

Эндотелиальная дисфункция в неврологии

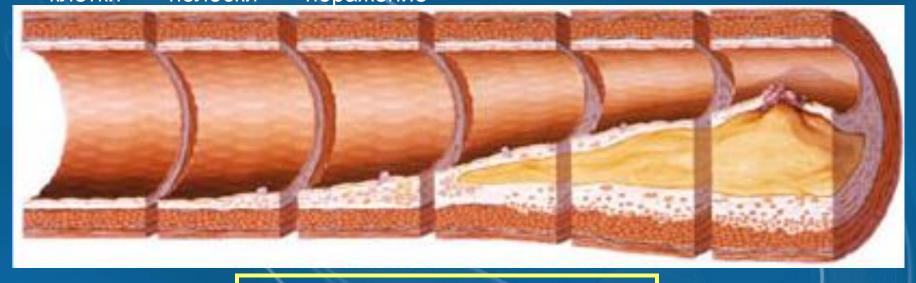
Каф. неврологии №1 НМАПО им. П.Л.Шупика Проф. Головченко Ю.И., Трещинская М.А., Ключникова О.А.

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 Жировые Промежуточное Фиброзная Разрыв клетки полоски поражение Атерома бляшка бляшки



Дисфункция эндотелия

С первых десятилетий

С 30 лет

С 40 лет

Рост за счет накопление липидов

ГМК и коллаген

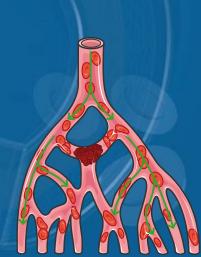
Тромбоз, гематома



• Коронарогенные заболевания сердца;

• Ишемический инсульт или ТИА;

• Заболевания периферических артерий;





Факторы риска инсульта

Немодифицируемые: Модифицируемые:

- возраст
- пол
- семейный анамнез
- этническая принадлежность.

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

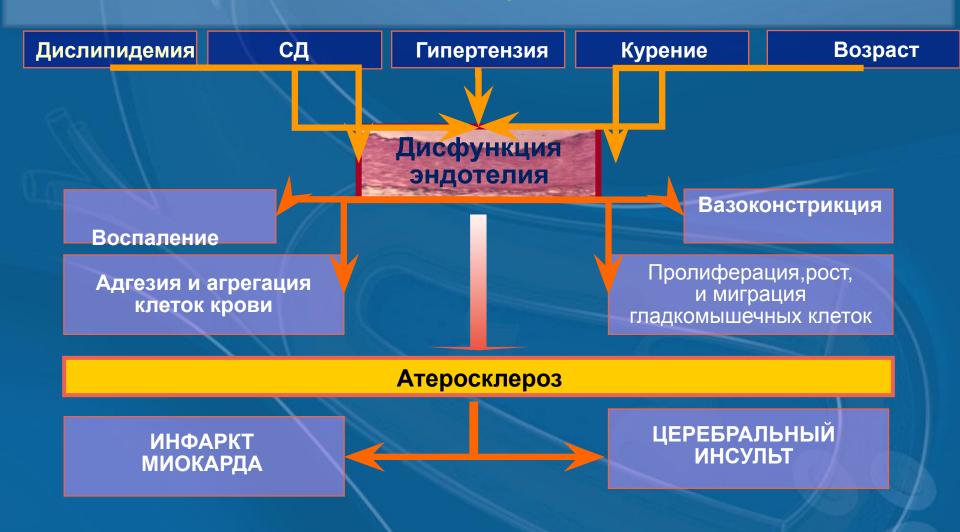
Основные факторы риска АС:

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

Факторы риска эндотелиальной дисфункции

- Курение
- Дислипидемия
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия

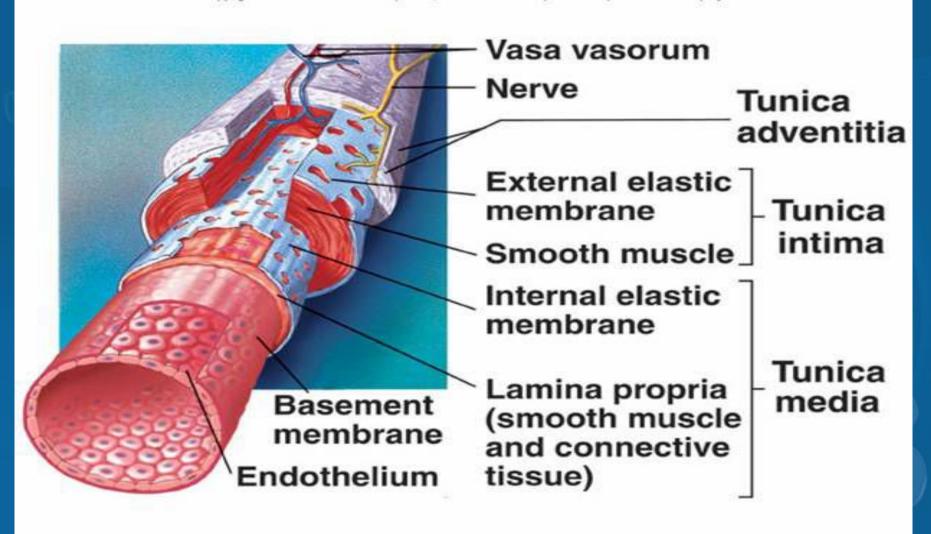
Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний



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

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



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.

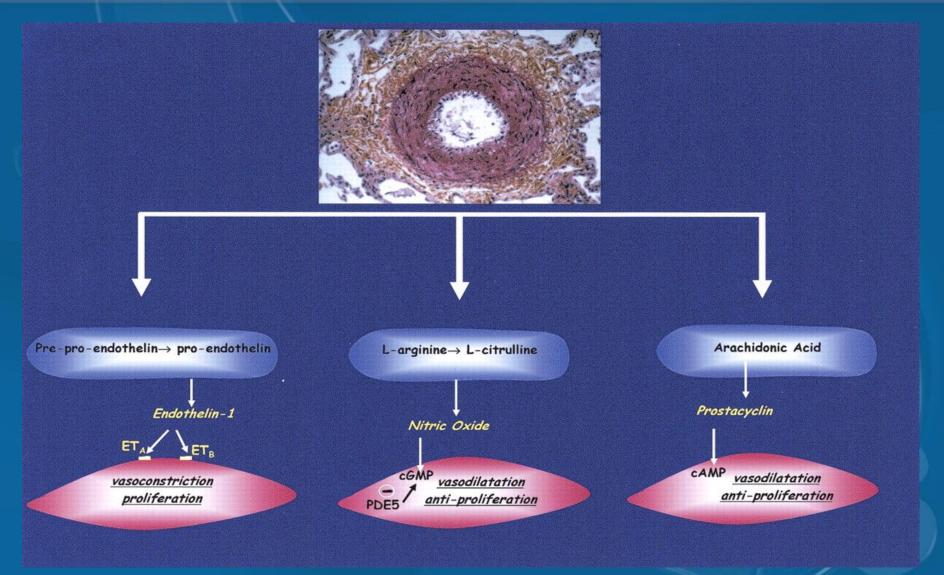
Оксид азота

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

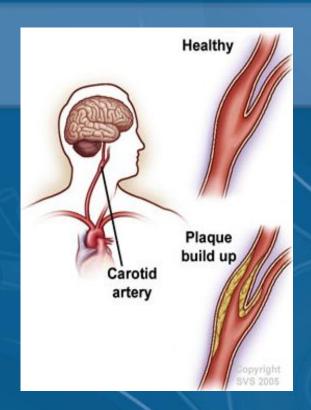
Эффекты NO

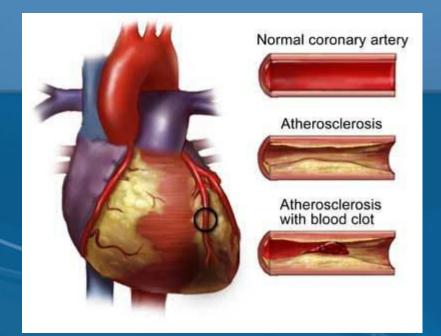
- - NO обеспечивает вазодилатацию
- - NO оказывает антитромботическое действие, так как ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию (через простациклин)
- - NO тормозит клеточную пролиферацию и за счет этого оказывает антиатеросклеротическое 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.

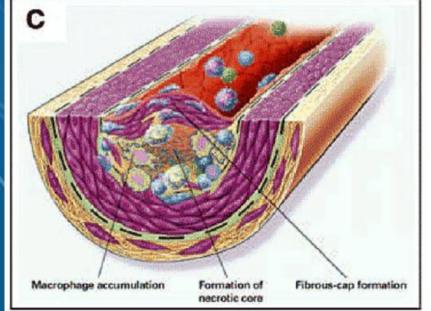
Преобладание сосудорасширяющих импульсов



- 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.







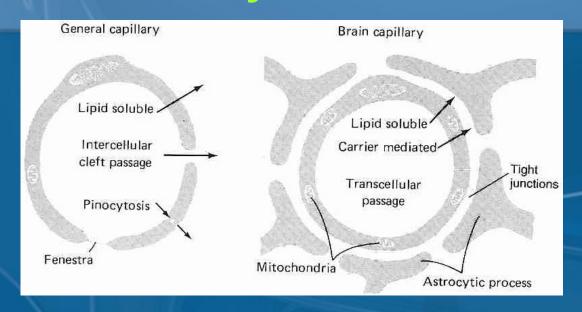
Различия функций эндотелиоцитов в зависимости от расположения

- 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.

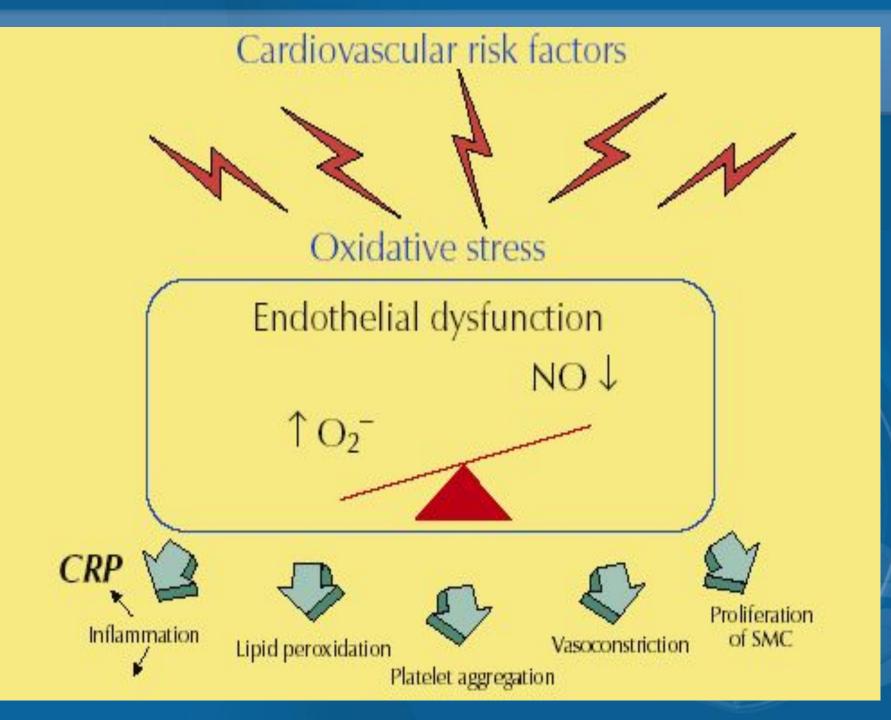
Особенности сосудов головного мозга

- 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



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 А 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-І	

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).

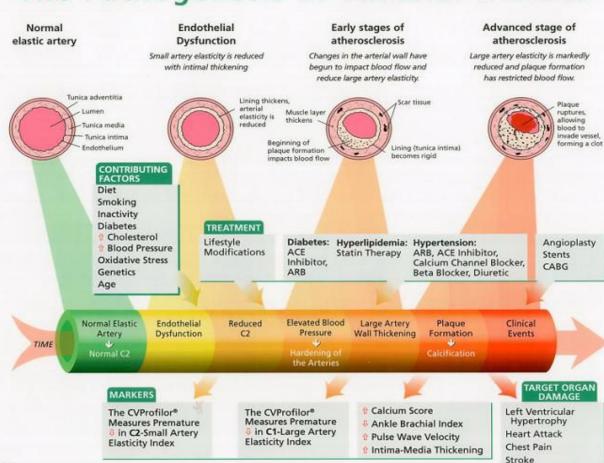
Значение ЭД в неврологии

• 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.).

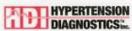
• Одним из неспецифических механизмов активации свободнорадикального окисления в мозге является повышенная продукция важного радикального соединения — оксида азота при активации индуцибельной NO-синтазы и увеличеснии продукции цитокинов.

Патогенез сосудистых заболеваний

The Pathogenesis of Vascular Disease



Kidney Damage



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 Тхелперов

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.