

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

*Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики
ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Росздрава,
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, тел. 8 (3022) 314254. E-mail: e-alexe@mail.ru*

С целью оценки наличия дисфункции эндотелия было обследовано 79 больных остеоартрозом (54 женщины и 24 мужчины) в возрасте от 27 до 56 лет. Группа контроля состояла из 19 здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу. Выявлены признаки наличия эндотелиоза у больных ОА в виде увеличения количества десквамированных эндотелиоцитов, повышения концентрации эндотелина, усиления активности фактора Виллебранда. Зарегистрировано снижение нитроксид-продуцирующей функции эндотелия у больных остеоартрозом. Дисфункция эндотелия усугубляется при прогрессировании ОА и увеличении длительности болезни.

Ключевые слова: остеоартроз, дисфункция эндотелия.

E. Yu. ALEXENKO

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

*Chita state medical academy of Roszdrav,
Russia, 672090, Chita, Gorkogo str., 39a, tel. 8 (3022) 314254. E-mail: e-alexe@mail.ru*

In order to evaluate the presence of endothelial dysfunction were examined 79 patients with osteoarthritis (54 women and 24 men), aged 27 to 56 years. The control group consisted of 19 healthy people matched by age and sex. In patients with OA as a sign of endotheliosis identified an increase in the number of desquamated endothelial cells, increasing concentrations of endothelin, increased activity of von Willebrand factor. In patients with OA was identified an decreasing NO-producing endothelial function. Endothelial dysfunction is exacerbated with the progression of OA and increasing the duration of the disease.

Key words: osteoarthrosis, endothelial dysfunction.

В последние годы большое внимание уделяется анализу изменений функционального состояния эндотелия и сосудодвигательной его функции при различных патологических процессах. Диапазон факторов, которые могут изменять функционирование эндотелия, чрезвычайно многообразен. Среди причин, способных инициировать дисфункцию эндотелия, следует особо выделить системное воспаление [12]. По данным исследователей, медиаторы воспаления способны вызывать активацию и повреждение эндотелия, ведущие к его дисфункции, что убедительно доказано при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [5, 12]. Роль воспаления в развитии и прогрессировании остеоартроза (ОА) в настоящее время является общепризнанной [1, 2, 6, 8]. Учитывая общность механизмов хронического воспаления, признаки эндотелиальной дисфункции выявляют у пациентов с ОА [14]. Основную роль в механизме развития дисфункции эндотелия при ОА, возможно, играют окислительный стресс [9, 10], продукция мощных вазоконстрикторов (эндотелины, эндопероксиды, АТII), а также провоспалительных цитокинов, которые подавляют продукцию оксида азота (NO) [10, 15]. Недостаточно изученным является вопрос изменения функционального состояния эндотелия у больных ОА при различных клинических особенностях заболевания (рентгенологическая стадия, длительность болезни).

Целью работы явилась оценка наличия дисфункции эндотелия у больных остеоартрозом (ОА) в зависимости от длительности болезни и рентгенологической стадии.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 79 человек, страдающих ОА: 25 мужчин (31,6%) и 54 (68,4%) женщины. У всех пациентов наблюдалась генерализованная форма первичного остеоартроза (ПОА), т. е. в патологический процесс были вовлечены три и более различные суставные группы. Диагностика ПОА проводилась с учетом диагностических критериев Ассоциации ревматологов России [7], каждая клиническая ситуация была тщательно проанализирована для исключения возможности вторичного происхождения ОА. В исследование были включены пациенты от 27 до 56 лет, средний возраст составил 43,7±5,8 года. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. В исследовании участвовали больные, у которых при рентгенографии суставов выявлялись I–III стадии по J. Kellgren и J. Lawrence (1957). Больные, включенные в исследование, имели различную длительность заболевания ОА, она колебалась от 1,5 до 15 лет. По длительности болезни менее 5 лет и более 5 лет распределение больных было примерно одинаковое.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ. Из обследуемых 59,1% пациентов оценивали боль как умеренную, 40,9 % больных характеризовали болевые ощущения со стороны суставов как выраженные. Группу контроля составили 19 человек, сопоставимых по возрасту и полу с больными ПОА.

Всем обследуемым была проведена оценка функционального состояния эндотелия по показателям концентрации нитритов/нитратов (NO₂/NO₃), суммарных метаболитов оксида азота (NOx), количеству десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ), концентрации

Клиническая характеристика больных остеоартрозом

| Клиническая характеристика | | Количество | |
|--|-------------|------------|------|
| | | n | % |
| Длительность заболевания | До 5 лет | 41 | 51,9 |
| | Более 5 лет | 38 | 48,1 |
| Стадия ОА (по J. Kellgren и J. Lawrence) | I стадия | 16 | 20,3 |
| | II стадия | 53 | 67,1 |
| | III стадия | 10 | 12,6 |
| Степень нарушения функции суставов | 0-я степень | 17 | 21,5 |
| | 1-я степень | 39 | 49,4 |
| | 2-я степень | 18 | 22,8 |
| | 3-я степень | 5 | 6,3 |
| Интенсивность боли по ВАШ | 40–60 мм | 47 | 59,5 |
| | Более 60 мм | 32 | 40,5 |

Таблица 2

Показатели функции эндотелия у больных с различной стадией ОА (медиана, 25–75% перцентилей)

| Показатель | Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence | | | Уровень статистической значимости |
|----------------------------|--|---------------------|---------------------|------------------------------------|
| | I стадия (n=16) | II стадия (n=53) | III стадия (n=10) | |
| ET-1, фмоль/мл | 5,6 (2,2–11,4) | 11,4 (7,3–12,6) | 12,6 (5,8–15,6) | $p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,009$ |
| ДЭЦ×10 ⁴ /л | 4 (2,5–6) | 6 (4–8) | 6 (4–8) | $p_{1-2}=0,043$ $p_{1-3}=0,043$ |
| vWF, % | 73 (58–108) | 105 (80–152) | 101 (78–110) | $p_{1-2}=0,045$ $p_{1-3}=0,049$ |
| NO ₂ , мкмоль/л | 5,3 (4,6–5,9) | 4,9 (4,0–5,4) | 4,5 (3,4–6,1) | $p_{1-2}=0,047$ $p_{1-3}=0,041$ |
| NO ₃ , мкмоль/л | 23,8 (21,1–26,2) | 22,6 (16,2–24,9) | 21,7 (20,4–30,6) | $p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,044$ |
| NOx, мкмоль/л | 28,4 (26,4–31,5) | 27,4 (19,6–30,8) | 26,3 (25,2–36) | $p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,039$ |

эндотелина (ET-1) человека в сыворотке, активности фактора Виллебранда (vWF).

Количество десквамированных эндотелиальных клеток в крови определяли по методу J. Hladovec [17]. Для исследования нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание нитрата/нитрита в сыворотке крови по методу П. П. Голикова [3]. Количественное определение эндотелина (1–21) человека в сыворотке проводилось с использованием иммуноферментного набора компании «БиоХимМак». Для определения активности фактора Виллебранда использовали набор реактивов НПО «РЕНАМ», Россия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ «Statistica 6,0 (StatSoft)». Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между несколькими группами использовались критерий Крускала-Уоллиса и медианный тест. Для сопоставления

двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни [13]. Различия между анализируемыми группами считались достоверными при $p < 0,05$. Наряду с этим был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Первоначально было осуществлено сравнение перечисленных показателей группы больных ОА и значительной группы контроля. У больных ОА средний показатель суммарных метаболитов оксида азота составил 24,9 мкмоль/л, а в группе контроля – 32,8 мкмоль/л. Количество NO₂, NO₃, NOx было ниже у больных ОА соответственно на 21–29% по сравнению с параметрами группы контроля ($p=0,047$). Определены различия между группами и по другим показателям, характеризующим эндотелиальную функцию. Средние концентрации ET-1 были ниже в группе здоровых. Медиана ET-1 составила у них 3,8 фмоль/мл против 8,9 фмоль/мл у больных ОА ($p=0,032$). Количество ДЭЦ в группе

**Характеристика показателей функции эндотелия больных ОА
в зависимости от длительности болезни (медиана, 25–75% перцентилей)**

| Показатель | Больные ОА с длительностью болезни | | Уровень статистической значимости |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| | до 5 лет (n=41) | более 5 лет (n=38) | |
| ЕТ-1, фмоль/мл | 4,7 (2,8–10,7) | 6,1 (4,4–11,7) | $p_{1-2}=0,038$ |
| ДЭЦ×10 ⁴ /л | 5 (4–6) | 6 (6–8) | $p_{1-2}=0,049$ |
| vWF, % | 72 (68–125) | 109 (91–133) | $p_{1-2}=0,032$ |
| NO ₂ , мкмоль/л | 5,1 (4,6–5,8) | 4,6 (3,6–5,1) | $p_{1-2}=0,049$ |
| NO ₃ , мкмоль/л | 22,8 (21,1–26,2) | 21,1 (19,5–24,2) | $p_{1-2}=0,046$ |
| NOx, мкмоль/л | 27,9 (26,4–31,9) | 25,7 (23,1–30) | $p_{1-2}=0,044$ |

больных ОА обнаруживалось в 2,7 раза больше по сравнению со здоровыми и составило 6×10^4 /л ($p=0,0001$). Активность vWF у больных ОА превышала такой же показатель здоровых в 2,3 раза. Методом расчета коэффициента корреляции Спирмена нам удалось выявить связь между ОА и некоторыми количественными показателями функции эндотелия. Прямая связь средней силы установлена между наличием ОА и количеством ДЭЦ ($R=0,609$ при $p=0,042$), обратная связь определена между ОА и средними значениями суммарных метаболитов NO ($R=-0,193$ при $p=0,036$).

Найденные различия перечисленных параметров позволили провести дальнейший анализ по стадиям, длительности заболевания.

При изучении показателей функции эндотелия у больных с различной стадией ОА получены ожидаемые результаты, которые представлены в таблице 2. Наиболее выраженное нарушение функции эндотелия отмечалось у пациентов со II и III стадиями. По отношению к значению ЕТ-1 в группе больных с I стадией ОА при II стадии этот показатель увеличился в 2 раза ($p<0,01$), а при III стадии – в 2,3 раза ($P<0,01$), при этом различия между 3-й и 2-й группами были статистически не значимы. Количество ДЭЦ при II и III стадиях заболевания определялось одинаковое, но было в 1,5 раза больше, чем в 1-й группе. Активность vWF менялась однонаправленно с вышеуказанными показателями и возрастала при II и III стадиях ОА на 28–30% по сравнению со значением, определяемым при I стадии болезни.

При анализе содержания NO₃, NO₂, NOx прослеживается тенденция к уменьшению данных показателей по мере утяжеления рентгенологической стадии ОА. При II стадии по сравнению с I стадией указанные показатели были меньше на 6%, 4% и 3% соответственно; при III стадии – ниже на 26%, 8% и 19,8%.

У больных ОА с увеличением длительности заболевания отмечалось усиление проявлений эндотелиальной дисфункции (табл. 3). При сравнении групп больных с длительностью болезни до 5 лет и более 5 лет по всем исследуемым параметрам обнаружены статистически значимые различия. Уровень ЕТ-1 увеличивался при длительности ОА более 5 лет на 29,8% по сравнению с показателем при сроке болезни до 5 лет, активность vWF поднималась на 51,4%, количество ДЭЦ возрастало на 20%. С увеличением длительности болезни выявлено снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении функции эндотелия у больных ОА, степень которой

нарастает по мере увеличения длительности заболевания.

Хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке вызывает изменение метаболизма хондроцитов и деструкцию хряща. Изменения метаболической активности сопровождаются нарушением репаративных процессов, связанных с повышением содержания NO, который, в свою очередь, оказывает цитотоксическое действие [8]. Увеличение секреции NO сопровождается апоптозом значительной части хондроцитов и вызывает усиление кровотока местно в очагах воспаления. Однако в просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает его важным регулятором локального сосудистого тонуса и функции тромбоцитов. Уменьшение концентрации активных метаболитов оксида азота, вероятно, связано со снижением активности NO-синтазы на фоне нарушения функции эндотелия, что получило подтверждение в проведенном исследовании. Нарушение функции эндотелиоцитов и активация vWF могут приводить к образованию микротромбов в сосудистом русле субхондральной кости [4].

Таким образом, нами установлено наличие эндотелиальной дисфункции у больных ОА. Выявлены объективные признаки наличия эндотелиоза у больных ОА в виде увеличения количества ДЭЦ [11], повышения концентрации ЕТ-1 [16], усиления активности vWF. Вместе с этим зарегистрировано снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, расцениваемой также как признак эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия усугубляется при прогрессировании ОА и увеличении длительности болезни. Эндотелиоз со снижением биодоступности эндотелийзависимого фактора релаксации – NO и увеличением уровня ЕТ-1 может значительно нарушать микроциркуляцию при ОА [14]. Полученные данные дополняют представление о роли эндотелиальной дисфункции и, возможно, развитии и прогрессировании сосудистых поражений при ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Желваков С. В. Остеоартрозы // Терапевт. – 2010. – № 6. – С. 60–65.
2. Артеменко Н. А., Чвямания М. О. Клинические и лабораторные особенности различных форм остеоартроза // Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 45–50.
3. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: Медпрактика, 2004. – 180 с.

4. Запругаева М. Е., Мач Э. С. Влияние функции эндотелия на состояние микроциркуляции при патогенезе некоторых ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С. 40.

5. Инамова О. В., Ребров А. П. Повреждение и дисфункция эндотелия при ревматоидном артрите на фоне различной терапии // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 52.

6. Клековина Е. В., Немцов Б. Ф. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 55–57.

7. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 99–111.

8. Королев А., Цурко В. Роль цитокинов в развитии остеоартроза // Врач. – 2003. – № 6. – С. 58–61.

9. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 68–73.

10. Новикова Д. С., Попова Т. В., Насонов Е. Л. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. – 2009. – № 5. – С. 88–96.

11. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Е. В. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных

клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.

12. Поддубный Д. А., Ребров А. П. Дисфункция эндотелия у больных болезнью Бехтерева (анкилозирующим спондилоартритом) // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 66–69.

13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Programs application STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

14. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелийзависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1 (69). – С. 71–85.

15. Трунов А. Н., Славянская Т. А., Михайлова Т. В. Значения иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 434–436.

16. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction // Hypertension. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 7–17.

17. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. bohemoslov. 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.

Поступила 28.09.2010

О. А. АЛУХАНЫН, А. А. ВИНКУР, Л. В. ГОРБОВ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ СОСУДИСТЫХ ЗАПЛАТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра ангиологии, амбулаторной и сосудистой хирургии ФПК и ППС

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,

Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8 (861) 2338231. E-mail: vi_lex@mail.ru

В статье приведены данные экспериментального исследования новых сосудистых заплат из пористого политетрафторэтилена. Заплаты из ПТФЭ с различной внутренней структурой применялись для пластики аорты экспериментальных животных с оценкой их интраоперационных свойств.

Ключевые слова: сосудистая заплата, эксплантат, ПТФЭ, пластика аорты.

О. А. ALUKHANJAN, A. A. VINOKUR, L. V. GORBOV

COMPARATIVE ESTIMATION PERIOPERATIONAL PROPERTIES OF NEW VASCULAR PTFE-PATCHES IN EXPERIMENT

Chair of angiology and vascular surgery, the Kuban state medical university,

Russia, Krasnodar, st. Sedina, 4, tel. 8 (861) 2338231. E-mail: vi_lex@mail.ru

In article data of an experimental research of new vascular patches from porous polytetrafluorinethylene (PTFE) are cited. Patches from PTFE with various internal structure were applied for plastics of an aorta of experimental animals with their estimation perioperation properties.

Key words: the vascular patch, PTFE, aorta plastic.

Пластика артериотомического отверстия с помощью заплаты уменьшает риск рестеноза артерии в сравнении с первичным швом как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде [2, 4, 7, 8].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в разработке и применении эксплантатов [2, 5, 6, 8, 17], до настоящего времени продолжают поиски в этом направлении [2, 7, 10, 11, 12, 14, 16].

Получившие широкое распространение эксплантаты из политетрафторэтилена (ПТФЭ) [9, 13, 18, 19, 20] полностью не удовлетворяют ангиохирургов из-за наблюдавшихся послеоперационных осложнений, таких как развитие ложных аневризм, гиперплазия и отслойка неоинтимы, тромбоз зоны реконструкции [3, 5, 6, 7, 15]. Из них частота интраоперационных осложнений при выполнении пластики артерий составляет от 4% до 11% [21, 22].