

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ
СО СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОРМЫ

А.С. ДВОРНИКОВ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Аннотация. Целью исследования было изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови у пациентов со склеродермией, ассоциированной со злокачественными новообразованиями. Обследовали 334 пациента со склеродермией различных форм, которые путем случайной выборки распределялись по группам, сопоставимым по основным клиническим и прогностическим признакам. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц. Установлено, что наличие онкопатологии (онкологические заболевания внутренних органов, вульварная неоплазия) у больных склеродермией ассоциируется с повышением общей окислительной способности сыворотки крови, окисленных липопротеинов низкой плотности, а также со снижением общей оксидантной активности сыворотки и супероксиддисмутазы по сравнению с пациентами, не имеющих онкологической патологии, указывающие на усиление процессов перекисного окисления липидов и более глубокое угнетение процессов антиоксидантной защиты и больных склеродермией при присоединении онкологического процесса. Определение активности про- и антиоксидантной систем организма, оценка степени выраженности окислительного стресса раскрывают новые возможности для понимания активных звеньев патогенеза локализованной и системной склеродермии в отдельности и в ассоциации с онкологической патологией.

Ключевые слова: склеродермия, опухоль, окислительная способность сыворотки крови, окисленные липопротеины низкой плотности, оксидантной активности сыворотки, супероксиддисмутазы.

RESULTS OF SYSTEMS LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS
WITH SCLERODERMA-ASSOCIATED FORM TUMOR

A.S.DVORNIKOV

Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov str., 1

Abstract. Studying of indicators of perokisny oxidation of lipids and antioxidant protection in blood serum at patients with a sklerodermya associated with malignant new growths was a research objective. Surveyed 334 patients with a sklerodermya of various forms which by casual selection were distributed on the groups comparable on the main clinical and predictive signs. The control group was made by 40 healthy faces. It is established that oncopathology existence (oncological diseases of an internal, a vulvarny neoplasia) at patients with a sklerodermya associates with increase of the general oxidizing ability of serum of the blood (OOS), the oxidized lipoproteins of low density (oxidized LPNP), and also with decrease in the general oxidatic activity of serum (OAA) and superoxide scavenger (SOD) in comparison with the patients, not having the oncological pathology, indicating strengthening of processes of perokisny oxidation of lipids and deeper oppression of processes of antioxidant protection and sick with a sklerodermya at accession of oncological process. Determination of activity about - and antioxidant organism systems, an assessment of degree of expressiveness of an oxidizing stress is opened by new opportunities for understanding of active links pathogenesis the localized and system sklerodermya separately and in association with oncological pathology.

Key words: sklerodermya, tumor, OOS oxidized by LPNP, OAA, SOD.

Термин «склеродермия» получен из греческих слов «skleros» (твердый или отвердение) и «derma» (кожа). Hipocrates сначала описал это состояние как утолщенную кожу. Carlo Curzio в 1752 году предложил первое подробное описание склеродермии у пациента с «твердой» кожей. В 1836 году Giovambattista Fantonetti применил термин «склеродермия» относительно пациента, чтобы описать болезнь с темно-подобной кожей, у которого наблюдалась потеря совместного диапазона движения из-за натяжения кожи. P. Klemperer, A. Pollack, G. Baehr в 1942 году сформулировали концепцию коллагеновых болезней. Robert H. Goetz в 1945 году сначала подробно описал понятие склеродермии как системного заболевания и затем ввел термин «прогрессивный системный склероз», чтобы подчеркнуть системную и часто прогрессирующую природу болезни [7]. Слеродермия – заболевание, характеризующееся чрезмерным фиброзом, который может носить системный характер или локализоваться только в коже. Когда фиброз ограничен только кожей и подкожной клетчаткой, такой процесс классифицируют как локализованную склеродермию [8]. За послед-

ние годы клиническая картина локализованной склеродермии значительно изменилась. Склеродермию нередко относят к группе так называемых «заболеваний цивилизации» [2], поэтому изменения обусловлены, главным образом, социальным регрессом, а также загрязненностью окружающей среды, неэффективностью (нерациональностью) проводимой терапией [3]. Все чаще в литературе появляются сообщения о трансформации различных форм склеродермии, а также о неясных клинических ситуациях. Закономерная случайность появления разных форм и клинических вариантов склеродермии, а также их частота возникновения и развития не предсказуемы, поскольку активизация «патогенетического начала» определяется свойствами индивидуальной резистентности и реактивности организма в конкретных экологических и социальных условиях. Особый интерес представляют аутоиммунные заболевания с кожными проявлениями, ассоциированные с онкологическими заболеваниями. Для клинических форм этих состояний рассматривается комплекс иммунологических, эндокринных и генетических расстройств, которые при этом различны в специфических нарушениях [5].

Значение ассоциативных отношений «дерматоз – опухоль» или «опухоль – дерматоз» в теоретической и практической медицине с каждым годом возрастает. Выдвигаются многочисленные гипотезы о патогенетических отношениях между злокачественными опухолями и заболеваниями кожи [6]. В настоящее время имеется явная тенденция к нарастанию числа кожных заболеваний, рассматриваемых как паранеопластические синдромы, которые раньше не относились к таковым, в том числе склеродермии, что требует дальнейшего углубленного изучения патогенеза *диффузных болезней соединительной ткани* (ДБСТ) [1]. Многие врачи пока недостаточно осведомлены о подобной взаимосвязи и не совсем ясно представляют себе группу «параонкологических» форм заболеваний, которые могут быть ранними признаками злокачественного опухолевого процесса в организме человека [4]. Соединительная ткань находится в постоянном контакте с циркулирующими продуктами свободнорадикальных реакций. Поэтому она представляется как ткань – мишень, поражение которой может приводить к дезорганизации метаболизма, функции и морфогенеза, например при склеродермии / ДБСТ. Одним из проявлений системного оксидативного стресса при метаболических расстройствах является увеличение образования окисленных ЛПНП. При хроническом воспалении, которое, по современным взглядам, является одним из ведущих звеньев патогенеза СД, развивается дисбаланс между активностью окислительных процессов и мощностью антиоксидантной системы.

Цель исследования – проведение комплексного обследования пациентов со склеродермией, включавшее определение показателей перекисного окисления липидов (общая окислительная способность, окисленные липопротеины низкой плотности, общая антиоксидативная активность, супероксиддисмутаза).

Материалы и методы исследования. Лабораторные исследования проводили 334 пациентам со склеродермией различных форм, которые путем случайной выборки распределялись по группам, сопоставимым по основным клиническим и прогностическим признакам:

- 1) 128 больных ЛС с редкими формами без неоплазии (ЛС);
- 2) 66 больных генитальным САЛ (САЛ) без неоплазии;
- 3) 99 пациентов с ССД без неоплазии (ССД);
- 4) 16 пациентов ЛС опухоль-ассоциированной формой (ЛС₁);
- 5) 14 больных генитальным САЛ, ассоциированным с вульварной неоплазией (САЛ₁);
- 6) 11 пациентов с ССД опухоль-ассоциированной формой (ССД₁).

Общую окислительную способность сыворотки (ООС), окисленные липопротеины низкой плотности (окисленные ЛПНП), общую антиоксидантную активность сыворотки (ОАА), супероксиддисмутазу (СОД) (Cu/Zn-форма) крови определяли энзиматическим тестом на анализаторе ИФА-ридер Униплан (Пикон, Россия) с использованием реактивов фирмы Labor Diagnostika Nord GmbH KG (Германия), Biomedica (Германия), CanAg Diagnostics AB (Швеция), Bender MedSystem (Австрия).

Результаты и их обсуждение. В таблице представлены показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных локализованной (группа 1 – ЛС, группа 2 – САЛ) и системной (группа 3 – ССД) склеродермией, а также параметры про- и антиоксидантной систем у больных с онкопатологией в сочетании с локализованной склеродермией (группа 4 – ЛС₁ и группа 5 – САЛ₁) и системной склеродермией (группа 6 – ССД₁).

Из таблицы следует, что при ЛС имеет место усиление процессов свободно-радикального окисления липидов с повышением активности ООС сыворотки крови на 26,0% (с 2,77±0,12 до 3,49±0,13 ммоль/л) и способности липидов к окислению – увеличение концентрации ЛПНП, окисленных на 25,1% (с 60,2±2,03 до 75,3±2,10 нг/мл) по сравнению с нормой (p<0,05 для обоих показателей).

При САЛ имеет место усиление процессов свободно-радикального окисления липидов с повышением активности ООС сыворотки крови на 13,7% (с 2,77±0,12 до 3,15±0,17 ммоль/л) и способности липидов к окислению – увеличение концентрации ЛПНП окисленных на 15,8% (с 60,2±2,03 до 69,7±2,26 нг/мл) по сравнению с нормой (p<0,05 для обоих показателей).

Более выраженный подъем активности процессов ПОЛ наблюдается у больных, имеющих системный характер заболевания (группа 3). Так, у больных системной склеродермией уровень ООС крови увеличивается на 54,2% (с 2,77±0,12 до 4,27±0,12 ммоль/л), а концентрация окисленных ЛПНП – на 74,9% (с 60,2±2,03 до 105,3±3,4 нг/мл) по сравнению с группой здоровых лиц (p<0,05 для обоих показателей). Обращает на себя внимание статистически достоверное отличие исследуемых показателей (ООС сыворотки крови и окислен-

ных ЛПНП) у больных группы 1 (ЛС), группы 2 (САЛ) и группы 3 (ССД) ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Изучение функции эндогенных антиоксидантов, как видно из таблицы, свидетельствует о снижении защитных антиоксидантных свойств крови. Так, при локализованной склеродермии отмечается уменьшение ОАА сыворотки крови на 26,1% (с $70,36 \pm 1,38$ до $51,92 \pm 1,44$ ммоль/л) и активности фермента антиоксидантной защиты – СОД на 35,9% (с $1,28 \pm 0,06$ до $0,82 \pm 0,03$ нг/мл) относительно здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей).

При склероатрофическом лихене отмечается уменьшение ОАА сыворотки крови на 22,7% (с $70,36 \pm 1,38$ до $54,38 \pm 1,72$ ммоль/л) и активности фермента антиоксидантной защиты – СОД на 27,3% (с $1,28 \pm 0,06$ до $0,93 \pm 0,06$ нг/мл) относительно здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей) (табл.).

В случае генерализированного процесса при системной склеродермии наблюдается более выраженное ослабление антиоксидантных свойств крови. Например, при системной склеродермии (группа 3) ОАА сыворотки крови снижается на 44,9% (с $70,36 \pm 1,38$ до $38,76 \pm 1,89$ ммоль/л), а активность СОД – на 53,9% (с $1,28 \pm 0,06$ до $0,59 \pm 0,04$ нг/мл) по сравнению с нормой ($p < 0,05$ для обоих показателей). Эти данные имеют статистически достоверные отличия от значений аналогичных показателей (ОАА крови и СОД) у больных с локализованной формой склеродермии (группы 1, 2) ($p < 0,05$ для обоих показателей).

В таблице представлены также результаты обследования больных локализованной склеродермией, склероатрофическим лихеном и системной склеродермией при наличии у пациентов онкологической патологии. Сравнительный анализ исследуемых показателей системы ПОЛ и антиоксидантной системы у больных локализованной склеродермией без онкопатологии (группа 1 – ЛС, группа 2 – САЛ) и в сочетании с вульварной неоплазией (группа 5 – САЛ₁) и онкопатологией внутренних органов (группа 4 – ЛС₁) показывает статистически достоверные различия ($p < 0,05$ для всех показателей), указывающие на усиление активации процессов перекисного окисления липидов и более глубокое угнетение процессов антиоксидантной защиты при присоединении онкологического процесса у больных групп 4 и 5.

Таблица

Показатели системы ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных локализованной и системной склеродермией без онкологического процесса и на фоне неоплазии и онкологии внутренних органов и у здоровых лиц (M±m)

Показатель / Группы	ООС, ммоль/л	ЛПНП, окисл. нг/мл	ОАА, ммоль/л	СОД, нг/мл
Здоровые лица (n=40)	$2,77 \pm 0,12$	$60,2 \pm 2,03$	$70,36 \pm 1,38$	$1,28 \pm 0,06$
ЛС (группа 1)	$3,49 \pm 0,13 \bullet$	$75,3 \pm 2,10 \bullet$	$51,92 \pm 1,44 \bullet$	$0,82 \pm 0,03 \bullet$
САЛ (группа 2)	$3,15 \pm 0,17 \bullet$	$69,7 \pm 0,26 \bullet$	$54,38 \pm 1,72 \bullet$	$0,93 \pm 0,06 \bullet$
ССД (группа 3)	$4,27 \pm 0,12 \bullet \ast$	$105,3 \pm 3,4 \bullet \ast$	$38,76 \pm 1,89 \bullet \ast$	$0,59 \pm 0,04 \bullet \ast$
ЛС ₁ (группа 4)	$4,12 \pm 0,13 \bullet \ast \#$	$85,6 \pm 3,9 \bullet \ast \#$	$21,32 \pm 1,18 \bullet \ast \#$	$0,39 \pm 0,03 \bullet \ast \#$
САЛ ₁ (группа 5)	$3,95 \pm 0,10 \bullet \ast \#$	$84,1 \pm 3,6 \bullet \ast \#$	$20,56 \pm 2,11 \bullet \ast \#$	$0,36 \pm 0,02 \bullet \ast \#$
ССД ₁ (группа 6)	$4,89 \pm 0,14 \bullet \ast \#$	$134,8 \pm 2,9 \bullet \ast \#$	$18,15 \pm 1,15 \bullet \ast \#$	$0,27 \pm 0,01 \bullet \ast \#$

Примечание: \bullet – $p < 0,05$ – достоверность различий от здоровых лиц; \ast – $p < 0,05$ – достоверность отличий от ЛС; $\#$ – $p < 0,05$ – достоверность отличий от ССД

Так, уровень ООС сыворотки крови у больных САЛ₁ повышается на 42,6% (с $2,77 \pm 0,12$ до $3,95 \pm 0,10$ ммоль/л), а концентрация окисленных ЛПНП – на 39,7% (с $60,2 \pm 2,03$ до $84,1 \pm 3,6$ нг/мл) по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей). При этом уровень ОАА сыворотки крови снижается на 70,8% (с $70,36 \pm 1,38$ до $20,56 \pm 2,11$ ммоль/л), а активность СОД – на 71,9% (с $1,28 \pm 0,06$ до $0,36 \pm 0,02$ нг/мл) относительно здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Аналогичная динамика изучаемых параметров системы ПОЛ и антиоксидантной защиты имеет место при сочетании локализованной склеродермии и злокачественных новообразований внутренних органов (группа 4–ЛС₁).

Таблица демонстрирует особенности прооксидантной системы у этой категории больных: уровень ООС повышается на 48,7% (с $2,77 \pm 0,12$ до $4,12 \pm 0,13$ ммоль/л), а содержание окисленных ЛПНП – на 42,2% (с $60,2 \pm 2,03$ до $85,6 \pm 3,9$ нг/мл) по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Онкопатология внутренних органов на фоне локализованной склеродермии (группа 4 – ЛС₁) сопровождается также выраженным снижением антиоксидантной защиты организма: ОАА сыворотки крови уменьшается на 69,7% (с $70,36 \pm 1,38$ до $21,32 \pm 1,18$ ммоль/л), а активность СОД – на 69,5% (с $1,28 \pm 0,06$ до $0,39 \pm 0,03$ нг/мл) относительно здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в изменениях уровней ООС сыворотки крови, окисленных ЛПНП, ОАА крови и активности СОД между двумя обследованными группами больных – 5 (САЛ₁) и 4 (ЛС₁) ($p > 0,05$ для всех показателей).

Результаты исследования показывают, что все вышеуказанные параметры прооксидантной системы и системы антиоксидантной защиты в случае системной склеродермии с наличием онкологической патологии (группа 6 – ССД₁) были соответственно выше (ООС крови и окисленные ЛПНП) и ниже (ОАА крови и СОД), чем в группах больных САЛ₁ и ЛС₁ ($p < 0,05$ для всех показателей). Например, уровень ООС сыворотки крови повышается у больных ССД₁ на 76,5% (с $2,77 \pm 0,12$ до $4,89 \pm 0,14$ ммоль/л), а концентрация окисленных ЛПНП – на 123,7% (с $60,2 \pm 2,03$ до $134,8 \pm 2,9$ нг/мл), одновременно уровень ОАА сыворотки крови снижается на 74,2% (с $70,36 \pm 1,38$ до $18,15 \pm 1,15$ ммоль/л), а активность СОД – на 78,9% (с $1,28 \pm 0,06$ до $0,27 \pm 0,01$ нг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$ для всех показателей).

Сравнительная характеристика показателей окислительного стресса (ООС сыворотки крови и уровень окисленных ЛПНП) в группах локализованной склеродермии с неопластическим процессом на фоне САЛ (группа 5–САЛ₁) и онкологическим заболеванием внутренних органов (группа 4 – ЛС₁) показывает статистически значимые различия относительно аналогичных показателей в группе 6 (ССД₁), которые выше в группе 6 (ССД₁), чем в группах 5 (САЛ₁) и 4 (ЛС₁) ($p < 0,05$ для обоих показателей). По значениям показателей, ответственных за антиоксидантную защиту организма – ОАА сыворотки крови и активности СОД, статистических значимых различий между группами 4, 5 и 6 не наблюдается ($p > 0,05$ для обоих показателей).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) представляет собой естественный процесс клеточного метаболизма. Однако, когда окислительный стресс преобладает над антиоксидантной защитой, это приводит к накоплению продуктов ПОЛ в организме и развитию особого состояния – окислительного стресса, вызывающего разрушительные изменения в клетках и тканях организма. ПОЛ представляет собой один из важнейших звеньев патогенеза большинства заболеваний, в том числе и склеродермии, особенно в ассоциации с неоплазией и онкопатологией внутренних органов.

Полученные нами данные подтверждают, что накопление высокоактивных форм кислорода (супероксид-анион-радикалов, перекиси водорода, гидроксильных радикалов) в эпидермисе и дерме поддерживают повреждение клеток и воспалительный процесс. Определенное значение при этом имеет низкая активность общей антиокислительной активности крови и фермента супероксиддисмутазы. Материалы исследования указывают на зависимость дисбаланса про- и антиоксидантной систем организма от формы заболевания соединительной ткани: более выраженная активация системы перекисного окисления липидов и более выраженное снижение антиоксидантной активности крови имеет место при диффузном поражении соединительной ткани – при системной склеродермии.

Определение активности про- и антиоксидантной систем организма, оценка степени выраженности окислительного стресса раскрывают новые возможности для понимания активных звеньев патогенеза локализованной и системной склеродермии в отдельности и в ассоциации с онкологической патологией. Показатели системы ПОЛ и антиоксидантной системы могут служить своеобразными маркерами онкологического процесса у больных склеродермией.

Результаты нашего исследования подтверждают общность механизмов развития клинических форм склеродермии, однако указывают на более глубокие изменения функций основных систем организма при диффузном поражении соединительной ткани. Различные формы склеродермии следует признать как заболевания с общим патогенезом, в основе которого лежат метаболические, функциональные нарушения, а также морфогенетическая дезорганизация соединительной ткани. Рисунок отражает разработанную нами патофизиологическую концепцию патогенеза склеродермии.

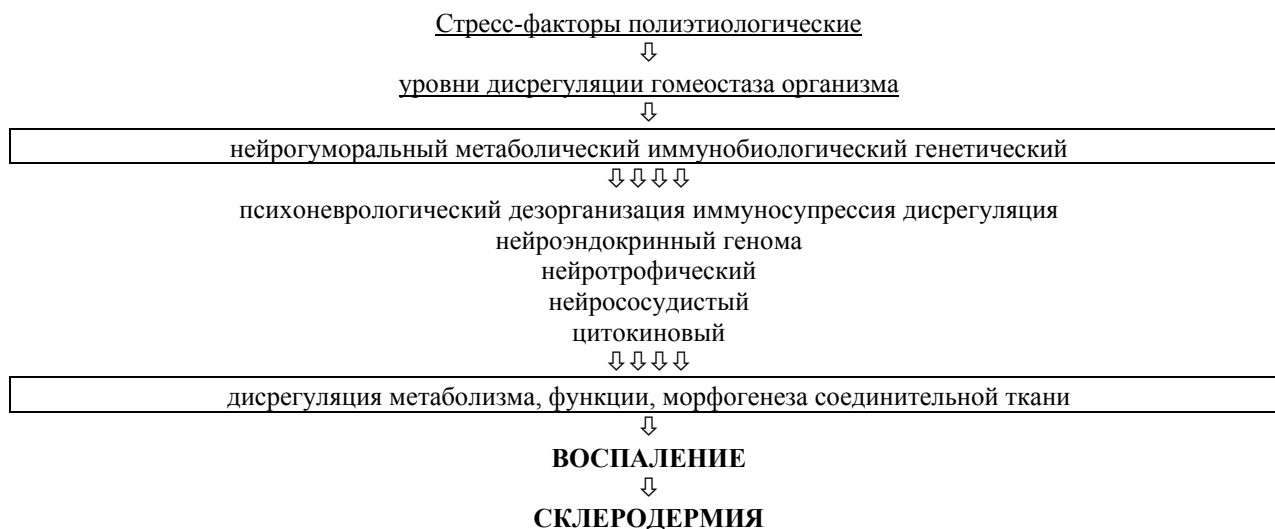


Рис. Патофизиологическая концепция патогенеза склеродермии

Таким образом, с позиции общей патологии целесообразно исходить из понимания единства местных и общих механизмов дисрегуляции функционально-структурных образований, например, соединительной ткани. Патокинез склеродермии – это исполнительный механизм метаболических, функциональных и морфогенетических нарушений соединительной ткани организма. Патокинез находится в подчинительной связи с патогенезом и непосредственно формирует патологические элементы дезорганизации соединительной ткани. Общий механизм склеродермии есть патогенез, включающий патокинез как органическую часть общих механизмов развития дерматозов, детерминируется уровнями дисрегуляции соединительной и других тканей организма. Объёмы (количество и качество) дисрегуляции метаболизма, функции и морфогенеза соединительной ткани определяет нозологический вектор: локализованная или системная склеродермия, а также её опухоль-ассоциированные (паранеопластические) формы. Патофизиологическая концепция рассматривает местные и общие патологические процессы в соединительной ткани и ассоциированную висцеральную органогенную патологию при склеродермии с позиции уровней дисрегуляции – нейрогуморальной, метаболической, иммунобиологической и генетической. Клиническая картина склеродермии свидетельствует, что в патогенезе лидирующее положение отдельных базовых уровней дисрегуляции – со временем меняется. Смена приоритетов патокинетического и патогенетического уровней дезорганизации соединительной ткани проявляется в манифестации разных форм склеродермии (локализованной, системной), симптомо-комплексов (регионарный и системный фиброз/склероз).

Выводы:

1. Приведенные факты констатируют у обследованных нами больных склеродермией нарушение функционального равновесия двух важнейших систем организма – про- и антиоксидантной с развитием окислительного стресса, способствующего разрушению клеточных структур на фоне ослабления антиоксидантной защиты крови и активации воспалительного процесса в коже и внутренних органах.

2. Присоединение онкологического компонента у больных, имеющих локализованную форму склеродермии, и особенно у больных, имеющих системную форму заболевания, сопровождается ещё более высоким уровнем развития окислительного стресса с увеличением концентрации гидроперекисей и способности липидов к окислению, а следовательно, со значительным разрушением тканевых структур на фоне истощения функции эндогенных антиоксидантов. Особо критическая ситуация складывается при наличии неопластического процесса у больных системной склеродермией, отличающаяся наибольшей агрессивностью продуктов перекисного окисления липидов на фоне слабой антиоксидантной защитной реакции организма.

Литература

1. Галил-Оглы, Г.А. Дерматоонкология / Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочков, Ю.В. Сергеев.– М.: Медицина для всех, 2005.– 872 с.
2. Довжанский, С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами / С.И. Довжанский // Вестник дерматологии и венерологии.– 2001.– № 3.– С. 12–13.
3. Кубанова, А.А. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы / А.А. Кубанова, Л.И. Тихонова // Вестник дерматологии и венерологии.– 2004.– № 2.– С. 4–11.
4. Паранеопластическая эритродермия / Н.П. Малишевская [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней.– 2002.– № 5.– С. 9–12.
5. Фомина, Л.Л. Паранеопластические синдромы в ревматологии / Л.Л. Фомина // Научно-практическая ревматология.– 2002.– № 2.– С. 17–21.
6. Шадыев, Х.К. Паранеопластические дерматозы (клинико-эпидемиологическое исследование): дис. ... д-ра мед. наук / Х.К. Шадыев.– М., 1985.– 229 с.
7. Coyle, W. A brief history of scleroderma / W. Coyle // Scleroderma News.– 1988.– N 8.– P. 2.
8. Gupta, R.A. Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection / R.A. Gupta // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.– 2007.– Vol. 21.– P. 1025–1036.