

Є.Х. Заремба
О.О. Зімба

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТИЗМ ІЗ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Ключові слова: ревматизм,
недиференційована
дисплазія сполучної тканини,
ендотелін-1, ендотеліальна
дисфункція.

Резюме. Обстежено 110 хворих на ревматизм з різним ступенем вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини. У всіх пацієнтів виявлено підвищення концентрації ендотеліну-1 у плазмі крові. Встановлено залежність між ступенем тяжкості недиференційованої дисплазії сполучної тканини та концентрацією ендотеліну-1. Чим тяжча дисплазія сполучної тканини, тим вищий рівень ендотеліну-1 і, відповідно, вищий ступінь дисфункції ендотелію судин.

ВСТУП

У наукових працях наявні відомості про ендотеліальну дисфункцію в осіб із дисплазією сполучної тканини. При системній дисплазії сполучної тканини нерідко виявляють виражену структурну та функціональну неповноцінність субендотеліального екстрацелюлярного матриксу, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (Яковлев В.М. і соавт., 2002). У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з дисплазією сполучної тканини діагностують більш виражені порушення функціонального стану ендотелію, ніж при артеріальній гіпертензії без дисплазії сполучної тканини (Николаев К.Ю. і соавт., 2005).

При обстеженні 74 дітей з проявами дисплазії сполучної тканини у вигляді різних форм мікроаномалій розвитку серця (пролапсу мітрального та трикуспідального клапанів, міксоматозної дегенерації стулок мітрального клапана, аномальних хорд лівого шлуночка серця, ідіопатичної дилатації легеневої артерії та кореня аорти, аневризми синуса Вальсальві та міжшлуночкової перетинки) виявлено підвищення рівня ендотеліну-1 порівняно з контрольною групою (Синоверська О.Б., 2006).

Як встановлено, вираженість субклінічного перебігу ендотеліальної дисфункції при різних кардіальних проявах дисплазії сполучної тканини корелює з розповсюдженістю диспластичних змін. Плазмові маркери ендотеліальної дисфункції, що свідчать про порушення регуляції судинно-тромбоцитарного гомеостазу, виявлені у випадках множинних малих аномалій серця і міксоматозній дегенерації пролабуєчого мітрального клапана (Яковлев В.М., Гладких Н.Н., 2005; Гладких Н.Н., 2006а). У цих хворих діагностують найбільш виражені відхилення показників обміну сполучної тканини (Одинець Ю.В., Панфилова Е.А., 2005).

При обстеженні 120 пацієнтів віком 18–32 роки з ехокардіографічно верифікованими малими аномаліями серця в рамках недиференційованої дисплазії сполучної тканини виявлені зміни цитокінового профілю у вигляді підвищення рівнів FGF-b (основного фактора росту фібробластів), інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , зниження вмісту фактора некрозу пухлин (ФНП)- α в си-

роватці крові та інтерферону (ІФН)- γ . Максимально виражені зміни встановлені у разі множинних малих аномалій серця, міксоматозної дегенерації пролабуєчого мітрального клапана, мітральної регургітації, що перевищує І ступінь (Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2007). Підвищення продукції ростових пептидів, в тому числі FGF-b, як відомо, лежить в основі судинного ремоделювання, пошкодження структури судини, що підвищує ступінь вазоконстрикції у відповідь на вплив нейрогормонів (Perine C.J. at al., 1998). Підвищення у пацієнтів із малими аномаліями серця концентрації ІЛ-1 β свідчить про активацію процесів синтезу та розпаду колагену (Diaz A. at al., 1990), індукцію продукції ендотеліну та пригнічення конституціональної NO-синтетази (Саложин К.В. і соавт., 1992). ІФН- γ , як і ФНП- α , є активатором індукованої форми оксиду азоту, відповідно, знижена експресія обох цитокінів може порушувати механізми ендотеліалезалежної вазодилатації (Nyzhegorodtseva O., 2003; Balligand J.L. at al., 1995). Ростостимулюючі та прокоагулянтні ефекти високих концентрацій FGF-b та ІЛ-1 β в сироватці крові у пацієнтів з малими аномаліями серця на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини поєднуються з підвищенням рівня ендотеліну-1, зниженням активності фактора Віллебранда і порушенням простагліцин-тромбоксанового балансу як прояву субклінічного перебігу ендотеліальної дисфункції (Яковлев В.М., Гладких Н.Н., 2005; Гладких Н.Н., 2006б). Визначення цитокінового профілю (FGF-b, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІФН- γ) пропонується для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень при ендотеліальній дисфункції у пацієнтів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини (Ягода А.В., Гладких Н.Н., 2007).

За даними Н.Н. Гладких (2006б), при обстеженні 12 хворих із синдромом Марфана виявлено зниження колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, активності фактора Віллебранда, підвищення вмісту ендотеліну-1 і зниження 6-кето-простагландину F1 α , що свідчить про наявність сформованої ендотеліально-тромбоцитарної дисфункції.

Загальновідомо, що при ревматизмі уражується сполучна тканина не тільки серця, але й судин.

Ревматичний процес найчастіше вражає артерії — ревматичний артеріїт і може охоплювати окремо або одночасно всі шари стінок судин. Ураження судин характеризується як специфічними продуктивними змінами, які супроводжуються розвитком типових ашоф-талалаєвських гранулом, так і неспецифічними ексудативними процесами, які здійснюють значний вплив на перебіг захворювання (Кораллов С., 1974). При обстеженні 1300 хворих на ревматизм у 635 осіб виявлено ревматичний васкуліт різної локалізації (Кравцова А.И., 1999). Частота ураження судин була такою: коронарних — 34,6%, церебральних — 14,1%, легеневих — 7,6%, шлунково-кишкового тракту — 3,0%, печінки — 2,3%, підшлункової залози — 0,5%, нирок — 5,5%, селезінки — 0,7%, периферичних судин — 2,1%, інших судин — 1,5%.

Таким чином, дисплазія сполучної тканини та ревматизм характеризуються порушенням структури і функції судин, включаючи ендотелій судинного русла. За даними Є.Х. Заремби, О.О. Зімби (2008), дисплазія сполучної тканини наявна у 93,6% хворих на ревматизм і є фактором ризику розвитку цього захворювання. Їх поєднання може посилювати ураження судин, сприяти тяжкому перебігу ревматичного васкуліту, розвитку раннього атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень. У літературі відсутні відомості про ступінь ендотеліальної дисфункції у хворих на ревматизм залежно від вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Мета роботи — дослідити функціональний стан ендотелію у хворих на ревматизм залежно від вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 110 хворих на ревматизм, серед яких 46 (41,8%) чоловіків і 64 (58,2%) жінки віком від 17 до 42 років. Критеріями виключення із дослідження були супутні серцево-судинні захворювання, зокрема артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність II–III стадії, гострі та хронічні запальні процеси, тютюнопаління, які, як правило, супроводжуються порушенням ендотеліальної функції.

Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб віком від 17 до 40 років.

Для визначення ендотеліальної функції в обох групах хворих досліджували рівень ендотеліну-1 у плазмі крові. Проводили забір венозної крові у кількості 3 мл у пробірку з антикоагулянтном ЕДТА (етилендіамінтетраоцтова кислота) після 12 год голодування хворих. Пробірку з кров'ю зразу ставили на лід з подальшим центрифугуванням. Відібрану плазму крові зберігали при температурі -70°C . Ендотелін-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору фірми «Biomedica» для кількісного визначення ендотеліну-1 шляхом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ендотеліну-1 у плазмі крові людини з антикоагулянтном ЕДТА становлять 0,0–0,3 фмоль/мл.

Для діагностики зовнішніх ознак дисплазії сполучної тканини застосовували спеціальну методiku (Кадурина Т.И., Горбунова В. Н., 2009), яка включає оцінку

фізичного розвитку (будова тіла, масо-зростовий показник), дослідження клінічних проявів скелетних аномалій (доліхоморфії, доліхостеномелії, арахнодактилії, деформацій грудної клітки, плоскостопості, патології хребта, щелепно-лицьового дисморфізму), оцінку стану шкіри, м'язів, суглобів (гіпермобільність суглобів).

Виявлені зовнішні ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини та стигми дизембріогенезу оцінювали за допомогою таблиці діагностичних коефіцієнтів (Яковлев В.М., Вікторова І.А., 1992). При досягненні діагностичного порогу +21 робили висновок про наявність дисплазії сполучної тканини та необхідність ретельного обстеження внутрішніх органів для виявлення її внутрішніх ознак.

Внутрішні фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини виявляли за допомогою ультразвукового обстеження внутрішніх органів (серця, нирок, жовчного міхура, жіночих статевих органів), рентгенографії хребта, консультацій офтальмолога та стоматолога.

Для оцінки ступеня вираженості дисплазії сполучної тканини використовували таблиці значимості клінічних маркерів (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними проведеного дослідження у хворих на ревматизм виявлено підвищений рівень ендотеліну-1 порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$). Рівень підвищення ендотеліну-1 залежав від ступеня вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини (рисунок).

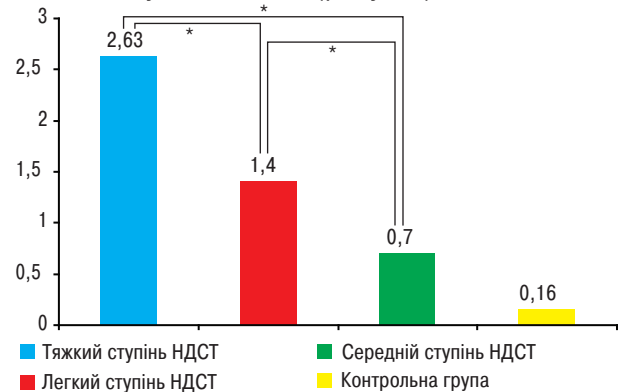


Рисунок. Показники ендотеліну-1 (фмоль/мл) у плазмі крові хворих на ревматизм залежно від ступеня тяжкості недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). * $p < 0,01$

У хворих на ревматизм із тяжким ступенем недиференційованої дисплазії сполучної тканини середнє значення ендотеліну-1 у плазмі крові становило $2,63 \pm 0,59$ фмоль/мл, що достовірно перевищувало ($p < 0,01$) показники хворих із середнім та легким ступенем дисплазії сполучної тканини, у яких рівень ендотеліну-1 становив $1,40 \pm 0,37$ та $0,7 \pm 0,21$ фмоль/мл відповідно. У хворих на ревматизм середнього ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини рівень ендотеліну-1 був достовірно вищим, ніж у хворих на ревматизм легкого ступеня недиференційованої дисплазії сполучної тканини ($p < 0,01$).

Шляхом кореляційного аналізу доведено наявність достовірного прямого сильного зв'язку між

ступенем тяжкості недиференційованої дисплазії сполучної тканини та кількістю ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на ревматизм ($r=0,82$; $p<0,01$).

Отже, чим більше виражена недиференційована дисплазія сполучної тканини, тим вища концентрація ендотеліну-1 і, відповідно, вищий рівень дисфункції ендотелію судин.

ВИСНОВКИ

1. У патогенезі дисфункції ендотелію судин у хворих на ревматизм відіграють роль як ревматичний васкуліт, так і наявність дисплазії сполучної тканини судинної стінки.

2. Вираженість недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих на ревматизм впливає на характер ендотеліальної дисфункції. Чим тяжча дисплазія сполучної тканини, тим вища концентрація ендотеліну-1 у плазмі крові хворого на ревматизм, що свідчить про більш виражене порушення функції ендотелію судин.

3. Порушення функції ендотелію судин у хворих на ревматизм із дисплазією сполучної тканини сприяє тяжчому перебігу ревматичного васкуліту, розвитку раннього атеросклерозу та серцево-судинних, тромботичних ускладнень, що потребує проведення заходів, спрямованих на покращення функції ендотелію.

ЛІТЕРАТУРА

Гладких Н.Н. (2006а) Уровень Эндотелина-1 у пациентов с малыми аномалиями сердца. В кн.: Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации. Материалы 1-го Национального конгресса терапевтов, 2006, Москва, с. 45.

Гладких Н.Н. (2006б) Эндотелиально-тромбоцитарная дисфункция у больных с синдромом Марфана. В кн.: Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации. Материалы 1-го Национального конгресса терапевтов, 2006, Москва, с. 65.

Заремба Є.Х., Зімба О.О. (2008) Значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку ревматизму. Укр. ревматол. журн., 1: 73–75.

Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. (2009) Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 704 с.

Кораллов С. (1974) Ревматизм в детском возрасте. Медицина и физкультура, София, с. 192–199.

Кравцова А.И. (1999) Ревматизм: клиника и дифференциальная диагностика поражения сосудов. Высшая школа, Минск, 191 с.

Одинец Ю.В., Панфилова Е.А. (2005) Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии, 5: 28–31.

Николаев К.Ю., Попова Л.В., Пархоменко Е.И., Николаева А.А. (2005) Реактивность сосудов микроциркуляторного русла на эндотелийзависимые вазоактивные вещества при сочетании артериальной гипертензии с дисплазией соединительной ткани. В кн.: Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани. Материалы 1-й Всерос. науч.-практ. конф., Омск, с. 115–118.

Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. (1992) Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии. Тер. архив, 3: 150–156.

Синоверська О.Б. (2006) Реакція на неспецифічний стрес як маркер ендотеліальної дисфункції у дітей з мікроаномаліями розвитку серця. Перинатологія і педиатрія, 1(25): 114–119.

Ягода А.В., Гладких Н.Н. (2007) Цитокины при малых аномалиях сердца: роль в формировании эндотелиальной дисфункции. Клини. медицина, 7: 31–34.

Яковлев А.В., Гладких Н.Н. (2005) Малые аномалии сердца. Ставрополь, 180 с.

Яковлев В.М., Готов А.В., Миневич О.Л. (2002) Эндотелиальная дисфункция при дисплазии соединительной ткани. В кн.: Дисплазия соединительной ткани. Материалы симпозиума, 2002, Омск, с. 57–61.

Яковлев В.М., Викторова И.А. (1992) Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани. В кн.: Дисплазия соединительной ткани. Тезисы второго регионального симпозиума, 1992, Омск, с. 19–27.

Balligand J.L., Ungureanu-Longrois D., Simmons W.W. (1995) Induction of NO synthase in rat cardiac microvascular endothelial cells by IL-1 beta and IFN-gamma. Am. J. Physiol., 268: 1293–1303.

Diaz A., Munoz E., Johnston A. (1990) Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. Ann. Rev. Biochem., 59: 783.

Nyzhegorodtseva O. (2003) Basal nitric oxide production and tumor necrosis factor-alpha on hypertension. J. Hypertens., 21(4): 135–139.

Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. (1998) Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. Florida, 300 p.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.Ф. Заремба, Е.А. Зімба

Резюме. *Обследовано 110 больных ревматизмом с различной степенью недифференцированной дисплазии соединительной ткани. У всех пациентов выявлено повышение концентрации эндотелина-1 в плазме крови. Выявлена зависимость между степенью тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани и концентрацией эндотелина-1. Чем тяжелее дисплазия соединительной ткани, тем выше уровень эндотелина-1 и, соответственно, выше степень дисфункции эндотелия сосудов.*

Ключевые слова: ревматизм, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATISM AND UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Y.H. Zaremba, O.O. Zimba

Summary. *110 patients with rheumatism and various degrees of the undifferentiated connective tissue dysplasia were assessed. Elevation of the endothelin-1 plasma level was registered. Correlation between severity degree of the undifferentiated connective tissue dysplasia and endothelin-1 level was established. The more severe is the connective tissue dysplasia the higher the endothelin-1 level is and consequently the higher the degree of vascular endothelial dysfunction is.*

Key words: rheumatism, undifferentiated connective tissue dysplasia, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Адреса для листування:

Заремба Євгенія Хомівна
79014, Львів, вул. Копальна, 4А
E-mail: olenazimba@ukr.net