

ХОЛЕСТЕРИН КАК ИНДУКТОР ВОСПАЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Ключевые слова:

атеросклероз, холестерин, холестеранол, β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол, гранулематозное воспаление.

Внеклеточный холестерин как инородное тело для тканей инициирует продуктивное гранулематозное воспаление не только в интиме сосудов, но и в строме внутренних органов. Подобный эффект оказывают и другие стерины (холестанол, β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол), имеющие такое же циклическое углеродное ядро, как и холестерин.

Ключом к пониманию сущности процессов, происходящих при атеросклерозе в стенках артерий и тканях, являются современные представления о хроническом продуктивном (пролиферативном) воспалении [2, 5, 21]. Из трех форм этого воспаления, наблюдающихся в организме человека (интерстициальное (межучточное); гранулематозное; воспалительные гиперпластические (гиперрегенераторные, полипоидные) разрастания — хроническое продуктивное гранулематозное воспаление — форма, которая вызывается нерастворимыми или медленно разрушающимися раздражителями и реализуется в системе соединительной ткани (СТ) [2, 14, 15, 17–19, 21, 23]. Иными словами, она предназначена для «избавления» организма от инородных тел, которые не подвергаются полной деградации макрофагами (МФ) [2, 21, 23, 25]. При атеросклерозе такими инородными телами для СТ интимы являются липидные очаги с преобладающим содержанием в них внеклеточных жидких кристаллов эфиров холестерина (ХС) и твердых кристаллов свободного ХС. Доминирующим типом клеток при продуктивном гранулематозном воспалении являются активированные МФ, а основным морфологическим субстратом — гранулема (узелок, бугорок по Р. Вирхову) — очаговое скопление клеток моноцитарно-макрофагальной природы. Таким образом, условием образования воспалительных гранул является неспособность МФ в отношении повреждающего агента. Фактором, инициирующим пролиферативное воспаление в артериях людей, является ХС — структурный элемент клеток организма человека, обладающий рядом уникальных свойств.

ОСОБЕННОСТЬ ОБМЕНА ХС В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Чрезвычайно важным с точки зрения развития атеросклероза является генетически предопределенный характер обмена ХС в организме человека, построенный на балансе между его поступлением/синтезом и выведением из организма. Иными словами, баланс ХС представляют как разность между прибылью и убылью его в организме; варианты баланса ХС включают нулевой, отрицательный, положительный [12]. Положительный баланс ХС в организме сопровождается его отложением (преи-

мущественно в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в СТ интимы артерий и других тканей, развитием стромально-сосудистой липидной (холестериновой) дистрофии [2, 11, 21]. Учитывая тот факт, что ХС транспортируется в составе частиц липопротеинов (ЛП), эту дистрофию можно назвать липидно-белковой. Превышение необходимого для каждого конкретного организма количества ХС может иметь патологические последствия в виде атеросклероза. Для баланса скоростей притока и оттока ХС в сосудистой стенке (и других тканях) важным является сохранение соотношения, когда около 70% ХС в плазме крови циркулирует в составе «атерогенных» ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а 30% — в составе «антиатерогенных» липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

УНИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЫ ХС И ИНДУКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ В ИНТИМЕ АРТЕРИЙ

Определяющее значение для развития атеросклеротического воспаления имеет углеродный скелет циклопентанпергидрофенантрена ХС, не поддающийся расщеплению в лизосомах МФ человека из-за отсутствия соответствующих ферментных систем. Ситуация усугубляется еще тем, что внеклеточный ХС имеет форму кристаллов: эфиры ХС — жидких, а свободный (неэстерифицированный) ХС — твердых. Именно прочностью скелета ХС объясняется его наличие в фагоцитах. ХС захватывается ими, но не переваривается, а продолжает находиться внутри фагоцита, пока тот остается живым [16]. Клетки организма человека способны синтезировать углеродное холестериновое кольцо, но не могут его разрушить. Этим объясняется накопление ХС в клетках как инертного материала. После переполнения и разрушения клетки «излившийся» во внеклеточное пространство и ставший чужеродным телом для окружающей ткани ХС пытаются безуспешно разрушить МФ. Они захватывают кристаллы ХС и активируются, выделяют хемокины для привлечения новых МФ, лимфоцитов (ЛФ). Активация МФ сопровождается синтезом ими цитокинов, привлечением гладкомышечных клеток (ГМК), продуцирующих элементы СТ, изолирующей очаги липидов, содержащие внеклеточный ХС, от окружающих тканей. Таким образом, очаги липи-

дов с преобладающим ХС изолируются в воспалительных гранулемах (именуемых «атеромами, бляшками»). Капсула гранулемы прикрывает «кашу» кристаллов ХС и тем самым предупреждает возможную эмболию ими мелких сосудов. Возникающие воспалительные гранулемы инородных тел представляют собой скопления МФ, то есть являются макрофагальными. Этот тип гранулем образуется вокруг материалов, которые не поддаются резорбции [1, 9, 14, 15, 17, 18, 21, 23, 25]. Активированные МФ выделяют в очагах фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкины (ИЛ)-1, -2, факторы роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), которые стимулируют пролиферацию ГМК, фибробластов (ФБ), ангиобластов (табл. 1).

Таблица 1

Роль некоторых цитокинов, факторов роста в атеросклеротическом воспалении

Цитокины	Роль в атеросклеротическом воспалении
ФНО- α	Образуется в моноцитах (МЦ), МФ, эндотелиальных клетках (ЭК), ГМК. Индуцирует образование адгезивных молекул, стимулирует секрецию ИЛ-1 и пролиферацию ГМК. Участвует в неангиогенезе в крупных гранулемах
ИЛ-1	Наряду с PDGF, ФНО- α способствует миграции и пролиферации ГМК, изменяющих свой фенотип на синтетический, продуцирующих компоненты СТ. Модулирует активность других клеток. Участвует в неангиогенезе
PDGF	Секретируется тромбоцитами, ЭК, ГМК, МФ; определяется в атеросклеротических гранулемах (бляшках); является хемоаттрактантом и митогеном для ГМК
Трансформирующий фактор роста (TGF- β)	Проявляет хемотаксическое действие в отношении МФ. Может стимулировать или угнетать рост клеток
FGF	Продуцируется МФ, ГМК, ЭК; стимулирует пролиферацию этих же клеток, а также ангиогенез в гранулемах. Стимулирует миграцию клеток в места повреждения сосуда, играет важную роль в пролиферативной фазе атерогенеза
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Продуцируется МФ, ГМК, ЭК, клетками печени, стимулирует миграцию и пролиферацию ГМК, синтез ими компонентов внеклеточного матрикса, поглощение ЛПНП МФ, хемотаксис, высвобождение провоспалительных цитокинов, формирование сосудистых канальцев в процессе неангиогенеза. Высокие концентрации IGF-1 и PDGF тормозят апоптоз ГМК
Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Определен в бляшках (гранулемах), стимулирует дифференцировку МФ
Гамма-интерферон (INF- γ)	Продуцируется Т-ЛФ, угнетает пролиферацию ГМК, возможно, задерживает рост атеросклеротических гранулем, угнетает экспрессию сквенджер-рецепторов МФ, то есть препятствует образованию пенных клеток. Повышает активность внепеченочных рецепторов к ЛПВП, угнетает секрецию липопротеинлипазы (ЛПЛ) МФ
Хемокины	Привлекают другие МФ и ЛФ в очаг воспаления. Промотируют неангиогенез в больших гранулемах

Главным источником цитокинов в атеросклеротической гранулеме являются МФ. Они контролируют все стадии гранулемообразования, являются главным индуктором воспалительного процесса в атеросклеротической гранулеме [26, 27]. МФ экспресси-

руют многочисленные хемокины, продуцируют провоспалительные хемокины, обеспечивают миграцию и пролиферацию ГМК, ФБ, способны продуцировать INF- γ (см. табл. 1). Пролиферацию ФБ МФ обеспечивают за счет продукции PDGF, ИЛ-1, ФНО- α . В атеросклеротических гранулемах отмечается повышенное содержание Т-клеток. В итоге воспаления липидные очаги, преимущественно содержащие ХС, охватываются пролиферирующей СТ (ГМК и ФБ синтезируют протеогликаны, гликопротеиды, коллаген). Хотя в очагах содержатся, кроме ХС, и другие липиды (фосфолипиды, триглицериды, жирные кислоты), они все разрушаются соответствующими ферментами и только ХС становится причиной развития стойких гранулем. То есть, атеромы по своему происхождению, характеру структурного построения — воспалительные гранулемы вокруг эндогенных инородных тел. Морфологически это зрелые макрофагальные гранулемы без эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, с фиброзными изменениями и нередко некрозом в центре. По патогенезу это неиммунные гранулемы [25].

Что касается свободно-радикальной (перекисной) модификации ЛПНП, то существование ее *in vivo* не доказано и не подтверждается практикой использования антиоксидантов [4]. В биологических жидкостях обнаруживаются протеолитические ферменты, в крови — небольшая активность фосфолипазы А [24]. Отложившиеся в интиме ЛП подвергаются действию тканевых протеаз, липаз, в том числе фосфолипазы А, липоксигеназ (проходят так называемое модифицирование) и поглощаются МФ, становясь пенными клетками. Период полураспада ЛПНП краток — составляет в среднем 2,5 сут [12]. Обнаруживаемые в составе атеросклеротических гранулем окисленные метаболиты подвергаются воздействию активных форм кислорода в МФ/пенистых клетках, а после их распада попадают в состав липидных очагов. Накапливающиеся в интиме в результате распада ЛП, МФ/пенистых клеток кристаллы *внеклеточного* ХС становятся инородными телами для этой ткани и являются причиной инициации и поддержания воспаления МФ, в результате которого холестериновые инфильтраты окружаются оболочкой СТ.

Ключевым моментом в атерогенезе является появление ХС вне клеток. Судя по результатам исследований А.Н. Климова [10], развитие СТ наблюдается уже на этапе жировых полосок. Это совпадает с появлением в них депозитов внеклеточного ХС. Сформировавшиеся в дальнейшем гранулемы претерпевают различные трансформации (исходы), присущие гранулемам различной этиологии.

ВОСПАЛЕНИЕ В СТРОМЕ ТКАНЕЙ

а) Печень, желчевыводящие пути

ХС индуцирует продуктивное воспаление не только в сосудистой стенке, но и в строме других органов [1, 8, 11, 22]. Инкорпорация в строму внеклеточного ХС инициирует воспаление с последующей СТ-пролиферацией. Так внеклеточный ХС становится причиной развития воспаления в печени и желчевыводящих путях. При семейной гиперхолестерине-

мии (ГХС) изливание ХС из распадающихся ксантомных клеток в мезенхиме печени приводит к развитию «холестеринового» цирроза. Индукция воспаления компонентами желчи, и прежде всего содержащимися в ней ХС, наблюдается при первичном билиарном циррозе печени (ПБЦ). Характерная для этого заболевания деструкция желчных протоков приводит к выходу перидуктально в паренхиму печени большого количества свободного ХС в составе желчи. Это сопровождается ростом концентрации в крови ХС (до 12–17 мкмоль/л), ЛПНП, уменьшением количества в крови ЛПВП, прогрессирующим развитием атеросклероза. Для ПБЦ характерно появление на веках, ладонях, локтях, коленях, ягодицах ксантом. Воспаление распространяется на паренхиму, портальные тракты деформируются, желчные протоки пролиферируют, развивается перипортальный фиброз. Портальные тракты соединяются фиброзными тяжами, усиливается холестаза. В итоге развивается цирроз, печень становится плотной, гомогенной, интенсивно окрашенной желчью. При патоморфологическом исследовании определяют воспалительное повреждение (гранулематозную деструкцию) желчных протоков, клеточную воспалительную инфильтрацию, сегментарное разрушение междольковых и перегородочных желчных протоков — хронический негнойный деструктивный холангит. В конечном итоге уменьшается количество желчных протоков, развивается билиарный цирроз (крупноузловой или смешанный). Паренхима становится бедной желчными канальцами, имеется выраженный холестаза. Портальные тракты расширены, инфильтрированы ЛФ, плазматическими клетками, МФ, эозинофилами. Инфильтрация глубоко в печеночные дольки не проникает. Электронная микроскопия выявляет повреждение базальных мембран. В перидуктальном пространстве определяются *гранулемы, включающие МФ, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, ЛФ*. Таким образом, и в ткани печени внеклеточный ХС, становящийся инородным телом, индуцирует продуктивное гранулематозное воспаление. У больных с печеночной недостаточностью в крови повышается содержание свободного ХС, что способствует прогрессированию атеросклероза. При механических препятствиях (*механической желтухе*) происходят разрывы желчных капилляров, выход из них желчи, содержащей ХС, контакт ее с печеночной тканью, повреждение с развитием воспаления (гепатита), а также ГХС. ХС также откладывается под эпидермисом, появляются ксантомы, зуд.

Перенасыщение желчи ХС приводит к *холестерозу* желчного пузыря, холестеринному холелитиазу, воспалению. У пациентов с гиперлипидемией (ГЛП), высоким содержанием в крови ЛПНП, ЛПОНП, снижением содержания ЛПВП развивается локальная или диффузная инфильтрация стенки желчного пузыря эфирами ХС. Эфиры ХС откладываются в слизистой оболочке пузыря (точнее в МФ собственной пластинки желчного пузыря). В ней накапливаются пенистые клетки — МФ, поглощающие ЛПНП. При продолжительном депонировании липидов возникает полипоидный вариант продук-

тивного воспаления, возникшие полипы выступают в просвет пузыря. Холестероз может развиваться в холедохе, пузырном и вирсунговом протоках. При морфологическом исследовании в стенке пузыря, ткани полипов определяются признаки воспалительного процесса: скопление пенистых клеток, очаговая инфильтрация ЛФ, МФ, нейтрофилами (НФ). Наблюдается инвазия ХС во все слои стенки желчного пузыря — слизистый, подслизистый и мышечный. Считается возможным регресс холестероза вследствие «вымывания» ХС из стенок, но его механизм не установлен.

б) Другие внутренние органы

Процесс отложения ХС и развития продуктивного воспаления в строме органов в основном прослежен при экспериментальном атеросклерозе, высокой нагрузке животных ХС [3, 11], а также при выраженном атеросклерозе у людей [22]. *Щитовидная железа*. По мере прогрессирования атеросклероза в интиме отдельных артерий железы определяются включения липидов, диффузное разрастание междольковой и внутридольковой СТ, огрубение и разрастание аргирофильного каркаса в стенке крупных артерий, капилляров, фолликулов. *Околощитовидные железы*. Отмечается значительный липоматоз с преимущественным околосоудистым расположением жировых полей. *Сердце*. Наблюдается инфильтрация миокарда пенистыми МФ, очаги некроза, разрастание СТ. При тяжелом атеросклерозе капли липидов свободно лежат по ходу волокнистых структур стромы сердца, особенно в фиброзных кольцах, хордах папиллярных мышц. *Легкие*. Липидные МФ располагаются в строме, под плеврой. Это приводит к развитию СТ, утолщению межальвеолярных перегородок, плевры. *Печень*. При экспериментальном атеросклерозе развивается «холестериновый» цирроз печени. В разросшейся СТ определяют пенистые клетки/МФ. Нарушается величина, форма и структура долек, возникают обширные поля некроза и кровоизлияний. Липиды выявляют не только вне-, но и внутриклеточно. В гепатоцитах отмечают дистрофические и некробиотические изменения. Субэндотелиально, около центральной вены, между дольками разрастается СТ. В ней наблюдаются пенистые МФ, в том числе групповые скопления. Развитие цирроза приводит к нарушению структуры долек, возникновению некроза и кровоизлияний. *Поджелудочная железа*. Наблюдается значительное увеличение количества жировой ткани в железе. Она может разрастаться обширными очагами, иногда по объему превышающими функционирующую паренхиму. Уменьшается общее число и диаметр островков, они сморщиваются, деформируются. Развитию атеросклероза способствует нарушение инсулиновой обеспеченности. *Селезенка*. В паренхиме определяются пенистые клетки/МФ. Липиды накапливаются в интиме, ГМК, артериях фолликулов. В сосудах, вдоль ретикулярных и коллагеновых волокон, выявляют жир. МФ, кроме жировых включений, содержат глыбки гемосидерина. У людей атеросклеротические изменения в селезеночной артерии появляются в возрасте старше 40 лет и в динамике очень быстро прогрессируют. У женщин явле-

ния атеросклероза селезеночной артерии определяются на 10 лет позже, чем у мужчин, и выражены в большей степени. *Почки.* Липидные МФ выявляются в корковом и мозговом слое, в эндотелиоцитах и собственной мембране капилляров канальцевого аппарата. Очаговое накопление липидов наблюдается в строме мозгового слоя, вызывает сдавление выводных трубочек, склерозирование капиллярных петель, гибель клубочков. *Надпочечники.* Все клетки коркового слоя накапливают липиды. В пучковой зоне среди жирового детрита определяются гранулемы, содержащие кристаллы ХС и имеющие капсулу. У людей с атеросклерозом развивается инфильтративное ожирение коры, аналогичное тому, которое наблюдается при экспериментальном холестериневом атеросклерозе. Тяжесть инфильтративного ожирения коры надпочечников при атеросклерозе у человека повышается прямо пропорционально степени выраженности атеросклеротических изменений в аорте и венечных артериях сердца. *Тонкая кишка.* Скопления липидов выявляют в строме стенки кишки, слизистой оболочке, подслизистом слое. Они лежат свободно вдоль волокнистых структур, в липофагоцитах. *Половые органы.* При ГХС продолжительностью 4–6 мес в половых железах кроликов выявляют склероз интерстиция, утолщение стенок и гиалиноз внутриорганных сосудов. Собственная оболочка семенных канальцев по мере увеличения срока ГХС фиброзируется, эластический каркас огрубевает, уменьшается извилистость семенных канальцев. Морфогенез склероза яичников при выраженном атеросклерозе принципиально не отличается от обычного инволютивного склероза. Введение эстрогенов кастрированным животным тормозит гиперхолестеринемический эффект, задерживает развитие алиментарной ГХС и липидоза аорты.

Таким образом, как при экспериментальном атеросклерозе, так и у больных атеросклерозом людей во всех внутренних органах в клетках и интерстициальной ткани определяются отложения липидов [11, 22]. Следствием отложения ХС в межтканевой ткани вышеперечисленных органов является развитие СТ в результате продуктивного воспаления. Во всех органах также выявляют однотипно измененные или поврежденные ЭК, располагающиеся во всех отделах кровеносной системы. Повсеместно липиды накапливаются внутри клеток и в интерстициальных пространствах. В тканях различных органов происходит внутриорганный, внутритканевая секвестрация ХС: с помощью СТ частицы изолируются от остальных тканей. В надпочечниках отмечают классические атеросклеротические гранулемы. Синтез СТ в стенках артерий преимущественно осуществляют ГМК, а в ткани других органов — ФБ (в стенках артерий содержание ФБ незначительно). Ксантомные инфильтраты выявляют также в гипифизе и костной ткани.

в) Костно-суставная система

ЛП, содержащие ХС, откладываются в коже, интима артерий, суставных тканях. Наиболее известным проявлением холестеринеза является особая патология отложения липидов — ксантоматоз [6–8, 20].

Сухожильные и бугорчатые ксантомы представляют собой отложения эфиров ХС, а в ксантоматозных высыпаниях на коже присутствуют также триглицериды. При тяжелой ГЛП (особенно у гомозиготных носителей семейной ГХС) ксантомы появляются в раннем возрасте, могут присутствовать даже у новорожденных. Их рассматривают как внешнее проявление, аналогичное внутреннему отложению ХС при атеросклерозе. При наличии ксантом всегда следует предполагать вероятность наличия латентного атеросклероза. Они служат диагностическим признаком отдельных видов ГЛП. Так, ксантомные высыпания указывают на ГЛП I и V типа с высоким содержанием хиломикрон в плазме крови. Бугорчатые, сухожильные ксантомы означают наличие семейной ГХС II типа или ГЛП III типа. Ксантелазмы чаще всего наблюдаются в сочетании с ГХС. В целом они не являются признаком какой-либо формы ГЛП. Роговичная дуга характерна для тяжелой ГХС в ранний период жизни человека. Но ее наличие не является обязательным признаком ГЛП. Как и атеросклеротические гранулемы (бляшки), ксантомы состоят из МФ, пенистых клеток, переполненных эфирами ХС. Вокруг возникает воспаление с наличием гигантских клеток и увеличением количества коллагена. Таким образом, ксантомы являются воспалительными гранулемами. Все ксантомы имеют потенциальную обратимость в случае снижения концентрации липидов в плазме крови. Так, при ГЛП I и V типа ксантомные высыпания могут в течение нескольких месяцев полностью исчезнуть. Ксантелазмы и бугорчатые ксантомы при выраженном снижении уровня липидов в плазме крови исчезают в течение нескольких лет. Наиболее трудно обратному развитию подвергаются сухожильные ксантомы. Устранение ксантоматозных изменений (ксантелазм, сухожильных и бугорчатых ксантом) хирургическим путем сопровождается рецидивами при отсутствии стойкого снижения уровня липидов в плазме крови. При ксантоматозах, липидемии диаметр липофагов достигает 40 мкм, строение цитоплазмы ячеистое, обусловленное содержанием липидной основы. Ядро липофага часто оттеснено и деформировано. В гигантских многоядерных ксантомных клетках (Тутона) ядра и маленькие участки непенистой цитоплазмы расположены вблизи центра, по периферии они окружены пенистой цитоплазмой. В свежих ксантомных образованиях имеются НФ, МФ. На стадии обратного развития появляются ФБ, и пенистые клетки замещаются фиброзной тканью. К гиперхолестеринемическим относят ксантомы кожи, локализующиеся на тыльной поверхности кистей, стоп, коленных и локтевых суставов, веках (ксантелазмы), межпальцевых перепонках, ягодицах. При гомозиготной форме семейной ГХС ксантоматоз и переходящие атаки полиартрита начинаются рано. При гетерозиготной форме сухожильный и кожный ксантоматоз появляются к 30 годам. У пациентов возникает субпериостальные ксантомы в области бугристости большеберцовой кости и локтевом отростке. Для пациентов с гетерозиготной формой семейной ГХС характерны ксантелазмы и ксантомы сухожилий разгибателей на тыльной поверхности кистей и стоп, а так-

же ахилловых сухожилий. Наблюдаются туберозные ксантомы на голених и локтях. Существует параллелизм между развитием ксантом сухожилий и ишемической болезнью сердца (ИБС). При ГХС (особенно гетерозиготной форме семейной ГХС) наблюдается липоидная дуга роговицы, ксантелазмы, ксантомы сухожилий, туберозные ксантомы на голених и локтях, боль в суставах. Возникают ксантомы в ахилловых, пателлярных и других сухожилиях и в периосте. Ксантомы могут кальцифицироваться, развиваются кортикальные эрозии костей.

ГХС приводит к развитию воспалительных изменений в суставах, периартикулярных тканях вследствие отложения там ХС [6–8, 20]. Они наблюдаются у больных с ГЛП II–IV типа. Синовит обусловлен выходом в суставную полость кристаллов ХС из отложенных липидов в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях. Кристаллы имеют вид крупных прямоугольных, ромбовидных или неправильной формы чешуек, способных преломлять свет. Эти кристаллы, как и любые другие, попавшие в полость суставов, фагоцитируются НФ, которые выделяют медиаторы воспаления, вызывающие хемотаксис других НФ, что усиливает воспаление. Возникает острый или подострый мигрирующий олиго- или полиартрит, но чаще — острый моноартрит, напоминающий приступ подагры. Возможно сохранение воспалительных изменений в суставах в течение нескольких месяцев с пролиферацией синовиальной оболочки, деформацией, сгибательными контрактурами. В воспалительный процесс вовлекаются ахилловы сухожилия с припухлостью, их уплотнением, а также сухожилия разгибателей кистей. Клинико-рентгенологические проявления суставной патологии при семейной ГХС подобны таковым при хондрокальцинозе. Атаки артрита возникают с разной частотой, у отдельных лиц могут повторяться 1–2 раза в месяц и длиться от 3 до 30 дней. Приступы артрита возникают спонтанно, после них не остается каких-либо изменений в суставах. У большинства пациентов наблюдаются также изменения в периартикулярных тканях, сухожилиях. Поражаются как мелкие, так и крупные суставы. При эссенциальной ГХС липиды, кристаллы ХС откладываются в сухожильных влагалищах, суставных капсулах, что сопровождается возникновением тендинита, синовита, появлением в крови маркеров воспаления. В синовиальной жидкости содержатся преимущественно мононуклеары. При *гистологическом исследовании* определяется гиперплазия синовиальных клеток, образование ворсин, инфильтрация тканей мононуклеарами. При ГЛП IIa типа, реже — IV в результате отложения липидов в суставных и периартикулярных структурах развивается артро- и тендопатия. Возникает транзиторный или мигрирующий полиартрит, похожий на подагрический. В крови появляется С-реактивный белок, повышается скорость оседания эритроцитов. В синовиальной жидкости преимущественно определяются полинуклеарные пенные клетки. Тот факт, что при ГЛП IV типа реже, чем при ГЛП IIa, отмечаются подобные проявления, подчеркивает ведущую роль ХС в их генезе. Отложение ХС в различных тканях при эссен-

циальной ГХС может сопровождается резкой болью в животе, липемическим ретинитом, гепатоспленомегалией.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ НАКОПЛЕНИЯ СТЕРИНОВ (СТЕРОЛОВ)

ХС и его производные являются причиной воспаления и деструкции тканей при болезнях накопления стериннов [8, 11–13]. Краткая характеристика ряда генетических заболеваний, сопровождающихся отложением стериннов, представлена в *табл. 2*.

ВЫВОДЫ

В ответ на инкорпорацию в интиму артерий и стро-му различных органов внеклеточных эфиров и свободного ХС развивается хроническое продуктивное гранулематозное воспаление, биологический смысл которого состоит в изоляции этих чужеродных для окружающих тканей тел. В возникающем воспалении главную роль играет реакция «чистильщиков» тканей — МФ — на нерастворимый эндогенный стимул. Причиной развития данного патологического процесса является несостоятельность системы моноцитарных фагоцитов: неэффективный фагоцитоз и невозможность разрушить ХС в лизосомах МФ подменяются его ограничением. Идентичное воспаление вызывают в организме холестерол и растительные пищевые стеролы (β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол), что подтверждает ведущую роль в индукции воспаления нерастворимой и неразрушаемой циклической углеродной структуры ХС — циклопентанпергидрофенантрена. Тяжелым поражением сосудов и тканей сопровождается накопление эфиров ХС при врожденном дефиците лизосомной холестеринэстеразы; менее тяжелое поражение вызывает накопление в организме растительных пищевых стеролов, имеющих такое же углеродное ядро, как и ХС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Аничков Н.Н.** (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. МЕДГИЗ, Москва–Ленинград, с. 350.
2. **Богодаров В.М., Богомолец К.О., Рудницька О.Г., Вербицкий В.В.** (2007) Основы патоморфології. У 2 ч. Ч. 1. Загальна патоморфологія. Атлант ЮЕМСІ, Київ, 198 с.
3. **Горев Н.Н. (ред.)** (1972) Экспериментальный атеросклероз и возраст. Медицина, Москва, 208 с.
4. **Грацианский Н.А.** (2001) Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология, 11: 4–16.
5. **Дамианов И.** (2006) Секреты патологии. Пер. с англ. Е.А. Коган. Медицинское информационное агентство, Москва, с. 44.
6. **Денисов Л.Н.** (1997) Гиперхолестеринемия. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука, Медицина, Москва, с. 471–474.
7. **Ивашкин В.Т., Султанов В.К.** (2005) Болезни суставов. Литтерра, Москва, 544 с.
8. **Иллиорт Д.Р., Коннор У.И.** (1985) Нарушения липидного обмена. В кн.: Эндокринология и метаболизм. Пер. с англ. Под ред. Ф. Фелинга, Д.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. Медицина, Москва, с. 309.
9. **Казимирко В.К., Флегонтова В.В., Гаврилин В.А., Пилькевич Н.Б.** (2009) Гранулематозные болезни (Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах). Резников В.С., Луганск, 420 с.

Клинические проявления при редких генетических нарушениях метаболизма стероидов

Название болезни	Характер генетического дефекта и основные клинические проявления
Недостаточность печеночной липазы	Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. К его особенностям относят комбинированную гиперлипидемию с повышением уровня ХС и ТГ в плазме крови, развитием ксантом ладоней и tuberous, раннего помутнения роговицы. Из-за нарушения преобразования в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП повышен уровень ЛПОНП. Соотношение ХС к ТГ составляет <0,3, в отличие от ГЛП III типа. Фракции ТГ частиц ЛПНП и ЛПВП увеличены в 3–5 раз. Уровень ХС ЛПВП остается в норме или немного повышен. Склонность к развитию атеросклероза повышена. Для диагностики определяют активность печеночной липазы в плазме крови <i>in vitro</i> , проводят анализ ДНК для выявления мутаций. Уровень липидов в плазме крови снижается при ограничении потребления жиров и ХС с пищей. Липиды в плазме крови нормализует фенофибрат (увеличивает катаболизм ЛПОНП, ЛППП путем повышения экспрессии ЛПЛ)
Недостаточность лизосомальной кислой липазы (болезнь Вольмана)	Это редкое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в первые недели жизни проявляется рвотой, диареей, стеатореей, гепатоспленомегалией, двусторонним кальцинозом надпочечников, увеличением объема живота, задержкой общего развития. Имеется генетический дефект – в лизосомах клеток печени, селезенки, надпочечников, гемопозитической системы, тонкого кишечника отсутствует кислая липаза (холестеринэстераза), в результате в них накапливаются эфиры ХС и ТГ. В печени количество эфиров ХС достигает 18% ее массы, развивается цирроз, гепатоспленомегалия. Пенстые клетки определяются в костном мозгу, селезенке, лимфоузлах, вилочковой железе, надпочечниках. Отмечаются вакуоли в цитоплазме и ядре лимфоцитов. Повышенная концентрация эфиров ХС имеется во всех тканях с максимумом в лимфатических узлах, печени, селезенке. Диагноз устанавливают на основании клиники и отсутствия холестеринэстеразы в культуре лейкоцитов периферической крови или ФБ. У гетерозигот активность фермента снижена, но клинических проявлений нет. При рентгенологическом обследовании определяется обызвествление надпочечников. Дети умирают в течение первого года жизни. Лечение симптоматическое
Болезнь накопления эфиров ХС (или болезнь хранения эфиров ХС)	В детстве болезнь может не проявляться, клиническое течение менее тяжелое, чем болезни Вольмана. Эта патология отмечается и в более старшем возрасте. Постоянным признаком ее является гепатомегалия. В зрелом возрасте может быть выявлена кальцификация надпочечников, цирроз печени с явлениями портальной гипертензии. В крови повышено содержание ЛПОНП, ЛПНП, снижено – ЛПВП. ТГ накапливаются в меньшей мере, чем при болезни Вольмана. Ксантомы не наблюдаются, умерших выявляются признаки раннего атеросклероза, ИБС. Диагноз устанавливают на основании клиники и почти полного отсутствия лизосомной холестеринэстеразы. Лечение симптоматическое, эффективность диеты не доказана
Церебро-сухожильный ксантоматоз	Заболевание возникает из-за мутаций, вызывающих недостаток 27-гидроксилазы – ключевого фермента в окислении ХС при синтезе желчных кислот. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу, носит семейный характер и характеризуется накоплением ХС и холестерина в плазме крови, сухожилиях, тканях нервной системы. Развивается ранний атеросклероз, ксантомы сухожилий, катаракта в молодом возрасте. Ксантомы возникают на сухожилиях, в мозгу, легких. При этом содержание ХС в плазме крови нормальное или сниженное, но повышено содержание производного ХС – холестерина, который накапливается в тканях, определяется в ксантомах, белом веществе мозга и мозжечка. От ХС холестерин отличается отсутствием двойной связи между 5-м и 6-м углеродным атомом и содержится в тканях и плазме крови в виде эфиров и в свободной форме. Что касается сущности метаболического дефекта, то предполагается, что холестерин накапливается в тканях из-за нарушения транспортных процессов выведения. Наблюдается также нарушение синтеза хенодезоксихолевой кислоты. Развивается катаракта, мозжечковая атаксия, деменция, парез спинного мозга. Уже в детстве определяется снижение психического развития, возможна деменция. Но у некоторых больных интеллект сохраняется и в возрасте старше 30 лет. Прогрессивно нарастает спастичность мышц и атаксия. Ксантомы развиваются на пяточных сухожилиях, сухожилиях трехглавой мышцы плеча, разгибателей пальцев рук, на буграх большеберцовой кости, веках (ксантелазмы). По виду они напоминают таковые при семейной ГХС. Позже присоединяется затрудненная речь, тремор, атрофия дистальных мышц, двусторонний симптом Бабинского; теряется болевая и вибрационная чувствительность, возникает мозжечковая атаксия, системное поражение спинного мозга, псевдобульбарный паралич, который приводит к смерти. 40% пациентов умирают от острого инфаркта миокарда. Обычно смерть наступает в 40–60 лет. Уровень ХС и ТГ в плазме крови находится в пределах нормы, а холестерина повышается до 4% (в норме – 0,6%). У пациентов с данной патологией резко возрастает экскреция холестерина с желчью. В то же время нарушается секреция желчных кислот: снижается концентрация хенодезоксихолевой, повышается – колевой (она может составлять до 80% всех желчных кислот), а также аллохолевой, которая образуется из холестерина. Во внутренних органах определяются крупные ксантомы, особенно богатые холестерином. В сухожильных ксантомах содержание холестерина достигает 11% (основным компонентом остается ХС). Его доля в нервной системе составляет до 25% всех стероидов. При этом холестерин накапливается в миелине, что обуславливает неврологические расстройства. Лечение проводят хенодезоксихолевой кислотой в комбинации со статинами, которые, однако, могут ухудшать состояние больных. Рекомендуется ограничение/исключение пищевых продуктов, содержащих холестерин (молочные продукты, яйца) и ХС
Церебральный холестериноз (синдром Ван Богарта – Шерера – Эпштейна)	Тип наследования аутосомно-доминантный. ХС, его кристаллы откладываются в СТ, головном и спинном мозгу (содержание ХС в крови нормальное или сниженное). Развивается диффузный отек клеток Пуркинье, двигательных клеток передних рогов спинного мозга. Имеется неврологическая симптоматика, двусторонняя ювенильная катаракта, задержка физического и психического развития (имбецильность). Синдром проявляется гипогенитализмом, системным остеопорозом, преждевременным выпадением зубов, кифосколиозом, сухой желтоватой кожей с трещинами, ксантелазмами, ксантомами на коже и сухожилиях нижних конечностей, прогрессирующим бульбарным параличом, ранним развитием ИБС, инфаркта миокарда
Синдром Тойчленлендера	Является разновидностью наследственного липоидтезауризмоза. Наследование аутосомно-рецессивное, отмечается до 20 лет. В крови определяется ГХС. В фасциях, серозных оболочках откладываются липоиды, развивается грануляционная ткань. В мышцах, сумках суставов образуются очаги кальциноза. Часто наблюдается остеопороз, мышечная дистрофия, склеродермия
Синдром Хенда – Шюллера – Крисчена	Этот синдром (наследственный гранулематозный тезауризмоз ХС) преимущественно наблюдается у детей и юношей, характеризуется отложением ХС и его эфиров в клетках, повышенным содержанием ХС в крови, задержкой роста, изменениями в скелете (очагами просветления в костях черепа, бедренных костях, позвонках), выпадением зубов. Для болезни Шюллера – Крисчена характерно также отложение ХС и его эфиров в клетках грануляционной ткани, разрастающейся в костях и в большинстве внутренних органов, деструктивные изменения в костях. При нормальном уровне в крови ХС может скапливаться в скелете, легких, плевре, мозгу, мозговых оболочках, печени, селезенке, железах внутренней секреции, лимфатических узлах

Название болезни	Характер генетического дефекта и основные клинические проявления
β-Ситостеролемия	<p>Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярная причина состоит в мутациях генов, кодирующих ABCG8 и ABCG5, расположенных на хромосоме 2p21. В результате резко увеличивается всасывание пищевого β-ситостерола и других растительных стеролов в кишечнике. Возможна чрезмерная эстерификация растительных стеролов, что обуславливает повышенное всасывание, а также резкое ограничение экскреции с желчью β-ситостерола (в виде нейтрального стерола или желчной кислоты) с дальнейшим замедлением его кругооборота в организме. В результате в крови и тканях накапливаются растительные стеролы, особенно β-ситостерол. В норме растительные стеролы всасываются в минимальных количествах. Растительные стеролы (β-ситостерол, кампестерол, стигмастерол) содержатся в больших количествах в растительных маслах, орехах, богатых жиром овощах и фруктах. По химической структуре отличаются от ХС некоторыми особенностями боковых цепей. Из содержащихся в пище растительных стеролов всасывается не более 5%. Поэтому их концентрация в плазме крови низкая – от 3 до 17,3 мг/л (в детстве может достигать 90 мг/л). 20% всосавшегося β-ситостерола превращается в желчные кислоты, 80% выводится с желчью в виде свободного стерола. Большие количества растительных стеролов тормозят всасывание ХС, из-за чего их раньше назначали при ГХС. У пациентов с данной патологией концентрация в плазме крови β-ситостерола достигает 12–27 мг%, кампестерола – 6–10 мг%, стигмастерола – до 1 мг%. Большая часть (около 60%) β-ситостерола и кампестерола содержится в виде эфиров. Они распределяются между ЛПНП (содержится около 70% общего содержания) и ЛПВП. В ЛПОНП содержатся следы этих стеролов. Неэстерифицированные растительные стеролы содержатся в эритроцитах, сухожильных ксантомах. Но все же основным компонентом ксантом (73–88%) является ХС, и гистологически ксантомы не отличаются от ксантом при ГХС и церебросухожильном ксантоматозе. Содержание ХС в крови несколько повышается или в норме. Растительные стеролы присутствуют в различных органах и тканях, определяются в коже, подкожной жировой клетчатке. Характерным клиническим проявлением болезни являются ксантомы на коже и сухожилиях, которые появляются в детстве. Они располагаются на сухожилиях разгибателей рук, в области коленного сустава, стопы, пяточного сухожилия. При физикальном обследовании отклонений от нормы не определяют. Диагноз подтверждается газо-жидкостной хроматографией липидов в плазме крови с определением повышенного содержания растительных стеролов. Лечение включает ограничение потребления растительных стеролов с пищей и применение эзетимиба, ингибирующего абсорбцию стеролов</p>

10. Климов А.Н. (1987) Атеросклероз. В кн.: Превентивная кардиология: Руководство. А.В. Виноградов, А.Н. Климов, А.И. Клиорин и др. Под ред. Г.И. Косицкого. Медицина, Москва, 512 с.

11. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.

12. Николаев А.Я. (2007) Биологическая химия. Медицинское информационное агенство, Москва, 568 с.

13. Ожирение и нарушения липидного обмена (2010) Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен. Пер. с англ. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченка. Рид Элисерв, Москва, 264 с.

14. Пауков В.С., Кауфман О.Я. (1995) Стадии воспаления. Формы воспаления. В кн.: Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 176–199.

15. Пауков В.С., Серов В.В. (1995) Сущность воспаления, его место в биологии и медицине. В кн.: Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 30–35.

16. Поликар А., Бесси М. (1970) Элементы патологии клетки. Мир, Москва, 348 с.

17. Серов В.В. (1998) Воспаление. В кн.: Патологическая анатомия. Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 146.

18. Серов В.В., Пауков В.С. (ред.) (1995) Воспаление. Медицина, Москва, 640 с.

19. Серов В.В., Шехтер А.Б. (1981) Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). Медицина, Москва, 312 с.

20. Спиера Р.Ф. (2012) Гиперлипотеинемия и артрит. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Т. 2. Заболевания костей и суставов: (руководство). Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 363.

21. Струков А.И., Кауфман О.Я. (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.

22. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. (1989) Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. Медицина, Москва, 248 с.

23. Шехтер А.Б., Серов В.В. (1995) Воспаление и регенерация. В кн.: Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, 200 с.

24. Щеклик Э. (1966) Клиническая ферментология. Польское государственное медицинское издательство, Варшава, 484 с.

25. Epstein W.L. (1980) Foreign body granulomas. In: Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Ed. D.L. Boros, T. Yochida. New York, p. 133–148.

26. Libby P. (1995) Molecular bases of the coronary syndromes. Circulation, 91: 2844–2851.

27. Ross R. (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 340: 115–126.

ХОЛЕСТЕРИН ЯК ІНДУКТОР ЗАПАЛЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

В.К. Казимирко

Резюме. Позаклітинний холестерин як чужорідне тіло для тканин індукує продуктивне гранулематозне запалення не лише в інтимі артерій, але і в стромі внутрішніх органів. Подібний ефект спричиняють й інші стерини (холестанол, β-ситостерол, кампестерол, стигмастерол), які мають таке ж стійке циклічне вуглецеве ядро, як і холестерин.

Ключові слова: атеросклероз, холестерин, холестанол, β-ситостерол, кампестерол, стигмастерол, гранулематозне запалення.

CHOLESTEROL, AS INDUCERS OF INFLAMMATION IN THE HUMAN BODY

V.K. Kazymyrko

Summary. Extracellular cholesterol as a foreign body tissue initiates productive granulomatous inflammation not only in the vascular intima, but in the stroma of the internal organs. It has a similar effect and other sterols, having the same carbon cyclic nucleus as cholesterol.

Key words: atherosclerosis, cholesterol, cholestanol, β-sitosterol, campesterol, stigmasterol, granulomatous inflammation.

Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика