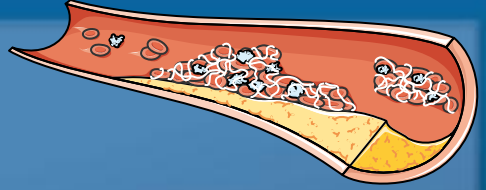
Эндотелиальная дисфункция в неврологии

Каф. неврологии №1 НМАПО
им. П.Л.Шупика
Проф. Головченко Ю.И.,
Трещинская М.А., Ключникова О.А.

Актуальность



1. Сердечно-сосудистые заболевания – главная причина внезапной смерти в большинстве европейских популяций, являются важным фактором потери трудоспособности и вносят значительный вклад в увеличение затрат на здравоохранение.

2. Основной патологией является атеросклероз, который может бессимптомно развиваться на протяжении многих лет и обычно со временем прогрессирует.

3. Смерть, инфаркт миокарда и инсульт часто происходят внезапно и до начала лечебных мероприятий, поэтому многие терапевтические вмешательства являются несоответствующими или паллиативными.

4. Большинство случаев возникновения ССЗ связано со стилем жизни и модифицируемыми психо-физиологическими факторами.

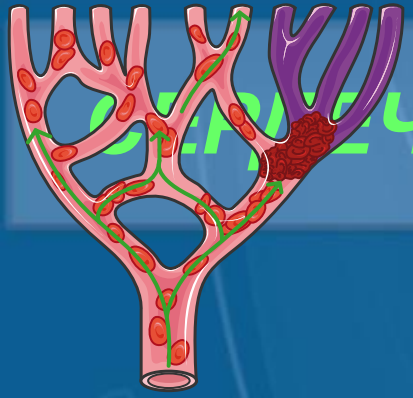
5. Модификация факторов риска убедительно продемонстрировала снижение заболеваемости и смертности у лиц как с диагностированными, так и с недиагностированными ССЗ.

Атеросклероз

Пенистые клетки | Жировые полоски | Промежуточное поражение | Атерома | Фиброзная бляшка | Разрыв бляшки

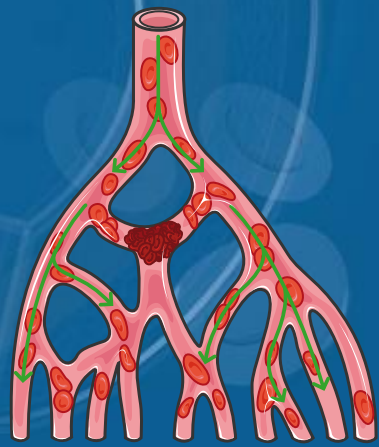
Дисфункция эндотелия

С первых десятилетий	С 30 лет	С 40 лет	
Рост за счет накопление липидов		ГМК и коллаген	Тромбоз, гематома



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ССЗ)

- Коронарогенные заболевания сердца;
- Ишемический инсульт или ТИА;
- Заболевания периферических артерий;



Факторы риска инсульта

Немодифицируемые :

- возраст
- пол
- семейный анамнез
- этническая принадлежность.

Модифицируемые :

- Артериальная гипертензия
- СД
- Курение
- Злоупотреблением алкоголем
- Фибриляция предсердий
- Употребление наркотических и психотропных средств
- Прием пероральных контрацептивов
- Мигрень
- Гипергомоцистеинемия

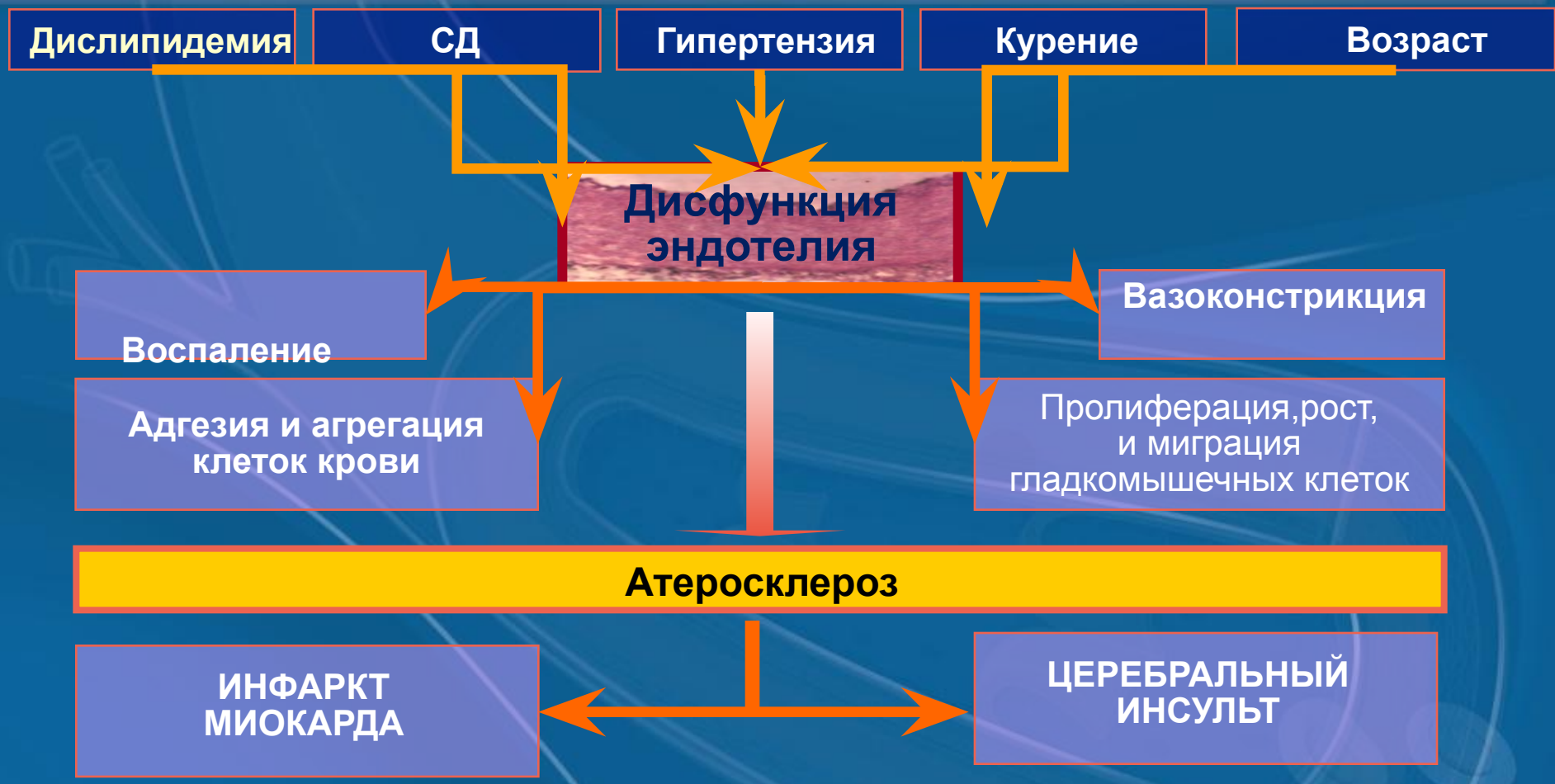
Основные факторы риска АС:

- Гиперлипидемия
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Курение
- Хронический стресс
- Ожирение
- Употребление оральных контрацептивов
- Гипергомоцистеинемия

Факторы риска эндотелиальной дисфункции

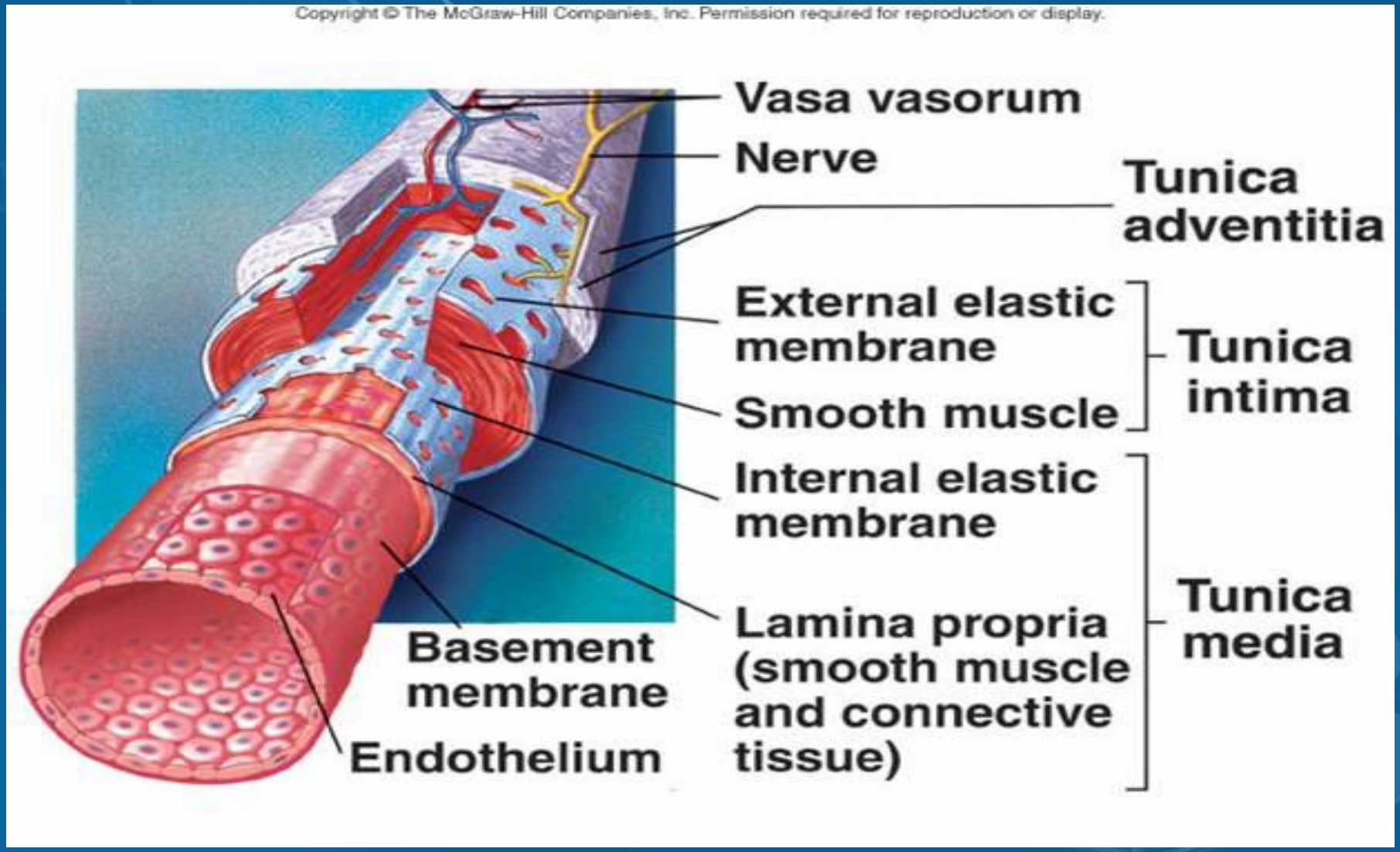
- Курение
- Дислипидемия
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний



Dzau VJ. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990; Cohn JN. *J Hypertens.* 1998.
Glasser SP et al. *Am Heart J* 1996; Zhuo JL et al. *Circulation.* 1997.

Строение сосуда



Основные функции эндотелия:

- Регуляция сосудистой проницаемости;
- Регуляция текучести/вязкости крови;
- Регулирование баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией;
- Модулирование иммунных и воспалительных процессов;
- Контроль сосудистого ремоделирования через продукцию клеточных компонентов матрикса и секрецию субстанций, способствующих или ингибирующих клеточную пролиферацию.

Оксид азота

- Синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др.

- Оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, обеспечивает бактерицидный эффект . Играет важную роль в процессах обучения и памяти, особенно красочной и пространственной.

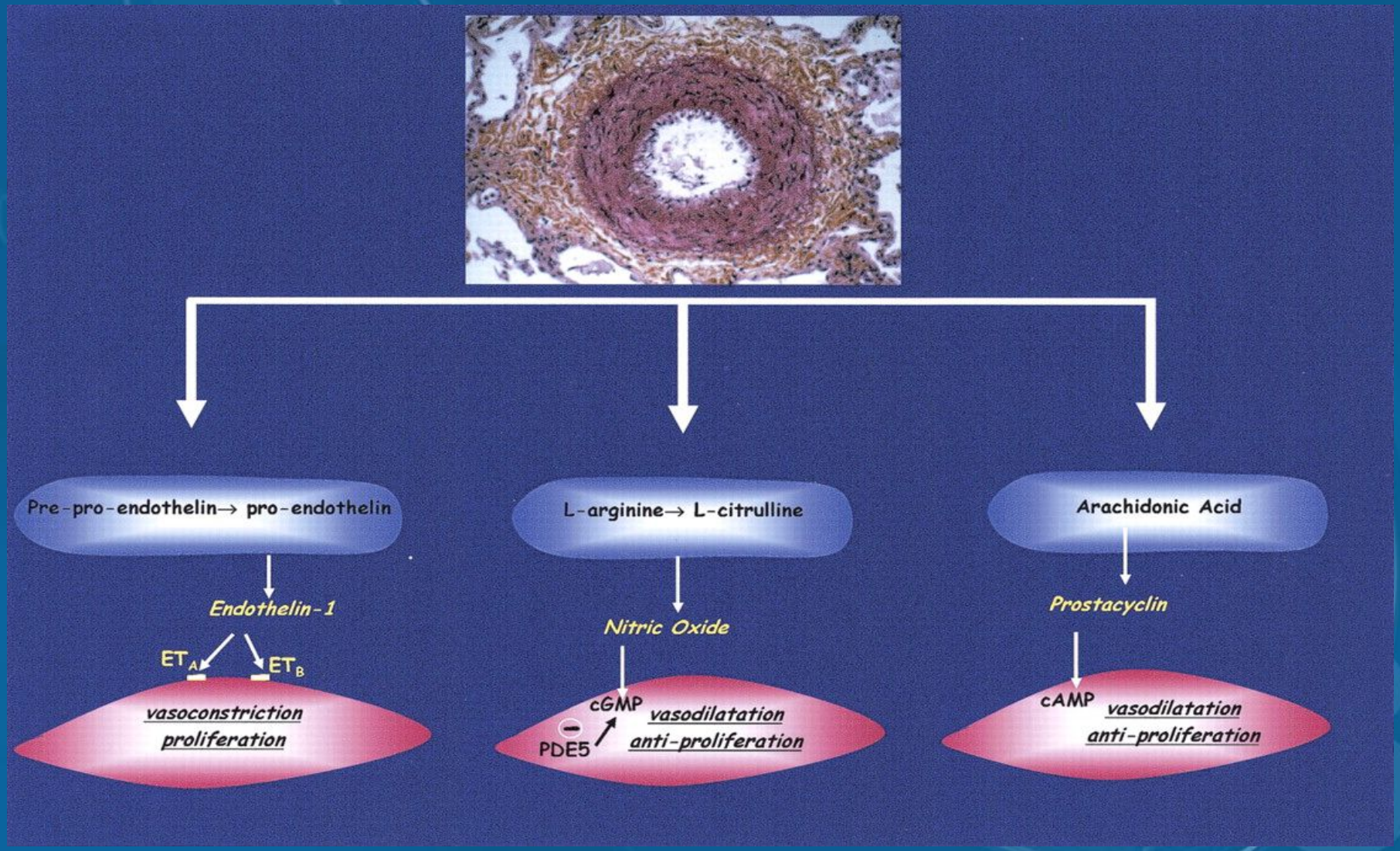
Оксид азота

Эффекты оксида азота зависят от его концентрации, места продукции, степени диффузии через сосудистую стенку, способности взаимодействовать с кислородными радикалами, уровня инактивации

Эффекты NO

- - NO обеспечивает вазодилатацию
- - NO оказывает антитромботическое действие, так как ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию (через простациклин)
- - NO тормозит клеточную пролиферацию и за счет этого оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку задерживает образование неоинтимы и утолщение сосудистой стенки.
- - NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократительную функцию сердца и влияет на адрено- и холинергическую регуляцию
- - NO является медиатором нитрергических нервов, которые регулируют расслабление стенки кишечника, желудка, эрекцию, дилатацию трахеи, опорожнение мочевого пузыря и некоторые другие висцеральные функции.

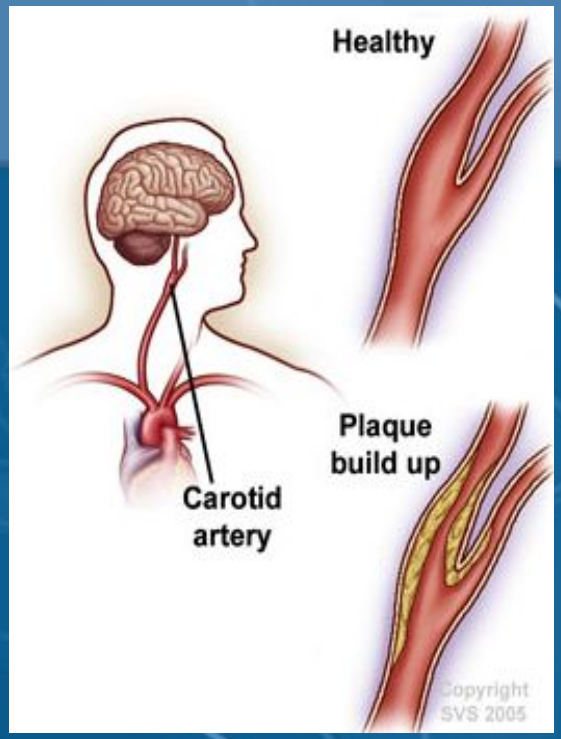
Преобладание сосудорасширяющих импульсов

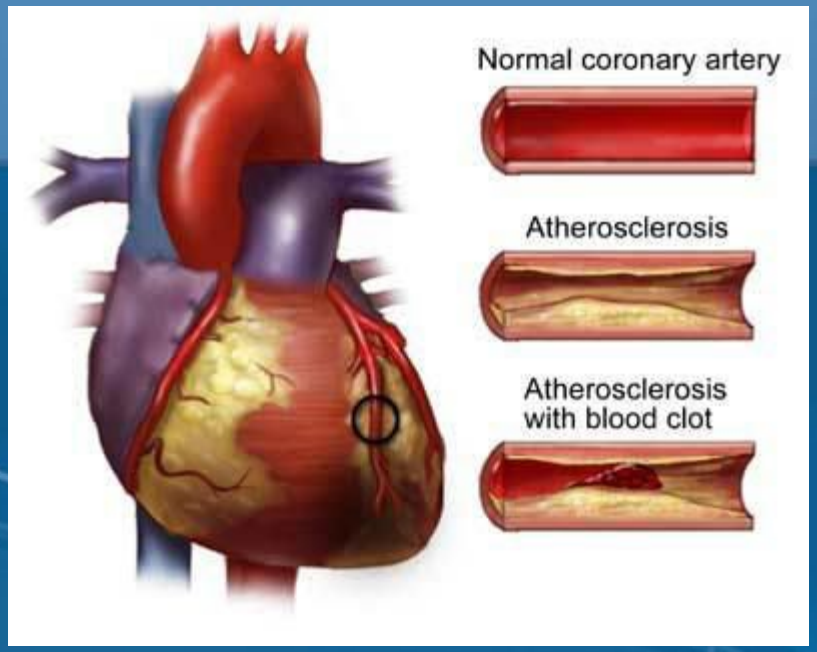


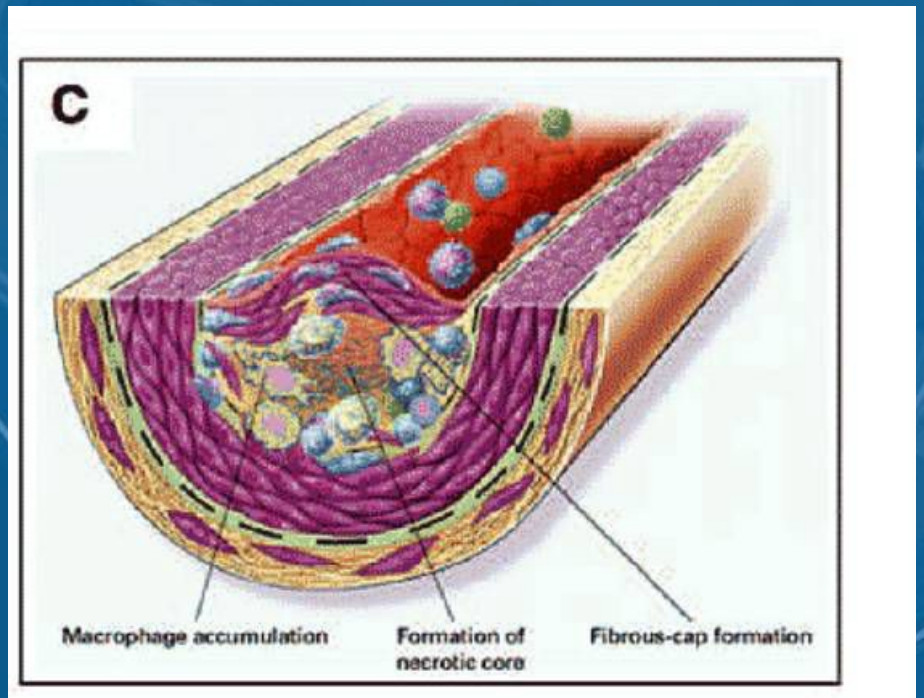
- Эндотелий легочных, почечных, церебральных или коронарных сосудов, хотя и схожи анатомически, но существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типах рецепторов, наборе белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров.

- Соответственно патологические явления также избирательно развиваются в популяциях сосудистых и капилярных клеток: они неодинаково чувствительны к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и др.

Биологические мембраны. Методы: Пер. с англ. / под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г.Эванза.-М.:Мир, 1990.-424с.


Healthy
Plaque build up
Carotid artery
Copyright SVS 2005


Normal coronary artery
Atherosclerosis
Atherosclerosis with blood clot


C
Macrophage accumulation
Formation of necrotic core
Fibrous-cap formation

Различия функций эндотелиоцитов в зависимости от расположения

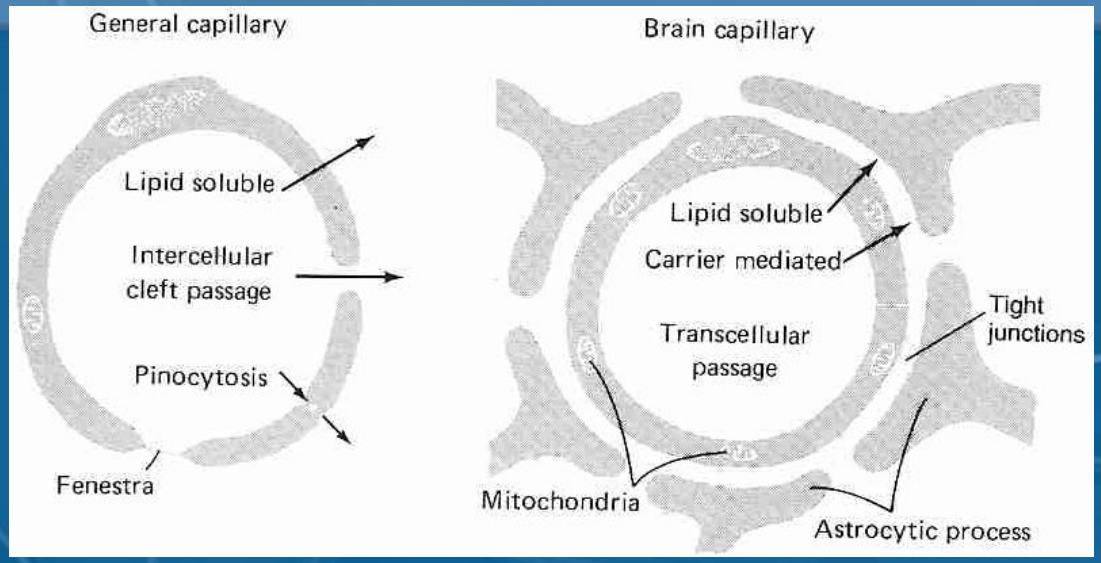
- Особенность строения определяет основную функцию капилляров – обменную, без возможности влиять на общее периферическое сосудистое сопротивление.

- В эндотелиальных клетках сосудов среднего и крупного калибра преобладают синтетическая и метаболическая (захват и инактивация ряда веществ – ацетилхолин, гистамин, брадикинин, катехоламины и др.) функции.

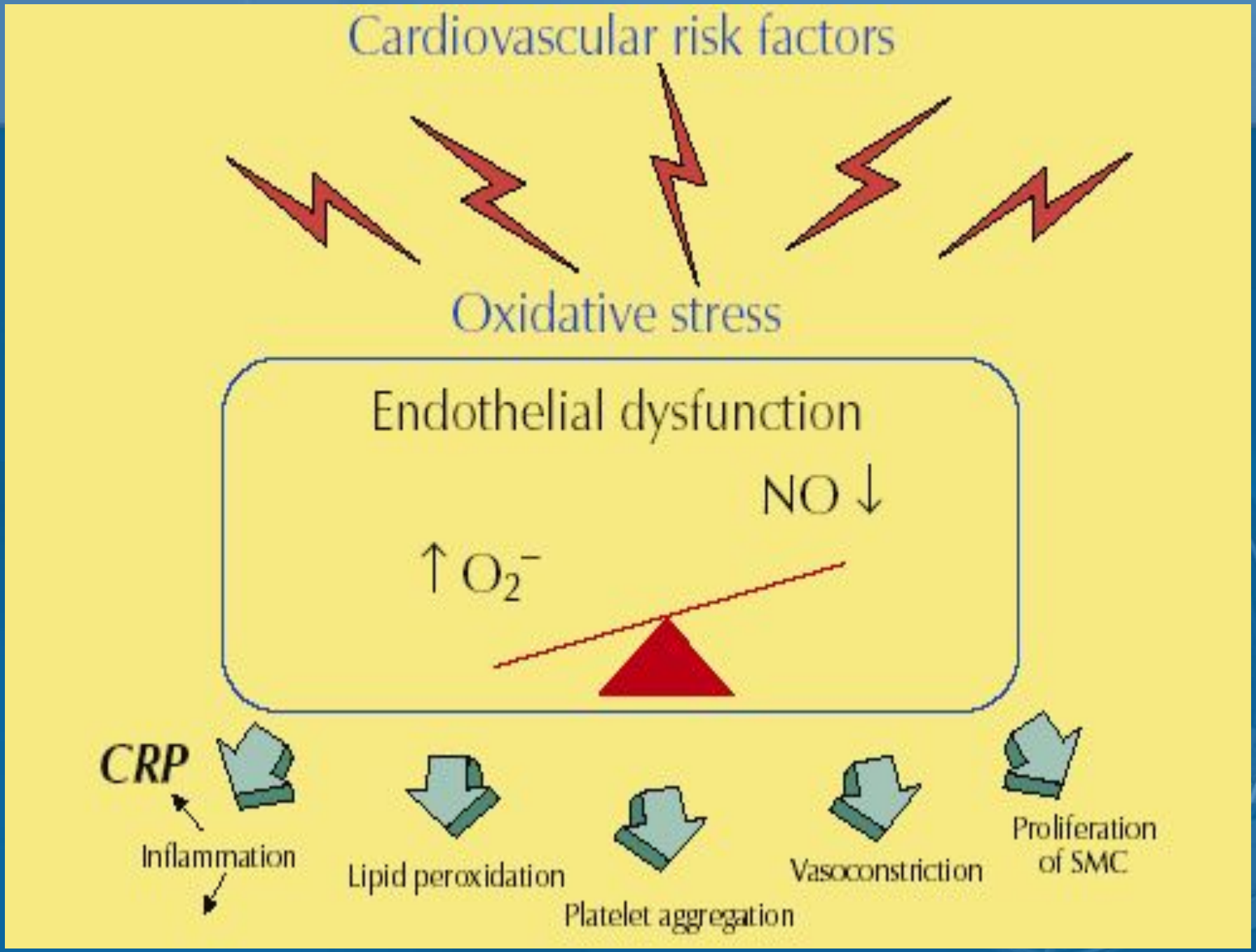
Особенности сосудов головного мозга

- В головном мозге находятся самые мелкие капилляры;
- Внутримозговые сосуды имеют более тонкий эндотелий с большим числом пиноцитозных пузырьков и транспортных систем, что указывает на их большую проницаемость, которая возрастает по мере «продвижения» от мягкой мозговой оболочки к паренхиме головного мозга;
- Структура эндотелиоцитов церебральных вен (многочисленные микроворсы на поверхности клеток, везикулы и вакуоли) так же указывает на их высокую транспортную способность, преимущественно в отношении воды;

Особенности сосудов головного мозга



Морфологическим субстратом гематоэнцефалического барьера в первую очередь являются эндотелиальные клетки мозговых капилляров, которые имеют ряд особенностей: эндотелий церебральных капилляров отличается наличием уплотненные межклеточные контакты, мелкие интрацелюлярные поры, большее количество митохондрий и концентрацию окислительных ферментов , обеспечивающих активный двухсторонний транспорт веществ между нейрональной тканью и кровью


Cardiovascular risk factors
Oxidative stress
Endothelial dysfunction
NO ↓
↑ O_2^-
CRP
Inflammation
Lipid peroxidation
Platelet aggregation
Vasoconstriction
Proliferation of SMC

Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Констрикторы	*Дилататоры*
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI_2)
Тромбоксан A_2	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	*Антитромбогенные*
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простациклин (PGI_2)
Ангиотензин-IV	
Эндотелин-I	

Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	*Ингибиторы*
Эндотелин- I	Оксид азота
Ангиотензин-II	Простациклин (PGI_2)
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	*Ингибиторы*
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	

Значение ЭД в неврологии

- Структурно-функциональные изменения стенки сосудов при артериальной гипертензии, в том числе их ремоделирование, эндотелиальная дисфункция, секреция вазоконстрикторов, **нарушают аутрегуляцию мозгового кровотока** и повышают вероятность ишемического повреждения головного мозга.

- При аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии отмечено повышение уровня эндотелина-1 в плазме крови (Msaoka H., Suzuki R., Hirata Y. et.al. Raised plasma endothelin in aneurismal subarachnoid hemorrhage // Lancet.-1989.-V.2.-P.1402.).

- Наблюдается изменение уровня эндотелина-1 у больных кардиоэмболически инсультом на фоне сопутствующее хронической недостаточности кровообращения (Дубенко О.Е. и соавт., 1999).

Значение ЭД в неврологии

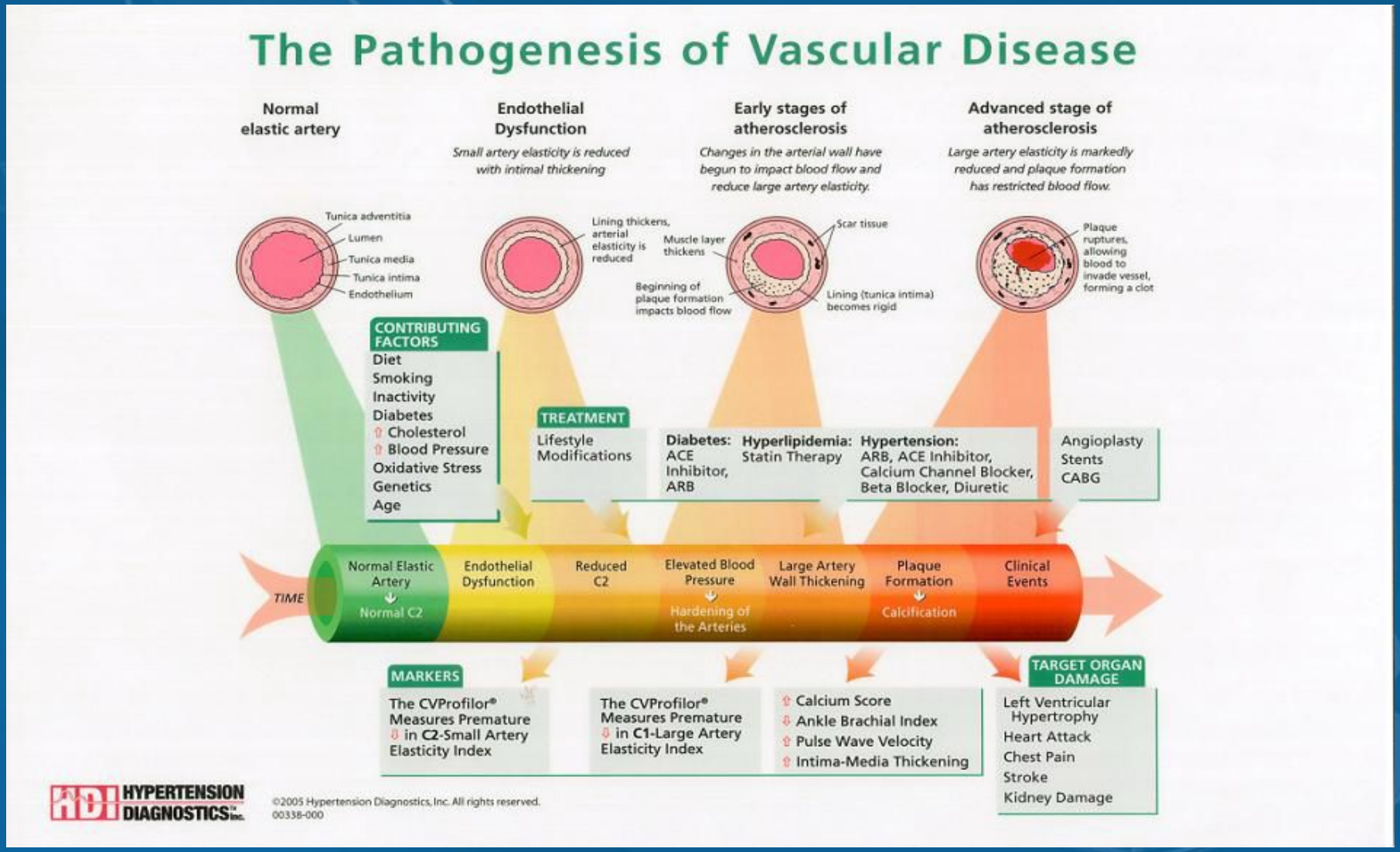
- Установлено повреждение эндотелия капилляров, сосудов мелкого и среднего калибра головного мозга и капилляров периферической нервной системы при рассеянном склерозе, что свидетельствует о системном сосудистом синдроме.
- По мнению ряда авторов, повышение плазменной концентрации эндотелина-1 является маркером острого церебрального инфаркта (Encabo A., Ferrer M., Marin Y. et.al. vasoconstrictive responses elicited by endotelin in bovine cerebral arteries // Clin. Pharmacol.-1992.-V.23,#1.-P.263-267).

Значение ЭД в неврологии

- Одним из патогенетических механизмов повреждения и гибели нейронов при острой церебральной ишемии является свободнорадикальный путь (Jesberger J.A. Oxygen free radicals and brain dysfunction // Int. J. Neurosci.-1992.-#57.-P.1-17.).

- Одним из неспецифических механизмов активации свободнорадикального окисления в мозге является повышенная продукция важного радикального соединения – оксида азота при активации индуцибельной NO-синтазы и увеличеснии продукции цитокинов.

Патогенез сосудистых заболеваний



Механизм ЭД

- нарушением экспрессии или транскрипции eNOS
- снижением доступности запасов L-аргинина для эндотелиальной NOS
- ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов
- комбинация механизмов.

Эндотелийзависимые механизмы L–аргинина:

- восстанавливает эндотелийзависимую вазодилатацию при атеросклерозе.
- - стимулирует синтез оксида азота;
- - уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию;
- - уменьшает агрегацию тромбоцитов;
- - увеличивает элластичнсоть артерий;
- уменьшает уровень эндотелина в крови;

L–аргинин (Тивортин)

- способствует улучшению настроения, повышению активности, инициативности и выносливости за счет стимуляции продукции соматотропного гормона гипофиза

- активирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, увеличивает число и функциональную активность Т-хелперов

Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // Lancet.-1991.-#338.-P.1546-1550.)
(Crager M.A., Gallagher S.j., Girerd X.J. et.al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemichumans // J.Clin.Invest.-1992.-#90.-P.1242-1253.)

Основные направления терапии ЭД

– «Специфическое" воздействие, направленное на улучшение синтеза NO - Тивортин
– Коррекция факторов риска ЭД:

- Отказ от курения
- Диета
- Гипотензивная терапия
- Антиоксиданты (витамины Е, С)
- Физические нагрузки (умеренные и регулярные)
- Контроль гликемии у больных с сахарным диабетом
- Нормализация липидного профиля крови

Коррекция эндотелиальной дисфункции при ССЗ (атеросклерозе) должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ, а также жестким критерием оценки их эффективности.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ЭД

- Негативные последствия данного патологического состояния приводят к нарушению сосудодвигательной функции, пролиферации сосудистой стенки (на уровне меди), изменению структуры и числа эндотелиоцитов, приобретению внутренней поверхности сосудистой стенки адгезивных свойств, увеличеснию ее проницаемости для провоспалительных агентов, модуляции циркулирующих в крови тромбоцитов и гемостатических факторов по пути тромбооразования, что в итоге приводит к макро и микроциркуляторному дисбалансу.