

Рецензия
на реферат Юрковой К. С.
на тему: Патологические
аспекты формирования
поражения сосудистой
стенки у больных
бронхиальной астмой.

Работа имеет значение
актуальное.

Реферат соответствует
теме. Литература
подобрана в соответствии
заявленной проблемы

Собо

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: Патологические аспекты формирования поражения сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой

**Выполнила: ординатор кафедры
внутренних болезней №2 с курсом ПО
Юровская К.С.**

г.Красноярск, 2018г

Патологические аспекты формирования поражения сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой

Есть данные, что эпикардальная и периваскулярная жировая ткань вовлечена в локальную стимуляцию образования атеросклеротических бляшек. Показано, что периваскулярная жировая ткань обладает провоспалительными свойствами и, располагаясь снаружи сосуда, способна вызывать атеросклеротические изменения в его стенке [1].

Эндотелий является первой линией клеток, на которые воздействуют провоспалительные цитокины, что сопровождается изменениями экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (эNOC) и уменьшением биодоступности NO. Помимо биологического дефицита NO дисфункция эндотелия характеризуется усиленной биологической активностью сосудосуживающих

и проатерогенных факторов, в частности эндотелина-1. Полагают, что именно он играет центральную роль в патофизиологии вазомоторных нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией, а также в образовании и развитии атеросклеротических бляшек. Вполне возможно, что повышение активности системы эндотелина-1 может способствовать аномальному сосудистому гомеостазу у больных ожирением [2].

Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К факторам риска повреждения эндотелия относится повышенный уровень цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8), что приводит к активации эндотелия и синтезу факторов: эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1. ЭТ является главным вазоконстрикторным пептидом. Вазоконстрикторный потенциал ЭТ в 10 раз выше, чем у ангиотензина II.

ЭТ идентифицированы в различных тканях, таких как легкие, почки, мозг, периферические эндокринные ткани, плацента [3].

В последнее десятилетие исследователи подчеркивают повреждающее действие провоспалительных цитокинов (IL-1- β , ФНО- α , IL-8 и др.) на эндотелий сосудов, запускающих каскад процессов от локальной вазоконстрикции и высвобождения факторов роста до процессов ремоделирования сосудистой стенки [4].

В связи с этим интересен вопрос о соотношении иммуновоспалительной активации и состояния сосудистого эндотелия у больных БА. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из возможных патогенетических механизмов формирования БА. Морфологически у пациентов с БА отмечается повышение сечения подслизистого слоя сосудов, увеличение числа сосудов в стенках дыхательных путей, утолщение интимы [5].

Течение заболевания у больных БА тяжелого течения характеризуется выраженными вентиляционными нарушениями, приводящими к альвеолярной гипоксии, которая является мощным индуктором ЭТ-1. Помимо индуцирующей роли гипоксии, для этой группы больных характерны выраженные иммунопатологические реакции как по интенсивности, так и по длительности течения, которые также способствуют большему выбросу ЭТ-1 эндотелием сосудов [4].

Различные стимулы дыхательных путей могут привести к местной воспалительной реакции, при астме существует недостаточный приток крови, вследствие утолщения стенки бронхов, в результате гипоксия индуцирует выработку ЭТ-1, возникает дисфункция эндотелия, а именно неадекватная вазодилатация, что вызывает нарушения метаболизма медиаторов, в том числе клиренса спазмогенных медиаторов, провоспалительных медиаторов, что приводит к бронхоспазму и поддержанию воспаления [5].

Европейское общенациональное исследование предполагает, что риск развития тромбоэмболии легочной артерии значительно возрастает у больных астмой по сравнению с населением в целом. Риск тромбоэмболии легочной артерии в группе пациентов с БА был в 3,24 раза выше по сравнению с группой не имеющей БА. Частое обострение астмы и госпитализация значительно связаны с риском легочной эмболии. Исследования

показали, что хронические воспалительные заболевания связаны с активацией коагуляции и повышения риска легочной эмболии. Астма и ХОБЛ являются хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей. Недавние исследования обнаружили повышенные концентрации тромбина в мокроте больных бронхиальной астмой. Дальнейшие исследования также показали, что астма связана с протромботическими факторами и эндотелиальной дисфункцией, что играет важную роль в развитии атеротромбоза и эмболии легочной артерии.

Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является дисфункция эндотелия, которая может приводить к спазму сосудов, усиленным тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию. Первый этап "каскада адгезии" – 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. Второй этап – стойкая адгезия лейкоцитов на эндотелии, осуществляется при участии молекул адгезии ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии) и VCAM-1 (сосудисто-клеточная молекула адгезии) на эндотелиальных клетках, и их соответствующими лигандами – антигенами LFA-1 (лейкоцитарный функциосвязанный антиген1) и VLA-4 (очень поздний активированный антиген-4) на лейкоцитах. В процессе адгезии и последующей миграции в субэндотелиальный слой лейкоциты активизируются и высвобождают протеазы и свободные радикалы, приводящие к деградации (гидролизу) нормальных коллагеновых волокон венозной стенки. Развивается асептическое воспаление стенки сосуда, которое в условиях венозной недостаточности носит хронический характер [6]. Все эти механизмы в конечном итоге и приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, так клетки, инфильтрирующие слизистую бронхов при БА, способны также производить активные формы кислорода [6].

Повышение уровня частиц активного кислорода (ROS), особенно супероксид-аниона, вызывает нарушение синтеза и активности NO. В результате NO теряет такие свойства, как блокирование экспрессии адгезивных молекул эндотелия — ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, Е-селектина и хемотаксических пептидов моноцитов, уменьшение агрегации, прилипания и инфильтрации сосудистой стенки нейтрофилами и моноцитами, торможение агрегации и адгезии тромбоцитов, еще один механизм снижения синтеза NO — разобщение эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) на фоне окислительного стресса и продуцирование супероксид-аниона вместо NO. Второй аспект действия ROS — индукция экспрессии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, что приводит к адгезии моноцитов, лимфоцитов на эндотелиальной стенке/

Более того, избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Перекисно-модифицированные ЛПНП повреждают эндотелиальный покров артерий и приобретают способность секретировать биологически активные соединения. Эти соединения стимулируют миграцию из медиа в интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию эластина и коллагена. Также ROS регулируют экспрессию различных факторов роста и ростовых протоонкогенов (c-Мус, c-Fos и c-Jun), что приводит к пролиферации и миграции в интиму артерий гладкомышечных клеток и усилению продукции ими соединительной ткани [7].

Системное воспаление, гипоксия, оксидативный стресс нарушают функционирование эндотелия и сигнальных систем миоцитов сосудистой стенки, что приводит к снижению выработки оксида азота и утрате артериями способности к релаксации [8].

На фоне снижения дилатационной способности сосудов и преобладания вазоконстрикторных реакций происходит нарушение эндотелий-зависимой (ЭЗ) и эндотелий-независимой (ЭН) сосудистой реактивности. Нарушение нормальной регуляции сосудистого тонуса бронхиальных артерий приводит к ускоренному ремоделированию как самой сосудистой стенки (утолщение за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных

клеток), так и бронхиального дерева. При этом нарушается нормальное питание и газообмен бронхиальной стенки. Вазоконстрикция или сниженная реактивность сосудов дыхательных путей существенно потенцируют бронхиальную гиперреактивность, за счет нарушения процессов элиминации с кровотоком биологически активных агентов, способных провоцировать бронхоспазм. Нарушения сосудистой реактивности является повышение общего легочного сосудистого сопротивления, что в свою очередь приводит к развитию легочной гипертензии и дальнейшему ремоделированию миокарда правых отделов сердца [9].

Исследователями были получены результаты, которые могут свидетельствовать о наличии хронического воспаления при легкой аллергической БА, что ассоциировано с повышенным уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови, что приводит к повреждению эндотелия и подтверждается повышением уровня CD31/PECAM-1. (Формирование эндотелиальной дисфункции – ранее событие при БА, проявляющееся уже у больных с легким течением заболевания.) При тяжелом течении БА, подкрепляемое развитием системного воспаления, реализуется ремоделирование сосудистой стенки следующим образом: повышение экспрессии CD38 на лимфоцитах отражает характер активации иммунокомпетентных клеток, способствует реализации механизма взаимодействия активированных лимфоцитов с клетками эндотелия, экспрессирующими несубстратный лиганд CD38 - PECAM-1. Результатом такого взаимодействия является повреждение клеток эндотелия и формирование эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, определяет нарушение механизмов эндотелиальной регуляции эластичности сосудистой стенки и повышение ее ригидности.

Эндотелий — внутренняя выстилка сосудов — состоит приблизительно из $1-6 \cdot 10^{13}$ клеток. Эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

Точные механизмы развития эндотелиальной дисфункции при БА недостаточно изучены, ключевое значение имеет ишемия/гипоксия тканей и сосудистой стенки, свободнорадикальное повреждение, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, эндогенные и экзогенные интоксикации, возрастные изменения. Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является дисфункция эндотелия, которая может приводить к спазму сосудов, усиленным тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию.

Первый этап «каскада адгезии» — обратимое «привязывание» и «катание» лейкоцитов на эндотелии, опосредованное веществами группы селектина эндотелиальных клеток, такими как Е-селектин, Р-селектин, Lселектин, и их лигандами на лейкоцитах.

Второй этап — стойкая адгезия лейкоцитов на эндотелии, осуществляется при участии молекул адгезии ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии) и VCAM-1 (сосудисто-клеточная молекула адгезии) на эндотелиальных клетках и их соответствующими лигандами — антигенами LFA-1 (лейкоцитарный функциосвязанный антиген-1) и VLA-4 (очень поздний активированный антиген-4) на лейкоцитах [10].

Клетки, инфильтрирующие слизистую бронхов при БА, способны также производить активные формы кислорода. Известно, что повышение уровня частиц активного кислорода (ROS), особенно супероксид-аниона, вызывает нарушение синтеза и активности NO. В результате NO теряет такие свойства, как блокирование экспрессии адгезивных молекул эндотелия — ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, Е-селектина и хемотаксических пептидов моноцитов, уменьшение агрегации, прилипания и инфильтрации сосудистой стенки нейтрофилами и моноцитами, торможение агрегации и адгезии тромбоцитов [180]. Еще один механизм снижения синтеза NO — разобщение эндотелиальной NO-синтазы (eNOS)

на фоне окислительного стресса и продуцирование супероксид-аниона вместо NO. Второй аспект

действия ROS — индукция экспрессии ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, что приводит к адгезии моноцитов, лимфоцитов на эндотелиальной стенке. Более того, избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Перекисно-модифицированные ЛПНП повреждают эндотелиальный покров артерий и приобретают способность секретировать биологически активные соединения (факторы роста, хемотоксины, митогены). Эти соединения стимулируют миграцию из меди и интима гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию и синтез соединительной ткани. Также ROS регулируют экспрессию различных факторов роста и ростовых протоонкогенов (c-Myc, c-Fos и c-Jun), что приводит к пролиферации и миграции в интиму артерий гладкомышечных клеток и усилению продукции ими эластина и коллагена [7]. Все вышеперечисленные механизмы в конечном итоге и приводят к развитию эндотелиальной дисфункции.

Морфологически у пациентов с БА отмечается повышение сечения подслизистого слоя сосудов, увеличение числа сосудов в стенках дыхательных путей, утолщение интимы. Подобные элементы ремоделирования выявляются уже в детском возрасте при легком течении БА.

Процесс адгезии связан с появлением на клетках эндотелия молекул адгезии (Е-селектина и VCAM-1), а на эозинофилах и других клетках воспаления — соответствующих рецепторов для адгезивных молекул. Экспрессия молекул адгезии на эндотелии усиливается действием цитокинов — ФНО- α и ИЛ-4, которые продуцируются тучными клетками. Так, ИЛ-4 усиливает экспрессию молекул адгезии, VCAM-1 в эндотелиальных и эпителиальных клетках дыхательных путей. В то же время ИЛ-1 и ФНО- α увеличивают экспрессию ICAM-1 как в сосудистом эндотелии, так и в эпителии дыхательных путей [11].

Связь между воспалением дыхательных путей и изменениями в капиллярах при БА была описана многими исследователями ранее.

Многие посредники и факторы роста, которые имеют прямое отношение к воспалению дыхательных путей при астме, например, гистамин, простагландины, лейкотриены и цитокины, могут одновременно вызывать ангиогенез и повышение проницаемости сосудов.

Поврежденные эндотелиальные клетки высвобождают медиаторы воспаления и различные молекулы адгезии, такие как межклеточные и сосудистые молекулы клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1), Р и Е-селектины, необходимые для закрепления лейкоцитов к стенке сосуда, и известные как маркеры эндотелиальной дисфункции при воспалительных состояниях.

VCAM-1 — vascular cellular adhesion molecule-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, экспрессируется на эндотелиальных клетках при стимуляции воспалительными цитокинами. Функцией VCAM-1 является обеспечение адгезии лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к активированному эндотелию через $\alpha 4\beta 1$ и $\alpha 4\beta 7$ интегрины с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления.

Е-селектин (ELAM-1, LECAM-2) экспрессируется также исключительно на эндотелии, обеспечивает адгезию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток) к активированному сосудистому эндотелию в начальных фазах воспаления. Особенностью именно этих молекул является их индуцибельная экспрессия, то есть только при активации эндотелиальных клеток провоспалительными цитокинами. Экспрессия VCAM-1 достигает максимума через 6-12 часов и длительно держится на высоком уровне.

Максимальная экспрессия Е-селектина достигается быстрее — через 4-6 часов, и менее пролонгирована (резко снижается после достижения пика).

Увеличенные уровни этих молекул могут свидетельствовать о повреждении эндотелия воспалительным процессом. Показано, что активация лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия сохраняется и вне обострения БА при различной степени тяжести заболевания.

Высокие уровни растворимого Е-селектина отражают его повышенную экспрессию, поэтому эта молекула может быть использована в качестве маркера персистирующего воспаления. В исследовании была обнаружена корреляционная взаимосвязь между высокими уровнями Е-селектина и тяжестью течения БА.

В экспериментальных условиях доказано, что при аллергической астме sЕ-селектин и sVCAM экспрессируются только эндотелием в отсутствии других коморбидных состояний. При изучении sЕ-селектина и sVCAM у больных с atopической БА выявлено повышение этих молекул в период обострения заболевания, тогда как данные о концентрации их в межприступный период отсутствуют [12].

Изучается роль sCD31/sPECAM-1 как маркера эндотелиальной дисфункции. Роль PECAM-1 — трансмембранная передача сигнала межклеточного взаимодействия, что приводит к тромбозу, диapedезу лейкоцитов через сосудистую стенку в очаг воспаления. Исследователи показали возможность использования в качестве одного из диагностических тестов, характеризующих состояние эндотелия сосудистой стенки, можно рассматривать изменение уровня sCD31 в плазме крови. Полученные результаты выявили достоверное повышение sCD31/sPECAM-1 в плазме крови у больных БА в сравнении с контрольной группой, и наиболее высокие значения sCD31 регистрировались у пациентов с легким течением заболевания [13].

Анализируя отечественную литературу, для изучения эндотелиальной дисфункции чаще используются стабильные метаболиты оксида озота, эндотелин-1, десквамированные эндотелиоциты, активированный фактор Виллебранда.

Таким образом, дисфункция эндотелия является начальным этапом в развитии многих заболеваний, в то же время мало работ, посвященных изучению факторов, формирующих эти изменения у больных АБА различной степени тяжести в период стабильного состояния. Кроме того, изучение вазорегулирующей функции эндотелия в комплексе с определением уровней sVCAM-1 и sPECAM-1 в плазме крови могут быть полезными иммунологическими маркерами для своевременной оптимизации терапии и раннего выявления лиц с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В модели аллергической БА у кроликов и мышей вдыхание аллергена вызывает ишемию и реперфузию миокарда, а также увеличение инфильтрации нейтрофилами в зоне риска. Кроме того, аллергены активировали циркулирующие нейтрофилы в коронарном эндотелии, что частично объясняет повышенное повреждение миокарда.

Проблема доклинической диагностики ЛГ и дисфункции ПЖ, выявления маркеров неконтролируемого течения АБА приобретает первостепенное значение.

Роль остеопонтина в кардиальном ремоделировании

В экспериментальных условиях было показано, что фенотипические проявления нарушения обмена внеклеточного коллагена чаще всего определяются не столько собственно первичным дефицитом или избытком матриксным металлопротеиназам (ММП), сколько экспрессией регуляторов активности ММП, такими как остеопонтин (ОП), тенасцин-С, тенасцин-Х, остеонектин, тромбоспондин-1 и тромбоспондин-2.

Несколько исследований показали, что остеопонтин (ОП) играет важную роль в развитии осложнений заболеваний, таких как ишемия миокарда, сосудистое воспаление и ремоделирование.

Остеопонтин представляет собой белок внеклеточного матрикса и иммуномодулятор с широким диапазоном функций. До недавнего времени ОП признавался в качестве ключевого цитокина в Th1-иммунного ответа. ОП играет несколько ролей в регуляции аллергических реакций, в том числе продукции цитокинов, регулирования IgE-ответа, клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, таких как макрофаги, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, лимфоциты и фибробласты, а также участвует в развитии фиброза дыхательных путей и кровеносных сосудов.

В постнатальном периоде обнаруживается в почках, костной и эпителиальной тканях. Результаты позволяют предположить, что ОП является плеiotропным цитокином, который функционирует как системно, так и локально в ткани слизистой оболочки. В ряде исследований было показано, что ОП способен связываться с интегринами $\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 3$ и $\alpha v \beta 5$, а также активировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем привлечения ряда цитокинов (ИЛ-2; хемоаттрактантного моноцитарного протеина) и факторов роста (трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста) по механизму up-regulation.

Кроме того, установлена ассоциация между содержанием ОП и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы [14].

Кроме того, остеопонтин экспрессируется в гипертрофированном миокарде и локализуется преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани. Стимуляция Th1-лимфоцитов ИЛ-18 через Toll-like-рецепторы приводит к повышению экспрессии ОП, что ассоциируется с внеклеточным накоплением фибриллярного коллагена и манифестацией диастолической дисфункции. Авторы полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

По мнению многих исследователей, ОП может рассматриваться как перспективная мишень для последующего лабораторного мониторинга с целью оценки избыточности сердечно-сосудистого ремоделирования и его клинической прогностической ценности.

Список литературы

1. Verhagen SN, Visseren FL, Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 214. P. 3–10.
2. Е.В. Постникова И.Е., Смирнов О.И., Маслова Л.С., Намазова-Баранова, Клинико - патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей // *Российский педиатрический журнал. Обзоры*. 2013. С. 37.
3. http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/05_Endoteliy.pdf
4. Поляков В.В., Сенаторова А.С., Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой// *Международный медицинский журнал* //, 2012, № 2 С.32.
5. Adam Wanner, Eliana S. Mendes "Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease", // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010. Vol. 182. P. 1344-1351.
6. Петухов В.А., Приложение к журналу *Consilium Medicum*. Хирургия. 2008. №1. С.3-11.
7. Novel role for p21-activated kinase 2 in thrombin-induced monocyte migration / R. Gadepalli, S. Kotla, M. R. Heckle [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288, № 43. — P. 30815–30831.
8. Hypoxia response in asthma: differential modulation on inflammation and epithelial injury / T. Ahmad et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2012. Vol.47, №1. P.1-10.
9. Наумов Д.Е., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Смирнова Т.В., Калашников А.В.// VI Съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока// Роль полиморфизмов генов адренорецепции в модуляции сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой. 2015. С.22-25.
10. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction / S. Saglani, K. Malmstrom, A. S. Pelkonen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 722–727.
11. Wanner A., Mendes E. S. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research // *Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.*— 2010.— Vol. 182.— P. 1344–1351.
12. Elevation of serum soluble E-selectin and VCAM-1 in severe asthma / A. Hamzaoui, J. Ammar, F. El Mekki [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2001. — Vol. 10, № 6. — P. 339–342.
13. Маркер эндотелиальной дисфункции CD38/АДФ-рибозилциклаза при бронхиальной астме / Е. А. Собко, А. Ю. Крапошина, И. В. Демко [и др.] // *Клин. медицина.* — 2013. — № 2. — С. 34–38.
14. Kerr, P. G. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease / P. G. Kerr, A. P. Guerin // *CEPP*. — 2007. — Vol. 34, № 7. — P. 683–687.