

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 2(78), p. 154–159.

Endotelino reikšmė su ANCA susijusių ligų patogenezėje

Marija Montvydaite¹
Loreta Bagdonaite^{1,2}
Rita Rugienė^{1,3}

Santrauka

Darbo tikslas. Įvertinti pacientų, sergančių su ANCA susijusiais vaskulitais ar sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, endotelino koncentracijos ryšį su kraujo uždegimo rodikliais, imuniniais žymenimis ir šių ligų klinikine išraiška.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atliekant retrospektyvų tyrimą išanalizuoti 28 pacientų, kuriems 2017 m. rugsėjo – 2018 m. vasario mėnesiais Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose gautas teigiamas antineutrofilinių citoplazminių antikūnų (ANCA) tyrimo rezultatas ir ištirta endotelino (ET-1) koncentracija kraujo serume, ligos istorijų elektroniniai įrašai. ANCA nustatyti taikytas netiesioginės imuno fluorescencijos metodas, o endotelino koncentracijai išmatuoti – tiesioginės daugiasluoksnės „sumuštinio“ tipo imunofermentinės analizės (IFA) metodas. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS v23.0 programinį paketą, duomenų reikšmingumas tikrintas pagal chi kvadrato, Fišerio ir t kriterijų dviem nepriklausomoms imtims, skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai. Visiems tiriamiesiems nustatytas endotelino koncentracijos padidėjimas, vidurkis – $17,24 \pm 3,9$ pg/ml. C-ANCA ir p-ANCA pasiskirstymas tarp pacientų buvo 1 : 2, didesnė endotelino koncentracija buvo tų pacientų, kurių kraujo serume aptikta p-ANCA (vidurkių skirtumas $9,66 \pm 4,75$ pg/ml ir $19,77 \pm 23,3$ pg/ml).

Nustatyta vidutiniškai stipri ir statistiškai reikšminga koreliacija tarp endotelino ir CRB koncentracijų ($p=0,018$, $r=0,512$). Sisteminių jungiamojo audinio ligų ir c-ANCA grupėse koreliacijos tarp endotelino koncentracijos ir CRB nebuvo. Koreliacijos su kitais kraujo rodikliais ir imuniniais žymenimis taip pat nenustatyta.

Dažniausiai aptinkami organų ir jų sistemų pažeidimai: sąnarių – 50 %, inkstų – 39 %, plaučių ir odos – 32 %, virškinamojo trakto – 25 %, raumenų – 21 % pacientų. Vaskulitų grupėje aukštesnė endotelino koncentracija nustatyta pacientams, turintiems inkstų ir plaučių pažeidimų, sisteminių jungiamojo audinio ligų grupėje – pacientams, kurie skundėsi raumenų silpnumu ir konstituciniais simptomais. C-ANCA grupėje endotelino koncentracija buvo didesnė esant karščiavimui, sąnarių, raumenų, plaučių ar inkstų pažeidimams, o p-ANCA – esant odos pažeidimui. Statistiškai reikšmingai mažesnės endotelino koncentracijos nustatytos pacientams, kuriems aptikta p-ANCA ir yra virškinamojo trakto pažeidimų ($p=0,04$).

Išvados. Endotelino koncentracija reikšmingai ir vidutiniškai stipriai koreliuoja su CRB koncentracija, todėl gali būti naudojama kaip ūmios ligos fazės prognozinis žymuo. Nors endotelino koncentracija gali padidėti sergant įvairiomis ligomis, kaip imunologinis žymuo jis yra labiau specifinis vaskulitams arba su p-ANCA susijusioms ligoms.

Reikšminiai žodžiai: endotelinas, su ANCA susijusios ligos, su ANCA susiję vaskulitai, sisteminės jungiamojo audinio ligos.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: m.montvydaite@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų
Laboratorinės medicinos centras
Vilnius University Hospital
Santaros Klinikos,
Center of Laboratory Medicine

³Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų
Reumatologijos centras
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos, Center of Rheumatology

IVADAS

Endotelinas – iš 21 aminorūgšties sudarytas peptidas, kurio daugiausia išskiria kraujagyslių endotelio ląstelės. Žmogaus organizme yra trys endotelino izoformos (ET-1, ET-2, ET-3), kurias koduojančių genų raiška vykdoma įvairiose ląstelėse, įskaitant širdies miocitus, kraujagyslių lygiuosius raumenis, inkstų kanalėlių epitelį, glomerulų mezangiumą, glijos ląsteles, kankorėžinę liauką, makrofagus bei mastocitus [1–3]. Šio peptido raišką skatina įvairūs augimo faktoriai ir citokinai: trombinas, transformuojantis augimo faktorius, tumoro nekrozės faktorius, insulinas, aterosklerozė, endotelio uždegimas ir kitos vazosaktyviosios medžiagos. Endotelino biologinis aktyvumas apima didelę įvairių funkcijų: veikdamas per specifinius ETA ar ETB receptorius šis peptidas gali sukelti ilgo poveikio vazokonstrikciją, bronchokonstrikciją, natriurezę ir vandens diurezę, kai kurių hormonų ir neurotransmiterų reguliaciją [2–4]. Endotelino koncentracija stipriai padidėja dėl išeminio pažeidimo, reperfuzijos, stazinio širdies nepakankamumo, sepsinio šoko bei kai kurių navikinių ligų ir kaip antrinis mechanizmas gali sunkinti šių būklių eigą [4–5].

Endotelinas turi ir mitogeninių savybių bei gali sukelti kraujagyslių ir bronchų lygiųjų raumenų, kardiomiocitų bei fibroblastų proliferaciją ir hipertrofiją, todėl, įvairių autorių nuomone, šis peptidas gali būti vienas iš etiologinių veiksnių išsivystyti tokioms sisteminėms reumatinėms ligoms su kraujagyslių pažeidimu kaip sisteminė sklerozė, sisteminė raudonoji vilkligė, Takayasu ir gigantinių ląstelių arteritas, Reino (*Raynaud*) fenomenas, mišri krioglobulinemija, Bečeto (*Behçet*) liga bei kitos mišrios jungiamojo audinio ligos [5, 7–18].

Su ANCA susijusioms ligoms klasikinio atveju priskiriami ANCA asocijuoti vaskulitai (AAV) ir izoliuoti inkstų pažeidimai. Su p-ANCA susijusioms ligoms priskiriama: mikroskopinis poliangitas, izoliuotas glomerulonefritas ir vaistų sukeltas vaskulitas [17–19]. Be sisteminių vaskulitų, žinomos ir kitų ligų asociacijos su ANCA, daugumai jų būdingos asociacijos būtent su p-ANCA. Šių antikūnų randama pacientams, sergantiems sisteminė raudonąja vilklige (20 %), Sjogreno sindromu (26 %), polimiozitu (16 %), reumatoidiniu artritu (20 %), Felty sindromu (50 %) [20].

Su c-ANCA susijusiems vaskulitams priskiriami: eozinofilinė granu-

lomatozė su poliangitu ir granulomatozė su poliangitu. Galimi klaidingai teigiami c-ANCA rezultatai ŽIV infekcijos, endokardito, pneumonijos, monokloninės gamapatijos ir navikinių ligų atvejais [19]. Su c-ANCA gali būti siejama ir sisteminė sklerozė, diagnozė, nes nustatyta, kad c-ANCA kiekio padidėjimas reikšmingai susijęs su endotelino koncentracijos padidėjimu esant antriniam Reino fenomenui [16]. Šis endotelino koncentracijos padidėjimas gali lemti sunkesnę ligos eigą dėl reikšmingo mikrocirkuliacijos pažeidimo [8, 14]. Kita vertus, manoma, jog endotelino koncentracijos padidėjimas nėra pirminis mechanizmas, lemiantis ligos vystymąsi, o yra susijęs su pirminiu kraujagyslės endotelio pažeidimu dėl pačios ligos ir todėl nebūtinai sukelia tipinę vazokonstrikciją, sunkinančią ligos eigą [13].

Atipiniai ANCA būdingi opiniu kolitu, Krono liga ar pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantiems pacientams. Vis dėlto manoma, kad šių ligų patogenėje ANCA neturi tiesioginio vaidmens [19, 20].

Vienodos nuomonės dėl endotelino vaidmens su ANCA susijusių ligų patogenėje nėra. Studių duomenys išlieka prieštaringi: nors pats endotelinas sukelia endotelio disfunkciją ir gali skatinti neutrofilų prilipimą prie kraujagyslės sienelės, tačiau pats kraujagyslės uždegimas gali lemti didesnę endotelino raišką.

DARBO TIKSLAS

Įvertinti pacientų, sergančių su ANCA susijusiais vaskulitais ar sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, endotelino koncentracijos ryšį su kraujo uždegimo rodikliais (C reaktyviuoju baltymu (CRB), eritrocitų nusėdimo greičiu (ENG), leukocitų skaičiumi), imuniniais žymenimis (ANCA, antinukleariniais antikūnais (ANA), antikūnais prieš išskiriamus iš branduolio antigenus (ENA)) ir ligų klinikinę išraišką bei atskirų organų sistemų pažeidimus.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tiriamieji

Atliekant retrospektyvų tyrimą buvo išanalizuoti 28 pacientų, kuriems 2017 m. rugsėjo–2018 m. vasario mėnesiais Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose gautas teigiamas ANCA tyrimo rezultatas ir ištirta en-

dotelino koncentracija kraujo serume, ligos istorijų elektroniniai įrašai. Tyrimas atliktas gavus Vilniaus regioninio bioetikos komiteto leidimą.

Į analizę įtraukti demografiniai pacientų duomenys (amžius, lytis), laboratorinių tyrimų rezultatai (ANCA tipas, endotelino koncentracija kraujo serume, CRB, ENG, ANA, ENA), bendro kraujo tyrimo rezultatai, klinikiniai duomenys (nusiskundimai, ligos anamnezė, objektyvus ir instrumentinio ištirimo duomenys, informacija apie gretutines ligas, galutinė diagnozė). Iš visų pacientų 22 buvo moteriškosios lyties, 6 – vyriškosios. Pacientų amžiaus vidurkis – 54 metai (amžiaus ribos: 18–82 metai). Pagal galutines diagnozes pacientai priskirti sisteminių jungiamojo audinio ligų grupei arba vaskulitų grupei. Vaskulitų grupei priskirta 18 pacientų, kuriems diagnozuoti su ANCA susiję sisteminiai vaskulitai arba inkstų pažeidimai. Sisteminių jungiamojo audinio ligų grupei priskirta 10 pacientų, kuriems diagnozuotos tokios jungiamojo audinio ligos: sisteminė raudonoji vilkligė, psoriazinis artritas, Sjogreno sindromas, kiti nepatikslingi jungiamojo audinio sisteminiai pažeidimai bei tokios reumatinės ligos kaip reumatoidinis artritas ir Felty sindromas.

Tyrimo metodai

- Antikūnams prieš neutrofilų citoplazmos antigenus (ANCA) bei branduolio antigenus (ANA) nustatyti taikytas netiesioginės imunofluorescencijos metodas (*Euroimmun*, Vokietija).

- Antikūnams prieš ekstrahuojamus branduolio antigenus (ENA) nustatyti taikytas imunoblotas metodas (*Euroimmun*, Vokietija): atlikta kokybinė reakcija aptikti autoantikūnams prieš 14 autoantigenų (nRNP/Sm, SS – A (SS – A natyvinį ir Ro-52), SS – B, Scl – 70, PM – Scl, CENP – B, PCNA, ds – DNR, nukleosomas, histonus, ribosominį P baltymą ir AMA – M2).

- CRB koncentracija nustatyta nefelometrijos metodu (*Dade Behring*, BNII, Vokietija), rekomenduojama referentinė CRB koncentracija < 5 mg/l. ENG įvertintas Vestergreno metodu. Šiame tyrime normali ENG vertė pasirinkta < 16 mm/h atsižvelgiant į lyčių pasiskirstymą (87 % moterų) ir amžiaus vidurkį (54 ± 16 metų).

- Endotelino (ET-1) koncentracija išmatuota imunofermentinės analizės metodu (*BioSourceTM*, *Biomedica*, Austrija). Tikėtina nurodoma ET-1 koncentracija sveikų pacientų kraujo serume < 0,65 pg/ml. ET-1 koncentracija

cijai kraujo serume nustatyti naudota tiesioginė daugiasluoksnė „sumuštinio“ tipo imunofermentinė analizė (IFA) (*Sandwich ELISA*). Tyrimo metu naudoti du skirtingi antikūnai, atpažįstantys nepersidengiančius skirtingus to paties antigeno epitopus. Fiksuotas pirmų antikūnų kiekis sujungtas su netirpia matrica, plastikinės mikrotitravimo plokštelės šulinėliuose. Į šulinėlius pilamas tiriamas paciento kraujo serumas su nežinoma antigeno (ET-1) koncentracija, šalia – standartiniai tirpalai su žinoma antigenų koncentracija. Kraujo serume esantys antigenai reaguoja su šulinėlio dugne fiksuotais specifiniais antikūnais, neprisijungę antigenai nuplaunami. Į šulinėlius dedamas konjugatas – antikūnai prieš žmogaus imunoglobulinus. Šie antikūnai yra sujungti su fermentu krienų peroksidaze (HRP). Kuo daugiau šulinėliuose bus prie pirminių antikūnų prisijungusių antigenų, tuo daugiau prie šių antigenų prisijungs antrinių žymėtų antikūnų. Į reakcijos tirpalą dedamas substratas – tetrametilbenzidinas (TMB). Fermentas skaldo chromogeninį substratą, gaunama spalvinė reakcija, kuri vertinama spektrofotometru matuojant reakcijos tirpalo optinį tankį. Dėl vykstančios imunofermentinės reakcijos kinta reakcijos tirpalo spalva, kuri yra proporcinga prisijungusio antigeno kiekiui. Pagal standartinę kalibracinę kreivę skaičiuojama ET-1 koncentracija kraujo serume.

Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS v23.0 programinį paketą. Kokybiniai duomenys aprašyti dažniu, kiekybiniai – vidurkiu, standartiniu nuokrypiu. Duomenų reikšmingumas tikrintas pagal chi kvadrato, Fišerio ir t kriterijų dviem nepriklausomoms imtims, skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Endotelino ryšys su ANCA

Visų pacientų kraujo serume nustatyti ANCA, antikūnų prieš proteinazę 3 (c-ANCA) ir mieloperoksidazę (p-ANCA) pasiskirstymas buvo 1 : 2. Sisteminių jungiamojo audinio ligų grupėje 90 % pacientų kraujo serume aptikta p-ANCA, vaskulitų grupėje c-ANCA ir p-ANCA pasiskirstymas buvo 1 : 3. Pacientų kraujo serume nustatyto endotelino koncentracijos vi-

Lentelė. Pacientų laboratorinių kraujo tyrimų charakteristikos
Table. Characteristics of patients laboratory blood test results

	Sisteminių jungiamojo audinio ligų grupė (n = 10)	Sisteminių vaskulitų grupė (n = 18)
Moterų (%)	70	83
Vyrų (%)	30	17
Endotelinas (pg/ml)	18,32 ± 21,7	16,64 ± 20,68
Leukocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	12,99 ± 20,53	11,74 ± 6,78
CRB (mg/l)	41,40 ± 54,05	63,44 ± 69,13
ENG (mm/val.)	35,87 ± 29,02	36,43 ± 17,48
Imuniniai žymenys: teigiama reakcija (%)		
c-ANCA	10	33,3
p-ANCA	90	66,6
ENA	10	11
ANA	40	17

durkis buvo 17,24 ± 3,9 pg/ml. Endotelino koncentracijų vidurkiai pacientų, kurių kraujo serume aptikta c-ANCA ir p-ANCA, buvo atitinkamai 9,66 ± 4,75 pg/ml ir 19,77 ± 23,3 pg/ml, tačiau skirtumas nelaikytinas statistiškai reikšmingu ($p = 0,073$). Tarp sisteminių jungiamojo audinio ligų ir vaskulitų grupių koncentracijų vidurkiai taip pat reikšmingai nesiskyrė (18,32 ± 21,7 pg/ml ir 16,64 ± 20,68 pg/ml, $p = 0,841$).

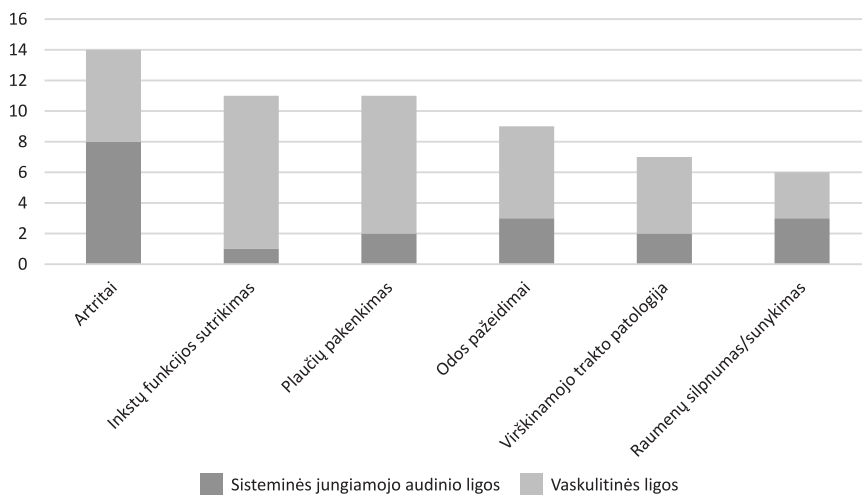
Endotelino koncentracijos koreliacija su laboratoriniais kraujo rodikliais

Tikrinant endotelino koncentracijos koreliaciją su kraujo uždegimo rodikliais, trijų pacientų duomenys neįtraukti į analizę dėl atliekant tyrimą buvusios ūminės infekcijos. Iš likusių pacientų bendras kraujo tyrimas atliktas 23-ims, CRB koncentracija nustatyta 21-am, o ENG 13-ai pacientų. Rasta vidutiniškai stipri ir statistiškai reikšminga koreliacija tarp endotelino ir CRB koncentracijų ($p = 0,018$, $r = 0,512$). Lyginant sisteminių jungiamojo audinio ligų ir vaskulitų grupes, reikšminga koreliacija gauta tik vaskulitų grupėje ($p = 0,011$) arba tik tu pacientų, kuriems kraujo serume nustatyta p-ANCA, grupėje ($p = 0,012$). Koreliacijos su kitais kraujo uždegimo rodikliais ar imuniniais žymenimis nenustatyta. Išsami pacientų kraujo rodiklių charakteristika pateikiama lentelėje.

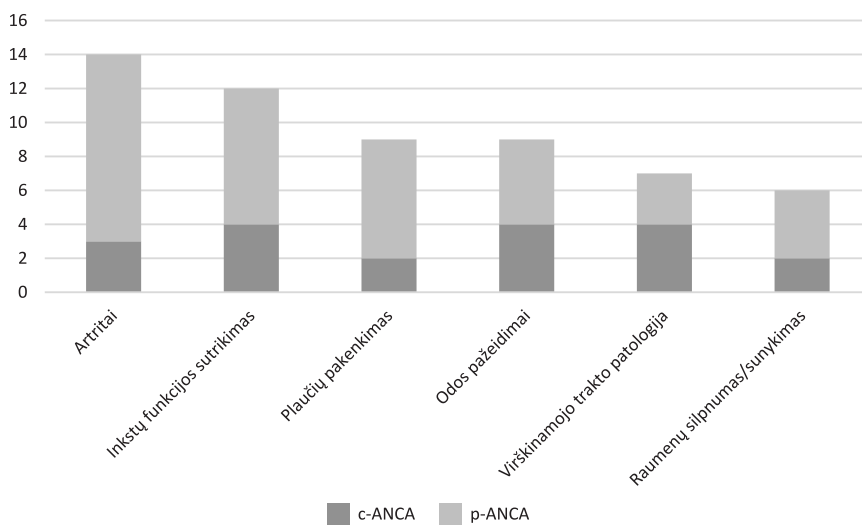
Endotelino ryšys su klinicine ligų išraiška

Dažniausiai buvo aptinkami šių organų ir jų sistemų pažeidimai: sąnarių – 50 %, inkstų – 39 %, plaučių ir odos – 32 %, virškinamojo trakto – 25 %, rau-

menų – 21 % pacientų. Taip pat 43 % pacientų vargino konstituciniai simptomai (svorio netekimas, didelis bendras silpnumas ar naktinis prakaitavimas) ir tiek pat pacientų buvo būdingas karščiavimas. 18 % pacientų objektyvaus ištyrimo aprašyme arba ligos anamnezėje minimi besikartojantys ančių uždegimai. Atskirų organų pažeidimų dažnis pagal ligų grupes ir ANCA tipus pateikiamas diagramomis (1–2 pav.). Vaskulitų grupėje didesnė endotelino koncentracija nustatyta pacientams, turintiems inkstų ir plaučių pažeidimų: koncentracijų vidurkiai buvo atitinkamai 23,58 ± 26,17 pg/ml ir 25,42 ± 27,01 pg/ml esant pažeidimui, 7,97 ± 1,76 pg/ml ir 7,86 ± 2,37 pg/ml nesant pažeidimo, tačiau šie skirtumai nėra statistiškai reikšmingi ($p >$). Sisteminių jungiamojo audinio ligų grupėje didesnė endotelino koncentracija nustatyta pacientams, kurie skundėsi raumenų silpnumu ar skausmu: vidurkis be raumenų pažeidimo buvo 7,39 ± 1,8 pg/ml, esant pažeidimui – 43,84 ± 26,73 pg/ml, tačiau šis skirtumas taip pat statistiškai nereikšmingas ($p = 0,142$). Sisteminių jungiamojo audinio ligų grupėje didesnė endotelino koncentracija taip pat nustatyta pacientams, kurie turėjo akivaizdžių konstitucinių simptomų (koncentracijų vidurkiai 22,1 ± 25,46 pg/ml ir 9,53 ± 3,22 pg/ml, $p = 0,244$). Endotelino koncentracijų vidurkiai pacientų, kurių kraujo serume aptikta p-ANCA ir c-ANCA, buvo atitinkamai 19,77 ± 23,3 pg/ml ir 9,66 ± 4,75 pg/ml ($p = 0,73$). Pacientų, kurių kraujo serume aptikta c-ANCA, grupėje didesnė endotelino koncentracija nustatyta esant karščiavimui, sąnarių, raumenų, plaučių ar inkstų pažeidimams ($p >$), o p-ANCA – odos pažeidimų atvejais ($p >$). Statistiškai reikšmingai mažesnės endotelino kon-



1 pav. Organų pažeidimų dažnis pagal ligų grupes
Fig. 1. The frequency of organ damage in separate disease groups



2 pav. Organų pažeidimų dažnis esant skirtingiems ANCA tipams
Fig. 2. The frequency of organ damage in different types of ANCA

centracijos nustatytos pacientams, kuriems aptikta p-ANCA ir yra virškinamojo trakto pažeidimų ($p = 0,04$). 32 % pacientų turėjo gretutinių širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (pirminė arterinė hipertenzija, širdies nepakankamumas), 14 % – onkologinių ligų (prostata, lėtinė limfocitinė leukemija), 10 % turėjo ūmios infekcijos požymių (sepsis, bakterinis gastroenteritas, šlapimo takų infekcija), tačiau reikšmingų endotelino koncentracijos skirtumų lyginant su pacientais be gretutinės patologijos nustatyta.

REZULTATŲ APTARIMAS

ANCA tyrimas specifiskesnis su ANCA susijusių sisteminių vaskulitų diagnostikai, todėl sisteminių vaskulitų grupę sudarė daugiau pacientų nei sisteminių jungiamojo audinio ligų grupę. Sisteminiams jungiamojo audi-

nio ligoms dažniau būdinga asociacija su p-ANCA [20]. Net 90 % mūsų tyrimo dalyvių, sergančių sisteminiams jungiamojo audinio ligomis, kraujo serume taip pat buvo aptinkami p-ANCA. Reikėtų atsižvelgti į tai, jog šioje grupėje, lyginant su vaskulitų grupe, dažniau buvo aptinkami ir ANA.

Vaskulitų patogenezėje endotelinas skatina ligos progresiją sukeldamas pažeistų kraujagyslių lygiųjų raumenų konstrikciją ir proliferaciją [11]. Sergančių AAV pacientų kraujo serume nustatoma didesnė endotelino koncentracija nei sveikų tiriamųjų, tačiau koncentracijų skirtumai ne tokie ryškūs ir reikšmingi, kad AAV būtų galima atskirti nuo kitų sisteminių vaskulitų [21]. Mūsų tyrimo duomenimis, endotelino koncentracijos padidėjimas vidutiniškai stipriai koreliuoja su CRB koncentracija. Ši koreliacija gauta tik vaskulitų arba p-ANCA grupėje, kurių daugumai pacientų buvo

būdingas inkstų pažeidimas. Literatūros duomenimis, nors endotelino koncentracija neatspindi ligos trukmės, tačiau gali būti reikšmingas ūmios ligos fazės prognozinis žymuo sergant Henoch ir Šionleino (*Henoch-Shönlein*) purpura su inkstų pažeidimu [7]. Atsižvelgiant į tai, kad inkstų glomerulų mezangiumas gali ekspresuoti endoteliną, būtų galima manyti, jog endotelino koncentracijos tyrimas galėtų būti naudingas prognozuojant sisteminiams su ANCA susijusiems vaskulitais sergančių pacientų inkstų pažeidimą [3].

Žinoma, kad nedidelės endotelino koncentracijos veikia kaip chemokinas neutrofilams, tad tokiu būdu gali būti palaikomas uždegimo procesas kraujagyslių endotelyje. Kita vertus, didžiulės endotelino koncentracijos slopina neutrofilų migraciją ir pasižymi stipresniu poveikiu fibroblastų proliferacijai [22]. Tikėtina, kad dėl šių skirtingų endotelino veikimo mechanizmų ir dėl to, jog dalis pacientų sirgo gretutinėmis širdies ir kraujagyslių sistemos ir (ar) navikinėmis ligomis, nenustatėme koreliacijos tarp endotelino ir bendro leukocitų skaičiaus.

Nors rezultatai nėra laikomi statistiškai reikšmingais, vis dėlto tiek vaskulitų, tiek sisteminių jungiamojo audinio ligų grupėse endotelino koncentracija buvo didesnė esant šioms ligoms specifiniams organų taikiniams pažeidimams. Vaskulitų grupėje tokiems organams priskiriami inkstai ir plaučiai, o sisteminių jungiamojo audinio ligų grupėje – minkštieji audiniai. Nors sisteminių jungiamojo audinio ligų grupei taip pat buvo labai būdingas sąnarių uždegimas, endotelino koncentracija esant artritui nebuvo didesnė, nei nesant šios patologijos. Kita vertus, c-ANCA grupės pacientams, turintiems sąnarių pažeidimų, buvo išmatuojama didesnė endotelino koncentracija, tad atsižvelgdami į tai, kad c-ANCA nėra būdingi sisteminiams jungiamojo audinio ligoms, galime manyti, kad endotelinas kaip serologinis žymuo yra labiau specifinis sisteminių su ANCA susijusių vaskulitų grupei, o sąnarių pažeidimas šiuo atveju yra sunkesnės ligos eigos požymis [19].

Statistiškai reikšmingai mažesnės endotelino koncentracijos buvo išmatuotos pacientams, kuriems aptikta p-ANCA ir yra virškinamojo trakto pažeidimų ($p = 0,04$). Manoma, kad uždegimo sukeltų žarnų ligų ir kitų virškinamojo trakto pažeidimų, siejamų su ANCA (pirminis sklerozuojantis cholangitas, autoimuninis hepatitas), patogenezėje ANCA neturi didelės reikš-

mės ir tokie pacientai paprastai neturi kitų sisteminiam vaskulitams būdingų simptomų [19, 20]. Taigi, nors pacientų kraujo serume aptinkami ANCA, endotelino koncentracija padidėja reikšmingai mažiau nei vaskulito atveju ir tai leistų manyti, kad galbūt endotelino koncentracijos padidėjimas yra antrinis, nulemtas pirminio nuo ANCA priklausomo kraujagyslių endotelio pažeidimo.

IŠVADOS

Endotelino koncentracijos padidėjimas būdingas įvairioms, savo patogenezė besiskiriančioms ligoms. Šio peptido koncentracija reikšmingai ir vidutiniškai stipriai koreliuoja su CRB koncentracijos padidėjimu, todėl gali būti naudojama kaip ūmios ligos fazės prognozinis žymuo, labiau specifinis

vaskulitams arba su p-ANCA susijusioms ligoms. Nors tiek sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, tiek vaskulitais sergančių pacientų kraujyje endotelino koncentracijos vidurkiai buvo didesni esant tam tikrų organų ir jų sistemų pažeidimams, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. ♦

Gauta: 2018 04 26

Priimta spaudai: 2018 06 28

Summary

THE ROLE OF ENDOTHELIN IN PATHOGENESIS OF ANCA ASSOCIATED DISEASES

Marija Montvydaitė, Loreta Bagdonaitė, Rita Rugienė

Objective. To assess the association between endothelin concentration in patients with ANCA-associated vasculitis or systemic connective tissue diseases and blood-inflammatory parameters, immunological markers as well as clinical expression of diseases.

Material and methods. A retrospective study was performed from February 2010 to February 2018 in Vilnius University Santaros Klinikos to analyze the medical records of 28 patients, in whose blood serum ANCA were detected and endothelin concentration was estimated. An indirect immunofluorescence method was used to detect ANCA, and the direct multifaceted sandwich type immuno was used to measure endothelin concentrations. The statistical analysis was performed using the SPSS v23.0 software package, the significance of the data was checked according to Chi-

square, Fisher and t-criteria for two independent samples, the difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. An increase in endothelin concentration was detected for all subjects, with an average of 17.24 ± 3.9 pg/mL. The distribution of c-ANCA and p-ANCA among patients was 1:2, higher endothelin concentrations were detected in patients with p-ANCA (the difference of means: 19.77 ± 23.3 pg/mL and 9.66 ± 4.75 pg/mL).

Moderate and statistically significant correlation was found between endothelin and CRB concentrations ($p = 0.018$, $r = 0.512$). There was no correlation between endothelin and CRB concentrations within patients in systemic connective tissue disease and c-ANCA groups. Correlation with other blood parameters or other immunological markers has not been detected.

In most cases the following organs and organ systems were damaged: 50% joints,

39% kidneys, 32% lung and skin, 25% digestive tract, 21% of muscles. In the vasculitis group, higher endothelin concentrations were estimated for patients with impaired renal and lung function, whereas in the systemic connective tissue disease group – for patients who complained of muscle weakness and constitutional symptoms. In the c-ANCA group, a higher endothelin concentration was found in cases of fever, joint, muscle, lung or kidney damage, and p-ANCA – in cases of skin lesions. Statistically significantly lower endothelin concentrations were estimated in patients who were detected with p-ANCA and had gastrointestinal tract damage ($p = 0.04$).

Conclusions. Endothelin concentration has a significant and moderate correlation with CRB concentration and can be used as a predictor for the acute phase of the disease. Although endothelin concentrations may increase during various conditions and diseases, as an immunological marker ET-1 is more specific for the vasculitis or p-ANCA-related diseases.

Keywords: Endothelin, ANCA associated diseases, ANCA associated vasculitis, systemic connective tissue diseases.

LITERATŪRA

- Clavell AL. Reflex and humoral control of the circulation. In: Mayo clinic cardiology. Oxford University Press, 2012; p. 838–42.
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. Pharmacol Rev 2016; 68(2): 357–418.
- Máttyus I, Zimmerhackl LB, Schwarz A, Brandis M, Miltényi M, Tulassay T. Renal excretion of endothelin in children. Pediatr Nephrol 1997; 11(4): 513–21.
- Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. Annu Rev Physiol 1999; 61: 391–415.
- Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. Arthritis Rheum 2003; 48(5): 1190–9.
- Warner TD, Klemm P. What turns on the endothelins? Inflamm Res 1996; 45(2): 51–3.
- Fessatou S, Nicolaidou P, Gourgoutis D, Georgouli H, Douros K, Moustaki M, et al. Endothelin 1 levels in relation to clinical presentation and outcome of Henoch Schonlein purpura. BMC Pediatr 2008; 8: 33.
- Kadono T, Kikuchi K, Sato S, Soma Y, Tamaki K, Takehara K. Elevated plasma endothelin levels in systemic sclerosis. Arch Dermatol Res 1995; 287(5): 439–42.
- Ferri C, Latorraca A, Catapano G, Greco F, Mazzoni A, Clerico A, et al. Increased plasma endothelin-1 immunoreactive levels in vasculitis: a clue to the use of endothelin-1 as a marker of vascular damage? J Hypertens Suppl 1993; 11(5): S142–3.
- Kanno K, Hirata Y, Numano F, Emori T, Ohta K, Shichiri M, et al. Endothelin-1 and vasculitis. JAMA 1990; 264(22): 2868.
- Akazawa H, Ikeda U, Kuroda T, Shimada K. Plasma endothelin-1 levels in Takayasu arteritis. Cardiology 1996; 87(4): 303–5.
- Uslu T, Erem C, Tosun M, Deger O. Plasma endothelin-1 levels in Behçet's disease. Clin Rheumatol 1997; 16(1): 59–61.
- Filep JG, Bodolay E, Sipka S, Gyimesi E, Csipő I, Szegedi G. Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. Circulation 1995; 92(10): 2969–74.
- Silveri F, De Angelis R, Poggi A, Muti S, Bonapace G, Argentati F, et al. Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis. Scand J Rheumatol 2001; 30(5): 290–6.
- Pache M, Kaiser HJ, Haufschild T, Lübeck P, Flammer J. Increased endothelin-1 plasma levels in giant cell arteritis: a report on four patients. Am J Ophthalmol 2002; 133(1): 160–2.
- Rychlik-Golema W, Mastej K, Adamiec R. The role of endothelin-1 and selected cytokines in the pathogenesis of Raynaud's phenomenon associated with systemic connective tissue diseases. Int Angiol 2006; 25(2): 221–7.
- Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic

-
- | | | |
|--|--|---|
| <p>autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. <i>Arthritis Rheum</i> 2012; 64(10): 3452–62.</p> <p>18. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. <i>N Engl J Med</i> 2012; 367(3): 214–23.</p> | <p>19. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. <i>Clin Exp Immunol</i> 1993; 91(1): 1–12.</p> <p>20. Hauschild S, Schmitt WH, Csernok E, Flesch BK, Rautmann A, Gross WL. ANCA in systemic vasculitides, collagen vascular diseases, rheumatic disorders and inflammatory bowel diseases. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1993; 336: 245–51.</p> | <p>21. Petelytska L, Iaremenko O, Iaremenko K, Mykytenko G. Potential biomarkers of polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitis. <i>Rheumatology</i> 2015; 54(Suppl 1): i170.</p> <p>22. Elferink JG, de Koster BM. The effect of endothelin-2 (ET-2) on migration and changes in cytosolic free calcium of neutrophils. <i>Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol</i> 1996; 353(2): 130–5.</p> |
|--|--|---|
-