

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ПОЗИЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г.,
Трифонов С.И., Никитина А.М.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 617.57:616.14-092:611.018.74-008.64

Резюме

Представлены результаты современных исследований в области патофизиологии нарушений венозного оттока. Отмечена существенная роль эндотелия сосудистой стенки в результате её повреждения продуктами метаболизма активированных лейкоцитов с развитием варикозной трансформации. Проведено исследование динамики маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, эндотелиальная дисфункция, венозная трансформация.

MODERN LOOK TO THE PATHOGENESIS OF CHRONIC DISEASES OF VEINS OF LOWER EXTREMITIES FROM THE POSITION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G., Trifonov S.I., Nikitina A.M

The results of modern research in the area of pathophysiology of disturbances of venous outflow were presented. The importance of vascular endothelium, as a result of its injuries by metabolic products of activated leukocytes with the development of varicose transformation, was mentioned. A study was done concerning the dynamics of markers of endothelial dysfunction.

Keywords: chronic venous insufficiency of lower extremities, endothelial dysfunction, venous transformation.

Хронические заболевания венозной системы нижних конечностей являются наиболее распространенной патологией периферических сосудов; они встречаются у 26–38% женщин и 10–20% мужчин трудоспособного возраста. Ежегодный прирост заболеваемости в индустриальных странах достигает у женщин 2,6%, у мужчин -1,9%. В России во флебологической помощи нуждается более 35 млн человек с хроническими заболеваниями венозной системы нижних конечностей. Из них 1,5–2 млн имеют инвалидность и, страдая тяжелыми трофическими расстройствами с незаживающими язвами, резистентными к консервативной терапии, потеряли надежду на излечение. Причиной тому служат поздние выявление и начало лечения.

Современная медицина не обладает средствами радикальной профилактики хронических заболеваний вен, а несвоевременная диагностика приводит к большому числу запущенных форм в пожилом возрасте. Недостаточное знание врачами данной патологии, кажущаяся простота ее диагностики и лечения зачастую становятся причиной безуспешности консервативной терапии и рецидивов заболевания после хирургического лечения.

Все это представляется важной медико-социальной проблемой. (Луцевич Э.В., Бершаденко Д.Д., 2004).

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе происходит переосмысление классических взглядов на многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения хронических заболеваний венозной системы нижних конечностей. Научно-технический прогресс обуславливает появление новых высокоточных методов клинических и научных исследований. Патогенез варикозной трансформации вен изучается на клеточном и молекулярном уровнях. Ведется поиск маркеров патологической

перестройки вен в крови. Результаты современных исследований в области патофизиологии венозных нарушений убедительно показывают ключевое значение клеточной дисфункции в развитии и прогрессировании варикозной болезни. Нарушение функций эндотелия сосудистой стенки, ее повреждение продуктами метаболизма активированных лейкоцитов, постепенная трансформация репаративных процессов, сопровождающаяся стойким изменением структуры и функции гладкомышечных клеток являются основными звеньями патогенеза нарушений венозного оттока. (Ванков В.Н., 1974; Веденский А.Н., 1983; Покровский А.В. с соавт., 2003; Савельев В.С. с соавт., 2001; Шевченко Ю.Л. с соавт., 2005; Bergan J.J. et al., 2006; Bergan J.J. et al., 2001; Ciuffetti G. Et al., 1999).

Безусловно, решающим здесь является дисбаланс процессов клеточного взаимодействия в системе «кровь-венозная стенка», которые и в нормальных, и в патологических условиях опосредуются определенными медиаторами – биологически активными веществами, вызывающими то или иное изменение метаболизма и функционирования клеток-мишеней.

Эндоthелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

Точные механизмы развития эндотелиальной дисфункции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей остаются недостаточно изученными, но, вероятно, ключевое значение имеет венозная гипертензия, стаз, ишемия сосудистой стенки. В настоящее время предпринимаются активные попытки поиска маркеров патологической перестройки вен. Научный интерес к выяснению особенностей патогенеза варикоз-

ной трансформации вен очевиден, однако практическое применение этих показателей еще четко не определено и мало изучено. Учитывая ключевую роль дисфункции эндотелия в патогенезе варикозной трансформации, выявление маркеров его повреждения представляется особенно актуальным.

Ключевым моментом возникновения цепи реакций перестройки венозных стенок является адгезия и миграция воспалительных стенок через эндотелий вен. Инвазия в ткани воспалительных клеток и их миграции через эндотелий рассматриваются комплексным процессом, медиаторами которого являются клеточные молекулы адгезии, которые экспрессированы на поверхности эндотелиальных клеток, и их соответствующие рецепторы на лейкоцитах. Адгезия лейкоцитов через эндотелий может быть подразделена на различные стадии, также именуемые «каскад адгезии». Первым этапом является обратимое «привязывание» и «катание» лейкоцитов на эндотелии, опосредованное веществами группы селектина эндотелиальных клеток, такими как Е-селектин и Р-селектин, и их лигандами на лейкоцитах. Под действием Р- и Е-селектинов осуществляется частичная задержка лейкоцитов с неполной остановкой на поверхности эндотелия – роллинг. При этом Р-селектин обеспечивает начальную стадию, быстрый роллинг лейкоцитов, скорость которого начинает замедляться при экспрессии Е-селектина.

Второй этап, стойкая адгезия лейкоцитов на эндотелии, опосредуется молекулами адгезии ICAM-1 (межклеточная молекула-1 адгезии) и VCAM-1 (сосудисто-клеточная молекула-1 адгезии) на эндотелиальных клетках, и их соответствующими лигандами – антигенами LFA-1 (лейкоцитарный функциосвязанный антиген-1) и VFA-4 (очень поздний активированный антиген-4) на лейкоцитах (Рис. 1)

Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при хронической венозной недостаточности.

Среди маркеров дисфункции эндотелия при заболеваниях вен рассматриваются такие показатели как эндотелин-1 и число циркулирующих эндотелиальных

клеток (ЦЭК). В норме гибель и попадание в кровеносное русло эндотелиальных клеток происходит в определенном «физиологическом» количестве. По данным литературы, нормативными значениями числа ЦЭК в венозной крови являются $0-4 \times 10^4$ клеток в мл крови. (Hladovets J., 1978; Петрищев Н.Н. и соавт., 2001). Повышенная концентрация эндотелиальных клеток в крови наблюдается вследствие повреждения эндотелия при том или ином патологическом процессе.

В эндотелии синтезируется только эндотелин-1, который не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. Эндотелин-1 является так называемым «эндотелиальным констрикторным фактором», представляет собой пептид, содержащий 21 аминокислоту. Основными функциями эндотелина-1 являются увеличение тонуса сосудов, он служит модератором клеточного роста, усиливает пролиферацию, стимулирует митогенез, усиливает секрецию гормонов.

Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) и частично выделяются в кровь (растворенные ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин), либо преимущественно секретируются и поступают в кровь (эндотелин-1, PAI-1).

Нами проведены исследования динамики таких маркеров эндотелиальной дисфункции как количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), молекулы адгезии (Р- и Е-селектины, VCAM-1), эндотелин-1.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 33 пациента при различных формах и стадиях ХВННК в соответствии с международной классификацией СЕАР, из них 13 здоровых добровольцев.

Методика определения ЦЭК в венозной крови во многом схожа с определением числа тромбоцитов в ходе общего анализа крови, а следовательно, может быть легко воспроизводима в условиях клинической лаборатории. Мы пользовались методикой ее автора J. Hladovets в интерпретации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001).

Определение молекул адгезии и эндотелина-1, молекул адгезии (Р-селектина, Е-селектина, VCAM-1-сосудисто-клеточная молекула адгезии) в крови определяли иммуноферментным методом при помощи набора реактивов компании БиоХимМак, состоящих из 96 тестов.

Забор крови осуществляли в утренние часы, натощак, в положении пациента лежа после 10–15-минутного отдыха. Кровь в количестве 5 мл с добавлением стабилизатора 0,5 мл бралась из кубитальной вены предплечья. Уровень ЦЭК, молекул адгезии и эндотелина-1 у больных с ХВННК определялся в пред- и послеоперационном (на

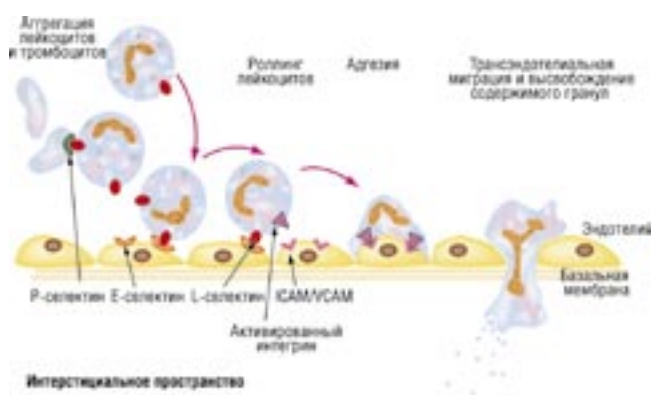


Рис. 1. Схема роллинг-эффекта

5-е сутки и через один месяц) периоде, а также на фоне различных видов консервативного лечения.

Результаты и их обсуждение

Непосредственно после операции отмечается «всплеск» концентрации ЦЭК, вероятно, связанный с травматизацией сосудов с последующей нормализацией этого показателя уже через 1 мес (Рис. 2).

Что касается эндотелина-1, после операции также отмечается «всплеск» концентрации в плазме крови этого показателя. Сохраняющийся повышенный уровень этого компонента и через месяц, возможно, свидетельствует о запуске механизма вазоконстрикции с активацией функции эндотелия (Рис. 3).

Уровень Е-селектина и Р-селектина отмечался изначально повышенный до операции. После выполненного

оперативного вмешательства определялось значительное снижение Е-селектина. Такая тенденция сохраняется и через 1 мес после выполненного оперативного вмешательства, что, по-видимому, является отражением нормализации функции эндотелия вследствие регресса венозной гипертензии (Рис. 4, 5).

Отмечался изначально повышенный уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии до операции. После выполненного оперативного вмешательства отмечается значительное снижение этого показателя. Однако через месяц определялся высокий уровень VCAM-1, что свидетельствует, вероятно, о стойком лейкоцитарно-эндотелиальном взаимодействии (Рис. 6).

Безусловно, многие аспекты патогенеза варикозной трансформации вен остаются до конца невыясненными. Когда запускается адаптационный механизм, заканчива-

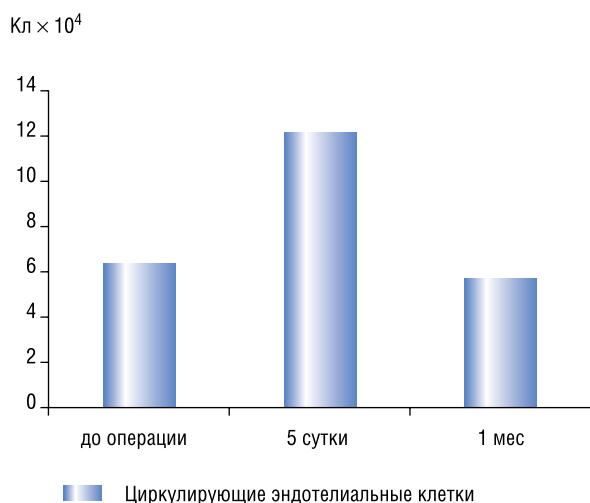


Рис. 2. Исследование динамики ЦЭК

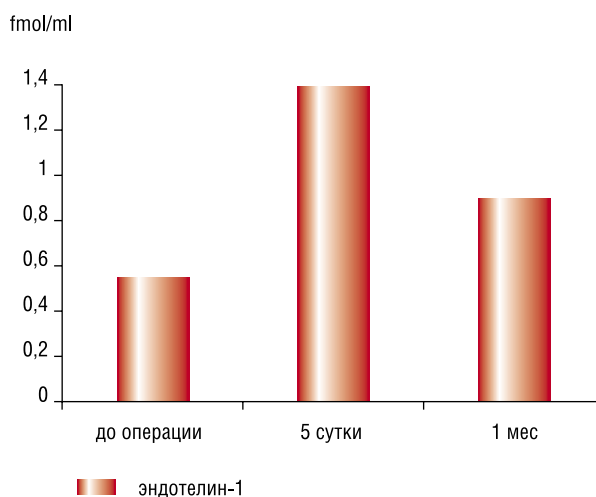


Рис. 3. Исследование динамики эндотелина-1

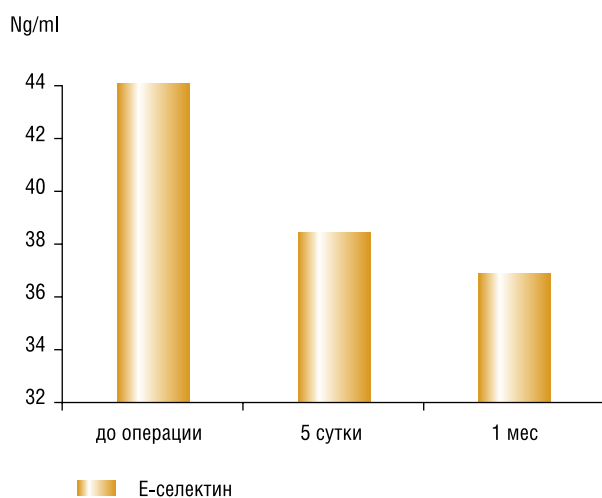


Рис. 4. Исследование динамики Е-селектина.

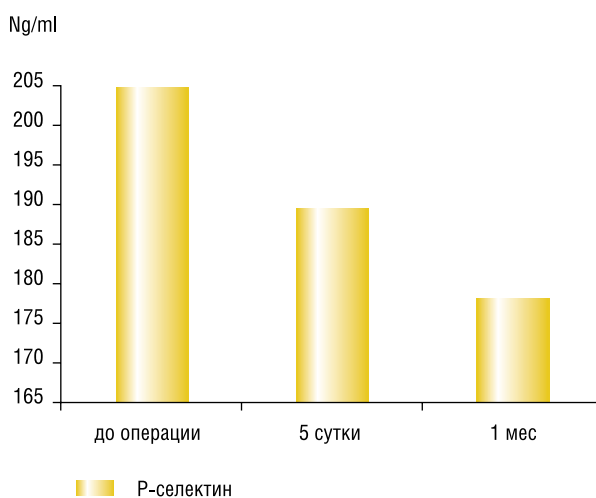


Рис. 5. Исследование динамики Р-селектина.

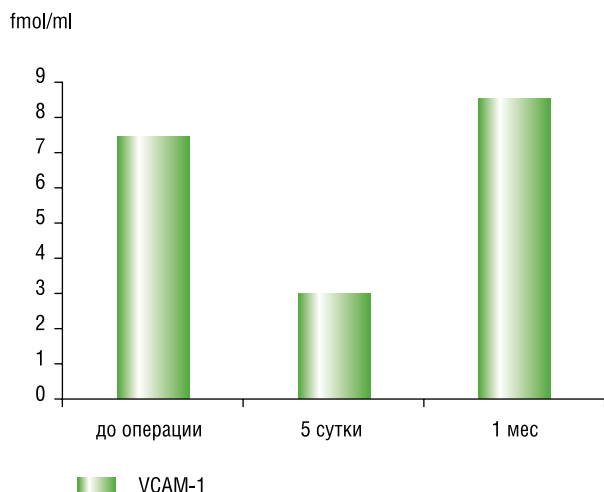


Рис. 6. Исследование динамики VCAM-1

ющийся патологической перестройкой вен? Возможна ли обратимость этих изменений и в какие сроки? Ответы на эти вопросы, а также последующие исследования, посвященные выявлению наиболее ценных маркеров патологических процессов венозной стенки, предшествующих появлению её необратимых изменений, без сомнения, будут способствовать совершенствованию системы профилактики заболеваний вен и повышению качества лечения больных хронической венозной недостаточностью.

Литература

1. Савельев В.С. Флебология: руководство для врачей. -М.: Медицина, 2001. – 670 с.
2. Киричук В.Ф., Глыбочко А.И. Дисфункция эндотелия. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 110с.
3. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 15–20.
4. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. Патология венозного возврата из нижних конечностей. – Рязань, 2009. – 152 с.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных клеток крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2001; 1: 50–52.
6. Cines D.B., Pollak C.A., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood.1998; 91: 10: 3527–3561.
7. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol. Bohemoslov. 1978; 27: 2: 140–144.

Контактная информация

Гудымович Виктор Григорьевич
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: gudvic@mail.ru