

са, период изгнания крови. Выбранные показатели отражают функции и состояния дыхательной системы, внесердечной и внутрисердечной гемодинамики, эффективность системы кровообращения, уровень стрессогенности организма.

Полученные нами с помощью предлагаемой программы результаты хорошо согласуются с данными, опубликованными многими авторами при исследовании гемодинамики инвазивным способом. Подобный комплекс одновременных исследований в динамике позволяет использовать информацию, обеспечивающую более адекватную и патогенетически обоснованную коррекцию различных аспектов гемодинамических нарушений при патологических состояниях.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

Воронина Л.П., Яценко М.К., Трубников Г.А., Афанасьев Ю.А., Уклистая Т.А., Полунина О.С.

Государственная медицинская академия Астрахань

В ряду физиологически значимых регуляторных пептидов в последние годы резко увеличился интерес исследователей к эндотелинам (ЕТ). Открытый 10 лет назад, как эндотелиевый фактор с высокой вазомоторной активностью, ЕТ стал объектом огромного числа работ, в которых рассматривалась роль ЕТ -1 и других изоформ ЕТ при различной патологии.

В настоящее время изучена химическая структура четырех эндотелиновых пептидов со сходной химической структурой (ЕТ -1, ЕТ -2, ЕТ -3 и ЕТ -4), каждый из которых содержит по 21 аминокислоте. ЕТ -1 в тканях и жидкостях организма (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, клетки головного и спинного мозга, почек, печени, сердца, надпочечников, в плазме крови и моче) представлен в наибольшем количестве по сравнению с другими изоформами. Однако самые высокие концентрации ЕТ-1 выявляются в легких. Здесь он секретируется эндотелиальными клетками лёгочных сосудов, трахеальными, бронхиальными и альвеолярными эпителиальными, нейроэндокринными, гладкомышечными клетками, а также тканевыми макрофагами (Luscher T.F., 1992).

Каждый из указанных эндотелиновых пептидов является продуктом отдельного гена. Ген ЕТ-1 расположен на хромосоме 6, ген ЕТ-2 на хромосоме 1, а ген ЕТ-3 на 20-й хромосоме (Arinami T., 1991). Ген кодирует синтез информационной РНК большого белка-предшественника препроэндотелина (PreproEndothelin-PpET). PpET-1 человека состоит из 212 аминокислотных остатков. В цитозоле PpET -1 расщепляется специфическими эндопептидазами с образованием большого ЕТ-1 или проэндотелина (ProET-1). ProET-1 является 38-аминокислотным пептидом, который секретируется эндотелиальными клетками и циркулирует в плазме крови. Однако он обладает лишь 1 % биологической активности ЕТ-1. Образование ЕТ-1 из ProET-1 происходит под действием эндотелии превращающего фермента (Endothelin Converting Enzyme - ECE) (Heynes W. C., 1993).

Концентрация ЕТ-1 в плазме крови здоровых людей составляет 0,03-0,3 пмоль на 1мл. Клиренс эндотелина-1 из плазмы крови осуществляется главным образом лёгкими (Чазова И. Е., 2000). До 90% эндотелина-1 плазмы удаляется при первом прохождении крови через лёгкие. Поэтому у здоровых лиц уровни эндотелина-1 в артериальной крови оказываются значительно ниже венозных его концентраций. В выведении ЕТ-1 из кровотока принимают участие, в некоторой степени, почки и печень (Dupuis J., 1996).

Различают три типа эндотелиновых рецепторов - (ЕТ_А, ЕТ_В, ЕТ_С). ЕТ_А-рецепторы связывают преимущественно ЕТ-1, а ЕТ_В-рецепторы в одинаковой мере взаимодействуют с ЕТ-1, ЕТ-2 и ЕТ-3, в то время как КТц-рецепторы имеют высокое сродство к ЕТ-3 (Патарая С. А., 2000). ЕТ_Д-рецепторы расположены, в основном, на гладкомышечных клетках и опосредуют вазоконстрикторный эффект ЕТ-1. ЕТ_В-рецепторы чаще обнаруживают на поверхности эндотелиальных клеток (Fagan K. A., 2001). В настоящее время различают два вида ЕТ_В-рецепторов: ЕТ_{В1}-рецепторы - участвующие в эндотелий-зависимой вазодилатации и ЕТ_{В2}-рецепторы - опосредующие вазоконстрикторный эффект.

Ряд работ подтверждает, что наряду с вазоспастическими реакциями все три изоформы эндотелина могут вызывать бронхоконстрикцию, при этом самым эффективным оказывается **ЕТ-1** (Holgate S. T., 1996).

Доказано, что бронхоконстрикция развивается, в большей степени, при стимуляции ЕТ_В-рецепторов, а вазоконстрикция - при стимуляции ЕТ_Д-рецепторов (Uhlig S., 1995). Вместе с тем, в ряде исследований показано, что бронхоконстрикция может быть опосредована и ЕТ_А-рецепторами. Такое становится возможным после десенсибилизации ЕТ_В - рецепторов или повреждении эпителия дыхательных путей при воспалении и в реакции на ингалированные антигены (Goldie R. C. 1995).

В легких имеются оба подтипа эндотелиновых рецепторов, чувствительных к ЕТ-1. Они обнаруживаются на гладких мышцах бронхов, эндотелиальных клетках, в альвеолярных септах и парасимпатических ганглиях (Rower R. F., 1989).

Многими работами подтверждена важная роль эндотелинов, и в частности ЕТ-1, в развитии хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). ЕТ-1 не только вызывает бронхоконстрикцию (Chalmers G. W., 1999), но и усиливает реакцию бронхов на ингалируемые антигены (Noguchi K., 1995), увеличивает приток воспалительных клеток (Eliferink J. C., 1994), продукцию цитокинов, участвует в формировании отека и в процессах ремоделирования дыхательных путей (Sirois M. G., 1992; Goldie R.G., 1999). Провоспалительное действие ЕТ-1 связано со способностью ускорять хемотаксис нейтрофилов, их адгезию и активацию (Heiset E., 1994). Кроме того, ЕТ-1 стимулирует развитие фиброза субэпителиального слоя стенки бронхов и образование хемоаттрактанта для лейкоцитов (Springall D. R., 1991). При воспалении выработка ЕТ-1 увеличивается, что способствует хронизации воспалительного процесса и выраженности обструкции дыхательных путей (Finsnes F., 1998).

У больных бронхиальной астмой (БА) обнаружено увеличение уровня ЕТ-1 в бронхиальном эпителии и влажной жидкости (БАЛ). При эффективном лечении кортикостероидами содержание ЕТ-1 в БАЛ и в эпителии у этих больных возвращаются к уровням здоровых лиц (Blade P. N., 1989; Redington A. E., 1995).

В ряде работ показано увеличение экспрессии ЕТ_B-рецепторов, относительно ЕТ_A-рецепторов у больных БА, что также способствует усилению бронхоспазма (Moller S., 1996).

В мокроте у больных хронической обструктивной болезнью легких, муковисцидозом и с бронхоэктазами также было выявлено увеличение уровня ЕТ-1 (Zheng L., 2000).

Полагают также, что ЕТ-1 принимает участие в патогенезе облитерирующего бронхиолита. ЕТ-1 при этом обеспечивает активацию сигнала для синтеза коллагена, индуцирует продукцию коллагеназы (Fujii T., 2000).

Установлено, что ЕТ-1 играет важную роль в развитии осложнений при ХОЗЛ в частности легочной гипертензии, хронического легочного сердца. Доказано значение ЕТ-1 в развитии таких патогенетических механизмов легочной гипертензии, как легочная вазоконстрикция вследствие острой или хронической альвеолярной **ГИПОКСИИ**, увеличение легочного сосудистого сопротивления, вызванного гипертрофией меди и/или интимальной пролиферацией, тромботической закупоркой отдельных легочных кровеносных сосудов (Halim A., 1993). Кроме того, при легочной гипертензии, особенно на поздних её стадиях, происходит уменьшение числа функционирующих лёгочных сосудов и площади поверхности сохранного эндотелия. Снижение способности лёгких утилизировать ЕТ-1 во время пассажа в малом круге кровообращения приводит к повышению его уровня в циркулирующей крови. Это подтверждается исследованиями, в которых констатируется увеличение артериовенозной разницы уровней ЕТ-1 у больных с легочной гипертензией, что заставляет полагать или понижение клиренса, или повышенную его продукцию в легком (Dupuis J., 1996).

В настоящее время проходят клинические испытания ряд медикаментозных препаратов различной природы, из числа антагонистов рецепторов ЕТ. Показанием к их назначению служат легочная и артериальная гипертензия, а также хроническая сердечная недостаточность.

Различают неселективные и селективные антагонисты рецепторов ЕТ. При этом, как селективные антагонисты ЕТ-рецепторов (атрасентан, дарусентан и др.), так и неселективные (босентан, тезосентан, энрасентан) уменьшают тонус артерий, снижают системное АД, периферическое сосудистое сопротивление и давление в легочной артерии, способствуют увеличению сердечного выброса. Кроме того, селективные антагонисты ЕТ_A-рецепторов принимают участие в восстановлении функции эндотелия, улучшая состояние сосудистой стенки. Неселективные же ЕТ-блокаторы такими свойствами не обладают (Минушкина Л.О., 2003).

Таким образом, можно надеяться, что антагонисты ЕТ-рецепторов как эффективные лекарственные препаратами, уже в ближайшее время войдут в арсенал врача, в том числе и пульмонологической клиники. Блокируя эффекты ЕТ, можно не только положительно воздействовать на функцию эндотелия, сосудистый тонус, процессы ремоделирования легких и миокарда, а также снижать выраженность бронхолегочного воспаления и бронхоконстрикции.

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Демушкина И.Г., Карташова Н.М.,
Хадарцев А.А., Квасов Д.В.

Тульский государственный университет,
Тула

Исследование центральной гемодинамики у 54 беременных с фетоплацентарной недостаточностью методом реографии выявило тенденцию к гипокинетическому типу гемодинамики с низкими значениями ударных и силовых показателей: ударного объема крови (УОК), ударного индекса (УИ), работы левого желудочка (РЛЖ), рабочего индекса левого желудочка (РИЛЖ). При этом общее и удельное сопротивление сосудов (ОПСС и УПСС) превышали верхнюю границу нормы за счет сниженной сократительной способности сердца и низких адаптационных резервов организма, достоверно отличаясь от группы контроля (42 женщины с не осложненной беременностью).

Изменения микроциркуляции при фетоплацентарной недостаточности изучались в тех же группах. У женщин с фетоплацентарной недостаточностью параметр микроциркуляции (ПМ) оказался достоверно ($p < 0,05$) более низким, чем в контрольной группе. Это обусловлено как выраженными амплитудными его изменениями, так и высокой частотой отклонений значений ПМ от нормы при фетоплацентарной недостаточности. Среднее значение амплитуды вазомоторных колебаний (*ALF*) в группе женщин с фетоплацентарной недостаточностью оказалось достоверно более низким ($p < 0,05$), чем у лиц контрольной группы. Вариабельность *ALF* при фетоплацентарной недостаточности оказалась небольшой. При анализе изменений *ALF* у конкретных женщин эти изменения в 100% случаев имели однонаправленный характер. Среднее значение амплитуды пульсовых колебаний (*ACF*) было значительно сниженным и выявлено у большинства обследованных. Значения *ACF* в основном были однонаправленными в сторону снижения, как и индекс концентрации пульсовых колебаний (*ИК-CF*). Среднее значение *ИК-CF* в группе больных женщин оказалось достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе. Выявить снижение *ИКCF* удавалось как при снижении значения *ACF*, так и при его нормальных значениях. При повышенных цифрах *ACF* снижение *ИКCF* не обнаружено.

Для оценки взаимосвязей различных характеристик доплерограммы использованы расчетные (производные) показатели – индекс эффективности мик-