



З. Р. Леонтєва

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Клінічні й патогенетичні особливості вторинного синдрому Рейно та їх медикаментозна корекція

Вступ. Поширеність синдрому Рейно за результатами епідеміологічних досліджень, у різних країнах коливається від 2,1 до 16,8 %. Вторинний синдром Рейно (ВСР) трапляється за наявності більш ніж 70 захворювань: системної склеродермії (ССД), системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту (РА), нейроциркуляторної дистонії (НЦД), есенціального кріоглобулінемічного васкуліту (ЕКВ), мієломної хвороби, феохромоцитомі, гіпотирозу, паранеопластичних синдромів, первинної легеневої гіпертензії, системних васкулітів, професійних, медикаментозних впливів та ін. [1, 4, 5].

Проте, незважаючи на поширеність ВСР, не існує єдиної думки про патогенетичні механізми його виникнення, а також не розроблені сучасні алгоритми його діагностики, без яких важко обрати правильне лікування, що впливає на прогноз працездатності та якість життя пацієнта [6]. Попри застосування різних груп лікарських засобів, ефективність лікування ВСР невисока, немає чітких рекомендацій щодо вибору середника й тривалості курсу лікування [2, 3, 8, 9, 11].

Мета дослідження. З'ясувати клінічні та патогенетичні особливості перебігу вторинного синдрому Рейно різних ступенів важкості, розробити алгоритми його діагностики та підвищити ефективність лікування із застосуванням препарату групи блокаторів рецепторів ангіотензину II кандесартану. Вивчити особливості клінічного перебігу різних ступенів важкості ВСР у хворих на ССД, СЧВ, РА, НЦД, ЕКВ. Визначити взаємозв'язок між показниками гуморальної регуляції судинного тону (ендотелін-1 (ЕТ-1), ангіотензин II (АТ II), простагландин $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$), 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$ (6-кето-PG $F_{1\alpha}$), нітрит азоту (NO_2)), антинуклеарним фактором (АНФ) та імунологічними холодowymi пробами (кріоглобуліни, проба на холододивний преципітат плазми) у хворих із різними ступенями важкості ВСР. Порівняти ступінь структурно-функціональних змін у судинному руслі передплічч і кистей рук у пацієнтів із різними клінічними формами ВСР, використовуючи реовазографію

(РВГ) (коефіцієнт асиметрії (КА), реосистолічний індекс (РСІ)), ультрасонографію (УСГ) (комплекс «інтима-медія» (КІМ), пульсовий індекс (PI), індекс резистентності (RI)) та широкопольну капіляроскопію ложа нігтя. З'ясувати вплив кандесартану на показники гуморальної регуляції судинного тону, антинуклеарного фактора, імунологічні холододивні проби та структурно-функціональні порушення судин верхніх кінцівок у хворих із різними формами важкості ВСР. Дослідити клінічну ефективність лікування кандесартаном ВСР.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 120 пацієнтів із ВСР (101 жінка і 19 чоловіків), середній вік – 48,5 (17–73) [34–56] років у співвідношенні 5:1. Діагностику ВСР проводили за допомогою критеріїв E. Allen, G. Brown [10]. Хворі були стратифіковані на три групи залежно від ступеня важкості клінічних проявів ВСР [7]. Середній вік пацієнтів із легким ступенем важкості перебігу 34 (17–72) [23–51] роки, з середнім ступенем важкості перебігу – 52 (22–73) [42–59] роки, із важким ступенем перебігу – 54 (33–68) [43–63] роки. Середня тривалість захворювання у хворих усіх трьох груп становила відповідно 6 (1–30) [3,5–10] років; 10 (1–40) [3–15] років; 15 (1–46) [9–20] років.

Діагностовано первинні захворювання, на ґрунті яких виник ВСР: ССД – 53 пацієнти (44,2 %), НЦД – 21 (17,5 %), СЧВ – 17 (14,2 %), ЕКВ – 16 (13,3 %), РА – 13 (10,8 %). Усім пацієнтам призначали лікарський засіб групи блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) кандесартан (активна діюча речовина – кандесартан цилекситил) дозою 4,0–8,0 мг раз на добу впродовж чотирьох місяців. Для контролю обстежено 30 здорових добровольців обох статей і того ж віку, що й хворі. Пацієнтів опитували за допомогою спеціального опитувальника (за M. Dziadzio, C. P. Denton, R. Smith) у динаміці лікування. У досліджуваних осіб тричі (до початку лікування, після одного та чотирьох місяців лікування кандесартаном) фіксували рівні гуморальних регуляторів ЕТ-1 (Bio-

medica, Австрія), АТ ІІ (DRG, США), PG F_{2α} (Assay designs, США) та 6-кето-PG F_{1α} (Assay designs, США) на аналізаторі SUNRISE (TECAN, Австрія), двічі – до і після чотиримісячних курсів лікування – рівні NO₂ спектрофотометричним методом, використовуючи реакцію Грісса. Кількісно визначали АНФ (ORGenTec GmbH, Німеччина), імунологічні холодкові проби, які включали вивчення істинної холодової преципітації, холодового преципітату плазми, титру холодкових автогемаглютининів, ізогемаглютининів, а також визначення рівня кріоглобулінів.

Усім пацієнтам двічі (до лікування і після лікування) проводили реовазографічне дослідження кистей рук на апаратно-програмному комплексі «РЕГИНА». Серед кількісних визначали РСІ і КА. УСГ-обстеження судин проводили на ультразвуковому апараті ACUSON ASPEN (Siemens, США) особам усіх досліджуваних груп до лікування та через чотири місяці від початку лікування. Під час УСГ визначали такі показники: V_ps (peak systolic velocity, максимальна систолічна швидкість), PI (pulsatility index, пульсовий індекс), RI (resistive index, індекс резистентності), КІМ (комплекс «інтима-медія»). Морфологічні та структурні зміни капілярів ложа нігтя оцінювали за допомогою широкопольної капіляроскопії.

Статистичний аналіз виконували з використанням пакета STATISTICA for Windows 5.5 (Statsoft, USA).

Дослідження проведене відповідно до етичних принципів Гельсінкської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і схвалене Комісією з питань етики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

Результати дослідження та їх обговорення. До першої групи увійшли 44 (36,7 %) пацієнти з легким ступенем важкості перебігу ВСР. У них спостерігалися зміни кольору шкіри з мінімальними суб'єктивними порушеннями, такими як оніміння чи поколювання під час нечастих епізодів вазоспазму без трофічних змін. У цієї групи пацієнтів рівень ЕТ-1, АТ ІІ, а також показник 6-кето-PG F_{1α} були такі ж, як контрольні значення. Рівень PG F_{2α} був нижчий від контрольного і становив 1026,0 (412,1–10612,0) [742,7–3630,0] пг/мл за норми 4334,0 (277,6–5960,0) [2175,0–4810,0] пг/мл ($p < 0,05$). Значення NO₂ було вищим порівняно з контролем і становило 2,00 (1,60–3,00) [1,80–2,20] ммоль/л проти 1,85 (1,40–2,10) [1,70–1,95] ммоль/л контрольного значення ($p < 0,05$). Таким чином, легкий перебіг ВСР характеризувався відсутністю видимих змін більшості основних гуморальних чинників як вазодилататорної, так і вазоконстрикторної дії (ЕТ-1, АТ ІІ, 6-кето-PG F_{1α}) до початку проведення медикаментозної корекції. Рівень АНФ у цієї групи пацієнтів був підвищений порівняно з контрольною групою і становив 0,220 (0,182–0,320) [0,200–0,260] у. о. проти 0,170 (0,150–0,240) [0,160–0,180] у. о. контрольного показника ($p < 0,05$).

У обстежуваних пацієнтів, незважаючи на ступінь важкості перебігу ВСР, виявлено зміни тих чи інших показників під час проведення імунологічних холо-

дових проб. Особливо це стосувалося частоти виявлення кріоглобулінів (83,1 %) і позитивної проби на холодний преципітат плазми (73,8 %). РВГ до лікування в цій групі хворих виявило зниження рівня РСІ тільки на лівій руці – 1,15 (0,34–3,40) [0,84–1,60] у. о. проти контрольного 1,75 (0,94–3,00) [1,30–2,20] у. о. Значення КА у них було достовірно вищим, порівняно з контрольним – 44,72 (0,00–205,56) [20,48–75,82] у. о. проти 18,50 (0,00–50,00) [10,00–23,00] у. о. ($p < 0,05$). Методом широкопольної капіляроскопії виявлено ангіодистонічні зміни капілярів.

Другу групу сформовано з 53 пацієнтів (44,2 %) із середнім ступенем важкості ВСР. У них напади траплялися переважно в холодну пору року, з більш вираженими, ніж у першій групі суб'єктивними порушеннями, такими як поколювання чи відчуття болю в пальцях рук із проявами трофічних проявів у більшості з них. Зміни гуморальних регуляторів судинного тону в цій групі були більш виражені, ніж у групі з легким ступенем важкості перебігу, і характеризувалися передовсім підвищеними рівнями як ЕТ-1, так і АТ ІІ щодо контрольної групи (ЕТ-1 – 0,56 (0,10–26,20) [0,15–1,34] фмоль/мл проти 0,20 (0,01–1,23) [0,10–0,52] фмоль/мл; АТ ІІ – 0,162 (0,035–0,580) [0,097–0,300] нг/мл проти 0,087 (0,027–0,360) [0,063–0,170] нг/мл). PG F_{2α}, а також 6-кето-PG F_{1α} помітно не відрізнялися від контролю. У цієї групи зміни рівня NO₂ відповідали аналогічним показникам першої групи, тобто були значно вищими за контрольні значення (2,25 (1,90–2,90) [2,10–2,50] ммоль/л проти 1,85 (1,40–2,10) [1,70–1,95] ммоль/л у контрольній групі; $p < 0,05$).

У другій групі зафіксовано подальше збільшення показника АНФ, порівняно як із контролем, так і з легким ступенем важкості перебігу (0,470 (0,190–7,290) [0,230–4,770] у. о. проти контролю 0,170 (0,150–0,240) [0,160–0,180] у. о.; $p < 0,05$). Для середнього ступеня важкості властиве більш виражене зниження РСІ на обидвох руках порівняно з контролем; тоді асиметрія показника згладжувалася (РСІ на правій руці 1,30 (0,19–3,20) [1,20–1,50] у. о. проти 1,90 (0,86–2,70) [1,50–2,20] у. о.; РСІ на лівій руці 1,10 (0,43–3,20) [0,70–1,30] у. о. проти 1,75 (0,94–3,00) [1,30–2,20] у. о.; $p < 0,005$). КА у них відповідав контролю. УСГ-обстеження виявляло, на відміну від хворих першої групи, такі зміни: зростав КІМ порівняно як із контролем, так і з легким ступенем важкості перебігу: на правій руці – 0,33 (0,20–0,60) [0,30–0,40] мм проти 0,30 (0,20–0,30) [0,20–0,30] мм ($p < 0,05$), на лівій руці – 0,30 (0,20–0,40) [0,30–0,35] мм проти 0,30 (0,20–0,30) [0,20–0,30] мм контролю. Значення RI, PI, V_ps були в межах контрольних. Під час капіляроскопічного обстеження у пацієнтів із середнім ступенем важкості перебігу ВСР виявлялися подібні зміни, як у хворих першої групи, але з редукцією капілярної сітки.

До третьої групи увійшли 23 пацієнти (19,2 %) із важким ступенем важкості перебігу ВСР, який характеризувався частими нападами вазоспазму та супроводжувався вираженими больовими відчуттями, з

наявністю дигітальних рубців, поодиноких виразок, а також атрофічних змін фаланг пальців. Показники чинників гуморальної регуляції у хворих із важким перебігом ВСР характеризувалися значним зростанням ЕТ-1 і АТ II (ЕТ-1 – 0,71 (0,06–14,36) [0,18–1,99] фмоль/мл проти контролю 0,20 (0,01–1,23) [0,10–0,52] фмоль/мл; АТ II – 0,167 (0,046–0,500) [0,125–0,299] нг/мл проти контролю 0,087 (0,027–0,360) [0,063–0,170] нг/мл). Відхилень від контрольних значень вмісту $PG F_{2\alpha^2}$, 6-кето- $PG F_{1\alpha}$ та NO_2 не виявлено.

За наявності важкого ступеня перебігу ВСР найбільш виражена вазоконстрикторна реакція, що підтверджувалося високими показниками рівнів гуморальних регуляторів судинозвужувальної дії. У цій групі пацієнтів значення АНФ було найбільшим і становило 6,685 (1,890–8,050) [3,770–7,585] у. о. проти контролю 0,170 (0,150–0,240) [0,160–0,180] у. о. ($p < 0,05$). РВГ-дослідженням виявлено низький рівень РСІ на обидвох руках порівняно з двома попередніми групами, а також порівняно з контролем (РСІ на правій руці становив 0,84 (0,14–2,10) [0,49–1,50] у. о. проти контролю 1,90 (0,86–2,70) [1,50–2,20] у. о., $p < 0,0001$, на лівій – 0,86 (0,16–2,20) [0,43–1,51] у. о. проти 1,75 (0,94–3,00) [1,30–2,20] у. о.; $p < 0,001$) без асиметрії кровопостачання, що підтверджувалося аналогічними з контролем значеннями КА. УСГ-обстеження цієї групи пацієнтів виявило високий показник КІМ на обидвох руках (0,35 (0,30–0,40) [0,35–0,40] мм щодо контролю 0,30 (0,20–0,30) [0,20–0,30] мм; $p < 0,05$), тоді як показники RI, PI, V_p були в межах норми. Виявлено виражені капіляроскопічні зміни: спастичний і атонічний стан капілярів, зміни розмірів і форми капілярних петель, редукцію капілярної сітки, наявність мегакапілярів і безсудинних полів, локальну ішемію, різке сповільнення кровоплину, венозний застій.

Наведені вище показники вивчено в динаміці лікування кандесартаном після одного та чотирьох місяців (короткотривалі та довготривалі курси лікування).

Проведене впродовж місяця письмове опитування з використанням опитувальника продемонструвало поліпшення суб'єктивного клінічного стану пацієнтів із середнім та важким ступенем перебігу ВСР. Це стосувалося важкості інтенсивності больових відчуттів згідно з ВАШ ($2,7 \pm 0,4$ бала після лікування проти $4,6 \pm 0,5$ бала до лікування у хворих із середнім ступенем перебігу ВСР і $3,8 \pm 0,5$ бала після лікування проти $6,2 \pm 0,6$ бала до лікування у хворих із важким ступенем перебігу ВСР; $p < 0,05$). Достовірно зменшився показник ТН у пацієнтів із важким ступенем перебігу ВСР (до лікування – $88,0 \pm 10,2$ хв, після лікування – $32,0 \pm 9,6$ хв; $p < 0,01$).

У пацієнтів із легким перебігом через місяць від початку лікування кандесартаном серед чинників гуморальної регуляції судинного тону змінювалися лише ЕТ-1. Рівень ЕТ-1 зменшувався порівняно з періодом до лікування і становив 0,08 (0,02–0,31) [0,03–0,10] фмоль/мл ($p < 0,05$). Значення АТ II, $PG F_{2\alpha^2}$, 6-кето- $PG F_{1\alpha}$ відповідали показникам до початку

лікування. У динаміці тривалого лікування спостерігалися зміни ЕТ-1 і 6-кето- $PG F_{1\alpha}$ порівняно з періодом до лікування. Так, після чотиримісячного лікування ЕТ-1 становив 0,08 (0,01–0,33) [0,02–0,11] фмоль/мл, а рівень 6-кето- $PG F_{1\alpha}$ зростав до 1636,0 (563,0–6210,0) [1352,0–3526,0] пг/мл ($p < 0,05$). Значення NO_2 знижувалося порівняно з його рівнем до лікування і становило 1,70 (1,10–2,10) [1,30–1,90] ммоль/л ($p < 0,05$).

У 65 пацієнтів, незалежно від ступеня важкості ВСР, повторно визначали показники імунологічних холододових проб після тривалого лікування. У динаміці лікування найбільш інформативними показниками були значення кріоглобулінів та проба на холододовий преципітат плазми. Так, позитивна проба на кріоглобуліни до початку лікування була у 83,10 % пацієнтів, після лікування – у 43,10 %. Позитивна проба на холододовий преципітат плазми до початку лікування зафіксована у 73,80 % осіб, після лікування – у 24,60 %. РВГ-дослідження після лікування кандесартаном порівняно з періодом до проведеного лікування у цій групі хворих виявило зростання РСІ, особливо на правій руці: РСІ на правій руці – 2,25 (1,00–3,10) [1,80–2,50] у. о., РСІ на лівій руці – 1,55 (1,00–2,70) [1,20–2,25] у. о. Значення КА в цьому випадку достовірно зменшувалося під час лікування порівняно з періодом до лікування і становило 27,19 (0,00–83,33) [2,17–57,14] у. о.

Середній ступінь важкості перебігу ВСР у динаміці короткотривалого лікування характеризувався відсутністю достовірних змін чинників гуморальної регуляції. Натомість після довготривалої корекції знизився рівень ЕТ-1 – 0,15 (0,03–11,96) [0,08–0,45] фмоль/мл і підвищився показник 6-кето- $PG F_{1\alpha}$ – 1256,0 (365,0–2235,0) [992,0–1477,0] пг/мл порівняно з початком лікування ($p < 0,05$). Уміст NO_2 зменшувався порівняно з періодом до лікування (1,80 (1,50–2,20) [1,70–1,90] ммоль/л ($p < 0,05$)). У цій групі пацієнтів не виявлено чіткої тенденції до зменшення рівня АНФ як після короткотривалої, так і після довготривалої медикаментозної корекції, порівняно з періодом до початку лікування. РВГ-дослідження показало підвищення РСІ на обидвох руках після лікування: на правій – 1,80 (0,85–2,90) [0,97–2,80] у. о., на лівій – 1,60 (0,65–1,00) [0,86–2,10] у. о., порівняно з періодом до лікування ($p < 0,05$). Значення КА в цій групі хворих після лікування було таким же, як і до лікування. Згідно з результатами УСГ, цей ступінь важкості, порівняно з показниками до початку лікування, характеризувався тільки зменшенням КІМ на обидвох руках: на правій – 0,30 (0,20–0,35) [0,30–0,30] мм, на лівій – 0,30 (0,30–0,35) [0,30–0,30] мм ($p < 0,05$). Решта показників були на рівні значень до медикаментозної корекції.

Особливість обстеження та лікування осіб із важким ступенем перебігу ВСР полягала в тому, що кандесартан призначали одночасно з лікуванням основного захворювання. У пацієнтів цієї групи після короткотривалого лікування зменшувався вміст ЕТ-1. Після одного та чотирьох місяців лікування він ста-

новив 0,10 (0,02–12,30) [0,05–0,56] фмоль/мл і 0,21 (0,01–9,09) [0,02–6,58] фмоль/мл відповідно ($p < 0,05$). Уміст АТ II у цій групі достовірно зростав після короткотривалого лікування і досягав 0,195 (0,072–3,114) [0,100–0,357] нг/мл ($p < 0,05$). Натомість значення РГ F_{2α} за важкого перебігу ВСР знижувалося тільки після чотирьох місяців лікування і становило 1490,0 (790,3–4810,0) [1077,0–2482,0] пг/мл ($p < 0,05$). У цій групі пацієнтів виражено зростало значення 6-кето-РГ F_{1α} після чотиримісячного курсу терапії: 2347,0 (1231,0–5400,0) [1786,0–3133,0] пг/мл ($p < 0,05$). Рівень NO₂ після лікування знизився і досяг мінімальних показників порівняно з періодом до лікування: 1,40 (0,90–1,90) [1,60–2,30] ммоль/л ($p < 0,05$). Значення АНФ помітно зменшувалося під час лікування і становило після довготривалого лікування 4,606 (2,696–6,240) [3,941–6,099] у. о. РВГ-дослідження в цій групі хворих не виявило змін РСІ та КА. УСГ-дослідження у пацієнтів із важким перебігом ВСР виявило лише зміни показника РІ, який знижувався в динаміці лікування на обидвох руках: на правій – 1,84 (1,08–3,83) [1,39–2,51] у. о., на лівій – 2,00 (0,95–3,24) [1,25–3,18] у. о. ($p < 0,05$).

Структурно-функціональні зміни судин у хворих на ВСР характеризувалися збільшенням рівнів таких судинозвужувальних субстанцій, як ЕТ-1, АТ II, РГ F_{2α}, а також РСІ, КІМ, значення яких прямо пропорційно залежали від ступеня важкості ВСР, а також від значень АНФ.

Із огляду на патогенетичні особливості ВСР та їх клінічні паралелі, запропонована нами патогенетична корекція представником БРА кандесартаном чинила позитивний вплив, який виявлявся зменшенням кількості й тривалості нападів ВСР, зменшенням інтенсивності больового синдрому згідно з ВАШ. Після лікування достовірно посилилася вазодилатація (збільшилося значення 6-кето-РГ F_{1α}), зменшилися рівні ЕТ-1 та РГ F_{2α}. Збільшення АТ II під час лікування, правдоподібно, свідчило про незворотне зв'язування кандесартану з АТ II-рецепторами першого типу, оскільки він, на нашу думку, будучи щодо них високоселективним, на відміну від деяких інших представників цієї групи, діяв як неконкурентний антагоніст та блокував їх незворотно. Підвищення АТ II зумовлювалося також реалізацією непрямих механізмів БРА, які полягали в гіперактивації РАС за умов блокади АТ II-рецепторів першого типу.

За недостатності впливу на рецептори першого типу, кандесартан сприяв додатковій активації АТ II-рецепторів другого типу, завдяки яким реалізовувалися захисні властивості АТ II у вигляді вазодилатації, сповільнення проліферативних процесів, зростання рівнів простагліну та його активних метаболітів, що своєю чергою збільшувало позитивний ефект впливу на судини. Ефект від лікування підтверджувався результатами УСГ-обстеження, під час якого виявлялося зменшення периферійного опору судин. На нашу думку, це можна пояснити також властивістю кандесартану впливати на стан артеріовенозних

шунтів, які чинять прямий вплив на компенсаторні властивості периферійного опору.

Зміни показника NO₂ під час лікування, очевидно, асоційовані з активністю іNOS (індуцибельної NO-синтетази), значення якої зростає зі збільшенням вазоспазму в ендотеліоцитах судин. У результаті запропонованого нами лікування рівень NO₂ знижується внаслідок підвищення вазодилатації через зниження активності іNOS.

Висновки. Найменш виражені клінічні прояви ВСР спостерігалися у хворих на НЦД і ЕКВ і характеризувалися легким ступенем важкості, тоді як у хворих на ССД, СЧВ та РА переважали середній і важкий ступені перебігу ВСР. Результати опитування продемонстрували поліпшення суб'єктивного клінічного стану обстежуваних із середнім і важким ступенями перебігу ВСР, яке полягало у послабленні інтенсивності больових відчуттів після лікування. Достовірно зменшився показник ТН у пацієнтів із важким ступенем перебігу ВСР. За легкого ступеня важкості ВСР рівні чинників гуморальної регуляції не змінювалися, тоді як за середнього ступеня переважала судинозвужувальна реакція, про що свідчили підвищені значення ЕТ-1. Найбільш виражена вазоконстрикція спостерігалася за важкого перебігу, що виявлялося значним зростанням ЕТ-1. Тоді рівень АНФ зростав прямо пропорційно до важкості ВСР. Частота виявлення позитивних імунологічних холододових проб не залежала від ступеня важкості ВСР.

Структурно-функціональні порушення в обстежуваних пацієнтів характеризувалися подібними ознаками у хворих на ВСР легкого і середнього ступеня важкості, що вказувало на переважно функціональний їх характер; про це свідчать також зміни КА. У пацієнтів із важким ступенем перебігу ВСР спостерігалися виражене зниження РСІ, високі показники КІМ, що свідчить про перевагу структурних змін у судинах і підтверджується результатами капіляроскопії. У пацієнтів із легким ступенем важкості перебігу ВСР зменшувався рівень ЕТ-1, починаючи з раннього періоду лікування, а під час довготривалої корекції помітно зростав показник 6-кето-РГ F_{1α}. У хворих із середнім ступенем важкості перебігу ВСР знижувався рівень АНФ і тоді підвищувався РСІ, а також зменшувалися рівень РІ і значення КІМ на обидвох руках.

За важкого клінічного перебігу ВСР у динаміці лікування знижувався рівень ЕТ-1 із одночасним зростанням рівня 6-кето-РГ F_{1α}. Показник АНФ, а також рівень РІ тоді максимально зменшувалися. Патогенетична корекція ВСР кандесартаном сприятливо впливала насамперед на стан судинного русла у хворих із клінічними ступенями його важкості. За наявності легкого і середнього ступеня важкості перебігу ВСР досягнуто помітної вазодилатації з одночасним поліпшенням кровоплину в досліджуваних судинах. Важкий ступінь перебігу ВСР виявлявся переважно значними структурними змінами судинного русла, проте в процесі лікування теж спостерігалися вазодилатація і зменшення периферійного опору судин.

Список літератури

1. Гусева Н. Г. Феномен Рейно / Н. Г. Гусева // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 15. – С. 4–7 (Gusyeva N. Raynaud's Phenomenon / N. Gusyeva // Directory of outpatient physician. – 2007. – N 15. – P. 4–7).
2. Запрягаева М. Е. Влияние функции эндотелия на состояние микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях / М. Е. Запрягаева, Э. С. Мач // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С. 40 (Zapryagaeva M. Effect of Endothelial Function on the Microcirculation in Certain Rheumatic Diseases / M. Zapryagaeva, E. Mach // Scientific-practical rheumatology. – 2003. – N 2. – P. 40).
3. Запрягаева М. Е. Функциональное состояние эндотелия и его роль в патогенезе некоторых ревматических заболеваний / М. Е. Запрягаева, Э. С. Мач // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 3. – С. 60–62 (Zapryagaeva M. Endothelial Function and Its Role in the Pathogenesis of Certain Rheumatic Diseases / M. Zapryagaeva, E. Mach // Scientific-practical rheumatology. – 2003. – N 3. – P. 60–62).
4. Лысенко Н. В. Синдром Рейно / Н. В. Лысенко // Medicus Amicus. – 2001. – № 1. – Режим доступу : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x332-7f-13-18-21-26-28-32-37-38-39-40-44x1> (Lysenko N. Raynaud's Syndrome / N. Lysenko // Medicus Amicus. – 2001. – N 1. – Access mode : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x332-7f-13-18-21-26-28-32-37-38-39-40-44x1>).
5. Надашкевич О. Н. Феномен Рейно як невіршена проблема сучасної медицини / О. Н. Надашкевич, З. Р. Дутка // Аптека Галицька. – 2006. – № 8. – С. 8–9 (Nadashkevych O. Raynaud's Phenomenon as Unsolved Problem of the Modern Medicine / O. Nadashkevych, Z. Dutka // Galician Pharmacy. – 2006. – N 8. – P. 8–9).
6. Ослякова А. О. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови / А. О. Ослякова, И. А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 89–92 (Oslyakova A. Vascular factors of Regulation and Their Impact on the Rheological Properties of Blood / A. Oslyakova, I. Tikhomirova // Yaroslavl Pedagogical Gazette. – 2010. – Vol. 3, N 4. – P. 89–92).
7. Перли П. Д. Болезнь Рейно / П. Д. Перли, И. Я. Пупуриня. – Рига : Зинатне, 1980. – 199 с. (Perly P. Raynaud's disease / P. Perly, I. Pupurinya. – Riga : Zynatne, 1980. – 199 p.).
8. Сірик В. О. Оцінка гемодинаміки у хворих з дисфункцією ендотелію та можливі методи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції / В. О. Сірик // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 1. – С. 45–47 (Siryk V. Evaluation of Hemodynamics in Patients with Endothelial Dysfunction and Possible Methods of Pharmacological Correction of Endothelial Dysfunction / V. Siryk // Research Bulletin. – 2006. – N 1. – P. 45–47).
9. Шуба Н. М. Современный подход к лечению сосудистых поражений при ревматических болезнях / Н. М. Шуба // Здоров'я України. – 2008. – № 10. – С. 47 (Shuba N. Modern Approach to the Treatment of Vascular Lesions in Rheumatic Diseases / N. Shuba // Health of Ukraine. – 2008. – N 10. – P. 47).
10. Allen E. V. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis / E. V. Allen, G. E. Brown // Amer. J. Med. Sci. – 1932. – Vol. 183. – P. 187–200.
11. Thompson A. E. Calcium – channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis / A. E. Thompson, J. E. Pope // Rheumatol. – 2005. – Vol. 44. – P. 145–150.

Стаття надійшла до редакції журналу 31 липня 2015 р.

Клінічні й патогенетичні особливості вторинного синдрому Рейно та їх медикаментозна корекція

З. Р. Леонтьєва

Під час обстеження 120 хворих на ВСР констатовано перевагу чинників гуморальної регуляції судинного тону вазоконстрикторної дії, таких як ЕТ-1 та АТ II, зростання рівня АНФ прямо пропорційно ступеню важкості цієї патології, а також наявність підвищеного КА при легкому ступені важкості перебігу ВСР і змін РСІ та КІМ.

Проведена нами патогенетична корекція ВСР кандесартаном сприятливо впливала насамперед на стан судинного русла верхніх кінцівок при всіх клінічних ступенях його важкості. При легкому та середньому ступені перебігу ВСР досягнуто помітної вазодилатації через зниження рівня ЕТ-1 із одночасним підвищенням показника 6-кето-PGF1 α , унаслідок чого поліпшився кровоплин у досліджуваних судинах. Важкий ступінь перебігу ВСР виявлявся переважно значними структурними змінами судинного русла, проте під час лікування теж спостерігалися вазодилатація, зниження значень АНФ і РІ.

Ці позитивні зрушення підтверджені даними, отриманими з опитувальника пацієнта, тобто зафіксовано зменшення рівня больових відчуттів при середньому й важкому ступені перебігу, згідно з ВАШ, і тривалості нападів при важкому ступені перебігу ВСР.

Ключові слова: вторинний синдром Рейно, кандесартан, чинники гуморальної регуляції, структурно-функціональні зміни судин, імунологічні порушення.

Clinical and Pathogenetical Peculiarities of the Secondary Raynaud's Syndrome and Their Pharmacological Correction

S. Leontyeva

Introduction. The prevalence of Raynaud's syndrome in different countries ranges from 2.1 – to 16.8 %. Secondary Raynaud's syndrome (SRS) occurs in case of more than 70 diseases. However, there is no consensus about the

pathogenic mechanisms of its origin, and the modern diagnosis algorithms, without which it is difficult to choose the correct treatment that influences the patients' disability prognosis and his life quality, are not elaborated.

The purpose of the study is to ascertain the clinical and pathogenetic peculiarities of SRS of different severity degrees, to work out the algorithms for its diagnosis and increase the effectiveness of treatment with candesartan.

Materials and research methods. The work is based on the results of the survey of 120 patients with SRS. The diagnosis of SRS is carried out using the criteria of E. Allen, G. Brown. Statistical analysis was performed using the package STATISTICA for Windows 5.5 (Statsoft, USA).

Results of the investigation and their discussion. Among the 120 surveyed patients there were 101 women and 19 men, average age – 48,5 (17,0–73,0) [34,0–56,0] years in the ratio of 5:1. The first group consisted of 44 (36.7 %) patients with mild severity. In this group were observed the skin colour changes with minimal subjective disorders, such as numbness or tingling while infrequent episodes of vasospasm without trophic changes have occurred. It was found, that the mild course of SRS was characterized by the absence of the visible changes of the major humoral factors of vasodilatative and vasoconstrictive action (ET-1, AT II, 6-keto-PG F1 α) before the start of pharmacological correction. The method of widefield capillaroscopy revealed angiodystonic changes of capillaries in such patients.

The second group of patients consisted of 53 persons (44.2 %) with moderate severity of SRS, that was characterized by the presence of attacks, mainly in the cold season, with more pronounced than in the first group subjective disorders such as tingling or pain in fingers with manifestations of trophic changes in most of them. Changes of the humoral vascular tone regulators in this group were more pronounced than in the group with mild severity, and primarily were characterized by the elevated levels of both ET-1 and AT II, comparing to the control group. During the capillaroscopic examination in patients with the moderate severity degree of SRS, there were found similar changes as in the patients of the first group, but with a reduction of the capillary net.

The third group consisted of 23 patients (19.2 %) with severe severity degree of SRS, that was characterized by the frequent bouts of vasospasm and was accompanied by severe pain, with the presence of digital scars, single ulcers and atrophic changes of the phalanges. The indices of the humoral regulation factors in patients with severe SRS were characterized by the considerably pronounced growth of ET-1 and AT II. In severe course of SRS, the vasoconstrictor response was more pronounced, that was confirmed by the high performance levels of humoral regulators of the vasoconstrictor action. There were found pronounced capillaroscopic changes: spastic and atonic state of capillaries, resize and form changing of the capillary loops, reduction of capillary grid, the presence of megacapillaries and non-vascular fields, local ischemia, an acute deceleration of the blood flow, venous stasis.

These indices were studied in the patients in dynamics after the treatment with candesartan during one and four months (short-term and long-term courses of treatment). For the patients there was conducted written survey within a month using a questionnaire, which showed subjective improvement of the clinical status of respondents with moderate and severe courses of SRS.

Whereas we studied the pathogenic features of SRS and their clinical parallels, pathogenetic correction with candesartan, proposed by us, had a positive influence, that manifested in the decrease of the amount and duration of SRS attacks, the intensity of pain according to VAS, significant strengthening of vasodilatation (increase of 6-keto PG F1 α), decrease of ET-1 and PG F2 α levels, slowing the proliferative processes, increase of prostacyclin and its active metabolites levels, that, in its turn, increases the positive influence effect on the blood vessels. The mentioned effect of treatment found confirmation in the results of ultrasonography examination, during conducting of which the reduce of the peripheral vascular resistance was seen. In our view, this can be explained by the property of candesartan to influence the arterio-venous shunts, that have a direct impact on the properties of compensatory peripheral resistance.

Conclusions. The study found an advantage of vascular tone humoral regulation factors of vasoconstrictive action, such as ET-1 and AT II, increased antinuclear factor level that are directly proportional to the increase of the disease severity degree of the mentioned pathology, and the presence of the asymmetry coefficient elevation in case of the mild SRS, changes of the reosystolic index and «intima - media» complex. The least pronounced clinical signs were observed in patients with neurocirculatory dystonia and essential crioglobulinemic vasculitis and were characterized by the mild severity degree, whereas in case of systemic scleroderma systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis there were dominated the moderate and severe degree of its course. The conducted by us pathogenetic correction of SRS with candesartan favorably influenced, in the first place, the state of the bloodstream of the upper limbs at all clinical degrees of its severity. These positive changes were confirmed by the data obtained from the patients' questionnaire, that showed the reduced levels of pain in case of the moderate and severe course, according to VAS, and the index of attacks' duration in case of severe course of SRS.

Keywords: secondary Raynaud's syndrome, candesartan, factors of humoral regulation, structural and functional vascular changes, immunological disorders.