

УДК 616.13-004.6-092

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
О ПАТОФИЗИОЛОГИИ АТЕРОГЕНЕЗА****Емелькина В.В., Карасов И.А.***ФГБОУ ВО Пермский Государственный Медицинский Университет им. акад. Е.А. Вагнера
Минздрава России, Пермь, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru*

После смены структуры заболеваемости и смертности в ходе второй эпидемиологической революции сердечно-сосудистые заболевания стали настоящим бичом человечества, уносящим миллионы жизней в год по всему миру. Среди кардиоваскулярных патологий безраздельно царствует атеросклероз. В статье приводятся обобщенные литературные данные о патогенезе и этиологии атеросклеротического поражения артерий с точки зрения современной науки, эпидемиологические данные. Приведены основные теории атерогенеза, перечисляются наиболее достоверные факторы риска и патогенетическая цепь развития заболевания. Основное внимание уделено иммуновоспалительной природе заболевания: взаимодействие липопротеидов различной плотности и качественного состава с клетками макрофагального ряда, рецепторные аспекты инфильтрации посторонними элементами интимы артерий, особенности активации иммунокомпетентных клеток раскрыты в соответствии с принятыми в научном сообществе современными представлениями.

Ключевые слова: атеросклероз, атерогенез, воспаление, дислипидемия, пенные клетки, эндотелиальная дисфункция

RECENT VIEWS ON A PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS**Emelkina V.V., Karasov I.A.***«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru*

After changing the structure of morbidity and mortality during the second epidemiological revolution, cardiovascular diseases became a scourge of humanity, which takes millions of lives a year around the world. Atherosclerosis is a king of kings among cardiovascular pathologies. The article presents generalized literature information on the pathogenesis and etiology of atherosclerosis, epidemiological data. The article consists main theories of atherogenesis, risk factors and the pathogenetic chain of the disease. The main attention is paid to the immunoinflammatory nature of the disease: the interaction of lipoproteins of different density and qualitative composition with cells of the macrophage series, the receptor aspects of infiltration by extraneous elements of the intima of the arteries, the activation features of immunocompetent cells are given.

Keywords: atherosclerosis, atherogenesis, inflammation, dyslipidemia, foam cells, endothelial dysfunction

Атеросклероз – хроническое заболевание, поражающее преимущественно артерии буферно-компрессионного (эластического) и распределительного (мышечно-эластического и мышечного) типов, коронары. Осложнениями атеросклероза являются такие грозные патологии как ишемическая болезнь сердца, хроническое нарушение мозгового кровообращения, хроническая артериальная недостаточность. Атеросклеротические бляшки способны критически стенозировать просвет патологически измененных сосудов, что приводит к острой ишемии – инфарктам миокарда, некрозам дистальных отделов конечностей. Именно осложнения атеросклероза являются основной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным Федеральной службы государственной статистики РФ в 2016 году абсолютная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 900 000 человек, или 615 человек на 100 000 населения. В наиболее развитых странах Евро-

союза этот показатель значительно меньше (196 в Италии, 230 в Германии, 150 во Франции по состоянию на 2010 год), но, по данным European Heart Journal, основной причиной смертности там так же являются сердечно-сосудистые патологии [10]. В 2011 году операции по поводу атеросклероза коронарных артерий обошлись США более в чем 10 миллиардов долларов, что позволяет сделать вывод о распространенности заболевания в этой стране.

Принимая во внимание вышеперечисленные данные, можно с полной ответственностью сказать, что проблема атеросклероза является крайне актуальной для всего мира, особенно остро этот вопрос стоит на постсоветском пространстве. В этой связи знание патогенеза этого заболевания представляется необходимым для разработки новых методик лечения и профилактики атеросклероза, а также для успешного применения в клинике разработок, полученных ранее.

Собственно атерогенез представляет собой сложный процесс, складывающийся

из множества подпроцессов: поступление транспортных липопротеидов и лейкоцитов (преимущественно макрофагального ряда) в толщу интимы сосуда, дистрофических изменений эндотелия, организации растущей бляшки путем ангиогенеза внутри атеросклеротического образования и его последующего обызвествления. Достоверно установлено, что вышеперечисленные патологические изменения происходят на фоне нарушений липидного и белкового обмена. Наибольший интерес вызывает взаимодействие эндотелия и липопротеидов с лейкоцитами и процессы образования пенных (ксантомных) клеток.

Споры об этиологии атеросклеротического поражения сосудов ведутся по сей день. Основными теориями являются воспалительная (атеросклероз возникает из-за повышения числа противовоспалительных цитокинов), теория эндотелиальной дисфункции (патогенетическая цепь запускается измененными клетками эндотелия), гладкомышечная (процесс начинается после пролиферации патологических клонов гладкомышечных клеток), липопротеидная (первично накопление транспортных форм липидов в стенке сосуда). Так же существуют вирусная, инфекционная, генетическая, аутоиммунная и гормональные гипотезы возникновения атеросклероза. Согласно современным взглядам, триггером служит совокупность сразу нескольких факторов – усиление перекисного окисления липидов, повышение уровня цитокинов при воспалении, эндотелиальная дисфункция. На фоне нарушения обмена липопротеидов и при воздействии факторов риска это приводит к прогрессированию изменений в толще интимы артерий [1].

Морфологически в развитии атеросклеротической бляшки выделяют несколько стадий (от 4 до 5 в зависимости от исхода). Первые 3 стадии являются обязательными:

- Стадия долипидных изменений. На этом этапе обнаруживается некоторое повреждение интимы артерии избытком атерогенных липопротеидов, в эксперименте выявляется повышение содержания кислых гликозаминогликанов во внутреннем слое стенки сосуда.

- Стадия липидоза. Характеризуется появлением так называемых липидных пятен и полос. На этом этапе впервые происходит инфильтрация липопротеидов в интиму артерии и образование ксантомных клеток. Эта стадия изменения интимы является обратимой.

- Стадия атероматоза (формирования атеромы). Для этого этапа характерно привлечение к образованию бляшки соединительной ткани и гладкомышечных клеток. Бляшка начинает расти внутрь просвета сосуда, суживая его.

Четвертая стадия может протекать по-разному. В одном случае это будет разрыв бляшки – под действием металлопротеаз макрофагов покрывка бляшки разрушается, и часть образования может обтурировать небольшие артерии, вызывая, например, ОНМК и инфаркт миокарда. Альтернативой этому пути является организация бляшки путем фиброза – эта форма атеросклеротических изменений часто встречается при различных видах хронической артериальной недостаточности. В случае атерофиброза следующей стадией будет кальцинация, играющая роль апофеоза организации бляшек. Отдельной формой заболевания является мультифокальный атеросклероз – поражение артерий сразу нескольких бассейнов. Прогноз в этом случае может быть крайне неблагоприятный [3].

Морфогенез атеросклероза изучался давно, в становлении научных взглядов на этот счет большую роль в XX веке сыграли работы таких ученых как Н.Н. Аничков, К.Э. Блох, Ф. Линеен, Д.Л. Голдстайн. Однако ныне наибольший интерес вызывают не морфологические или метаболические изменения при развитии атеросклероза, а рецепторное взаимодействие между клетками иммунной системы, эндотелия, липопротеидами и гладкомышечными элементами.

Альфой и омегой атерогенеза, первым звеном в этой патогенетической цепи является нарушение утилизации атерогенных липопротеидов (ЛПНП, ЛПОНП). Объединенные в одну группу, эти типы липопротеидов выполняют различные функции, использование рецепторного аппарата при взаимодействии с клетками организма так же отличается. Так, ЛПНП переносят те жирные кислоты, которые служат энергетическим субстратом для клетки и могут быть использованы в синтезе АТФ. Взаимодействие идет через В-100 эндоцитоз (это единственный аполипипропротеин ЛПНП). ЛПОНП же переносят жирные кислоты – элементы клеточных мембран. Эндоцитоз в этом случае идет как через ApoE, так и через ApoB-100 рецепторы. В норме ЛПНП – линолевые и линоленовые, ЛПОНП – пальмитиновые и олеиновые. Если при условии медленного гидролиза пальмитиновых триглицеридов и действии постгепариновой липазы ЛПОНП

утилизируются не полностью, то в крови появляются безлигандные пальмитиновые липопротеиды очень низкой плотности. Это ведет к увеличению содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерол-ЛПНП. Повышение содержания этих веществ в просвете сосуда является этиологической основой атерогенеза, служит триггерным фактором для активации клеток иммунной системы и каскада морфологических изменений в интиме артерий [2], [7].

Если принять во внимание вышесказанное, становится очевидно, что факторами риска для атеросклероза будут внешние и внутренние обстоятельства, увеличивающие образование небольших безлигандных пальмитиновых ЛПНП. Этими факторами будут:

- Вредные привычки: курение и злоупотребление алкогольными напитками.
- Дислипидемии любого генеза (как наследственные, так и приобретенные)
 - Артериальная гипертензия
 - Сахарный диабет
 - Ожирение
 - Длительная гиподинамия
 - Эмоциональное перенапряжение, стрессы (не в последнюю очередь из-за повышения артериального давления, изменения гормонального фона и питания)
- Питание, содержащее избыток жирных кислот, особенно пальмитиновую и олеиновую
- Наследственная предрасположенность – имеются данные о повышенном риске атеросклероза у детей, чьи родители имели эту патологию
- Пол – мужчины болеют атеросклерозом в 2 раза чаще, дебют заболевания в среднем происходит на 10 лет раньше. Однако, постменопауза у женщин так же является фактором риска
- Гомоцистеинурия и гомоцистеинемия
- Нарушения гормонального фона, в первую очередь гипотиреоз [1]

Итак, под воздействием факторов риска происходит нарушение гидролиза ЛПОНП, образование патологических ЛПНП и накопление их в виде биологического «мусора» в просвете кровеносных сосудов. Следующим звеном в атерогенезе является эндотелиальная дисфункция. Вызывается она повреждением эндотелиального слоя модифицированными липопротеидами низкой плотности (а также окисленными фосфолипидами, триглицеридами, эфирами холестерина), свободными радикалами, бактериальными токсинами. При этом про-

исходит патологическая активация клеток эндотелия, которые начинают экспрессировать на своей поверхности молекулы-адгезины для лейкоцитов (такие как ICAM-1, P-селектин, VCAM) и продуцировать хемоаттрактанты (например, MCP-1 – наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов, IL-1) [6], [8].

Эти молекулы обуславливают привлечение из крови и попадание внутрь интимы артерии молодых моноцитов, которые начинают дифференцироваться в макрофаги в толще сосудистой стенки. В субэндотелиальном пространстве активация макрофагов происходит под воздействием целого ряда соединений: транскрипционных факторов (ядерный фактор каппа-b, AP-1), естественных стимуляторов иммунной системы (иммунокомплексы, особенно с окисленными липопротеинами в составе, белки теплового шока, лектины, белки системы комплемента и многие другие). Важным звеном в понимании процессов активации макрофагов в атерогенезе явилось открытие дендритных клеток в крупных сосудах, в частности, в дуге аорты. В ряде исследований показано, что у больных атеросклерозом значительно повышено количество дендритных клеток миелоидного ряда в атеромах, при этом число таких клеток в крови понижается. Этот подтип дендритных клеток (CD1c+, CD141+) продуцируют IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли альфа и гамма-интерфероны, что так же стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги. При этом известно, что дендритные клетки так же активируются окисленными ЛПНП.

Деятельность макрофага внутри сосудистой стенки после активации можно разделить на два процесса. Первый – захват при помощи «мусорных» сквенджер-рецепторов модифицированных частиц липопротеидов (что, в конечном счете, приведет к превращению макрофага в ксантомную – «пенистую» клетку). Второй – синтез биологически активных молекул, которые поступают из клетки в субэндотелиальное пространство (в том числе белки комплемента, цитокины, простагландины, лейкотриены, факторы свертывания, протеолитические ферменты и хемокины). Эти соединения способствуют миграции из меди артерий гладкомышечных клеток, которые под действием цитокинов превращаются в фибробласты и начинают синтез соединительнотканного матрикса, чем обуславливают первичную организацию атеросклеротической бляшки [4], [6].

Так же для синтеза хемокинов при атерогенезе важны гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно ангиотензин II – он повышает экспрессию эндотелием упомянутых выше молекул адгезии, регулирует синтез хемокинов и эндотелиальных факторов роста, способствует увеличению экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам и циклооксигеназе второго типа. Все это делает ангиотензин II основным гормональным медиатором атеросклероза.

Таким образом можно сделать вывод, что все пути патогенеза атеросклероза сходятся на активированных макрофагах в толще интимы. Совокупность биологически активных веществ, выделяемых дендритными клетками, эндотелием, макрофагами обеспечивает приток новых моноцитов из крови в бляшку, а также разрастание бляшки изнутри за счет отложения погибших ксантомных клеток, миграции гладкомышечных клеток (с последующим превращением в фибробласты), синтеза матрикса соединительной ткани (коллагена, гликозамингликанов) [1], [5].

Также макрофаги могут обуславливать отрыв части атеромы. Это осложнение, способное привести к инсульту или инфаркту объясняется синтезом различных металлопротеаз макрофагами второго (активированные через IL-4 и IL-13) типа. Эти макрофаги не способны к фагоцитозу окисленных липопротеидов, но зато способны продуцировать различные металлопротеазы (MMP2, MMP9, MMP12, MMP13, MMP14). Эти ферменты способны расщеплять коллаген покрывающий атерому на поздних стадиях заболевания [2].

Помимо этого, важным аспектом в де-стабилизации атеросклеротических бляшек является так называемый эффект Януса – антиатерогенные и противовоспалительные факторы мешают васкуляризации атеромы, чем снижают уровень ее организации, повышая вероятность отрыва [9].

Если же разрыва бляшки не происходит, то она подвергается дальнейшей организации вплоть до кальцификации. Важную роль в этом играют регуляторные белки костной ткани – остеонектин, остеокальцин.

Подводя итог, можно сказать, что крайняя актуальность проблемы заболеваемости

атеросклерозом ставит перед медицинской наукой и практикой ряд вызовов, на которые человечеству еще предстоит ответить. Четкое понимание механизмов патогенеза позволит в будущем развивать имеющиеся схемы лечения, совершенствовать терапевтическое воздействие (особенно селективное) на звенья цепи атерогенеза. Дальнейшие исследования роли отдельных веществ и рецепторов в развитии недуга позволит точнее определить ключевые молекулы атерогенеза, что повлечет за собой появление новых способов лечения и профилактики заболевания. Имеющиеся на данный момент сведения об атеросклерозе обширны, они позволяют успешно справляться с проявлениями и осложнениями болезни в большинстве случаев при условии своевременной диагностики.

Список литературы

1. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление // Наука и здравоохранение//Изд-во ГМУ г. Семей – 2016. №1. С.24-49
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии// АНО «НОА»- 2011. №1. С.48-56
3. Барбараш Л. С., Шафранская К. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л. Роль мультифокального атеросклероза в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Альманах клинической медицины. 2015. №38.
4. Душкин М. И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // Бюллетень СО РАМН// ФГУП «Издательство СО РАН» – 2006. №2. С.47-55
5. Карпов А. М., Рвачева А. В., Шогенова М. Х., Жетисева Р. А., Масенко В. П., Наумов В. Г. Современные представления об иммунновоспалительных механизмах атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии// АНО «НОА»- 2014. №1.
6. Никитин Ю. П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // Бюллетень СО РАМН// ФГУП «Издательство СО РАН» – 2006. №2 С.6-14
7. Титов В.Н., Востров И. А., Каба С. И., Амелюшкина В. А., Ширяева Ю. К. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение // Клиническая медицина//Медицина. – М. 2013. №1. С.20-27
8. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с., С.60-70
9. Lipstein S.E., Stabile E., Kinnaird T. et al. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and these designed to inhibit atherogenesis // Circulation//American Heart Association – 2004. Vol. 109. P. 2826-2831.
10. Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough, Mike Rayner Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological review//European Heart Journal// European Society of Cardiology- Vol.35, P. 2950–2959