

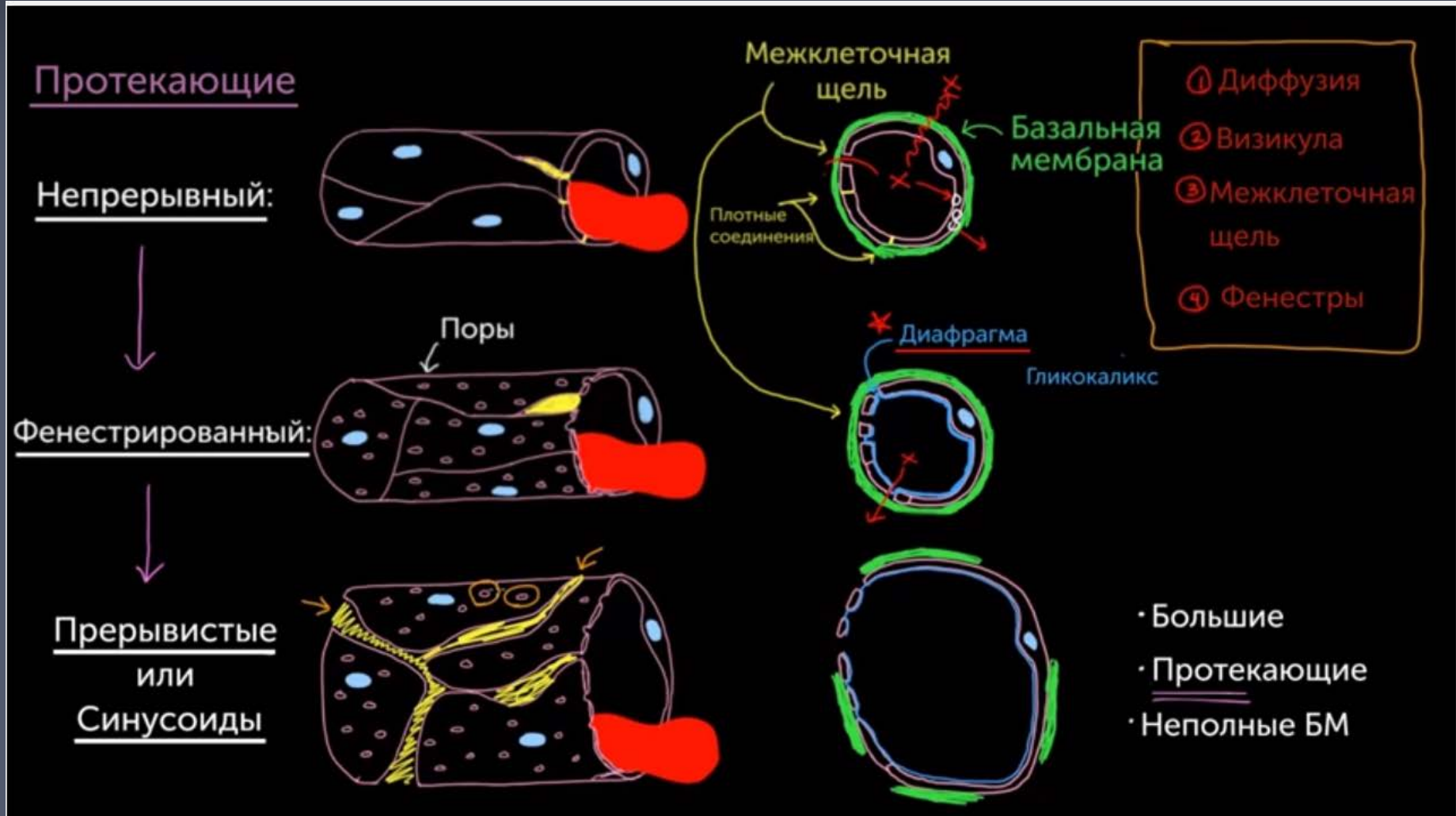
ПРИМОРСКАЯ КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1
ПРИМОРСКИЙ КРАЕВОЙ ЦЕНТР АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ



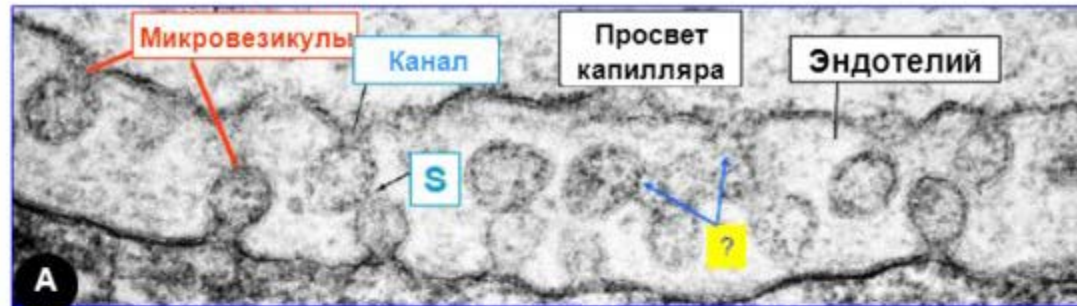
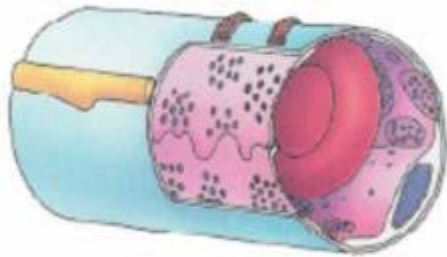
Эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия при патологии беременности.

Смирнов Григорий Анатольевич
г.Санкт-Петербург.
2016г.

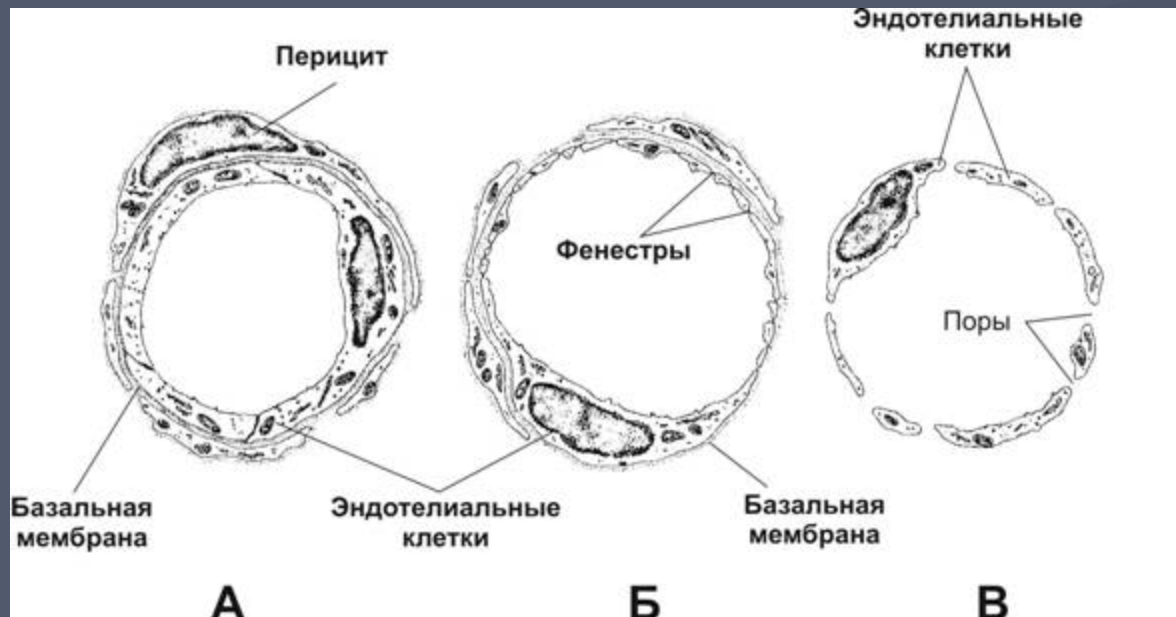
Структура капилляров и эндотелий



Структура капилляров и эндотелий



Эндотелий [от греч. *endon* — внутри + (эпи)телиий] — слой уплощенных клеток мезенхимного происхождения, выстилающий стенки кровеносных и лимфатических сосудов.. Клетки эндотелия представляют собой тонкие пластинки, тесно прилегающие друг к другу и образующие сплошной однослойный пласт. Длина клеток эндотелия от 5 мк до 175 мк, толщина в околоядерных участках от 200 Å до 1—2 мк.





Mechanobiology of the Endothelium

Editor

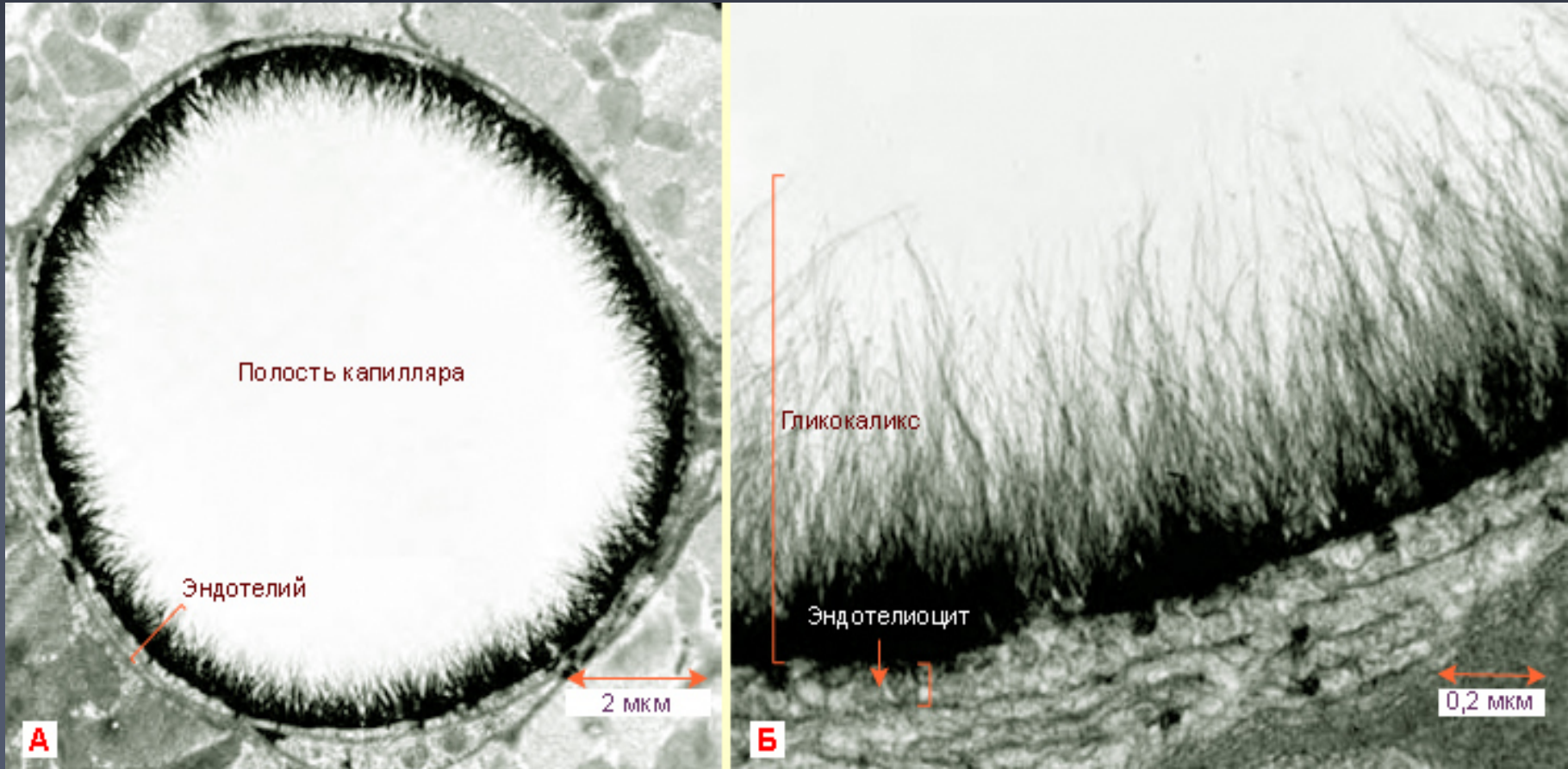
Helim Aranda-Espinoza



CRC Press
Taylor & Francis Group

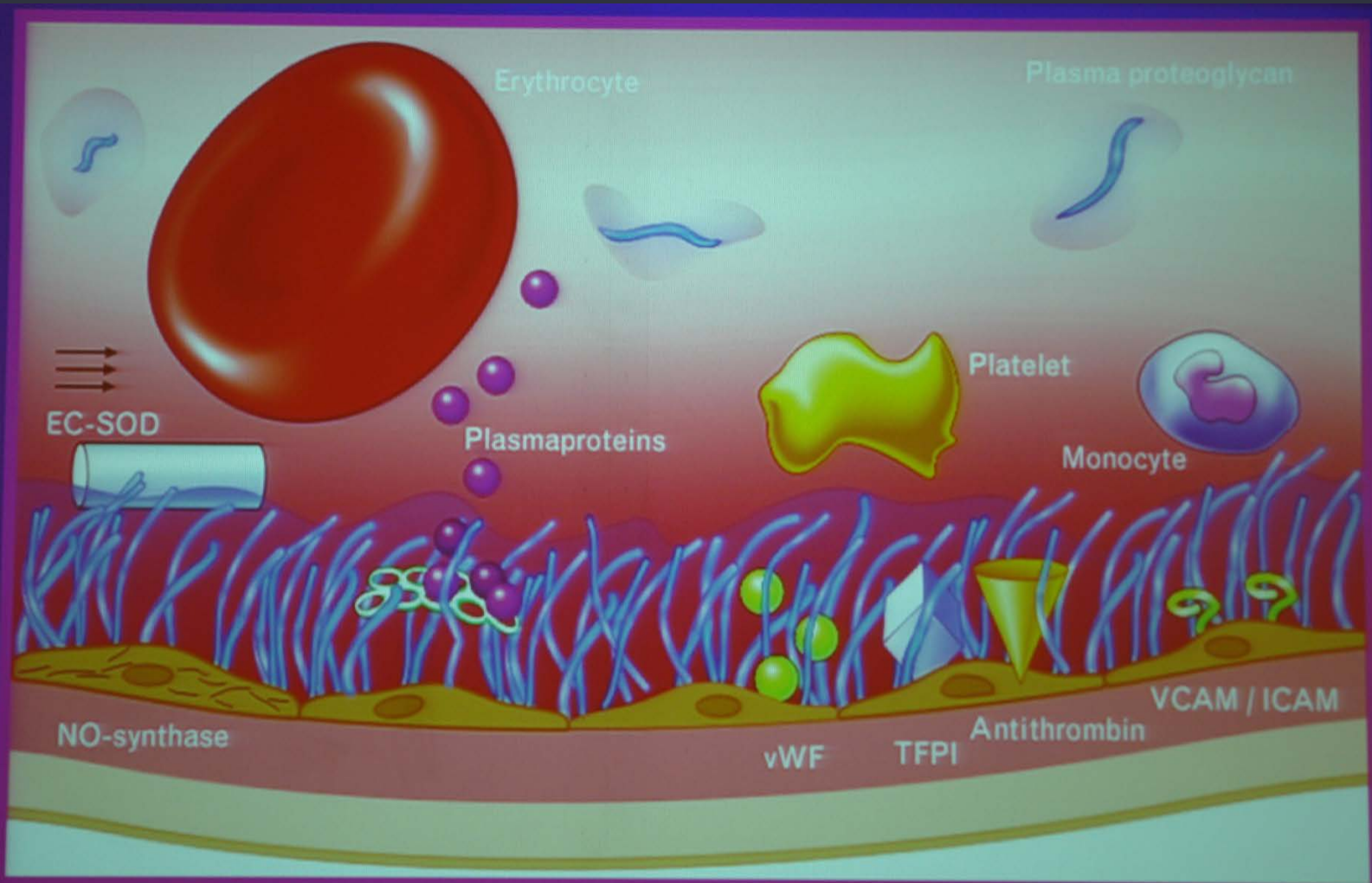
A SCIENCE PUBLISHERS BOOK

Гликокаликс



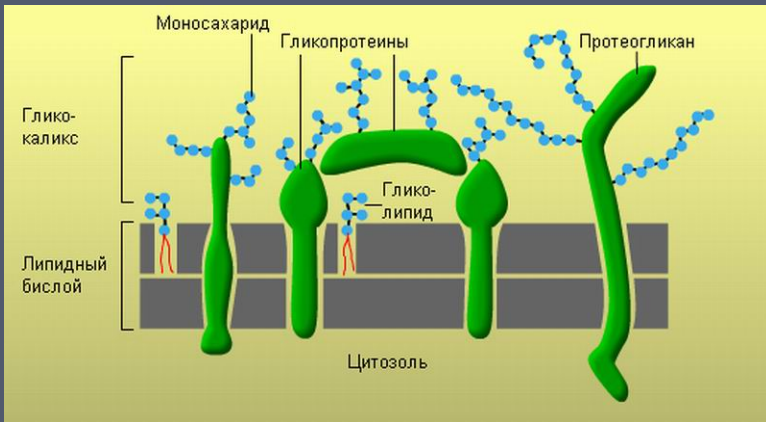
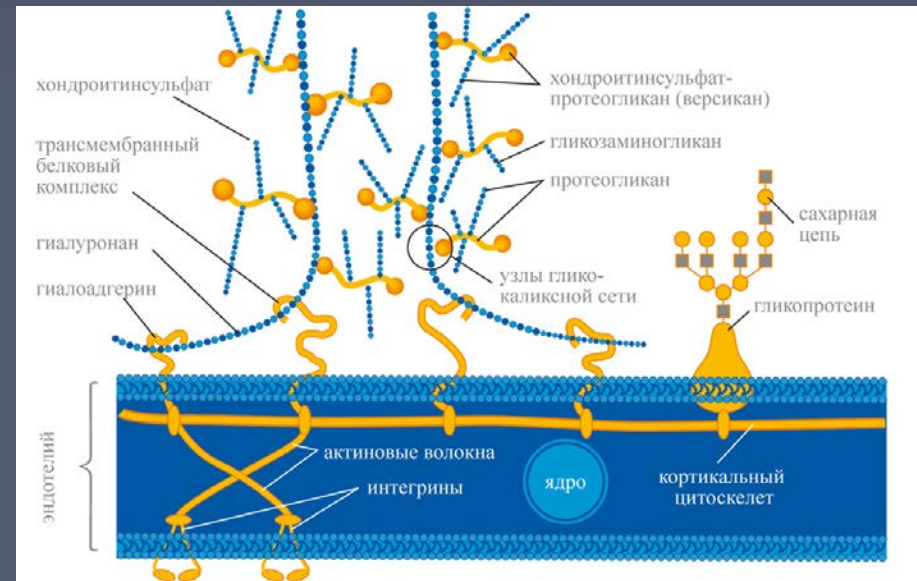
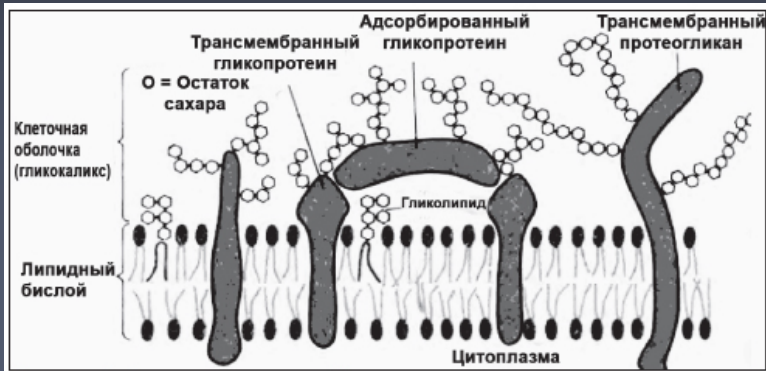
Bernard M. van den Berg., Max Nieuwdorp, Erik Stroes, and Hans Vink. Endothelial Luminal Glycocalyx. p. 689. In: Aird W.C., Ed. Endothelial Biomedicine, Cambridge University Press, 2007, 1500 p.

Гликокаликс



Nieuwdorp et al. Curr Opin Lipidol 2005; 16:507–511.
Chappell D et al. Der Anästhesist 2008 57:959-69

Структура сосудистого гликокаликса



Функция сосудистого гликокаликса

- Постоянно обновляющийся физический фильтр.
- Обеспечивает непрерывность трансмембранного обмена.
- Место локализации гидролитических ферментов.
- Осуществление функции иммунитета.
- Предотвращает сгибание, слипание, деформацию микроворсинок придавая им жесткость.

Эндотелиальная дисфункция

Достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты:

- Нарушение биодоступности NO
- Повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток
- Повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций
- При тяжёлом поражении эндотелия нарушается его целостность, и в интиме появляются участки, лишённые эндотелиальной выстилки (деэндотелизация)

Функция сосудистого эндотелия

- Тонус сосудов
- Регуляция гемостаза и фибринолиза
- Регуляция сосудистой проницаемости
- Контроль роста сосудов
- Регуляция воспалительного процесса

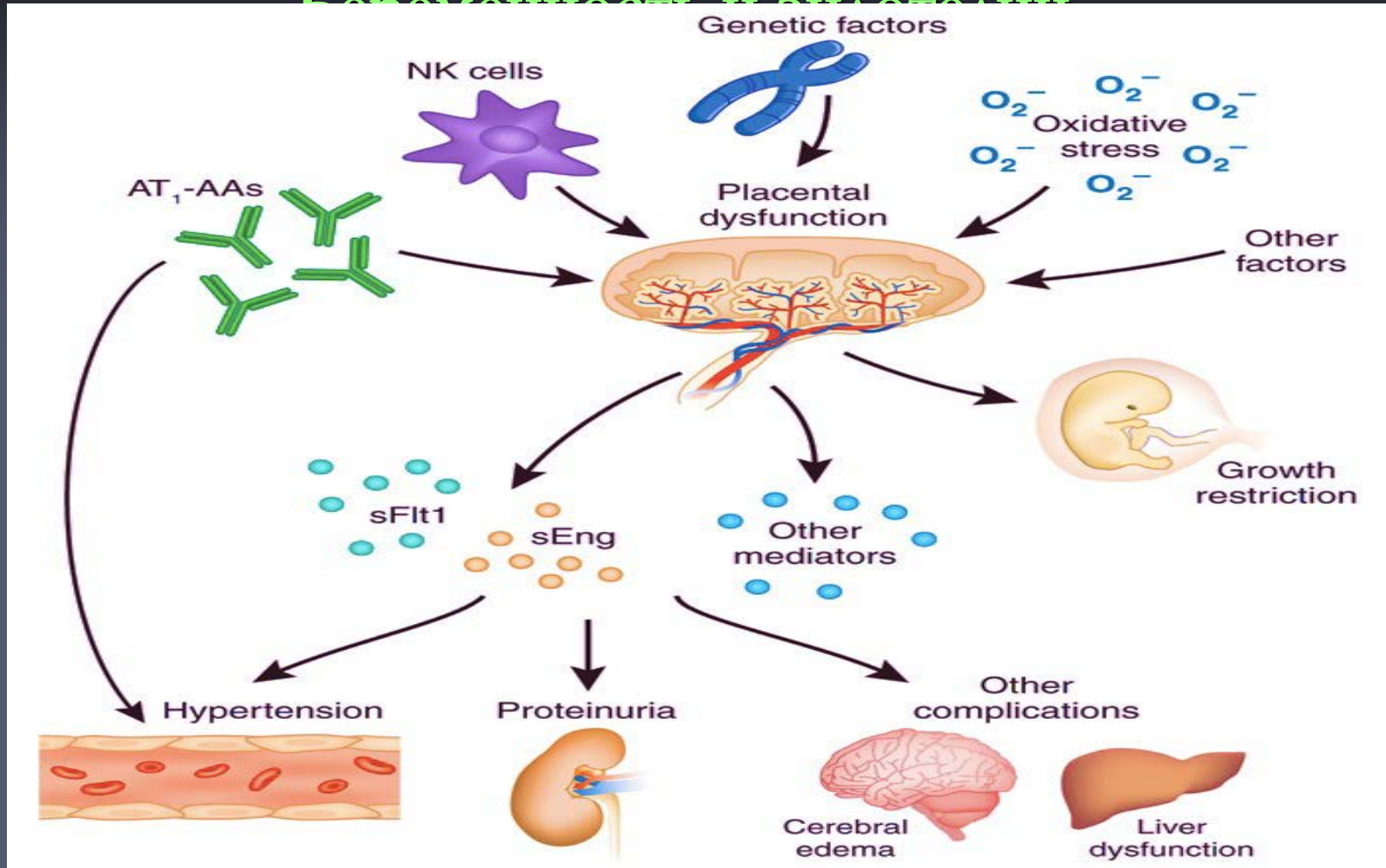
Функция сосудистого эндотелия

Функция эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, PG12, t-РА, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин-II
Тромбогенность сосудистой стенки	РАI-1, РАI-2, ф. Виллебранда, тканевой тромбопластин
Регуляция адгезии тромбоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1
Регуляция тонуса сосудов	NO, PG12, EDHF, Эндотелин-1,
Регуляция роста сосудов	VEGF, ангиостатины

Патогенез эндотелиальной дисфункции

- Активация системного воспаления
 - Активация инициирующих факторов
 - Изменения в системе микроциркуляции
 - Продукция хемокинов и хемоаттрактантов
 - Маргинация («прилипание») нейтрофилов к эндотелию
- Системная активация моноцитов/макрофагов
 - Повреждение микроциркуляторного русла
 - Нарушение тканевой перфузии
 - Фокальные некрозы
 - Повторная активация факторов инициирующих воспаление

Генетические факторы



- **Преэклампсия, эклампсия – эндотелиальная дисфункция - полиорганная недостаточность**

Беременность и эндотелий

- [Pharmacol Rep.](#) 2006;58 Suppl:69-74.
- **Endothelial dysfunction in pre-eclampsia.**
- [Poston L1.](#)

Abstract

- The repeated demonstration of biomarkers of endothelial cell and leukocyte activation has suggested that the maternal syndrome of pre-eclampsia arises from a generalised maternal inflammatory systemic response incorporating a substantive component of endothelial cell dysfunction. Reports of reduced endothelium dependent dilatation in isolated resistance arteries and from non invasive methods in vivo indicate a major contribution to the systemic vasoconstriction, characteristic of the syndrome. The recent discovery of raised concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase1 (sFlt1) and the soluble transforming growth factor beta (TGF-beta) coreceptor (sEng) sEng which indirectly may compromise endothelial function, adds to the growing list of potential origins of endothelial disturbance. Most are proposed to originate from placental underperfusion and associated placental oxidative stress, although it is clear that not all women with pre-eclampsia have reduced utero-placental blood flow, and other precipitating factors, including dyslipidaemia and hyperglycaemia are likely to contribute. Endothelial dysfunction, unlike pre-eclampsia, does not resolve post-partum, and persistence of the defect may underpin the increased risk of cardiovascular disease in later life.

Патогенез преэклампсии

Антитела к рецептору

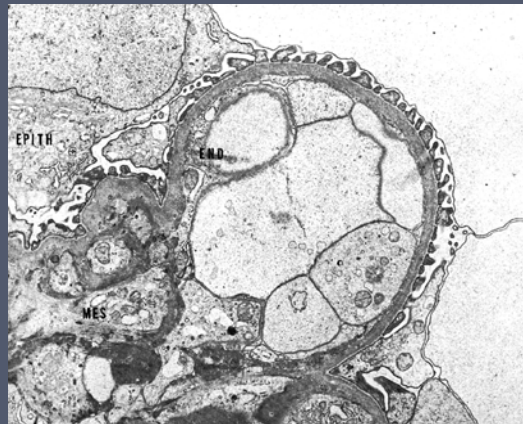
AT-2

(ангиотензин-2)

Антитела к рецептору

VEGF

(эндотелиального фактора
сосудистого роста)



- Гипертензия
- Тромбоцитопения
- Отек
- Протеинурия
- Повреждение печени
- Отек сосудов головного мозга

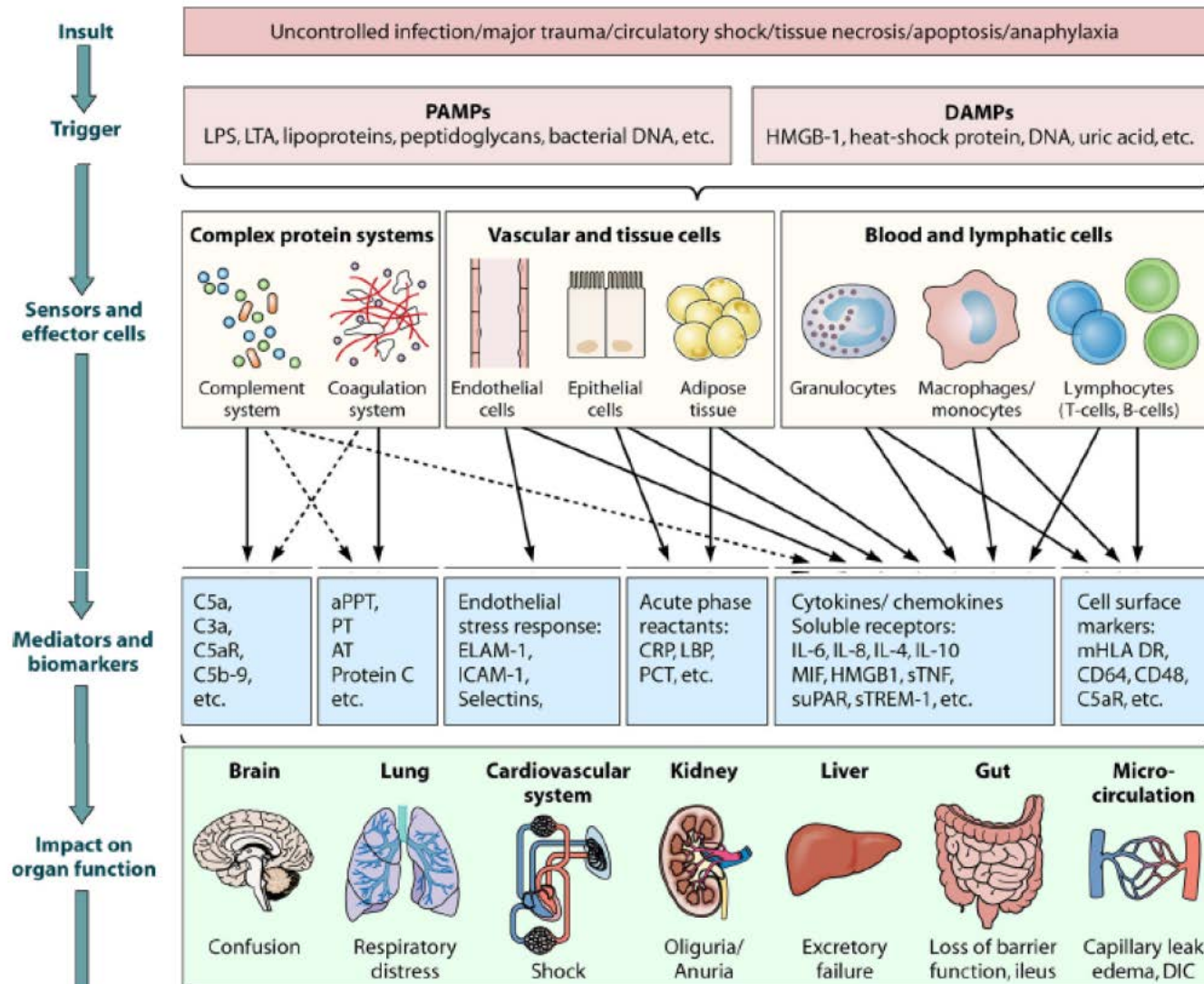
Биомаркеры повреждения

- CST-3 (cystatin) цистатин «С» полипептид связанный с клубочковой фильтрацией.
- NGAL-(neutrophil gelatinase-associated lipocalin)-липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.
- BNP-(brain natriuretic peptide)-мозговой натрийуретический пептид.
- TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2)Тканевой ингибитор металлопротеазы-2
- IGF-1 (ИФР-1) соматомедин. Инсулиноподобный фактор роста ИФРСБ-1 белок связывающий инсулиноподобный фактор роста.
- IGFBP-7-(Insulin-like Growth Factor Binding Protein-7) регулирование доступности инсулина тканями.

Виды ответа на повреждения

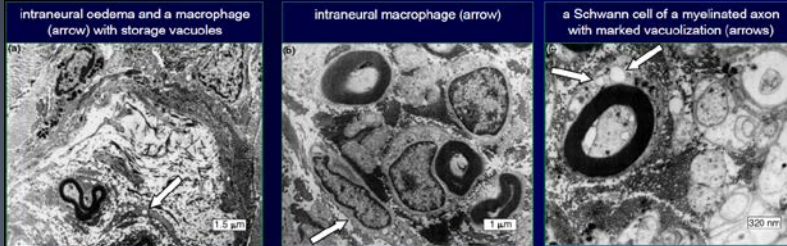
Konrad Reinhart,^a Michael Bauer,^{a,b} Niels C. Riedemann,^a and Christiane S. Hartog^{a,b}

Clinical Microbiology Reviews October 2012 Volume 25



КОЛЛОИДЫ И ЭНДОТЕЛИЙ

Electron microscopy of cutaneous nerve fibres in patients with HES-induced pruritus



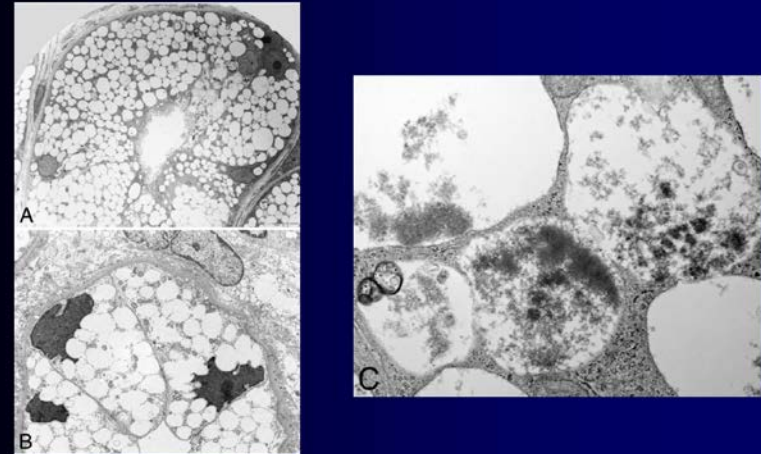
Pathogenesis of HES-induced pruritus:

- Release of inflammatory mediators by HES containing cells (e.g. macrophages, endothelial cells, keratinocytes, Langerhans cells)
- Histamine release (?)

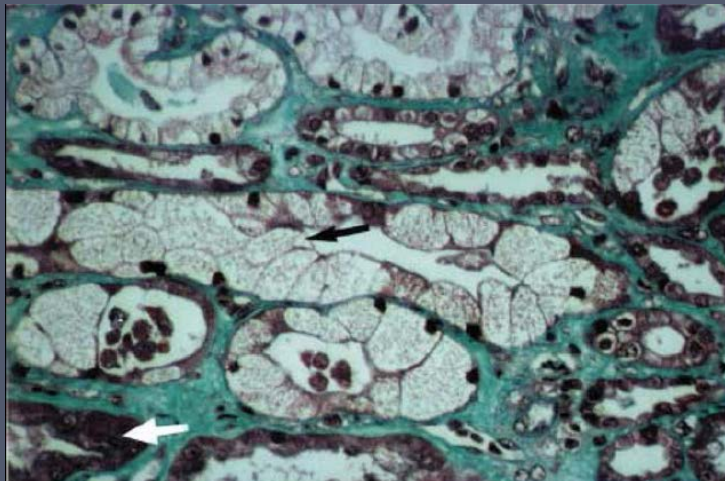
Modified from Thelen S. Veränderungen an den Kortalen Nervenfasern bei persistierendem Pruritus in Folge Hydroxyäthylstärke-Infusionen. Thesis. Mainz, Germany: Hautklinik, Johannes Gutenberg-Universität, 1993; 1-44

Bork K, British Journal of Dermatology (2005),152, 1: 3-12

Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes



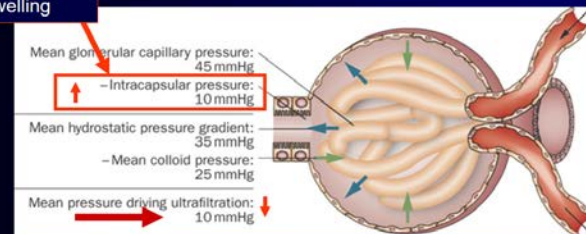
Dickenmann M et al, Am J Kidney Dis 2008, 51:491-503



Kidney biopsy specimen Normal proximal tubule (white arrow) with osmotic-nephrosis-like lesions in most tubules (black arrow) in patient of hydroxyethylstarch-gelatin group (3400, trichrome Masson). Courtesy of L H Noël (Hopital Necker, Paris).

Filtration forces in the glomerulum

Massive tubular cell swelling



Prowle JR et al., Nat Rev Nephrol 2010; 6: 107-15

Renal Effects of Preeclampsia

Kuang-Yu Jen and Zoltan G. Laszik

*University of California, San Francisco,
USA*

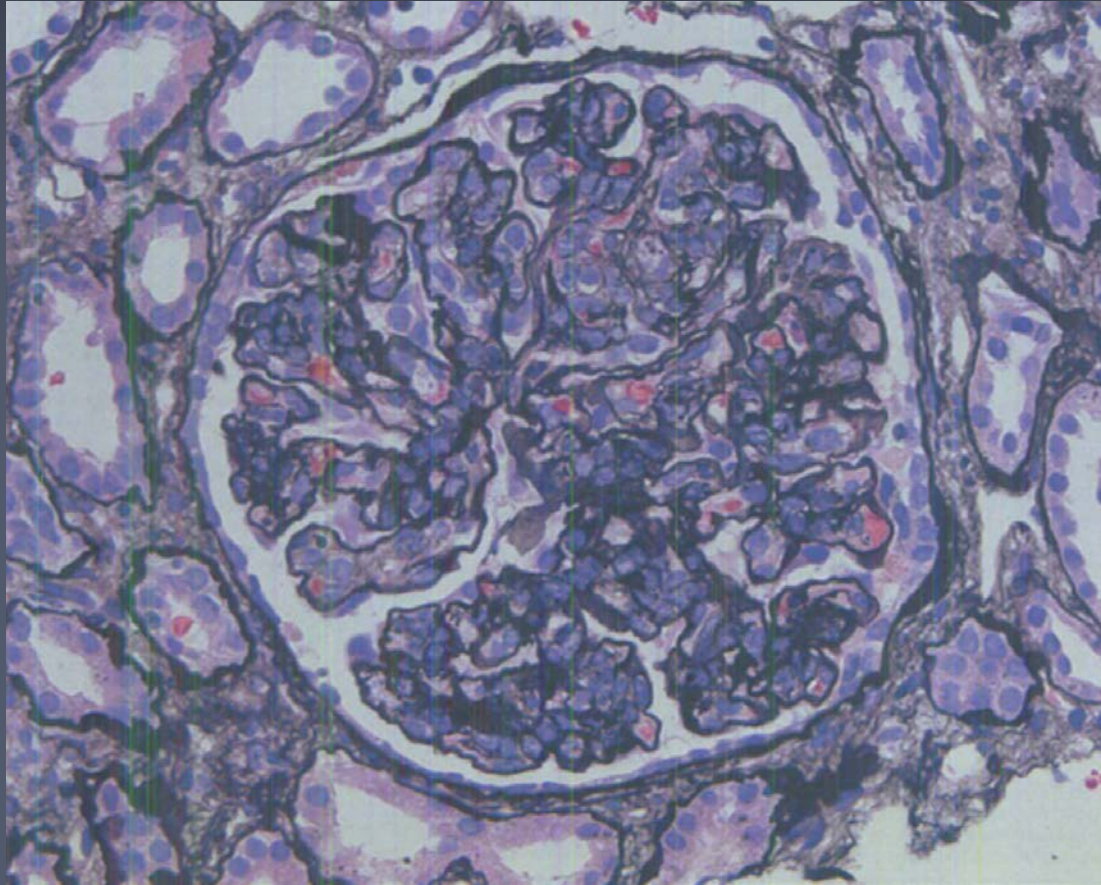


Fig. 1. Preeclampsia, light microscopy. The glomerular capillary tufts are distended with closure of the capillary lumina due to swollen endothelial cells. The glomerular appearance is slightly lobular. (Jones' methenamine silver, x400) (Courtesy of Dr. Patrick Walker and Nephropath, Little Rock, AK).

Защита гликокаликса

- **Albumin** - Jakob M et al. Transplantation (2009)87:956-965
- **Hydrocortisone** - Chappell D et al. Anesthesiology (2007)107;776-784.
- **Antithrombin** -Chappell D et al. Cardiovasc Res(2009)83;388-96
- **NO** - Bruegger D and Rehm M et al. Critical Care(2008)12
r73,1-11
- **Sevoflurane** – Annecke T. et al. Critical Care(2008)12;r73,1-11

Альбумин

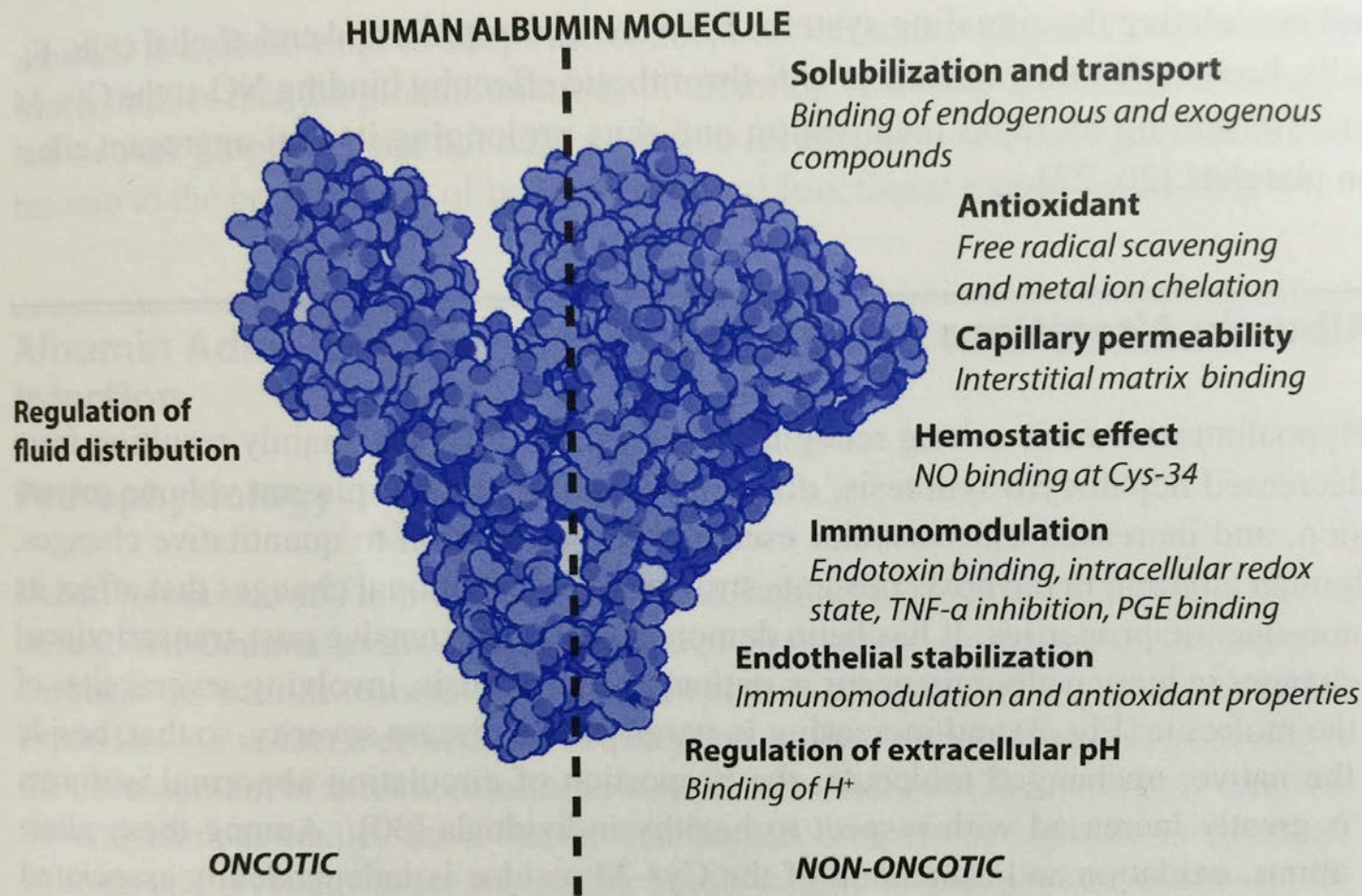
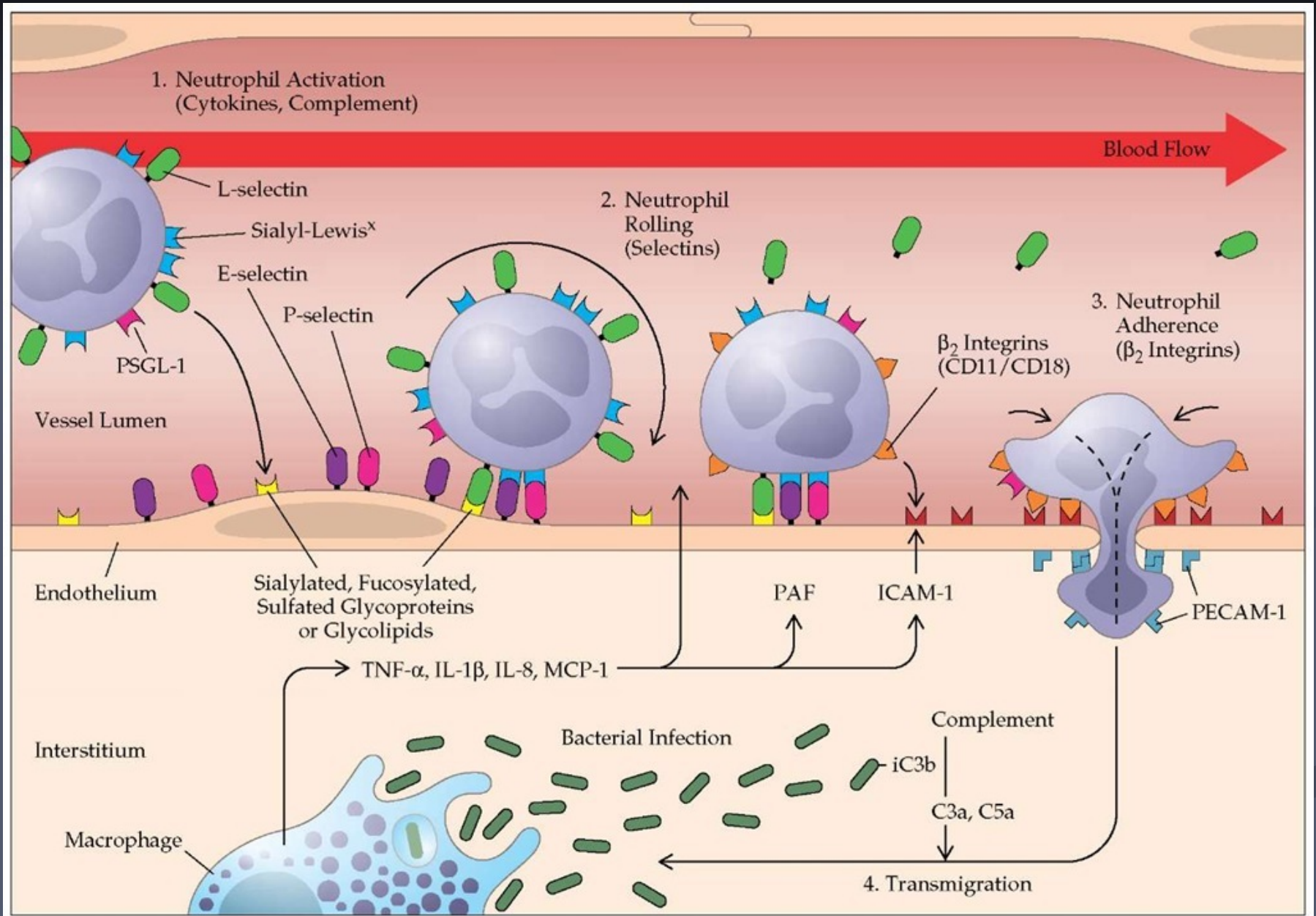
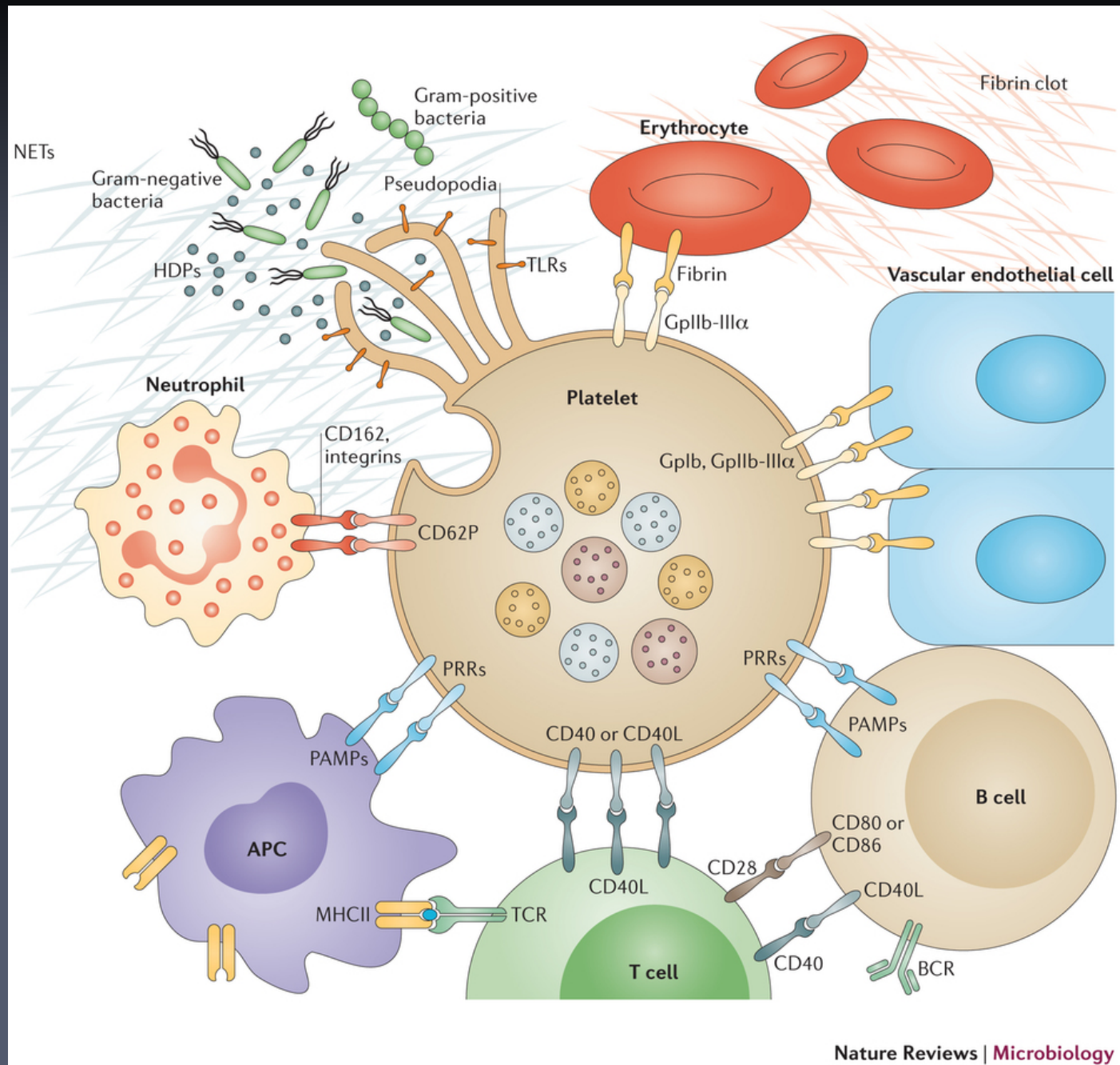
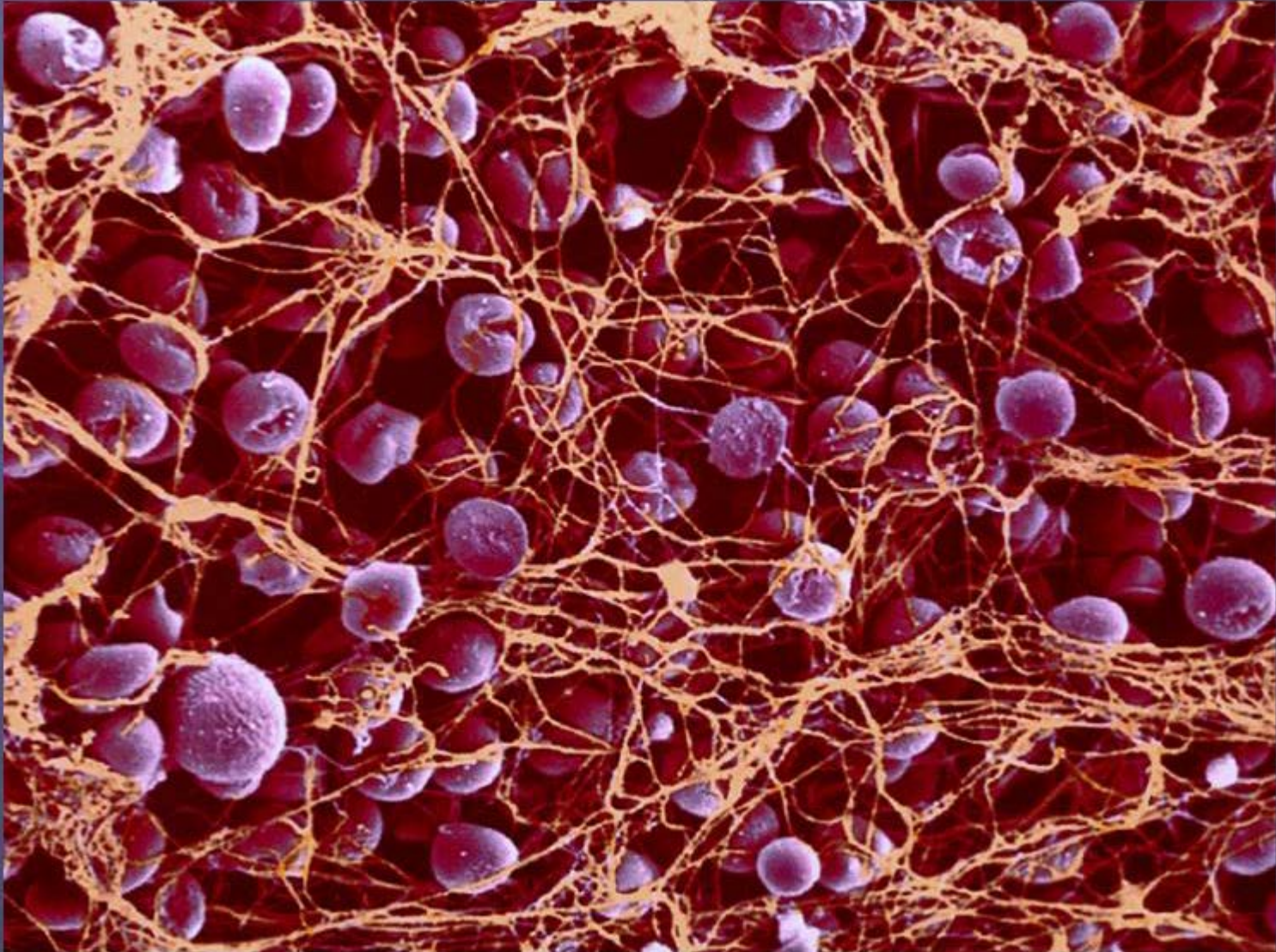


Fig. 2 Oncotic and non-oncotic properties of human albumin. NO: nitric oxide; TNF: tumor necrosis factor; Cys-34: cysteine-34

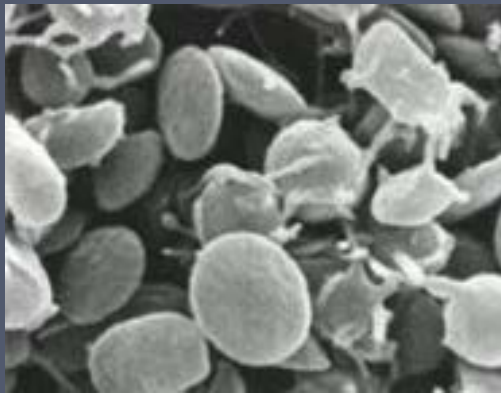




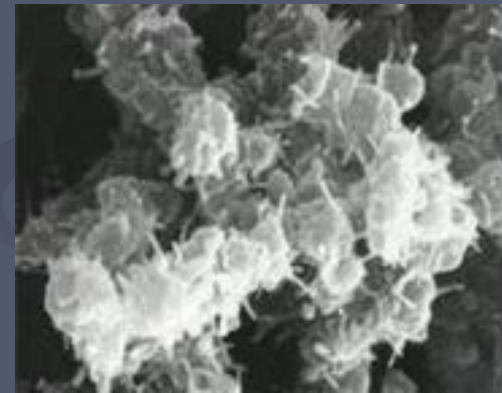
Тромбоциты на эндотелии



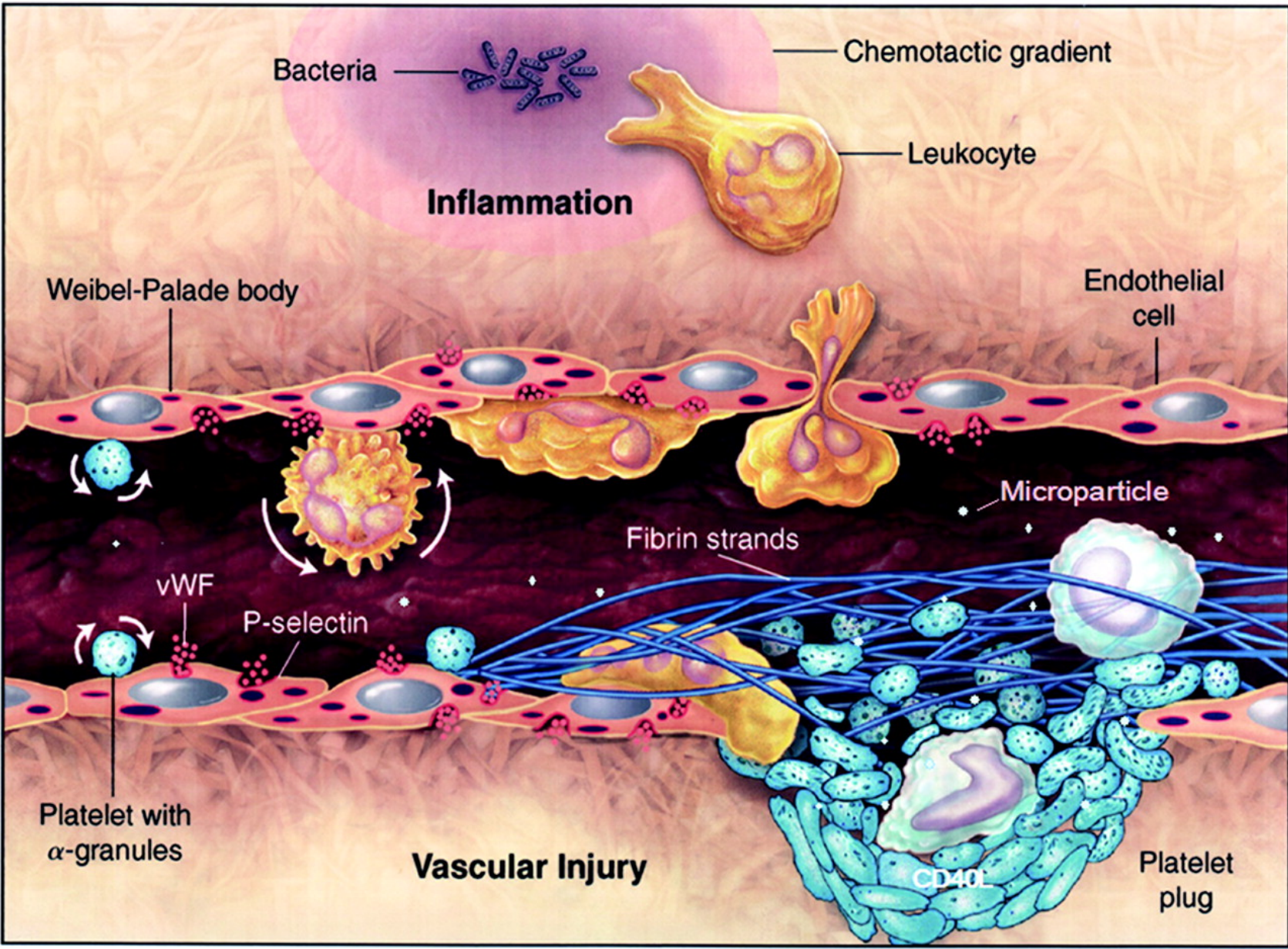
Субстрат тромбоза



Дисковидные неактивные тромбоциты



Активированные, агрегирующие тромбоциты



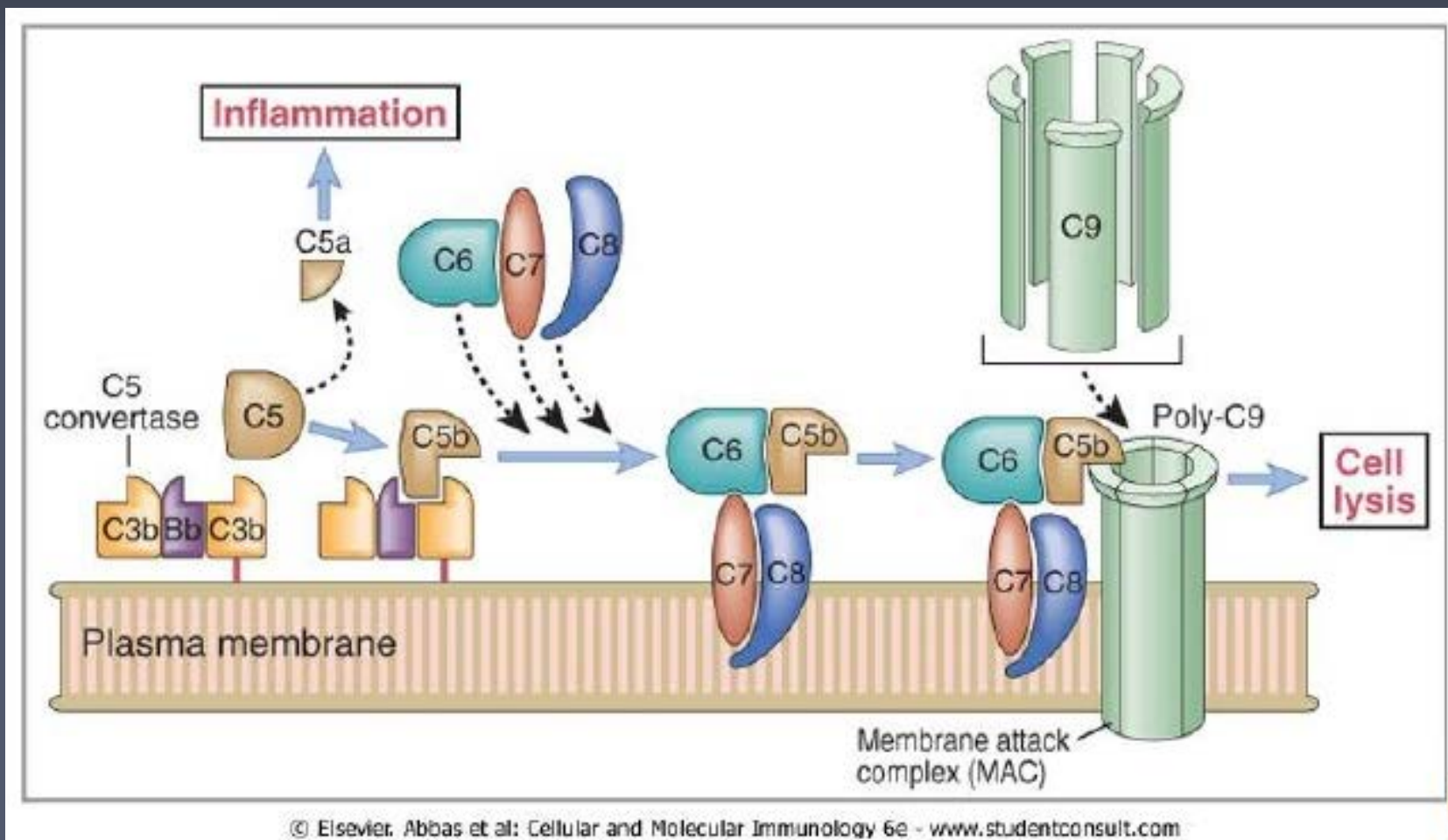
Система комплемента



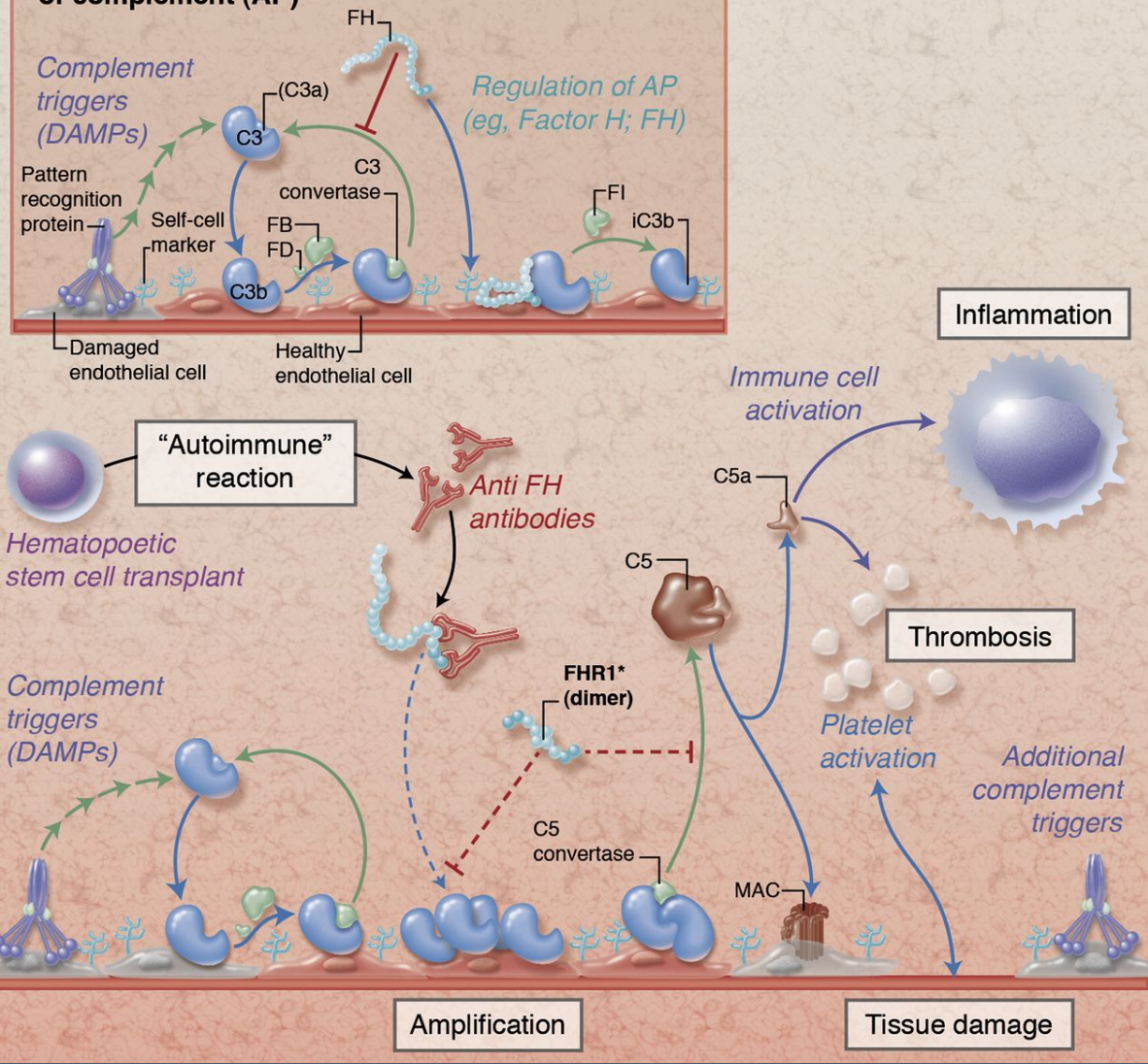
CFH, complement factor H;
CFI, complement factor I;
MCP, membrane cofactor protein

1. Hirt-Minkowski P et al. Nephron Clin Pract 2010;114:c219-35;
2. Barbour T et al. Nephrol Dial Transplant 2012;27:2673-85;
3. Noris M, Remuzzi G. N Engl J Med 2009;361:1676-87;
4. Yanamadala V, Friedlander RM. Trends Mol Med 2010;16:69-76

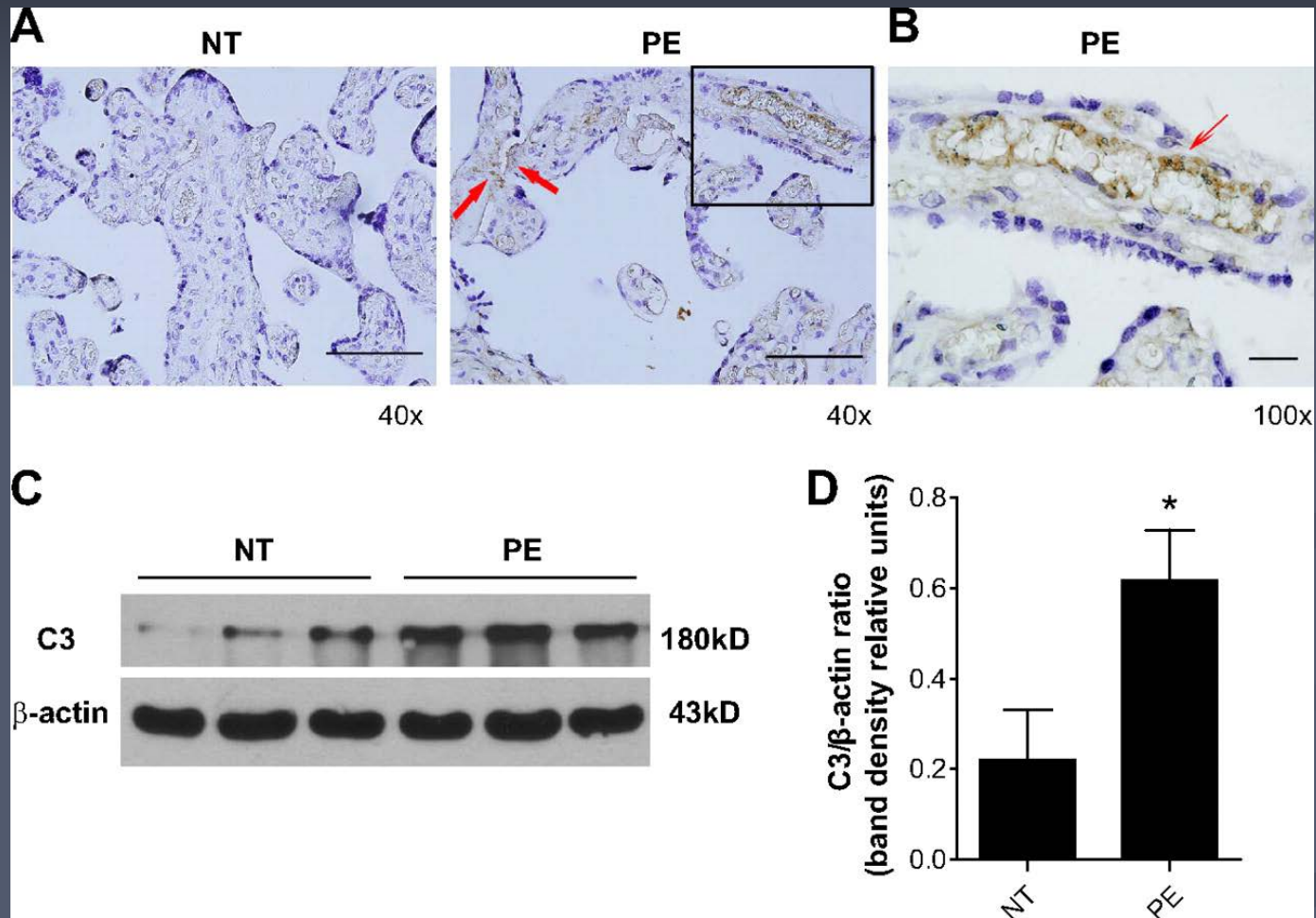
Система комплемента



Activation/amplification of the alternative pathway of complement (AP)



Комплемент C3 зависимое повреждение эндотелия



Тромботическая микроангиопатия

- тромбоцитопения;
- микроангиопатическая гемолитическая анемия (неиммунная гемолитическая анемия с шистоцитами)
- микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов.

Виды тромботической микроангиопатии

- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Гемолитико-уремический синдром (типичный и атипичный)
- **HELLP-синдром** (hemolysis [H – гемолиз], elevated liver enzymes [EL – увеличение печеночных ферментов], low platelet count [LP – низкое количество тромбоцитов])

Вторичные тромботические микроангиопатии

ТМА-ассоциированные синдромы:

- ДВС-синдром,
- катастрофический антифосфолипидный синдром,
- злокачественную гипертензию,
- преэклампсию/эклампсию.

Защита и сохранение эндотелия при патологии беременности

- Сроки и вид родоразрешения
- Контроль и коррекция гемодинамики
- Объем и качество инфузионно-трансфузионной терапии
- Магнезиальная терапия
- Нефропротекция(антагонисты кальция)
- Глюкокортикоиды и минералокортикоиды
- Аспирин
- Витамин Е
- Нитраты
- Нордреналин
- Сандостатин
- Моноклональные антитела(экулизумаб)

Биологические модификаторы иммунного ответа

Моноклональные антитела

- химерные
- гуманизированные
- человеческие

Слитые белки и рекомбинантные человеческие цитокины и факторы роста

- регуляция секреции цитокинов;
- регуляция экспрессии рецепторов для цитокинов;
- регуляция активности одного цитокина другими цитокинами;
- регуляция растворимыми цитокинсвязывающими факторами и ингибиторами.