

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Проф. Л. А. БОЛОТНАЯ, Н. Н. ХАУСТОВА

CORRECTION OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN LIMITED SCLERODERMA

L. A. BOLOTNAYA, N. N. KHAUSTOVA

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Изучено действие гиполипидемического препарата симвастатина на состояние сосудистого эндотелия и липидного спектра крови при ограниченной склеродермии. Показано, что применение симвастатина в комплексном лечении дерматоза способствовало улучшению клинического течения болезни и позволило нормализовать большинство лабораторных показателей. Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической обоснованности и перспективности применения статинов в лечении ограниченной склеродермии.

Ключевые слова: ограниченная склеродермия, гиполипидемическая терапия, симвастатин.

The effect of hypolipidemia drug Simvastatin on the state of the vascular endothelium and blood lipids in limited scleroderma was studied. The use of Simvastatin in complex treatment of the disease is shown to improve the clinical course of the disease and to allow normalization of the majority of laboratory parameters. The obtained findings suggest pathogenetic substantiation of statins administration in treatment of organic scleroderma.

Key words: limited scleroderma, hypolipidemic therapy, Simvastatin.

Важным звеном патогенеза и морфогенеза склеродермии (СД) являются нарушения микроциркуляции, представленные вазоспастическими реакциями и поражением микроваскулярных структур по типу облитерирующего эндартериолита, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, утолщением стенки и сужением сосудов, микротромбозами, а также периваскулярной и тканевой инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами [1–3]. Микроциркуляторное русло играет роль органа-мишени, где происходит контакт с повреждающим фактором и развиваются патологические процессы.

Сосудистый эндотелий является высокоспециализированным метаболически активным монослоем выстилающих сосуды клеток. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Эндотелиальные клетки, специфически реагируя на различные молекулярные сигналы, выполняют разнообразные функции, в том числе селективную, транспортную и барьерную, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы свертывания и агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные процессы [4, 5]. Именно клетки эндотелия сосудов первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, циркулирующими иммунными комплексами, гиперхолестеринемией, высоким гидро-

статическим давлением и т. д. Все эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, как эндокринного органа, и ускоренному развитию ангиопатий. Активация и/или повреждение эндотелиальных клеток сосудов, по-видимому, играет роль и в развитии иммунных, соединительнотканых реакций, а также клинических проявлений системной и ограниченной СД (ОСД).

Сосудистые расстройства при ОСД могут усугубляться нарушениями метаболизма холестерина и повышенной атерогенностью сыворотки крови больных [6]. Атеросклеротический процесс сегодня рассматривается как своеобразная форма хронического аутоиммунного воспаления сосудов и один из факторов риска развития дисфункции эндотелия. Маркером повреждения эндотелиальных клеток является повышение в крови уровня фактора фон Виллебранда (ФВ). В свою очередь активация сосудистого эндотелия, связанная с развитием воспаления, сопровождается гиперэкспрессией межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) [1, 7, 8].

Известна способность некоторых препаратов, корригирующих липидный обмен, оказывать влияние на состояние сосудистого эндотелия и восстанавливать нарушенную эндотелийзависимую вазорелаксацию [4, 9]. С точки зрения эффективности и безопасности, сочетающихся с хорошей переносимостью, в том числе и при длительном использовании, представляют интерес статины — ингибиторы 3-гидроксил-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, обладающие гиполипидемиче-

ским действием. Одним из представителей этого класса является симвастатин, который блокирует синтез холестерина в гепатоцитах на стадии образования мевалоновой кислоты, сопровождающийся увеличением количества рецепторов к липопротеинам низкой плотности, активным захватом ими липопротеинов низкой и очень низкой плотности из плазмы крови [10–12].

Целью настоящего исследования явилось изучение у больных ОСД клинической эффективности препарата симвастатин-КМП состояния сосудистого эндотелия и липидного профиля крови в процессе лечения этим препаратом.

Под наблюдением находились 26 больных ОСД (10 мужчин и 16 женщин) в возрасте 45–72 лет с давностью заболевания от 2 до 10 лет. Бляшечная форма дерматоза была диагностирована у 18, поверхностные формы (атрофодермия Пазини-Пьерини, склероатрофический лишай Цумбуша) – у 8 пациентов. Прогрессирующее течение дерматоза отмечалась у 19 больных. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) были выявлены у 17 (65,4%) человек.

Симвастатин-КМП назначали по 1 таблетке (20 мг) в сутки вечером (во время еды) на фоне базисной терапии (вазоактивные средства, антиоксиданты, препараты тканевой терапии, витамины) на протяжении 4 нед. В случае необходимости через 1 мес дозу корригировали. Всем больным в процессе лечения проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня ФВ, ICAM-1, липидного спектра, трансминаз.

Уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом. Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по фор-

муле Фридрихальда. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле: $OXC - XС ЛПВП / XС ЛПНП$. Фенотипирование гиперлипидемий проводили согласно классификации дислипидемий (ДЛП) (D. Fredrickson et al., 1970, цит. по [13]). Уровень ФВ в плазме крови определяли методом микрореакции преципитации тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина с использованием реактивов фирмы Ренам (Россия), содержание растворимой ICAM-1 в сыворотке крови – иммунофлюоресцентным методом при помощи реактивов «ОТК Сорбент» (Россия).

В качестве контрольной группы были обследованы 20 практически здоровых людей соответствующего возраста и пола.

Математический анализ полученных результатов проводили с использованием параметрического критерия *t* Стьюдента и непараметрических критериев Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса [14].

У больных ОСД мужчин и женщин до лечения (табл. 1) было установлено резкое увеличение содержания ФВ и ICAM-1 в крови ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Изменения липидного спектра крови при ОСД характеризовались повышением уровня ОХС ($p < 0,01$), ХС ЛПНП ($p < 0,01$), ХС ЛПОНП и ТГ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,01$), уменьшением ХС ЛПВП ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Индивидуальный анализ показателей липидного профиля крови больных ОСД позволил выделить два типа ДЛП: Па тип – у 6 пациентов (2 мужчин и 4 женщины), Пб тип – у 12 больных (4 мужчин и 8 женщин).

Показатели состояния сосудистого эндотелия, липидно-белкового спектра крови оценивались в зависимости от клинической формы и активности склеродермического процесса. Сопоставление лабораторных параметров у больных с различными формами дерматоза выявило тенденцию к более высокому содержанию ФВ, ICAM-1, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ при бляшечной форме по сравнению

Таблица 1

Уровень ФВ, ICAM-1, липидов и липопротеидов крови (M±δ) у больных ограниченной склеродермией до лечения

Показатель	Больные ОСД		Контрольная группа	
	мужчины, n = 10	женщины, n = 16	мужчины, n = 10	женщины, n = 10
ФВ, %	215,4±42,6**	260,6±55,4**	100,0±30,8	108,2±31,6
ICAM-1, %	9,60±2,10**	12,31±3,45**	3,36±0,62	3,99±0,73
ОХС, ммоль/л	8,11±0,87**	8,82±1,08**	4,90±0,83	5,30±0,92
ХС ЛПВП, «	1,16±0,24*	1,26±0,27*	1,45±0,19	1,61±0,22
ХС ЛПНП, «	5,95±0,67**	6,57±0,62**	2,61±0,45	3,38±0,54
ХС ЛПОНП, «	0,99±0,18*	0,92±0,18	0,61±0,19	0,74±0,25
ТГ, «	2,29±0,58*	2,01±0,26	1,36±0,21	1,62±0,23
ИА, ед.	6,02±1,63**	6,00±0,53**	2,38±0,42	2,29±0,37

Примечание. Отличия между показателями у больных и лиц контрольной группы достоверны * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$. То же в табл. 2.

с поверхностными формами заболевания. При наличии признаков активности дерматоза относительно показателей у больных с неактивными проявлениями ОСД достоверно повышался уровень ФВ, ICAM-1, ИА и уменьшался — ХС ЛПВП.

Дисфункция эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, лежащих в основе сосудистой патологии при заболеваниях человека. Исследование уровня ФВ и ICAM-1 в крови больных выявило нарушение состояния эндотелия сосудов и процессов адгезии, свидетельствующее об активации эндотелиальных клеток, фибробластов, лейкоцитов у больных ОСД. Высвобождение ФВ из эндотелия, экспрессия ICAM-1 на фибробластах, лейкоцитах, эндотелиальных клетках индуцируется различными провоспалительными стимулами, например, интерлейкином 1, свободными радикалами, окисленными липопротеинами низкой плотности и пр. [8].

Характерной особенностью липидно-белкового спектра крови больных ОСД оказалось увеличение содержания ХС ЛПНП, имеющего высокую атерогенность и подвергающегося в первую очередь процессам перекисного окисления липидов. Окисленный ХС ЛПНП более активно кумулируется в макрофагах атеросклеротических бляшек, вызывает их трансформацию в пенистые клетки и индуцирует повреждение сосудистого эндотелия [13]. Выявленное у больных относительное уменьшение содержания ХС ЛПВП также способствует накоплению ХС в сыворотке крови и тканях в связи с его недостаточным обратным транспортом из плазматических мембран и поверхности богатых ТГ липопротеинов. Сдвиги в системе транспорта ХС усиливают дисфункцию эндотелия, возникающую, возможно, первично вследствие иммунных расстройств. Показано, что одной из причин изменения функций и структуры эндотелиальных клеток при системной форме СД является взаимодействие цитотоксических субти-

пов Т-лимфоцитов с эндотелием вследствие нарушения процессов адгезии как важного компонента иммунопатогенеза [15].

Использование в комплексном лечении симвастатина оказывало благоприятное влияние на общее состояние больных и клиническое течение ОСД. Оно выражалось уменьшением частоты приступов стенокардии, исчезновением или побледнением сиреневой каймы вокруг высыпаний, уменьшением плотности и размеров бляшек, исчезновением субъективных ощущений у 24 больных. Значительное улучшение течения дерматоза было отмечено у 17 (65,4%), улучшение у 7 (26,9%), отсутствие эффекта — у 2 (7,7%) пациентов. Все больные хорошо переносили препарат, изменений биохимических показателей крови не было выявлено.

Применение в комплексной терапии ОСД симвастатина приводило к положительным изменениям лабораторных показателей (табл. 2).

В процессе терапии симвастатином у больных ОСД происходило значительное снижение уровня ФВ и ICAM-1 (у мужчин соответственно на 41,6 и 52,3%, у женщин — на 45,2 и 53,6%) по отношению к содержанию до лечения. Отмечены позитивные сдвиги и со стороны липидно-белкового состава крови — снизилось содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ИА у мужчин на 33,4, 43,2, 22,1 и 43,7%; у женщин — на 19,6, 24,0, 18,5 и 29,2%. Уровень ХС ЛПВП почти не изменялся по сравнению с аналогичным до лечения.

Клинико-лабораторная эффективность гиполипидемической терапии симвастатином больных ОСД объясняется улучшением состояния микроциркуляции, обусловленным не только нормализующим влиянием препарата на липидно-белковый обмен, но и состоянием сосудистого эндотелия. Известна способность симвастатина существенно снижать содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови, в связи с чем уменьшается возможность образования модифицированных

Таблица 2

**Уровень ФВ, ICAM-1, липидов и липопротеинов крови (M±δ)
у больных ограниченной склеродермией после лечения**

Показатель	Больные ОСД		Контрольная группа	
	мужчины, n = 10	женщины, n = 16	мужчины, n = 10	женщины, n = 10
ФВ, %	125,8±22,1	142,8±35,2	100,0±30,8	108,2±31,6
ICAM-1, %	4,58±0,93	5,71±1,23	3,36±0,62	3,99±0,73
ОХС, ммоль/л	5,40±0,67	7,09±0,93*	4,90±0,83	5,30±0,92
ХС ЛПВП, «	1,23±0,10	1,35±0,10*	1,45±0,19	1,61±0,22
ХС ЛПНП, «	3,38±0,67	4,99±0,74*	2,61±0,45	3,38±0,54
ХС ЛПОНП, «	0,79±0,10	0,75±0,10	0,61±0,19	0,74±0,25
ТГ, «	1,74±0,35	1,65±0,22	1,36±0,21	1,62±0,23
ИА, ед.	3,39±0,46*	4,26±0,87*	2,38±0,42	2,29±0,37

липопротеинов низкой плотности, оказывающих наиболее атерогенное действие [12, 16]. Кроме того, симвастатину свойственны дополнительные эффекты — уменьшение эндотелиальной дисфункции сосудов, антипролиферативный (относительно гладкомышечных клеток сосудов), противовоспалительный (благодаря уменьшению плазменных концентраций основных индукторов и системных маркеров воспаления) и др.

Литература

1. Алекперов Р. Т., Тимченко А., Насонов Е. Л. Молекулы адгезии при системной склеродермии // Тер. архив.— 2003.— № 5.— С. 91–95.
2. Патология сосудов при системной склеродермии / Н. Г. Гусева, Р. Т. Алекперов, Т. А. Невская, С. Г. Раденска-Лоповок // Вестн. Рос. АМН.— 2003.— № 7.— С. 34–38.
3. LeRoy E. C., Black C., Fleischmayer R. Scleroderma: classification, subsets and pathogenesis // J. Rheumatol.— 1998.— Vol. 15, № 7.— P. 202–205.
4. Корж А. Н. Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн.— 1999.— № 1.— С. 147–151.
5. Pearson J. D. Normal endothelial cell function // Lupus.— 2000.— Vol. 9, № 3.— P. 182–188.
6. Болотная Л. А., Хаустова Н. Н. Патогенетическая роль нарушений обмена липидов у больных ограниченной склеродермией // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 3 (29)— С. 11–15.
7. Насонов Е. Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Тер. архив.— 2002.— № 5.— С. 85–88.
8. Relationship between endothelial cell markers and arterial stenosis in peripheral and carotid artery diseases / A. D. Blann, A. Farrell, A. Picton et al. // Thromb. Res.— 2000.— Vol. 97, № 4.— P. 209–216.
9. Dorn J., Nenghton J., Galletti K. Drug treatment of lipid disorders // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 26, № 11.— P. 2020–2021.
10. Гуревич М. А. Лечение статинами — базисная терапия коронарной болезни сердца // Клин. мед.— 2003.— № 12.— С. 60–62.
11. Липовецкий Б. М. Особенности гиполипидемического эффекта мевакора при его перманентном многолетнем применении // Тер. архив.— 1996.— № 12.— С. 72–75.
12. O'Driscoll G., Green D., Taylor R. R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month // Circulat.— 1997.— Vol. 96, № 1.— P. 165–167.
13. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.— СПб.: Питер Ком, 1999.— 512 с.
14. Боровиков В. П., Боровиков И. П. Statistica.— М.: Инф.-изд. дом «Филинь», 1997.— 608 с.
15. Antibody dependent cellular cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic sclerosis / C. A. Penning, J. Cunningham, M. A. French et al. // Clin. Exp. Immunol.— 1999.— Vol. 73, № 4.— P. 548–552.
16. Гиполипидемическая терапия статинами / А. И. Мартынов, Г. Н. Гороховская, В. В. Соболева, Ю. А. Никулин // Междунар. мед. журн.— 1999.— № 1.— С. 20–24.

Поступила 27.12.2005