

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.Е. Запругаева, Э.С. Мач
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В настоящее время достигнуты существенные успехи в изучении сосудистой патологии при ревматических заболеваниях (РЗ). Поражение сосудистой стенки связывают с воспалением иммунного и не иммунного генеза (васкулит), деструкцией без воспалительного компонента (васкулопатия), атеросклерозом.

Одним из наиболее распространенных РЗ, сопровождающихся васкулитом, является ревматоидный артрит (РА). Нередко ревматоидный васкулит протекает латентно, при этом возможно субклиническое вовлечение внутренних органов в патологический процесс, увеличивающее летальность от сосудистых осложнений. Частота васкулитов при РА составляет 64% по данным биопсии кожи, нарастая по мере увеличения давности болезни (до 1г- 50%, свыше 3-х лет - 80%) [15]. Характер и локализация поражения сосудов зависят от тяжести РА- при системных проявлениях преобладают артериолиты, суставная форма РА сопровождается обычно капилляритами и венулитами. Основное внимание в развитии ревматоидного васкулита уделяют комплементфиксирующим ИК, состоящим из IgM и, особенно, IgG ревматоидных факторов [20].

При системной красной волчанке (СКВ) - не менее ярком представителе системных аутоиммунных заболеваний, морфологические признаки кожного васкулита встречаются у 41% больных [15]. Развитие васкулита при СКВ связывают с локальным отложением в стенках сосудов ИК, содержащих антитела к нативной ДНК. Реже встречается комплементзависимое повреждение сосудов, не связанное с образованием ИК. Его развитие объясняют ИЛ-1 и ФНО-зависимой активацией эндотелия, ведущей к гиперэкспрессии на их мембране молекул адгезии (ICAM-1 и Е-селектин) [20].

Сосудистая патология во многом определяет прогноз, заболеваний, поэтому так важно раннее выявление нарушений микроциркуляции у больных РЗ. Микроциркуляция (МЦ) представляет собой мельчайшую структурно-функциональную единицу системы кровообращения. По нашим данным такие нарушения МЦ, как снижение кожного кровотока, снижение чувствительности к симпатической стимуляции, неравномерность калибра венул, их извилистость, определяются уже на ранних стадиях РА и СКВ, а степень изменений соответствует длительности и активности заболевания.

Существует множество методов изучения состояния МЦ. Такие методики, как офтальмоскопия, микроскопия бульбарной конъюнктивы, кожи, ногтевого ложа, - позволяют оценить структуру и диаметр сосуда, состояние его тонуса, внутри- и внесосудистые изменения (замедление кровотока, сдвиг, стаз, геморагии и др.), но не выявляют особенности регуляции периферического кровотока [4,29].

Оценка тканевого кровотока с помощью окклюзионной плетизмографии, радиоактивных изотопов, флюоресцентной микроангиографии не нашли широкого применения,

т.к. достаточно сложны или требуют дорогостоящей техники.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) позволяет не только определить общий уровень периферической перфузии, но и оценить регуляцию кровотока микроциркуляторного русла, что особенно важно при дифференцированном подборе терапии [7]. ЛДФ основана на регистрации частотной характеристики лазерного луча, отраженного от компонентов крови (в основном эритроцитов), движущихся по направлению луча. Изменение частоты отраженного лазерного излучения (эффект Доплера) прямо пропорционально скорости движения клеток крови в измеряемом объеме ткани [13]. Величина перфузии пропорциональна скорости движения эритроцитов, гематокриту и количеству функционирующих на глубине 1,5 мм капилляров в исследуемом участке кожи [12, 13].

Некоторые авторы указывают, что кожные сосуды способны быстро реагировать на различные раздражители, в основе чего лежат явления вазоконстрикции и вазодилатации, вызываемые сосудодвигательными нервами, особенно в участках с большим количеством артериоловеноулярных анастомозов; там же, где их нет или мало, вазоконстрикция и вазодилатация зависят от состояния базального тонуса сосуда [12].

Важное значение имеют функциональные пробы, вызывающие локальный стресс. Так, например, артериальная окклюзия в течение 3-х мин и локальное нагревание вызывают специфическую локальную потребность в кожной перфузии, моделируя сосудистую реакцию на воспаление [11].

На основе анализа исходной доплерограммы и расчета функциональных проб делается заключение о гемодинамическом типе МЦ. К основным гемодинамическим типам относят: нормоциркуляторный (без изменений), гиперемический (при увеличении притока крови в МЦ русло), спастический (снижение притока крови в МЦР за счет спазма приносящих микрососудов), стагический (снижение скорости кровотока и стаз крови на уровне капиллярного звена, свидетельствующее о наличии внутрисосудистых изменений), застойный (застой крови на уровне венул и посткапилляров) [13].

В результате нарушения МЦ развивается тканевая гипоксия. Чувствительность клеток разных органов к гипоксии существенно отличается, наиболее устойчивым является сосудистый эндотелий [4]. В опытах *in vitro* показано, что эндотелиальные клетки переносят аноксию в течение 4 суток без видимых морфологических признаков повреждения [10]. В опытах на культуре эндотелиоцитов было установлено, что острая гипоксия стимулирует появление Р-селектина, являющегося молекулой адгезии для лейкоцитов и тромбоцитов, а также фактора Виллебранда, причем это происходит уже через час после начала гипоксии за счет их высвобождения из телец Weibel-Palade, в которых они депонируются [3]. Стимулируется также синтез тромбоспондина-1, который является одним из регуляторов адгезии тромбоцитов, тормозящим образование тромбоцитарно-эндотелиальных молекул адгезии PECAM-1 [10].

В условиях хронической гипоксии тромборезистентность сменяется выраженным увеличением тромбогенности эндотелия. В связи с нарушением синтеза тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена меняется проницаемость эндотелия, преобладают вазоспастические реакции, что свидетельствует о нарастающей дисфункции эндотелия [4, 5].

Долгие годы эндотелий расценивали лишь как простую полупроницаемую мембрану. Подлинная революция произошла в 1980 г, когда R. Furchgott и J. Zawadzki, опубликовав в журнале "Nature" свою работу, доказали, что вазодилатация, вызванная ацетилхолином, зависит от целостности эндотелия, продуцирующего эндотелийзависимый релаксирующий фактор – оксид азота (NO) [26].

В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы. Установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов [8]. К факторам дилатации, помимо NO, относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простагландин I₂, натрий-уретический пептид С типа, аденомедулин. К факторам констрикции – эндотелин, тромбоксан А₂, простагландин Е₂, эндопероксиды и др [14].

NO не только вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, макрофагальную активность. Снижение его синтеза может быть связано с факторами риска атеросклероза: курением, гиперхолестеринемией, гипертонией, сахарным диабетом, а также снижением уровня эстрогенов у женщин в менопаузе [23, 27]. Оксид азота образуется при участии NO синтазы, содержащейся в эндотелиальных клетках, субстратом для его синтеза является L- аргинин [17]. Имеются два уровня секреции NO – базальный и стимулированный. Базальный уровень NO в нормальных условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови [16].

Стимулированную секрецию NO вызывают такие вещества, как ацетилхолин (АХ) и брадикинин, а также механическая деформация, гипоксия, напряжение сдвига [3].

Под напряжением сдвига на поверхности эндотелия принимают силу, действующую на эндотелий при движении крови; оно определяется вязкостью крови, скоростью кровотока и выраженностью вазоспазма. Благодаря стимулированной секреции NO, сосуд отвечает дилатацией на приток крови. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) в гладкомышечных клетках и тромбоцитах, что обуславливает вазодилатацию, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и тормозит активность тромбоцитов и макрофагов [16].

Эндотелиальный фактор гиперполяризации вызывает открытие калиевых кальцийзависимых каналов в гладких мышцах и выделяется не постоянно, а только под влиянием стимулов: АХ, брадикинина, тромбина, гистамина, АДФ, АТФ. Действие его на сосудистый тонус минимально.

Простагландин и аденомедулин образуются в эндотелиоцитах при воздействии гипоксии, напряжения сдвига, параллельно с NO. За счет активации аденилатциклазы увеличивается содержание цАМФ. Основной эффект связан с ингибированием агрегации тромбоцитов.

Основным антагонистом NO является группа эндотелинов. Этот мощный вазоконстриктор обладает также выраженной митогенной активностью в отношении клеток эндотелия и гладкомышечных клеток и способен вызывать экспрессию молекул адгезии.

В физиологических условиях преобладает освобождение релаксирующих факторов, ответственных за адаптацию со-

судистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам. Равновесие между вазодилатацией и вазоконстрикцией определяют как нормальное функциональное состояние эндотелия [5].

При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующий фактор уменьшается, а образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия [5].

Для определения состояния функции эндотелия в клинике используются три основных методики: коронарная ангиография, окклюзионная плетизмография и ультразвуковое исследование изменения диаметра плечевой артерии. Методики основаны на определении сосудодвигательной функции эндотелия путем измерения диаметра сосуда и/или кровотока в нем в ответ на фармакологические или механические стимулы [27,28]. К фармакологическим стимулам относится АХ [27], а к механическим – временная окклюзия сосуда с измерением его реакции на реактивную гиперемию [21, 28].

Коронарография – дорогостоящая и не всегда доступная методика, особенно для наблюдения за изменением функции эндотелия в ответ на проводимую терапию. Поэтому все большее распространение получают неинвазивные методики.

Все чаще используется предложенный в 1992 г. D.S. Gelemaier метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения. В основе метода лежит изменение диаметра плечевой артерии в ответ на механическую стимуляцию (постокклюзионное повышение скорости кровотока), что позволяет достаточно точно судить о состоянии эндотелийзависимой вазодилатации [21]. Нормальной реакцией принято считать расширение плечевой артерии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция свидетельствуют о дисфункции эндотелия [8].

Во многих исследованиях прослеживается тесная связь между дисфункцией эндотелия коронарных и периферических сосудов у больных ИБС, сахарным диабетом, атеросклерозом [3, 16, 32], что позволяет использовать плечевую артерию в качестве модели функционального состояния эндотелия.

Данная методика позволила выявить дисфункцию эндотелия при таких заболеваниях, как ИМ, ИБС, АГ, сахарный диабет, т.е. эндотелий стал новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Многими исследователями отмечено участие фактора Виллебранда (ФВ) и его антигена (ФВ:Аг) в развитии сосудистой патологии при РЗ. Известно, что ФВ участвует в адгезии тромбоцитов к субэндотелию в зоне сосудистого повреждения, усиливает агрегацию тромбоцитов. ФВ:Аг не только синтезируется эндотелием, но и депонируется в нем, высвобождаясь при повреждении клетки [1, 2]. ФВ:Аг также обладает высокой функциональной активностью в отношении связывания с мембранными рецепторами неактивированных тромбоцитов и молодых эритроцитов, что ведет к формированию тромбов в микрососудах, усугубляя уже имеющиеся нарушения реологии крови. Отмечено достоверное повышение уровня ФВ: Аг при РА, протекающего с кожным васкулитом, признаками системности; у больных СКВ с волчаночным нефритом, АФС, "бабочкой"; тем самым он выступает в качестве маркера тяжелых сосудистых нарушений при этих РЗ.

Таким образом, не вызывает сомнений факт участия эндотелия и влияния его функционального состояния на развитие сосудистой патологии при целом ряде заболеваний, включая ревматические. Созданы и внедряются в клинику методы изучения и коррекции функции эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Ковалев В.Ю., Гайнутдинов И.К., Насонов Е.Л. Антиген фактора Виллебранда (ФВ:Ag) и антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке. II Всеросс. съезд ревматол. Тез. докл. Тула 16-18 июня 1997; 14-15
2. Баранов А.А., Артеменко Н.В., Сизякина Л.П., Насонов Е.Л. ФВ:Ag при ревматоидном артрите. Там же, 9
3. Баранов А.А. Клинико-иммунологические аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях. Дисс. дмн, Ярославль, 1998, 226
4. Власов Т.Д. Системные изменения функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла при ИБС. Дисс. дмн, 2001, 234
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Русс. мед. журн., 2002, т. 10, 1, 11-15
6. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер. архив, 1997, 6, 75-78
7. Козлов В.И.: Современные тенденции развития лазер-доплер флоуметрии в оценке микроциркуляции крови. I Всеросс. симпозиум "Применение ЛДФ в медицинской практике". М., 1996, 3-12
8. Коломиец И.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение. Военн.мед. журнал, 2001, 5, 29-35
9. Лобанок Л.М., Лукина Л.С. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты. Мед. новости, 1999, 4, 21-23
10. Манухина Е.Б., Лапшин А.В. Функциональное состояние эндотелия и продукция NO в организме крыс, адаптированных к периодической гипоксии. Бюлл. эксперимент. биол. мед., 1995, 11, 495-498
11. Марущинкевич Г.И., Ким В.Н., Ковалев Н.А.: Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и их неинвазивная оценка с использованием функциональных проб у лиц с факторами риска развития атеросклероза. Кардиолог., 2000, т. 40, 12, 56-58
12. Мач Э.С. ЛДФ в оценке микроциркуляции в условиях клиники. I Всеросс. симпозиум "Применение ЛДФ в медицинской практике" М., 1996, 56-64
13. Маколкин В.И. Метод ЛДФ в кардиологии. Пособие для врачей, 1999
14. Петрищев Н.М., Власов Т.Д., Дубинина П.В. Дисфункция эндотелия - ключевой фактор нарушения микроциркуляции. Вест. ВМА, 1999, 2, 41-42
15. Раденска-Лоповок С.Г. Клинико-морфологическая характеристика микроциркуляторного русла при некоторых ревматических заболеваниях. Дисс. дмн, М., 2001, 214
16. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кремл. мед. 1999, 2, 51-54
17. Шебеко В.И., Родионов Ю.А. L-аргинин и дисфункция эндотелия при атеросклерозе. Мед. новости, 1999, 6, 14-17
18. Шебеко В.И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента. Иммунол., аллергол., инфектол., 2000, 1, 14-25
19. Albrecht H.P., Hiller D., Muck-Weymann M. et al. Dynamic function tests for detection of physiologic and pathophysiologic reactions in cutaneous microcirculation. Hautfzrt, 1995, 46, 7, 455-461
20. Bacon P.A., Luqmani R.A., Scott D.G. Rheumatoid vasculitis. in "The vasculitis". Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T. London 1996, 267-276
21. Celermajer D.S. Endothelial function: Does it matter? Is it reversible? J. Am. Coll. Cardiol., 1997, 30, 325-333
22. Chang P.S. Endothelial function and antihypertensive treatment. Cardiovascular. Research, 1999, 41, 19-20
23. Cullen P., Schult T., Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risc. Eur. Heart. J., 1998, 19, 1632-1641
24. Cohen, R.A. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете.; Диабетогрфия, 1997, 5, 14-18
25. Drenard C., Villa A.R., Reyes E. et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1997, 6, 235-242
26. Furchgott R.F., Zavadzi J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, 1980, 288, 373-383
27. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilatation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 1996, 78, 1210-1214
28. Mannion T.C., Vita J.A., Keaney J.F. et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. Vasc. Med., 1998, 3(4), 263-7
29. Polunin G.S., Smirennia E.V. State of microcirculation in the bulbar conjunctiva in retinal thrombosis patient with hypertension and diabetes melitus. Vestn. Ophthalmol., 1996, 112, 1, 37-43
30. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M.: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation, 2000, 101, 1899-1906
31. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation, 2000, 101, 948-954
32. Vogel R.A., Corretti M.C., Plotnick G.D. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risc factors. Clin. Cardiol., 2000, 23, 571-575.

Поступила 20.04.03