

Горячева М.В., Шумахер Г.И., Костюченко Л.А., Травникова Т.Ю., Сенчева Н.А.

*Алтайский государственный медицинский университет,
Алтайский краевой кардиологический центр,
НУЗ «Отделенческая клиническая больница станции г. Барнаул»,
г. Барнаул*

БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМАМИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

Исследовали содержание С-реактивного белка, эндотелина-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1), молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) в периферической крови больных с неврологическими синдромами поясничного остеохондроза (люмбалгия, люмбоишиалгия, пояснично-крестцовые радикулопатии) в стадии обострения. Концентрацию CRP в сыворотке крови определяли высокочувствительным количественным методом, основанным на реакции иммунопреципитации. Содержание эндотелина-1, sVCAM-1 и sICAM-1 в сыворотке крови определяли методами иммуноферментного анализа. Исследование проводили с использованием стандартных диагностических наборов реактивов. Установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение концентрации С-реактивного белка, эндотелина-1, sVCAM-1, sICAM-1 в сыворотке периферической крови в группе больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями по сравнению с контрольной группой и с группами больных с синдромами люмбалгии и люмбоишиалгии.

Ключевые слова: люмбалгия; люмбоишиалгия; пояснично-крестцовые радикулопатии;
С-реактивный белок; эндотелин-1; молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1);
молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1).

Goryacheva M.V., Shumakher G.I., Kostjuchenko L.A., Travnikova T.J., Sencheva N.A.

*Altai State Medical University,
Altai regional cardiology center,
Department Clinical Hospital of Barnaul Railway Station, Barnaul*

BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIUM OF DISTAL VESSELS IN PATIENTS WITH SYNDROMES OF LUMBOSACRAL RADICULOPATHIES AT AGGREGATION

The content of C-reactive albumine, endothelin-1, adhesion molecules of vascular endothelin-1 (sVCAM-1) and intercellular adhesion-1 molecules (sICAM-1) in peripheral blood of patients suffering from neurologic syndromes of dorsolumbar osteochondrosis (lumbalgia, lumboischialgia, lumbosacral radiculopathy) at aggravation was investigated. CRA concentration in blood serum was determined by highly sensitive quantitative method, based on the reaction of immunoprecipitation. Endothelin-1, sVCAM-1, sICAM-1 content in blood serum was determined by means of immunoenzymometric analysis method. The research was carried out with standard diagnostic reagent sets. Statistically significant increase ($p < 0,05$) of C-reactive albumine, endothelin-1, sVCAM-1 and sICAM-1 concentration in peripheral blood serum in patients with lumbosacral radicu-

lopathy in comparison with the test-group and with groups of patients with lumbalgia and lumboishialgia syndromes was found out.

Key words: *lumbalgia; lumboishialgia; lumbosacral radiculopathies; C-reactive albumin; endothelin-1; adhesion molecules of vascular endothelin-1 (sVCAM-1); intercellular adhesion-1 molecules (sICAM-1).*

По современным представлениям, нейроваскулярные расстройства являются важным звеном в процессе формирования различных экстравертебральных неврологических синдромов поясничного остеохондроза (ПОХ). Из них пояснично-крестцовые радикулопатии (ПКР) приводят к наиболее частой и длительной потере трудоспособности среди работающего населения (вплоть до инвалидизации) [1, 2].

В патогенезе ПКР одно из центральных мест занимают нарушения гемодинамики, ишемия, расстройства микроциркуляции [1, 3, 4]. По предложенной В.П. Веселовским (1991) классификации, в зависимости от преимущественного поражения сосудов, их разделяют на артериальные, венозные и смешанные [1]. Во всех случаях ишемический компонент является одним из основных механизмов сосудистой дисфункции, приводящей к формированию компрессионно-ишемических радикулопатий в поясничном отделе [2, 3, 5, 6], но данных о состоянии интимы периферических сосудов при данной патологии нет.

Цель нашей работы — определение содержания биохимических маркеров дисфункции эндотелия: эндотелина-1, С-реактивного белка, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) у больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями и другими неврологическими синдромами поясничного остеохондроза в стадии обострения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе неврологического отделения Отделенческой клинической больницы станции г. Барнаул. Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета. Обследованы 146 человек — больные с различными неврологическими синдромами ПОХ, из них 94 мужчины (64 %) и 52 женщины (36 %), в возрасте от 20 до 54 лет (средний возраст — $41,1 \pm 9,7$ год). Всем больным проводилось стандартное неврологическое и вертеброневрологическое обследование по методикам Я.Ю. Попелянского и Ф.А. Хабилова [2, 7]. Из дополнительных методов обследования применялись: классическая рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, КТ/МРТ поясничного отдела позвоночника.

В соответствии с целью исследования, больные с неврологическими синдромами поясничного остео-

хондроза (ПОХ) были разделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и однородности клинической симптоматики. Первую группу составили 77 больных (52 %) с пояснично-крестцовыми радикулопатиями (ПКР). Среди них компрессия корешка L4 определялась у 3 больных (4 %), L5 — у 13 больных (17 %), S1 — у 27 больных (35 %), бирадикулярный синдром (L5, S1) выявлялся у 34 больных (44 %). Во вторую группу вошли 34 больных (23 %) с синдромом люмбагии, в третью группу — 35 пациентов (24 %) с синдромом люмбоишиалгии.

Контролем служили показатели 32 человек (четвертая группа) без неврологических проявлений ПОХ, сопоставимых по возрасту и полу с основными группами.

Критериями исключения для отбора в контрольную и основные группы были заболевания: ИБС, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия различного генеза, синдром ускоренного СОЭ, заболевания сосудов нижних конечностей, хронические инфекционно-вирусные и аутоиммунные заболевания, заболевания ЖКТ и ЛОР-органов в стадии обострения. Для этого всем пациентам проводили клинико-биохимическое обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением фибриногена и протромбинового индекса, липидного спектра крови, ЭКГ, дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей, консультацию терапевта.

Маркером системного воспалительного процесса был выбран один из белков острой фазы воспаления — С-реактивный белок (СРБ), занимающий особое место среди широкого спектра биохимических и иммунологических маркеров (и медиаторов) воспаления, использующихся для оценки активности воспалительного процесса в клинической практике [8, 9]. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным количественным методом (определение в интервале от 0,1 г/л) (hs-СРБ), основанным на реакции иммунопреципитации. Калибровочная кривая, построенная по стандартам с антисывороткой к СРБ, во всем интервале исследуемых значений имела линейный характер.

Состояние эндотелия периферических сосудов оценивали по уровню эндотелина-1, который применяется в качестве маркера дисфункции эндотелия периферических сосудов при различных формах сосудистой патологии [10, 11]. Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Концентрацию sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов, предназначенных только для исследовательских целей. Образцы сыворотки хранили при температуре ниже -20°C , однократно размораживали, разбавляли

Корреспонденцию адресовать:

ГОРЯЧЕВА Марина Владимировна.

656015, г. Барнаул, пр. Социалистический, д. 105, кв. 8.

Тел.: 8 (3852) 26-06-17; +7-903-949-45-50.

E-mail: goryachevamarina@mail.ru

физиологическим раствором в соотношении 1 : 100 (для определения sICAM-1) и 1 : 50 (для определения sVCAM-1) и помещали в лунки микропланшета, покрытые мышинными моноклональными антителами против человеческих sICAM-1 и sVCAM-1, соответственно. Оптическую плотность образцов определяли на аппарате «Multiscan» при длине волны 450 нм с фильтром сравнения 620 нм. Используя калибровочную кривую, рассчитывали количество sICAM-1 и sVCAM-1 в 1 мл сыворотки (нг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением непараметрических методов анализа (после проверки распределения установленных величин на нормальность). Различия средних величин количественных параметров между группами больных определяли по U-критерию Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности получаемых результатов мы считали общепринятую в медицине величину: $p < 0,05$. Результаты представлены графически в виде гистограмм или в таблице в форме соответствующего значения медианы (М) для каждой группы обследованных, с указанием доверительного интервала для каждого случая. Статистический анализ проводили с применением пакета программ Statistica, версии 6,1 и 6,6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

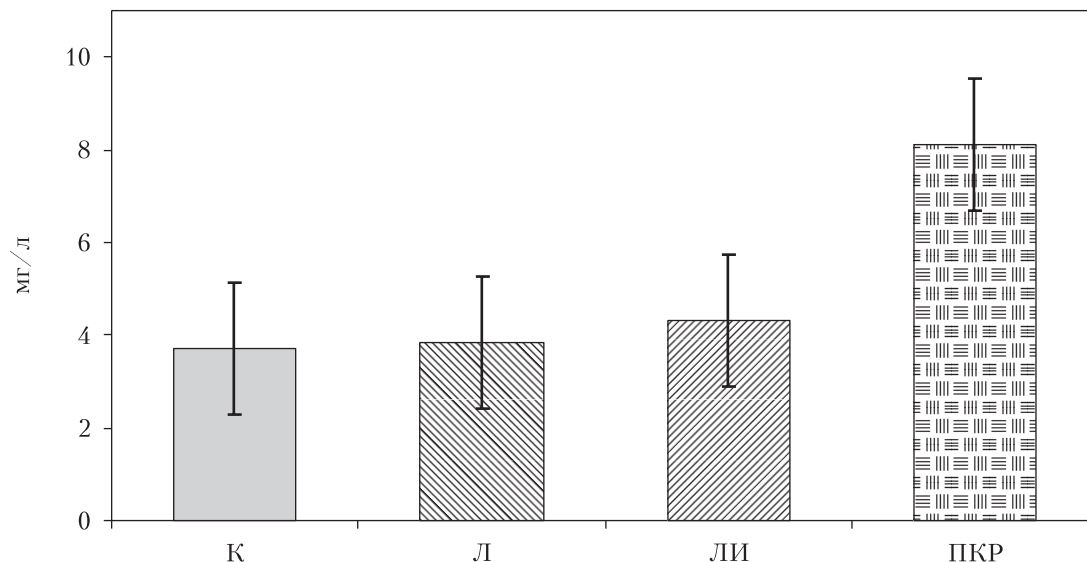
Проведено определение содержания hs-СРБ, эндотелина-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) в периферической крови больных с неврологическими синдромами ПОХ (люмбалгия, люмбоишиалгия, ПКР) на фоне жестких критериев исключения сопутствующей сосудистой патологии. Показатели концентрации hs-СРБ в сыворотке крови обследованных представлены на рисунке 1.

Из него следует, что средние значения концентрации СРБ во всех группах обследованных не превышали нормальных значений (10-11 мг/л). Но, с учетом поставленной цели, мы использовали высокочувствительный количественный метод определения концентрации СРБ, что позволило выявить различия в содержании hs-СРБ в сыворотке крови обследованных в области низких концентраций СРБ (менее 10-11 мг/л) на субклиническом уровне. По современным представлениям, при отсутствии системных патологических процессов, связанных с повреждением тканей, инфекциями и аутоиммунными нарушениями, вызывающими значительное повышение СРБ в сыворотке крови, небольшое повышение СРБ в интер-

Рисунок 1

Концентрация С-реактивного белка (мг/л) в плазме крови

Примечание: К - контроль (4 группа); Л - люмбалгия (1 группа); ЛИ - люмбоишиалгия (2 группа); ПКР - пояснично-крестцовые радикулопатии (3 группа); * - различия между группой больных с ПКР и остальными группами значимы при $p < 0,05$.



Сведения об авторах:

ГОРЯЧЕВА Марина Владимировна, канд. биол. наук, доцент, кафедра биологии с экологией, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: goryachevamarina@mail.ru

ШУМАХЕР Григорий Иосифович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

КОСТЮЧЕНКО Лилия Альбертовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

ТРАВНИКОВА Татьяна Юрьевна, старший ординатор, ГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический центр», г. Барнаул, Россия.

СЕНЧЕВА Наталья Анатольевна, врач-ординатор, НУЗ «Отделенческая клиническая больница станции г. Барнаул», г. Барнаул, Россия.

вале 3–10 мг/л связано с воспалительным или невоспалительным поражением сосудистой стенки [8].

Как видно из рисунка 1, различия концентрации hs-СРБ в сыворотке крови у больных с синдромами люмбалгии, люмбоишиалгии и контрольной группой не выявлены ($p > 0,05$). В то же время, у пациентов с ПКР выявлено достоверное увеличение концентрации hs-СРБ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, а также с группами больных с синдромами люмбалгии и люмбоишиалгии ($p < 0,03471$, $p < 0,03024$, $p < 0,03512$, соответственно для каждого случая). В среднем увеличение составило 56 %. У больных с ПКР в стадии обострения концентрация hs-СРБ в сыворотке крови соответствовала $6,26 \pm 0,68$ мг/л, и была максимальной в наших исследованиях. Такое повышение содержания hs-СРБ в сыворотке крови является характерным именно для периферических сосудистых нарушений [8, 9].

В условиях нашего исследования, при тщательном исключении другой возможной патологии сосудов периферического русла, такое увеличение содержания hs-СРБ (на 56 %) у больных с ПКР, по сравнению с группами больных с синдромами люмбалгии и люмбоишиалгии и контролем, можно рассматривать как показатель патологического состояния эндотелия периферических сосудов.

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с различными неврологическими синдромами ПОХ в стадии обострения представлено на рисунке 2.

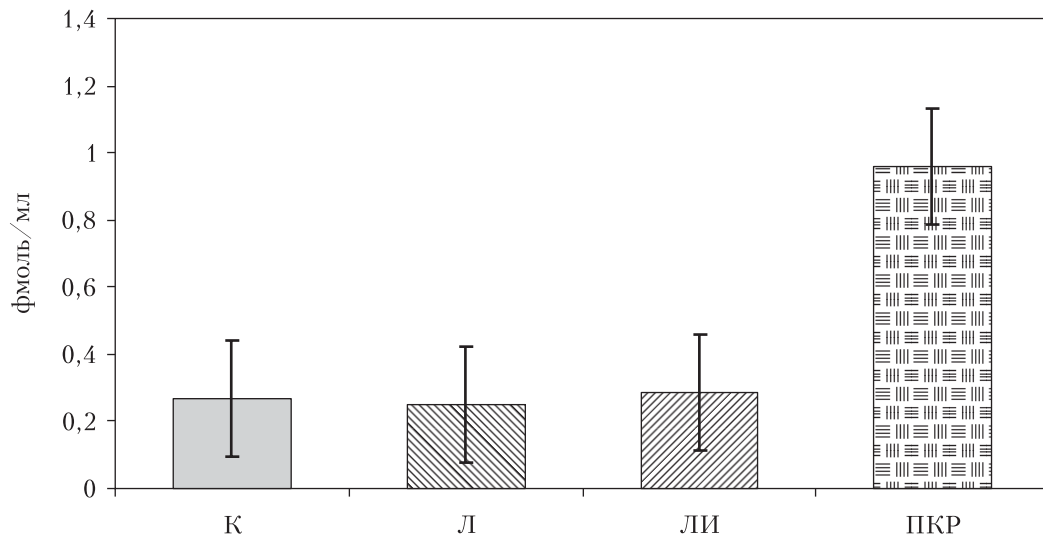
Как показано на рисунке 2, в исследовании выявлено достоверное увеличение (более чем в 3 раза) содержания эндотелина-1 у больных с ПКР по сравнению с контрольной группой ($p < 0,00075$) и группами больных с другими синдромами ПОХ – люмбалгией и люмбоишиалгией ($p < 0,00086$, $p < 0,00073$, соответственно). Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови обследованных контрольной группы и группами больных с синдромами люмбалгии и люмбоишиалгии статистически не различалась ($p > 0,05$). Различия в содержании эндотелина-1 в группах больных с люмбалгией и люмбоишиалгией также не обнаружено ($p > 0,05$).

Известно, что большая часть (до 70–75 %) эндотелина-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудистой стенки, остальная часть – самими гладкомышечными клетками [12, 13]. Связывание эндотелина-1 со специфическими рецепторами на мембранах гладкомышечных клеток приводит к их сокращению и, следовательно, вазоконстрикции, одного из важнейших механизмов периферических сосудистых расстройств

Рисунок 2

Концентрация эндотелина-1 (фмоль/мл) в сыворотке крови

Примечание: К - контроль (4 группа); Л - люмбалгия (1 группа); ЛИ - люмбоишиалгия (2 группа); ПКР - пояснично-крестцовые радикулопатии (3 группа); * - различия значимы между группой больных с ПКР и остальными группами при $p < 0,05$.



Information about authors:

GORJACHEVA Marina Vladimirovna, candidate of medical studies, docent, biology and ecology chair, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: goryachevamarina@mail.ru

SHUMACHER Grigory Iosifovich, doctor of medical sciences, professor, head of chair of neurologic diseases with course of neurology and reflexology of advanced and postgraduate training departments, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

KOSTUCHENKO Lilia Albertovna, candidate of medical sciences, docent, pathophysiology of functional and ultrasound diagnostics chair, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

TRAVNIKOVA Tatjana Yurievna, senior resident, Altai regional cardiology center, Barnaul, Russia.

SENCHIEVA Natalja Anatolievna, resident doctor, Department Clinical Hospital of Barnaul Railway Station, Barnaul, Russia.

при ПКР. Установленное в исследовании увеличение концентрации в сыворотке крови эндотелина-1 в группе больных с ПКР в стадии обострения подтверждает участие эндотелина-1 в процессах формирования ишемических нарушений периферического кровотока при этой патологии.

В связи с тем, что СРБ и эндотелин-1 являются факторами, вызывающими индукцию экспрессии молекул адгезии, как в системах *in vitro*, так и *in vivo* [10, 11], для дальнейшего изучения состояния эндотелия периферического сосудистого русла у больных с неврологическими синдромами ПОХ исследовали экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1). Эти белки суперсемейства глобулинов выявляются в сыворотке крови при различных патологических состояниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия [10, 11]. Результаты проведенного исследования приведены в таблице.

Как видно из таблицы, стадия обострения только одного из исследованных неврологических синдромов поясничного остеохондроза (синдрома пояснично-крестцовых радикулопатий — ПКР) сопровождается повышением содержания в сыворотке периферической крови молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1). Концентрация молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) достоверно повышалась на 102 % относительно здоровых людей контрольной группы ($p < 0,00645$) и на 107 % и 53 % по сравнению с группами больных с синдромами люмбалгии и люмбоишиалгии ($p < 0,00472$ и $p < 0,03615$, соответственно).

Концентрация молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1) достоверно повышалась на 101 % относительно здоровых людей контрольной группы ($p < 0,00726$) и на 98 % и 94 % по сравнению с группами больных с синдромами люмбалгии и люмбои-

Таблица
Содержание молекул адгезии в сыворотке крови больных с различными неврологическими синдромами поясничного остеохондроза ($M \pm \Delta m$)

Маркеры эндотелиальной дисфункции	Группа 1 (n = 32) Люмбалгия	Группа 2 (n = 32) Люмбоишиалгия	Группа 3 (n = 50) ПКР	Группа 4 (n = 32) Контроль
Молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), нг/мл	503,1 ± 146,9	680,8 ± 131,5	1043,9 ± 111,7*	517,3 ± 94,2
Молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1), нг/мл	939,7 ± 123,2	962,13 ± 135,21	1864,8 ± 138,9*	930,6 ± 123,2

Примечание: различия значимы между группой больных с ПКР и остальными группами (* $p < 0,05$).

шиалгии ($p < 0,00748$ и $p < 0,00962$, соответственно).

Подобные варианты экспрессии молекул адгезии отмечали ранее при повреждениях ЦНС сосудистой этиологии, периферических диабетических нейропатиях, заболеваниях сосудистой этиологии в офтальмологии [11, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ПКР в стадии обострения установлено повышение в периферической крови концентрации hs-СРБ, эндотелина-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (sVCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), что свидетельствует о наличии признаков системного воспалительного процесса в периферическом сосудистом русле, проявляющегося и как дисфункция эндотелия периферических сосудов. У пациентов с такими неврологическими синдромами поясничного остеохондроза, как люмбалгия и люмбоишиалгия, подобных изменений этих биохимических показателей периферической крови в исследовании не выявлено. Полученные результаты подтверждают современные представления о периферических сосудистых нарушениях при ПКР, как важнейших этиологических и патогенетических факторах формирования спондилогенных компрессионно-ишемических радикулопатий [1, 3, 5, 6]. Следовательно, можно заключить, что патологический процесс в стенке периферических сосудов является звеном патогенеза и одним из механизмов формирования пояснично-крестцовых радикулопатий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Новый взгляд на формирование рефлекторных и компрессионных синдромов остеохондроза позвоночника /В.В. Беляков, А.П. Ситтель, И.Н. Ша-рапов и др. //Мануальная терапия. — 2002. — № 3(7). — С. 20-25.
2. Насонов, Е.Л. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) /Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова //Кардиология. — 2002. — № 7. — С. 53-62.
3. Попелянский, Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): рук-во для врачей /Я.Ю. Попелянский — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 670 с.
4. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and endothelial dysfunction in essential hypertension /S. Cottone, L. Vadala, M. Guarneri et al. //Hypertension. — 2005. — N 23(2). — P. 58.
5. Лихачева, Е.Б. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения мексидола при пояснично-крестцовой радикулопатии /Е.Б. Лихачева, И.И. Шоломов //Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 10. — С. 52-57.
6. Хабилов, Ф.А. Клиническая неврология позвоночника /Ф.А. Хабилов. — Казань, 2001. — 472 с.
7. Fornoni, A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction /A. Fornoni, L. Raji //Current Hypertension Reports. — 2005. — N 7. — P. 88-95.
8. Новосельцев, С.В. Патогенетические механизмы формирования поясничных спондилогенных неврологических синдромов у пациентов с грыжами поясничных дисков /С.В. Новосельцев //Мануальная терапия. — 2010. — № 3(39). — С. 77-82.

9. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk /G.H. Oliveira //Current Atherosclerosis Reports. – 2005. – N 7. – P. 148-154.
10. Rich, S. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease /S. Rich, V.V. McLaughlin //Circulation. – 2003. – N 108. – P. 2184-2190.
11. Teerlink, J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure /J.R. Teerlink //Current Heart Failure Reports. – 2005. – N 2. – P. 191-197.
12. Бассэ, Д.А. Неврологические и когнитивные проявления хронических расстройств мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа /Д.А. Бассэ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
13. Комелькова, Л.В. Молекулы адгезии и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных со стенозами внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза /Л.В.Комелькова, В.Г.Ионова //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 1(45). – С. 53.
14. Веселовский, В.П. Практическая вертебрология и мануальная медицина /В.П. Веселовский. – Рига, 1991. – 341 с.
15. Скоромец, А.А. Эффективность цитофлавина при спондилогенных радикулоишемиях /А.А. Скоромец., В.В. Никитина, Д.М. Быковицкий и др. //Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 5. – С. 24-27.

