

Badanie stężenia rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy nowotworów α typu I w surowicy chorych z objawem Raynauda i twardziną układową

Serum soluble tumour necrosis factor α receptor type I measurement in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis

Anna Lis-Święty, Ligia Brzezińska-Wcisło

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 171–177

Streszczenie

Celem badania była ocena przydatności określania stężenia rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy nowotworów α typu I (sTNF α RI) jako parametru prognostycznego rozwoju i progresji twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis* – SSc). Stężenie sTNF α RI w surowicy oznaczano metodą ELISA u 50 chorych z objawem Raynauda (30 chorych z izolowanym objawem Raynauda, 20 z SSc) i u 15 osób zdrowych. Średnie stężenie sTNF α RI u chorych z objawem Raynauda bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej było znacząco podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,01$), natomiast znacząco niższe w porównaniu z wartościami w ISSc i dSSc (odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,0002$). Średnie stężenia sTNF α RI w badanych podgrupach chorych z izolowanym objawem Raynauda (chorzy, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych i/lub zmiany kapilaroskopowe oraz chorzy bez tych odchyłeń) nie różniły się istotnie statystycznie między sobą. Średnie stężenia sTNF α RI u chorych z dSSc były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z ISSc ($p < 0,0002$). Średnie stężenie było także znacząco wyższe u chorych z SSc z szybką progresją zmian narządowych niż u chorych, u których progresja była umiarkowana ($p < 0,02$). W SSc stężenie sTNF α RI dodatnio korelowało ze wskaźnikiem *skin score* i ujemnie z czasem trwania objawu Raynauda ($p < 0,05$). Wyniki te przemawiają za rolę TNF α i jego rozpuszczalnego receptora typu I w patogenezie objawu Raynauda i SSc. Monitorowanie stężenia sTNF α RI może być przydatne w ocenie aktywności i ciężkości SSc oraz w określaniu ryzyka rozwoju SSc u chorych z objawem Raynauda.

Słowa kluczowe: twardzina układowa, objaw Raynauda, rozpuszczalny receptor czynnika martwicy nowotworów α .

Abstract

The aim of this study was to assess the usefulness of soluble tumour necrosis factor α type I receptor (sTNF α RI) concentration as a prognostic parameter of systemic sclerosis (SSc) development and progression. Serum sTNF α RI levels were measured by ELISA in 50 patients with Raynaud's phenomenon (30 patients with Raynaud's phenomenon alone, 20 SSc patients) and 15 healthy controls. Mean level of sTNF α RI in patients with Raynaud's phenomenon without clinical symptoms of connective tissue disease was significantly increased compared with normal controls ($p < 0,05$), but significantly lower compared with ISSc and dSSc (respectively $p < 0,01$ and $p < 0,001$). Mean level of sTNF α RI in both subgroups of patients with Raynaud's phenomenon alone (patients with either abnormal nailfold capillary findings and/or positive antinuclear antibody and patients without this abnormality) did not differ statistically significantly. Mean level of sTNF α RI in dSSc was significantly higher compared with ISSc ($p < 0,0002$). Mean level of sTNF α RI was also significantly higher in SSc patients with rapidly progressive systemic involvement than in patients in whom progression was mild ($p < 0,02$). Serum levels of sTNF α RI in SSc correlated positively with skin score ($p < 0,05$) and negatively with Raynaud's phenomenon duration. These data convince for a role of TNF- α in pathogenesis of Raynaud's phenomenon and SSc. Monitoring of sTNF α RI levels may be useful in assessment of SSc activity and severity and may be helpful to evaluate the risk of progression to SSc in patients with Raynaud's phenomenon.

Key words: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, soluble tumour necrosis factor α receptor.

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Lis-Święty, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel. +48 32 256 11 82, e-mail: kikderm@slam.katowice.pl

Wstęp

Choroba Raynauda jest schorzeniem o nieznanym etiologii, charakteryzującym się zaburzeniami naczynioruchowymi w obrębie dystalnej części kończyn, które polegają na napadowym blednięciu z następowym sinieniem i obrzękiem rąk, u części chorych także stóp, uszu lub nosa (objaw Raynauda). Choroba Raynauda wymaga różnicowania z wtórnymi zaburzeniami wazokonstrykcyjnymi (zespół Raynauda), związanymi z różnymi stanami chorobowymi, najczęściej chorobami tkanki łącznej, głównie z twardziną układową. Diagnostyka pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda stwarza jednak wiele trudności. Stwardnienie skóry i włóknienie narządów wewnętrznych – obiektywne kryteria pozwalające na rozpoznanie SSc – mogą w wielu przypadkach rozwijać się powoli, dopiero po wielu latach trwania objawu Raynauda. Jako czynniki prognostyczne rozwoju SSc proponuje się obecność zmian kapilaroskopowych (obok rozszerzonych i pozazębianych pętli charakterystycznych dla choroby Raynauda, dla SSc typowe jest zwężenie światła i zanikanie naczyń), dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (scl70, ACA, jąderkowe), wzrost stężenia w surowicy czynników śródbłonkowych (endotelina 1 ET-1, tkankowy aktywator plazminogenu tPA, inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1, E-selektyna) i płytkowych (β -tromboglobulina – β -TG, płytkopochodny czynnik wzrostowy PDGF, transformujący czynnik wzrostowy TGF- β) [1–7]. W celu optymalizacji postępowania u chorych z objawem Raynauda nadal poszukuje się nowych wskaźników rozwoju SSc. Uszkodzenie i aktywacja śródbłonka należą do najwcześniejszych zmian patogenetycznych w SSc i wiążą się m.in. z ekspresją cytokin IL-1, IL-6, INF- γ , a głównie TNF- α [8–10]. Hebbar i wsp. [11] wykryli wzrost liczby komórek tłuszczowych i zwiększoną ekspresję TNF- α u chorych z objawem Raynauda i nieprawidłowym obrazem kapilaroskopowym, u których następnie obserwowano rozwój SSc. Czynnikiem ten ze względu na krótki czas półtrwania rzadko jednak wykrywa się w surowicach, ale przyjmuje się, że na jego aktywację mogą wskazywać wysokie stężenia rozpuszczalnych receptorów sTNF α RI i sTNF α RII [12]. Są one obecne w krążeniu osób zdrowych w niewielkich ilościach, natomiast w stanach aktywacji układu immunologicznego stężenie ich może znacznie wzrastać, przekraczając nieraz ponad 100-krotnie stężenie cytokiny [12]. Ekspresję receptorów dla TNF- α wykazują różnorodne komórki, ale głównym źródłem sTN α RI we krwi są prawdopodobnie komórki śródbłonka, fibroblasty i makrofagi, natomiast sTNF α RII komórki limfatyczne [13]. Uznawanie stężenia sTNF α RI za jeden ze wskaźników postępu SSc stwarza przesłankę, że wykrycie w krążeniu chorych z objawem Raynauda podwyższonego stężenia tego receptora przed wystąpieniem stwardnień skóry mogłoby stanowić parametr prognostyczny świadczący o początku procesu autoimmunologicznego.

Celem pracy była ocena stężenia sTNF α RI w surowicach chorych z objawem Raynauda bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej i w surowicach chorych z SSc oraz określenie wartości tego parametru w rokowaniu rozwoju i progresji twardziny.

Materiał i metody

Badaniami objęto 50 chorych (45 kobiet i 5 mężczyzn) z objawem Raynauda w wieku 30–73 lat (średnia 44,6 \pm 13 lat), hospitalizowanych w Klinice Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, z podejrzeniem lub rozpoznaniem twardziny układowej we wczesnym okresie choroby – do 3 lat od wystąpienia stwardnień skóry. Czas trwania objawu Raynauda wynosił 0,3–25 lat, średnio 7,2 \pm 5,7 lat. U każdego chorego wykonywano badanie kapilaroskopowe wałów paznokciowych, oznaczano przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) metodą IIF na komórkach Hep-2 i przeprowadzono szczegółowe badania diagnostyczne, pozwalające na ocenę zajęcia przez proces chorobowy narządów wewnętrznych. Zmiany w przetyku rozpoznawano na podstawie stwierdzonych zaburzeń perystaltyki i/lub wygładzenia fałdów błony śluzowej w badaniu radiologicznym przetyku. O zajęciu płuc świadczyły obustronne zmiany włókniste w badaniu rentgenologicznym klatki piersiowej. Zmiany kardiologiczne o charakterze arytmii, zaburzeń przewodnictwa w badaniu EKG lub podczas elektrostymulacji przezprzetykowej i cechy niewydolności prawokomorowej, wtórnej do nadciśnienia płucnego, rozpoznawano jako zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu SSc, natomiast zajęcie nerek przez proces chorobowy na podstawie utrzymującego się białkomoczu i współistnienia nadciśnienia tętniczego. Zmiany mięśniowe typu *myositis*, poza objawami klinicznymi, osłabieniem i bólami mięśni, zdiagnozowano na podstawie zwiększenia aktywności enzymów mięśniowych (fosfokinazy kreatynowej i aldolazy) oraz odchyłań w badaniu elektromiograficznym i histopatologicznym. Poza tym przeprowadzono rutynowe badania laboratoryjne (OB, morfologię krwi, badanie ogólne moczu) oraz wykonano odczyn Waalera-Rosego, latex-R, elektroforetyczny rozdział białek surowicy i oceniano funkcję nerek.

Na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego [14] u 20 chorych rozpoznano SSc, pozostali 30 chorzy to pacjenci z izolowanym objawem Raynauda. Biorąc pod uwagę topografię stwardnień skóry i przebieg choroby, postępowano się najszerzej przyjętym podziałem twardziny układowej na postać ze stwardnieniami ograniczonymi do odsiebnych części ciała (ang. *limited SSc* – ISSc) oraz postaci uogólnioną (ang. *diffuse SSc* – dSSc). Stan zajęcia skóry określano, postępując się techniką *skin score*, opisaną przez Clementsa i wsp. [15]. W 10 okolicach ciała (twarz, klatka piersiowa, brzuch, plecy, ramiona, przedramiona, ręce, uda, podudzia, stopy) manualnie oceniano możliwość ujęcia skóry w fałd, przyjmując 0–3-stopniową skalę (0 – brak stwardnienia

skóry, 1 – lekkie stwardnienie, 2 – średnie stwardnienie, 3 – duże stwardnienie skóry). O *skin score* stanowiła suma punktów przyznanych w poszczególnych badanych okolicach ciała, maksymalnie 30 pkt. Analizując zmiany układowe u badanych chorych, uwzględniono ich charakter i nasilenie oraz liczbę zajętych narządów. Szybką progresję zmian układowych w SSc rozpoznawano, gdy stwierdzono zmiany włókniste w płucach i objęcie procesem chorobowym co najmniej 2 innych narządów, takich jak przetyk, serce, nerki, mięśnie. U pozostałych pacjentów z SSc progresję zmian narządowych oceniono jako umiarkowaną. Charakterystykę kliniczną chorych z objawem Raynauda bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej i chorych z SSc podano w tab. 1.

Chorzy zakwalifikowani do badania stężenia sTNF α RI w surowicy nie byli wcześniej leczeni środkami immunosupresyjnymi i/lub steroidami. Próbę kontrolną stanowi-

ły surowice 15 zdrowych osób, pracujących w klinice, dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku.

Stężenie sTNF α RI w surowicy oznaczano metodą ELISA, używając odczynników R&D Systems Europe Ltd.: Human Soluble Tumor Necrosis Factor α Receptor I, Quantikine, zgodnie z zaleceniami producenta testu. Intensywność reakcji barwnej oceniano w czytniku ELISA przy długości fali 450 nm. Zakres pomiaru stężenia sTNF α RI wynosił 7,8–500 pg/ml, czułość 2,5 pg/ml, surowicę rozcieńczano w stosunku 1:10. Wszystkie oznaczenia wykonywano w 2 powtórzeniach i do analizy statystycznej użyto wartości średnich.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej i scharakteryzowano za pomocą średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Istotność statystyczną średnich arytmetycznych stężeń sTNF α RI między poszczególnymi badanymi grupami określano za pomocą testu t-Studenta. Stosując analizę regresji za pomocą współ-

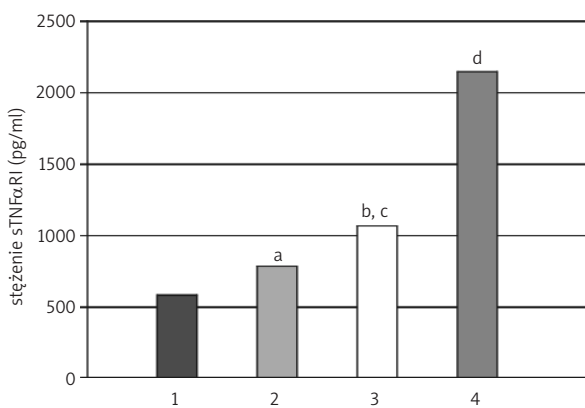
Tab. 1. Charakterystyka kliniczna chorych z objawem Raynauda bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej i chorych z SSc

| | Izolowany objaw Raynauda n=30 | ISSc n=12 | dSSc n=8 |
|---|-------------------------------|------------|-----------|
| wiek | 40,4±11,4 | 46,3±11,3 | 57,9±12,4 |
| przedział wieku w latach | 18–61 | 30–70 | 41–73 |
| czas trwania objawu Raynauda | 7,9±5,8 | 8,3±6,2 | 2,7±1,1 |
| przedział czasowy w latach | 1,0–20 | 3,0–25,0 | 0,3–4 |
| czas trwania stwardnień skóry | – | 2,4±0,8 | 1,6±1,1 |
| przedział czasowy w latach | | 1,0–3,0 | 0,3–3,0 |
| zmiany kapilaroskopowe | | | |
| pętle R i S – obecne | 18 (60%) | 12 (100%) | 8 (100%) |
| pętle R – obecne, pętle S – nie stwierdzono | 12 (40%) | – | – |
| markery immunologiczne | 16 (53,3%) | 12 (100%) | 8 (100%) |
| przeciwciała Scl 70 | 6 (37,5%) | 10 (83,2%) | 6 (75%) |
| przeciwciała przeciw polimerazie III RNA | – | – | 1 (12,5%) |
| przeciwciała przeciw fibrylarynie | – | 1 (8,4%) | 1 (12,5%) |
| przeciwciała ACA | 4 (25%) | – | – |
| przeciwciała o homogennym typie świecenia | 2 (12,5%) | 1 (8,4%) | – |
| przeciwciała o ziarnistym typie świecenia | 4 (25%) | – | – |
| <i>skin score</i> | – | 7,7±3,6 | 16,1±3,6 |
| rozrzut | | 2–13 | 12–22 |
| Zmiany narządowe | | | |
| przetyk | – | 8 (66,6%) | 6 (75%) |
| płuca | – | 4 (33,3%) | 6 (75%) |
| serce | – | 3 (25%) | 4 (50%) |
| mięśnie | – | 1 (8,3%) | 4 (50%) |
| nerki | – | – | – |

Tab. 2. Stężenie sTNF α RI w surowicach chorych z SSc, izolowanym objawem Raynauda oraz w grupie kontrolnej

| Grupa (n) | Średnia \pm SD | Rozrzut (pg/ml) | Liczba wyników podwyższonych | p |
|--|--|-----------------------|------------------------------|----------|
| postać SSc dSSc (8) ISSc (12) | 2237,5 \pm 560,5 1124,0 \pm 429,4 | 1150–3000 750–2250 | 7 (87,5%) 2 (16,7%) | p<0,0002 |
| progresja zmian układowych szybka (7) umiarkowana (13) | 2116,0 \pm 761,9 1275,1 \pm 538,3 | 1062–3000 750–2350 | 5 (71,4%) 2 (15,9%) | p<0,01 |
| izolowany objaw Raynauda ANA/zm. w kapilaroskopii (+) (14) ANA/zm. w kapilaroskopii (-) (16) | 871,0 \pm 332,0 797,6 \pm 362,2 | 312–1515 150–1500 | 3 (12,2%) 1 (7,1%) | NS |
| kontrola (15) | 630 \pm 323 | 100–950 | | |

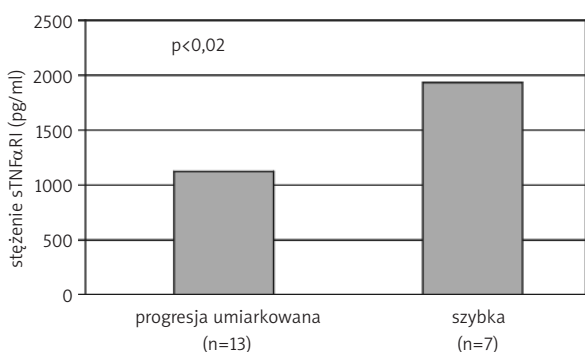
wyniki podwyższone (stężenie powyżej średniej + 2SD w grupie kontrolnej)



różnice znamienne statystycznie
 a – p<0,01 w porównaniu z 1
 b – p<0,01 w porównaniu z 2
 c – p<0,001 w porównaniu z 1
 d – p<0,0002 w porównaniu z 2 i 3

1 – kontrola (n=15)
 2 – izolowany objaw Raynauda (n=30)
 3 – ISSc (n=12)
 4 – dSSc (n=8)

Ryc. 1. Stężenie sTNF α RI u chorych z objawem Raynauda, ISSc, dSSc i w grupie kontrolnej



Ryc. 2. Średnie stężenie sTNF α RI u chorych z SSc w zależności od stopnia progresji zmian narządowych

czynnika korelacji prostoliniowej r, określano związek stężenia sTNF α RI z czasem trwania choroby i wskaźnikiem *skin score*. Wyniki oceniano jako znamienne statystycznie, gdy p<0,05.

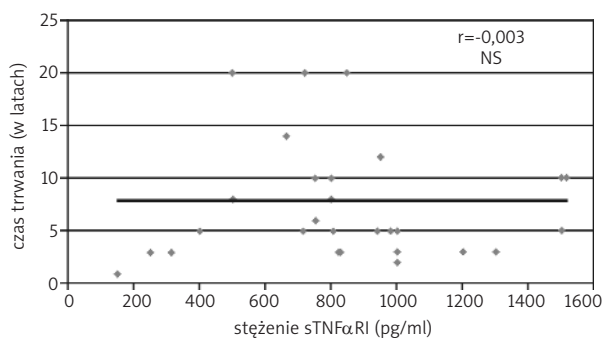
Wyniki

W tab. 2. i na ryc. 1. przedstawiono stężenia sTNF α RI u chorych z SSc, izolowanym objawem Raynauda i w grupie kontrolnej.

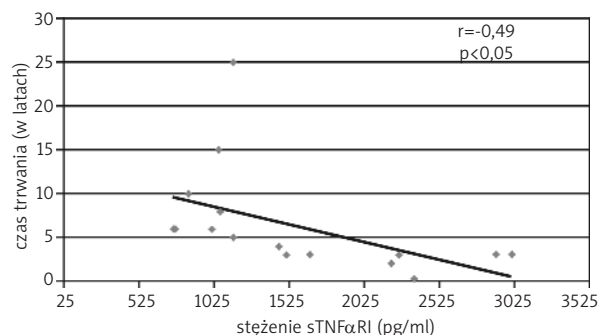
Podwyższone stężenia sTNF α RI wykazano u 87,5% chorych z dSSc, 16,7% z ISSc, 13,3% chorych bez klinicznych objawów tkanki łącznej, w tym u 12,2% pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych i/lub zmiany kapilaroskopowe, oraz u 7,1% chorych bez tych odchyłeń. Średnie stężenie sTNF α RI u chorych bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej było znacząco podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną (p<0,01), natomiast znacząco niższe w porównaniu z wartością w ISSc i dSSc (odpowiednio p<0,001 i p<0,0002). Średnie stężenie sTNF α RI u chorych z izolowanym objawem Raynauda, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwjądrowych i/lub zmiany kapilaroskopowe, było wyższe niż w podgrupie chorych bez tych odchyłeń, ale różnica ta nie była znamieną statystycznie. Średnie stężenie sTNF α RI u chorych z dSSc było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z ISSc, p<0,0002.

Stężenie sTNF α RI w podgrupach chorych z SSc w zależności od nasilenia progresji zmian narządowych przedstawiono na ryc. 2. Średnie stężenie sTNF α RI u chorych z SSc z szybką progresją zmian narządowych było znacząco wyższe niż u chorych, u których progresja była umiarkowana, p<0,02.

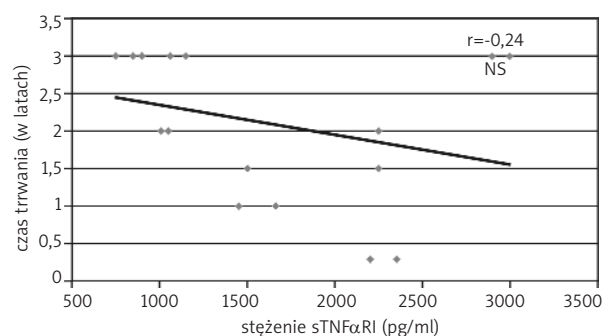
Stężenia sTNF α RI w zależności od czasu trwania objawu Raynauda u chorych bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej i w SSc zilustrowano na ryc. 3. i 4. W SSc obserwowano wyższe wartości sTNF α RI u chorych z krótszym czasem trwania objawu Raynauda, p<0,05.



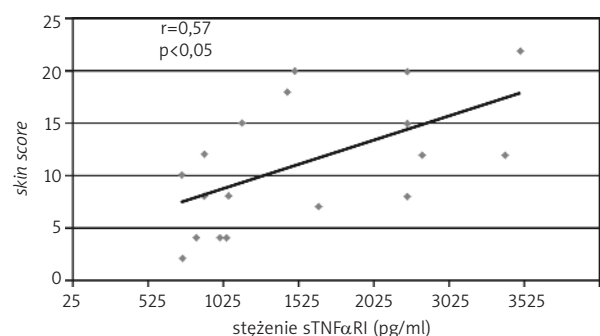
Ryc. 3. Stężenie sTNF α RI u chorych z izolowanym objawem Raynauda w zależności od czasu trwania tego objawu



Ryc. 4. Stężenie sTNF α RI w surowicy chorych z SSc w zależności od czasu trwania objawu Raynauda



Ryc. 5. Stężenie sTNF α RI w surowicy chorych z SSc w zależności od czasu trwania stwardnień skóry



Ryc. 6. Stężenie sTNF α RI w surowicy chorych z SSc w zależności od wskaźnika *skin score*

Stężenie sTNF α RI u chorych z SSc zależnie od czasu utrzymywania się stwardnień skóry i wskaźnika *skin score* przedstawiono na ryc. 5 i 6. Stwierdzono istotną statystycznie korelację między stężeniem sTNF α RI w surowicy a wskaźnikiem *skin score*, $p < 0,05$. Linijna analiza regresji i korelacji nie wykazała natomiast istotnych statystycznie zależności między stężeniem sTNF α RI w surowicy a czasem utrzymywania się stwardnień skóry.

Omówienie

TNF- α – białko o ciężarze cząsteczkowym 17 kDa – jest wielofunkcyjną cytokiną, która bierze udział w patogenezie licznych chorób zapalnych i autoimmunologicznych [16]. Receptory dla TNF- α stwierdza się w różnych tkankach, w tym w wątrobie, mięśniach, jelitach, nerkach, płucach i skórze [16]. Głównym celem działania TNF- α są komórki śródbłonna [16]. Do aktywacji śródbłonna dochodzi w wyniku interakcji TNF- α ze swoistymi receptorami, głównie z receptorem o masie 55 kDa (TNF α R typ I), w mniejszym stopniu z receptorem o masie 75 kDa (TNF α R typ II) [16]. Po związaniu TNF- α z receptorami błonowymi w wy-

niku proteolitycznego rozszczepienia części zewnętrznych tych receptorów powstają rozpuszczalne formy sTNF α RI i sTNF α RII [17]. W badaniach Gruschwitz i wsp. [18] stężenia sTNF α RI i sTNF α RII w surowicach chorych z SSc korelowały z ich ekspresją *in situ* w tkankach. W przeciwieństwie do skóry zdrowej i przewlekłej fazy włóknienia ekspresję TNF α RI, poza komórkami śródbłonna, wykazywało ponad 30% komórek okołonaczyniowych nacieków zapalnych. TNF α RII stwierdzono na prawie wszystkich limfocytach i w 30–50% komórek śródbłonna we wczesnych zmianach twardzinowych. Chociaż metodą immunohistochemiczną nie wykryto tych receptorów na fibroblastach, to stwierdzono swoisty mRNA na poziomie transkrypcji. Ekspresja sTNF α RI i sTNF α RII na komórkach jednojądrowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells* – PBMC) od chorych z SSc nie różniła się znacząco od kontroli. Stężenia sTNF α RI i sTNF α RII w surowicy korelowały z laboratoryjnymi i klinicznymi wskaźnikami stanu zapalnego i postępu choroby. Znaczenie sTNF α RI, jako parametru określającego aktywność i ciężkość SSc, potwierdziły także dalsze badania [12, 19–23]. W tym badaniu podwyższone stężenie sTNF α RI wykryto w surowicach chorych

z objawem Raynauda bez klinicznych objawów chorób tkanki łącznej i u chorych z SSc w początkowym okresie jej rozwoju. U chorych z izolowanym objawem Raynauda obserwowano tendencję do wyższych wartości sTNF α RI w przypadkach z obecnością przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy i zmianami kapilaroskopowymi. Wyniki te potwierdzają rolę TNF- α w patogenezie SSc. Poprzez aktywację chemokin i komórek śródbłonka cytokina ta może przyczyniać się do tworzenia okołonaczyniowych nacieków zapalnych i zaburzeń mikrokrążenia we wczesnym okresie rozwoju SSc [18, 24]. TNF- α stymuluje syntezę innych prozapalnych cytokin (IL-1, IL-8, IL-6, GMCSF), pobudza proliferację fibroblastów, zmniejsza aktywność metaloproteinaz macierzy, indukuje ekspresję ICAM-1, VCAM-1, E-selektyny na komórkach śródbłonka [8–10, 18, 24]. Cytokina ta pobudza także uwalnianie czynnika von Willebranda (vWF), który jest markerem uszkodzenia śródbłonka, oraz czynników wazokonstrykcyjnych endoteliny 1 (ET-1), szeregu produktów cyklooksigenazy (COX), m.in. trombosanu A2 [25–27]. TNF- α wpływa także na ekspresję śródbłonkowej syntetazy tlenku azotu, skracając jej czas półtrwania w komórkach śródbłonka [28]. Czynniki te zwiększa zarówno proliferację, jak i apoptozę (aktywując kaspazę 3) w komórkach mięśni gładkich naczyń, tym samym reguluje liczbę tych komórek [29]. TNF- α przy udziale innych cytokin i chemokin może odgrywać kluczową rolę w patogenezie objawu Raynauda związanego z chorobami tkanki łącznej, a szczególnie z SSc. sTNF α R pełnią prawdopodobnie rolę autokrynych i parakrynych inhibitorów TNF- α poprzez kompetycyjne wiązanie liganda TNF- α [17]. Wykazano jednak różne oddziaływanie krążących sTNF α R na śródbłonek. Podczas gdy stężenie sTNF α RI miało działanie ochronne i pozytywnie korelowało z śródbłonkowo zależną fazą rozszerzenia naczyń, odwrotną korelację obserwowano odnośnie sTNF α RII, zwłaszcza u chorych z obniżoną tolerancją glukozy [30]. Stwierdzono także wpływ sTNF α RI na wzrost proliferacji komórek śródbłonka oraz związek wysokiego stężenia sTNF α RII z występowaniem choroby wieńcowej, opornością na insulinę i nadciśnieniem [31–33]. W przedstawionym badaniu, podobnie jak Wojas-Pelc i wsp. [21, 22] oraz Alekperow i wsp. [23], najwyższe stężenia sTNF α RI wykryto w dSSc i u chorych z szybką progresją zmian narządowych. Dodatkowo stwierdzono, że stężenie sTNF α RI w początkowej fazie rozwoju SSc koreluje dodatnio z wskaźnikiem nasilenia zmian twardzinowych skóry, tzw. *skin score*. Wyższe wartości sTNF α RI u chorych z SSc z krótszym czasem trwania objawu Raynauda potwierdzają wartość tego parametru klinicznego jako czynnika prognostycznego szybszej progresji choroby. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość wykorzystania oznaczania stężenia sTNF α RI w ocenie aktywności i ciężkości SSc. Monitorowanie stężenia tego receptora może być także pomocne w określaniu ryzyka rozwoju SSc u chorych z objawem Raynauda.

Piśmiennictwo

1. Priollet P, Yayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987; 83: 494-8.
2. Kallenberg CG. Connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon alone. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 666-7.
3. Ihata A, Shirai A, Okubo T, et al. Severity of seropositive isolated Raynaud's phenomenon is associated with serological profile. *J Rheumatol* 2000; 27: 1686-92.
4. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
5. Silveri F, De Angelis R, Poggi A, 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: 290-6.
6. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisło L, Wcisło-Dziadecka D, Kulawik J. Badanie stężenia E-selektyny w surowicy u chorych z chorobą Raynauda i twardziną układową. *Post Dermatol Alergol* 2005; 5: 250-4.
7. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, et al. Measurement of soluble adhesion molecules in primary Raynaud's phenomenon and in Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30: 75-81.
8. Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 755-9.
9. Sapadin AN, Esser AC, Fleischmajer R. Immunopathogenesis of scleroderma – evolving concepts. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 233-42.
10. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 37-50.
11. Hebbbar M, Gillot JM, Hachulla E, et al. Early expression of E-selectin, tumor necrosis factor alpha and mast cell infiltration in the salivary glands of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1161-5.
12. Heilig B, Fiehn C, Brockhaus M, et al. Evaluation of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors and TNF receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematoses, progressive systemic sclerosis, and mixed connective tissue disease. *J Clin Immunol* 1993; 13: 321-8.
13. Goodwin RG, Alderson MR, Smith CA, et al. Molecular and biological characterization of a ligand for CD27 defines a new family of cytokines with homology to tumor necrosis factor. *Cell* 1993; 73: 447-56.
14. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
15. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, et al. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-63.
16. Jacob CO. Tumor necrosis factor alpha in autoimmunity: pretty girl or old witch? *Immunol Today* 1992; 13: 122-5.
17. Olsson I, Gatanaga T, Gullberg U, et al. Tumour necrosis factor (TNF) binding proteins (soluble TNF receptor forms) with possible roles in inflammation and malignancy. *Eur Cytokine Netw* 1993; 4: 169-80.
18. Gruschwitz MS, Albrecht M, Yieth G, Hausteiner UF. In situ expression and serum levels of tumor necrosis factor-alpha

- receptors in patients with early stages of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1936-43.
19. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Kamińska-Winciorek G. Badanie stężenia rozpuszczalnego receptora czynnika martwicy nowotworów α typu I w surowicy chorych z twardziną układową przed i po leczeniu immunosupresyjnym. *Przegl Dermatol* 2006; 93: 335-40.
 20. Lis A, Brzezińska-Wcisło L. Rozpuszczalne receptory dla cytokin w surowicach chorych z twardziną układową – korelacje kliniczne. *Wiad Lek* 2003; 56: 532-6.
 21. Majewski S, Wojas-Pelc A, Malejczyk M, et al. Serum levels of soluble TNF alpha receptor type I and the severity of systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 207-10.
 22. Wojas-Pelc A, Majewski S, Malejczyk M, et al. Parametry odczynowości komórkowej w twardzinie układowej – korelacje kliniczne. *Przegl Dermatol* 1999; 86: 543-9.
 23. Alekperov RT, Timchenko AV, Samsonov M, et al. Level of soluble tumor necrosis factor receptor type I in patients with systemic scleroderma. *Ter Arkh* 2004; 76: 11-5.
 24. Sedgwick JD, Riminton DS, Cyster JG, Korner H. Tumor necrosis factor: a master-regulator of leukocyte movement. *Immunol Today* 2000; 21: 110-3.
 25. Blann AD, Illingworth K, Jayson MI. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993; 20: 1325-30.
 26. Mutschler D, Wikstrom G, Lind L, et al. Etanercept reduces late endotoxin-induced pulmonary hypertension in the pig. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26: 661-7.
 27. 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: 221-7.
 28. Martens FM, Rabelink TJ, Roodt J, et al. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006; 27: 1605-9.
 29. Groves J, Wang Z, Newman WH. Two distinct phenotypes of rat vascular smooth muscle cells: growth rate and production of tumor necrosis factor-alpha. *Am Surg* 2005; 71: 546-51.
 30. Esteve E, Castro A, Lopez-Bermejo A, et al. Divergent relationship among soluble tumor necrosis factor-alpha receptors 1 and 2, insulin resistance, and endothelial function. *Diabetes Care* 2006; 29: 1460-1.
 31. Sugano M, Tsuchida K, Tomita H. Increased proliferation of endothelial cells with overexpression of soluble TNF-alpha receptor I gene. *Atherosclerosis* 2002; 162: 77-84.
 32. Benjafield AV, Wang XL, Moris BJ. Tumor necrosis factor alpha receptor 2 gene (TNFRsF1b) in genetic basis of coronary artery disease. *J Mol Biol* 2001; 79: 1000-115.
 33. Fernandez-Real JM, Lainez B, Yendreal J, et al. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2002; 282: 952-9.