



Т.И. Бойко, М.В. Стойкевич,
Е.В. Колбасина, Е.В. Сорочан

ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины»,
Днепропетровск

Состояние функции сосудистого эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

Ключевые слова

Язвенный колит, болезнь Крона, хронический колит, функция эндотелия.

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) остаются одной из наиболее сложных проблем гастроэнтерологии. Постоянно рецидивирующее течение болезней с прогрессирующим нарушением структуры и функций слизистой оболочки кишечника сопровождается значительным снижением качества жизни больных, что ставит ХВЗК в ряд важных медико-социальных проблем и предусматривает поиск новых направлений в изучении этиологии и патогенеза в целях совершенствования методов профилактики и лечения данной патологии [1, 7].

В соответствии с современными представлениями главную роль в развитии ХВЗК играют иммунные нарушения с дисбалансом цитокиновой регуляции. Дальнейшему развитию воспалительных реакций способствуют нарушение барьерной функции кишечника, слизееобразования, метаболические и дисрегуляторные расстройства, хроническая интоксикация [14, 22].

У лиц с генетической предрасположенностью свой вклад в патогенез заболевания может вносить бесконтрольная активизация иммунного ответа слизистой оболочки кишечника на сигналы резидентных бактерий. Физиологический ответ на нормальную микрофлору является одним из компонентов иммунного покоя. Отклонения от этого состояния, в частности генетически обусловленные иммунные реакции на антигены, находящиеся в просвете кишечника, могут приводить к развитию ХВЗК [21].

Однако до настоящего времени нет единого мнения о причинах и механизмах воспаления при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.

При этом наименее изученной остается роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

В последние годы большое внимание уделяется изучению состояния сосудистого эндотелия при различных заболеваниях [8, 13]. Сосудистый эндотелий является высокоспецифичным метаболически активным монослоем клеток, выстилающих все сосуды организма. Эндотелиальные клетки специфично реагируют на разные молекулярные сигналы, которые генерируются как локально, так и на расстоянии, выполняют различные функции, в том числе селективные, транспортные, барьерные, принимают участие в метаболизме внеклеточного матрикса, биосинтезе цитокинов, ангиогенезе, регулируют процессы агрегации тромбоцитов, сосудистый тонус и иммуновоспалительные реакции, адгезию лейкоцитов, модулируют окисление липидов. 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.

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека — поддержание гомеостаза путем регуляции равновесия противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); гемостаза (синтез и торможение факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местного воспаления (продукция про- и противовоспалительных факторов).

По мнению ученых, эндотелий — больше чем просто барьер или фильтр. Это активный эндокринный орган, наибольший в теле, диффузно рассредоточенный по всем тканям. Он контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, реагирует на механическое воздействие, артериальное давление и соответствующее напряжение, которое создается мышечным слоем сосудов, а также чувствительный к различным повреждениям, приводящим к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов.

Нарушение функции эндотелия — один из универсальных механизмов патогенеза таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интима и субэндотелиальном слое артерий запускается сложный патогенетический механизм формирования атеромы. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологического процесса, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических расстройств [2, 3, 10].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) может быть определена как неадекватное (увеличенное или уменьшенное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности ДЭ является определение в крови содержания этих веществ или факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия и др. Исследования последних лет показали, что системные и локальные медиаторы воспаления играют значительную роль в формировании ДЭ. При этом особая роль отводится активизации провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , которые угнетают продукцию оксида азота (NO).

NO является важным регулятором кровотока в слизистых оболочках пищеварительного канала [13, 15]. С NO связаны процессы слизееобразова-

ния в кишечном эпителии. Недостаток NO в тканях вследствие снижения его цитопротективного действия приводит к образованию эрозий и язв в желудке, гастритам, гепатитам, циррозам, дискинезии желчного пузыря. Доказано, что механизмы перистальтики кишечника также являются NO-зависимыми. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что NO может быть физиологическим пейджером, который повышает кровообращение в кишечнике при воспалении. NO — не только мощный вазодилататор, но и ингибитор адгезии лейкоцитов к эндотелию. Одним из механизмов этого процесса является инактивация анионов супероксида. Предполагается, что нарушение баланса между уровнем анионов супероксида и/или NO индуцирует острое воспаление путем активизации тучных клеток и их дегрануляции, а также адгезию лейкоцитов к эндотелию и миграцию лейкоцитов.

Работы, посвященные роли эндотелийзависимых механизмов в развитии хронических заболеваний кишечника, немногочисленны. В отдельных исследованиях установлена связь между уровнем эндотелина-1 и активностью воспалительного процесса в кишечнике [16–20]. В работах Т.Д. Звягинцевой и соавторов показана роль ДЭ в виде повышения уровня эндотелина-1 и снижения содержания оксида азота в крови при хроническом неязвенном колите [4, 5]. По данным А.И. Парфенова (2001) и В.Г. Румянцева (2002), обострение хронического колита характеризуется значительным уменьшением капиллярного кровотока, плотности капилляров и существенным увеличением их проницаемости, а улучшение микроциркуляции на начальном этапе обострения хронического колита приводит к снижению активности воспалительного процесса в кишке [11, 12].

Эндотелий слизистой оболочки кишечника может быть одним из основных плацдармов для иммуновоспалительных реакций при ХВЗК, поскольку эндотелиальные клетки регулируют иммунный гомеостаз, действуя в качестве зоны контроля накопления лейкоцитов. Эндотелий поддерживает интактной люминальную поверхность и регулирует антикоагулянтные, фибринолитические, антитромботические механизмы, что имеет важное значение для патогенеза ХВЗК. Усиление микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке кишечника приводит к коагулопатии потребления. Известно, что тромбоциты играют активную роль в воспалительном ответе. Освобождение таких медиаторов, как тромбоцитарный фактор, тромбоксан, тромбоглобулин, способствует хемотаксису и ак-

тивизации воспалительных клеток, повышению сосудистой проницаемости, изменению сосудистого тонуса. Тромбоцитоз считается важным показателем активности неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК).

Методы оценки функционального состояния эндотелия различны. Наиболее простым и доступным в клинике является исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией и применением ультразвука высокого разрешения [6, 9].

Цель работы — изучение состояния сосудистого эндотелия у больных хроническим воспалительным заболеванием кишечника.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 70 больных ХВЗК в возрасте от 18 до 70 лет, в среднем ($44,4 \pm 1,39$) года, в том числе 44 (62,9 %) женщины и 26 (37,1 %) мужчин. В зависимости от нозологии все пациенты были разделены на три группы: I группу составили 30 пациентов с НЯК, II — 16 больных с БК, III — 24 пациента с хроническим колитом (ХК). Средняя продолжительность заболевания составила ($7,85 \pm 0,95$) года. Состояние сосудистого эндотелия изучали методом оценки эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с помощью аппарата Philips HDI 5000 Sonos CT. Увеличение диаметра плечевой артерии (ДПА) более чем на 20 % свидетельствовало о нормальной функции сосудистого эндотелия (НФЭ), от 10 до 20 % — о снижении функции эндотелия (СФЭ), ниже 10 % — о дисфункции эндотелия [5].

Результаты и обсуждение

У 56 (80,0 %) больных наблюдалось нарушение функции сосудистого эндотелия. При этом у 26 (37,1 %) пациентов функция сосудистого эндотелия была снижена и у 30 (42,9 %) наблюдалась ДЭ. Нормальная функция сосудистого эндотелия была зафиксирована у 14 (20,0 %) пациентов.

Анализ данных в зависимости от нозологии показал, что нарушение функции эндотелия встре-

чалось в 87,5 % случаев при ХК, в 83,3 % — при НЯК и в 62,5 % — при БК. При этом у пациентов с НЯК и БК чаще выявляли эндотелиальную дисфункцию (46,7 и 36,7 % соответственно), в то время как у больных с ХК преобладало снижение функции эндотелия (47,1 %). Среднее увеличение диаметра плечевой артерии было наименьшим при БК, что может свидетельствовать о худших компенсаторных возможностях сосудистого эндотелия у этих больных (табл. 1).

Анализ состояния сосудистого эндотелия в зависимости от пола пациентов показал, что в общей группе нарушение функции эндотелия наблюдалось чаще у мужчин (88,5 и 75,0 % соответственно). При этом степень нарушений у мужчин была также более выраженной: снижение функции эндотелия выявлено у 16 (36,4 %) женщин и 10 (38,5 %) мужчин, а ДЭ — у 17 (38,6 %) женщин и 13 (50,0 %) мужчин.

Анализ по нозологиям показал, что при НЯК нарушение функции эндотелия наблюдалось с одинаковой частотой как у мужчин, так и женщин, но у женщин чаще выявляли эндотелиальную дисфункцию (рис. 1).

При БК нарушения наблюдались в 1,9 раза чаще у мужчин, при этом отмечена одинаковая частота СФЭ и ДЭ у мужчин, а у женщин ДЭ диагностировали в 3 раза чаще, чем СФЭ (см. рис. 1). При ХК функциональная активность сосудистого эндотелия была нарушена у 100,0 % мужчин и 84,2 % женщин. У мужчин нарушения функции эндотелия проявлялись в основном за счет ДЭ (80,0 %), а у женщин — СФЭ (52,6 %), $p < 0,05$ (см. рис. 1).

Проведено изучение функции сосудистого эндотелия у больных разных возрастных групп (табл. 2).

Как видно из табл. 2, максимальное количество больных с нарушением функции сосудистого эндотелия были в возрасте от 45 до 59 лет. Так, в этой возрастной группе нарушение функции эндотелия встречалось у 43,3 % пациентов с НЯК, чаще за счет ДЭ (30,0 %), у 25,0 % больных с БК — исключительно в виде ДЭ и у 45,8 % пациентов с ХК (с одинаковой частотой СФЭ и ДЭ).

Таблица 1. Результаты пробы с реактивной гиперемией у больных с ХВЗК

Группа	НФЭ		СФЭ		ДЭ	
	Количество пациентов	Увеличение ДПА, %	Количество пациентов	Увеличение ДПА, %	Количество пациентов	Увеличение ДПА, %
НЯК (n = 24)	5 (16,6 %)	$39,7 \pm 8,5$	11 (36,7 %)	$14,7 \pm 0,5$	14 (46,7 %)	$4,9 \pm 1,1$
БК (n = 12)	6 (37,5 %)	$30,7 \pm 5,1$	4 (25,0 %)	$11,8 \pm 1,0$	6 (37,5 %)	$3,7 \pm 1,6$
ХК (n = 17)	3 (12,5 %)	$39,7 \pm 8,5$	11 (45,8 %)	$13,8 \pm 0,7$	10 (41,7 %)	$4,3 \pm 1,1$

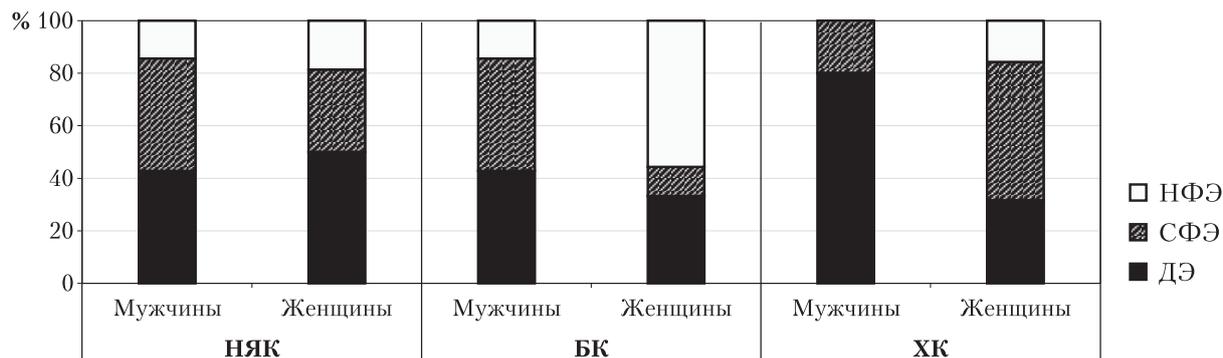


Рис. 1. Состояние функции эндотелия у больных НЯК, БК и ХК в зависимости от пола

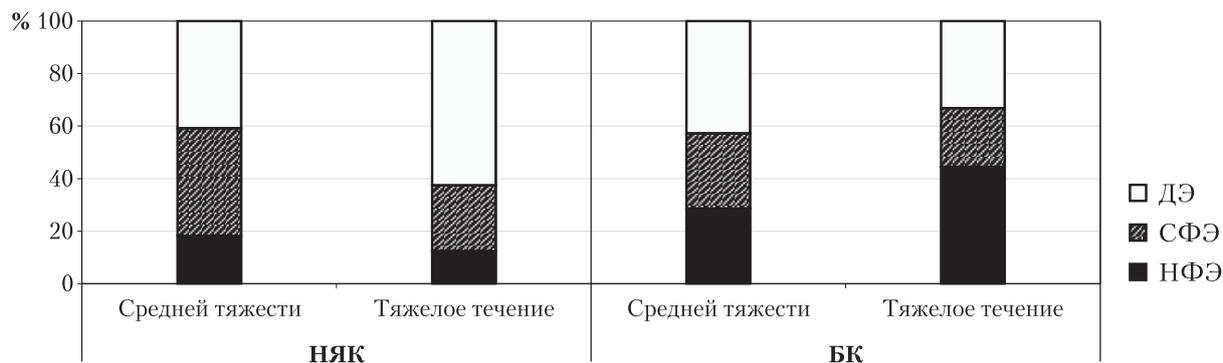


Рис. 2. Состояние сосудистого эндотелия у больных с НЯК и БК в зависимости от степени тяжести течения заболевания

Нарушение функции сосудистого эндотелия встречалось у 1/3 пациентов молодого и среднего возраста, приблизительно поровну в группах с каждой нозологией, причем у 100 % пациентов 60 лет и старше.

При анализе состояния сосудистого эндотелия у больных с ХВЗК в зависимости от длительности заболевания установлено, что более выраженные изменения были характерны для пациентов с более длительным анамнезом болезни. Так, средняя продолжительность заболевания у лиц с НФЭ составила ($6,4 \pm 1,24$) года, с СФЭ — ($7,8 \pm 1,69$) года и с ДЭ — ($8,6 \pm 1,54$) года.

Анализ состояния сосудистого эндотелия в зависимости от тяжести течения заболевания показал, что в группе больных с тяжелым течением НЯК эндотелиальная дисфункция выявлена в 65,5 % случаев, СФЭ — у 25,0 % (рис. 2).

При течении заболевания средней степени тяжести ДЭ и СФЭ выявляли с одинаковой частотой — по 40,9 % в каждой подгруппе. При БК существенных различий по нарушению функции сосудистого эндотелия у больных с различной степенью тяжести заболевания не было, что можно объяснить малой выборкой пациентов (см. рис. 2).

Таблица 2. Состояние сосудистого эндотелия у больных с ХВЗК в зависимости от возраста

Возраст, годы	НЯК (n = 24)			БК (n = 12)			ХК (n = 17)		
	НФЭ	СФЭ	ДЭ	НФЭ	СФЭ	ДЭ	НФЭ	СФЭ	ДЭ
< 29	0	2 (6,7 %)	0	1 (6,2 %)	2 (12,5 %)	0	1 (4,2 %)	0	2 (8,3 %)
30–44	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	4 (13,3 %)	3 (18,9 %)	2 (12,5 %)	1 (6,2 %)	1 (4,2 %)	4 (16,6 %)	1 (4,2 %)
45–59	3 (10,0 %)	4 (13,3 %)	9 (30,0 %)	2 (12,5 %)	0	4 (25,0 %)	1 (4,2 %)	6 (25,0 %)	5 (20,8 %)
> 60	0	0	1 (3,3 %)	0	1 (6,2 %)	0	0	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)

Выводы

По результатам изучения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у 80,0 % больных с ХВЗК наблюдалось нарушение функции сосудистого эндотелия различной степени. Хотя эндотелиальная дисфункция чаще встречалась у больных язвенным колитом, более низкие компенсаторные возможности сосудистого эндотелия были характерны для больных с болезнью Крона. У 1/3 больных ХВЗК нарушение функции сосудистого эндотелия наблюдается в молодом возрасте. Прогрессирование за-

болевания сопровождается уменьшением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. У больных НЯК выявлена зависимость степени нарушений от тяжести течения заболевания.

Таким образом, повреждение сосудистой стенки может быть одним из патогенетических механизмов воспалительных заболеваний кишечника. Дальнейшее изучение данной проблемы может быть эффективным в плане как совершенствования методов лечения ХВЗК, так и профилактики сердечно-сосудистой патологии у этого контингента пациентов.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем.— М: Гэотар-Мед, 2001.— 528 с.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международ. мед. журн.*— 2003.— № 6 (1).— С. 5—9.
3. Гомазков О.А. Эндотелий — «эндокринное дерево» // *Природа*.— 2000.— № 5.— С. 38—46.
4. Гріднева С.В. Порушення функції судинного ендотелію при хронічному невиразковому коліті // *Сучасна гастроентеролог.*— 2003.— № 3.— С. 61—64.
5. Звягинцева Т. Д., Гріднева С.В. Абдоминальная боль при хроническом колите // *Сучасна гастроентеролог.*— 2009.— № 4 (48).— С. 18—21.
6. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией // *Кардиология*.— 1998.— № 3.— С. 37—42.
7. Комаров Ф.И., Осадчук А.М. Неспецифический язвенный колит.— М: Медицинское информационное агентство, 2008.— 250 с.
8. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // *Международ. мед. журн.*— 2003.— № 1.— С. 130—134.
9. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод указания.— Самара: Самарский государственный аэрокосмический университет, 2004.— 18 с.
10. Малеев В.В., Полякова А.М., Астрина О.С. и др. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии // *Инфекц. болезни*.— 2009.— № 1.— С. 11—15.
11. Парфенов А.И. Особенности болезней кишечника у больных пожилого и старческого возраста // *Матер. I Рос. форума «Геронтологические технологии XXI века»*.— М., 2001.— С. 29—30.
12. Румянцев В.Г., Фомин С.А., Киркин Б.В. Ишемия в патогенезе язвенного колита у пожилых // *Тез. VI Европейского конгресса геронтологов*.— М., 2002.
13. Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтической практике.— Донецк: ООО «Юго-Восток, Лтд», 2001.— 258 с.
14. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение.— М: Миклош, 2004.— 88 с.
15. Шупер С.В., Иванова Л.М. Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в поєднанні з гіпертонічною хворобою // *Сучасна гастроентеролог.*— 2009.— № 4 (48).— С. 73—75.
16. Angerio A.D., Bufalino D., Bresnick M. Inflammatory bowel disease and endothelin-1 // *Crit. Care Nurs. Quarterly*.— 2005.— N 28.— P. 208—213.
17. Naotum O.A., Heidemann J., Binion D.G. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*.— 2006.— Vol. 1072.— P. 78—97.
18. Hatoum O.A., Gauthier K.M., Binion D.G. et al. Novel mechanism of vasodilation in inflammatory bowel disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— N 25.— P. 2355—2361.
19. Horowitz S., Binion D.G., Nelson V.M. et al. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*— 2007.— N 292 (5).— P. 1323—1336.
20. Murch S.H., Braegger C.P., Sessa W.C. et al. High endothelin-1 immunoreactivity in Crohn's disease and ulcerative colitis // *Lancet*.— 2002.— Vol. 15, N 8790.— P. 381—385.
21. O'Hara A., Shanahan F. Кишечная микрофлора: анализ терапевтического потенциала // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— Vol. 1, N 1.— P. 6—17.
22. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology, diagnosis, management / Ed. by M. Feldman, L.S. Fridman.— 8th ed., 2006.— 2890 p.

Т.Й. Бойко, М.В. Стойкевич, О.В. Колбасіна, О.В. Сорочан

Стан функції судинного ендотелію у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Вивчали стан судинного ендотелію у 70 хворих на хронічні запальні захворювання кишечника методом оцінки ендотеліалеальної вазодилататії плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією. Встановлено порушення функції судинного ендотелію у 80,0 % випадків, у тому числі у вигляді зниження функції ендотелію — у 37,1 % пацієнтів, дисфункції ендотелію — у 42,9 %. Виявлено зв'язок порушення функції ендотелію з віком хворих, тривалістю та тяжкістю перебігу хвороби.

T.I. Boyko, M.V. Stoykevich, E.V. Kolbasina, E.V. Sorochan

The state of vascular endothelium in patients with chronic inflammatory bowel diseases

The state of vascular endothelium was studied in 70 patients with chronic inflammatory bowel diseases. Ultrasound assessment of endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery in test with reactive hyperemia was used. The impaired function of vascular endothelium was established in 80.0 % of patients, including 37.1 % with decrease of endothelial function and 42.9 % with endothelial dysfunction. The relationship between the age of patients, duration and severity of the diseases and degree of endothelial dysfunction has been established.

Контактна інформація

Бойко Тетяна Йосипівна, к. мед. н., ст. наук. співр., зав. відділення
49074, м. Дніпропетровськ, просп. Правди, 96
Тел. (56) 372-92-99

Стаття надійшла до редакції 5 листопада 2009 р.