

Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза

Аронов Д.М., *Лупанов В.П.

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва;

*НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ, Москва.

Абстракт

Авторы рассматривают современные взгляды на патогенез атеросклероза. Подчеркивается значение вклада А.Л. Мясникова в развитие исследований по изучению проблемы атеросклероза, проводившихся в Институте терапии и продолжающихся теперь в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе. Атерогенез требует участия клеток сосудистой стенки (эндотелиальных и гладкомышечных клеток), циркулирующих форменных элементов крови (моноциты, тромбоциты) и определенных химических медиаторов (цитокинов). В настоящее время наряду с общепринятой липидно-инфильтрационной теорией, существуют и другие гипотезы патогенеза атеросклероза: "ответ на повреждение" эндотелия артерий, дефицита эссенциальных полиеновых жирных кислот, гипотеза перекисного окисления липидов. Фундаментальные исследования по молекулярной биологии, генетике, иммунологии существенно расширили представления о патогенезе атеросклероза. В обзоре подчеркивается важная роль провоспалительных, гемостатических и тромботических факторов в патогенезе атеросклероза. В дестабилизации атеросклеротической бляшки важную роль играют маркеры воспаления: повышенный уровень СРБ, интерлейкин-1, молекулы клеточной адгезии и другие факторы.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез, провоспалительные, гемостатические, тромботические факторы, осложнения атеросклероза

Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis

Aronov DM, Lupanov VP

Abstract

The authors examine the current views on the pathogenesis of atherosclerosis. Fundamental research in molecular biology, genetics, immunology greatly expanded understanding of the pathogenesis of atherosclerosis. The review stresses the important role of inflammatory, hemostatic and thrombotic factors in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: Atherosclerosis, pathogenesis, inflammatory, hemostatic, thrombotic factors, atherosclerosis complications

К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифокальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. В атерогенез вовлекается сложный комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови, растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Р. Вирхова).

Атеросклероз является главной причиной развития ИБС. Длительное время он протекает скрытно, пока не приведет к таким осложнениям как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть, либо к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, к перемежающейся хромоте. В результате атеросклероза происходит постепенное локальное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек. В развитии атеросклероза принимают активное участие такие факторы как дисфункция эндотелия, локальные спазмы артерий, нарушение

микроциркуляции, воспаление сосудистой стенки и некоторые другие.

Патогенез атеросклероза представляет собой многофакторный и динамичный процесс. До настоящего времени нет всеобъемлющей теории, объясняющей и учитывающей все его стороны. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза "ответ на повреждение" и липидно-инфильтрационная гипотеза, которые в принципе не противоречат и во многом дополняют одна другую при объяснении различных процессов, наблюдаемых при атеросклерозе

Ответ на повреждение эндотелия. В середине 70-х годов XX века американские исследователи Ross R. и Glomset J.A. предложили гипотезу развития атеросклероза как ответ на повреждение эндотелия в артериальном русле [1]. В качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса рассматривается нарушение целостности эндотелия. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, весьма многообразны, но наиболее распространены окись углерода, поступающая в кровь при активном и "пассивном" курении, повышение АД

вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, дислипидемия, в особенности гиперхолестеринемия, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь, диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы (наиболее часто хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, дезаилированные) липопротеины и ряд других факторов. Каков бы ни был агент, вызывающий повреждение эндотелия, на месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной ревазуляризации бляшки из системы *vasa vasorum* адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий в ней, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается нормальным, до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит ком-

пенсаторные возможности медиального слоя артерии и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott R.F. и Zawadzki J.V., опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [2] Авторы обнаружили способность изолированной артерии к изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями». Последующие исследования доказали, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность.

В таблице 1 представлены основные функции артериального эндотелия. Это – барьерная, анти-тромботическая, вазодилатирующая функции и способность к активации гладкомышечных клеток.

Таблица 2. Функции клеток эндотелия [3].

Функция	Нормальный эндотелий	«Поврежденный» эндотелий
Барьерная функция	Формирует барьер для проникновению крупных молекул и клеток в субэндотелиальное пространство	Выявляется повышенная проницаемость эндотелия
Антитромботическая активность	Противостоит тромбозу благодаря действию гепаран сульфата, тромбомодулина, активаторов плазминогена и секреции ингибиторов тромбоцитов (простациклина, ЭЗФР – NO)	Способствует снижению антитромботических свойств из-за нарушения секреции простаглицина и ЭЗФР – NO
Влияние на тонус сосудов	Способствует вазодилатации, благодаря секреции простаглицина и ЭЗФР – NO	Способствует вазоконстрикции из-за нарушения секреции ингибиторов простаглицина и ЭЗФР – NO
Влияние на гладкомышечные клетки	Ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (через гепаран сульфат и ЭЗФР – NO)	Способствует миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (сниженная секреция ЭЗФР – NO, повышение секреции ТФР)

Примечание: ЭЗФР – NO – эндотелий-зависимый фактор релаксации – оксид азота, ТФР – тромбоцитарный фактор роста.

Как видно, эндотелий обладает способностью влиять на ключевые факторы патогенеза атеросклероза в самом начале его развития, а также на основные факторы в патогенезе ИБС и ее осложнений.

Концепция ишемической болезни сердца возникла в противовес атеросклерозу венечных арте-

рий. Поводом послужила невозможность объяснить отсутствие клинически значимых коронарных проявлений у пожилых людей, у которых на секции можно было видеть массивный коронарный атеросклероз, так же как и развитие инфаркта миокарда при отсутствии или малой выраженности ате-

росклероза коронарных артерий. Что же касалось причины ишемии миокарда, она оставалась неопределенной; допускался даже экстракардиальный ее генез. В конечном счете таинственная "ишемия" нашлась – как следствие дисфункции эндотелия артерий, причиной которой оказалась гипер- и дислипидемия в первую очередь. Круг замкнулся. Вместе с тем теория атерогенеза с открытием дисфункции эндотелия обогатилась новыми фактами, которые прояснили многие неясные стороны холестериновой теории ИБС.

Нарушение баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных стимулов вследствие эндотелиальной дисфункции может существенно изменить состояние **тонуса коронарных артерий**, создавая дополнительный динамический стеноз к уже имеющемуся фиксированному стенозу.

С выяснением роли дисфункции эндотелия в вазомоторной регуляции становится ясной и определенной не только концепция атерогенеза, но в еще большей степени – патогенез основных клинических проявлений атеросклероза. Недостающий фактор в концепции ИБС – это дисфункция эндотелия, локализуемая не только в сердце, но даже внутри самой коронарной артерии. Поэтому в США и в других странах чаще применяется диагноз «коронарная (или атеросклеротическая) болезнь сердца».

Дисфункция эндотелия становится не только главным фактором в генезе атеросклероза и ИБС, но как показывают последние исследования, является одной из главных мишеней терапевтического воздействия. Восстановление функции эндотелия (или уменьшение степени дисфункции) приводит ко всем известным положительным результатам в программах первичной и вторичной профилактики.

Дислипидемия. Липидная теория атеросклероза была выдвинута патоморфологом Н.Н.Аничковым, который еще в 1913 году в экспериментах на кроликах показал, что добавление холестерина (ХС) к обычному корму этих животных вызывает изменения в аорте, сходные с теми, которые наблюдаются у человека при атеросклерозе. Сторонники этой гипотезы считают, что пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, инсультом. Успехи

последних лет в терапии и профилактике атеросклероза и его осложнений с помощью ингибиторов синтеза ХС (статинов) во многом подтверждают правоту липидной теории. Таким образом, помимо дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза, все же главным причинным фактором являются дислипидемии, при которых основные изменения заключаются в повышении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гипертриглицеридемии или недостаточной концентрации в крови антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Роль ЛВП не ограничивается пассивным переносом эфиров ХС от периферии к печеночным клеткам. Эти липопротеины участвуют также в таких процессах как воспаление, свертывание крови, перекисное окисление и многих других. В этой дислипидемической триаде лидирующая роль принадлежит гиперхолестеринемии. Главной и часто встречающейся причиной дисфункции эндотелия является именно гиперхолестеринемия. Иначе говоря, гиперхолестеринемия – этиологический фактор атеросклероза; она запускает механизм атерогенеза, началом которого является дисфункция эндотелия с последующим каскадом событий, представленных на схеме 1.

Схема 1. РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА В ОТВЕТ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ.



Примечание: Повреждение эндотелия вызывается разными факторами, включая дислипидемию (высокий уровень ЛНП или низкий уровень ЛВП), гипертензию, курение сигарет. Дисфункция эндотелия позволяет липидам накапливаться в субэндотелиальном пространстве, где может происходить химическая модификация ЛНП. Модифицированные ЛНП привлекают внутрь сосудистой стенки моноциты, где они превращаются в макрофаги, поглощающие модифицированные липопротеины. Нерегулируемый захват модифицированных ЛНП приводит к образованию крупных пенистых клеток, характерных для жировых полосок.

В этой схеме представлено начало атерогенеза. Если бы весь процесс атерогенеза заключался в аккумуляции липопротеинов в субэндотелиальном пространстве при периодических подъемах уровня ХС, течение атеросклероза было бы крайне медленное, спокойное, без драматических эксцессов. Рецепторный механизм захвата избытков атерогенного ХС, связанного биологической обратной связью с печеночным синтезом ХС, вполне справился бы с «доброкачественной» гиперхолестеринемией. Но следует обратить внимание на среднюю часть схемы, заключенную в незамкнутую рамку с надписью «продукты окисления». Здесь действует наиболее сильный компонент атерогенеза, заключающийся в том, что «липидный» компонент атеросклероза неестественным образом из «доброкачественного» преобразуется в злокачественный.

Оптимальные значения *липидных параметров*, принятые ВНОК (2009) в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ в клинической практике, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров плазмы крови у практически здоровых людей [4].

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	<5,0	<190
ХС ЛНП	<3,0	<115
ХС ЛВП	≥1,0 (у мужчин), ≥1,2 (у женщин)	≥40 (у мужчин), 46 (у женщин)
ТГ	<1,7	<150

влиянием дисфункции эндотелия у макрофагов, активизированных субстанциями эндотелиального происхождения, появляются рецепторы – «мусорщики», превосходящие по своей активности печеночные рецепторы захвата ХС ЛНП [5].

Холестериновая составляющая атерогенеза многократно ускоряется, приводя уже не просто к новым «спокойным» бляшкам, но и формируя новое состояние бляшек, которые называются по-разному: нестабильные, «ранимые», уязвимые. Эти бляшки являются причиной наиболее опасных для жизни осложнений – внезапной смерти, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта и других осложнений.

Критический разбор ряда положений липидно-инфильтрационной гипотезы атеросклероза высказан в статье J. Couzin [6]. В дискуссии по этой статье, опубликованной в журнале «Кардиологический вестник» № 1 за 2009 г. [7], рассматриваются различные гипотезы атеросклероза: дефицита эссенциальных полиеновых жирных кислот (чем выше уровень ХС ЛНП, тем больше дефицит этих кислот в клетках и тем активнее атеросклероз [8]; обсуждается роль свободных радикалов в атерогенезе. Суть свободно-радикальной теории атерогенеза [9, 10] сводится к тому, что наиболее

Эти значения оптимальны для лиц взрослой популяции стран Европы, однако для больных ИБС, с атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также с диабетом – уровни ОХС, ХС ЛНП должны быть <4,5 ммоль/л (<175 мг/дл), и <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) соответственно.

Различные компоненты внешней среды (например, употребление трансжирных кислот, курение и др.) и, особенно, внутренней среды организма (десатурация, воздействие активных форм кислорода, гликозилирование при сахарном диабете) превращают ХС из «вредного», но довольно спокойного субстрата в активный патогенетический фактор. Перекисное окисление и другие формы модификации ХС ЛНП приводят к двум крайне негативным явлениям: 1) биофизические параметры ЛНП под влиянием указанных факторов меняются настолько, что рецепторы клеток гепатоцитов становятся неспособными распознавать их и, следовательно, захватывать для метаболизации, 2) под

атерогенными являются не обогащенные ХС ЛНП, а частицы ЛНП со структурой, модифицированной вследствие свободно-радикального окисления их наружного фосфолипидного слоя. Показано, что ЛНП легко окисляются в процессе транспорта в кровяном русле, причем именно модифицированные ЛНП с высокой скоростью захватываются клетками стенки сосудов, что и приводит к накоплению ХС в аорте и коронарных сосудах. Сама интенсификация свободно-радикального окисления ЛНП может быть вызвана наличием гиперхолестеринемии. Другие участники дискуссии (В.В.Кухарчук [11], А.В.Сусеков [12]) придерживаются традиционной липидно-инфильтрационной теории.

Атеросклеротическая бляшка. Основным элементом атеросклеротического поражения является атеросклеротическая бляшка, которая, выступая в просвет сосуда, вызывает его сужение и затрудняет нормальный кровоток. Бляшка состоит из скопления внутриклеточных и внеклеточных липидов, фибрина, гладкомышечных клеток, соединительной ткани, промежуточного вещества (гликозаминогликанов и др.) и кальция. Атеросклеротическая бляшка, увеличиваясь в размерах и изъязвляясь, может задерживать на своей поверхности кровяные элементы и сгустки крови, пропитываться соля-

ми кальция, а при ее разрыве содержимое бляшки может попасть в кровь и стать причиной тромбоза артерий сердца, мозга и других органов.

Атеросклероз поражает средние и крупные артерии. Атеросклеротические поражения коронарных артерий, которые могут привести к инфаркту миокарда, развиваются во внутреннем слое артерий – интимае, в последующем захватывая и медию. Этому способствует и то обстоятельство, что в коронарных артериях с возрастом происходит значительное утолщение интимы. Интима, а также внутренняя часть средней оболочки артерий не имеют нервных окончаний, поэтому развитие атеросклеротических поражений протекает сначала бессимптомно, пока не появляются в дальнейшем клинические признаки, обусловленные значительным сужением сосудистого русла.

Атеросклеротические бляшки чаще всего образуются в тех участках аорты и крупных артерий, где отмечаются наиболее выраженные механические воздействия на сосудистую стенку со стороны крови – в местах отхождения крупных боковых ветвей – в области дуги аорты и ее брюшного отдела, в подвздошных, бедренных, почечных, сонных, мозговых и, особенно, в коронарных артериях (где как раз много изгибов и ответвлений).

Течение атеросклероза. Атеросклероз является хроническим, длительным заболеванием, развивающимся в течение десятилетий. Однако, за последние полстолетия мы являемся свидетелями значительного ускорения темпов развития атеросклероза и утяжеления его форм. Целые континенты, прежде не знавшие об атеросклерозе (страны Азии, Африки), сейчас чувствуют на себе его бремя. «Старый Свет», где собственно и началось знакомство с атеросклерозом и его постижение, в XIX веке еще встречался с единичными случаями этого заболевания. Несколько случаев коронарного тромбоза, приведшего к смерти, в начале XX века описаны В.П.Образцовым и Н.Д.Стражеско [13]. В первой половине XX века стенокардия и инфаркт миокарда еще не являлись социально значимой медицинской проблемой ввиду малочисленности случаев заболевания. Но после окончания второй мировой войны вдруг обнаружилось, что в США и несколько позже в Западной Европе началась и усиливается эпидемия неинфекционных заболеваний, лидером среди которых выступают атеросклеротические заболевания.

В 1963-1966 гг. и 25 лет спустя после этого по программе ВОЗ в ряде городов Европы – Мальме (Швеция), Прага (Чехословакия-Чехия), а также в европейской части СССР (Рига, Таллинн, Тарту, Харьков, Ялта) и азиатской его части (Ашхабад, Бишкек, Иркутск, Якутск) – было проведено крупное патолого-анатомическое исследование по изучению распространенности и характера атеросклероза у мужчин и женщин разного возраста. Предполагалось изучить динамику процесса в тех же городах по тому же протоколу через 25 лет. Не-

смотря на распад СССР, оба этапа исследования были завершены. Получены крайне важные в теоретическом и практическом плане результаты. Всего изучены 17070 случаев смерти от внешних причин у практически здоровых людей. Главным выводом являлось то, что на протяжении менее, чем жизни одного поколения в подавляющем большинстве городов СССР, включенных в исследование, *произошло ускорение и усиление интенсивности атеросклероза венечных артерий*. Это выразилось в том, что сумма площадей возвышающихся в просвет венечных артерий бляшек (сумма площадей фиброзных, осложненных и кальцинированных бляшек) у жителей всех городов СССР, включенных в исследование, в возрасте 40-59 лет достоверно возросла, а у жителей в возрасте 20-39 лет возросла в 6 из 11 городах Западной Европы [14].

Можно различать в происхождении атеросклероза в каждом конкретном случае преобладающую роль определенных факторов, оценка которых может иметь значение как для понимания течения и развития болезни, так и для разработки лечебно-профилактических мер. Поэтому А.Л. Мясников в 1965 году [15] предложил следующую классификацию атеросклероза (патогенетические аспекты):

1. Гемодинамическая форма (артериальная гипертония, ангиоспазмы, сосудистый невроз).
2. Метаболические формы (нарушения обмена ХС, конституциональные, наследственные, алиментарные факторы, ожирение, эндокринные заболевания).
3. Смешанные формы атеросклероза.

Для атеросклероза характерна волнообразность течения, в котором выделяют фазы прогрессирования, стабилизации и даже регрессии. Различная локализация атеросклероза определяет разные клинические проявления болезни и естественное течение заболевания.

В клинической картине течения атеросклероза А.Л. Мясников выделял начальный его период (доклинический, обратимую стадию) и период клинических проявлений. Последний включает в себя три стадии: ишемическую, некротическую и фиброзную (цирротическую). Фиброзная стадия включает фазу прогрессирования, стабилизации, регрессирования атеросклероза. Приведенные названия стадий характеризуют собою не этапы патологии в стенках самих артерий, а изменения в соответствующих органах, возникающие в результате нарушения их кровоснабжения. Таким образом, применительно к атеросклерозу коронарных артерий, стенокардия является отражением ишемической его стадии, инфаркт миокарда – тромбонекротической, а кардиосклероз – склеротической. В приведенной градации течения атеросклероза безусловно имеются элементы условности. Течение атеросклероза волнообразно: периоды стабилизации сменяются медленным и быстрым прогрессированием (А.Л. Мясников). Внезапное и непредсказуемое появление симптомов свя-

зано с разрывом атеросклеротической бляшки. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда являются проявлениями единого патофизиологического процесса – тромбоза различной степени в местах разрыва атеросклеротической бляшки или эрозии эндотелия. Формирование атеросклеротической бляшки, ее рост, увеличение размеров определяются выраженностью нарушений липидного обмена, различными соотношениями между липидными фракциями плазмы, концентрацией продуктов перекисного окисления липидов и других модифицированных форм ЛНП, иммунным и провоспалительным состоянием организма, а также различными факторами риска: курением, артериальной гипертонией, сахарным диабетом и др. Прогрессирующий атеросклероз, вызывающий постепенное стенозирование коронарных или мозговых артерий, способен привести к стенокардии или дисциркуляторной энцефалопатии разной степени.

В происхождении таких осложнений ИБС как внезапная смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт большая роль принадлежит функциональным компонентам (сосудистым спазмам, нарушениям текучести, свертывания крови и микроциркуляции), ведущим к нестабильности атеросклеротической бляшки. Склонные к разрыву атеросклеротические бляшки имеют большое липидное ядро, тонкую фиброзную покрышку из дезорганизованных коллагеновых волокон, содержат мало гладкомышечных клеток, много макрофагов и высокую концентрацию тканевого фактора. Липидные ядра “ранимых” бляшек характеризуются высоким содержанием эфиров ХС и большой долей полиненасыщенных жирных кислот. В нестабильной атеросклеротической бляшке установлен факт преобладания макрофагов, интенсивный неангиогенез, являющийся предвестником ее тромбоза. Белковый спектр нестабильной бляшки характеризуется рядом особенностей белкового метаболизма. В них выявлена повышенная экспрессия белка остеопонтина, который считается продуктом секреции остеобластов. Белок, связывающий жирные кислоты, матричные металлопротеазы – 2, 8, 9, а также каспазы – ферменты, участвующие в апоптозе клеток, вовлеченных в атеросклеротический процесс, также являются потенциальными маркерами нестабильности бляшек [16].

Разрыв бляшки (ее оболочки) чаще обусловлен ослаблением фиброзной капсулы под воздействием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Пассивный разрыв связан с воздействием механических сил в наиболее слабом месте покрышки бляшки, обычно в месте ее соединения с “нормальной” стенкой сосуда. Подверженность бляшки к разрыву зависит от ее расположения, размера и состава липидного ядра и воздействия кровотока на обращенную в просвет сосуда поверхность бляшки. В качестве провоцирующих функциональных факторов могут выступать физические

перегрузки, эмоциональный стресс, охлаждение, переизбыток, прием алкоголя, резкий подъем артериального давления или его падение, тахикардия и другие.

Сотрудники ФГУ РКНПК МЗ и СР [17], изучая состав атеросклеротических бляшек, обнаружили на поверхности удаленных из коронарных сосудов человека так называемых нестабильных бляшек (угрожающих возможностью разрыва и образования тромба) в отличие от стабильных бляшек не только накопление мононуклеарных лейкоцитов, характерных для любого воспалительного процесса, но и признаки активной реакции хемокинов. Именно они играют решающую роль в накоплении в бляшке моноцитов, макрофагов и особенно Т-лимфоцитов, а также в возникновении воспалительного процесса. Хелперные Т-клетки 1-го типа экспрессируют хемокиновый рецептор CXCR3, вызывающий миграцию лейкоцитов в нестабильную бляшку. Сформировавшиеся атеросклеротические бляшки различаются по экспрессии хемокинов, цитокинов и трансформирующего β -фактора роста. Обнаруженные различия могут свидетельствовать о разных стадиях или механизмах формирования атеросклеротической бляшки. У пациентов с ИБС интима артерий без макроскопически видимых изменений может являться участком развивающегося воспаления.

Гемостатические и провоспалительные факторы. В настоящее время в мире существенно возрос интерес к роли гемостатических и провоспалительных факторов, их взаимосвязи с нарушениями липидного обмена и с течением атеросклероза. Накопленный большой фактический материал свидетельствует о наличии таких связей и о роли этих факторов в процессе атерогенеза. Эндотелиальная выстилка сосудов является границей между циркулирующей внутри сосуда кровью и тканью сосудистой стенки; на этой границе проходят важные для понимания атерогенеза процессы, включающие взаимодействие липидных, гемостатических и провоспалительных факторов.

Провоспалительные факторы. Р. Вирхов рассматривал воспаление как начальный феномен, провоцирующий патологические изменения в стенке артерий, т.е. воспаление рассматривалось как первопричина развития атеросклероза. Дальнейшее развитие знаний о патогенезе атеросклероза привело к концепции ключевой роли процессов воспаления в атерогенезе. Наиболее распространена точка зрения, связывающая липидную и воспалительную гипотезы, включая индукцию модифицированными ЛНП процессов воспаления в стенке сосуда, что запускает биологические процессы, участвующие в инициации, прогрессировании и развитии осложнений атеросклероза [18]. Исследования последних лет показывают, что, помимо липидной составляющей, в формировании атеромы принимают участие такие факторы как белки острой фазы воспаления, в том числе С-реактивный белок, фибри-

ноген, плазменный амилоид А, различные генные мутации (например, мутация ингибитора активаторов пламиногена) и многие другие [1, 19].

В настоящее время большое значение придается биохимическим маркерам. К биохимическим маркерам – кандидатам в факторы риска ССЗ – относятся: различные показатели: липопротеинового и липидного метаболизма (подфракции ХС ЛВП 2 и ХС ЛВП 3, размер частиц ЛНП, ЛП(а), уровни апопротеина А1, апопротеина В-100 в плазме (в норме до 80 мг/дл), соотношение апоВ-100/апоА1, жирные кислоты и др.); эндотелиальной дисфункции (эндотелин, Р- и Е- селектин, тромбомодулин); факторы фибринолиза и коагуляции; инфекции (инфекционные агенты и вирусы); гомоцистеин; оксидативный стресс (витамины Е, С, изопростаны, флавоноиды, гидроксистерол, окислительная способность ЛНП и ЛОНП), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2), тиобарбитуровая кислота, адипонектин и др.). Повышенная активность Лп-ФЛА2 способствует более интенсивному высвобождению изопростаноидов и ряда продуктов перекисного окисления липидов, которые провоцируют и усиливают воспалительный процесс в атеросклеротически измененной сосудистой стенке. Масса или активность Лп-ФЛА2 являются одним из маркеров воспаления и определяют риск разрыва атеросклеротической бляшки.

Большинство исследователей полагают, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) оказывает антиатеросклеротический эффект не только за счет снижения АД, но и противовоспалительного и антиоксидантного действия. Среди гормонов РААС ангиотензин II (АТ II) считается основным атерогенным медиатором, так как он регулирует не только экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin), но и секрецию цитокинов, хемокинов и факторов роста сосудистой стенки. Кроме того, АТ II способствует накоплению в бляшке моноцитов и лимфоцитов и повышает экспрессию рецепторов TNF- α , IL-6 и циклооксигеназы 2 в артериальной стенке [20, 21].

В исследовании, проведенном в отделе проблем атеросклероза ФГУ РКНПК МЗ и СР [22] в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств обнаружена прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием коронарного атеросклероза, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия. Наличие высокого уровня Лп(а) ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 1,5 раза в течение 6 лет после эндоваскулярного лечения. Повышенная концентрация Лп(а) ассоциируется с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 3 раза в отдаленные сроки после операции аорто-коронарного шунтирования.

Воспалительными маркерами, рассматриваемыми в качестве предикторов сердечно-

сосудистого риска, являются: молекулы адгезии, цитокины; белки острой фазы: фибриноген, сывороточный амилоид А, высокочувствительный С-реактивный белок; число лейкоцитов и СОЭ, а также тканевые факторы (факторы роста и др.).

Динамические изменения биохимических маркеров атеросклероза могут быть использованы в клинической практике: для подтверждения наличия атеросклероза или других, связанных с ним, патологических состояний организма; прогнозирования ситуаций, предшествующих серьезным осложнениям (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда); оценки течения коронарного атеросклероза, его прогрессирования или регрессирования, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) – ангиопластики, стентирования) или аортокоронарного шунтирования; оценки эффективности проводимого медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Существующие клинические и ангиографические предикторы рестеноза, такие как диаметр артерии, протяженность стенозов и др., позволяют лишь отнести пациента к группе повышенного риска в отношении развития рестеноза. Для выявления вероятности развития рестеноза у больных ИБС после ЧКВ нужно учитывать и специфические факторы, важную роль среди которых играет воспаление. Одним из ферментов, принимающих активное участие в развитии воспаления, является секреторная фосфолипаза А2 группы IIA. Этот фермент участвует в образовании медиаторов воспаления – лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, биоактивных лизифосфолипидов. Определение активности секреторной фосфолипазы ФЛФА2(IIA) в сыворотке крови после ЧКВ можно рекомендовать в качестве прогностического параметра для идентификации пациентов с повышенным риском развития рестеноза [23].

Тромботические факторы, атеротромбоз.

Как показывают исследования последних лет, имеется строгая связь между сниженной фибринолитической активностью крови и повышением риска развития ИБС среди мужчин 40-54 лет. Было обнаружено, что высокий риск тромботических осложнений наблюдается при нарушении фибринолитической системы [24]. Тромбообразование начинается в месте разрыва бляшки или ее эрозии. Оно может привести к быстрому изменению степени сужения просвета, полной или неполной (субтотальной) окклюзии сосуда. Результаты фундаментальных исследований подтвердили значимость в возникновении тромбозов индукторов агрегации тромбоцитов, продуцируемых поврежденной стенкой сосудов. Среди них в последнее время придается большое значение состоянию секреторной фосфолипазы А2 и молекул адгезии MAC-1 и MAC-2. Благодаря фундаментальным исследованиям по молекулярной биологии, генетике, иммунологии существенно расширились наши представления о генетических дефектах при забо-

леваниях, сопровождающихся нарушениями метаболизма липидов и липопротеидов.

Не возникает сомнения в роли агрегационной активности тромбоцитов и стенки сосуда, и в первую очередь ее эндотелия, в формировании тромба в атеросклерозированных сосудах. Все больше и больше накапливается данных, указывающих на значение воспалительного процесса в сосудистой стенке как фактора формирования атеросклероза и возможного тромбоза. Однако определить, какой фактор у конкретного больного сыграл ведущую роль в возникновении тромбоза – степень выраженности атеросклероза, характер воспалительных изменений в стенке сосуда, состояние коагулирующих свойств или низкая фибринолитическая активность, очень трудно. Атеросклеротический процесс многогранен, сопровождается нарушениями функции целого ряда органов и систем, приводящими к изменениям стенки сосудов, причем не только коронарных, но и мозговых, периферических, почечных артерий, где нередко возникают тромбозы. Однако эти нарушения сами по себе еще не определяют формирование тромба. Лишь их сочетание с нарушениями коагулирующих и антисвертывающих систем, в том числе тромбоцитов, в первую очередь их активаторов, приводит к образованию тромба в разных сосудистых областях. В этих слу-

чаях речь идет об осложнениях в течение атеросклероза [25]. Тромбообразованию способствуют: гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия, нарушения фибринолиза, специфическое асептическое воспаление атероматозной бляшки и прилегающей к ней интимы.

Таким образом, с одной стороны, атеросклероз – это процесс постепенного локального стенозирования коронарных, мозговых и других артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек, с другой стороны – это комплекс функциональных факторов: регионарные спазмы, тромбообразование, нарушения микроциркуляции. В патогенезе осложнений атеросклероза на первый план выступает в одних случаях органическая основа, в других – функциональные нарушения.

Типы развития атеросклеротического процесса различны: это либо диффузный "дилатирующий" атеросклероз, который характеризуется медленным постепенным ростом атеромы и эффективным компенсаторным расширением сосуда; либо это фокальный (очаговый) стенозирующий атеросклероз, характеризующийся относительно быстрым ростом и неэффективным ремоделированием сосуда. В таблице 3 представлены осложненные формы атеросклероза.

Таблица 3. Осложненные формы (стадии) атеросклероза [3].

Осложнения/Стадии атеросклероза	Патофизиологический механизм поражения органа	Клинические проявления
Сужение и кальцификация сосуда	Прогрессирующий рост фиброзной бляшки. Организация микротромбов внутри бляшки. Кровоизлияние в бляшку.	Ишемия миокарда (стенокардия). Кардиосклероз. Снижение сократительной способности миокарда. Аритмии.
Тромбообразование с окклюзией просвета	Кровоизлияние в «уязвимой» бляшке с ее разрывом и изъязвлением	Инфаркт миокарда. Нестабильная стенокардия. Внезапная смерть. Инфаркт мозга (тромботический инсульт). Перемежающаяся хромота.
Периферические эмболии	Фрагментация и перемещение фрагментов бляшки из больших проксимальных в меньшие периферические сосуды	Эмболический инсульт. Атероэмболическая почечная недостаточность.
Кровоизлияние в бляшку.	Ишемия миокарда	
Снижение эластичности сосудистой стенки	Давление на прилегающую медию вызывает атрофию мышечных клеток и потерю эластической ткани	Аневризма аорты

Недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящие к инфаркту миокарда, отнюдь не всегда происходят в зоне максимального

стенозирования коронарной артерии. Часто они случаются в местах небольших сужений – менее 50% по данным ангиографии. Изучение много-

гранной роли эндотелия в патогенезе ССЗ привело к пониманию того, что восстановление нарушенных функций эндотелия, должно стать одним из основ-

ных направлений профилактики и лечения патологических процессов при различных ССЗ.

Список литературы

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-377; Item (second of two parts), 420-425.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the realization of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
3. Патологическая физиология заболеваний сердечно-сосудистой системы (под ред. Л.Лилли; Пер. с англ.), – М.; Бином. Лаборатория знаний, 2003, – 598 с
4. Кухарчук В.В. (председатель). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. ВНОК. Российские рекомендации IV пересмотр, М, 2009, 82 с.
5. Аронов Д.М., Лутанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Издание второе, переработанное. Москва, «Триада-Х», 2009, 248 с.
6. Couzin J. Cholesterol veers off script. *Science* 2008; 322: 220-223.
7. Сусеков АВ, Титов В.Н., Ланкин В.З., Кухарчук В.В. Дискуссия по статье J. Couzin “Cholesterol veers off script”. *Кардиологический вестник* 2009; 1: 56-66.
8. Титов В.Н. Все дело в дефиците эссенциальных полиеновых кислот. *Кардиологический вестник* 2009, том I (XVI), №3: 60-61.
9. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE. et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
10. Ланкин В.З. О роли свободных радикалов в атерогенезе. *Кардиологический вестник* 2009, том I (XVI), №3: 61-62.
11. Кухарчук В.В. Липидно-инфильтрационная теория. Действительно ли меняется сценарий? *Кардиологический вестник* 2009, том I (XVI), №3: 63-66.
12. Сусеков АВ. Холестерин липопротеинов низкой плотности. Стоим на своем. *Кардиологический вестник* 2009, том I (XVI), №3: 56-59.
13. Obraztsov WP, Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z Klin Med* 1910; 71: 116-125.
14. Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. – М.: “Триада-Х”, 2002, – 144 с.
15. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., Медицина, 1965, 615 с.
16. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник* 2010; 1: 12-20.
17. Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Арефьева А.М. и др. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. *Тер. архив* 2008; № 4: 63-68.
18. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.
19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
20. Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
21. Партигулова А.С., Наумов В.Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады. *Кардиология* 2010; №10: 50-55.
22. Ежов М.В. Липопротеид (а) и его роль в развитии осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ...докт. мед наук, М., 2009.
23. Коротаева А.А. Секреторная фосфолипаза А2 группы IIa в сыворотке крови больных после коронарной ангиопластики: регуляция липидами и липопротеидами. Автореф. дисс. ...докт. биол. наук, М., 2009.
24. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова / Москва, Медиа Медика, 2007. – 736 стр.
25. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив* 2008; № 8: 11-16.