

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Ю. И. Третьякова

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

PECULIARITIES OF VASCULAR ENDOTHELIUM STATUS IN PATIENTS WITH ULCEROUS COLITIS

Yu. I. Tretyakova

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Охарактеризовать наличие и выраженность дисфункции эндотелия у больных язвенным колитом (ЯК). Оценить взаимосвязь повреждения эндотелия с тяжестью воспалительного процесса в кишечнике.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов (48 мужчин и 42 женщины) с ЯК в фазе обострения, средний возраст которых составил $35,49 \pm 10,87$ г. В контрольную группу были включены 50 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В качестве маркера повреждения эндотелия исследовали уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови. Для оценки функционального состояния эндотелия определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) с использованием пальцевой фотоплетизмографии и программного обеспечения «Pulswave».

Результаты. У больных ЯК выявлено повышение уровня VEGF в сыворотке крови, медиана концентрации которого составила 256,65 (123,3; 375,8) пг/мл, что в 3 раза превышало уровень данного показателя в контрольной группе. У 95 % больных ЯК наблюдалось нарушение ЭЗВД, при этом доля больных со значительным снижением показателя функции эндотелия составила 76 %. Выявлена достоверная взаимосвязь между показателями дисфункции эндотелия и степенью тяжести, локализацией ЯК, а также клинической и эндоскопической активностью процесса.

Выводы. У больных ЯК обнаружена дисфункция эндотелия, которая представлена повышением уровня VEGF в сыворотке крови и снижением ЭЗВД. Выявленные нарушения подтверждают гипотезу об участии эндотелиальной дисфункции в патогенезе язвенного колита.

Ключевые слова. Эндотелиальная дисфункция, язвенный колит, васкулоэндотелиальный фактор роста, эндотелийзависимая вазодилатация, пульсовая волна.

Aim. To characterize the presence and expressiveness of endothelial dysfunction in patients with ulcerous colitis (UC), to assess the correlation between endothelial lesion and severity of inflammatory process in the bowel.

Materials and methods. Ninety patients (48 men and 42 women, the mean age $35,49 \pm 10,87$ years) with UC in the exacerbation phase were examined. The control group involved 50 healthy subjects comparable by sex and age. Blood serum vasculoendothelial growth factor (VEGF) was studied as the endothelial lesion marker. To estimate the functional status of endothelium, endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was determined using finger photoplethysmography and the Software "Pulsware".

Results. The elevated blood serum VEGF level with the concentration median 256,65 (123,3; 375,8) pg/ml was assessed in UC patients that was three-fold higher than this index in the control group. In 95 % of UC

© Третьякова Ю. И., 2015
e-mail: tretyakovay@gmail.com
тел. 8 912 48 64 888

[Третьякова Ю. И. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии].

patients there was observed disturbance of EDVD with the share of patients with significant decrease in PEF 76 %. Reliable correlation between endothelial dysfunction indices and degree of severity, UC localization as well as clinical and endoscopic activity of the process was revealed.

Conclusions. Endothelial dysfunction manifested by elevation of blood serum VEGF level and fall in EDVD was detected in UC patients. The revealed disturbances confirm the hypothesis on participation of endothelial dysfunction in pathogenesis of ulcerous colitis.

Key words. Endothelial dysfunction, ulcerous colitis, vasculoendothelial growth factor, endothelium-dependent vasodilation, pulse wave.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями ее слизистой оболочки. Распространенность в мире – 50–230 случаев на 100 тыс. населения с ежегодным приростом больных 5–20 случаев на 100 тыс. населения [1].

ЯК занимает одну из ведущих позиций в структуре болезней пищеварительной системы [2]. Непрерывное, рецидивирующее течение сопровождается значительным снижением качества жизни больных ЯК, что является важной медико-социальной проблемой и предусматривает поиск новых направлений в изучении этиологии и патогенеза данной патологии [7].

В последние годы большое внимание уделяется изучению состояния сосудистого эндотелия при различных заболеваниях. Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является предиктором и неизменным компонентом патогенеза многих заболеваний. Клетки эндотелия вовлечены во все фазы острого и хронического воспаления, такие как начальная вазодилатация, увеличение сосудистой проницаемости, прилипание, трансмиграция и активация лейкоцитов, ангиогенез и фиброплазия. Активация и/или повреждение эндотелиальных клеток имеет фундаментальное значение для развития широкого спектра патологических процессов, в том числе повреждения слизистой толстой кишки при ЯК [3].

Воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника, в частности лейкоцитарная инфильтрация, способствует повреждению эндотелия сосудов слизистой оболочки кишечника, вызывая в ней нарушение микроциркуляции с возникновением микротромбов и дальнейшие трофические изменения [5].

На фоне поражения эндотелия усиливается выработка васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), или фактора роста сосудистого эндотелия, который приводит к повреждению эндотелия. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистую поддержку), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2) и активируя их [9]. VEGF является маркером эндотелиальной дисфункции и показателем активности регенераторного компонента воспалительной реакции. Фактор роста эндотелия сосудов вырабатывается макрофагами, эндотелиальными клетками и их окружением. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией поврежденной ткани, он индуцирует пролиферацию, миграцию эндотелиоцитов, формирование просвета сосудистых трубок и связанной сосудистой сети, а также влияет на проницаемость капилляров грануляционной ткани [4]. Фактор роста сосудистого эндотелия – маркер повреждения эндотелия, который свидетельствует об активации неоангиогенеза, в том числе и онкологического характера [8]. Предполагают, что повышение содержания этого фактора создает основу для развития

иммунодефицита и способствует ускользанию опухоли от иммунного надзора [6].

Вследствие изменения функции эндотелия сосудов кишечника уменьшается вазодилатационный потенциал, развивается тканевая гипоперфузия, что отрицательно влияет на заживление язвенных дефектов и поддерживает хроническое воспаление [7].

Состояние сосудистого эндотелия и роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе ЯК изучены недостаточно. В связи с этим актуальным является изучение эндотелиальной дисфункции и ее влияния на прогрессирование воспалительного процесса в кишечнике.

Цель исследования – охарактеризовать наличие и выраженность дисфункции эндотелия у больных язвенным колитом. Оценить взаимосвязь повреждения эндотелия с тяжестью воспалительного процесса в кишечнике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 90 больных ЯК в фазе обострения, средний возраст – $35,49 \pm 10,87$ г; 48 мужчин и 42 женщины (53 и 47 % соответственно). Продолжительность заболевания составила $7,09 \pm 8,06$ г. Больные были обследованы на базе гастроэнтерологического и хирургического отделений ГБУЗ КМСЧ № 1, колопроктологии ГКБ № 2 (г. Пермь). Диагноз ЯК был установлен на основании данных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, включающих ирригографию, ректороманоскопию, колонофиброскопию с биопсией и патолого-гистологическим исследованием. Степень тяжести ЯК определяли на основании критериев Truelove и Witts, дополненных М. Х. Левитаном, индекс клинической и эндоскопической активности – по В. Rachmilewits (1989) (в баллах).

Аналогичная по половому составу контрольная группа включала 50 практически здоровых лиц, не имеющих заболеваний пи-

щеварительной и сердечно-сосудистой системы, средний возраст которых составил $36,3 \pm 7,9$ г.

В качестве маркера эндотелиальной дисфункции исследовали уровень VEGF в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием одноименного набора ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для оценки функционального состояния эндотелия определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) с использованием пальцевой фотоплетизмографии (ФПП) на аппарате «Элокс-01 М3». Регистрацию ФПП проводили в положении больного лежа с указательного пальца правой руки, после пятиминутного отдыха, непрерывно в течение 2 минут. Для оценки выбирали пять одинаковых, следующих друг за другом пульсовых волн. Оценивали исходные параметры ФПП: индекс отражения (ИО, %), время отражения (Т, с), индекс жесткости (ИЖ, м/с). Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией путем окклюзии плечевой артерии. Параметры ФПП: индекс отражения и время отражения оценивали на третьей минуте постокклюзионного кровотока. В качестве показателя функции эндотелия (ПФЭ) принимали величину снижения индекса отражения на третьей минуте ($ИО_{3\text{ мин}}$) по сравнению с исходным значением ($ИО_{\text{исх}}$), выраженную в процентах:

$$ПФЭ = ((ИО_{\text{исх}} - ИО_{3\text{ мин}}) / ИО_{\text{исх}}) 100 \%$$

Функцию эндотелия считали сохраненной при ПФЭ более 20 %, от 20 до 10 % – умеренное снижение, 10 % и ниже – значительное снижение функции эндотелия. Для проведения автоматического анализа параметров функции эндотелия было использовано программное обеспечение «Pulswave» (А. А. Лебедев, Л. И. Калакутский, С. П. Власова, А. П. Горлов, 2004 г., Самарский государственный аэрокосмический университет), которое позволяет автоматически производить вычисление показателей ИО, ИЖ, ПФЭ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев в программе Statistica 7.0. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента корреляции по Спирмену. Различия между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ЯК отмечено значимое увеличение уровня VEGF, относящегося собственно к маркерам повреждения эндотелия. У пациентов с ЯК медиана концентрации VEGF, пг/мл, в 3 раза превышала уровень показателя в группе контроля ($p = 0,0003$): VEGF у пациентов ($n = 90$) с ЯК составил 256,65 (123,3; 375,8); в контрольной группе ($n = 50$) – 85,0 (4,2; 187,4).

Таким образом, у больных ЯК имелись признаки повреждения эндотелия и активации процессов неоангиогенеза. Кроме того, повышение васкулоэндотелиального фактора роста у больных ЯК может свидетельствовать о высоком риске развития колоректального рака.

Для оценки функции эндотелия исследовали скорость распространения пульсовой волны на основании регистрации ФПГ. Были проанализированы показатели параметров объемной пульсовой волны у здоровых и у больных ЯК (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что ПФЭ был достоверно в 3,5 раза ниже в группе больных ЯК по сравнению с группой контроля. ИЖ у больных ЯК был выше, чем у здоровых, как до окклюзии плечевой артерии, так и после нее ($p < 0,001$). ИО исходно не имел достоверных отличий в обеих группах; после про-

Таблица 1

Параметры объемной пульсовой волны у больных ЯК и практически здоровых лиц, Me (25-й; 75-й перцентиль)

Показатель	Больные ЯК (n = 90)	Контрольная группа (n = 50)	p
ПФЭ, %	6 (-1; 10,0)	21,5 (19,0; 28,0)	<0,0001
ИЖ ₁ , м/с	8,04 (7,15; 9,59)	5,43 (4,58; 6,32)	<0,0001
ИЖ ₂ , м/с	7,71 (6,83; 8,98)	6,22 (5,31; 6,79)	<0,0001
ИО ₁ , %	66,0 (56,0; 76,0)	67,7 (58,9; 82,0)	0,37
ИО ₂ , %	65,0 (53,0; 71,0)	52,0 (46,6; 59,39)	0,01

бы с реактивной гиперемией ИО повысился у пациентов с ЯК ($p = 0,01$).

У 95 % больных ЯК наблюдалось нарушение функции сосудистого эндотелия. При этом доля больных со значительным снижением ПФЭ составила 76 %. У 19 % пациентов отмечено умеренное снижение ПФЭ (рис., а).

У 63 % практически здоровых лиц функция эндотелия была сохранной (рис., б).

В результате исследования была выявлена прямая взаимосвязь между уровнем васкулоэндотелиального фактора роста и сте-

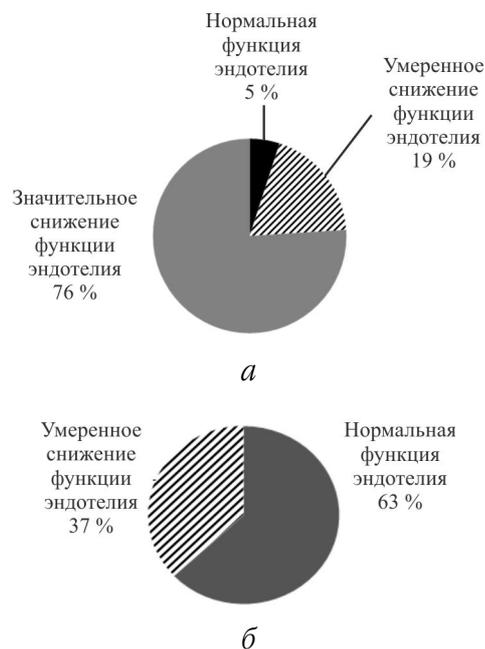


Рис. Структура ПФЭ у больных ЯК (а) и у здоровых лиц (б)

Таблица 2

Корреляционные зависимости уровня VEGF, параметров объёмной пульсовой волны от степени тяжести ЯК, индексов клинической и эндоскопической активности и локализации процесса в кишечнике

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, r_s	Достоверность корреляции связей, p
VEGF – степень тяжести ЯК	0,39	0,0003
VEGF – индекс клинической активности, баллы	0,37	0,006
VEGF – индекс эндоскопической активности, баллы	0,45	0,002
VEGF – локализация процесса*	0,4	0,04
VEGF – ПФЭ	-0,5	0,04
VEGF – ИЖ ₁	0,37	0,049
ПФЭ – степень тяжести ЯК	-0,41	0,04
ПФЭ – индекс эндоскопической активности, баллы	-0,4	0,04
ИЖ ₁ – возраст	0,49	0,004
ИЖ ₂ – возраст	0,53	0,004

Примечание: * – проктит, проктосигмоидит, левосторонний колит, тотальный колит.

пению тяжести ЯК, индексом клинической и эндоскопической активности и локализацией эрозивно-язвенного процесса в кишечнике (табл. 2). Также была выявлена обратная взаимосвязь между уровнем VEGF и ПФЭ ($p = 0,04$). То есть чем ниже ЭЗВД, тем больше уровень фактора роста эндотелия. Отрицательная корреляционная взаимосвязь была отмечена между ПФЭ и степенью тяжести ЯК, а также локализацией воспалительного процесса в кишечнике.

Таким образом, чем больше распространенность поражения и тяжелее течение ЯК, тем более выражена эндотелиальная дисфункция.

Повышение уровня VEGF в сыворотке крови приводит к повреждению эндотелия сосудов, оказывает негативный эффект на ки-

шечную стенку, способствует усилению неоангиогенеза, что может повышать риск развития рака толстого кишечника у больных язвенным колитом. Патогенетическое участие эндотелия в механизмах развития язвенного колита подтверждается ассоциацией маркеров дисфункции эндотелия с распространенностью и тяжестью патологического процесса в кишечнике. Исходя из полученных данных, возникает необходимость дальнейшего изучения состояния эндотелия сосудов для разработки дополнительных методов коррекции дисфункции эндотелия у больных язвенным колитом.

Выводы

1. У больных ЯК выявлена дисфункция эндотелия, которая представлена повышением уровня васкулоэндотелиального фактора роста, являющегося маркером повреждения эндотелия сосудов. Медиана концентрации VEGF в 3 раза превышала данный показатель в контрольной группе.

2. У 95 % больных ЯК наблюдалось нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, при этом доля больных со значительным снижением ПФЭ составила 76 %.

3. Выявлена достоверная взаимосвязь между показателями дисфункции эндотелия и степенью тяжести, локализацией ЯК, а также клинической и эндоскопической активностью процесса.

4. Выявленные нарушения подтверждают гипотезу об участии эндотелиальной дисфункции в патогенезе язвенного колита.

Библиографический список

1. *Абдулхаков С. Р., Абдулхаков Р. А.* Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. Вестник современной клинической медицины 2009; 1: 32–41
2. *Белюсова Е. А.* Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада 2002; 128.

3. *Бойко Т.И., Стойкевич М.В., Колбасина Е.В., Сорочан Е.В.* Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія 2010; 1: 9.
4. *Загородских Е.Б., Черкасов В.А., Щекотова А.П.* Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. Фундаментальные исследования 2013; 9: 355–361.
5. *Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В.* Эндотелиальная дисфункция у больных хроническим колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2003; 3: 55–57.
6. *Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А., Кузнецова С.А.* Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система. Успехи современной биологии 2009; 4: 1–12.
7. *Стойкевич М.В.* Эндотелиальная дисфункция при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и подходы к ее коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2010; 20.
8. *Щекотова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., Федачук Н.Н.* Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. Фундаментальные исследования 2013; 5: 451–455.
9. *Шевченко А.В., Коненков В.И.* Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF. Цитокины и воспаление 2012; 11 (4); 14–20.

Материал поступил в редакцию 15.12.2014