

А.Н. ШИШКИН

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

Санкт-Петербургский государственный
университет

медицинский факультет

Кафедра факультетской терапии

Санкт-Петербург

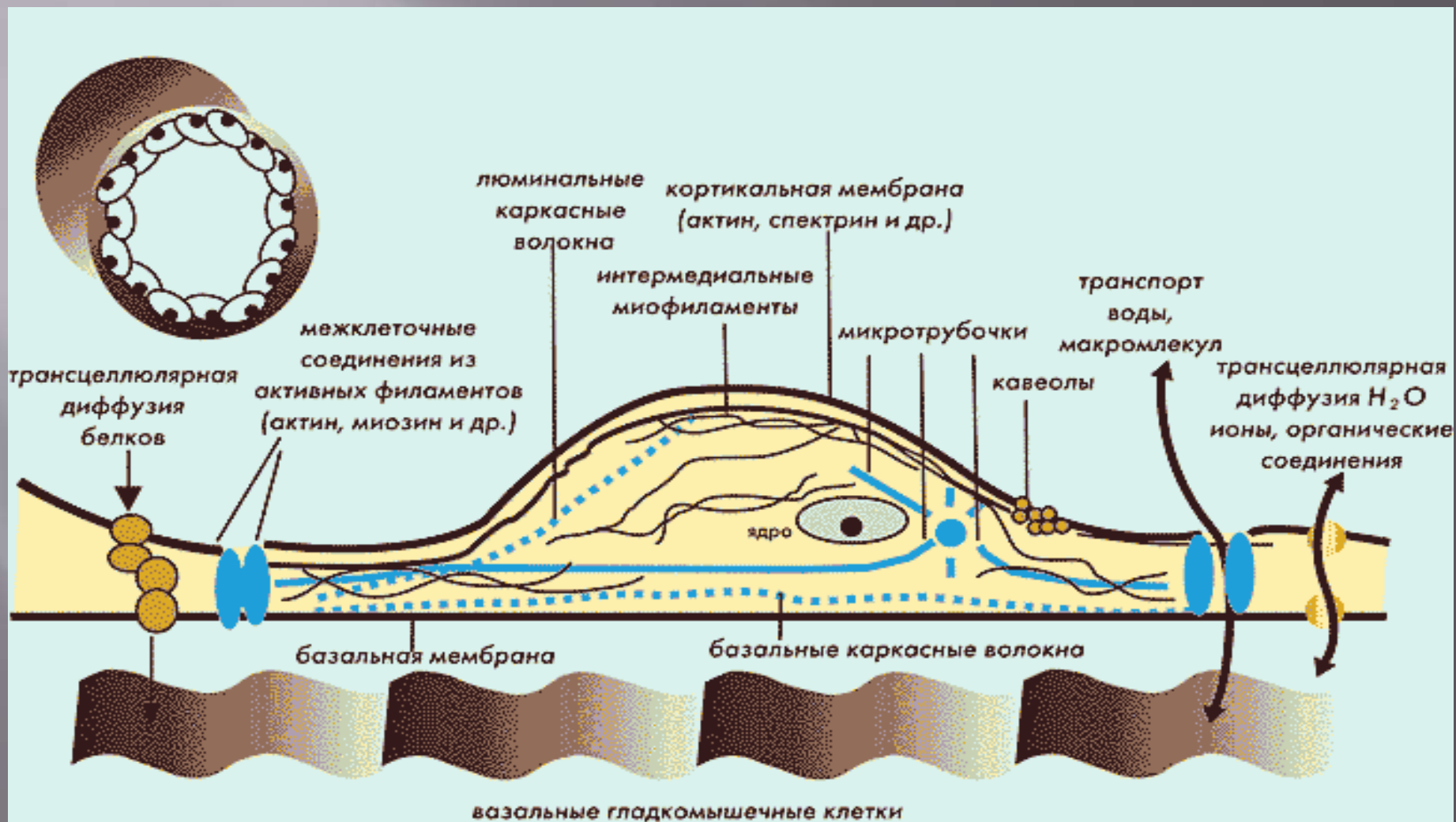
Любой больной может стать «нефрологическим», потому что:

- ▣ *1. прогрессирование многих заболеваний подразумевает вовлечение почек*
- ▣ *2. лечение различной патологии может осложниться поражением почек*
- ▣ *3. хронические болезни способствуют проявлению (обострению) хронических нефропатий, протекавших субклинически.*

ЭНДОТЕЛИЙ

- ▣ Сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций. Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является дисфункция эндотелия, которая может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию.

Поперечный срез сосуда (вверху слева) и микроструктура эндотелиальной клетки.



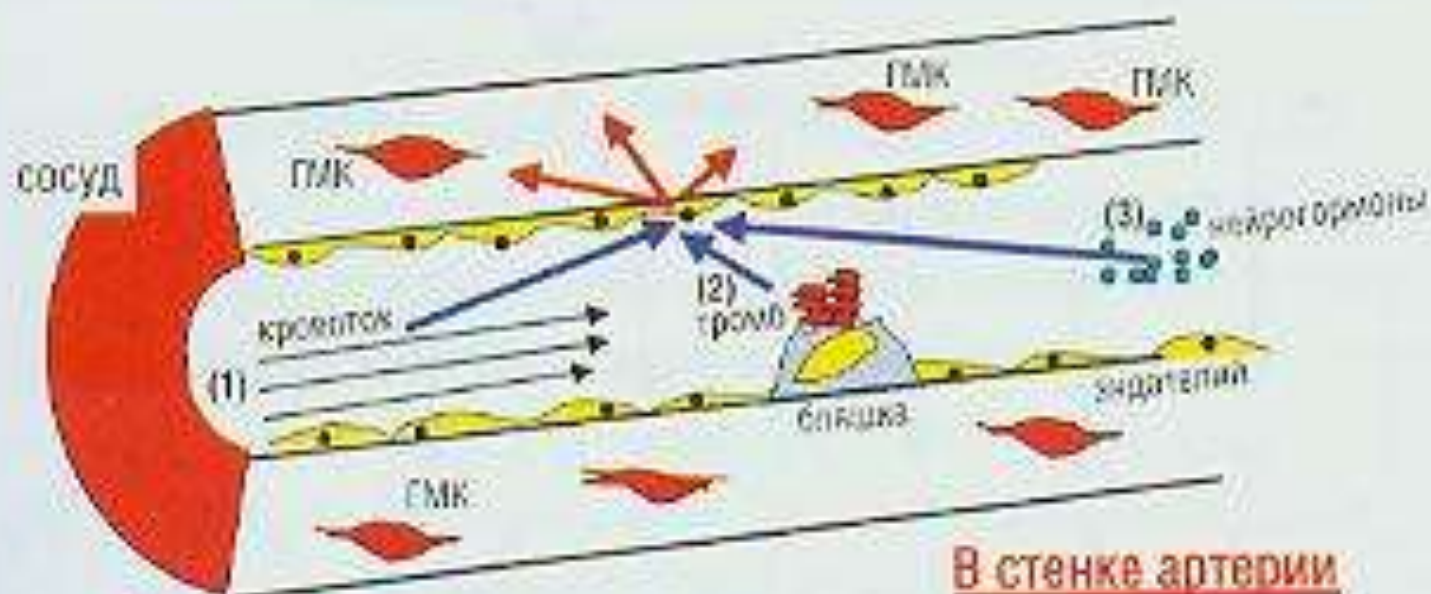
эндотелиальная дисфункция

- ▣ эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ

три основных стимула, вызывающих «гормональную» реакцию эндотелиальной клетки:

1. Изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига)
2. Тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин)
3. Циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.).

Функционирование эндотелия в норме



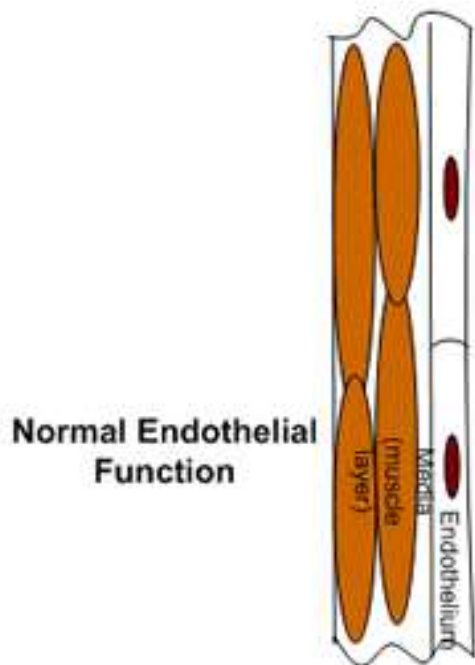
В просвете сосуда

- (1) → Ускорение кровотока (↑ напряжение сдвига)
- (2) → Тромбоцитарные факторы
- (3) → Гормоны и нейромедиаторы

В стенке артерии

- NO/ЭДРФ
- Фактор гиперполяризации
- Простаглицлин
- ЭФК/ЭТ
- Фактор роста

Endothelial Dysfunction and Blood Pressure 3D E-Diagram



Normal Nitric Oxide

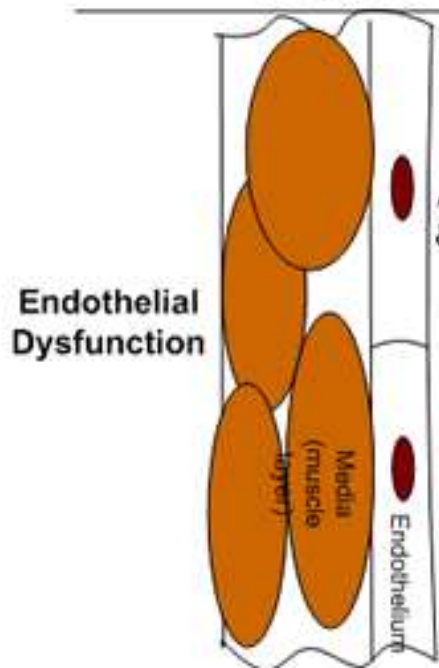
Normal Blood Sugar

Low Free Radical Load

Parasympathetic Nervous System Dominance



Normal Blood Pressure



Angiotensin II & Endothelin I

High Blood Sugar

Low Nitric Oxide

Inflammatory Molecules

Free Radicals

Sympathetic Nervous System Dominance



High Blood Pressure

Причины эндотелиальной дисфункции

- ▣ возрастные изменения;
- ▣ свободнорадикальное повреждение;
- ▣ дислиппротеинемия (гиперхолестеринемия);
- ▣ действие цитокинов;
- ▣ гипергомоцистеинемия;
- ▣ гипергликемия;
- ▣ гипертензия;
- ▣ эндогенные интоксикации (почечная, печеночная недостаточность, панкреатит и др.);
- ▣ экзогенные интоксикации (курение и др.).

ЭНДОТЕЛИЙ

- ▣ До настоящего времени предметами дискуссий остаются не только проблемы функционального состояния сосудистого эндотелия у больных с различной патологией почек, но и роль каждого из вазоактивных факторов и особенности ультраструктуры микроциркуляторного русла.



Эндотелий - это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), а также участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и т.д.

АНГИОГЕННЫЕ И АНТИАНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ почек

▣ *Ангиогенные факторы*

- ▣ Сосудистый эндотелиальный фактор роста
- ▣ Базовый фактор роста фибробластов
- ▣ Трансформирующий фактор роста альфа
- ▣ Трансформирующий фактор роста бета
- ▣ Фактор роста гепатоцитов
- ▣ Простагландин E-2
- ▣ Тромбоцитарный фактор роста эндотелия
- ▣ Ангиогенин
- ▣ Интерлейкин-8
- ▣ Ангиопоэтин

▣ *Антиангиогенные факторы*

- ▣ Ангиостатин
- ▣ Эндостатин
- ▣ Тромбоспондин-1
- ▣ SPARC
- ▣ Сосудистый эндотелиальный ингибитор роста
- ▣ МЕТН-1, МЕТН-2

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки

▣ КОНСТРИКТОРЫ

- ▣ Эндотелин
- Ангиотензин-II
- Тромбоксан (ТХА₂)
- Простагландин H₂

▣ ДИЛАТАТОРЫ

- ▣ Оксид азота
- Простациклин (PGI₂)
- Эндотелиновый
фактор деполяризации
(EDHF)

Факторы гемостаза и антитромбоза

ПРОТРОМБОГЕННЫЕ

- ▣ Тромбоцитарный
ростовой фактор (PDGF)
Ингибитор активатора
плазминогена
Фактор Виллебранда
(VIII фактор
свертывания)
Ангиотензин-IV
Эндотелин-1

АНТИТРОМБОГЕННЫЕ

- ▣ Оксид азота
Тканевой активатор
плазминогена (ТРА)
Простациклин (PGI₂)

Факторы, влияющие на воспаление

СТИМУЛЯТОРЫ

- ▣ Фактор некроза опухоли (TNF-alpha)
- Супероксидные радикалы

ИНГИБИТОРЫ

- ▣ Оксид азота

Факторы, влияющие на рост сосудов

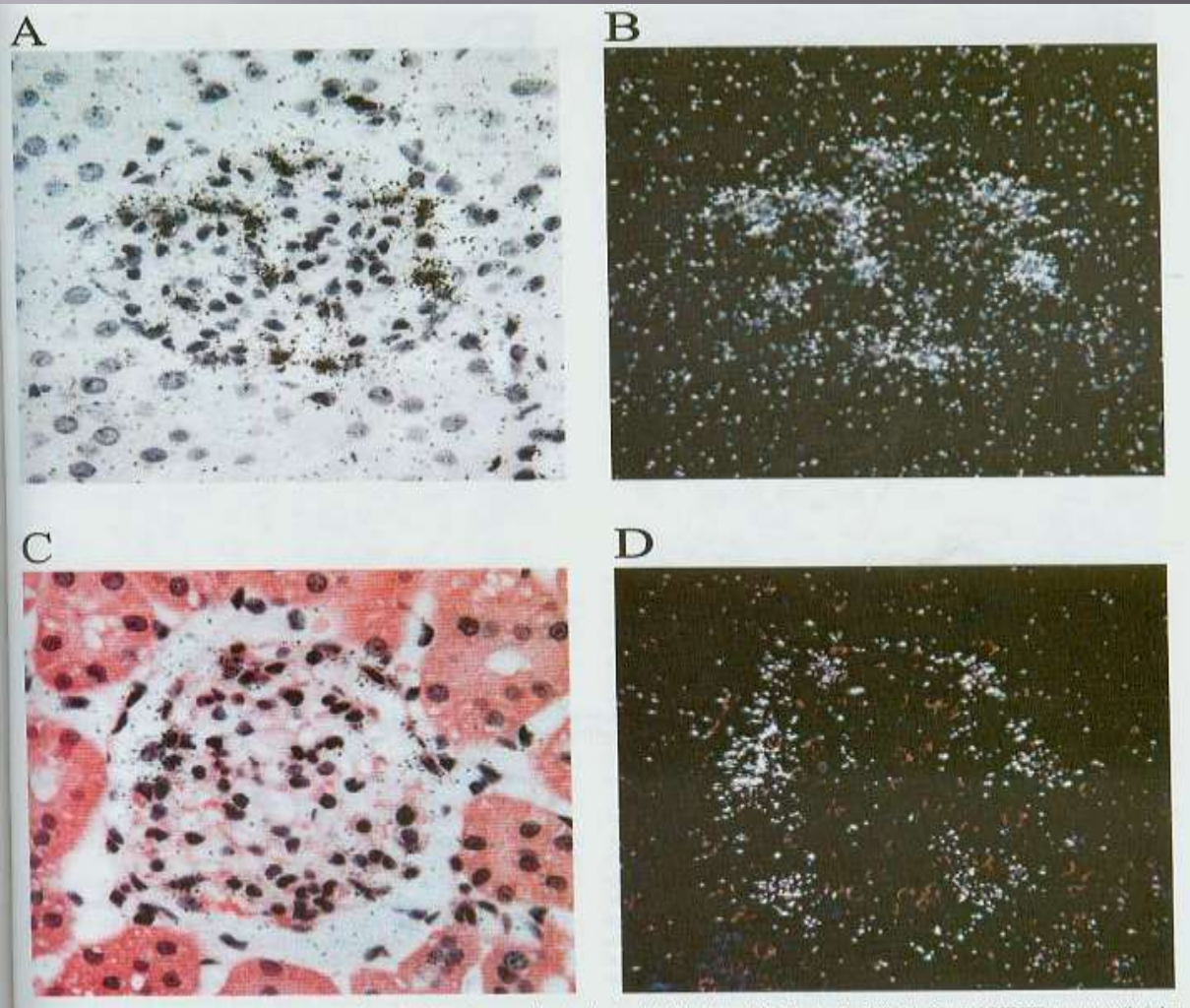
СТИМУЛЯТОРЫ

- ▣ Эндотелин-1
- Ангиотензин-II
- Супероксидные радикалы

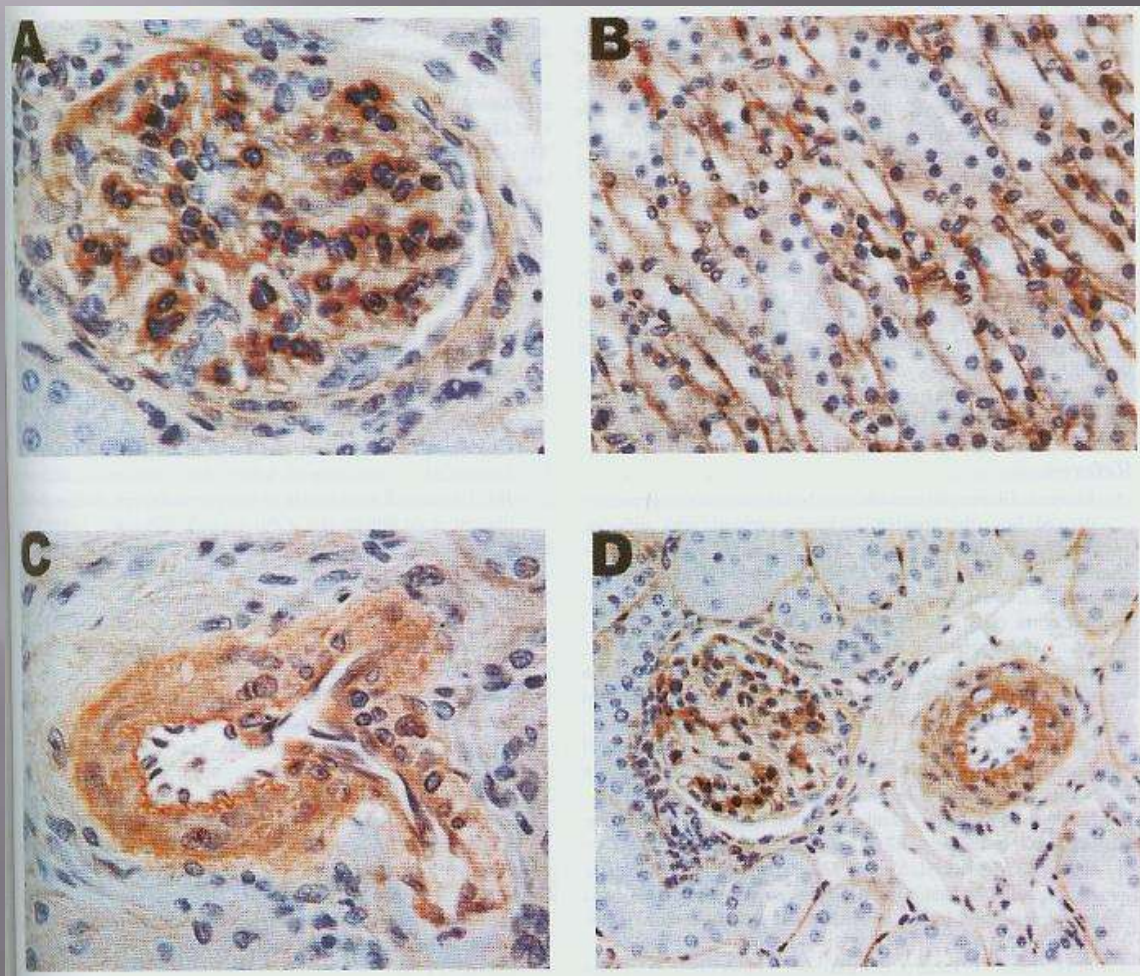
ИНГИБИТОРЫ

- ▣ Оксид азота
- Простаглицлин (PGI_2)
- C-натриуретический пептид

Идентификация сосудистого эндотелиального фактора роста и рецепторов 2-го типа



Иммуногистохимическая идентификация Tie-2 рецепторов (тирозинкиназных рецепторов) в клетках эндотелия гломерулы (А), сосудах мозгового (В) и коркового (С), слоев. Локализация рецепторов VEGF-R2 в эндотелии гломерулы и кортикальной части почки (D).



Распространённость ранних признаков ХБП в общей популяции значительна (The Framingham Offspring Study n=2966)

альбуминурия

12,2%

Снижение СКФ

9,9%

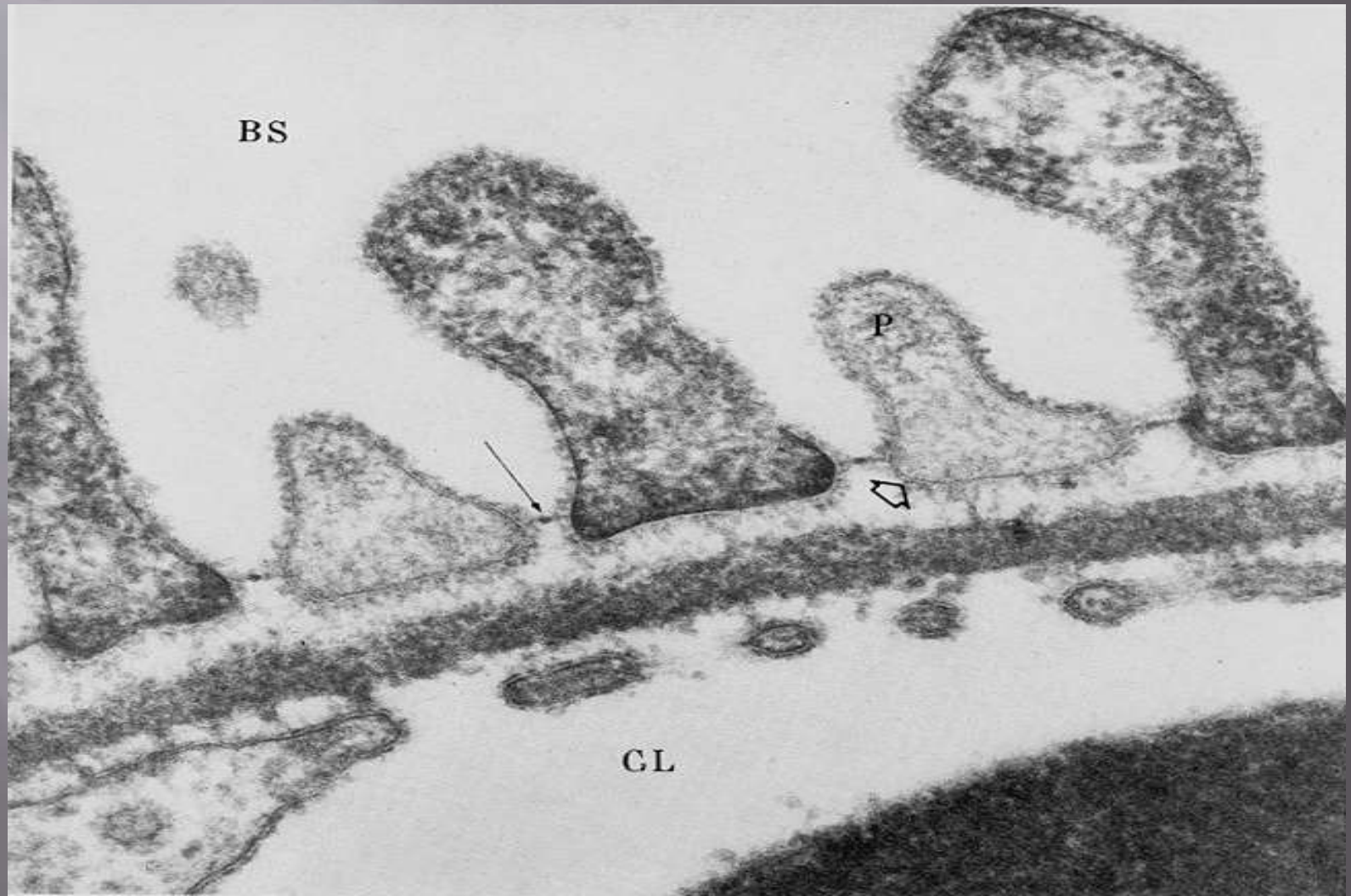
альбуминурия

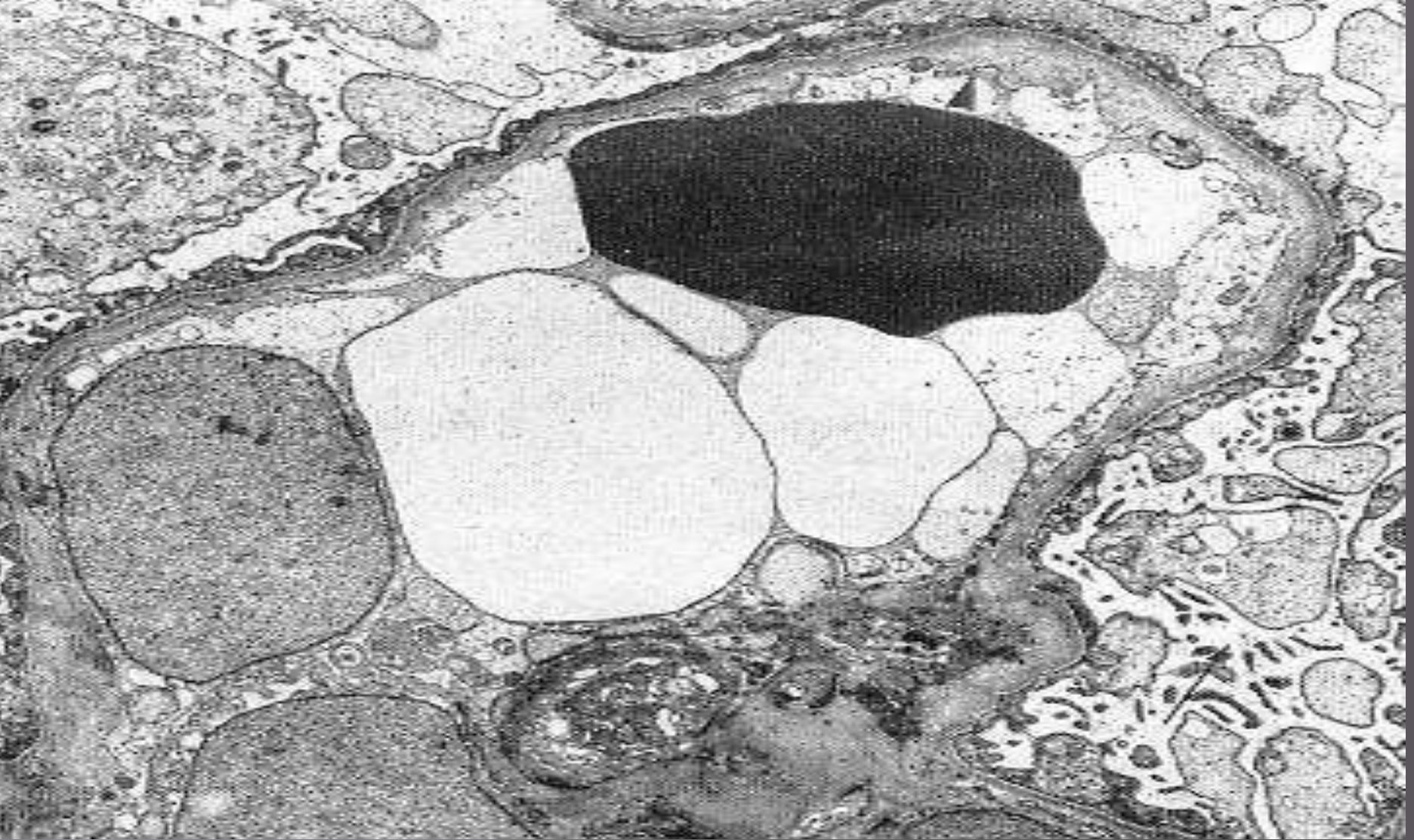
- ▣ альбуминурия наблюдается у пациентов с дислипидемией, гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе и ее можно рассматривать как тест ранней диагностики атеросклероза и диабетической нефропатии. Это не удивительно, так как и атеросклероз, и диабет II типа имеют, по современным представлениям, единый патогенетический компонент - нарушения аннулярных фосфолипидов.

Некоторые механизмы развития альбуминурии

- ▣ Увеличение внутрикапиллярного клубочкового давления
- ▣ Увеличение количества мезангиальных клеток и матрикса
- ▣ Изменение состава матрикса
- ▣ Деструкция малых отростков подоцитов

альбуминурия при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка с транскапиллярной потерей альбумина.





альбинурия выявляет нарушение функции плазматических мембран высокодифференцированных клеток вследствие изменения структуры аннулярных ФЛ и заряда мембраны.

Таблица 1. Факторы риска, связанные с развитием альбуминурии

Немодифицируемые	Модифицируемые	
	Доказанные	Возможные
Раса/этническая принадлежность	Диабет	Гиперлипидемия
Мужской пол	Гипертензия	Высокое потребление соли (или белка)
Старший возраст	Ожирение	Оральные контрацептивы
Низкий вес при рождении	Курение	Гормональная заместительная терапия

Роль курения

- ▣ Роль курения в ускорении прогрессирования нефропатий сопоставима с другими общепризнанными факторами (АГ, протеинурия). Кроме того, у курильщиков существенно выше риск сердечно-сосудистых осложнений и злокачественных опухолей, что особенно важно для реципиентов почечного трансплантата, длительно получающих иммунодепрессанты.

Курение и функция почек

- ▣ у курящих больных хроническим гломерулонефритом снижение скорости клубочковой фильтрации происходило на 5,3 мл/мин за год, у некурящих же - только на 2,5 мл/мин. Таким образом курение практически удвоило скорость прогрессирования патологии у больных хроническим гломерулонефритом.

Samuelsson O, Attman PO: Is smoking a risk factor for progression of chronic renal failure? Kidney Int 58: 2597, 2000

Эндотелий и РААС

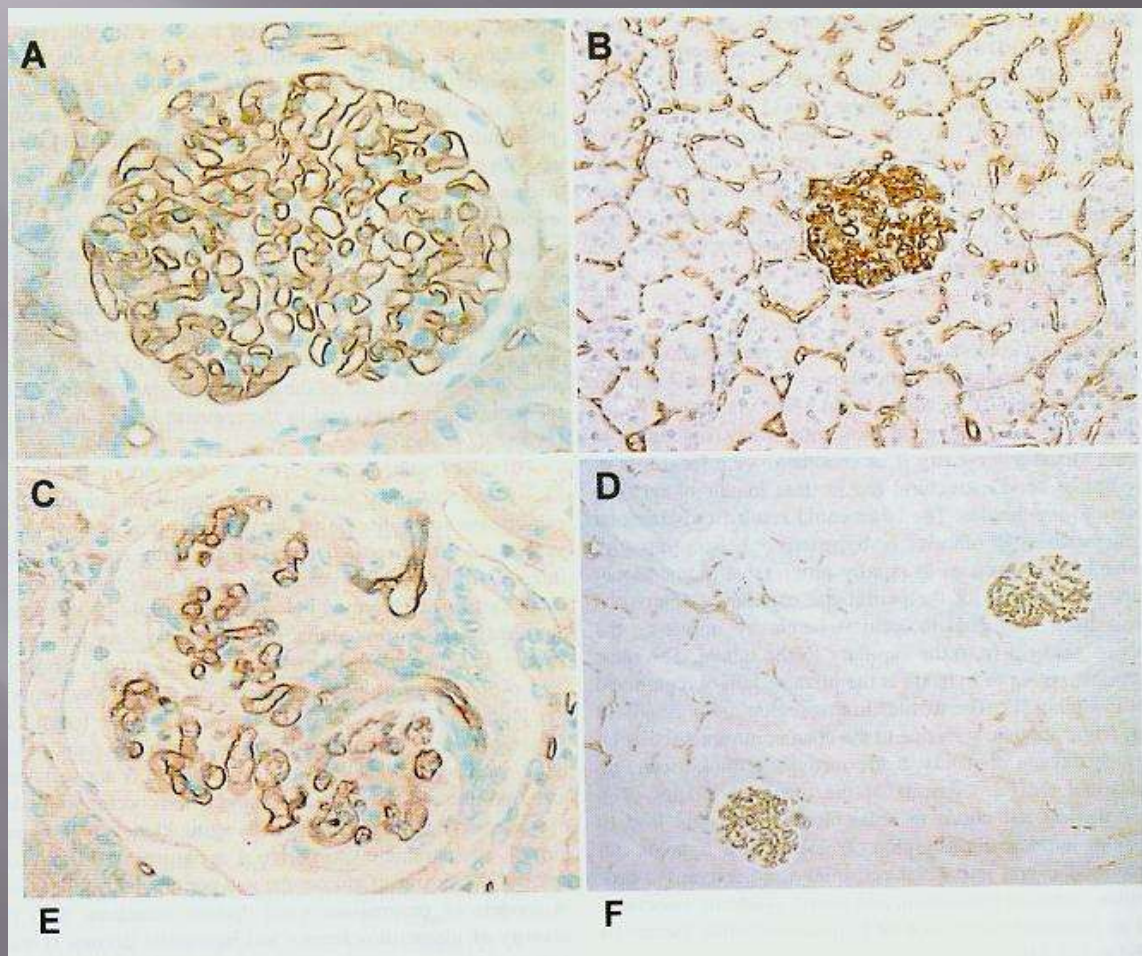
- ▣ Огромное значение эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний вытекает уже из того, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток. По данным V. Dzau , 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% — на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неизменным условием эндотелиальной дисфункции.

Почка и эндотелий

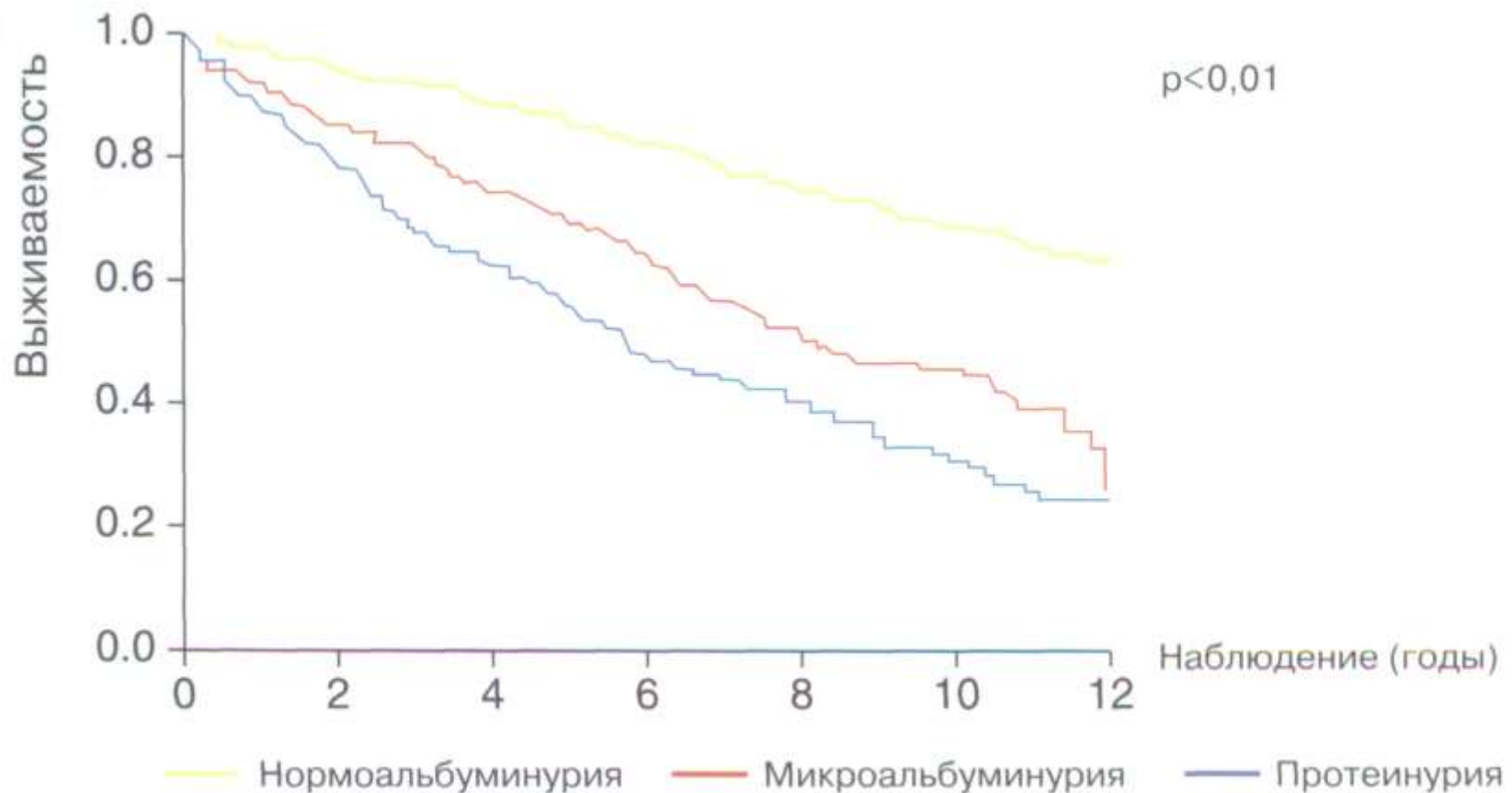
В условиях метаболических и гемодинамических нарушений эндотелий клубочков, почечных канальцев, а также мезангиоциты клубочков вырабатывают эндотелин 1 (ЭТ-1) мощную вазоконстрикторную субстанцию.

Почки являются одним из главных органов-мишеней системы эндотелинов: многие виды почечных клеток имеют на поверхности рецепторы к эндотелинам. Кроме того, внутрипочечные артерии характеризуются наибольшей (по сравнению с другими органами)

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК



Зависимость сердечно-сосудистой смертности от уровня протеинурии



РОЛЬ ПРОТЕИНУРИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО ФИЛЬТРА



ФИЛЬТРАЦИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ БЕЛКА



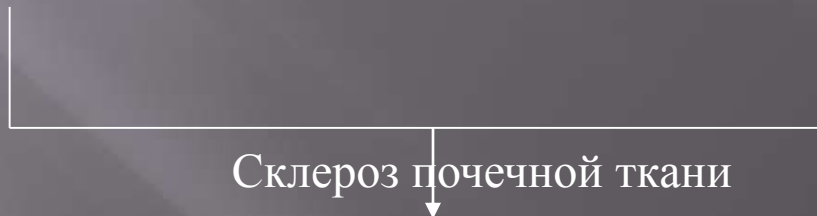
**Реабсорбция
белков в канальцах**

- Цитотоксический эффект
- Выброс «медиаторов» прогрессирования (цитокинов, эндотелинов, аммония)

отложение белка в мезангии

пролиферация мезанг. клеток
гиперпродукция в-ва мезанг.
матрикса

Склероз почечной ткани



Тактика врача при обнаружении альбуминурии

- Если АУ является моносимптомом, то целесообразно провести исследования для выявления латентных заболеваний и патологических состояний, для которых характерна АУ. Так как это, прежде всего, СД и АГ, то необходимо в течении нескольких дней проводить АД-мониторирование и исследовать толерантность к глюкозе.
- В случаях, когда АУ является одним из симптомов имеющегося патологического состояния или заболевания, необходимо наблюдение за динамикой, что позволяет не только уточнить прогноз, но и скорректировать лечение основного заболевания. При назначении терапии следует учитывать нефротоксичность некоторых препаратов, в связи, с чем их применение при наличие АУ должно быть ограничено.

Повреждение сосудов микроциркуляторного русла



Состояние сосудов микроциркуляторного русла имеет особое значение для предотвращения прогрессирования почечной патологии. Сохранение числа капилляров клубочка позволяет поддерживать скорость клубочковой фильтрации, а поддержание работы перитубулярных капилляров необходимо для обеспечения кислородом и питательными веществами канальцев и интерстициальных клеток.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

√ Нарушение регуляции тонуса сосудов

- усиление вазоконстрикции
- подавление вазодилатации



√ Ремоделирование периферических артерий

- нарушение соотношения толщина стенки / просвет сосуда вследствие структурных изменений
- эндотелиальная дисфункция



√ Рарефикация (запустевание сосудов микроциркуляции)

- уменьшение суммарной площади просвета резистивных сосудов



Оценка функции эндотелия

- ▣ На сегодняшний день существует два основных подхода к оценке эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса: инвазивный и неинвазивный. При инвазивном способе в коронарные сосуды вводится ацетилхолин, который вызывает эндотелийзависимое расширение сосудов, однако этот способ оценки состояния эндотелия дорогостоящий и не всегда доступный. Его нецелесообразно применять для мониторинга изменений функции эндотелия под влиянием проводимого лечения. Поэтому все большее распространение получают неинвазивные методы. Эти методы относительно просты и не представляют значительного риска или дискомфорта для человека

Методы исследования

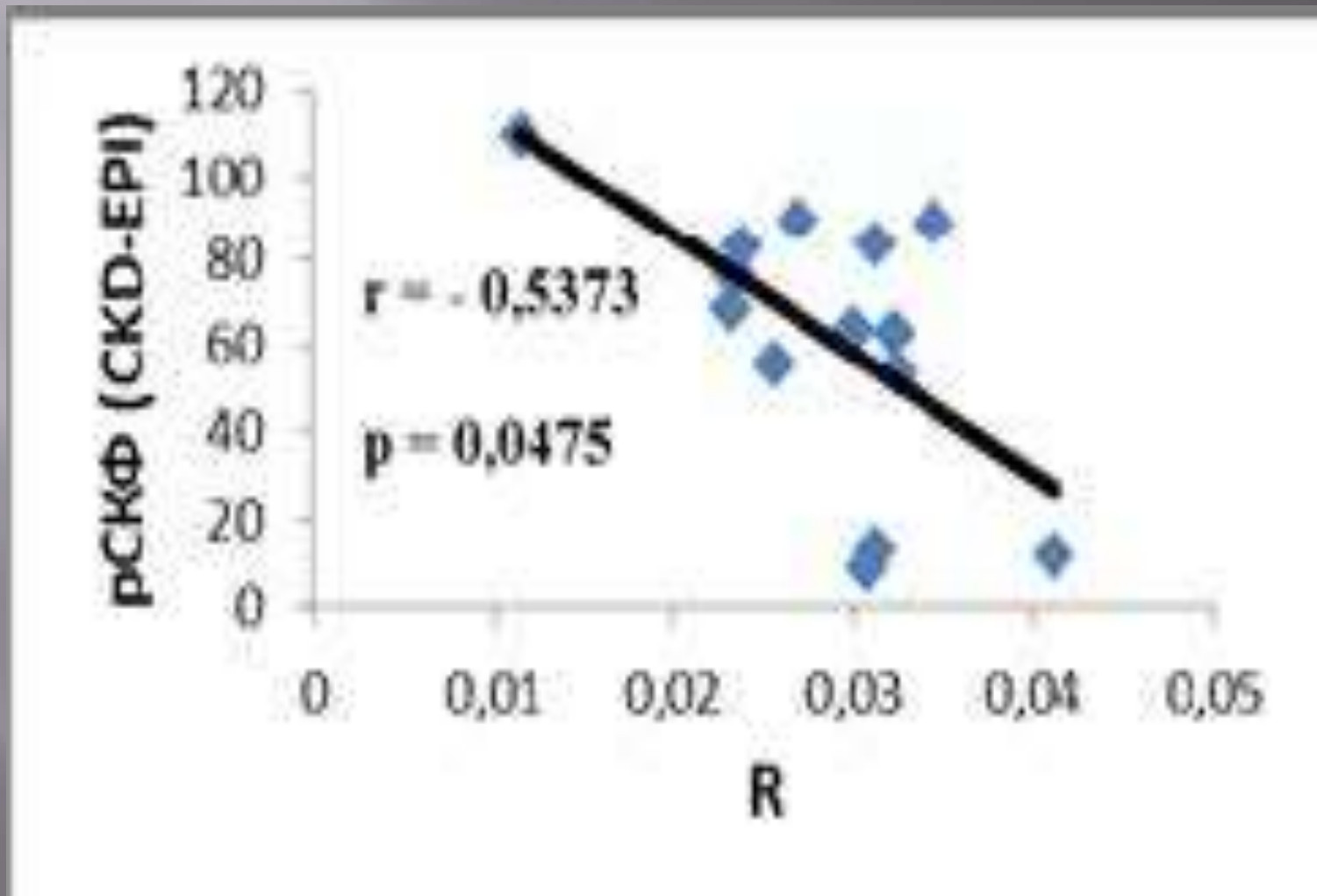
- **Инструментальные методы:**
- а) исследование эндотелий-зависимой вазодилатации.
- б) регистрация динамики кровотока в различных сосудистых бассейнах.
- **2. Лабораторная диагностика** - оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии.
- **3. Морфологические методы**

Лазерный доплеровский флоуметр Виорас LDF 100С

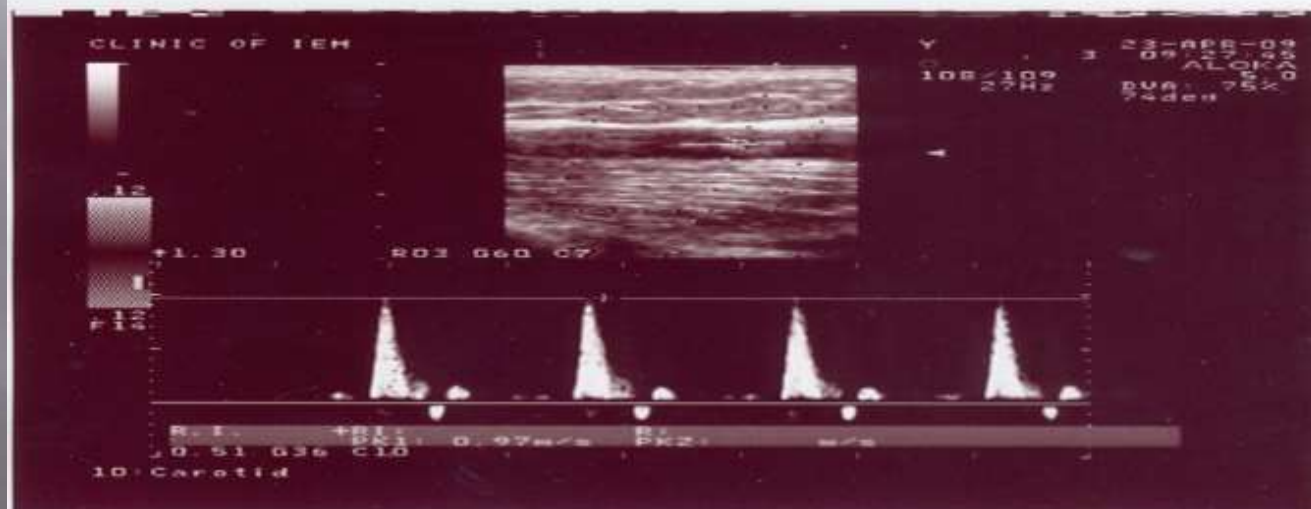
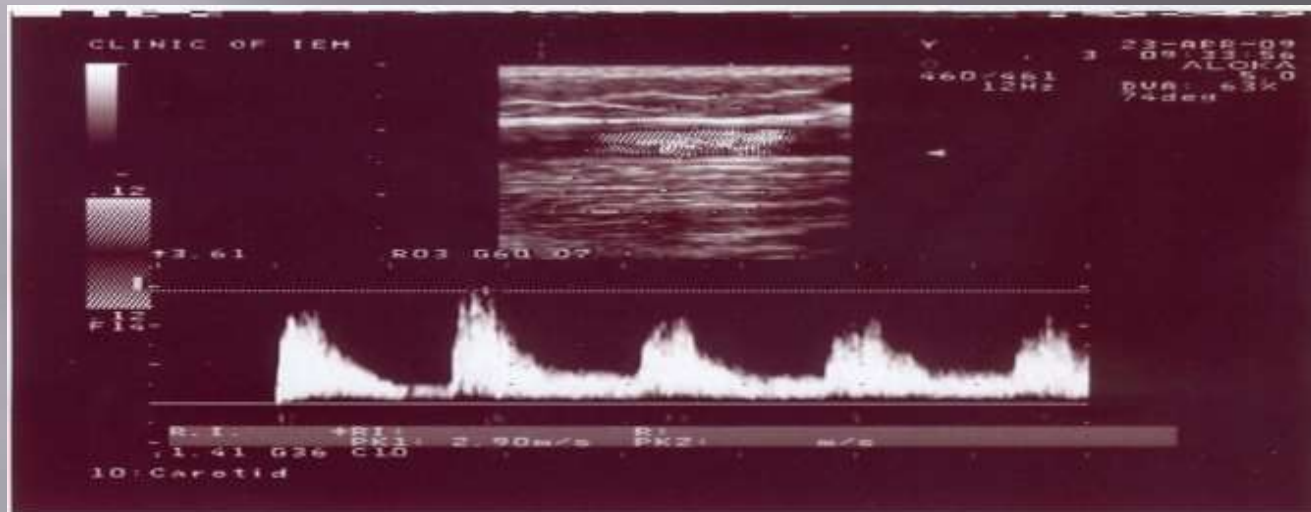


неинвазивная оценка
особенностей микроциркуляции с
помощью лазерной
доплеровской флоуметрии

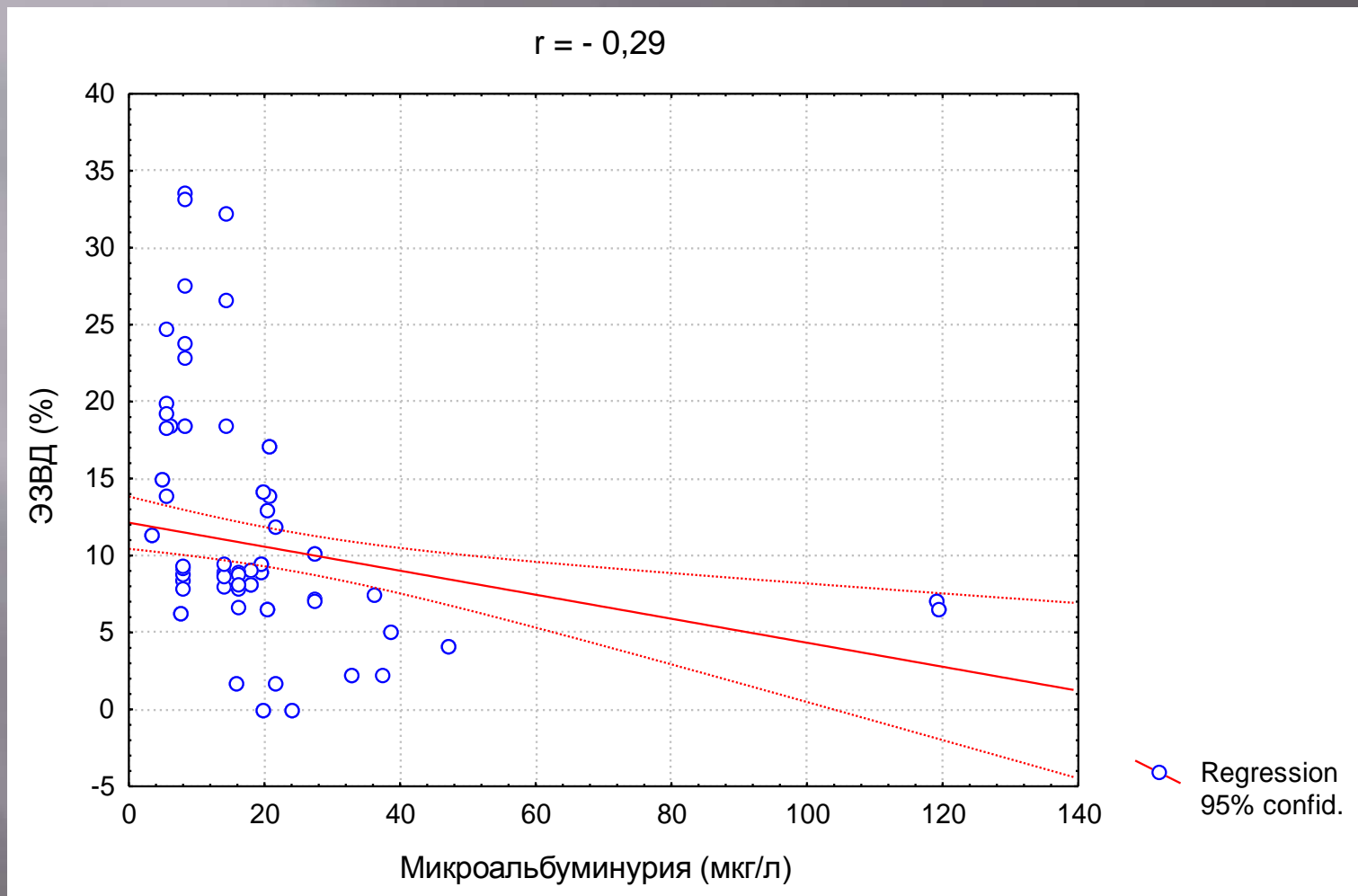
Отрицательная корреляция внутрисосудистого сопротивления с рСКФ у б-х с диабетической нефропатией



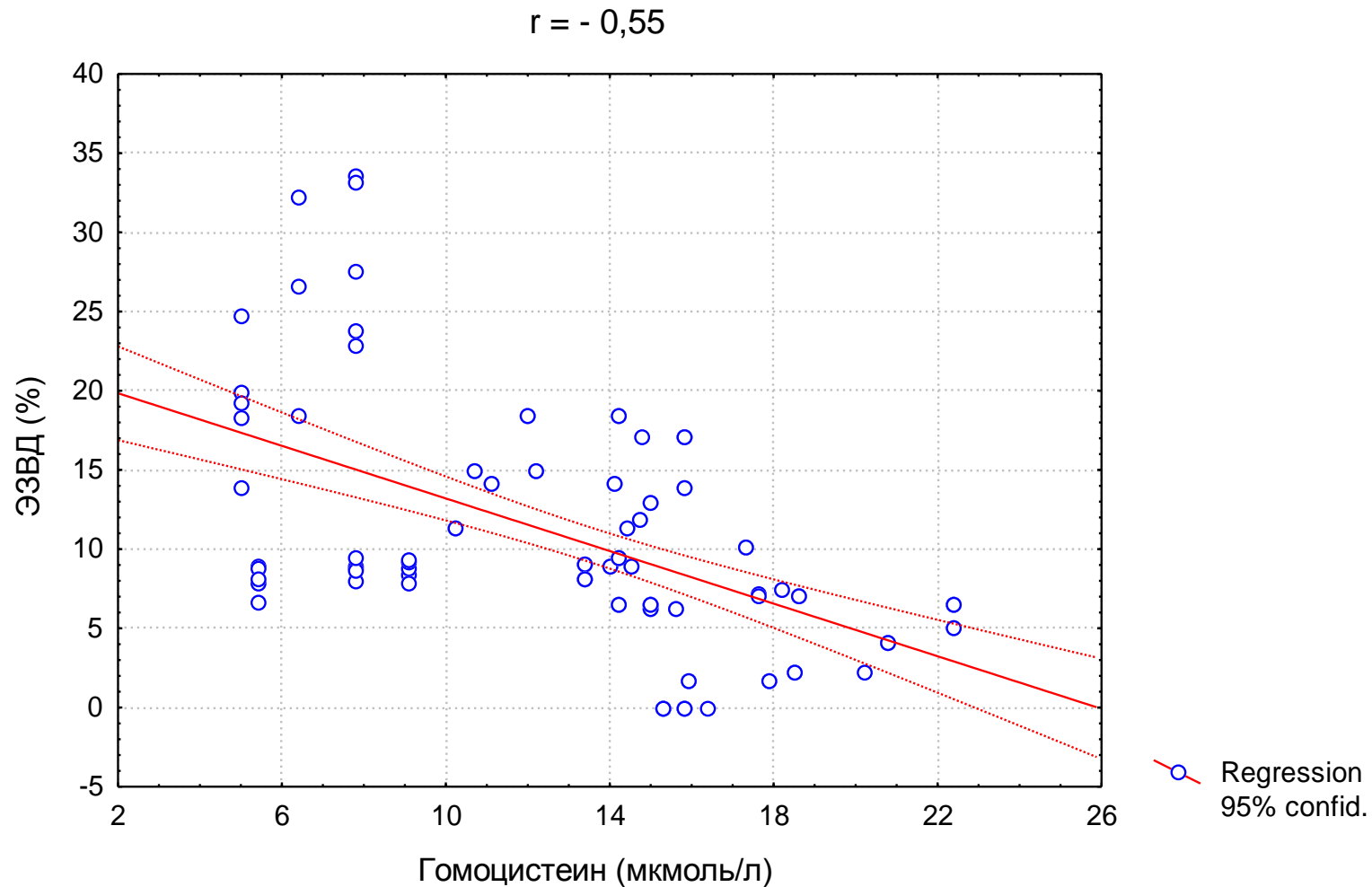
ПРОБА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ



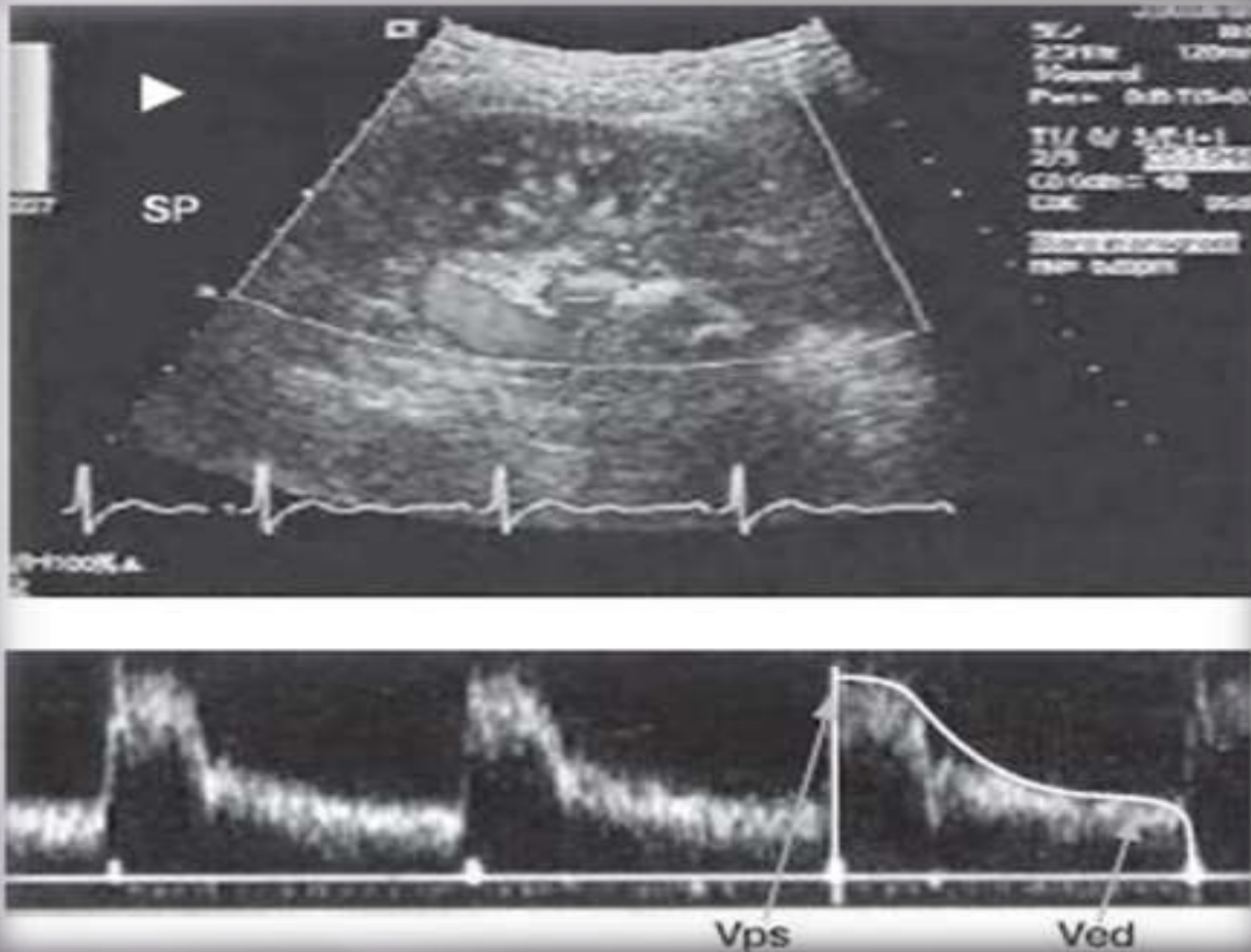
Показатели корреляционной связи между уровнем ЭЗВД и АУ



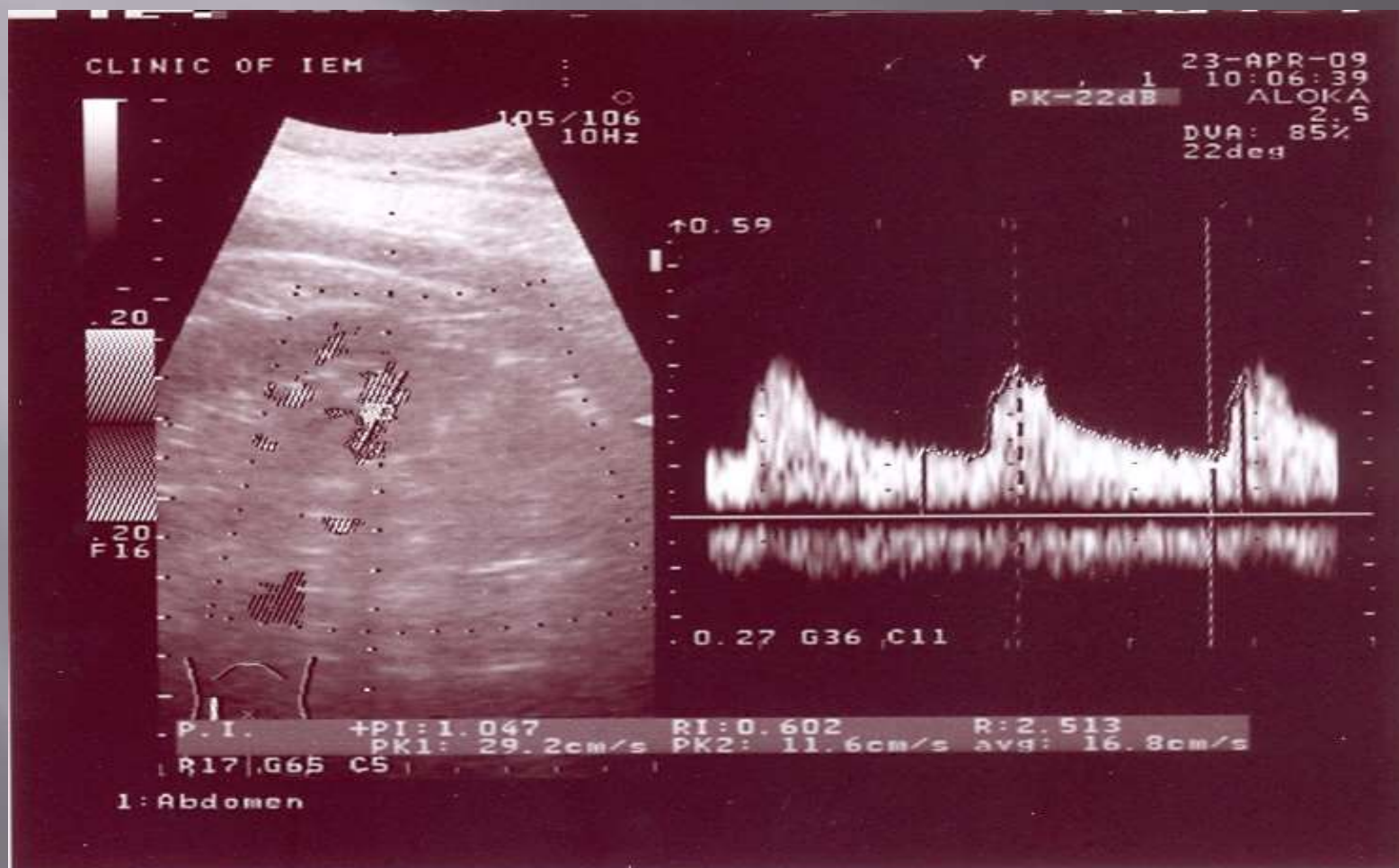
Показатели корреляционной связи между уровнем ЭЗВД и уровнем гомоцистеина



УЗ-изображение почки и графическое отображение скоростных показателей кровотока



СЕГМЕНТАРНАЯ ПОЧЕЧНАЯ АРТЕРИЯ

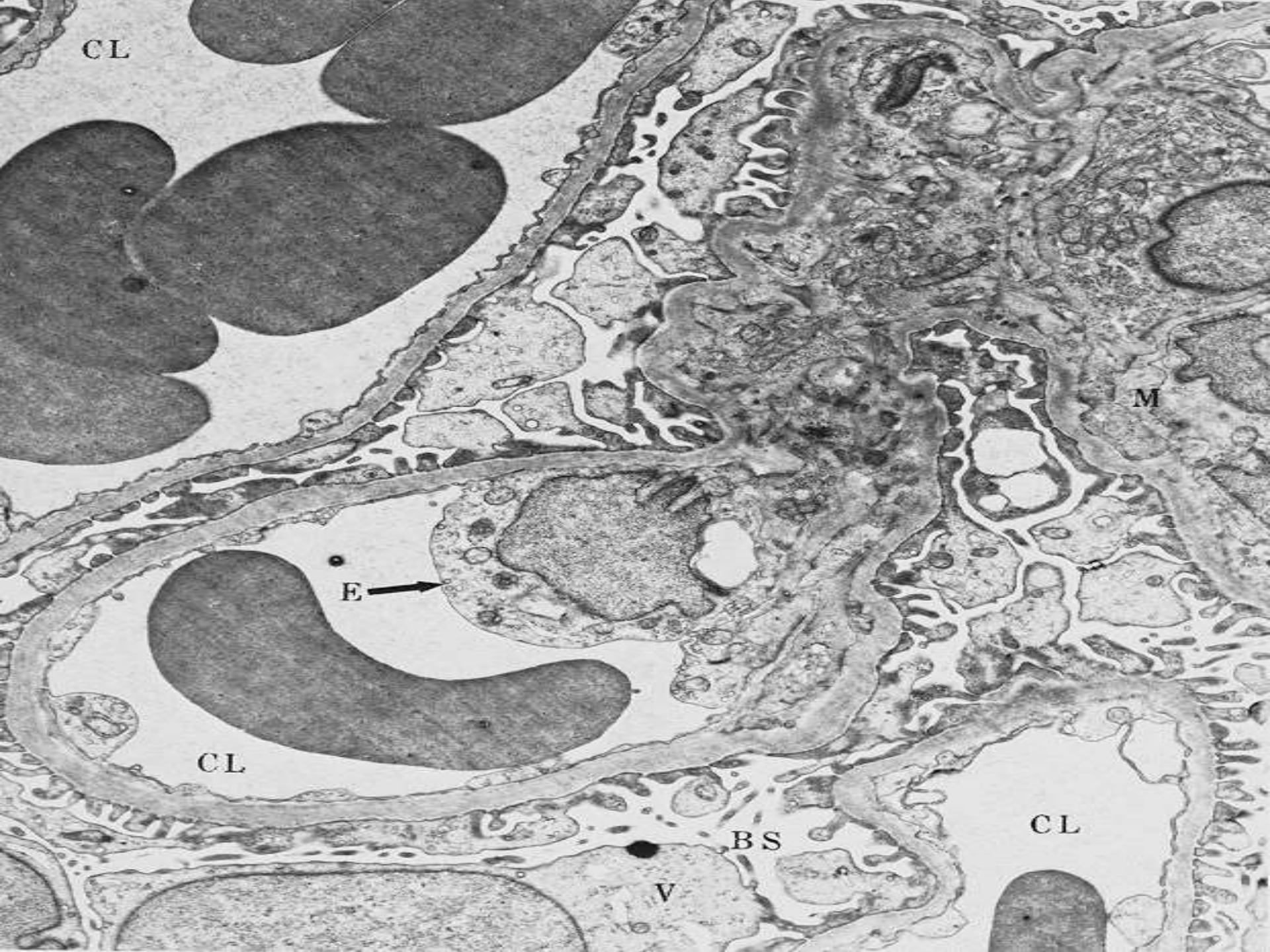


ВНУТРИПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК

При исследовании внутрипочечного кровотока индекс резистентности и пульсационный индекс на уровне сегментарных и междолевых артерий были выше нормальных значений, что можно расценивать как признак повышения внутрипочечного сосудистого сопротивления

Фрагмент кровеносного капилляра с
неравномерным расширением и картиной
сладжирования эритроцитов у больных с
большой давностью ХБП. Ув.4200





Принципы нефропротекции

- ▣ Предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии
- ▣ Подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке
- ▣ Улучшение функции эндотелия
- ▣ Уменьшение протеинурии, как независимого фактора прогрессирования нефропатии

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

- ▣ СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА ПРИ ИСХОДНОМ ОЖИРЕНИИ,
- ▣ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ,
- ▣ ПРЕКРАЩЕНИЯ КУРЕНИЯ, ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ, УСТРАНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА,
- ▣ УВЕЛИЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ
- ▣ И БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР И Т.П.

Направления фармакологической коррекции дисфункции эндотелия

- ▣ Заместительная терапия
- ▣ Влияние на синтез эндотелиальных факторов
- ▣ Уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами
- ▣ Влияние на метаболизм липопротеидов в сосудистой стенке
- ▣ Влияние на экспрессию молекул адгезии
- ▣ Уменьшение действия повреждающих факторов
- ▣ Влияние на апоптоз эндотелиоцитов
- ▣ Лимфотропная терапия

антагонисты эндотелиновых рецепторов

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ (антагонисты ET - рецепторов 1-го поколения)

- ▣ босентан
- ▣ Тезосентан

▣ **СЕЛЕКТИВНЫЕ** антагонисты ET - рецепторов 2-го поколения)

Дарусентан, амбрисентан, атрасентан

Ингибиторы вазопептидаз (одновременно блокирующих АПФ и НЭП)

- ▣ Омапатрилат
- ▣ MDL 100,240
- ▣ фазидотрил

ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АII

Нейрогормональные эффекты



- ↘ Ангиотензин II
- ↗ Брадикинин

↗ Синтез NO

Эндотелиальные эффекты

Восстанавливает нарушенную функцию эндотелия

- ↘ Сосудистое воспаление
- ↘ Медиаторы коагуляции
- ↘ Апоптоз эндотелиальных клеток



Лекарственные средства, улучшающие эластичность сосудистой стенки

- **ALT-711** – первый представитель группы ингибиторов образования конечных продуктов гликирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▣ *Нарушение эндотелиальной функции у больных внутренней патологией является важным механизмом прогрессирования этих болезней. Альбуминурия является важным диагностическим маркером дисфункции почек и эндотелия.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▣ *Новые данные свидетельствуют о том, что воздействие на подвергающийся стрессу эндотелий и/или стимуляция ангиогенеза могут способствовать сохранению функции органа и замедлить прогрессирование патологии, причем независимо от других факторов, также могущих препятствовать развитию недостаточности.*
- ▣ *Дальнейшее изучение роли сосудов микроциркуляторного звена в развитии прогрессирующих заболеваний почек необходимо для разработки новых терапевтических подходов.*



