

Н.Р. РАХМЕТОВ¹, К.У. РАХМЕТОВА¹, Ж.А. ДАВИЛОВА², А.Н. КАРЖАУОВ²¹КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова,²КРМУ

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

УДК 616-3-34-345

Общеизвестно, что лечение воспалительных заболеваний кишечника к которым относится язвенный колит и болезнь Крона, является трудоемкими и результаты не всегда удовлетворяют клиницистов. В основе эффективного лечения лежат современные патогенетические подходы базирующиеся в механизмах эндотелиальной дисфункции. В статье приведены новейшие данные показатели эндотелиальных дисфункции.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, эндотелиальная дисфункция, фактор Виллебранда

Введение. Барьерная роль эндотелия сосудов в организме определяет ее значение в осуществлении регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза, местного воспаления [1, 2]. Эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Поддержание нормального базального тонуса сосудов, предотвращение ремоделирования сосудистой стенки эндотелий осуществляется за счет непрерывной базальной выработки NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Снижение продукции оксида азота (NO) среди биологически активных веществ (простаглицина; активных форм кислорода; эндотелина -1), вырабатываемых эндотелием, является основным проявлением эндотелиальной дисфункции [3]. Достаточная выработка NO и предотвращение инактивации способствует улучшению микроциркуляции при воспалительных заболеваниях, нормализации кровотока [4]. Важнейшими функциями NO являются антиагрегационное действие, препятствующее прилипанию тромбоцитов к сосудистой стенке; способность тормозить синтез коллагена гладкомышечными клетками сосуда [5], цитотоксический эффект макрофагов на бактерии и вирусы [6] за счет генерации активных форм кислорода [7]. Клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что NO является информативным маркером воспаления, позволяющим мониторировать течение и оптимизировать лечение заболевания [8]. Большинство сведений о роли NO в деятельности пищеварительного тракта получено экспериментальным путем и остается неясным влияние NO на систему пищеварения человека [9]. Данных литературы о состоянии NO при заболеваниях кишечника крайне недостаточно.

Установлено нарушение функции эндотелия (повышенным уровнем эндотелина-1 и сниженным уровнем оксида азота), активация процессов перекисного окисления липидов, истощение ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной защиты, нарушение гуморальных факторов иммунитета с повышением уровня IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов при хроническом течении колита [10].

Материалы и методы исследования. Анализу подвергнуты 78 больных воспалительными заболеваниями кишечника. Из них 62 больных были с язвенным колитом и 16 больных с болезнью Крона. Контрольная группа включала 40 практически здоровых лиц. Проводились эндоскопические, морфологические. Рентгенологические и лабораторные методы исследования. В данном сообщении приводим только результаты показателей эндотелиальной дисфункции. Определение метаболитов оксида азота (NO) основывалась на количественной оценке содержания NO- нитрита NO₂ в депротенированной плазме с использованием спектрофотметра СФ-16. Определение фактора Виллебранда выполнялось на фотоэлектроколориметре.

Обсуждение. Нами исследовано содержание метаболита NO при воспалительных заболеваниях кишечника. Как видно из таблицы 1, у больных язвенным колитом в 54% случаев обнаружено повышение содержания метаболита NO, достигающее 0,543 мкг/мл, что в 2,4 раза выше, чем у здоровых лиц (P<0,05), тогда как у остальной половины больных обнаружено достоверное снижение содержания метаболита NO до 0,113 мкг/мл. У больных болезнью Крона также отмечено достоверное снижение метаболита NO по сравнению с контрольной группой. При этом это снижение было достоверным и по отношению к группе больных язвенным колитом с повышенным содержанием метаболита NO (P₁<0,05).

Таблица 1- Показатели метаболита NO при воспалительных заболеваниях кишечника (M±m)

Группы обследованных	Метаболит NO, мкг/ мл	P	P ₁
Больные НЯК	0,54±0,07	<0,05	<0,05
Больные болезнью Крона	0,14±0,01	<0,05	<0,05
Контрольная группа	0,23±0,04		

Примечание: P - достоверность различий у больных и здоровых лиц,
P₁-достоверность различий показателей больных ЯК и БК

Таким образом, при воспалительных заболеваниях кишечника определяется как повышение, так и снижение продукции оксида азота (NO), в том числе снижение у больных болезнью Крона.

Изучение продукции оксида азота (NO) при язвенном колите в зависимости от локализации воспалительного процесса выявило достоверное

повышение содержания метаболита NO в сравнении с контрольной группой при дистальной форме язвенного колита, наличие тенденции к повышению при левостороннем и субтотальном колите, тенденцию к снижению при тотальном колите (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели метаболита NO при язвенном колите в зависимости от локализации (M±m)

Формы НЯК по локализации	Показатель	P
Дистальный колит	0,37±0,05 мкг/ мл	<0,05
Левосторонний колит	0,27±0,05 мкг/ мл	>0,05
Субтотальный колит	0,32±0,04 мкг/ мл	>0,05
Тотальный колит	0,16±0,03 мкг/ мл	>0,05
Контроль	0,23±0,04 мкг/ мл	
Примечание: P- достоверность различий у больных и здоровых лиц		

Таким образом, состояние продукции NO при язвенном колите в зависимости от локализации, оцениваемое по содержанию метаболитов NO, характеризовалось повышением продукции NO при дистальной локализации воспалительного процесса, а также отсутствием существенных изменений содержания метаболита NO при остальных локализациях.

В таблице 3 и рисунке 1 представлены данные, показывающие содержание в сыворотке крови метаболита NO при язвенном колите в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Установлено, что динамика содержания метаболита NO характеризовалась тенденцией к снижению при минимальной активности, одинаково достоверным повышением при средней и максимальной степени активности (P<0,05).

Таблица 3 - Показатели метаболита NO при неспецифическом язвенном колите в зависимости от степени активности воспалительного процесса (M±m)

Степень активности	Показатель	P
Минимальная	0,17±0,01 мкг/ мл	>0,05
Умеренная	0,32±0,02 мкг/д1л	<0,05
Максимальная	0,33±0,026 мкг/ мл	<0,05
Контроль	0,23±0,04 мкг/ мл	
Примечание: P- достоверность различий у больных и здоровых лиц		

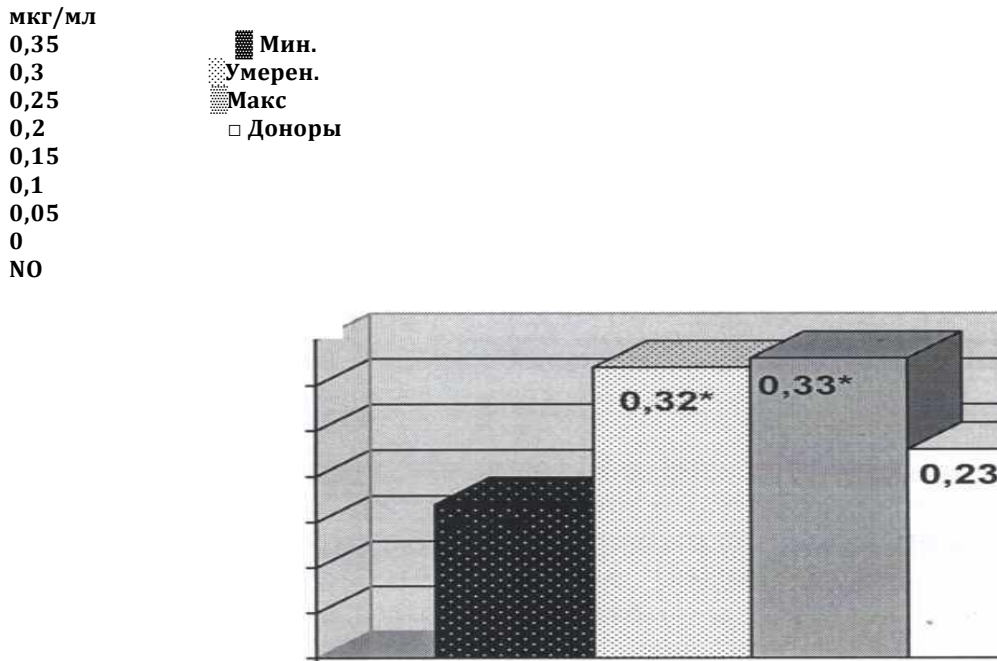


Рисунок 1 - Показатели метаболита NO при язвенном колите в зависимости от степени активности воспалительного процесса

Содержание NO при болезни Крона с тотальным поражением толстой кишки и максимальной степени активности воспалительного процесса было достоверно сниженным в сравнении с контрольной группой до $0,3 \pm 0,02$ мкг/мл ($P < 0,05$). Известно, что последствиями дефицита NO являются развитие дисфункции эндотелия с ухудшением микроциркуляции в кишечнике, дегрануляция тучных клеток, миграция лейкоцитов, повышение проницаемости слизистой оболочки и ее повреждение [11]. По видимому, снижение уровня NO

при болезни Крона в противоположность его повышению при неспецифическом язвенном колите, также участвует в патогенетических механизмах развития заболевания.

Нами изучено также содержание одного из потенциальных маркеров дисфункции эндотелия у больных воспалительными заболеваниями кишечника - фактора Виллебранда (ФВ). Результаты изучения содержания фактора Виллебранта у больных язвенным колитом и болезнью Крона представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели содержания фактора Виллебранда у больных воспалительными заболеваниями толстой кишки ($M \pm m$)

Группы обследованных	Показатель, %	P	P ₁
Больные язвенным колитом	$131,1 \pm 11,2$	$< 0,05$	$> 0,05$
Больные болезнью Крона	$147,5 \pm 12,4$	$< 0,05$	$> 0,05$
Контрольная группа	$98,3 \pm 5,3$		

Примечание: P- достоверность различий у больных и здоровых лиц,
P₁- достоверность различий показателей больных НЯК и БК

Анализ содержания фактора Виллебранда в крови больных ЯК и болезнью Крона в период активного воспалительного процесса показал достоверное в сравнении с контрольной группой повышение уровня ФВ как в группе больных ЯК, так и в группе больных БК. Однако существенные различия между показателями ФВ при язвенном, колите и болезнью Крона не выявлялись.

Анализ содержания эндотелиального фактора Виллебранда у больных язвенным колитом в

зависимости от локализации воспалительного процесса выявил изменения, наиболее выраженные при тотальном колите (таблица 5). Так, содержание ФВ было наиболее повышенным (в 1,5 раза, $P < 0,01$) при тотальном колите, одинаково повышенным по отношению к контролю при субтотальном и левостороннем колите в 1,29 и 1,2 раза соответственно ($P < 0,05$), не отличалось от контроля при дистальном колите.

Таблица 5 - Показатели содержания фактора Виллебранда при язвенном колите в зависимости от локализации (M±m)

Формы ЯК по локализации	Показатель, %	P	P ₁
Дистальный колит	109,2 ±9,4	>0,05	<0,05
Левосторонний колит	126,7 ± 11,3	<0,05	>0,05
Субтотальный колит	120,1 ±9,6	<0,05	>0,05
Тотальный колит	146,4 ± 13,2	<0,05	
Контроль	98,3± 5,3		
Примечание: P - достоверность различий у больных и здоровых лиц P ₁ - достоверность различий показателей у больных с различной локализацией и больных с тотальным колитом			

Нами также установлено превышение показателя фактора Виллебранда в группе больных с тотальным колитом в сравнении с группой больных с дистальным колитом (P <0,05).

Частота достоверного повышения ФВ при тотальном колите составила 87,5%, при субтотальном и левостороннем колите - 75% и 77,3% соответственно, при дистальном колите - 23,4%. Однако эта закономерность не была статистически достоверной. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что частота достоверного повышения ФВ при язвенном колите не зависела от локализации воспалительного

процесса.

Анализ показателей среднего содержания ФВ в зависимости от степени активности воспалительного процесса при язвенном колите (таблица 6) выявил выраженные нарушения содержания фактора Виллебранда при максимальной и умеренной степени активности, которые проявлялись его повышением по отношению к контрольной группе (P<0,01). При минимальной степени активности воспалительного процесса повышение ФВ по сравнению с контрольной группой было недостоверным (P>0,05).

Таблица 6 - Показатели содержания фактора Виллебранда при язвенном колите в зависимости от степени активности процесса (M±m)

Степень активности	Показатель, %	P
Минимальная	122,3±12,0	>0,05
Умеренная	134,3±7,5	<0,05
Максимальная	145,3± 10,7	<0,05
Контроль	98,3± 5,3	
Примечание: P- достоверность различий у больных и здоровых лиц		

Степень активности воспалительного процесса у больных с болезнью Крона, у которых преобладающим по распространенности был колит с тотальным поражением толстой кишки (n= 14-87,5%), была в основном максимальной. Поэтому продукция ФВ при болезни Крона изучалась только при максимальной степени активности (таблица 4).

Выводы.

1. При язвенном колите наблюдаются разнонаправленные изменения продукции оксида азота (NO) с повышением у 54% больных и

снижением у остальной половины больных. Повышение продукции NO регистрируется при дистальном колите, а также при умеренной и максимальной степени активности процесса.

2. Язвенный колит в период активного воспалительного процесса характеризуется повышением содержания фактора Виллебранда, превышающее уровень доноров при тотальном, субтотальном и левостороннем колите в 1,5 в 1,29 и 1,2 раза соответственно (P<0,05). Степень повышения фактора Виллебранда прямо пропорциональна активности язвенного колита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hahn A.W., Resink T.J., Scott-Burden T. et al. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function // Cell Regulation. - 1990.- Vol.1.-P.649-659.
- Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol.- 1997.- Vol.10. - Suppl. 11. - №11. - P.3-10.
- Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. - М.: Медицина, 2000. - 172 с.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - № 4. - С. 16-21.
- Kolpakov V., Gordon D., Kulik T.J. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth cells // Circul. Res. - 1995. - Vol.76. - P.305-309.
- Yu K.; Mitchell C.; Xing Y.; Magliozzo R. S.; Bloom B. R.; Chan J. Toxicity of nitrogen oxides and related oxidants on mycobacteria: M. tuberculosis is resistant to peroxy nitrite anion. // Tubercle and Lung Disesse. - 1999. - Vol. 4. - P.191-198.
- Cremers B., Flesh M., Kilter H. et al. Generation nitric oxide and free radicals contribute to myocardial dysfunction in septic shock // Second International Congress. - Stockholm: 1997. - №1. - P. 32-36.
- Юлдашева И.А., Арипова М.И. Роль оксида азота и процессов липопероксидации в формировании обструкции бронхов при бронхиальной астме // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - №5. - С. 3-5.
- Гоженко А.И., Котюжинская С.Н., Котюжинский А.Л., Савицкий И.В., Бабий В.П. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови // Укр. мед. Альманах. - 2000. - Т.3. - №1. - С.

197-209.

- 10 Гриднева С.В. Процессы свободнорадикального окисления липидов и факторы иммунной защиты у больных хроническим колитом // «Вщ фундаментальних дослщжень до прогрессу в терапп»: Материали наукових праць науково-практично1 конференцп молодих вчених.- Харкив: 2003. - С. 13-18.
- 11 Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Сосудистый эндотелий в норме и при заболеваниях пищевого канала // Сучасна гастроентеролопя. - 2005. - № 2. - С.10-14.

Н.Р. РАХМЕТОВ¹, К.У. РАХМЕТОВА¹, Ж.А. ДАВИЛОВА², А.Н. КАРЖАУОВ²

¹СЖАсфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,

²ҚРМУ

ШЕКТІҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНДА ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ДИСФУНКЦИЯНЫҢ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Түйін: Барлығына белгілі, ішектің қабыну ауруларына жататын жаралы колит және Крон ауруын емдеу клиницисттер үшін қарқынды еңбек болып табылады және ем нәтижелері әрқашан қанағаттандырмайды. Эффективті емдеу негізінде эндотелиялдық дисфункциясының механизміне негізделетін қазіргі заманғы патогенетикалық тәсілдер жатады. Мақалада эндотелий дисфункциясының соңғы деректік көрсеткіштері ұсынылған.

Түйінді сөздер: бейспецификалық жаралы колит, Крон ауруы, эндотелиальды дисфункция, Виллибранд факторы

N.R. RAKHMETOV¹, K.U. RAKHMETOVA¹, ZH.A. DAVILOVA², A.N.KARZHAUOV²

¹Kazakh National Medical University. SDAsfendiyarov,

²KRMU

INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EDUCATIONAL DISEASES

Resume: The treatment of inflammatory bowel diseases which include ulcerative colitis and Crohn's disease , is a time consuming and the results do not always satisfy clinicians. At the heart of effective treatments based on modern approaches based in pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction . The article presents the latest data indicators of endothelial dysfunction.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, endothelial dysfunction, von Willebrand factor

Н.В. ЗУБОВА, Е.А. СЛАВКО, Н.Б. ТУХАНОВА, И.М. СУЛЕЙМЕНОВА

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

УДК 616.36.37:577.112-071

Муковисцидоз (МВ) относится к редким (орфанным) заболеваниям. Это – наследственная болезнь, при которой поражаются все жизненно важные органы и системы и прежде всего – слизеобразующие: бронхолегочная, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, поджелудочная железа, урогенитальный тракт, где повышение вязкости секретов затрудняет их эвакуацию, а также потовые железы.

На сегодняшний день, по данным Министерства здравоохранения, в Казахстане официально зарегистрировано 86 больных с муковисцидозом, но точного количества детей, живущих с подобным диагнозом в РК нет, т. к. нет единого регистра данной категории детей [1]. Своевременная диагностика муковисцидоза – это еще одна неразрешенная проблема здравоохранения. В большинстве случаев при развитии у пациентов в раннем детском возрасте кишечного, респираторного синдромов, диагноз устанавливается поздно. Часто нераспознанный своевременно муковисцидоз идет под «маской» других заболеваний, что демонстрирует представленный клинический случай муковисцидоза с поражением печени, который был установлен ребенку в возрасте 8 лет, в то время как характерные клинические симптомы наблюдались уже в первые месяцы жизни.

Ключевые слова: муковисцидоз, Cystic Fibrosis, дети, поражения печени.

Актуальность проблемы: Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганным поражением. В развитых странах в последние годы

отмечается рост числа взрослых больных муковисцидозом. В большинстве стран Европы и Северной Америки распространенность муковисцидоза составляет от 1:2000 до 1:4000