчили 18 хворих, усі — жінки.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих 1-ї групи вміст продуктів ПОЛ до лікування значно перевищував показник норми. Так, вміст МДА в сироватці крові хворих у середньому становив  $22,1 \pm 0,72$  ммоль/л порівняно з  $8,11 \pm 0,29$  ммоль/л у здорових осіб, тобто в 2,73 разу перевищував норму. Вміст ДК у хворих становив  $128,2 \pm 7,2$  ммоль/л порівняно з  $59,97 \pm 2,72$  ммоль/л у здорових осіб, що перевищувало норму в 2,14 разу.

Визначено статистично достовірне зниження показників ПОЛ, зумовлене прийомом унітіолу та токоферолу. Вміст МДА знизився до  $13,26 \pm 0,52$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), тобто на 40%. Вміст ДК у плазмі крові також знизився до  $70,51 \pm 6,71$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), тобто на 45%. Однак, незважаючи на значне зниження активності ПОЛ під впливом лікування, вміст МДА і ДК в сироватці крові хворих не досягла нормальних значень і перевищувала норму в 1,63 та в 1,2 разу відповідно.

Активність реніну у плазмі крові (АРП) у хворих 1-ї групи до початку лікування коливалась у межах від 0,09 до 8,6 нг/мл на 1 год, що в середньому становило  $2,78 \pm 0,6$  нг/мл на 1 год, тобто на 44% вище верхньої межі норми. АРП перевищувала норму у 12 (54,5%) хворих. Лікування токоферолом зумовило зниження АРП у хворих до  $2,24 \pm 0,43$  нг/мл на 1 год ( $p > 0,05$ ), причому кількість хворих з підвищеною АРП зменшилась до 18,2%, а частка хворих з нормальним значенням АРП збільшилась на 27,3%.

Серед показників реовазографії у хворих до лікування найбільш характерним було підвищення тону судин регіонарних судин середнього і дрібного калібрів. Його величина становила  $9,2 \pm 1,31$ , перевищуючи верхню межу норми в 1,5 разу.

Внаслідок лікування тону судин середнього і дрібного калібрів хворих знизився з  $9,2 \pm 1,3$  до  $7 \pm 1,12$  ( $p > 0,05$ ), тобто на 23,9%. Однак і після цього він залишався дещо вищим за норму у 80% хворих і лише у 3 хворих відбулася нормалізація цього показника. Більш виражене зниження виявлено у пацієнтів з давністю захворювання до 4 років.

Стан ПОЛ у всіх хворих 2-ї, як і 1-ї групи, характеризувався підвищеною активністю. Так, вміст МДА в сироватці крові хворих до лікування становив  $28,6 \pm 0,9$  ммоль/л, а ДК —  $143 \pm 3,2$  ммоль/л. Після лікування вміст МДА знизився до  $18,3 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), тобто на 36%. Вміст ДК знизився на 41,6% від вихідної вели-

чини ( $p < 0,001$ ) і становив в середньому  $83,5 \pm 2,8$  ммоль/л. Проте і після лікування показники ПОЛ не нормалізувались, їх рівень суттєво перевищував норму: МДА — у 2,2, ДК — у 1,4 разу.

АРП у хворих 2-ї групи до початку лікування коливалася в межах від 0,16 до 8,21 нг/мл на 1 год, що в середньому становила  $2,27 \pm 0,5$  нг/мл на 1 год і була вище норми. У 50% хворих цей показник перевищував верхню межу норми.

Після лікування АРП знизилася до  $1,32 \pm 0,34$  нг/мл на 1 год, тобто була в межах норми. В результаті лікування частка хворих з нормальною величиною АРП зросла на 41%.

Тонус регіонарних судин середнього і дрібного калібрів у хворих до лікування становив у середньому  $11,2 \pm 0,91$ . Внаслідок лікування каптоприлом та унітіолом цей показник знизився до  $6,6 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ), тобто на 41,1%, однак не досяг норми.

Отримані результати свідчать про здатність застосованих препаратів позитивно впливати на патогенетичні механізми ССД. Найбільш значущим ефектом лікування токоферолом було зниження активності процесів ПОЛ. Цей ефект закономірний, оскільки препарат є сильним антиоксидантом (Packer L., 1991).

Зниження тонузу регіонарних судин середнього і дрібного калібрів на 23,9%, очевидно, також стало результатом антиоксидантної дії токоферолу. Відомо, що окислені ліпопротеїди низької щільності зумовлюють підвищення тонузу судин (Kugiyama K., 1990).

Дія каптоприлу на тонус регіонарних судин середнього і дрібного калібрів була більш вираженою, ніж токоферолу (зниження показника тонузу на 41,1% порівняно з 23,9% відповідно).

Очевидно, цей ефект зумовлений впливом каптоприлу на локальну РАС. На сьогодні відомо про існування такої системи у багатьох органах і тканинах (Swales J.D., Samani N.J., 1989), у тому числі в серці та судинах (Unger T., Gohlke P., 1990). Крім того, гемодинамічному ефекту каптоприлу сприяє його здатність підвищувати вміст ендogenous вазодилаторного фактора — радикініну — за рахунок зменшення його розпаду (Danckwardt L. et al., 1990). Каптоприл, як і інші інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що містять сульфгідрильні групи, здатний інактивувати вільні кисневі радикали. Однак ефект каптоприлу слабший порівняно з відомими антиоксидантами (Westlin W., Mullane K., 1998).

Істотне зниження активності ПОЛ під впливом лікування каптоприлом є ще одним важливим результатом, що, безумовно, сприяло поліпшенню гемодинаміки та функції органів і тканин, а також нормалізації АРП у більшості хворих. Незважаючи на ефективність комбінованої терапії унітіолом і каптоприлом хворих на ССД, застосування останнього потребує

обережності, особливо у хворих з невисоким АТ.

Відомо, що інгібітори АПФ, крім значного зниження АТ, можуть спричинювати й інші побічні ефекти. Є повідомлення про ниркову недостатність у хворих з реноваскулярним захворюванням, яких лікували каптоприлом (Farrow P.K., Wilkinson R., 1979).

Результати експериментів, проведених на тваринах, підтвердили можливість розвитку нефроангіосклерозу, ішемії нирок і гломерулосклерозу під впливом інгібіторів АПФ (Michel J.B. та співавт., 1987).

J. Menard та співавтори (1993) вважають, що в разі необхідності тривалого медикаментозного лікування реноваскулярної патології інгібітори АПФ не слід розглядати як препарати першої лінії.

## ВИСНОВКИ

Результати вивчення ПОЛ і РАС у хворих на ССД до лікування та їх динаміки під впливом лікування свідчать про те, що важливими ланками патогенезу ССД є порушення в системі ПОЛ і РАС.

Антиоксидант токоферол — один із ефективних препаратів патогенетичної терапії хворих на ССД, який суттєво знижує активність процесів ПОЛ і рекомендований як обов'язковий компонент комплексного лікування ССД.

Інгібітор АПФ каптоприл — високоефективний препарат патогенетичної терапії хворих на ССД, який істотно знижує активність процесів ПОЛ, сприяє нормалізації РАС у значній частині хворих та більш суттєво знижує тонус регіонарних судин середнього і дрібного калібрів, ніж токоферол.

Застосування каптоприлу в терапії ССД потребує диференційованого підходу з урахуванням рівня АТ. Хворим з низьким АТ доцільно уникати застосування каптоприлу.

## ЛІТЕРАТУРА

- Гусева Н.Г. (1975) Системная склеродермия. Медицина, Москва, 271с.
- Гусева Н.Г. (1995) Эволюция представлений о системной склеродермии. Терапевт. арх., 67(5): 50–53.
- Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Латогуз И.К. (1999) Диагностика и лечение ревматических болезней. Основа, Харьков, 288 с.
- Danckwardt L., Shimizu I., Blunner G., Rettig K., Unger T. (1990) Converting enzyme inhibition in kinin-deficient brown Norway rat. Hypertension, 16: 429–435.
- Farrow P.K., Wilkinson R. (1979) Reversible renal failure during treatment with captopril. Br. Med. J., 1: 1680.
- Gabriele S., Alberto P., Sergio G., Fernanda F., Marco M.C. (2000) Emerging potentials for antioxidant therapy as a new approach to the treatment of systemic sclerosis. Toxicology, 155(1–3): 1–15.
- Kugiyama K., Kerns S.A., Morrisett J.D., Roberts R., Henry P.D. (1990) Impairment of endothelium-dependent relaxation by lysolecitin in modified lowdensity lipoproteins. Nature, 344: 160–162.
- Menard J., Michael J.B., Ploum P.-F. (1993) A cautious view of the value of angiotensin-converting enzyme inhibition in renovascular disease. In: J. Ian, S. Robertson, M.G. Nicholls (Eds.) The renin-angiotensin system. Vol. 2, Chapter 89, Merck Sharp and Dohme, London, New York, pp. 1–9.

Michel J.B., Nochy D., Choudat L., Dussaule J.C., Philippe M., Chastang C., Corvol P., Menard J. (1987) Consequence of renal morphologic damage induced by inhibition of converting enzyme in rat renovascular hypertension. *Lab. Invest.*, 57: 402–411.

Packer L. (1991) Protective role of vitamin E in biological systems *AM. J. Clin. Nutr.*, 53(Suppl.): 10503–10558.

Strongwater S.L., Stoff J.S. (1993) The renin-angiotensin system in connective tissue disorders In: J. Ian, S. Robertson, M.G. Nicholls (Eds.) *The renin-angiotensin system*. Vol. 2, Chapter 79, Merck Sharp and Dohme, London, New York, pp. 1–10.

Swales J.D., Samani N.J. (1989) Localisation and physiological effects of tissue renin-angiotensin systems. *J. Hum. Hypertens.*, 3(Suppl. 1): 71–77.

Unger T., Gohlke P. (1990) Tissue renin-angiotensin system in the heart and vasculature; Possible involvement in the cardiovascular action of converting enzyme inhibitors *Am. J. Cardiol.*, 65: 3–101.

Westlin W., Mullane K. (1998) Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation*, 77(Suppl. 1): 130–139.

### ВЛИЯНИЕ ТОКОФЕРОЛА И КАПТОПРИЛА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

*Е.В. Луковская*

**Резюме.** Изложены результаты динамики интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния ренин-ангиотензиновой системы (РАС) под влиянием лечения больных системной склеродермией (ССД) токоферолом и каптоприлом в сочетании с базовым препаратом унитиолом.

Исследования проведены в 2 группах больных ССД, у которых определяли активность ПОЛ по содержанию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови спектрофотометрическим методом, активность РАС — по активности ренина в плазме крови (АРП) радиоиммунным методом и состояние периферической гемодинамики — по данным реовазографии кистей рук. По результатам изучения ПОЛ и РАС у больных ССД в динамике лечения сделан вывод об участии этой системы в патогенезе ССД.

У больных ССД, принимавших токоферол, определяли существенное снижение активности ПОЛ, незначительное снижение активности РАС и тонус периферических сосудов, что дало основание рекомендовать препарат как обязательный компонент комплексной терапии ССД. У больных ССД, принимавших каптоприл, обнаружено существенное снижение активности процессов

ПОЛ, нормализацию РАС у значительной части больных и существенное снижение тонуса регионарных сосудов среднего и мелкого калибров. Применение каптоприла как высокоэффективного препарата патогенетической терапии ССД требует дифференцированного подхода с учетом уровня артериального давления. Больным с низким артериальным давлением не рекомендуют применять каптоприл.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, перекисное окисление липидов, активность ренина плазмы крови, тонус сосудов, токоферол, каптоприл, унитиол.

### THE INFLUENCE TOCOPHEROL AND CAPTOPRIL ON PEROXYDATIVE LIPID OXIDATION AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN SCLERODERMA PATIENTS

*O.V. Lukovska*

**Summary.** Peroxidative oxidation of lipids (POL) and renin-angiotensin system (RAS) were studied in 2 groups of patients with systemic sclerosis (SS) treated with tocopherol and captopril. In both groups unithiolium was used as a drug of base therapy. Malonic dialdehyde and dienic conjugates assessed by spectrophotometry were indicators of POL. The activity of RAS was evaluated by radioimmune measurement of plasma renin activity (PRA). Peripheral vascular tone was studied by rheovasography.

Data obtained proved the role of POL and RAS disturbances in pathogenesis of SS. The treatment with tocopherol resulted in pronounced decrease of POL and slight changes in RAS and vascular tone. Captopril caused significant decrease in POL and vascular tone, and facilitated normalization of RAS in the most of the patients. Both drugs are considered to be the components of pathogenesis-based therapy of SS. It is recommended to avoid captopril administration in SS patients with low blood pressure.

**Key words:** peroxidative oxidation of lipids, renin-angiotensin system, systemic sclerosis, vascular tone, tocopherol, captopril, unithiolium.

#### Адреса для листування:

Луковська Олена Володимирівна  
61022, Харків, просп. Леніна, 4  
Харківський державний медичний університет,  
кафедра внутрішніх хвороб, ЛФК і СМ

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Характеристика реактивності антинуклеарних антител у больных системним склерозом і їх родственных

Harvey G., Black C., Maddison P., McHugh N. (1997) Characterization of antinuclear antibody reactivity in patients with systemic sclerosis and their relatives. *J. Rheumatol.*, 3: 477–484.

Исследовали реактивность антинуклеарных антител (АНА) у больных системным склерозом

(СС) и их родственников. Определение АНА проводили с помощью методов иммунофлюоресценции (ИФ) и иммунопреципитации (ИП). Методом ИФ реактивность АНА обнаружена у 40,3% больных СС, у 15,3% родственников и 16,7% супругов. С помощью метода ИП было выявлено, что реактивность АНА, обусловленная с СС, наблюдается только у больных СС. Метод специфичен для диагностики СС.