

COMPLEX METHOD OF TREATMENT PATIENTS WITH LIMITED SCLERODERMA USING HEPATOPROTECTOR AND MICROELEMENTAL DRUG

V.V.Savenkova

In patients with limited scleroderma, the inhabitants of large industrial region, in 71,3% of cases the pathology of the hepatobiliary system, aggravated by disease is observed. A decrease of magnesium content in blood serum and hair of patients compared with healthy individuals is revealed. The goal was to improve treatment of patients with limited scleroderma by using hepatoprotector with antioxidative properties of glutargin and microelement preparation magnerot. In the current study was found that the method allows to reduce the average time to achieve clinical remission up to $19,3 \pm 1,7$ days, that is in 1,3 times faster than in the comparison group, which were prescribed only to conventional therapy. Clinical remission in experimental group patients was observed in 77,3%, improvement – in 22,7%, while in the comparison group patients, these figures were respectively 62,8%, 27,9%, in addition, moreover, no changes – at 9,3% of patients.

УДК 616.5-002.525.2-097-008.9

**КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА:
ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ И ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ**

Т.В. Проценко, И.Е.Белик, Мукабель Отайба

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Ключевые слова: красная волчанка, патогенез

КВ – тяжелое аутоиммунное заболевание с хроническим, непрерывно рецидивирующим течением, характерной особенностью которого является прогрессирующее иммунокомплексное воспаление соединительной ткани и сосудистого русла. Пусковым фактором запуска цитотоксических реакций при КВ является фотосенсибилизация кожи и фотохимическое повреждение кератиноцитов, с нарушением нормального физиологического механизма фотозащиты кожи хромофорами (ДНК, триптофан, тирозин, фенилаланин, меланины и урокановая кислота - биомолекулы эпидермиса, поглощающие энергию УФ спектра солнечного света на клеточном уровне) и последующим аутоантительным ответом. [1, 2, 8]. Фотоповреждение кожи запускает каскад реакций перекисного окисления и разрушение свободными радикалами липидов клеточных мембран кератиноцитов, фибробластов, меланоцитов и др. [2, 3]. В результате свя-

зывания продуктов фотодеструкции с белками кожи образуется фотопродукт - антигенные пептиды, взаимодействующие с клетками Лангерганса, которые, являясь антигенпредставляющими клетками, мигрируют в регионарные лимфатические узлы где происходит сенсибилизация и активация Т-лимфоцитов. Это способствует пролиферации В-лимфоцитов, которые в нарастающем количестве синтезируют антитела, далее происходит дегрануляция тучных клеток с выделением биологически активных веществ, регулирующих тонус и проницаемость сосудов кожи и развитие воспалительной реакции [2, 8, 9]. Параллельно, вследствие взаимодействия с фотопептидами, происходит избыточный синтез кератиноцитами и иммунными клетками медиаторов воспалительных процессов – цитокинов. При формировании волчаночного аутоиммунного процесса повреждение кератиноцитов и иммунокомпетентных клеток фотонами солнечного света и свободными радикалами приводит к изменению их антигенной сущности с формированием аутосенсибилизации и

выработки аутоантител против различных клеток и тканей организма и образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [8, 12, 21, 31]. Образующиеся в эпидермисе ЦИК мигрируют в дерму, но не разрушаются из-за снижения фагоцитирующей активности макрофагов, а фиксируются преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла [11, 29, 31, 38]. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток кожи с фотопептидами стимулирует избыточный синтез медиаторов воспалительных процессов – провоспалительных цитокинов. Основную роль в активации цитотоксических процессов при КВ и др. заболеваниях соединительной ткани играет фактор некроза опухоли (TNF), который способствует индукции аутоиммунных реакций, влияет на ангиогенез, а также проявляет пирогенные свойства и потенцирует ответ острой фазы воспаления [13, 21, 23]. TNF α способен активизировать экспрессию молекул адгезии, продукцию хемотоксических факторов и дифференцировочных цитокинов, увеличение продукции которых ведет к повреждению сосудов и тканей при КВ [23, 26, 27, 33]. Основными продуцентами TNF α в тканях являются моноциты и тканевые макрофаги. В норме TNF α секретируется в низких концентрациях, обеспечивающих необходимое физиологическое взаимодействие в многокомпонентной сети цитокинов. При КВ под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов выработка TNF α резко возрастает [29]. Для развития аутоиммунного воспаления при КВ наиболее значимыми среди панели провоспалительных цитокинов являются интерферон γ (IFN γ), провоспалительный цитокин - IL12 и TNF α , которые обладают синергичным действием [11, 31, 38]. Регуляция продукции IL12 играет ключевую роль в развитии как физиологического, клеточно-опосредованного иммунного ответа, так и иммунопатологии, - выработка IL12 макрофагами и Т-лимфоцитами-хелперами происходит под взаимоусиливающим влиянием IFN γ и TNF α . [11, 13, 20, 26, 27, 31]. Именно с избыточной неконтролируемой продукцией IL12 связывают патогенез

многих аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [11, 29]. Так, у больных СКВ выявлена положительная корреляция увеличения уровня IL12 с активностью заболевания [1, 27, 31, 38]. При КВ нарушение баланса противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, в частности IL10/IL12 является определяющим при индуцировании клеточного иммунного ответа [13, 14, 29, 38]. Стимуляция макрофагов провоспалительными цитокинами при КВ сопровождается продукцией и секрецией супероксидных и нитрооксидных радикалов, простагландинов, лейкотриенов, а также индукцией экспрессии адгезивных и костимулирующих молекул на поверхности иммунокомпетентных клеток – ICAM-1/CD54; LFA-3/CD58; B7-2/CD86. Антагонистами пролиферации эндотелиальных клеток являются цитокины IFN γ , IL1, TNF α [23, 28, 33]. При КВ эндотелиальные клетки кровеносных сосудов становятся мишенями, на которых индуцируется экспрессия адгезивных молекул, связывающих циркулирующие нейтрофилы и моноциты. При интегументных формах КВ ЦИК откладываются в субэндотелиальном слое базальной мембраны сосудов кожи, а при СКВ - и многих других органов [11, 23]. Повреждение эндотелиальной оболочки сосудов сопровождается выделением продуктов ПОЛ, секрецией цитокинов, простагландинов и других БАВ, которые влияют на систему свертывания крови и тромбоцитарного гомеостаза [11, 23, 31]. Установлено, что при КВ под воздействием провоспалительных цитокинов в тканях наблюдается изменение биохимического равновесия - активация процессов синтеза оксида азота (NO) и циклооксигеназы [22, 30, 32]. Обмен NO играет немаловажную роль в патогенезе КВ, а также привлекает все большее внимание и при других ревматических заболеваниях [24]. Впервые NO был идентифицирован как “эндотелиальный расслабляющий фактор” в 1987 г. [35]. Молекула NO нестабильна и существует короткий промежуток времени - период полужизни ее составляет не более 30 секунд, после распада молекула NO преобразуется в нитри-

ты [22, 30, 34]. NO синтезируется многими клетками организма (лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, моноцитами, эндотелиоцитами, эпителиоцитами, тучными и др.) и осуществляет медиаторную функцию [15, 22, 32]. Под влиянием NO и гуанилатциклазы происходит интенсификация метаболических реакций в клетках-мишенях - увеличение синтеза цГМФ и активация протеинкиназы, усиление активности Ca^{2+} и АТ-Фаз, осуществляющих транспорт ионов кальция внутрь эндоплазматического ретикулума [4, 32]. Как фактор межклеточного взаимодействия, NO регулирует сосудистый тонус, обладает антиагрегационными, антитромботическими свойствами, участвует в реализации процессов иммуногенеза и апоптоза иммунокомпетентных клеток, пуринового обмена [4, 5, 15, 22]. В физиологических условиях NO образуется из ненасыщенной жирной арахидоновой кислоты и щелочной аминокислоты L-аргинина под воздействием конститутивных ферментов - циклооксигеназы (ЦОГ) и оксидазотных синтетаз (NOS), а именно конститутивной оксидазотной синтетазы (сNOS). NOS обнаружена в мембранах и цитоплазме многих иммуноактивных клеток и является стрессспецифическим ферментом, - под влиянием сNOS образующийся NO осуществляет роль иммунорегулятора в иммунной защите организма [15]. При острых стрессовых ситуациях образование NO ферментируется NOS под влиянием ацетилхолина, брадикинина, серотонина, тромбина, эрготонина, 5-гидрокситриптамина, аденинуклеотидов [7, 16].

При патологических состояниях иммуногенные стимулы - цитокины (α -интерферон, IL1 α , TNF α и др.), эндотоксины (ЦОГ-2 и патологическая NOS), а также продукты ПОЛ усиливают синтез патологической, - индуцибельной оксидазотной синтетазы (iNOS) [4, 6, 10, 17, 19]. При этом макрофаги, нейтрофилы, моноциты, гепатоциты, фибробласты и прочие клетки продуцируют и выделяют на протяжении многих часов в тысячу раз больше NO, чем после стимуляции регулятор-

ной, конститутивной NOS [15, 16, 22]. В этой ситуации в высоких концентрациях NO обнаруживает не регуляторное, а цитотоксическое действие - при активации патологических иммунных процессов избыточное накопление NO способствует нарушению тонуса и повреждению сосудистой стенки, угнетению пролиферации и увеличению апоптоза лимфоцитов, макрофагов и развитию воспалительных аутоиммунных заболеваний [22, 24, 37]. Увеличение продукции NO приводит также к активации важнейших локальных стресс-лимитирующих систем [16]. Так, NO стимулирует синтез цитопротекторных простагландинов E и I₂ за счет активации ЦОГ, увеличивает активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих генов, активирует синтез протекторных стресс-белков HSP70 [15, 32]. Активация системы оксида азота при КВ приводит к избыточному образованию свободных радикалов - продуктов ПОЛ, которые в значительном количестве секретируются активированными нейтрофилами и оказывают разрушительное действие на различные клетки и ткани организма [29, 36]. При взаимодействии NO с супероксидным радикалом образуется пероксинитрит, который обладает высокотоксичным эффектом и оказывает сильное окислительное действие на различные внутриклеточные структуры, что вносит значительный вклад в повреждение ткани при КВ [22, 36]. В присутствии кислорода NO окисляется до диоксида - свободнорадикального соединения. Являясь свободным радикалом с сильными липофильными свойствами, NO, обладая высокой химической реактивностью, свободно проникает через клеточные мембраны и вызывает значительные повреждения эндотелиальных и эпителиальных клеточных структур [35]. Радикалы NO и NO₂ могут снова превращаться в ионы нитрита, образуя метаболический цикл, включающий промежуточные азотсодержащие вещества, способные в дальнейшем вступать в окислительно-восстановительные процессы [30]. Ион нитрита после попадания в кровь проникает сквозь мембраны эритроцитов и взаи-

модействует с дезоксигемоглобином, окисляя его в метгемоглобин [15, 19]. Таким образом, усиление процессов ПОЛ способствует усилению гипоксических явлений в тканях и формированию положительной обратной связи, т.е. "порочного круга", поддерживающего развитие хронических иммунных воспалительных процессов с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, эйкозаноидов, NO, супероксид-аниона [3, 7, 22]. В условиях аутоиммунного воспаления система антиоксидантной защиты (АОЗ) значительно теряет свои компенсаторные возможности, что сопровождается нарушением баланса ПОЛ/АОЗ [18, 25]. Одним из наиболее значимых защитных механизмов, предохраняющих клетку от повреждения, вызванного TNF α является один из компонентов системы АОЗ - митохондриальная супероксиддисмутаза (СОД), однако, при КВ активность СОД значительно снижается, что приводит к разрушению клеток и клеточных структур под действием TNF α [25, 36, 38]. Роль кожных антиоксидантов исполняют также некоторые хромофоры эпидермиса – меланин, ДНК, триптофан, тирозин, фенилаланин и урокановая кислота, которые являются эндогенными солнцезащитными веществами [2, 8, 21]. Известно, что среди больных КВ преобладает I, II типы светочувствительности кожи, характеризующиеся недостаточной фотопротекторной функцией кожи, т.е. меньшим содержанием хромофоров и, соответственно, более низкой степенью поглощения фотонов. Нарушение пигментобразующей и фотопротекторной функции кожи может быть связано также с дефицитом аскорбиновой кислоты, которая в присутствии витаминов А, Е и селена участву-

ет в синтезе меланина - одного из хромофоров кожи. В физиологических условиях кожными антиоксидантами и эссенциальными участниками в осуществлении фотозащиты являются также никотиновая кислота, рибофлавин, пантотеновая, фолиевая, парааминобензойная кислоты, которые в синергичных взаимоотношениях оказывают выраженное фотозащитное действие [2, 3, 12]. В связи с этим развитие повышенной фоточувствительности кожи, как триггерного фактора развития КВ, может быть обусловлено генетическими факторами или алиментарным дефицитом/избыточным разрушением антиоксидантных систем кожи - витаминов А, Е, С, В², РР, В³, В⁵, и др. [29, 36]. Нарушение поглощения фотонов солнечного света можно также объяснить повреждением хромофоров (в частности ДНК) вирусными частицами, токсинами, бактериальными антигенами и др., что в совокупности с фотоповреждением может провоцировать развитие патологического аутоиммунного процесса.

Таким образом, очевидно существование зависимости между снижением фотозащитной функции кожи и последующим возникновением аутоиммунного воспаления в коже. Анализ литературных данных о патогенетических механизмах развития КВ выявляет значительные нарушения тканевого метаболизма, нарушение биохимического равновесия, иммунную дисрегуляцию с развитием аутоиммунных реакций, что вызывает необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза заболевания и совершенствования методов лечения больных КВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н., Якименко И.Л. Характеристика дебюта системной красной волчанки в современных условиях // Укр. ревматол. журн. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 22-24.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Ультрафиолет, его влияние на кожу. Современные принципы фотопротекции // Вестник дерматологии и венерологии. - 2003. - №2 - С. 14-17.
3. Афонина Г.Б. Бордонос В.Г. Роль свободнорадикального окисления мембранных липидов лимфоцитов в развитии иммунологической недостаточности и ее коррекция α -токоферолом // Иммунология. - 1990. - № 5. - С. 33-35.

4. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. Рос. АМН. - 2000. - № 4. - С. 3-5.
5. Виноградов Н.А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // Антибиот. химиотер. - 1998. - Т. 43, № 2. - С. 24-29.
6. Гервасиев Ю.В., Соколов Н.Н. Механизмы регуляции кальмодулином активности синтазы окиси азота // Вопр. мед. химии. - 1999. - Т. 45, № 3. - С. 187-199.
7. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физиол. эксп. терапия. - 2000. - № 2. - С. 6-9.
8. Горлов А.А., Каладзе К.Н., Бисюк Ю.А. Механизмы транзиторной иммуносупрессии при УФ-облучении кожи//Вестник физиотерапии и курортологии. - 2001. - № 4. - С. 11-13.
9. Горлов О.О. Імуно-біохімічні аспекти ефективного використання ультрафіолету в клінічній практиці (експериментально-клінічне дослідження) // Афтореф. дис. ... докт. мед. н. - Ялта, 2002. - 37 с.
10. Горрен А.К.Ф., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота // Биохимия. - 1998. - Т. 63, №7. - С. 870-880.
11. Дядык А.И. Системная красная волчанка: современное состояние проблемы // Укр. ревматол. журн. - 2002. - Т. 13, № 1. - С. 23-29.
12. Залеський В.М., Тимченко А.С., Фільченков Ультрафіолетове опромінення і апоптоз (огляд літератури) //Журнал Академії медичних наук України. - 2002. - Т. 2, № 2. - С. 259-267.
13. Иванова С.М., Вейко Н.Н., Рязанцева Т.А., Сперанский А.И. Аутоиммунные заболевания, интерлейкины 10, 4, 6 и туморонекротический фактор альфа у больных системной красной волчанкой // Клин. лаб. диагност. - 2004. - Т. 21, № 3. - С. 35-40.
14. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. - Киев: «Катран груп». - 2002. - 214 с.
15. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота: роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 1997. - Т. 7, № 1. - С. 49-55.
16. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2000. - Т. 86, № 10. - С. 1293-1292.
17. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы-2: Современная концепция // Тер. арх. - 1999. - Т. 71, № 11. - С. 54-58.
18. Носков С.М., Козлов Г.С., Широкова Л.Ю. Свободнорадикальные реакции при ревматоидном артрите // Ревматология. - 1998. - № 4. - С. 72-76.
19. Паніна Л.В., Тимочко М.Ф., Терлецька О.І., Ковальчук С.М., Тимочко І.Ф. Роль окислу азоту в розвитку антигіпоксичної адаптації // Експер. клін. фізіол. біохім. - 1999. - № 4. - С. 29-38.
20. Петухов В.И. Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза: Перспективы применения натуральных антиоксидантов // Тер. арх. - 2000. - Т. 72, № 8. - С. 64-67.
21. Ружье А. УФА-лучи, насколько они опасны? // Вестник дерматологии и венерологии. - 2001. - № 3. - С. 21-23.
22. Синяченко О.В., Звягина Т.В Оксид азота в терапевтической практике. Донецк: Юго-Восток. - 2001. - 257 с.
23. Шевчук С.В. Порівняльна характеристика систем оцінки активності запального процесу у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з рівнем цитокінів у крові// Український ревматологічний журнал. - 2005. - № 2 (20). - С. 23-25.
24. Amin A.R., Attur M., Abramson S.B. Nitric oxide synthase and cyclooxygenases: distribution, regulation, and intervention in arthritis // Curr. Opin Rheumatol. - 1999. - Vol. 11, N 3. - P. 202-209.

25. Andrade F., Casciola-Rosen L., Rosen A. Apoptosis in systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* - 2000. - Vol. 26, N 2. - P. 324-330.
26. Aringer M., Smolen J.S. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention // *Lupus.* - 2004. - Vol. 13, N 5. - P. 344-347.
27. Azizah M.R., Kuak S.H., Ainol S.S. et al. Association of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism with susceptibility and clinical-immunological findings of systemic lupus erythematosus // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* - 2004. - Vol. 22, N 2-3. - P. 159-163.
28. Bachurski C.J., Pryhuber G.S., Glasser S.W. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits surfactant protein C gene transcription // *J. Biol.Chem.* - 1995. - Vol. 270, N 33. - P. 19402-19407.
29. Das. U.N. Oxidants, anti-oxidants, essential fatty acids, eicosanoids, cytokines, gene/oncogene expression and apoptosis in systemic lupus erythematosus. // *J. Assoc. Physicians India.* - 1998. - Vol. 46, № 7. - P. 630-634.
30. Green L.C., Davic A.W., Golawski J et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N]nitrate in biological fluids // *Anal. Biochem.* - 1982. - Vol. 126, N 1. - P. 131-138.
31. Lorenz H.M., Herrmann M., Kalden J.R. The pathogenesis of autoimmune diseases. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* - 2001. - № 235. - P. 16-26.
32. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers // *Ann. Int. Med.* - 1994. - Vol. 120. - P. 227-237.
33. McHale J.F., Harari O.A., Marshall D., Haskard D.O. TNF-alpha and IL-1 sequentially induce endothelial ICAM-1 and VCAM-1 expression in MRL/lpr lupus-prone mice // *J. Immunol.* - 1999. - Vol. 163, N 7. - P. 3993-4000.
34. Nussler A.K., Bilhar I.R. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase // *J. Biol. Chem.* - 1993. - Vol. 54. - P. 171-178.
35. Palmer R.M.J., Feringe A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity in endothelium - derived relaxig factor // *Nature.* - 1987. - Vol. 327. - P. 524-526.
36. Serban M.G., Tanaseanu S., Bara C. Oxidant stress and antioxidant protection in lupus nephropathy // *Rom. J. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 34, N 1-2. - P. 105-109.
37. Vang J.S., Tseng H.H., Shih D.F., Jou H.S., Ger L.P. Expression of inducible nitric oxide synthase and apoptosis in human lupus nephritis // *Nephron.* - 1997. - Vol. 77, N 4. - P. 404-411.
38. Vanholder R., De Keyser F., Kips J. et al. The pathophysiology of lupus erythematosus // *Eur. J. Dermat.* - 1998. - Vol. 1. - P. 4-7.

ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ ТА ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ

Т.В.Проценко, І.Ю.Белік, Мукабель Отайба

Представлено огляд літератури щодо ролі порушень тканинного метаболізму, реакцій вільнорадикального окислення, системи цитокінів, оксиду азоту, фотосенсибілізації в патогенезі червоного вовчака.

LUPUS ERYTHEMATOSUS: FEATURES OF IMMUNE AND METABOLIC PROCESSES

T.V.Procenko, I.Y.Byelik, Mukabel Otaybae

The review of the literary data about pathogenesis of lupus erythematosus, roles of tissue metabolism disturbances, oxidative stress, cytokines regulation, photosensitivity in mechanisms of autoimmune inflammation development is observed.