

Goni S.-K.T. Показники дисфункції ендотелію у хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок = Endothelial dysfunction indicators in patients with chronic critical limb ischemia Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(10):485-492. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.165834> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3982>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7
© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 02.09.2016. Revised 24.09.2016. Accepted: 30.10.2016.

УДК: 617.58-005.04-036.12-089

ПОКАЗНИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

С.-К.Т. Гоні

Харківський національний медичний університет
Кафедра хірургії №2, Харків

Резюме

В статті оцінені рівні прямих та опосередкованих показників ендотеліальної дисфункції (ендотелін-1, VEGF, фібриногену та С-реактивний білок) у 29 хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з дистальною формою ураження судинного русла у віці від 59 до 84 років. Хворі були обох статей, з них 12 (41,4%) - хворі на облітеруючий атеросклероз та ЦД. Показано, що незалежно від стадії ішемії та наявності ЦД, у хворих, що досліджувалися, виявлено порушення вазомоторної функції ендотелію (за даними рівня ендотелін-1), підвищення проліфераційної активності ендотелію (за даними рівня VEGF), порушення гемостатичної (за даними рівня фібриногену) та прозапальної функції ендотелію (за даними рівня С-реактивного білку)

Ключові слова: критична ішемія нижніх кінцівок, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, васкулоендотеліальний фактор росту, фібриноген, С-реактивний білок

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC CRITICAL LIMB ISCHEMIA

S.-K.T. Goni

Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine ,
Department of Surgery № 2

Abstract

This article shows the results of determination of levels of direct and indirect indicators of endothelial dysfunction (ET1, VEGF, fibrinogen and CRP) in 29 patients with chronic critical limb ischemia with distal type of lesion of the vascular bed, aged from 59 to 84 years. Patients were of both sexes, of which 12 (41.4%) - patients with atherosclerosis and diabetes. It is shown that regardless of the stage of ischemia and the presence of diabetes in patients who were investigated, breach of vasomotor endothelial function (according to the level of endothelin-1), increased proliferative activity of endothelium (according to the level of VEGF), a violation of hemostatic (according to the level of fibrinogen) and proinflammatory endothelial function (based on C-reactive protein) was shown.

Keywords: critical limb ischemia, endothelial dysfunction, endothelin-1, VEGF, fibrinogen, C-reactive protein

Актуальність. Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій - своєрідна комунікативна структура між поточною кров'ю і судинною стінкою. Основна мета ендотеліальної регуляції - підтримання динамічної рівноваги різноспрямованих процесів вазоконстрикції і вазодилатації, тромбоутворення і фібринолізу, синтезу і пригнічення факторів проліферації, про- і протизапальної активності. [1,2].

Спектр біологічно активних речовин, що продукуються ендотелієм надзвичайно широкий, цим пояснюється різноманіття і різноспрямованість ендотелій - залежних процесів. Функціональний стан ендотелію значною мірою визначається інформацією про зміну характеристик кровотоку. Різноманіття функцій судинного ендотелію дозволяє розглядати його як метаболічно активну тканину, умовно названу «найбільшою ендокринною залозою людини». [3].

Пошкоджені або надлишково активовані ендотеліальні клітини можуть також секретувати вазоконстрикторні чинники, найбільш відомим з яких є ендотелін – 1 (ET-

1), як і фактори, що впливають на диференціювання і зростання судинних гладком'язових клітин. Ендотеліальні клітини також реагують з клітинами в кров'яному руслі, ET-1 і інші фактори звільняються з ендотеліальних клітин в кров, де їх хемотаксичні дія може індукувати лейкоцити і тромбоцити мігрувати в судинну стінку. Порушена проникність ендотеліального шару у пацієнтів з ЦД і гіперліпідемією веде до збільшеного притоку субстанцій з циркуляції в судинну стінку. Крім того, дисфункція ендотеліальних клітин може вести до прискореного внутрішньосудинного згортання крові. Очевидно, що ендотелій відіграє центральну роль у багатьох ранніх патофізіологічних процесах, що беруть участь в атеросклерозі [4,5].

Таким чином, ET-1 є одним з найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію і розглядається як маркер і предиктор тяжкості і результату безлічі ендотелін-пов'язаних патологій [6,7].

В якості потенційних маркерів ендотеліальної дисфункції розглядається також кілька субстанцій, продукція яких може опосередковано відображати функцію ендотелію. Йдеться про такі показники, як прозапальні цитокіни: інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини- α , фактор Віллебранда, селектіни, С-реактивний білок (СРБ) та ін.

Рівень СРБ зростає при пошкодженні в перші 6-12 год до 100 раз (в окремих випадках в 1000 разів). Ефект біологічної дії на ендотелій СРБ полягає в його здатності індукувати експресію ендотеліоцитами основного прозапального хемокіну MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) і стимулювати експресію молекул адгезії на ендотелії [8].

Підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові розглядається як фактор ризику тромбозу і розвитку серцево-судинних захворювань. Інтерес до визначення фібриногену викликається тим, що він одночасно є і гострофазовим білком, і важливим фактором згортання крові.

Ендотеліальна дисфункція при ЦД - це стан вазоконстрикції, підвищеної адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, неконтрольований клітинний ріст, особливо гладких клітин, збільшення в'язкості крові і схильність до тромбоутворення [9].

Зрозуміло, що вивчення вищезазначених показників дисфункції ендотелію (прямих та посередніх) є важливою ланкою визначення ефективності лікування та прогресування захворювання у хворих на ХКІНК.

Матеріали та методи. На базі відділення хірургії судин ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева АМН України» за 2015-2016 роки нами було

проліковано 29 хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок (ХКІНК) з дистальною формою ураження судинного русла. Середній вік хворих склав $64,9 \pm 8,2$ років, чоловіків було 19(65,5%), жінок 10 (34,5%). У всіх хворих етіологічним чинником ХКІНК був облітеруючий атеросклероз, з них у 12 (41,4%) - був облітеруючий атеросклероз у сполученні з цукровим діабетом II типу. Діагноз ХКІНК хворим було встановлено на підставі скарг, анамнезу захворювання та даних, отриманих при проведенні комплексного обстеження. Для обстеження хворих використовували клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи дослідження.

Для визначення типу та вираженості ураження судинного русла нижніх кінцівок виконували ультразвукову доплерографію та/або ангіографію аорти та судин нижніх кінцівок, КТ у судинному режимі з наступною тривимірною реконструкцією судин. Аналіз плазми крові хворих на рівень фібриногену виконувався за уніфікованою методикою, СРБ визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем IMMULITE 2000 High Sensitivity CPR (catalog number L2KCRP2), а також відбір плазми для подальшого аналізу на рівень ET-1 та васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові, які визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «ELISA» JBL International corporation (Germany, JP 27 165) та «VEGF Eagle Biosciences Inc.»(USA, catalog number VGF 31- K 01) відповідно.

Для аналізу результатів, хворі були розподілені на дві групи за стадією ішемії нижніх кінцівок (класифікація Фонтейна, 1954р) – 1 група - хворі з III стадією ішемії (10 хворих - 34,5%) та 2 група - з IV стадією ішемії (19 хворих- 65,5%).

Усім хворим було виконано оперативне лікування за показаннями та консервативне лікування при неможливості виконати оперативне втручання: ендovasкулярні втручання було виконано 12 (41,4%), відкрите оперативне втручання – 3 (10,3%), консервативна терапія – 14 (48,3%) хворим.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакету «Біостатистика» (Росія). Визначали середнє значення досліджуваних параметрів, стандартне відхилення, похибку середнього значення. Достовірність різниць між групами та етапами дослідження оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента. Розрахунок середнього значення, стандартного відхилення, похибки середнього значення, довірчого інтервалу проводили для кількісних показників. Відмінність вважали достовірно вірогідною, якщо $p < 0,05$.

Для виявлення взаємозв'язків між параметрами застосовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення. Клінічними проявами ХКІНК у хворих були переміжна кульгавість важкого ступеню (до 30 метрів), біль спокою (при III стадії ішемії), та трофічні ураження – виразки та гангрені різних розмірів (при IV стадії ішемії).

Показники середніх значень ET-1, VEGF, СРБ та фібриногену у досліджуваних хворих розподілились наступним чином (табл. 1)

Таблиця 1

Середні значення рівню ET1, VEGF, СРБ та фібриногену у досліджуваних хворих

Група	ET-1	VEGF	СРБ	фібриноген
Хворі з III стадією ішемії, n=10	7,623± 0,937*	350,7± 72,76*	8,69 ±2,211*	5,36± 1,588*
Хворі з IV стадією ішемії, n=19	7,807± 0,974*	258,4 ±27,13*	8,339 ±1,787*	4,59± 1,151*
Загальногруповий показник, n=29	7,74359±0,948*	290,2±64,55*	8,428 ±1,891*	4,859± 1,341*
Хворі з ЦД, n=12	8,267± 0,805*	266,8±31,95*	8,167 ±1,58*	4,642± 0,928*
Хворі без ЦД, n=17	7,374± 0,882*	306,8 ±76,74*	8,612± 2,111*	5,012± 1,579*
Контроль, n=15	3,964± 0,032	59±12,58	3,82 ±0,947	2,8± 0,378

* - достовірна різниця з контролем

При визначенні достовірності різниці рівня ET-1 у групах, виявилось, що в усіх групах є достовірна різниця з показником контролю ($p < 0,05$). Недостовірною виявилася різниця показників ET-1 у групах хворих з III та IV стадіями ішемії ($p > 0,05$), а групи з та без ЦД мали достовірну різницю ($p < 0,05$): у хворих з ЦД рівень ET-1 був на 12,1% вищим, ніж у хворих без ЦД ($p < 0,05$). Це свідчить про деяку залежність рівня ET-1 від наявності ЦД у хворих.

Різниця рівня VEGF у плазмі крові у групах виявилася достовірною у порівнянні з контролем ($p < 0,05$): у хворих з III стадією на 494,4% показник VEGF був вищий за

рівень у контрольній групі, у групі з IV стадією – на 337,9%, у групі хворих з ЦД - на 352,2%, а у групі без ЦД – на 420%. Зауважимо, що достовірно відрізнялися підгрупи з III та IV стадіями ішемії ($p < 0,05$): у хворих з III стадією ішемії був на 35,7% достовірно вищий рівень VEGF, ніж у хворих з IV стадією ішемії, що свідчить про залежність рівня VEGF від стадії ішемії нижніх кінцівок.

Рівень СРБ у 1 групі (III стадія ішемії) та 2 групі (IV стадія) відрізнявся достовірно від рівню контролю (відповідно, на 127,4% та 118,2%, $p < 0,05$). При груп між собою, різниця виявилася недостовірною ($p > 0,05$).

При порівнянні показників рівнів фібриногену у підгрупах, виявилось, що в усіх підгрупах є достовірна різниця з показником контролю ($p < 0,05$). Наявність у хворих ЦД та стадія ішемії не впливали на рівень фібриногену та усі показники недостовірно відрізнявся у цих хворих ($p > 0,05$).

При дослідженні кореляції загальногрупових рівнів ET-1, VEGF, фібриногену та СРБ було відмічено кореляцію між рівнями фібриногену та СРБ (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = 0,812$, $p < 0,05$). Це пов'язано з тим, що ці показники є опосередкованими показниками дисфункції ендотелію, та більше показують рівень та активність запального процесу.

Висновки. Таким чином, у хворих на ХКІНК загалом, незалежно від етіологічного чиннику захворювання (з ЦД чи без ЦД) та ступеня ішемії (III чи IV стадія), визначається різко підвищений рівень прямих та опосередкованих показників ендотеліальної дисфункції. Встановлена залежність рівня VEGF в сироватці крові від стадії ішемії (рівень VEGF виявився вищим при III стадії ішемії нижніх кінцівок), а ET-1 - від наявності у хворих супутнього ЦД (у хворих з ЦД рівень показнику вищий). Отримані дані свідчать про зв'язок ендотеліальної дисфункції у хворих з декомпенсованим кровообігом у нижніх кінцівках та пов'язаними з цим процесами запалення у тканинах. Незалежно від стадії ішемії та наявності ЦД, отримані дані підтверджують порушення вазомоторної, проліферативної, гемостатичної та прозапальної функції ендотелію у хворих на ХКІНК, що може бути патогенетичною ланкою несприятливого перебігу захворювання у цієї категорії хворих.

Список використаних джерел

1. Гомазков, О.А. Эндотелий – эндокринное дерево / О.А. Гомазков.// Природа. – 2000. – № 5. – С 5 – 7.
2. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д.

Власов // Дисфункция эндотелия / СПб ГМУ. – СПб, 2003. – С. – 438.

3. Петрищев, Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.А. Гавришева, М.А. Меншутина // Клинико – лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31-35.

4. Воробьева, Е.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.5. - № 6. – С. 129 – 136.

5. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – 109. – p. 27 – 32.

6. Frick, M. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? / M. Frick, F. Weidinger // Curr Pharm Des. –2007. –№ 13(17). – P. 1741 – 1750

7. Титов, В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71 – 85.

8. Danesh, J. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. / J. Danesh, JG Wheeler, GM Hirschfield, S Eda , G Eiriksdottir , A Rumley , GD Lowe , MB Pepys // N Engl J Med. – 2004– № 350(14) – P.1387-97.

9. Касаткина, С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных с сахарным диабетом 2 типа. / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С.248 – 253.

References

1. Gomazkov, OA The endothelium - endocrine wood / OA Gomazkov // Nature. - 2000. - № 5. -P 5 - 7.

2. Petrishchev, NN Physiology and Pathophysiology of endothelium/ NN Petrishchev, TD Vlasov // Endothelial dysfunction / St. Petersburg State Medical University. - St. Petersburg, -2003. - P. - 438.

3. Petrishchev, NN Typical forms of endothelial dysfunction / NN Petrishchev, LV Vasina, TD Vlasov, NA Gavrishcheva, MA Menshutina // Clinical - Laboratory council. - 2007. - № 18. - P 31-35.

4. Vorobyova, EN The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. / EN Vorobyova, GI Schumacher, IV Osipov, MA Horev, RI Vorobyov // Cardiovascular therapy and prevention. - 2007 - V.5. - Number 6. - P. 129 - 136.

5. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. – 2004. – 109. – p. 27 – 32.

6. Frick, M. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? / M. Frick, F. Weidinger // *Curr Pharm Des*. –2007. –№ 13(17). – P. 1741 – 1750

7. Titov, VN Anatomical and functional basis of endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide and endothelin. / VN Titov // *Russian Journal of Cardiology*. - 2008. - № 1. - P. 71 - 85.

8. Danesh, J. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. / J. Danesh, JG Wheeler, GM Hirschfield, S Eda , G Eiriksdottir ,A Rumley , GD Lowe , MB Pepys // *N Engl J Med*.– 2004– № 350(14) – P.1387-97.

9. Kasatkina SG The value of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. / SG Kasatkina, S. N. Kasatkin // *Basic Research*. - 2011. - № 7. - P.248 - 253.