611.018.74

Д.И. АБДУЛГАНИЕВА, Д.К. ХУСАИНОВА
Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница № 1 МЗ РТ

Оценка функции эндотелия у пациентов с остеоартрозом и НПВП-индуцированной гастропатией

Абдулганиева Диана Ильдаровна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии
4200012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. 8-987-296-27-68, e-mail: Diana_s@mail.ru

В статье представлены результаты изучения реактивности плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов остеоартрозом (ОА) с НПВП-индуцированной гастропатией. Были обнаружены изменения параметров реактивности плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией как на 15, так и на 60 секундах, что отражает нарушение функции эндотелия. Дисфункция эндотелия менее выражена у пациентов ОА с НПВП-индуцированной гастропатией по сравнению с пациентами язвенной болезнью гастродуоденальной зоны, что, вероятно, связано с приемом селективных ингибиторов циклооксигеназы-2.

Ключевые слова*: остеоартроз, НПВП, эндотелий.*

D.I. ABDULGANIEVA, D.K. HUSAINOVA
Kazan State Medical University
Republican Clinical Hospital MH RT

Assessment of endothelial function in patients with osteoarthritis and NSAID-induced gastropathy

The results of the study of the reactivity of brachial artery carrying out the test reactive hyperemia in patients with osteoarthritis (OA) and NSAID-induced gastropathy is presented. It were detected change the reactivity of the brachial artery during reactive hyperemia as at 15 and at 60 seconds, which reflects endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is less pronounced in patients with OA of NSAID-induced gastropathy, compared with patients with peptic ulcer of the gastroduodenal zone, which is probably due to the intake of selective COX-2 inhibitors.

Keywords*: osteoarthritis, NSAIDs, endothelium.*

За последнее десятилетие значительное количество исследований посвящено изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях [1]. Эндотелий играет роль динамического органа внутренней секреции, который вовлечен в широкий круг процессов гомеостаза [2]. Выявлено большое количество факторов, способных вызвать эндотелиоз, среди них системное воспаление, ожирение, гиподинамия, сахарный диабет, прием некоторых лекарственных препаратов и др. [1]. Появление в последние годы относительно простых неинвазивных методик для оценки функции эндотелия, к которым относится определение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией [3, 4], позволило доказать наличие дисфункции эндотелия при различных патологических состояниях [5, 6].

Показано, что при некоторых ревматологических заболеваниях, например, при ревматоидном артрите, системной склеродермии, псориатическом артрите основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играет хроническое воспаление и прямое поражение сосудов [1]. В настоящее время в литературе малочисленны исследования, посвященные оценке функции эндотелия при остеоартрозе (ОА) [7], в патогенезе которого также лежит хроническое воспаление [8]. Преимущественно они посвящены вопросам оценки маркеров эндотелиальной дисфункции — эндотелина-1 и оксида азота, фактора Виллебранда [9, 10]. Кроме этого, практически отсутствуют работы, изучающие функцию эндотелия у пациентов с ОА и наличие у них НПВП-гастропатии. Известно, что прием НПВП небезразличен для функционирования эндотелия [10, 11].

Учитывая изложенное, целью нашего исследования являлось изучение реактивности плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов ОА с НПВП-индуцированной гастропатией.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациента ОА с НПВП-индуцированной гастропатией (средний возраст 51,58±1,61 года): большинство принимали нимесулид, 4 пациента — диклофенак натрия. В качестве группы сравнения было обследовано 37 пациентов язвенной болезнью (ЯБ) гастродуоденальной зоны (средний возраст 39,2±1,61 лет), поскольку известны общие патогенетические звенья эрозивно-язвенного поражения при НПВП-индуцированной гастропатии и ЯБ. Группу контроля составили 33 здоровых добровольца (средний возраст 32±2 года).

Для оценки показателей артериального давления, центральной гемодинамики использовали осциллометрический метод измерения (аппарат АПКО-8-РИЦ). Функция эндотелия оценивали при помощи ультразвукового метода D.S. Celermajer, K.E. Sorenson (1992) в нашей модификации [13, 14]. Все измерения проводили с 8 до 10 ч. утра. Изучение состояния стенки плечевой артерии проводили во время ультразвуковой локации плечевой артерии, оценивали толщину комплекса интима-медия (КИМ), его эхогенность и дифференцировку на слои, наличие пристеночных наложений, равномерность внутреннего контура. При допплерографии измеряли пиковую систолическую скорость (V_p), среднюю скорость (V_m). Измерения проводили до пробы и 4 раза после снятия окклюзии: 1-е измерение — через 15 с.; 2-е — через 1 мин.; 3-е — через 2 мин.; 4-е — через 5 мин.

При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики; характер распределения данных оценивали с помощью графического метода с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между сравниваемыми группами отвергали при уровне значимости 0,05. Учитывая нормальное распределение признака, для обработки данных использовались параметрические методы: для сравнения двух независимых групп пациентов — t-тест для независимых группировок; для сравнения результатов первоначального и повторного обследований пациентов — парный t-тест; корреляционный анализ. Описание признаков представлено в виде M±m, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc, США).

Результаты и обсуждение

У пациентов ОА и наличием НПВП-индуцированной гастропатии отмечалось увеличение толщины КИМ по сравнению с контрольной группой (табл. 1). В группе пациентов ОА просвет плечевой артерии как в диастолу ($ПС_d$), так и в систолу ($ПС_s$) был достоверно шире, чем в контрольной группе ($p<0,05$); относительный систолический прирост (ОСП) достоверно снижен ($p<0,05$), что может свидетельствовать об увеличении жесткости стенки плечевой артерии у больных ОА.

У пациентов ЯБ гастродуоденальной области также отмечались аналогичные изменения ультразвуковых параметров плечевой артерии ($p<0,05$).

При сравнении ультразвуковых параметров у пациентов ОА и пациентов с ЯБ нами было выявлено, что при ЯБ изменения носят более выраженный характер. Так, просвет сосуда в диастолу и систолу был достоверно шире, чем при ОА, также отмечалось утолщение КИМ по сравнению с ОА ($p<0,05$). Следует отметить, что ОСП, характеризующий жесткость сосудистой стенки, в двух группах больных достоверно не отличался друг от друга.

Таблица 1.
Ультразвуковые параметры плечевой артерии у больных ОА, ЯБ и в группе контроля

Группа	$ПС_d$	$ПС_s$	КИМ	ОСП
ОА	0,379± 0,008* #	0,390± 0,009* #	0,042± 0,0008* #	0,044± 0,003*
ЯБ	0,434± 0,009**	0,450± 0,009**	0,047± 0,001**	0,41± 0,004**
Контроль	0,31± 0,009	0,33± 0,01	0,036± 0,001	0,063± 0,004

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении больных ОА и группы контроля; ** $p<0,05$ при сравнении больных ЯБ и группы контроля; # $p<0,05$ при сравнении больных ОА и ЯБ

У больных ОА с НПВП-гастропатией при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечена меньшая максимальная вазодилатация как на 15-й, так и на 60-й сек. по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Она составила в среднем 2,79±0,49 (от 0 до 6,9%) и 5,03±0,84% (от 0 до 21,2%) соответственно, в то время как у здоровых лиц равнялась 11,6±1,2 и 12,8±1,14% (табл. 2). У больных ЯБ при проведении пробы с реактивной гиперемией также отмечена меньшая максимальная вазодилатация как на 15, так и на 60 сек. по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$) — 1,93±0,62 (от -3,5 до 19,2%) и 3,96±0,76% (от -1 до 26,9%) соответственно (табл. 2). Достоверных различий при проведении пробы с реактивной гиперемией как на 15-й, так и на 60-й сек. между группами пациентов ОА и ЯБ отмечено не было.

Таблица 2.
Сравнительная характеристика просвета плечевой артерии и показателей кровотока у больных ОА, ЯБ и лиц контрольной группы

Показатель	ОА	ЯБ	Контроль
ПСd, *см*	0,379±0,008* #	0,434±0,009**	0,31±0,009
ПСs, *см*	0,390±0,009* #	0,448±0,009**	0,33±0,01
ОСП	0,044±0,003*	0,041±0,004**	0,063±0,004
Vp, *см/с*	80,68±4,29	95,35±3,387	99,2±3,84
Vm, *см/с*	28,36±1,30	29,35±2,66	28,7±1,23
%ПСd 15	2,68±0,49*	1,93±0,62**	11,6±1,2
%ПСd 60	5,03±0,84*	3,96±0,76**	12,8±1,14

Примечание: * $p<0,05$ при сравнении больных ОА и группы контроля; ** $p<0,05$ при сравнении больных ЯБ и группы контроля; # $p<0,05$ при сравнении больных ОА и ЯБ

Особенности реагирования плечевой артерии по результатам пробы с реактивной гиперемией позволили разделить больных на две подгруппы. К I подгруппе были отнесены больные с развитием вазодилатации сразу после устранения окклюзии. Такую реактивность следует считать нормальной. Ко II подгруппе были отнесены больные с вазоспастической реакцией после снятия манжетки и лица с отсутствием вазодилатации на 15-й секунде при проведении пробы с реактивной гиперемией. Этот тип реагирования нами трактовался как «патологический».

Таблица 3.
Характеристика просвета плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией в зависимости от типа реагирования

Параметры	Контроль	ОА		ЯБ	
		I (*n*=15)	II (*n*=9)	I (*n*=22)	II (*n*=15)
ПСd, *см*	0,31±0,009	0,392±0,009*	0,351±0,05	0,422±0,01¤	0,451±0,01°
ПСs, *см*	0,33±0,01	0,405±0,01*	0,358±0,05	0,440±0,01¤	0,467±0,014°
ОСП	0,063±0,004	0,039±0,009*	0,025±0,001**	0,0449±0,006¤	0,036±0,003°
КИМ	0,036±0,001	0,043±0,001*	0,041±0,003	0,0456±0,002¤	0,048±0,002°
Vp, *см/с*	99±3,84	70,57±3,586	100,7±18,12	97,0±4,60	92,06±5,4
Vm, *см/с*	28,7±1,23	27,28±1,40	31±7,27	29,0±2,21	28,5±4,24
%ПСd 15	11,6±1,2	4,29±0,36*▫	0±0,00** ©	3,67±0,85¤#	-0,62±0,28¤©
%ПСd 60	12,8±1,14	7,74±0,624¤▫	0,53±1,05**	5,23±1,12¤#	2,16±0,71¤

Примечание: * p<0,05 при сравнении больных ОА I подгруппы и группы контроля
** p<0,05 при сравнении больных ОА II подгруппы и группы контроля
▫ p<0,05 при сравнении больных ОА I и II подгруппы
¤ p<0,05 при сравнении больных ЯБ I подгруппы и группы контроля
° p<0,05 при сравнении больных ЯБ II подгруппы и группы контроля
# p<0,05 при сравнении больных ЯБ I и II подгруппы
© p<0,05 при сравнении результатов пробы с реактивной гиперемией на 15-й сек. у больных ОА и ЯБ

Показатели пробы с реактивной гиперемией отличались в двух подгруппах — в I и во II (p<0,05) как на 15-й, так и на 60-й сек. (табл. 3). Больные с патологическим типом реагирования (II подгруппа) несколько чаще встречались при ЯБ, чем при ОА (40,6 и 37,5% соответственно). При этом во II подгруппе у всех пациентов ОА присутствовало отсутствие вазодилатации на 15-й сек. пробы (%ПСd 15 составил 0%), у 3 пациентов ЯБ отмечалась вазоконстрикция плечевой артерии (%ПСd 15 составил 0,62±0,28%). На 60-й сек. в обеих группах появлялись признаки вазодилатации, процент просвета сосуда в диастолу достоверно ниже, чем в группе контроля.

Нами было показано, что у пациентов ОА обнаружены изменения параметров реактивности плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, что отражает нарушение функции эндотелия. Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии также была изменена и при ЯБ. Это совпадает с описанными ранее изменениями содержания вазоактивных веществ — эндотелина-1 и оксида азота, являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции как у пациентов с ОА, так и при ЯБ гастродуоденальной зоны [2, 10, 15-17]. Между формированием эрозивно-язвенного поражения верхних отделов при приеме НПВП и ЯБ есть некоторая общность патогенетических моментов — наличие секреторного фактора, активность защитного барьера — состояние микроциркуляции, эндотелиальная функция и синтез простагландинов, расстройство высшей нервной деятельности, инфицирование *H.pylori* [18].

Дисфункция эндотелия была менее выражена у пациентов ОА с НПВП-индуцированной гастропатией по сравнению с пациентами ЯБ гастродуоденальной зоны. Это, вероятно, может быть обусловлено приемом НПВП пациентами с ОА.

В настоящее время в литературе сложилось неоднозначное мнение по поводу влияния НПВП на функцию эндотелия [11]. Известно, что угнетение циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с помощью селективных НПВП, особенно коксибов, может влиять на ингибирование сосудистого воспаления, улучшать функцию эндотелия [19]. Однако данные в отношении неселективных НПВП немногочисленны и противоречивы [8, 11]. В эксперименте было показано [20] что нимесулид, являясь ингибитором ЦОГ-2, также оказывает положительное влияние на функцию эндотелия. По диклофенаку натрия данные менее убедительны [10], однако, обладая относительной специфичностью к ингибированию ЦОГ-2, он также имеет некоторый вазодилатационный эффект на эндотелий [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Цвингер С.М., Говорин А.В., Алексенко Е.Ю. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе // Дальневосточный медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 9-14.

2. Исламова Е.А. Особенности клиники, диагностики, лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста // Автореф. дис. … доктора мед. наук. — Волгоград, 2010.

3. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E. Endothelium-dependent dilatation in systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 24. — № 6. — P. 1468-1474.

5. Храмцова Н.А., Земляничкина Н.В., Трухина Е.В. Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 59-61.

6. Roifman I., Sun Y.C., Fedwick J.P. Evidence of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel disease // Clin Gastroenterology Hepatology. — 2009. — № 7 (2). — P. 175-182.

7. Ребров А.П., Харитонова А.И. Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии терафлексом // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 7. — С. 47-50.

8. Mackenzie I.S., Rutherford D., MacDonald T.M. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis // Arthritis Res Ther. — 2008. — 10. — Suppl 2. — S3.

9. Ребров А.П., Харитонова А.И. Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии терафлексом // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 7. — С. 47-50.

Полный список литературы на сайтах www.mfvt.ru, www.pmarchive.ru