

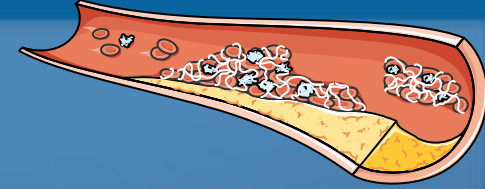


Эндотелиальная дисфункция в неврологии

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

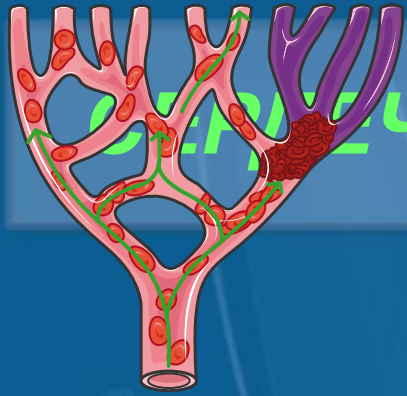
С 30 лет

С 40 лет

Рост за счет накопление липидов

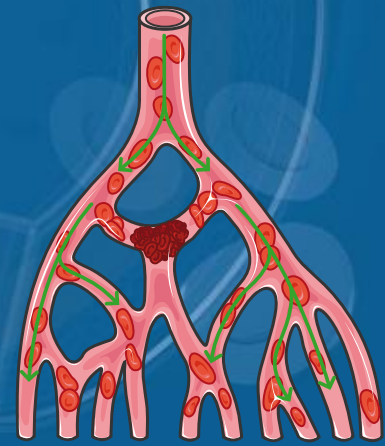
ГМК и
коллаген

Тромбоз,
гематома



СТРУКТУРНО-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

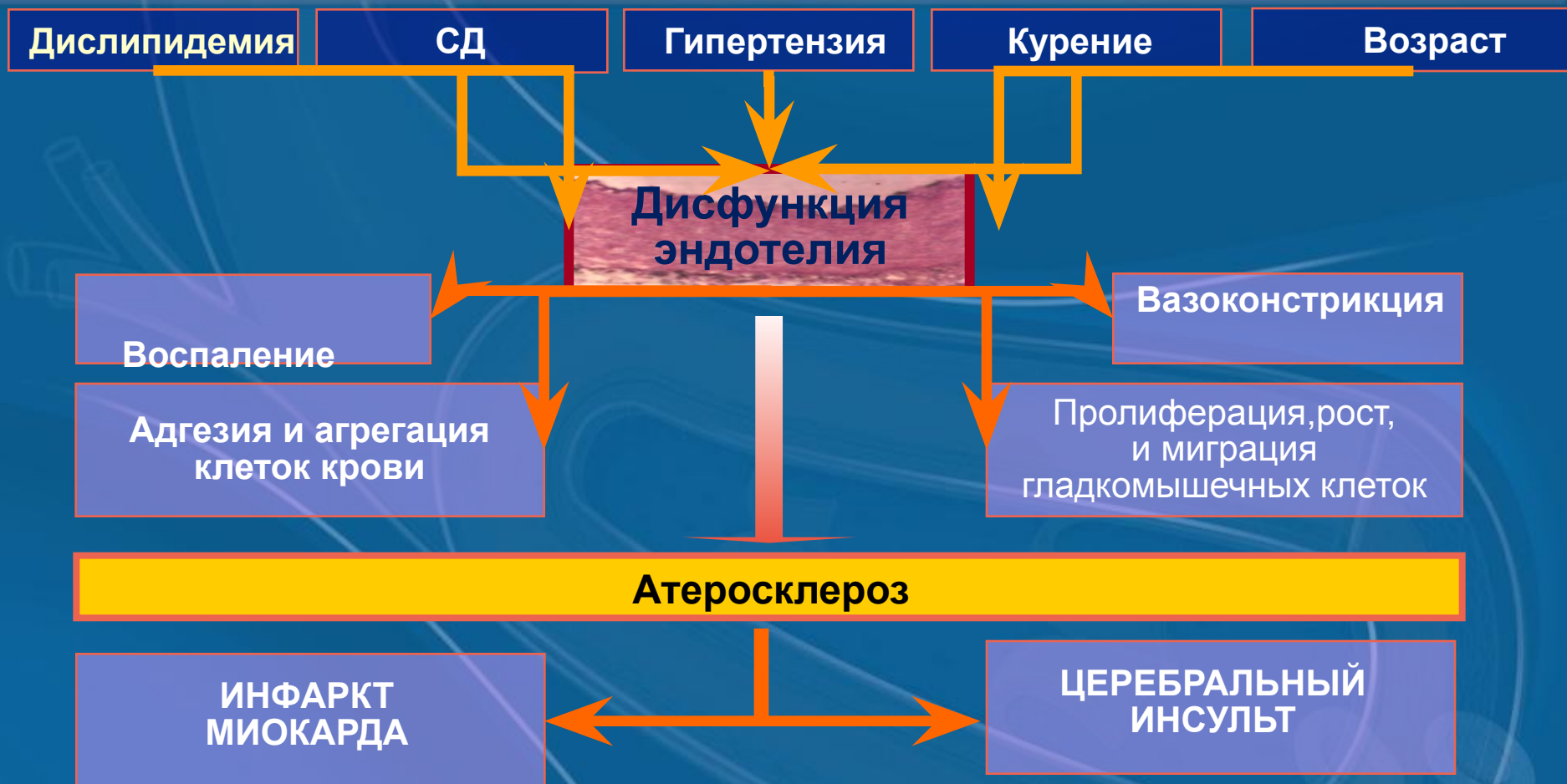
Основные факторы риска АС:

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

Факторы риска эндотелиальной дисфункции

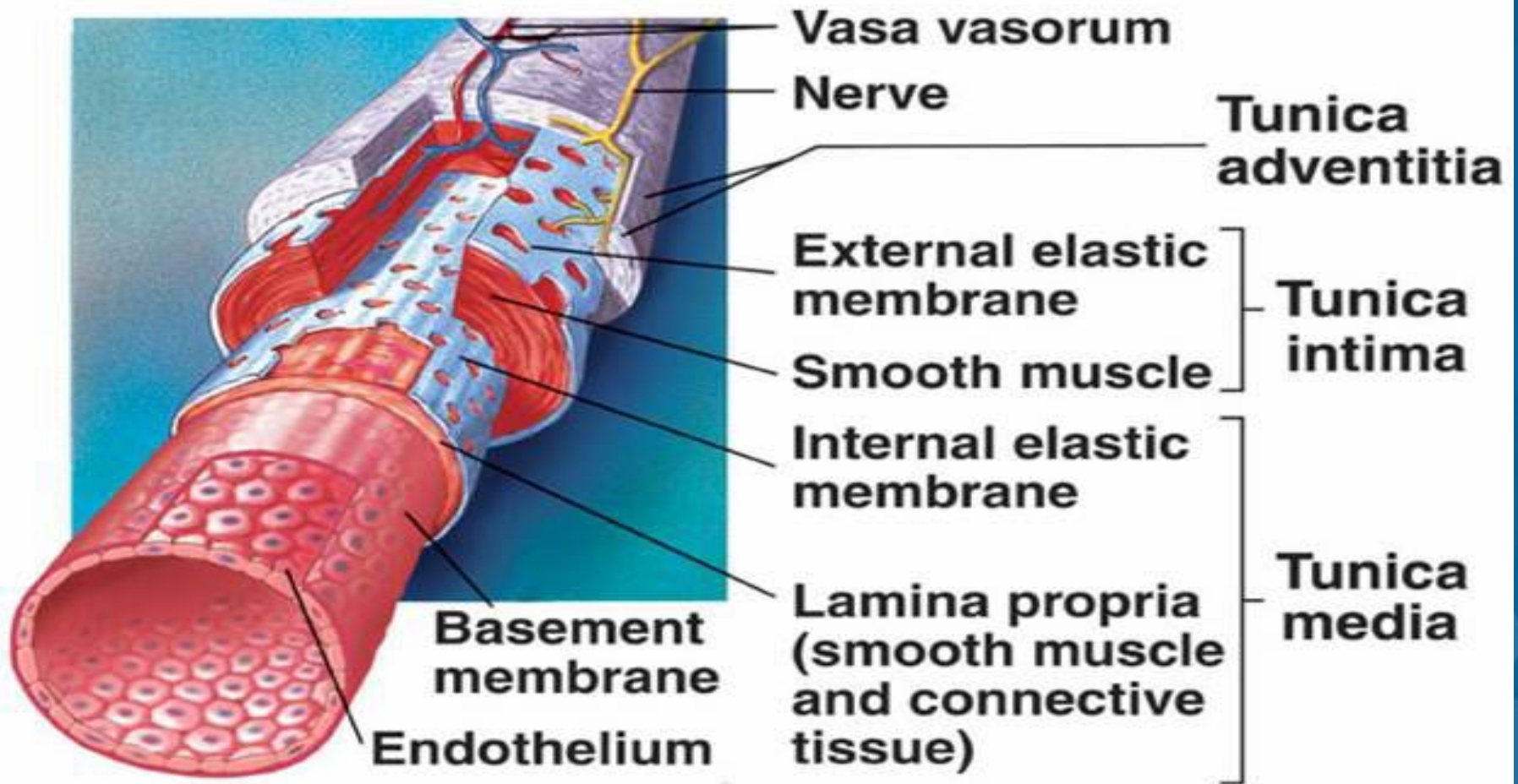
- Курение
- Дислипидемия
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний



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.

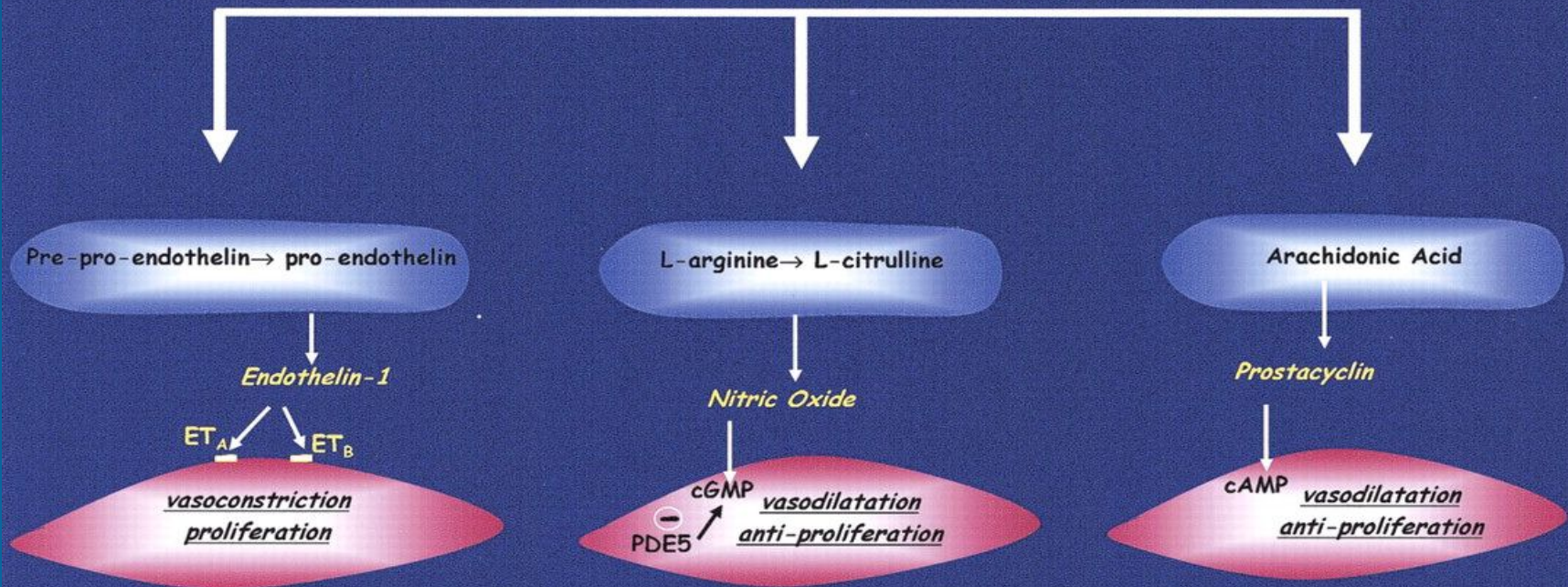
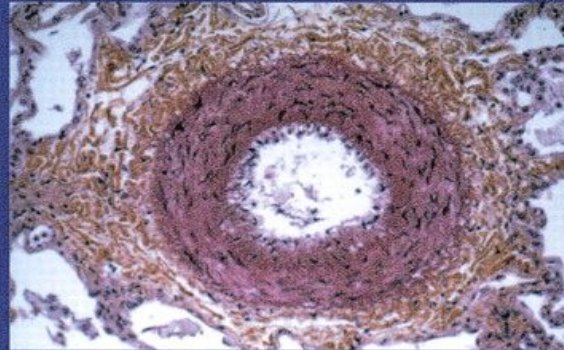
Оксид азота

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

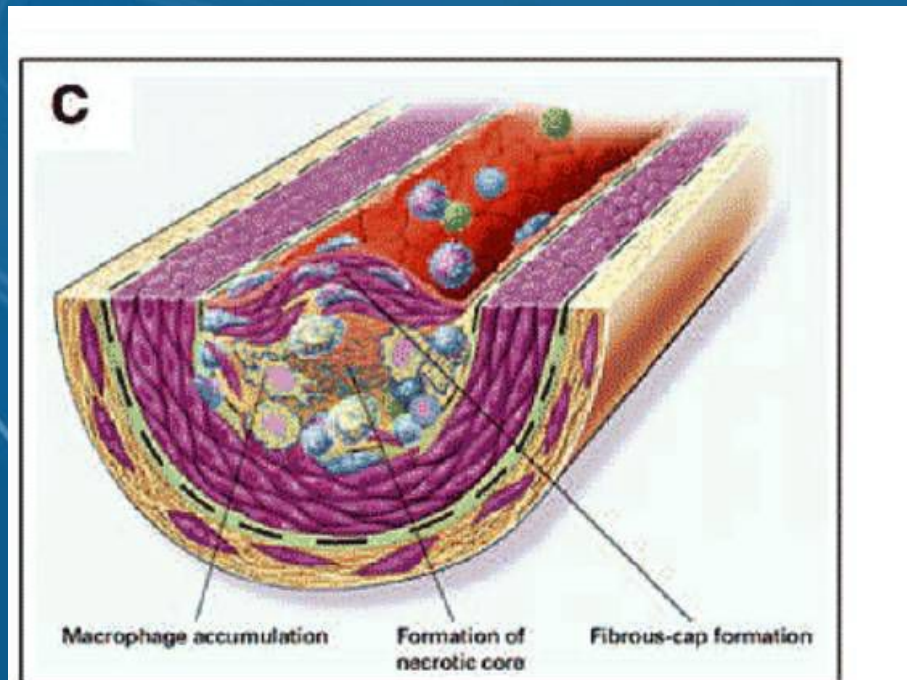
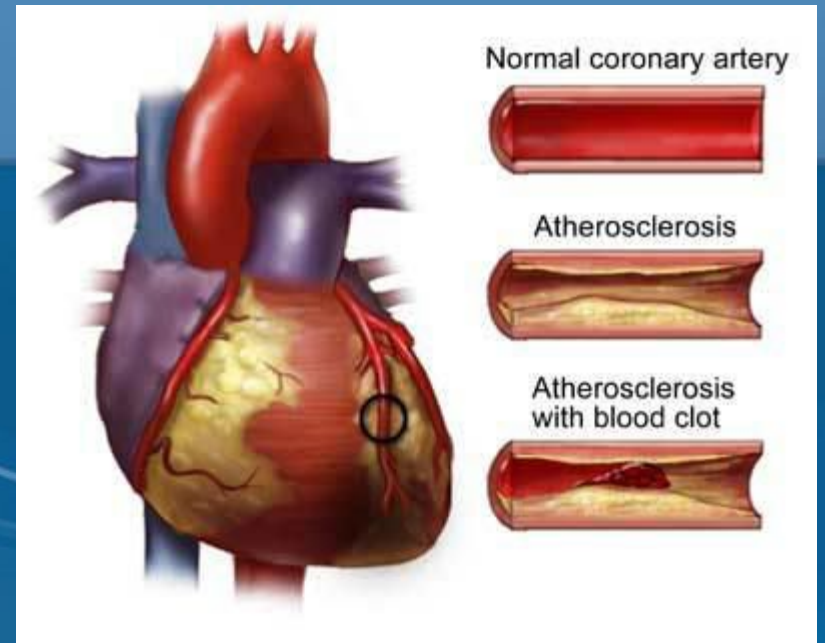
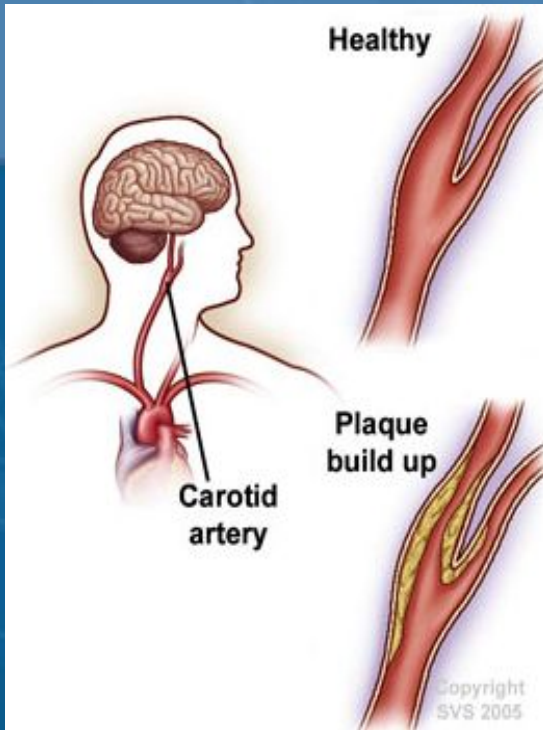
Эффекты NO

- - NO обеспечивает вазодилатацию
- - NO оказывает **антитромботическое действие**, так как ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, **препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию (через простаглицлин)**
- - 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, трансммиттеров.
- Соответственно патологические явления также избирательно развиваются в популяциях сосудистых и капиллярных клеток: они неодинаково чувствительны к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и др.



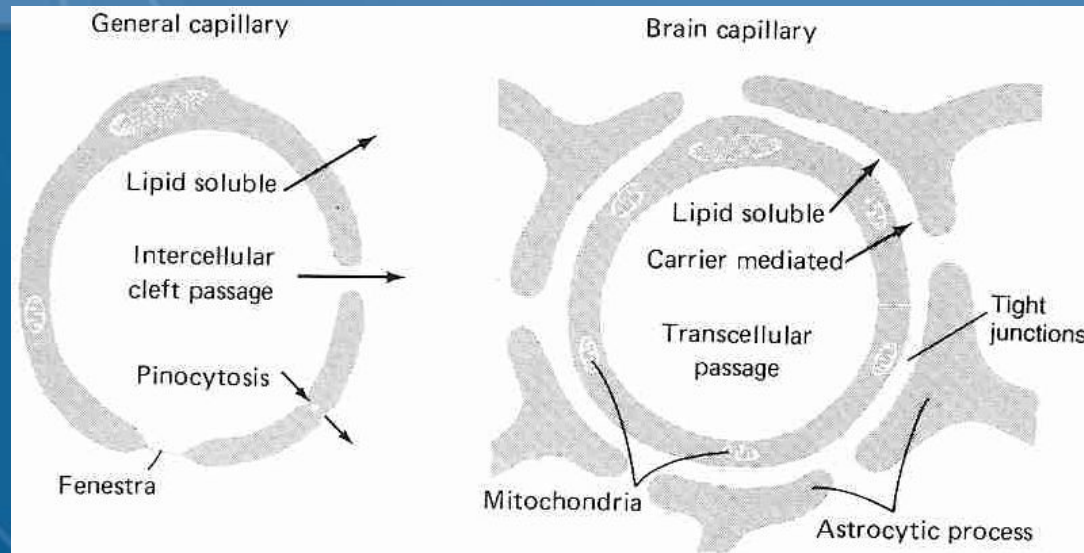
Различия функций эндотелиоцитов в зависимости от расположения

- 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 интрацеллюлярные поры, большее количество митохондрий и концентрацию окислительных ферментов, обеспечивающих активный двухсторонний транспорт веществ между нейрональной тканью и кровью

Cardiovascular risk factors



Endothelial dysfunction

NO ↓

↑ O₂⁻



CRP

Inflammation

Lipid peroxidation

Platelet aggregation

Vasoconstriction

Proliferation of SMC

Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов

<i>Констрикторы</i>	<i>Дилататоры</i>
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI ₂)
Тромбоксан A ₂	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)

Факторы гемостаза

<i>Протромбогенные</i>	<i>Антитромбогенные</i>
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

Простаглицлин (PGI_2)

Супероксидные радикалы

C-натриуретический пептид

Факторы, влияющие на воспаление

Стимуляторы

Ингибиторы

Фактор некроза опухоли ($TNF-\alpha$)

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 ауторегуляцию 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

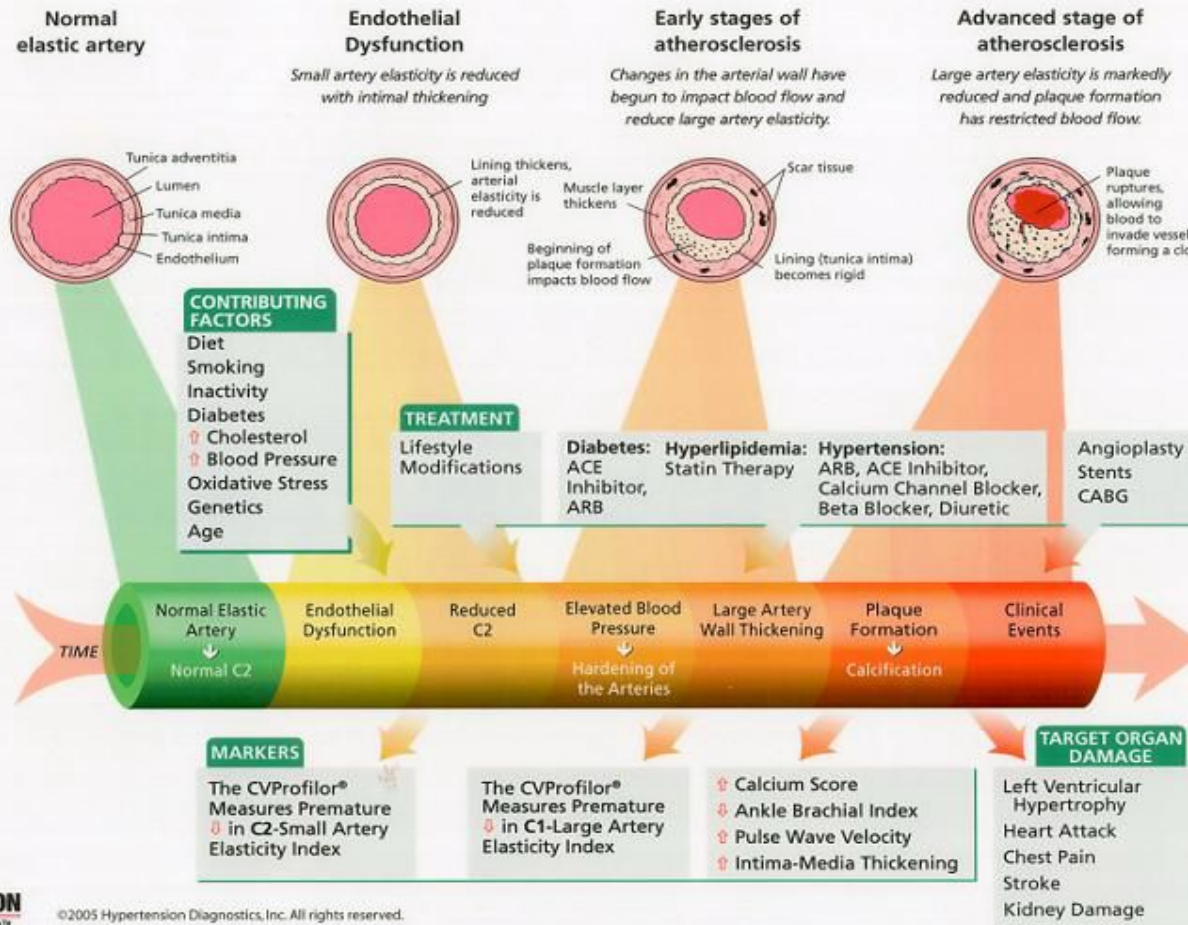
- Установлено повреждение эндотелия капилляров, сосудов мелкого и среднего калибра головного мозга и капилляров периферической нервной системы при **рассеянном склерозе**, что свидетельствует о системном сосудистом синдроме.
- По мнению ряда авторов, повышение плазменной концентрации эндотелина-1 является **маркером острого церебрального инфаркта** (Encabo A., Ferrer M., Marin Y. et.al. vasoconstrictive responses elicited by endothelin 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 увеличении продукции цитокинов.

Патогенез сосудистых заболеваний

The Pathogenesis of Vascular Disease



Механизм ЭД

- нарушением экспрессии или транскрипции eNOS
- снижением доступности запасов L-аргинаина 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 эластичность 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

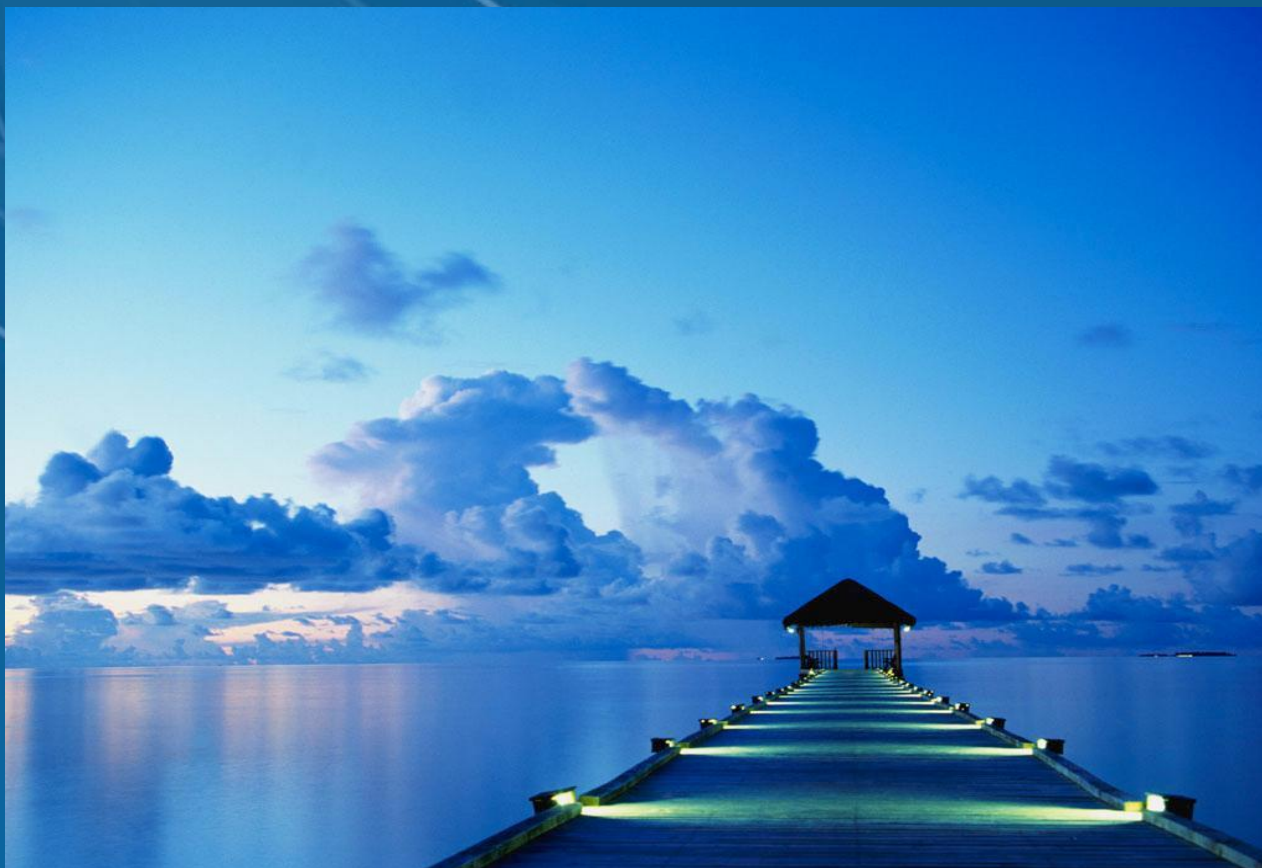
Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // Lancet.-1991.-#338.-P.1546-1550.)
(Crager M.A., Gallagher S.j., Girerd X.J. et.al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilatation 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 E, C)
 - 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, увеличению ее проницаемости для провоспалительных агентов, модуляции циркулирующих в крови тромбоцитов и гемостатических факторов по пути тромбообразования, что в итоге приводит к макро и микроциркуляторному дисбалансу.