

60. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. – Geneva: World Health Organization, 2009. – 91p.
61. Woodiwiss, A.J. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure/ A.J. Woodiwiss, C.D. Libhaber, O.H. Majane, [et al.]//Am. J. Hypertens. – 2008. – N21(10). – P. 1144-51.
62. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation/World Health Organization Technical Report Series. – Report No. 894. –1998. – 231 p.
63. Ying, X. Body mass index, waist circumference, and cardiometabolic risk factors in young and middle-aged Chinese women/ X. Ying, Z. Song, C. Zhao, [et al.]// J Zhejiang Univ Sci B. – 2010. – №11. – P. 639-46.
64. Ying-Xiu Z. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China from 1985 to 2010/Z.Ying-Xiu, W. Shu-Rong//J Public Health (Oxf). – 2012;34(1):131-137.
65. Zhang, Y.X. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China/ Y.X. Zhang, S.R.Wang//Ann Hum Biol. – 2012;39(4):290-296.

УДК 616.8-009.865  
© Коллектив авторов, 2020

Л.Н. Карабанова, С.В. Букин, М.В. Ружмайкин, Е.А. Шамрова  
**МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ И ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА РЕЙНО**  
*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск*

Синдром Рейно представляет собой ангиотрофоневроз, в основе которого лежит органическое поражение стенки сосудов в виде гипертрофии интимы и уменьшения их внутреннего диаметра. Синдром ассоциируется с системными ревматическими заболеваниями, эндокринной и гематологической патологиями, отдельными инфекциями. Клинические проявления в виде преходящих вазоспастических реакций возникают при воздействии холода или психоэмоционального перенапряжения.

*Целью* данного исследования является обобщение имеющейся в настоящее время информации о преобладающих концепциях развития синдрома Рейно.

*Материал и методы.* Материалом для написания статьи послужили отечественные и зарубежные источники последних 10 лет. При этом были использованы методы сбора информации о состоянии вопроса, анализа и систематизации полученных данных, поиска новых теорий патогенеза феномена с указанием возможных перспективных направлений в изучении этого вопроса.

*Результаты.* Выявлено, что в основе патогенеза синдрома Рейно лежат нейровегетативные и внутрисосудистые нарушения, расстройства регуляции неоангиогенеза, изменения реактивности сосудов. Патологические процессы обусловлены прогрессированием основных заболеваний, а также действием ряда предрасполагающих факторов. В конечном итоге это приводит к структурным перестройкам сосудистой стенки и развитию ишемии прилежащих тканей.

**Ключевые слова:** синдром Рейно, патогенез, внутрисосудистые нарушения, эндотелий, нейровегетативные нарушения, вазоспазм.

L.N. Karabanova, S.V. Bukin, M.V. Ruzmaikin, E.A. Shamrova  
**MECHANISM OF DEVELOPMENT AND LINKS OF PATHOGENESIS OF RAYNAUD SYNDROME**

Raynaud syndrome is an angiotrophoneurosis, which is based on an organic lesion of the vascular wall in the form of hypertrophy of the intima and a decrease in their internal diameter. The syndrome is associated with systemic rheumatic diseases, endocrine and hematological pathology, and individual infections. Clinical manifestations in the form of transient vasospastic reactions are triggered by cold or psychoemotional stress.

*The purpose* of this study is to generalize the currently available information about the prevailing concepts of development of Raynaud syndrome.

*The material for writing the article* was domestic and foreign sources over the past 10 years. At the same time, methods were used to collect information about the state of the issue, analyze and systematize the data obtained, search for new theories of the pathogenesis of the phenomenon, indicating possible promising directions in the study of this issue.

It was found that the pathogenesis of Raynaud syndrome is based on neurovegetative and intravascular disorders, disorders of neoangiogenesis regulation, changes in vascular reactivity. Pathological processes are caused by the progression of major diseases, as well as the action of a number of predisposing factors. Ultimately, this leads to structural changes in the vascular wall and the development of ischemia of adjacent tissues.

**Key words:** Raynaud syndrome, pathogenesis, intravascular disorders, endothelium, neurovegetative disorders, vasospasm.

Синдром Рейно (вторичный феномен Рейно) – эпизодическая преходящая дигитальная ишемия (ангиотрофоневроз) вследствие вазоконстрикции мелких концевых артерий, артериол, артериовенозных шунтов, возникающая в результате воздействия холодных температур и эмоционального стресса. Впервые подробное клиническое описание феномена привел в 1862 году доктор медицины Морис Огюст Габриель Рейно [1]. В 1929 г. Т. Lewis в своей работе разделил феномен

по этиологии на первичную болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно [2].

Вторичный феномен Рейно ассоциируется с другими расстройствами, в частности, эндокринопатиями, системными заболеваниями соединительной ткани, неврологическими расстройствами, заболеваниями крови, профессиональными вредностями, злокачественными новообразованиями и т.д. [3,4]. Как правило, вторичный феномен сопровождается симптомами и признаками основного заболе-

вания, хотя иногда может предшествовать его развитию. Чаще всего процесс локализуется на верхних конечностях, поражение обычно симметричное и двустороннее, но могут поражаться и другие дистально расположенные органы: нос, соски, пальцы ног. Проявления синдрома связаны с классическим тройным изменением цвета кожных покровов: бледность, цианоз и эритема [4,5]. Кроме этого, наблюдаются онемение, боль, ощущение стянутости кожи пальцев, в тяжелых случаях – образование трофических язв, рубцов, вплоть до развития гангрены.

При капилляроскопии ногтевого ложа выявляются нарушение морфологической структуры сосудов, расширение капилляров и образование микрогеморрагий. Синдром сопровождается повышением СОЭ (скорость оседания эритроцитов), обнаружением антинейтрофильных антител или антиэкстрагируемых ядерных антигенных антител. Патогенез данного феномена до конца не изучен, но многие исследователи считают, что развитие заболевания является мультифакторным и включает изменение нервного, эндотелиального и внутрисосудистого механизмов контроля просвета сосудов [5,6].

#### *Внутрисосудистые нарушения*

Развитие вторичного феномена Рейно опосредовано поражающим действием аутоантител, оседанием циркулирующих иммунных комплексов с последующим комплементзависимым цитолизом эндотелиоцитов интимы сосудов – при инфекционных и системных заболеваниях ревматоидной природы, а также непосредственным повреждением эндотелия при воздействии различных химических элементов, таких как хлорвинил, никотин, тяжелые металлы и др. Также к повреждению стенки сосудов причастны активные формы кислорода (АФК), высвобождаемые при окислительном стрессе, например при вибрационной болезни. Цитотоксическое действие АФК осуществляется при индуцированном апоптозе клеток, являющимся звеном реперфузионных разрушений [7].

Поврежденный эндотелий является отправной точкой для смещения равновесия свертывающей/противосвертывающей системы в сторону активации факторов свертывания и агрегации тромбоцитов, что подкрепляется массивным выбросом медиаторов воспаления при альтерации клеток, поврежденных АФК. Запускается защитный механизм с образованием молекул адгезии (при этом устраняется отрицательный заряд эндотелия, предохраняющий от агрегации на нем форменных элементов крови). Повышенный син-

тез тромбосана А2 и серотонина стимулирует агрегацию и активацию тромбоцитов. Снижается активность фибринолитической системы, в сыворотке крови нарастает содержание тканевого активатора пламиногена и фактора Виллебранда [8].

#### *Структурные изменения сосудистой стенки*

Поврежденный в результате воздействия различных факторов эндотелий извращенно реагирует на воздействие гуморальных и гемодинамических стимулов. При повреждении эндотелия выделяется тканевый ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), что приводит к высвобождению тканевого ангиотензина II (АТII). Вазоконстрикторный АТII – агонист  $\alpha$ -адренергических рецепторов – может способствовать структурным изменениям стенок сосудов, включая фиброз. Сосудосуживающая активность АТII определяется его взаимодействием с АТI-рецептором. Лигандрецепторный комплекс активирует НАДФН-оксидазу, образующую супероксид, который в свою очередь взаимодействует с вазорелаксирующим фактором – оксидом азота (NO), инактивируя его, а также со специфическими рецепторами на саркомере, активируя фосфолипазу C. Дальнейший каскад реакций приводит к увеличению ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле, активации сократительных белков гладкомышечных клеток (ГМК), защелачиванию цитоплазмы, повышению чувствительности сократительного аппарата к ионам  $Ca^{2+}$ , что повышает тонуса артерий. Кроме этого, АТII обладает протромботическим эффектом, регулируя адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также синтез ингибиторов PAI-1 и PAI-2 (ингибиторы активации пламиногена первого и второго типов). АТII может способствовать фиброзу тканей путем увеличения синтеза компонентов внеклеточного матрикса фибробластами [9].

Тромбосан А2, прокоагулянты, тканевой тромбопластин, протеин С, антитромбин высвобождаются в результате развития воспалительной реакции, а также из-за нарушения гемостаза, толчком к которому послужило разрушение интимы, а соответственно, и нивелирование электростатического отталкивания, вследствие чего повышается агрегация тромбоцитов и дальнейшее выделение из них биологически активных веществ (БАВ).

Эндотелин 1 (ЕТ-1), один из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов, также вызывает ремоделирование сосудов. Высвобождение ЕТ-1, по-видимому, опосредовано интерлейкином-6 (IL-6) и другими провоспалительными цитокинами [10].

Снижается влияние депрессорных механизмов: оксида азота, калликреинкининовой системы, брадикинина, простаглицина, эндотелиального гиперполяризующего фактора. Наиболее важным среди них является снижение содержания оксида азота, в результате чего не только усиливается вазоспазм и уменьшается вазодилатация, но и увеличивается агрегация тромбоцитов, пролиферация ГМК сосудов, синтез ET-1.

#### *Изменение в регуляции неоангиогенеза*

Воздействие провоспалительных стимулов, гипоксии, сдвигового стресса и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) приводит к высвобождению эндотелиальными тельцами Вайбеля–Паладе ангиопоэтина-2 (АП-2), который вызывает дестабилизацию сосудов, повышая чувствительность эндотелия к стимуляции воспалительными и ангиогенными цитокинами. В присутствии СЭФР АП-2 обеспечивает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и прорастание новых кровеносных сосудов, но инициирует гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов при отсутствии проангиогенной активности [11].

#### *Нейровегетативные нарушения*

Ключевую роль играет дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами вследствие нарушений нейрогенного контроля сосудистого тонуса и продуцируемых в гемоциркуляцию медиаторов, которые приводят к снижению уровня пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) в периваскулярных нервах кожи пальца, нейрокинина А, вещества Р, вазоактивного кишечного пептида (VIP) и увеличению экспрессии  $\alpha_{2C}AR$  рецепторов на мембрану ГМК [12].

При воздействии низкой температуры происходит мобилизация рецептора  $\alpha_{2C}AR$  на мембране гладкомышечной стенки сосуда, который в нормальных условиях находится на мембране аппарата Гольджи или эндоплазматической сети. При умеренном физиологическом охлаждении (28°C)  $\alpha_{2C}AR$  становится активированным, может легко взаимодействовать со своими агонистами и вызывать кожную вазоконстрикцию в ответ на норэпинефрин. В свою очередь при обострении это может привести к феномену Рейно даже при наличии физиологических уровней агониста рецептора  $\alpha_{2C}AR$  [13].

Снижение температуры сопровождается реакцией митохондрий ГМК стенки сосудов, которые высвобождают АФК [14]. Активные формы кислорода активируют путь киназы Rho/ROCK (Rho-ассоциированная протеинки-

наза (ROCK)). Вызванная охлаждением активация Rho может быть стимулирована сенсibilизацией ионами  $Ca^{2+}$  или посредством модуляции архитектуры цитоскелета. Последующие перестройки цитоскелета клетки с участием F-актина (F-фибрилярный) и филамин-2 способствуют мобилизации  $\alpha_{2C}AR$  из эндоплазматического ретикулума/аппарата Гольджи на клеточную поверхность. Транслокация  $\alpha_{2C}AR$ , как основного компонента в развитии феномена Рейно, из ЭПС/аппарата Гольджи в клеточную мембрану ГМК является критической для его активации. Эта транслокация включает множество компонентов цитоскелета, таких как филаменты F-актин и актомиозиновый комплекс. Именно посредством модуляции нитей актомиозина происходит сокращение ГМК стенки сосудов и, в конечном счете, их сужение [15].

#### **Заключение**

В совокупности взаимодействия вышеперечисленных факторов складывается клиническая картина феномена Рейно. На первом этапе при воздействии холода или эмоционального стресса запускается физиологический механизм сужения артерий, но из-за повышения активности вазоконстрикторов это сужение чрезмерно, в результате чего развивается побледнение и онемение дистальных отделов пальцев. Затем наблюдается цианоз из-за накопления значительного количества восстановленного гемоглобина, к тому же происходит парез венул и вен. После изъятия инициирующего фактора (холода) происходит вазодилатация с последующей реперфузией тканей. Жжение, покалывание и не соответствующая силе действия холода боль связаны с накоплением лактата, брадикинина, местным увеличением концентрации ионов калия и протеолитических ферментов, выделившихся из поврежденных клеток. Они непосредственно действуют на нервные окончания и вызывают боль в связи с повышением ионной проницаемости их мембран. В третью фазу синдрома из-за накопления БАВ происходит реактивное расширение сосудов, возникает гиперемия. При прогрессировании процесса меняется морфологическая структура артериол: увеличивается толщина стенки артерий, происходит дестабилизация клеток эндотелия, меняется citoархитектоника ГМК сосудов. В результате этого снижается эластичность сосудистой стенки, и при воздействии кининов и других медиаторов, накапливающихся во время гипоксии, не происходит нормального расширения сосудистой стенки. При наличии активированных факторов свертывания и последующего тромбоза сосуда процесс может закончиться

окклюзией. Длительная ишемия дистальных отделов пальцев с дистрофическими изменениями тканей и последующей альтерацией клеток ведет к развитию остеопороза и остеопороза, некроза и гангрены тканей.

Выражаем надежду, что материалы, отраженные в данном обзоре, помогут наметить перспективы для дальнейшей разработки данной проблемы.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Карабанова Линиза Наилевна** – студент 3 курса, специальность 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: liniza.karabanova@yandex.ru.

**Букин Сергей Владимирович** – студент 6 курса, специальность 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: bukinsergey2020@yandex.ru.

**Румзайкин Михаил Васильевич** – студент 6 курса, специальность 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: mihailrumzajkin@gmail.com.

**Шамрова Елена Александровна** – к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: shamrova.elena@yandex.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Raynaud, M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities/ M. Raynaud// London: New Sydenham Society. – 1862. – №10. – P. 1-10.
2. Lewis, T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease/ T. Lewis// Heart. – 1929. – №15. – P. 7-101.
3. Алекперов, Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема /Р.Т. Алекперов //Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 94-10057.
4. Клиническая и эпидемиологическая характеристика и лечение феномена Рейно при ревматических заболеваниях/З.Р. Багаутдинова [и др.]// Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 178-184.
5. Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality/ J. Bank [et al.]// Plast Reconstr. Surg. – 2014. – №133. – P. 1109-1118.
6. Scleroderma Mesenchymal Stem Cells display a different phenotype from healthy controls; implications for regenerative medicine/ P. Cipriani [et al.]//Angiogenesis. – 2013. – №16. – P. 595-607.
7. Cyclic AMP-Rap1A signaling activates RhoA to induce alpha(2c)-adrenoceptor translocation to the cell surface of microvascular smooth muscle cells/ S. C. Jeyaraj [ et al.]// J. Physiol. Cell Physiol. – 2012. – №303. – P. 499-511.
8. Kuryliszyn-Moskal, A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy/A.Kuryliszyn-Moskal, J. Kita, A. Hryniewicz // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2015. – №303. – P. 499-511.
9. The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon/ J.Kita [et al.]// Clin Rheumatol. – 2015. – №34. – P. 489-96.
10. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis/ V. Liakouli [et al.]// Autoimmun Rev. – 2011. – №10. – P. 590-594.
11. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon/E. Maverakis [et al.]// J. Autoimmun. – 2014. – №4. – P. 60-65.
12. Cyclic AMP-Rap1A signaling mediates cell surface translocation of microvascular smooth muscle alpha2C-adrenoceptors through the actin-binding protein filamin-2/ H. K. Motawea [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2013. – №305 – P. 829-845.
13. In silico modeling of human alpha2C-adrenoreceptor interaction with filamin-2/ M. Pawlowski [et al.]// PLoS ONE. – 2014. – №30. – P. 810-900.
14. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma/ N.A. Flavahan [et al.]// Rheum Dis Clin North Am. – 2013. – №29. – P. 275-291.
15. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms/M. Manal [et al.]// Front Pharmacol. – 2016. – №7. – P. 360- 438.

#### **REFERENCES**

1. Raynaud, M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities/ M. Raynaud// London: New Sydenham Society. – 1862. – №10. – P. 1-10.
2. Lewis, T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease/ T. Lewis// Heart. – 1929. – №15. – P. 7-101.
3. Alekperov, R.T. Sindrom Rejno kak mul'tidisciplinarnaya problema /R.T. Alekperov //Al'manah klinicheskoy mediciny. – 2014. – № 35. – S. 94-10057. (In Russ.).
4. Klinicheskaya i epidemiologicheskaya harakteristika i lechenie fenomena Rejno pri revmaticheskikh zabolovaniyah/Z.R. Bagautdinova [i dr.]// Prakticheskaya medicina. – 2018. – T. 16, № 6. – S. 178-184. (In Russ.).
5. Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality/ J. Bank [et al.]// Plast Reconstr. Surg. – 2014. – №133. – P. 1109-1118.
6. Scleroderma Mesenchymal Stem Cells display a different phenotype from healthy controls; implications for regenerative medicine/ P. Cipriani [et al.]//Angiogenesis. – 2013. – №16. – P. 595-607.
7. Cyclic AMP-Rap1A signaling activates RhoA to induce alpha(2c)-adrenoceptor translocation to the cell surface of microvascular smooth muscle cells/ S. C. Jeyaraj [ et al.]// J. Physiol. Cell Physiol. – 2012. – №303. – P. 499-511.
8. Kuryliszyn-Moskal, A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy/A.Kuryliszyn-Moskal, J. Kita, A. Hryniewicz // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2015. – №303. – P. 499-511.
9. The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon/ J.Kita [et al.]// Clin Rheumatol. – 2015. – №34. – P. 489-96.
10. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis/ V. Liakouli [et al.]// Autoimmun Rev. – 2011. – №10. – P. 590-594.
11. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon/E. Maverakis [et al.]// J. Autoimmun. – 2014. – №4. – P. 60-65.
12. Cyclic AMP-Rap1A signaling mediates cell surface translocation of microvascular smooth muscle alpha2C-adrenoceptors through the actin-binding protein filamin-2/ H. K. Motawea [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2013. – №305 – P. 829-845.
13. In silico modeling of human alpha2C-adrenoreceptor interaction with filamin-2/ M. Pawlowski [et al.]// PLoS ONE. – 2014. – №30. – P. 810-900.
14. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma/ N.A. Flavahan [et al.]// Rheum Dis Clin North Am. – 2013. – №29. – P. 275-291.
15. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms/M. Manal [et al.]// Front Pharmacol. – 2016. – №7. – P. 360- 438.