

Ю.С. НЕБЫЛИЦИН, С.А. СУШКОВ, А.П. СОЛОДКОВ, А.С. ДОРОШЕНКО

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

В обзоре изложены современные представления о физиологии эндотелия венозных сосудов, занимающего одно из важных мест в поддержании внутрисосудистого гомеостаза. Рассмотрены функциональные и структурные изменения эндотелия при венозном стазе. При стрессорном воздействии в условиях гипоксии венозной стенки эндотелиальные клетки наиболее чувствительны к изменению состава крови, в первую очередь, дефициту кислорода. Это сопровождается развитием окислительного и нитрозилирующего стресса, что, в свою очередь, приводит к дисфункции и дисрегуляции эндотелия, характеризующейся нарушением способности сосудов к ауторегуляции.

В работе дана оценка диагностическим тестам, характеризующим функциональное нарушение эндотелия и медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при венозной недостаточности.

Применение современных лекарственных средств на ранних стадиях заболевания, помогает предотвратить развитие осложнений, улучшает результаты лечения больных с венозной недостаточностью, способствует их возвращению к активному образу жизни.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, острая венозная недостаточность, хроническая венозная недостаточность.

Up-to-date presentations concerning physiology of the venous vessels endothelium which plays one of the central roles in the intravascular homeostasis maintenance are given in the article. The functional and structural endothelium changes in case of the venous stasis are studied. Endothelium cells are more perceptible to the blood composition changes, first of all to the oxygen deficiency in case of the stress-like influence under the condition of the venous wall hypoxia. It is accompanied by oxidative and nitrosyling stress resulted in the endothelium dysfunction and dysregulation characterized by the disturbance of the vessels capacity for autoregulation.

In the work the estimation of the diagnostic tests is given which characterize the functional endothelium disturbances and correction by means of medicaments of endothelium dysfunction in case of venous insufficiency.

Application of modern medicaments at the early stages of the disease helps to prevent complications development, it improves the results of treatment in the patients with the venous insufficiency, promotes their return to the active way of life.

Keywords: endothelium dysfunction, acute venous insufficiency, chronic venous insufficiency.

Особенности физиологии эндотелия вены

Эндотелий сосудов фактически является «железой внутренней секреции», обес-

печивающей нормальное протекание многих физиологических процессов. Он представляет собой метаболическую активную систему клеток, которая поддерживает гомеостаз сосудистой стенки посредством

регуляции транспорта веществ в клетки сосуда, их рост, защищает сосуд от потенциально агрессивных субстанций и клеток, циркулирующих в крови, принимает участие в регуляции процесса гемостаза, пролиферации, воспаления и восстановления при локальном повреждении. Эндотелий у человека весом 70 кг содержит 1,2 триллиона клеток, вес которых ориентировочно составляет 2 кг, общая протяженность – около 7 км, площадь 400 м², что эквивалентно 6 теннисным кортам [22, 24, 30].

Контакт клеток эндотелия с циркулирующей кровью обеспечивает выполнение основных задач, таких, как постоянный обмен веществ между кровью и другими тканями, поддержание тромборезистентности эндотелиоцитов, участие в синтезе и метаболизме биологически активных веществ. Вместе с тем, такое расположение эндотелиоцитов делает их уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном кровотоке. Именно эндотелиальные клетки первыми встречаются со свободными радикалами, окисленными липопротеинами низкой плотности, химическими агентами. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов и развитию его дисфункции [22].

Между артериальными и венозными сосудами имеются существенные различия. В отличие от артериальных, в венозных сосудах низкий кровоток, в крови содержится мало кислорода и много CO₂, тонус венозной стенки низкий, и имеются клапаны, которые делят венозное русло на сегменты. Благодаря клапанам давление в сегментах меньше, чем могло бы быть во всей вене, и, кроме того, они регулируют перераспределение крови между поверхностными и глубокими венами.

Локальные механизмы регуляции тонуса вен характеризуются тем, что эндотелийзависимое расслабление в венах менее выражено, чем в артериях, так как там эндотелиоциты вен выделяют меньше эндотелийзависимых факторов релаксации,

а также больше синтезируют и более чувствительны к эндотелийзависимым вазоконстрикторным факторам, и в частности к эндотелину-1.

Клетки эндотелия способны синтезировать различные вещества, которые принимают участие в регуляции функций тромбоцитов (фактор активирующий тромбоциты, простагландины), лейкоцитов (интерлейкин-1, интерлейкин-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и гладкомышечных клеток (эндотелин, факторы роста). Регуляция сосудистого тонуса осуществляется через освобождение вазодилаторных и вазоконстрикторных факторов. Основными вазодилаторами эндотелиального происхождения являются: простациклин, монооксид азота (NO) и эндотелиальный фактор гиперполяризации. К вазоконстрикторам относятся – эндотелин-1, тромбоксан A₂, супероксиданионы, эндопероксиды арахидоновой кислоты [43].

Простациклин является продуктом биологического окисления арахидоновой кислоты циклооксигеназой. Его синтез активирует различные стимулы: гипоксия, увеличение напряжения сдвига, брадикинин, тромбин, арахидоновая кислота, цитокины, ацетилхолин. Простациклин снижает сосудистый тонус, посредством активации на ц-АМФ и калиевые каналы, что вызывает гиперполяризацию клеток, уменьшает пролиферацию сосудистой стенки, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к эндотелию [24].

Монооксид азота присутствует в природе уже около ста миллионов лет. Он представляет собой молекулу, которая обладает широким спектром биологического действия в низких и умеренных количествах и выраженным токсическим в больших концентрациях. NO представляет собой бесцветный газ, обладающий липофильными свойствами, слабо растворимый в водных растворах. Он является химически высоко реактивным вследствие того, что имеет на

внешней орбите неспаренный электрон. Образуется NO из L-аргинина при участии фермента – NO синтазы (NOs), которая катализирует реакцию пятиэлектронного окисления гуанидинового азота L-аргинина.

В условиях гипоксии NO может быть продуктом нитрит-редуктазной реакции. Неактивным продуктом этой реакции является L-цитруллин, который способен превращаться в L-аргинин, тем самым пополняя его фонд в клетке [20, 45]. NO имеет короткий период полужизни от 6 до 30 секунд вследствие быстрого его перехода в нитраты и нитриты [16, 43]. Физиологически активными депо NO являются динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы. Эти комплексы способны к взаимопревращениям в зависимости от уровня в клетке Fe^{2+} , низкомолекулярных тиолов и NO.

Основными функциями монооксида азота эндотелиального происхождения в норме являются: поддержание базального тонуса кровеносных сосудов, ингибирование экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, влияние на характер взаимодействий между эндотелиальными клетками и лейкоцитами, регуляция пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток, подавление апоптоза эндотелиоцитов и сосудистых гладкомышечных клеток, снижение высвобождения ренина, связывание свободных радикалов кислорода, поддержание про- и антиоксидантного равновесия в крови и сосудистой стенке.

Предупреждение адгезии и агрегации тромбоцитов к эндотелию осуществляется за счет ингибирования экспрессии Р-селектина и агонист-индуцированного увеличения кальция в тромбоцитах, блокирования конформационных изменений интегрина $\alpha IIb\beta 3$ (GP IIb-IIIa). Тромбоциты высвобождают АДФ, являющийся мощным активатором агрегации. Находящаяся на эндотелии экто-АДФаза снижает концентрацию АДФ, переводя его в АМФ, который

превращается в аденозин [24, 25, 26, 39].

Таким образом, эндотелий вен выполняет регуляторную функцию, которая включает регуляцию проницаемости сосудов, антиатерогенного, антитромботического, антиадгезивного процессов и в меньшей степени вазомоторного тонуса.

Дисфункция эндотелия при венозной недостаточности

Спектр веществ, выделяемых эндотелием венозного происхождения, изменяется в условиях патологии, что вызывает так называемую дисфункцию эндотелия [21, 40].

Под дисфункцией эндотелия (ДЭ) понимают нарушение баланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой, вызванное действием различных патогенных факторов [22].

В обычных условиях нормально функционирующие вены потребляют в 2 раза больше кислорода, чем артерии. При хронической венозной недостаточности (ХВН) данная потребность увеличивается в 3 раза, кроме того, примерно в два раза увеличивается потребление глюкозы [44]. Все это приводит к функциональной перестройке эндотелия, которая при воздействии патологических факторов имеет несколько стадий:

I стадия – повышенная синтетическая активность клеток эндотелия; эндотелий работает, как «биосинтетическая машина».

II стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы.

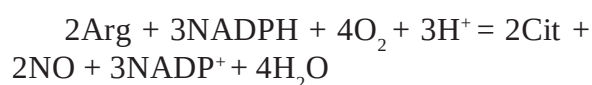
III стадия – истощение эндотелия, со-

провожающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия.

Большое значение в патогенезе венозной недостаточности имеет монооксид азота. При длительном действии неблагоприятных факторов (гипоксия) может изменяться секреция монооксида азота и как следствие возникает нарушение инициируемых им реакций. Роль NO в механизмах ДЭ является ключевой. Именно NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее ранимой. Причина тому высокая нестабильность молекулы NO, являющейся по своей природе свободным радикалом. Синтез монооксида азота может как увеличиваться, так и уменьшаться. Возрастание продукции NO наблюдается при действии кратковременных или умеренно интенсивных стрессов [23]. Снижение продукции NO происходит при длительном и тяжелом стрессе и соответствует III стадии – истощении эндотелия. При острой гипоксии происходит увеличение синтеза NO, но не исключено, что механизм возрастания связан с действием специфического фактора, а не с неспецифической стресс-реакцией [13, 14]. Нарушение синтеза NO и развивающееся вследствие этого снижение его биологической активности, возможно, является одной из причин прогрессирования венозной недостаточности [13, 14, 16].

В синтезе NO участвует ряд кофакторов: тиолсвязанный гемм, флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавинмононуклеотид (ФМН), 5, 6, 7, 8-тетрагидриобиптерин, глутатион (возможно), кальмодулин и кальций (является коферментом только для NOs-3).

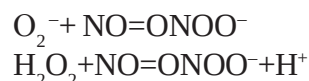
Схематично реакцию синтеза NO можно представить в виде уравнения:



где Arg – аргинин; Cit – цитруллин.

В зависимости от количества доступ-

ных кофакторов и аргинина, реакция может протекать двояко: с образованием NO, с образованием пероксидов, а также параллельным синтезом NO и супероксид-аниона. Эти два продукта способны взаимодействовать с монооксидом азота, изменяя его биологическое действие, согласно уравнениям [20, 45]:



Реакции протекают оптимально при эквимольных количествах субстратов. При этом образуется пероксинитрит [27]. Первая реакция протекает в 3 раза быстрее, чем катаболизм супероксида до пероксидов при помощи супероксиддисмутазы [20]. При физиологических уровнях NO образуется в пико- либо нано-молярных концентрациях и поэтому преобладает связывание супероксид-анионов супероксиддисмутазой. ONOO⁻ образуется в этом случае в минимальных количествах. Повышение уровня NO и свободных радикалов создает условия для гиперпродукции ONOO⁻ и развитию нитрозилирующего стресса [28, 33]. Нитрозилирующий стресс – это образование очень высоких концентраций нитрозотиилов (нитрозоаминов, S-нитрозотиилов, дезаминирование оснований ДНК и других дериватов). Показателями, отражающими нитрозилирующий стресс, являются нитрит NO₂ и нитрат NO₃, которые образуются в водном растворе при разложении двуокиси азота. При высоких концентрациях ONOO⁻ обладает высокой реакционной способностью, очень токсичен, индуцирует апоптоз, нарушает функционирование системы простаглицлисинтазы (блокируя синтез простаглицлина и усиливая синтез тромбосана), вызывает фрагментирование белков за счет нитрирования аминокислот и липопротеинов [28], индуцирует окисление липопротеидов низкой плотности, необратимо угнетает тканевое дыхание [29, 31]. В то же время пе-

роксинитрит в высоких микромолярных концентрациях нарушает целостность структуры ДНК, способствует образованию в клетке токсичных фенолов, ингибирует цитохромоксидазу С и способствует чрезмерному образованию активных форм кислорода [28]. Эти данные объясняют механизмы повреждения клеток в условиях повышения активности индуцируемой NO-синтазы. Чрезмерному накоплению монооксида азота в условиях активации индуцируемой NO-синтазы препятствует инактивация фактора транскрипции NF-κB путем стабилизации ингибиторной субъединицы IκB в результате ее фосфорилирования. В итоге нарушается способность NF-κB связываться с промоторным участком гена индуцируемой NO-синтазы. Следовательно, эффект монооксида азота может отличаться в зависимости от характера активности NO-синтазы и скорости образования пероксинитрита NO [47]. Под действием на организм неблагоприятных факторов, при длительном стрессе, при развитии патологических процессов происходит увеличение активности индуцируемой NO-синтазы образуется монооксид азота в концентрациях, значительно превышающих физиологические. В данных условиях неблагоприятное действие NO реализуется посредством образования потенциально токсичного пероксинитрита (ONOO^-) – продукта взаимодействия NO и O_2^- в эквимольных концентрациях. Пероксинитрит в высоких микромолярных концентрациях нарушает целостность структуры ДНК, способствует образованию в клетке токсичных фенолов, ингибирует цитохромоксидазу С и способствует чрезмерному образованию активных форм кислорода. Эффекты монооксида азота могут различаться в зависимости от характера активности NO-синтазы, скорости образования пероксинитрита, состояния «мишеней» NO [34]. Чувствительность гладкомышечных клеток артерий и вен к монооксиду азота приблизительно одинакова, однако в регуляции

тонуса венозных сосудов NO почти не принимает участия, так как в норме в эндотелии вен NO образуется значительно меньше, чем в эндотелии артерий. Поэтому введение в эксперименте ингибиторов NO-синтазы изменяет реактивность преимущественно артериальных, но не венозных сосудов. В условиях дефицита эндотелиального NO создаются условия, способствующие вазоконстрикции, тромбозу и гипоксии [13].

Усиление свободнорадикальных процессов при венозной недостаточности приводит к возникновению окислительного стресса. Окислительный стресс является патогенетической основой изменения проницаемости клеточных мембран, приводит к тяжелым нарушениям клеточного метаболизма и существенным изменениям гомеостаза. Он характеризуется преобладанием прооксидантов над антиоксидантами клеток [19].

Образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует трансформацию статуса эндотелия с противовоспалительный. Это привлекает моноциты крови, которые секретируют фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1). Т-лимфоциты, прибывшие в очаг воспаления, секретируют γ-интерферон. Эндотелиальные клетки под действием TNF-α, IL-1_β представляют на поверхности молекулы E и P-селектинов. При участии γ-интерферона цитокины вызывают представление молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) и рецепторы, ответственные за адгезию тромбоцитов (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), а также секрецию IL-6, белок хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), колоние-стимулирующий фактор моноцитов (M-CSF). Все эти молекулы способствуют привлечению и трансмиграции моноцитов. Под действием IL-6 эндотелиоциты и печеночные секретируют С-реактивный белок

(CRP). TNF- α вызывает секрецию интерлейкина-8 (IL-8), который усиливает миграцию нейтрофилов к месту повреждения. TNF- α , эндотелин-1, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) усиливают миграцию ГМК, которые секретируют MCP-1. CRP (эндотелиальный и печеночный) стимулирует моноциты крови к выделению TNF- α , IL-6, IL-1 $_{\beta}$, активирует систему комплемента, фагоцитоз, а также стимулирует представление эндотелиальными клетками ICAM-1, VCAM-1. TNF- α и IL-1 $_{\beta}$, секретируемые моноцитами или лимфоцитами, играют ключевую роль в привлечении лейкоцитов к эндотелию, изменяют гомеостатические свойства эндотелия, в конечном итоге способствуя формированию протромботического статуса. Цитокины также способны индуцировать острофазные реакции, обладая, таким образом, не только локальным, но и системным эффектом. Привлеченные моноциты и Т-лимфоциты проникают через эндотелиальный барьер в субэндотелиальное пространство, где значительная часть моноцитов дифференцируется в макрофаги. Активированные макрофаги могут высвобождать значительное количество воспалительных цитокинов, гидролитических ферментов, прокоагулянтных субстанций, включая тканевый фактор. Это приводит к дальнейшему повреждению эндотелия. Секреция биологически активных веществ макрофагами, включая хемотоксины, митогены и факторы роста стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, а также их пролиферацию, и репликацию. В результате увеличивается пролиферативная активность гладкомышечных клеток и происходит их фенотипическая модуляция [42].

Структурные изменения проявляются дезорганизацией соединительной ткани, утолщении меди венозной стенки. Указанные изменения приводят к уменьшению сократительной способности венозной

стенки, что вызывает расширение вены и ее деформацию. При длительной гипоксии, которая наблюдается при ХВН, увеличивается экспрессия специфических генов, кодирующие воспалительные медиаторы и факторы роста. Провоспалительные факторы могут осуществлять свое влияние на клетки путем регуляции транскрипции фактора активации транскрипции провоспалительных p65NF-kB-зависимых генов (гетеродимер p50 (p52)). Фосфорилированный NF-kB деградирует в 26S-протеосомах, отщепляя NF-kB-димер и пропуская его в ядро. NF-kB в ядре связывается с kB-энхансерным элементом генов-мишеней, включая транскрипцию провоспалительных генов. С этих генов идет синтез таких цитокинов, как TNF- α , IL-1 $_{\beta}$, IL-6, IL-8, а также E-селектина, VCAM-1, ICAM-1, коллагеназ и факторов роста для клеток, участвующих в процессе воспаления [42].

Венозная недостаточность сопровождается процессами усиления перекисного окисления липидов (ПОЛ). Основное значение процессов ПОЛ в норме – это обновление состава биологических мембран, поддержание их свойств, регуляция проницаемости и активности мембраносвязанных ферментов, а также синтез активных веществ [1, 3, 5]. ПОЛ представляет собой сложный многостадийный процесс, имеющий каскадный характер, для которого присуща разнообразная природа образующихся продуктов [1, 3, 5]. Некоторые продукты ПОЛ – диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА) представляют собой маркеры активности этого процесса и их гиперпродукция высокотоксична для клеток организма.

Воспалительные или другие патологические процессы в венозном кровотоке активируют эндотелиальные клетки. Наблюдается набухание эндотелия, которое может быть обусловлено повреждением мембран клеток как результат развития внутрисосудистой гипертензии и гипоксии. кислородное голодание вызывает недоста-

точность натрий-калиевого насоса и функции ионных каналов. Эти изменения в свою очередь приводят к изменению физиологических трансмембранных ионных градиентов и избыточно входному току натрия и воды в клетку. Одновременно наблюдается избыточный входной ток кальция в клетку, который активирует мембранные фосфолипазы А. Это приводит к высвобождению из фосфолипидов поврежденной мембраны арахидоновой кислоты, которая окисляется и приводит к образованию простагландинов (PgD_2 , PgE_2), тромбоксанов (TxA_2), эйкозанополиеновых кислот (5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ) и лейкотриенов (LtA_4 , LtB_4 , LtC_4). PgD_2 , PgE_2 повышают сосудистую проницаемость и расширяют микрососуды, 5-НЕТЕ обладает мощным хемоаттрактантным действием полиморфонуклеарных лейкоцитов, LtA_4 и LtB_4 служат медиаторами краевого стояния лейкоцитов и адгезии тромбоцитов [15].

При повреждении венозной стенки наблюдается быстрое высвобождение вазоконстриктора эндотелина-1. При действии его на ET_α -рецепторы происходит вазоконстрикция, а при воздействии на ET_β -рецепторы – наблюдается выброс NO и простагличина, обладающих вазодилатацией. Эндотелин-1 также увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает проатерогенным эффектом.

Таким образом, венозная недостаточность сопровождается дисфункцией эндотелия, которая характеризуется повреждением его целостности, нарушением функциональной активности, развитием окислительного и нитрозилирующего стресса и изменением синтеза NO. Гипоксия вызывает недостаточность натрий-калиевого насоса и функции ионных каналов. Данные изменения приводят к изменению физиологических трансмембранных ионных градиентов и избыточному входному току натрия и воды в клетку и набуханию эндотелия. Кроме того, подлежащие слои вен становятся доступными для клеток крови

и других веществ, что ведет к повреждению структуры венозной стенки продуктами метаболизма активированных лейкоцитов, гипертрофии венозной стенки в результате фенотипической модуляции гладкомышечных клеток.

Маркеры дисфункции эндотелия при венозной недостаточности

Изменения эндотелия вен на ранних стадиях заболевания являются тонкими и селективными. Для выявления у пациентов венозной недостаточности существует необходимость в разработке диагностических тестов, способных выявлять чувствительные изменения со стороны эндотелия. Это позволит выявлять группы риска больных с данной патологией и разработать препараты, оказывающие влияние на функцию эндотелия. S. Schuller-Petrovic и соавт. [49] определяли уровень вазоактивных медиаторов, вырабатываемых культивированными эндотелиальными клетками, взятыми из подкожных вен у больных варикозной болезнью и здоровых добровольцев. При исследовании уровень эндотелина-1 у пациентов с ХВН и здоровых добровольцев не отличался. Уровень ц-ГМФ в плазме и внутри клетки в ответ на введение гистамина был значительно ниже у больных с варикозной болезнью. Возможно, это указывает на дисрегуляцию у пациентов ХВН системы NO- ц-ГМФ. В конечном итоге это может вызывать развитие первичного варикоza.

R.A. Mangiafico и соавт. [47] исследовали содержание эндотелина-1 при помощи иммуноферментного анализа в крови, взятой из подкожной варикозно-расширенной вены у медиальной лодыжки, и сравнили с образцами крови, взятой у здоровых добровольцев. Данные исследования показали повышенную концентрацию эндотелина-1 в крови у больных с ХВН в сравнении с данными контрольной группой. Вместе с тем, при искусственном создании

венозной гипертензии в обеих группах отмечалось повышение концентрации эндотелина-1 по сравнению с исходным. Однако у пациентов с ХВН этот показатель резко увеличивался, что позволяет говорить и нарастании ДЭ по мере прогрессирования заболевания. По мнению авторов, повышенная концентрация эндотелина-1 в крови у больных с ХВН могла противодействовать релаксации варикозно-расширенных вен.

В качестве маркеров гипертрофии стенок вен можно использовать уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста. При определении в плазме его базального уровня у больных с варикозной болезнью в результате создания искусственной гипертензии отмечалось повышение на 21%, а в контрольной группе на 15%. Кроме того, определялось повышение медиаторов воспаления $\text{TNF-}\alpha$ и IL-1_β у пациентов с ХВН, особенно ярко дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными в сторону первых выявлялся при создании гипертензии (окклюзия манжетки до 60 мм рт.ст. в течение 25 мин.) [32]. С. Badier-Commander и соавт. [26] при гистологическом исследовании стенки варикозно-расширенных вен отметили чередование гипертрофических и атрофических участков, а также многочисленные участки истончения эндотелиального монослоя.

М. Saharay и соавт. [48] в своей работе указывают, что при венозной недостаточности отмечается снижение антигенов в крови воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов), определяемых с помощью флуоцитометра. На основании полученных данных можно предположить, что часть этих клеток адгезировалась к эндотелию при ХВН. Кроме того, отмечается повышение базального уровня в плазме при создании гипертензии у пациентов с варикозной болезнью показателей активизации эндотелия: межклеточной молекулы адгезии, сосудисто-клеточной молекулы адгезии, эндотелиально-лейкоцитарной молекулы

адгезии, фактора Виллебранда [35]. Наиболее высокий уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии определялся у больных с трофическими нарушениями при ХВН. Следовательно, можно предположить, что венозная гипертензия приводит к активизации эндотелиальных клеток, которая может способствовать адгезии лейкоцитов на эндотелий.

По данным А. Weyl и соавт. [36], при гистологическом исследовании 27 биопсий участков липодерматосклеротической кожи, окружающей венозную трофическую язву, иммуногистохимически при помощи моноклональных антител против молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 отмечено повышение их экспрессии. Авторы указывают, что ХВН может объясняться дисрегулируемой модуляцией экспрессии молекул адгезии в условиях хронического воспаления и плохого заживления язв. При ХВН сосудистая экспрессия VCAM-1, ICAM-1 не возвращается к исходному уровню, а остается нарушенной. Возможно, это способствует постоянному притоку активированных лейкоцитов, что может привести к повреждению кожи и формированию трофической язвы.

Некоторые авторы [4, 37, 38, 41, 46] используют количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), десквамированных от сосудистой стенки и циркулирующих в периферической крови, как критерий повреждения эндотелия при венозном стазе. Некоторые из продуктов ПОЛ – ДК и МДА являются маркерами активности этого процесса при острой и хронической венозной недостаточности, уровень которых увеличивается при данной патологии. Кроме того, отмечается изменение содержания в плазме крови продуктов дегградации монооксида азота – нитратов и нитритов [9, 10, 17]. Указанные изменения служат показателем нарушения целостности эндотелиального слоя венозной стенки при острой и хронической венозной недостаточности.

Таким образом, результаты многочисленных исследований выявили активацию эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности. При данных состояниях эндотелий вен подвергается действию многих факторов (гипоксия, влияние экзо- и эндотоксинов, антиэндотелиальных и антифосфолипидных антител, клеточных и плазменных протеаз, воспаление) в результате чего вены теряют свои функциональные свойства. Это приводит к дисфункции и дисрегуляции эндотелия, а эндотелиальные клетки сами становятся источником патогенных факторов. Для оценки состояния венозной системы используются новые направления диагностики, которые тесно связаны с оценкой функциональных свойств эндотелия. Дальнейшие исследования, направленные на изучение функционального состояния эндотелия при острой и хронической недостаточности могут способствовать выявлению пациентов с повышенным риском заболевания.

Методы коррекции дисфункции эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности

Фармакологическая коррекция венозной недостаточности имеет несколько задач: повышение тонуса венозной стенки, улучшение лимфооттока, устранение микроциркуляторных расстройств, коррекция гемореологических нарушений, купирование воспалительных проявлений.

Одним из направлений лечения острой и хронической венозной недостаточности является коррекция гемодинамических нарушений с помощью препаратов, обладающих свойствами антиоксидантов, мембранопротекторов и ингибиторов лизосомальных ферментов [2, 4]. С учетом этого терапия острой и хронической венозной недостаточности требует коррекции дисфункции эндотелия, так как эндотелий является важной мишенью при лечении дан-

ной патологии. Фактически это означает, что лечение венозной недостаточности без нормализации функции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей. Вместе с тем в литературе представлено мало данных о фармакологической коррекции функционального состояния эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности. В настоящее время существует два подхода коррекции дисфункции эндотелия: немедикаментозный и медикаментозный. Функцию эндотелия улучшают ряд лекарственных средств: антиоксиданты, антигипоксанты (актовегин), фолиевая кислота в сочетании с витамином В₆, селен (Selenase, Biosyn), комплексные препараты (NO-аспирин), L-аргинин [2, 4, 6, 8].

ДЭ рассматривается, прежде всего, как нарушение продукции и действия монооксида азота эндотелиального происхождения. Одной из причин образования NO является избыточное образование свободных радикалов. С учетом важной роли свободнорадикальных процессов в развитии ДЭ существует необходимость применять препараты, обладающие антиоксидантным действием и способных улучшать функциональное состояние эндотелия за счет влияния на продукты окислительного стресса. Селеноэнзимы играют важную роль в нейтрализации активных форм кислорода и контроле внутриклеточного редокс-потенциала. Глутатионпероксидаза, в состав которой входит селен - ключевой фермент, инактивирующий органический пероксид и пероксинитрит. Селенопротеин плазмы крови, который включает более 50 % селена, защищает эндотелий от пероксинитрита [2, 4, 6, 8, 11, 12].

Включение препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия, в комплексное лечение пациентов с острой и хронической венозной недостаточностью приводит к снижению количества ЦЭК и восстановлению процессов свободнорадикального окисления, о чем сви-

детельствует снижение показателей окислительного стресса [4, 6, 8, 11, 12, 18]. В.В. Сабельников и соавт. изучали состояние функции эндотелия у больных с ХВН путем исследования динамики маркеров тромборезистентности эндотелия (ингибитор активатора плазминогена 1 типа - PAI-1) и ЦЭК. Исследование указывало на изменение функционального состояния эндотелия, при котором отмечалось выраженное нарушение тромборезистентности эндотелия, подтверждаемое высокими показателями PAI и ЦЭК. При применении препарата Флебодиа-600 (диосмин) в комплексном лечении пациентов с ХВН определялось восстановление лабораторных показателей. Однако снижение PAI оказалось статистически недостоверным. Также в данной работе не указано, исследования были рандомизированы или нет [6].

Терапия данными средствами приводит к достоверному улучшению субъективных симптомов: судороги, ощущение тяжести, распирающая усталость, нивелирование отека нижних конечностей [2, 4, 6, 8, 11, 12, 18]. Так в своем исследовании Р.А. Бредихин и соавт. оценивали эффективность препарата «Антистакс» в лечении ХВН. При оценке клинической эффективности путем балльной оценки симптомов по шкале VCSS (Venous Clinical Severity Score) наблюдалось достоверное снижение интенсивности проявлений ХВН по всем показателям [2]. По данным И.И. Кательниченко и соавт., применение препарата «Антистакс» в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома в сравнении с группой пациентов не получавших данный препарат. Кроме того, отмечена достоверная разница ($p < 0,05$) в уменьшении окружности голени к 21-м суткам после начала лечения при применении указанного препарата. Также определялась в данной группе пациентов максимальная скорость заживления язвенных дефектов, оцениваемая с по-

мощью формулы Л.Н. Поповой, равная 4,8%/сут. [7]. М.Н. Кудыкин и соавт. оценивали клиническую эффективность «Антистакса» в коррекции основных симптомов ХВН и в лечении трофических язв венозной этиологии. В результате полученных данных было отмечено более быстрое заживление трофических язв в среднем на 7,4 сут. ($p < 0,01$), а также купирование воспалительных явлений в более короткие сроки. По данным авторов, указанные исследования были статистически достоверными.

Таким образом, состояние, возникающее при острой и хронической венозной недостаточности, усугубляет дисфункцию эндотелиальных клеток. Поэтому коррекция этих факторов, безусловно, будет способствовать улучшению функции эндотелия. Перспективными препаратами, позволяющими улучшить функциональное состояние эндотелия, остаются антиоксиданты, устраняющие повреждающее воздействие окислительного стресса на клетки сосудов, а также лекарства, повышающие продукцию эндогенного монооксида азота.

Анализ литературных данных показал, что большинство исследований посвящено коррекции ДЭ при ХВН. Вместе с тем количество работ, в которых изучалась фармакологическая коррекция функционального состояния эндотелия при острой венозной недостаточности представлено крайне мало. Следовательно, данное направление исследований является перспективным и может привести к разработке эффективных медикаментозных схем коррекции эндотелиальной дисфункции при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей.

Заключение

В настоящее время является неоспоримым тот факт, что эндотелиальная дисфункция является важным звеном в развитии

острой и хронической венозной недостаточности. Большой интерес для клиницистов представляют диагностические тесты, способные определять эндотелиальную дисфункцию на ранних стадиях. Выявленные прогностические критерии могли бы идентифицировать пациентов с риском возникновения и прогрессирования заболевания сосудов. Также возможно использование этих показателей для оценки тяжести и дальнейшего течения заболевания, обеспечения дальнейшего поиска препаратов восстанавливающих функцию эндотелия в комплексном лечении пациентов с острой и хронической венозной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян, А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. А. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 140 с.
2. Бредихин, Р. А. Эффективность препарата «Антистакс» в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей / Р. А. Бредихин, Е. Е. Фомина, И. М. Игнатьев // Хирургия сердца и сосудов. – 2007. – № 1. – С. 40-42.
3. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский обзор журн. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13-19.
4. Диагностика дисфункции эндотелия и возможности ее коррекции у пациентов острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Ю. С. Небылицин [и др.] // Дисфункция эндотелия: 5 междунар. науч.-практич. конф. – Витебск, 2008. – С. 291-294.
5. Дубинина, Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопросы мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581.
6. Как защитить эндотелий? / В. В. Сабельников [и др.] // Третий междунар. хирургический конгресс: материалы конгресса, г. Москва, 21-24 февр. 2008 г. – С. 252-253.
7. Кательницкий, И. И. Применение препарата «Антистакс» в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии / И. И. Кательницкий, А. В. Куринной // Хирургия сердца и сосудов. – 2007. – № 1. – С. 43-46.
8. Кварцетин и его производные – эффективность в лечении трофических язв венозной этиологии / М. – Н. Кудыкин [и др.] // Третий междунар. хирургич. конгресс: материалы конгресса, г. Москва, 21-24 февр. 2008 г. – С. 269-270.
9. Колобова, О. И. Биохимические основы дисфункции эндотелия при варикозной болезни / О. И. Колобова, С. А. Трянкина, И. В. Минаков // Третий междунар. хирургич. конгресс: материалы конгресса, г. Москва, 21-24 февр. 2008г. – С. 205.
10. Концентрация стабильных продуктов деградации NO и число циркулирующих эндотелиоцитов как дополнительный диагностический критерий для оценки тяжести венозной патологии / С. А. Сушков [и др.] // Дисфункция эндотелия: 3 междунар. науч.-практич. конф. – Витебск, 2004. – С. 247-251.
11. Коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей. / Ю. С. Небылицин [и др.] // Актуальные вопросы флебологии (тромбозы, тромбофлебиты, профилактика ТЭЛА): II Республик. науч.-практич. конф. – Витебск, 2008. – С. 73-76.
12. Кривошеков, Е. П. Применение препарата «Антистакс» у больных хронической венозной недостаточностью после оперативного лечения / Е. П. Кривошеков, И. А. Мигунова // Третий междунар. хирургич. конгресс: материалы конгресса, г. Москва, 21-24 февр. 2008 г. – С. 221.
13. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник ВГМУ. – 2003. – № 2. – С. 5-17.
14. Манухина, Е. Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – № 10. – С. 1283-1292.
15. Маркауцан, П. В. Структурная организация стенки вены при замедлении кровотока и тромбозе в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск: БГМУ, 2004. – С. 8-9.
16. Меньшикова, Е. Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
17. Небылицин, Ю. С. Показатели окислительного стресса и циркулирующих эндотелиоцитов в разные стадии тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков, А. П. Солодков / Новости хирургии. – 2007. – № 2. – С. 24-31.
18. Небылицин, Ю. С. Состояние окислительного стресса, циркулирующих эндотелиоцитов и возможность коррекции у пациентов с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей / Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков // Третий междунар. хирургич. конгресс: материалы конгресса, г. Москва, 21-24 февр. 2008 г. – С. 287.

19. Пасечник, И. Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С.3-9.
20. Реутов, В. П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота / В. П. Реутов // Биохимия. – 1999. – Т.64, № 5. – С. 634-651.
21. Уразаев, А. Х. Физиологическая роль оксида азота / А. Х. Уразаев, А. Л. Зефилов // Успехи физиол. наук. – 1999. – Т. 30, № 1. – С. 54-72.
22. Шебеко, В. И. Эндотелий и система комплемента. – Витебск: ВГМУ, 1999. – 149 с.
23. Эндотелий, ауторегуляция коронарных сосудов и стресс / А. П. Солодков [и др.] // Вестник ФФИ. – 2005. – № 1. – С. 79-95.
24. Anggard, E. E. The endothelium - the body's largest endocrine gland? / E. E. Anggard // J. Endocrinol. – 1990. – Vol. 127, N 3. – P. 371-375.
25. A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L-arginine / S. Nagase [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – Vol. 233, N 1. – P. 150-153.
26. A redox-based mechanism for the contractile and relaxing effects of NO in guinea-pig gall bladder / S. Alcon [et al.] // J. of Physiol. – 2001. – Vol. 532, N 3. – P. 793-810.
27. Badier-Commander, C. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study / C. Badier-Commander // J. Pathol. – 2001. – Vol.193, N 3. – P.398-407.
28. Beckman, J. S. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly / J. S. Beckman, W. H. Koppenol // Am. J. Physiol. – 1996. – Vol. 40. – P. C.1424-C1437.
29. Brown, G.C. Nitric oxide and mitochondrial respiration / G. C. Brown // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1411. – P. 351-369.
30. Busse, R. The endothelial organ / R. Busse, I. Fleming // Curr. Opin. Cardiol. – 1993. – Vol. 8. – P. 719-727.
31. Cassina, A. Differential inhibitory action of nitric oxide and peroxynitrite on mitochondrial electron transport / A. Cassina, R. Radi // Arch. Biochem. Biophys. – 1996. – Vol. 328. – P. 309-316.
32. Cazaubrier, P. E. Facteurs de croissance et paroi vasculaire / P. E. Cazaubrier // Int. Angiol. – 2001. – Vol. 20, № 2. – Suppl. 1. – P. 292.
33. Crow, J. P. The importance of superoxide in nitric oxide-dependent toxicity / J. P. Crow, J. S. Beckman // Adv. Exp. Med. Biol. – 1996. – Vol. 387. – P. 147-161.
34. Direct and indirect oxidations by peroxynitrite neither involving the hydroxyl and indirect oxidations by peroxynitrite neither involving the hydroxyl radical / S. Goldstein [et al.] // Free Rad. Biol. Med. – 1996. – Vol. 21. – P. 965-974.
35. Endothelial activation in patients with chronic venous disease / M. Saharay [et al.] // J. Vasc. Endovasc. Surg. – 1998. – Vol.15, N 4. – P. 342-349.
36. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin and their ligands VLA and LFA-1 in chronic venous leg ulcers / A. Weyl [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1996. – Vol. 34, N 3. – P. 418-423.
37. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial / D. Janssens [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol. 33, N 1. – P. 7-11.
38. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease // Int. Angiol. – 1996. – Vol. 15, N 2. – P. 124-130.
39. Ghafouriar, P. NO synthase activity in mitochondria / P. Ghafouriar, C. Richter // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 418. – P. 291-296.
40. Griffith, O. W. Nitric oxide synthase inhibitors: amino acids / O. W. Griffith, R. G. Kilbourn // Methods in Enzymology. – 1996. – Vol. 268. – P. 375-392.
41. Michiels, C. Endothelial cell reponses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions / C. Michiels, T. Arnould, J. Remabe // J. Biophys. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1497, N 1. – P. 1-10.
42. Michael, J. Characterization of the IB-kinase NEMO Binding Domain / J. Michael // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – Issue 48. – P. 45992-46000.
43. Moscada, S. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moscada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Reviews. – 1991. – Vol. 43, N 2. – P. 109-142.
44. Niebes, P. Vessel wall modification in venous pathology. Application to the study of phlebotonic drugs / P. Niebes // Int. Angiol. – 1996. – Vol. 15. – N 2. – P. 88-92.
45. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules / J. P. Eiserich [et al.] // Mol. Aspects Med. – 1998. – Vol. 19. – P. 221-357.
46. Perfused human saphenous veins for the study of the origin of varicose veins: role of the endothelium and hypoxia / C. Michiels [et al.] // Int. Angiol. – 1997. – Vol. 16, N 2. – P. 134-141.
47. Plasma endothelin-1 release in normal and varicose saphenous veins / R. A. Mangiafico [et al.] // Angiology. – 1999. – Vol. 48, N 9. – P. 769-774.
48. Saharay, M. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous

disease / M. Saharay // J. Vase. Surg. – 1997. – Vol. 26, N 2. – P.265-273.
49. Schuller-Petrovic, S. Imbalance between the endothelial cell-derived contracting factors

prostacyclin and angiotensin II and nitric oxide/cyclic GMP in human primary varicosis / S. Schuller-Petrovic, S. Siedler, T. Kern // Brit. J. Pharmacol. – 1997. – Vol. 122, N 4. – P. 772-778.

Поступила 1.09.2008 г.
