

УДК 616-004

УЧАСТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Балтаева Л.И., Поспелова Ю.С.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: baltaeva.lilia2013@yandex.ru*

Пермский край относится к регионам с высокой заболеваемостью рассеянным склерозом (РС). Это заболевание хроническое, то есть неизлечимое. Его можно только замедлить его развитие. Одним из основных факторов, который приводит к прогрессированию РС, является нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Сам ГЭБ состоит из капилляров, на базальной мембране которых имеются эндотелиальные клетки, связанные плотными контактами. Нарушение проницаемости ГЭБ возможно только при повреждении эндотелия. Эндотелиальной дисфункцией называют нарушение функций эндотелия, возможных также при ее повреждении. В данной работе мы рассмотрим эндотелиальную дисфункцию и ее участие в развитии РС для своевременного выявления, снижения инвалидизации и улучшения жизни пациентов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, рассеянный склероз, гематоэнцефалический барьер, демиелинизация нервных волокон.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IS PARTICIPATION IN DEVELOPMENT OF THE MULTIPLE SCLEROSIS

Baltaeva L.I., Pospelova J.S.

*«Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: baltaeva.lilia2013@yandex.ru*

Perm region concerns to the regions with a high level of disease of multiple sclerosis. This disease is chronic, that means incurable. Its development can be slow down only. One of the main factors, which leads to the progressing of multiple sclerosis, is the breach of penetration of the blood-brain barrier. The blood-brain barrier itself consists of capillars, on the basal membrane of them the endothelial cells there are, connected by tight contacts. The breach of penetration of the blood-brain barrier is able only by the damage mechanism of endothelium. The endothelial dysfunction is the breach of functions of endothelium, which also can be by its damage. In this work we will consider the endothelial dysfunction and its participation in development of the multiple sclerosis for opportune reveal, decrease of invalidness and improvement of patients' life.

Keywords: endothelial dysfunction, multiple sclerosis, blood-brain barrier, demyelination of the nerve fiber.

Эндотелий является однослойным тонким пластом плоских эпителиальных клеток мезенхимального происхождения, который выстилает внутреннюю поверхность сосудов (кровеносных, лимфатических), а также поверхности полостей сердца. Ее основная функция – отделить кровь от более глубоких слоев стенки сосуда (барьерная). Но также эндотелий является крупнейшим паракриновым органом, диффузно рассеянный по организму. [4]

При патологических факторах идет нарушение функций эндотелия, которые проявляются эндотелиальной дисфункцией.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – патологическое состояние, возникающее в результате нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции, приводящее к усиленному тромбообразованию и усилению адгезии лейкоцитов. [4]

Выделяют несколько типовых форм дисфункции эндотелия по определенной функции: адгезионная, гемостатическая, ангиогенная и вазомоторная. [4]

Фазы эндотелиальной дисфункции:

- Повышение секреторной активности эндотелиоцитов – фаза компенсации при увеличении нагрузки на сосудистую стенку;
- Промежуточная фаза – нарушение баланса эндотелиальной секреции;
- Истощение эндотелия – фаза декомпенсации.

Актуальность

ЭД является многогранным процессом и хорошо изучена при сахарном диабете, при гепатитах, при хронических заболеваниях сердца и плацентарной недостаточности.

Работ по роли ЭД в патогенезе РС не так много, как в перечисленных выше.

РС – это мультифакториальное хроническое индивидуальное заболевание, развивается у генетически предрасположенных лиц под воздействием факторов окружающей среды.

Причина заболевания – повреждение миелиновой оболочки нервных волокон вследствие неправильной реакции иммунной систе-

мы на миелин. Из-за длительного разрушения миелина организм не успевает восстановить миелиновый слой. Очаги разрушения миелина беспорядочно разбросаны по проводникам головного и спинного мозга. [2]

Частота встречаемости – в мире насчитывается около 2 млн больных рассеянным склерозом, в России – более 150 тыс. [6] Частота встречаемости у женщин больше чем у мужчин, связано это с большей вероятностью возникновения аутоиммунных заболеваний из-за репродуктивной функции. РС является болезнью молодых людей 20-30 лет, хотя диапазон с 10 до 59 лет. Лечение данного заболевания очень дорогое, лекарства токсичные и высокоспецифичные, а также их надо принимать всю жизнь.

Цель: исследование литературы по ЭД и ее участие в патогенезе РС. Возможно ли использование этих данных для создания новых методов лечения или хоть торможение развития РС?

Этот вопрос изучили в статье «Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор)» авторы Н.Н. Спирина, Н.Н. Спирин и другие соавторы. Статья основана на одной из известных теорий патогенеза РС, которая называется сосудистой. На основе патологоанатомических исследований, согласно которым участки демиелинизации обычно прослеживаются вдоль хода вен, нередко тромбированных, подтверждает эту теорию. А также в толще бляшки РС имеются изменения просвета мелких сосудов с зонами тромбоза и микрогеморрагии. [3] Связь воспалительных бляшек при РС с нарушением циркуляции в мелких сосудах мозга, особенно в венах, подтверждается на высокопольной магнитно-резонансной томографии. Ключевым феноменом для образования бляшки является повышенная экспрессия активационных маркеров, как HLA-DR-молекулы, молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, которые находятся под контролем цитокинов. Установлена также прямая зависимость между высоким уровнем ЛПНП и холестерина, ухудшающий функциональное состояние эндотелия, и объемом очагов РС, что говорит о возможном влиянии дисфункции эндотелия на течение и прогрессирование заболевания.

Эндотелий является инициатором или модулятором многих патологических реакций, в том числе и РС, при неблагоприятных условиях, как нарушение обмена веществ, гипоксия, атеросклероз и т.д. Все эти нарушения связаны с основными функциями эндотелия:

- Высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота, ангиотензин I и II, эндотелин, тромбоксан, простагландин и др.;

- Участие в процессах гемостаза: синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, прокоагулянтов (ингибиторы плазминогена, тромбоксан В2, компоненты VI фактора свертывания крови, фактор Виллебранда) и антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы (антитромбин III, активатор плазминогена);

- Участвует в продукции цитокинов и также являются их мишенью, так проявляются их иммунорегуляторная функция;

- Участвует в ремоделировании сосудов и сохранение анатомического строения (в регуляции роста гладкомышечных клеток, синтез/ингибирование факторов пролиферации);

- Эндотелиальная стенка является иммунологическим звеном в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях;

- Ферментативная активность (экспрессия ангиотензинпревращающего фермента – АПФ);

- Транспортная (осуществление между кровью и тканями двустороннего транспорта веществ).

Имеется 3 основных фактора, которые активируют эндотелий: изменение скорости кровотока; циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны; тромбоцитарные медиаторы. [5]

При нарушении строения или функции эндотелия меняется резко спектр выделяемых им биологических активных веществ. Формируется состояние ЭД.

ЭД – это патологическое состояние эндотелия, которое является механизмом патогенеза артериальной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, СД, ИБС. Его участие в патогенезе РС до сих пор точно не доказано, а также неясно, является ли ЭД первичной или вторичной по отношению к данному заболеванию. [4]

РС относится к группе заболеваний с демиелинизацией нервных волокон.

Факторы, способствующие проявлению иммунных реакций на миелин: вирусы (имеют схожую часть структуры миелина в антигене); повышение проницаемости ГЭБ; питание (избыток насыщенных жирных кислот): городская местность; наличие промышленности: химической, нефтеперерабатывающей, металлургической и т.д.; нехватка микроэлементов; черепно-мозговые травмы. [2]

Обострение РС происходит при активации патологической иммунной реакции.

Клинические проявления РС: зрительные расстройства; нарушение координации движений, походки; головокружение; мышечная слабость рук и ног, уменьшение мышечной силы; изменение чувствительности; нарушение речи (замедление, скандированная речь и т.п.); нарушение глотания; синдром хронической усталости; нарушение функции тазовых органов (частые мочеиспускания, недержание мочи, запоры); иногда сексуальная дисфункция; ухудшение кратковременной памяти и т.д. То есть нет точного эксклюзивного признака РС в клинике, диагноз подтверждается только после диагностики. Методы диагностики: электроэнцефалограмма (определяется скорость проведения импульса по времени); магнитно-резонансная томография (основной, нахождение очагов **демиелинизация**); анализ ликвора (нахождение олигоклональных иммуноглобулинов).

Лечение при обострении включает в себя коррекцию нарушений иммунной системы: прием иммуносупрессоров, гормоны; плазмаферез, метаболическая терапия.

Лечение при ремиссии состоит в удлинении этого периода: иммунорегулирующие препараты; ПИТРС – это препараты, изменяющие течение РС (интерфероны, копаксон); препараты для улучшения обменных процессов моноклональных антител; витаминотерапия и употребление полинасыщенных жирных кислот.

ЭД можно рассматривать как терапевтическую мишень при РС, так как длительная патогенетическая терапия положительно влияет на уменьшение повреждения эндотелия. Свои предположения авторы статьи про ЭД и РС подтвердили клиническими исследованиями в статье «эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции препаратами альфа-липовой кислоты» 2015 г.

В настоящее время для лечения РС используют препараты из группы антиоксидантов, такие как альфа-липоевая кислота и цитофлавин, а также нейротрофиков – церебролизин, которые могут влиять на функцию эндотелия. [3] Акцент направлен в статье на альфа-липоевую кислоту. Исследования, проведенные в статье, доказывают положительный эффект альфа-липоевой кислоты при РС. Положительный эффект проявляется в уменьшении уровня антигена фактора фон Виллебранда, который является высокоспецифичным маркером ЭД. Происходит уменьшение повреждения эндотелия церебральных сосудов, являющегося важнейшей частью ГЭБ.

Вывод

Опираясь на рассмотренные статьи и также результаты клинического исследования в одной статье, выявлена взаимосвязь ЭД в патогенезе РС. С помощью восстановления функций эндотелия можно более длительно сохранять РС в стадии ремиссии. Целесообразно проведение дальнейших исследований для уточнения того, что восстановление эндотелия при помощи тех или иных средств поможет приостановить или даже улучшить течение рассеянного склероза.

Список литературы

1. Антонова Т.В., Романова М.А., Лымарь Ю.В. Маркеры дисфункции эндотелия (VCAM-1, vWF) при хроническом гепатите С. / *Терапевт. арх.* – 2013, № 12: С. 86-89.
2. Байдина Г.В., Грушников Г.Н. Рассеянный склероз. Болезнь и я. Опыт. мед. справочник для всех. – Пермь: РИЦ «Здравствуй»- 2013 – 184 С.
3. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Бойко А.Н. Эндотелиальная дисфункция при рассеянном склерозе и возможности ее коррекции препаратами альфа-липовой кислоты // *Медицинский совет* – 2015, № 18: С.68-72
4. Спирина Н.Н., Спирин Н.Н., Фадеева О.А., Шипова Е.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и эндотелиальная дисфункция (обзор). / *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013.113, 10-2: С. 32-42.
5. Сторожаков Г.И., Федотова Н.М., Верещагина Г.С., Чернякова Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии // *Лечебное дело*, 4.2005: С.58-64.
6. Кудрявцева Е. «Болезнь красивых и талантливых» с А.Н. Бойко // *Огонек*. – № 27 от 13.07.2015, стр. 30