

УДК 616.33/.342-002-008.17:616.72-007.24-06]-085.276

**Abstract**

**L. M. Honcharuk,**  
*Bukovinian State Medical  
University, 2 Teatralna Ploshcha,  
Chernivtsi 58002, Ukraine*

**VASOMOTION FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN CASE OF GASTRODUODENOPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS**

Osteoarthritis is an acute medical and social problem resulting in temporary incapacity to work, disability and significant lowering of patients' life quality. As of today the main method of osteoarthritis treatment is use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. According to the references 46.5 % of side effects in Ukraine are the result of nonsteroidal anti-inflammatory drugs use. Gastric erosions and ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs use are one of the most frequent causes of admission to in-patient surgery and gastroenterology departments in Europe and the USA. That is why study of some pathogenetic action mechanisms leading to gastroduodenopathy development caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in case of patients with osteoarthritis is topical for modern medicine. The object of this study was to determine endothelium vasomotion function in case of gastroduodenopathy induced by treatment of patients with osteoarthritis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Materials and Methods.** 50 patients were examined for osteoarthritis with concomitant gastroduodenopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs use. The patients' distribution has been performed irrespective of *Helicobacter pylori* presence and/or alimentary tube affection degree. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with targeted biopsy performed by the standard technique using fibrogastroduodenoscopy device "Olympus" in order to diagnose gastroduodenopathy. The presence of *Helicobacter pylori* has been determined by means of invasive express analysis of urease tissue activity using diagnostic sets Helpil®-test ("AMA", Saint Petersburg), morphologic tests (using azur-II-eosin stain) as well as by means of immunochromatographic *Helicobacter pylori* antigen faeces test (CerTest Biotec, S.L., Spain, "Pharmasco").

Vasomotion endothelium function has been studied by means of duplex ultrasonic scanning of brachial artery.

**Discussion.** 70 % of patients with concomitant gastroduodenopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs use were diagnosed with insufficient vasodilation. For instance, 46 % of patients under examination were diagnosed with insufficient vasodilation, 24 % of persons under examination were diagnosed with paradoxical vasoconstriction. It is to mention that endothelium shear stress and endothelium shear stress sensitivity during reactive hyperaemia test was decreasing more apparently in case of patients with concomitant *Helicobacter pylori* infection. Obtained results indicate development of endothelial dysfunction of patients with osteoarthritis in case of gastroduodenopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs use. Concomitant Heli-

cobacter pylori resulted in significant dysfunction of endothelium of patients with osteoarthritis with gastroduodenopathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs use.

**Keywords:** gastropathy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, osteoarthritis, endothelium, Helicobacter pylori.

**Corresponding author:** gresko\_ludmila@mail.ru

#### Резюме

**Л. М. Гончарук,**  
Буковинський державний  
медичний університет,  
Театральна площа, 2, Чернівці,  
Україна, 58002

#### СУДИНОРУХОВА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНОПАТІЯХ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

У статті наведені результати дослідження судинорухової функції ендотелію при гастродуоденопатіях, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз. На підставі результатів дуплексного сканування плечової артерії було виявлено порушену ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію у обстежених хворих. Було встановлено істотніші порушення функціонального стану ендотелію за умов супутньої Helicobacter pylori.

**Ключові слова:** гастропатії, нестероїдні протизапальні препарати, остеоартроз, ендотелій, Helicobacter pylori.

#### Резюме

**Л. М. Гончарук,**  
Буковинський державний  
медичний університет,  
Театральна площа, 2,  
Чернівці, Україна, 58002

#### СОСУДИСТОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНОПАТІЯХ, ІНДУЦІРОВАННИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ, У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

В статье представлены результаты обследования сосудистодвигательной функции эндотелия при гастродуоденопатіях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом. На основании результатов дуплексного сканирования плечевой артерии было установлено нарушение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у обследованных больных. Было установлено существенные нарушения функционального состояния эндотелия в условиях сопутствующей Helicobacter pylori.

**Ключевые слова:** гастропатии, нестероидные противовоспалительные препараты, остеоартроз, эндотелий, Helicobacter pylori.

**Автор, відповідальний за листування:** gresko\_ludmila@mail.ru

#### Вступ

Остеоартроз (ОА) діагностують у кожного третього пацієнта у віці від 45 до 64 років і у 60–70 % – старше 65 років, при цьому співвідношення чоловіків та жінок становить 1:3. За даними ВООЗ, ОА займає четверте місце серед основних причин непрацездатності у жінок та на восьме місце у чоловіків [2; 12]. Традиційно для лікування ОА використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Виразки шлунка або дванадцятипалої кишки виявляють у 10–15 % пацієнтів, що регулярно приймають

НПЗП, а шлунково-кишкова кровотеча та перфорація упродовж 1-го року може розвинути в 1–1,5 % випадків [7; 11]. Літературні дані щодо впливу НПЗП на функціональний стан ендотелію досить суперечливі. Деякі автори вважають, що селективні НПЗП покращують функцію ендотелію, пригнічуючи судинне запалення [1; 3; 6; 9; 14]. D. Volut та співавт. навпаки наводять дані про негативний вплив селективних НПЗП на ендотелій [4]. На сьогодні в літературі дослідження щодо вивчення функції ендотелію при гастродуоденопатіях, індукованих НПЗП, у хво-



рих на ОА, нечисленні і потребують подальшого вивчення.

**Мета роботи** – визначити судинорухову функцію ендотелію при гастродуоденопатіях, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз.

#### Матеріал та методи дослідження

Обстежено 50 хворих на ОА із супутніми гастродуоденопатіями (ГДП), індукованими НПЗП. Розподіл хворих на групи здійснювався залежно від наявності *Helicobacter pylori* (Hр) та ступеня ураження травного каналу. Група I а – 11 пацієнтів із Hр-позитивним НПЗП-індукованим гастритом + дуоденітом (ГД), група I б – 14 осіб із Hр-асоційованими ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки (ЕВУ), індукованими НПЗП. До II а групи увійшло 11 хворих із Hр-негативним НПЗП-індукованим ГД, до II б – 14 обстежених із НПЗП-індукованими ЕВУ шлунка та дванадцятипалої кишки без супутньої Hр-інфекції. Контрольну групу становили 6 практично здорових осіб (ПЗО), репрезентативних за віком та статтю.

Усім хворим для діагностики ГДП було проведено фіброгастродуоденоскопію з прицільною біопсією за загальноприйнятою методикою за допомогою фіброгастродуоденоскопа «Olimpus». Наявність Hр визначали шляхом інвазивної експрес-діагностики інфекції за уречною активністю біоптату, одержаного під час ендоскопічного дослідження слизової оболонки шлунка за допомогою діагностичних наборів ХЕЛПІЛ®-тест («АМА», Санкт-Петербург), морфологічними дослідженнями (забарвлення азур-II-еозином) [13] та за допомогою імунохроматографічного тесту на виявлення антигенів Hр у зразках фекалій (CerTest Biotec, S.L., Іспанія, «Фармаско»).

Судинорухову функцію ендотелію вивчали за допомогою дуплексного ультразвукового сканування плечової артерії (ПА), система «En Visor HD» фірми Philips в спокої, за реактивної гіперемії (РГ) та після приймання нітрогліцерину за тестом Целермаєра – Соренсена [5]. Визначали діаметр ПА  $d$  (см), швидкість кровотоку в ній  $V_{ps}$  (см/с), комплекс інтими-медії КІМ (см). Хворий перебував в горизонтальному положенні 10–15 хв, за допомогою лінійного датчика 5–12 МГц визначали досліджувані показники в стані спокою. Далі накладали манжетку сфігмоманометра та накачували повітря до 200 мм. рт. ст, знімали її через 5 хв та

знову визначали показники ендотеліальної функції (ендотелійзалежна реакція). Для підтвердження одержаних даних через 20 хв відпочинку хворим проводили пробу з нітрогліцерином, ця реакція вважається ендотелійнезалежною. Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) розраховували щодо зміни діаметра ПА під час реактивної гіперемії до діаметра артерії у спокої (%).

$$ЕЗВД = [(d_2 - d_1) / d_1] \cdot 100,$$

де  $d_2$  – діаметр плечової артерії після декомпресії;

$d_1$  – вихідний діаметр плечової артерії.

Нормальною реакцією ПА вважали дилатацію її на фоні реактивної гіперемії на 10 % та більше від початкового діаметра. Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) розраховували за тією самою формулою після приймання нітрогліцерину. Збільшення діаметра ПА на фоні нітрогліцерину більше ніж на 20 % від початкового вважалось нормальною (достатньою) реакцією. Напруження зсуву  $\tau$ , дин/см<sup>2</sup>, на ендотелії розраховували за формулою

$$\tau = 4\eta V/d,$$

де  $\eta$  – в'язкість крові (в середньому 0,05 пауз);  $V$  – швидкість кровотоку;  $d$  – діаметр судин.

Чутливість ПА  $K$ , ум.од., до напруження зсуву визначали за формулою

$$K = (\Delta d / d_0) / (\Delta \tau / \tau_0),$$

де  $\Delta d$  – зміна діаметра ПА ( $\Delta d = d_1 - d_0$ );  $d_0$  – вихідний рівень діаметра ПА;  $\Delta \tau$  – зміна напруження зсуву ( $\Delta \tau = \tau_1 - \tau_0$ );  $\tau_0$  – напруження зсуву на початковому етапі.

Статистична обробка одержаних результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel 2007» (Microsoft), «Биостатистика» та «Statistica® 6.0» (StatSoft Inc., США). Оцінювали середнє значення ( $M$ ) та стандартну помилку середнього ( $m$ ). Вірогідність різниці визначали з перевіркою «нульової гіпотези».

#### Результати дослідження та обговорення

В обстежених хворих виявлено зростання початкового діаметра ( $d_0$ ) з незначним зростанням початкової швидкості ( $V_0$ ) порівняно із практично здоровими особами (табл. 1). Внаслідок чого напруження зсуву на ендотелії в спокої ( $\tau_0$ ) дещо знижувалася порівняно із цим показником у здорових. Так, у хворих із Hр-позитивними ЕВУ  $\tau_0$  достовірно знижувалася на 18,2 % порівняно зі здоровими. У хворих I б групи  $\tau_0$  був на 8,9 % нижче ( $p > 0,05$ ), ніж у



хворих II б групи. Проведена проба з реактивною гіперемією (РГ) виявила значні порушення судинорухової функції ендотелію у досліджу-

ваних хворих. Лише у 30,0 % обстежених пацієнтів виявлено адекватну вазодилатацію на пробу з РГ.

Таблиця 1 – Судинорухова функція ендотелію при гастродуоденопатіях, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз, залежно від наявності *Helicobacter pylori* та ступеня ураження травного каналу (M ± m)

Показник, що вивчався	Нр «+» НПЗП-гастрит + дуоденіт (група I а) n = 11	Нр «+» НПЗП-ерозивно- виразкові ура- ження (група I б) n = 14	Нр «-» НПЗП-гастрит +дуоденіт (група II а) n = 11	Нр «-» НПЗП- ерозивно- виразкові ура- ження (група II б) n = 14	ПЗО (група III) n = 6
V <sub>0</sub> , см/с	79,54 ± 4,80	75,51 ± 2,78	80,58 ± 4,13	77,47 ± 4,16	73,65 ± 5,81
d <sub>0</sub> , см	0,43 ± 0,02	0,47 ± 0,01*	0,40 ± 0,08	0,43 ± 0,01	0,37 ± 0,01
τ <sub>0</sub> , дин/см <sup>2</sup>	37,10 ± 1,46	32,30 ± 0,92*	39,86 ± 1,72	35,47 ± 1,56	39,48 ± 2,43
V <sub>1</sub> , см/с	97,05 ± 6,93	79,00 ± 5,20	103,36 ± 6,44	89,71 ± 7,04	104,98 ± 6,79
d <sub>1</sub> , см	0,44 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,43 ± 0,008	0,46 ± 0,02	0,42 ± 0,01
τ <sub>1</sub> , дин/см <sup>2</sup>	44,77 ± 3,76	33,70 ± 2,25*/**	47,53 ± 2,66	38,68 ± 2,21	49,51 ± 2,58
Δτ <sub>1</sub> , дин/см <sup>2</sup>	7,66 ± 3,45	3,47 ± 1,25*	7,67 ± 1,74	6,01 ± 1,22	10,02 ± 1,67
Δd <sub>1</sub> , см	0,01 ± 0,005 *	0,01 ± 0,004*	0,03 ± 0,005*	0,02 ± 0,005	0,05 ± 0,006
K <sub>1</sub> , ум. од.	0,44 ± 0,09	0,18 ± 0,05*/**	0,52 ± 0,09	0,32 ± 0,07	0,59 ± 0,08
V <sub>2</sub> , см/с	94,36 ± 9,13	80,64 ± 5,92	96,18 ± 7,58	89,35 ± 5,68	101,83 ± 6,57
d <sub>2</sub> , см	0,48 ± 0,02	0,47 ± 0,02	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,01
τ <sub>2</sub> , дин/см <sup>2</sup>	38,34 ± 2,61	33,51 ± 1,55	40,36 ± 2,67	37,60 ± 2,21	44,22 ± 2,22
Δτ <sub>2</sub> , дин/см <sup>2</sup>	2,81 ± 0,68	1,61 ± 0,67*	3,50 ± 0,91	2,65 ± 0,77	4,73 ± 0,85
Δd <sub>2</sub> , см	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0,008*	0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,08 ± 0,05
K <sub>2</sub> , ум. од.	1,55 ± 0,35	0,94 ± 0,27*	1,61 ± 0,47	1,09 ± 0,24*	2,19 ± 0,26

Примітка:  
 n – абсолютна кількість хворих;  
 \* – відмінності вірогідні (p < 0,05) між показниками I а та III груп, I б та III груп, II а та III груп, II б та III груп;  
 \*\* – відмінності вірогідні (p < 0,05) між показниками I а та I б груп, II а та II б груп;  
 \*\*\* – відмінності вірогідні (p < 0,05) між показниками I а та II а груп, I б та II б груп

У 70,0 % хворих на ОА із супутніми НПЗП-індукованими ГДП виявлено порушену ЕЗВД. Так, у 46,0 % обстежених пацієнтів відмічено недостатню вазодилатацію, у 24,0 % осіб встановлено парадоксальну вазоконстрикцію. У 85,7 % хворих I б групи відзначалася неадекватна вазодилатація, з них у 50,0 % – парадоксальна вазоконстрикція. У 71,4 % осіб II б групи була виявлена порушена вазодилатація, при цьому у 21,4 % – парадоксальна вазоконстрикція. Напруження зсуву під час проби з РГ (τ<sub>1</sub>) у всіх хворих знижувалася. При цьому у осіб I б групи τ<sub>1</sub> знижувалася на 31,9 % (p < 0,05) порівняно із практично здоровими.

У обстежених із Нр-позитивними ЕВУ τ<sub>1</sub> була на 12,9 % (p < 0,05) нижче, ніж у хворих із Нр-негативними ЕВУ. У пацієнтів Iа групи спостерігалася тенденція до зниження цього

показника порівняно із II б групою. Чутливість ПА до напруження зсуву під час РГ (K<sub>1</sub>) у досліджуваних хворих також знижувалася, що свідчить про порушення регуляції тонуусу артерії після декомпресії. У пацієнтів із Нр-позитивними ЕВУ показник K<sub>1</sub> знижувався на 69,5 % (p < 0,05), а у хворих із Нр-позитивним ГД спостерігалася тенденція до зниження цього показника (25,4 % (p > 0,05)) порівняно із групою здорових осіб. У осіб I б групи K<sub>1</sub> був на 43,7 % (p < 0,05) нижче, ніж у хворих II б групи.

Одержані дані свідчать про істотні порушення ЕЗВД при ГДП, спричинених НПЗП, у хворих на ОА. При цьому напруження зсуву до ендотелію та чутливість напруження зсуву до ендотелію під час проведення проби з РГ

більш виражено знижувались у хворих із супутньою Нр-інфекцією.

При проведенні проби із застосуванням нітрогліцерину лише у 36,0 % обстежених встановлено адекватну ЕНВД, а у 64,0 % пацієнтів спостерігали порушену вазодилатаційну відповідь, з них у 20,0 % була парадоксальна вазоконстрикція. Так, у 57,2 % хворих із Нр-позитивними ЕВУ спостерігали недостатню ЕНВД, у 35,7 % осіб цієї групи було виявлено парадоксальну вазоконстрикцію. У 42,9 % пацієнтів із Нр-негативними ЕВУ відмічено неадекватну ЕНВД, у 21,4 % була відмічена парадоксальна вазоконстрикторна реакція замість очікуваної вазодилатації.

Напруження зсуву під час проби з нітрогліцерином ( $\tau_2$ ) у всіх хворих знижувалась, однак ці зміни були недостовірними. Чутливість ПА до напруження зсуву під час проби із нітрогліцерином ( $K_2$ ) у всіх групах обстежених хворих знижувалась. У пацієнтів із Нр-позитивними ЕВУ  $K_2$  достовірно знижувався на 57,1 %, а у осіб із Нр-позитивним ГД цей

показник був меншим на 29,2 % порівняно із ПЗО. При ЕВУ із супутньою Нр-інфекцією спостерігалася тенденція до зниження  $K_2$ , ніж при цій патології без Нр, проте дані були недостовірними.

Оскільки, напруження зсуву на ендотелії пропорційна виробленню розподілу рідини на її в'язкість, зрозуміло, що у фізіологічних умовах при збільшенні швидкості кровотоку, збільшується напруження зсуву, що призводить до розширення артерії. У разі зменшення кровотоку в судині, зменшується  $\tau$  і, як наслідок, відбувається звуження артерії [8; 10]. Отже, зменшення напруги зсуву на ендотелії під час проведення проб з РГ та нітрогліцерином при ГДП, індукованих НПЗП, у хворих на ОА свідчить про недостатню вазодилатацію на подразнювальний чинник. Внаслідок чого зменшується показник чутливості ПА до напруження зсуву, що свідчить про можливість ендотелію сприймати напруження зсуву та здатність виробляти необхідні вазоактивні речовини.

Супутня *Helicobacter pylori* сприяла істотнішому порушенню функціонування ендотелію у хворих на остеоартроз із супутніми НПЗП-індукованими гастроуденопатіями.

#### Висновки

Одержані дані свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції при гастроуденопатіях, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз.

#### References (список літератури)

1. Abdelhman AM, Suleimani YM. Al Four-week administration of nimesulide, a cyclooxygenase-2 inhibitor, improves endothelial dysfunction in the hindlimb vasculature of streptozotocin-induced diabetic rats. *Archives of Pharmacal Research*. 2008;31 (12):1584-1589.
2. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20 (1):3-25.
3. Brueggemann LI, Mackie AR, Mani BK [et al.] Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on vascular smooth muscle ion channels may account for differences in cardiovascular risk profiles. *Molecular Pharmacology*. 2009;76(5):1053-1061.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM [et al.] Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340 (8828):1111-1115.
5. Frank L Lanza, Francis KL [et al.] Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:728-738.
6. Hozhenko AI, Myslura IR, Susla OB. [Functional activity of endothelia for patients with calcinosis of valves of heart on programmatic hemodialysis]. *Ukr. J. of nephrology and dialysis*. 2009; 4 (24):21-25.
7. Laura A Perry, Charles M, Ashton A [et al.] Cardiovascular Risk Associated With NSAIDs and COX-2 Inhibitors. *US Pharm*. 2014; 39(3):35-38.
8. Martínez-González J, Badimon L. Mechanisms underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks. *Curr Pharm Des*. 2007; 13(22):2215-27.
9. Shostak NA. [Osteoarthrosis: pressing questions of diagnostics and treatment]. *Rus.Med. J*. 2014; 3:1-4.
10. Venerucci F. *Histopathology kits: methods and applications*. Bologna, Milan: Bio-Optica, 2001.95 p.



11. Yaremenko OB. [Ways of optimization of application of specific inhibitors of COG- 2 and unselective antiinflammatory preparations from positions of evidential medicine]. *Ratsionalna farmacoterapia*. 2007; 1(1):73-78.

*(received 17.03.2016, published online 28.03.2016)*

*(одержано 17.03.2016, опубліковано 28.03.2016)*

