

**В.К. Казимирко
Т.С. Силантьева
Л.Н. Иваницкая
А.Г. Дубкова
В.В. Кутовой**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ПРОБЛЕМЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. ЧАСТЬ 1

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

В работе в форме вопросов и ответов представлена информация по характеристике атеросклероза как воспаления.

Ключевые слова: холестерин, атеросклероз, продуктивное воспаление, гранулематоз вокруг депозитов холестерина.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз (АТ) представляет наиболее актуальную опасность для здоровья современного человека. Большой вклад в понимание природы АТ внес Н.Н. Аничков (1885–1964). В соответствии с его инфильтративной теорией, основным действующим фактором АТ-генеза является проникающий из просвета в стенку артерии холестерин (ХС) [1]. Ю.М. Лопухин полагал, что все существующие гипотезы АТ (их имеется около 25) можно рассматривать в рамках инфильтративной теории [8]. На сегодняшний день процесс появления и развития АТ-бляшек исследован весьма подробно. Авторы данной публикации не разделяют точки зрения [8] о том, что «сущность АТ, возможно, никогда не будет раскрыта». Наоборот, они полагают, что сущность АТ в полной мере становится ясной, если рассматривать эту патологию в ряду гранулематозных болезней, к которым она, несомненно, относится. В этом контексте считаем возможным рассмотреть ряд актуальных вопросов по проблеме АТ.

ХАРАКТЕРИСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА КАК ВОСПАЛЕНИЯ

1. Как можно прийти к пониманию сущности АТ-генеза?

В научно-исследовательской работе большое значение имеет использование метода аналогий. Сущность АТ как воспаления можно понять, двигаясь по этому пути, то есть поиска подобных патологических процессов. Такими процессами являются гранулематозные болезни и, прежде всего, пневмокониозы, инкапсулирующие процессы [12, 13, 16]. Как инородное тело в интима артерий нерасщепляемый макрофагами (МФ) ХС подобно экзогенным инородным телам (органической и неорганической пыли) и эндогенным (кристаллам мочевой, щавелевоуксусной кислоты, гемоксидина, кристаллам дигидрата пирофосфата Са, основного фосфата Са и др.) индуцирует хроническое продуктивное (пролиферативное) гранулематозное воспаление в местах его отложения. «Ди-

рижером» этого воспаления являются моноциты/макрофаги. Важным основополагающим моментом является роль в АТ-генезе стромально-сосудистой жировой дистрофии (или «холестериноза» по Ю.М. Лопухину и соавторам [8]), а также роль повышения проницаемости эндотелия (или «повреждения») в результате действия гемодинамического фактора. В порядке последовательности действия эти факторы располагаются так: развитие стромально-сосудистой жировой (липидно-белковой) дистрофии, или холестериноза → инфильтрация ХС (в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и других липопротеинов — ЛП) интимы артерий с внеклеточным его накоплением в гемодинамически уязвимых участках сосудов → неэффективное фагоцитирование ХС макрофагами, их активация и индукция продуктивного (пролиферативного) воспаления → формирование гранулематоза вокруг этих депозитов как эндогенных инородных тел с дальнейшей эволюцией (осложнение) гранулем.

2. Остаются ли правомочными сегодня основные положения инфильтративной теории АТ Н.Н. Аничкова?

Основные положения его теории [1] сохраняют свою силу. Правильно ее называть сегодня инфильтративно-воспалительной, ибо локальный процесс в интима сосудов при АТ представляет собой хроническое продуктивное гранулематозное воспаление. ХС-теория АТ — реальность, подтвержденная многочисленными экспериментальными, клиническими, в том числе доказательными исследованиями. Подобно фразе Н.Н. Аничкова «без ХС нет АТ», можно сказать, что «без внеклеточного, неразрушимого МФ ХС, нет продуктивного АТ-воспаления в интима артерий». Доказательства практической действенности липидной (ХС-) теории АТ приведены в Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (2016): 1) тесная зависимость заболеваемости и смертности при ИБС (причиной которой в 95% случаев является АТ) от уровня ХС в крови; 2) идентификация механиз-

мов атерогенности ХС на молекулярном уровне; 3) эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения заболеваемости и смертности от ИБС, а также общей смертности.

3. Как следует интерпретировать точку зрения ряда авторов на «участие в инициации АТ большого числа разнообразных этиологических и патогенетических факторов, действующих как в отдельности, так и в комбинации друг с другом»?

Более корректно говорить о мультифакториальности. В реальности единственной причиной АТ-воспаления в сосудистой стенке является отложение в ней неразрушимого МФ внеклеточного ХС. (Все другие метаболиты, попадающие из плазмы крови в интиму, включая и другие липиды, разрушаются ферментами, то есть метаболизируются). А целый ряд заболеваний и состояний, именуемых факторами риска (ФР) (и дающих основание авторам говорить о полиэтиологичности АТ) влияют на процесс атерогенеза в основном через посредство ХС- и/или гемодинамического факторов. Говоря конкретно, начало АТ дают не «разнообразные повреждающие воздействия», именуемые ФР, а внеклеточный ХС, являющийся чужеродным телом для соединительной ткани (СТ) интимы и индуцирующий продуктивное гранулематозное воспаление. К словам академика Ю.М. Лопухина «причиной АТ является стромально-сосудистая жировая дистрофия (холестериноз) с ее локальным осложнением» [8] можно добавить — осложнением в виде продуктивного гранулематозного воспаления, а еще более точно — в виде гранулематоза вокруг эндогенных инородных тел.

4. Как построен обмен ХС в организме? Какие причины приводят чаще всего к его положительному балансу?

Обмен ХС в организме человека построен на тонком динамическом равновесии между количеством синтезированного и поступившего с пищей с одной стороны, и выведением (в основном с желчью) — с другой [11]. Возможными вариантами являются: 1) соблюдение равновесия; 2) положительный баланс; 3) отрицательный баланс ХС. Положительный баланс ХС сопровождается отложением его в стенке сосудов и тканях. Причины положительного баланса хорошо известны и представлены многочисленными так называемыми ФР наследственного и приобретенного характера. На коррекции ФР основаны профилактические противоатеросклеротические программы, позволившие в ряде стран снизить смертность на 50 и даже на 70%.

К сожалению, организм человека не отвечает на ХС-нагрузки ускорением желчегенеза (как на пример организм собаки или крысы) — основного способа (пути) удаления ХС из организма: такой механизм у него отсутствует.

5. Какие ФР развития АТ имеются у маленьких детей?

АТ-генезу у них способствуют в основном гемодинамический и липидный (ХС-) факторы.

Н.Н. Аничков отмечает, что отложения липоидов (пятна и полосы) определяются в аорте уже в первом полугодии жизни, что, вероятно, связано с кормлением значительным количеством молока. С возрастом они распространяются в дистальном направлении и к 25 годам занимают до 30–50% поверхности аорты. В дальнейшем их прогрессирование приостанавливается. Экспериментально пятна и полосы удается вызвать у кроликов кормлением ХС: при кормлении маток усиливаются липоидные отложения в аорте у сосущих кроликов. Распространенность жировых полосок расценивают как индикатор развития в дальнейшем клинически значимых поражений.

6. Может ли развиваться АТ при нормальном уровне ХС в крови?

Как отмечал Ю.М. Лопухин [8], мы не знаем нормального уровня содержания ХС в крови для того или иного человека, поскольку имеются значительные колебания этого показателя. У 30% людей с АТ не имеется гиперхолестеринемии. Еще экспериментальные исследования Н.Н. Аничкова показали, что АТ может развиваться при нормальном уровне ХС в крови животных [1]. У людей за этим может скрываться положительный баланс ХС (несмотря на нормальный уровень ХС), сниженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), действие гемодинамического фактора, комбинация этих факторов. Избыток ХС в организме (положительный баланс) создает опасность заболевания АТ. Вероятность развития АТ тем выше, чем выше отношение концентрации в крови ЛПНП + липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) к концентрации ЛПВП. Это соотношение не менее важно, чем абсолютный уровень содержания ХС в крови. АТ-генезу способствует также быстро преходящая алиментарная гиперхолестеринемия.

Была и имеется потребность в научных данных о том, в каком количестве ХС нуждается каждый индивидуум для процессов синтеза клеточных мембран, стероидных гормонов, витамина D₃, желчных кислот, ибо нормальные показатели ХС при потребности в нем ниже этого уровня будут приводить к задержке его в тканях.

7. Какую роль в АТ-генезе играет гемодинамический фактор?

АТ не поражает артериальные сосуды на всем их протяжении: гранулемы (бляшки) формируются у людей в идентичных местах — гемодинамически уязвимых участках артериального русла. В этих местах действует механический фактор, отмечена повышенная проницаемость стенки сосуда. К гемодинамическому фактору относят АД, напряжение сдвига, турбулентность тока крови, удар пульсовой волны [6]. В таких участках активизируется везикулярный транспорт ЛП через эндотелиальные клетки (ЭК). Так, при АТ коронарные сосуды поражаются преимущественно крупными артериями, расположенные непосредственно за коронарными синусами. Бляшки, как правило, не отмечаются в глубоких артериях, проходящих в толще миокарда. О том, что повышенное давле-

ние крови на ЭК способствует проникновению ЛП в субэндотелиальное пространство, свидетельствует развитие АТ-поражений в венозных сосудах (например в а. pulmonalis при легочной гипертензии, в венозных трансплантатах при аортокоронарном шунтировании, в v. porta — при циррозе печени и др.). Действие артериальной гипертензии (АГ) на эндотелий не только повышает его проницаемость, но и приводит к гиалинозу, утолщению сосудистой стенки. В целом клиническую картину АТ определяет генетически детерминированная избирательность. Различная локализация поражений обусловлена структурными особенностями артерий в различных частях тела, их расположением, органной принадлежностью, жизнедеятельностью органа. Как нами отмечено, чаще всего бляшки-гранулемы появляются в местах искривления и разветвления артерий, где действует повышенное напряжение сдвига. В таких местах циркулирующая кровь оказывает наиболее значительное влияние на стенку сосуда. Здесь действует сила трения крови о стенку и сила ее бокового давления. Повреждающее действие оказывает и АГ. Нарушение целостности эндотелия может выразиться ослаблением межклеточного взаимодействия. Около разветвлений сосудистого дерева слой гликокаликса более тонкий, что связывают с размыванием его кровью. В этих же местах ЭК интенсивно обновляются: через 60–120 сут по сравнению с 100–180 сут в других участках [19]. Именно здесь наиболее часто развиваются АТ-бляшки. Рост давления в подобных местах повышает проницаемость стенки сосудов. Механическое растяжение ЭК повышает не только активность обновляемости ЭК, но и приводит к изменению нейротрофических влияний на сосудистую стенку. Известно [1], что введение в кровь коллоидных растворов красок, пектина, желатина, целлюлозы, поливинилового спирта, как и ХС, легко инфильтрирует интиму аорты такими же пятнами и полосками, как при липоидозе у человека. Синька Эванса, введенная животным, также инфильтрирует и окрашивает те участки артерий, где действуют гемодинамические факторы и образуются бляшки-гранулемы. Места, где обычно происходит отложение липоидов, окрашивает и коллоидная витальная краска трипанблау [1].

8. Как ЛПНП и ХС проникают в субэндотелиальное пространство?

ЛПНП преодолевают ЭК путем адсорбционно-эндоцитоза, проникают они и через межклеточные промежутки. При гиперлипидемии усиливается везикулярный транспорт (эндоцитоз) ЛП через ЭК в интиму, возрастает доля пиноцитоза в общем поступлении ЛП. ХС определяется в основном в составе ЛПНП и ЛПОНП — высокомолекулярных водорастворимых частиц, транспортирующих как эндогенные, так и экзогенные липиды.

9. Что представляет собой так называемое модифицирование ЛПНП в реальности?

Основной функцией иммунологического надзора является распознавание «чужого» и своего,

«ставшего чужим», и их уничтожение. За любым структурным повреждением «молекул-транспортеров» ЛП (как и различных поврежденных клеток, других молекул) следует их поглощение МФ. Задержка частиц ЛПНП в СТ интимы способствует их структурному повреждению (именуемом «модифицированием») тканевыми ферментами, что является стимулом к интенсивному их поглощению «чистильщиками» тканей — МФ и превращению последних в пенистые клетки (содержание ХС в МФ повышается в 100–150 раз; пенистый вид им придают капли эфиров ХС). Денатурации, протеолизу подвергаются апо-ЛП, повреждаются ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) фосфолипидов (ФЛ). Захват поврежденных частиц ЛПНП происходит при участии скавенджер-рецепторов. В интиму определяют нативные ЛП; ЛП, подвергшиеся частичному протеолизу, липолизу и агрегации; ЛП, образовавшие комплексы с гликозаминогликанами, протеогликанами, коллагеном, эластином. В местах АТ-поражения определяется фосфолипаза А₂, тканевые протеазы, липазы, после действия которых резко возрастает захват ЛПНП макрофагами. Иными словами, «оидифицирование» происходит в артериальной стенке после задержки там ЛПНП. В лизосомах МФ эти частицы разрушаются с освобождением ХС.

10. Как следует относиться к постулируемой авторами роли перекисного окисления ЛПНП в АТ-генезе?

Существование подобных процессов в кровотоке человека *in vivo* не доказано. В целом доказательные исследования с назначением пациентам с АТ антиоксидантов показали несостоятельность этой концепции. Их неэффективность объясняем тем, что антиоксиданты не могут остановить/предупредить генетически детерминированную реакцию МФ на чужеродные тела или ставшие «чужими» свои — депозиты внеклеточного ХС. Более того, антиоксиданты-витамины могут активизировать поглощение липидов МФ. В целом окисление веществ в токе крови не представляется возможным с позиций законов биологии и классической биохимии. Что касается сосудистой стенки, то в очагах накопления липидов, как мы отметили, действительно, частицы ЛПНП подвергаются деструкции, повреждению тканевыми ферментами, ферментами и активными формами кислорода, выделяемыми путем экзоцитоза активированными МФ [9], а также поступающими в очаг после распада МФ/пенистых клеток.

11. Почему и как проникают моноциты (МЦ) в субэндотелиальное пространство артерий?

Специфической функцией МЦ и МФ является фагоцитоз бактерий, поврежденных и состарившихся клеток, их частиц. МФ участвуют в опознании «свое-чужое», способны к хемотаксису, движению в направлении определенных веществ (в данном случае по направлению к поврежденным частицам ЛПНП, которые, как и другие молекулы, после изменения их структуры воспринимаются МФ как чужеродные и фагоцитируются).

Выход МЦ из просвета сосудов происходит через последовательные этапы: краевое стояние; активацию и роллинг; прочное прикрепление; проникновение через сосудистую стенку и хемотаксис по направлению к поврежденным частицам ЛПНП. Миграция МЦ в интиму по направлению к поврежденным частицам ЛПНП происходит через посредство ICAMs и VCAMs-молекул, селектинов и интегринов. МЦ, проникшие в интиму, превращаются в МФ, которые из интимы в кровоток не возвращаются, а трансформируются по мере накопления в них ХС в пенистые клетки.

12. Как следует объяснить выраженное разрастание СТ в стенках сосудов при АТ?

Выявленное еще Р. Вирховым и рядом других исследователей разрастание СТ в стенках сосудов больных АТ было интерпретировано ими как следствие развивающегося воспалительного процесса. Однако в дальнейшем ряд крупных патологов не рассматривали процесс в сосудистой стенке при АТ как воспалительный. Характеризуя склероз в стенке сосудов, авторы применяли (и продолжают применять) различные термины: «реактивный фиброз», «гиперпластический», «продуктивный», «фибропластический» процессы, «склерогенный эффект», «клеточная реакция с фибротизацией, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК)», «инкапсуляцией липидов как инородного тела» и др. Все эти термины не объясняют сущности изменений, происходящих при АТ, с позиций современной патоморфологии. Объяснение развития при АТ СТ в артериальной стенке такими терминами устарело по той причине, что закономерности склероза в тканях представляются сегодня неразрывной цепью воспалительных и фибропролиферативных реакций [16].

13. Чем отличаются термины «фиброз» и «склероз»?

Фиброз — состояние ткани, при котором доминирующим элементом являются волокна, в основном коллагеновые. Это понятие отличает от слова «склероз», которое обозначает состояние ткани (органа), когда они приобретают твердую консистенцию. Однако, по мнению академика В.В. Серова [16], четкого разграничения склероза и фиброза не существует. Степень фиброза может быть выраженной даже при минимальном воспалении — бедном клетками, с простым отеком, очень слабым, малозаметным [12, 13, 15] — наблюдаемом при АТ. Поствоспалительные фиброзы могут быстро прекращать свой рост и, наоборот, иногда прогрессируют длительное время, захватывая большие участки ткани. Как отмечали А. Поликар и М. Бесси [14], «началом всех фиброзов являются спрятанные под различными масками процессы воспаления». В дальнейшем эта точка зрения была поддержана другими патологами [16].

14. Есть ли основание полагать, что воспаление в сосудистой стенке при АТ представляет собой хронический иммуновоспалительный процесс, протекающий по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в котором

антигенные стимулы исходят от перекисно-модифицированных ЛП?

АТ — это проявление местного иммунитета, защитная реакция организма против внедрения внеклеточного ХС в СТ интимы артерий. В данном случае МФ выполняет одну из своих основных функций «чистильщика» — надзор за чистотой субэндотелиального пространства. Цитокины, факторы роста, выделяемые активированными МФ (вследствие неэффективного фагоцитоза ХС), координируют клеточные взаимодействия в возникающих воспалительных очагах, модулируют функции клеток. Итогом этих клеточных взаимодействий является формирование воспалительных гранул, изолирующих липидные очаги.

Таким образом АТ-гранулемы (бляшки) являются следствием реакции МЦ/МФ на нерастворимый и неразрушимый эндогенный стимул — внеклеточный ХС. В этих макрофагальных гранулах (или фагоцитомах) воспаление регулируется цитокинами МФ [13, 15–17]. При хроническом иммуновоспалительном процессе, протекающем по типу ГЗТ, в гранулах морфология эпителиоидноклеточная с гигантскими клетками Пирогова — Лангханса (в АТ-гранулах они отсутствуют).

15. Имеют ли отношение к АТ-генезу аутоиммунные процессы?

Эта концепция не имеет реальных подтверждений, в том числе практикой. В норме в организме всегда имеется небольшое количество антител к собственным тканям (в том числе к ЛПНП) [5, 7, 19]. Считается, что противотканевые естественные аутоантитела связывают клеточные продукты, продукты их распада, образуя с ними растворимые и нерастворимые комплексы. МЦ и МФ захватывают их и прекращают дальнейшее их воздействие. Такие аутоантитела, относящиеся к IgM, не приводят к освобождению из клеток биологически активных соединений. Эти постоянно идущие процессы не отождествляют с аутоиммунными заболеваниями. Титр естественных аутоантител невысокий, и они не оказывают повреждающего действия на ткани [19].

16. Какие свойства ХС придают ему триггерную роль в АТ-генезе?

ХС обладает прочным скелетом, не поддающимся разрушающему действию протеолитических ферментов. Лишь некоторые ферменты бактериального происхождения способны разорвать этот углеродный скелет. В организме человека ферменты действуют лишь на боковые цепи, сам скелет не затрагивается. ХС захватывается фагоцитами, но не переваривается и продолжает находиться в них, пока те остаются живыми. Его поведение сходно с поведением инертного угля. И, как отмечают А. Поликар и М. Бесси [14], «роль ХС в патологии определяется его стойкостью, неспособностью разрушаться и тенденцией к накоплению в клетке». Некоторые минеральные частицы, например уголь, окиси и силикаты металлов, инертны по отношению к цитоплазме фагоцита и не вызывают аутолиза. Поглощенный фагоцитами кристаллический ХС, бу-

дучи инертным, также не вызывает аутолиза клеток. Но переполнение клетки его частицами становится причиной повреждения: при достижении определенного предела переполнения нарушается жизнедеятельность клетки. Таким образом, патологическую реакцию вызывает накопление кристаллов *внеклеточного* ХС в стенке гемодинамически уязвимых участков сосуда. При этом неэффективный (незавершенный) фагоцитоз ХС сопровождается активацией МФ, их переполнением, дальнейшим распадом, выходом ферментов, активными формами кислорода и началом воспаления.

17. Какие факторы способствуют кристаллизации ХС в сосудистой стенке?

Эфиры ХС представляют собой жидкие кристаллы, свободный ХС — твердые. К появлению кристаллов в субэндотелиальном слое сосуда приводит понижение коллоидной стабильности ХС. Коллоидная устойчивость ХС, прежде всего, зависит от соотношения с гидрофильными ФЛ. Известно [8], что, когда молекулярная доля ХС в клеточной мембране превышает 50%, возрастает возможность кластеризации, то есть внутримембранной кристаллизации. Иными словами, повышение соотношения ХС/ФЛ сопровождается кристаллизацией ХС. Считается, что это соотношение имеет большее патогенетическое значение, чем простое повышение содержания ХС. Подобный процесс имеет место и в сосудистой стенке артерий [10] и желчном пузыре.

18. Имеются ли экспериментальные доказательства того, что кристаллы ХС вызывают развитие воспалительных гранул?

Такие доказательства имеются: в 1935 г. В.Г. Гаршин и его сотрудники [4] пользовались экспериментальной моделью ХС-гранул для последующего изучения влияния на их развитие рентгеновского излучения. В.В. Мейер в 1947 г. [21] описал формирование ХС-гигантоклеточных гранул с полной деструкцией эмболизированных (кристаллами ХС) сосудов в почках, головном мозгу, селезенке.

19. Что представляют собой гранулемы?

Мы уже отмечали, что для понимания природы АТ ключевым является такой раздел патологии, как продуктивное гранулематозное воспаление и, в частности гранулематоз вокруг инородных тел. Микрорисаллы (например урата натрия, ХС, оксалата Са, ДГПФ Са и др.), несмотря на разницу в строении, химических и физических свойствах, вызывают одинаковую клиническую картину, ведущим проявлением которой является воспаление. В полостях кристаллы вызывают острое воспаление, основную роль в котором играют нейтрофилы, а в тканях — хроническое продуктивное воспаление, ведущая роль в котором принадлежит МФ. МФ окружают трудно перевариваемые или непереваживаемые частицы и образуют клеточные скопления — узелки или гранулемы. Гранулема — это очаговое хроническое воспаление, характеризующееся накоплением и пролиферацией преимущественно мононуклеарных клеток [12, 13, 15, 16].

Важную роль в гранулематозном воспалении играют цитокины, факторы роста, осуществляющие взаимную активацию клеток в очаге.

20. Каковы основные условия образования воспалительных гранул?

Основные условия их развития: 1) повреждающий агент не может быть удален с помощью фагоцитов; 2) должна происходить активация макрофагов, их накопление вокруг повреждающего агента. Таким образом, образование гранулемы — способ элиминации веществ, которые невозможно удалить с помощью фагоцитоза [12, 15, 17]. Одной из причин развития гранулематозного воспаления являются инородные тела. Типичными примерами, кроме АТ, являются подагра, антракоз, силикоз и другие заболевания, когда вокруг эндо- и экзогенных кристаллов развиваются гранулемы. Из трех выделяемых патологами видов гранул при АТ имеют место макрофагальные гранулемы (или фагоцитомы).

21. Как происходит накопление ХС в интимае?

Оно происходит как за счет частиц ЛПНП, поступающих в интиму из плазмы крови и затем распадающихся в ней, так и за счет высвобождения ХС в результате распада пенистых клеток. Частицы ЛПНП, содержащие ХС, в интимае разрушаются, и ХС оседает в ткани. В возрасте 4–7 лет в стенке аорты отмечается незначительное содержание апо-В (преимущественно ЛПНП). Их количество резко возрастает в субэндотелии в 14–16 лет. В возрасте 25–30 лет скопление апо-В в интимае аорты уже значительно [2]. В липидных полосках в основном содержится эстерифицированный ХС в МФ; в бляшках-гранулемах, кроме эфиров, содержится свободный ХС, распределяющийся гомогенно, в виде отдельных гранул или кристаллов [2].

22. На каком этапе атерогенеза появляются признаки воспаления?

Ю.М. Лопухин [8] отмечал, что уже в липидных пятнах и полосках можно выявить утолщение интимы за счет увеличения количества ГМК, коллагеновых и эластических волокон. Разрастание СТ на фоне отложения внеклеточного ХС в жировых полосках отмечено и А.М. Климовым [7]. Таким образом, появление внеклеточного ХС приводит к очаговому воспалению и развитию СТ уже на самых ранних этапах атерогенеза. Этот появляющийся склероз свидетельствует о дебюте воспалительного процесса.

23. Можно ли согласиться с утверждением: «вторичное воспаление в атероматозной бляшке разрушает ее и приводит к острому коронарному синдрому»?

Утверждение, на наш взгляд, неверное, поскольку воспаление при АТ существует изначально — с момента появления в интимае отложений внеклеточного ХС. В дальнейшем оно поддерживается продолжающимся поступлением в течение многих лет ЛПНП и миграцией в очаг МЦ/МФ. При остром коронарном синдроме речь идет не о «вторичном воспалении», а об активации воспаления под дей-

ствием ферментов, медиаторов МФ с некрозом ядра гранулемы-атеромы и повреждением ее капсулы, формированием тромба. Своевременное снижение уровня ХС, подавление воспалительных стазов может предупредить разрыв АТ-гранулем.

24. Как выглядят гранулемы макро- и микроскопически, и какова их структура?

Гранулемы (или бляшки) — это многочисленные узловые утолщения разной величины и формы. Ранние гранулемы на разрезе имеют хорошо выраженное липидное ядро, тонкую фиброзную капсулу. Они относительно мягкие, эластичные, просвет артерий уменьшают незначительно. Сформировавшиеся гранулемы содержат липидное ядро и выраженную фиброзную капсулу. Ядро представляет собой аморфную массу, состоящую из эфиров ХС, кристаллов свободного ХС, продуктов распада коллагеновых и эластических волокон, пенистых клеток, Т-лимфоцитов. В старых гранулемах преобладают фиброзные процессы, капсула плотная, ядро небольшое. Гранулемы могут сливаться между собой и достигать нескольких сантиметров в диаметре. Увеличение их размеров происходит за счет ядра и капсулы. Со стороны адвентиции в таких случаях наблюдается процесс неоангиогенеза. Нередко ядро в гранулемах некротизируется, при этом протеолитическими ферментами может повреждаться капсула с дальнейшим ее разрывом, изъязвлением гранулемы, формированием пристеночного или обтурирующего тромба. В так называемых атероматозных бляшках ядро может быть представлено в виде мутной кашицеобразной жировой массы, содержащей погибшие и гибнущие клетки, кристаллы ХС, ФЛ и небольшое количество триглицеридов. Основным элементом в гранулемах является ХС. Капсула гранулемы, укрывая «кашу» кристаллов ХС, предупреждает возможную эмболию мелких сосудов.

25. Что происходит в сосудистой стенке с другими липидами?

Хотя в очаги отложения «липоидов» попадают, кроме ХС, и другие липиды (фосфолипиды, триглицериды, жирные кислоты), все они разрушаются соответствующими ферментами, подвергаются резорбции, и только ХС становится причиной развития стойких воспалительных гранул. В процессе инфильтрации, кроме липидов, в интиму проникают и другие компоненты плазмы крови. Как мы отмечали, проникшие и неиспользованные клетками ЛП остаются в СТ интимы, адсорбируются протеогликаном, подвергаются действию тканевых протеаз, липаз.

26. Обязательно ли накопление ХС в тканях органов (не в сосудистой стенке) сопровождается клиническими проявлениями со стороны последних?

Не обязательно. Наиболее опасно его накопление в сосудистой стенке. При экспериментальном АТ и в меньшей степени у людей с выраженным АТ липиды накапливаются внутри клеток органов (печени, селезенки, почек, легких, миокарда, тонкой кишки, эндокринных и др.), в их интерстици-

альной ткани определяют пенистые МФ и отложения липидов [8, 20]. Следствием отложения внеклеточного ХС в строме вышеуказанных органов является развитие СТ в результате продуктивно-го воспаления.

27. Может ли АТ развиваться в условиях вегетарианского питания?

Может, поскольку для синтеза ХС через посредство ацетил-КоА используются не только жиры, но и углеводы, и белки (в эксперименте АТ можно вызвать с помощью диеты, богатой белками). Значение имеет избыточный калораж пищи, избыточное потребление углеводов и белков. Кроме того, действует гемодинамический фактор.

28. Какие клетки, цитокины и факторы роста определяются в АТ-гранулемах?

В них выявляют МФ, пенистые клетки, Т-лимфоциты, ГМК, ФБ, ЭК, нейтрофилы, тучные и плазматические клетки, медиаторы — фактор некроза опухоли (TNF)- α , ИЛ-1, -2, -6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), факторы роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF)- β , моноцитарный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и др. Факторы роста действуют на клетки-мишени через посредство соответствующих рецепторов. В частности PDGF, FGF стимулируют продукцию элементов СТ ГМК, ФБ, ангиобластами. Активные движения МЦ в интиму вызывают хемоаттрактанты и, прежде всего, поврежденные (или модифицированные) в интиму ЛПНП.

29. Окисляется ли ХС?

Окислительным превращением ХС в организме человека биохимически являются: 1) образование желчных кислот в клетках печени; 2) биосинтез стероидных гормонов в клетках коры надпочечников и половых железах. Механизм окислительных превращений ХС в обоих процессах одинаков и протекает по монооксигеназному типу. При этом циклопентанпергидрофенантроновая структура молекулы не расщепляется. Только боковая цепь ХС легко отщепляется в виде окисленных углеводородных фрагментов. Преобразование ХС в желчные кислоты включает реакции введения гидроксильных групп при участии гидроксилаз и реакции частичного окисления боковой цепи молекулы ХС.

30. С чем связано прогрессирование АТ?

Фазы прогрессирования болезни связывают с периодами гиперлипидемии. Именно уровень ХС определяет наблюдающиеся при АТ фазы прогрессирования, стабилизации и прогрессирования. А он, в свою очередь, связан с общими ФР — избыточным питанием, курением, гиподинамией, гиперлипидемией, возрастом и др. Морфологические изменения в стенке сосудов, их характер и выраженность определяются количеством внеклеточного ХС, его кристаллов в интиму. Таким образом, характер морфогенеза, фаза прогрессирования определяются количеством внеклеточного ХС в том или ином месте артерий. Продолжающе-

еся поступление ЛПНП и миграция МЦ/МФ поддерживают воспаление в гранулемах-бляшках, что нередко вызывает некроз, повреждение капсулы, изъязвление, тромбообразование, окклюзию сосуда, тромбозмболии.

31. Происходит ли резорбция липидов из АТ-гранулем?

В гранулемах липиды подвергаются резорбции; вслед за их рассасыванием нарастает фибротический компонент. Именно ХС обуславливает затруднения в регрессе гранулем. Считается, что между отложениями ХС в артериях и ЛП крови происходит двусторонний обмен ХС. При избытке ХС в крови преобладает его поток в стенку артерий. Обратный ток усиливается путем снижения уровня ХС в крови с помощью малохолестериновой диеты, статинов, удаления ХС методом гемодиализа и др. В эксперименте возврат ХС в плазму крови к норме приводит к постепенной регрессии возникших повреждений. Уменьшается размер бляшек, содержание липидов в них, число пенистых клеток, сокращается некротическая зона в центре, но повышается содержание коллагена. Регрессия атером/гранулем медленная из-за того, что большая часть ХС находится в кристаллическом состоянии и главным образом вне клеток [1, 18]. Легче подвергается мобилизации эстерифицированный ХС, находящийся в пенистых клетках.

32. Какие морфологические данные свидетельствуют о волнообразном течении АТ?

Об этом свидетельствует слоистое строение гранулем, а также сочетание в одном и том же сосуде одновременно жировых пятен, полосок, фиброзных бляшек-гранулем, язв с тромбами и участков кальциноза.

33. Какие трансформации претерпевают АТ-гранулемы?

Они включают неоангиогенез, некроз ядра, повреждение капсулы, образование язв, формирование тромбов, острую закупорку артерий, кровоизлияния в их толщу, формирование аневризм, повреждение стенок артерий с кровотоком, фиброз и кальцификацию.

34. На каком этапе АТ-процесса активируется свертывающая система крови?

Физического повреждения эндотелия на ранних стадиях АТ не отмечают [3]. Тканевой фактор как протромбогенное вещество активирует систему свертывания крови после некроза ядра гранулемы, повреждения капсулы и покрывающего ее эндотелия ферментами активированных МФ.

35. Почему при повреждении АТ-гранулем с образованием тромбов возникает спазм артерий?

При агрегации тромбоцитов и их взаимодействии с эндотелием сосудов происходит повышенное выделение простагландинов и наиболее активный из них — тромбоксан A_2 вызывает вазоконстрикцию. Без атеросклеротического поражения коронареспазм отмечают редко [19]. Вазоконстрикторный эффект также связывают со снижением высвобождения NO или нитрозо-

вазодилаторов, и увеличением освобождения эндотелина.

36. В чем состоит положительное действие ННЖК при АТ?

Эфиры ХС с ННЖК легче подвергаются превращению в желчные кислоты, а сами ННЖК повышают выделение ХС желчью. В целом ННЖК снижают уровень ХС в крови, противодействуют отложению липидов в артериальной стенке. Полиненасыщенные жирные кислоты повышают содержание ЛПВП. Однако их содержание при АТ снижается. Потребление насыщенных жирных кислот приводит к росту уровня ХС в крови.

ВЫВОДЫ

Важнейшей особенностью молекулы ХС является то, что однажды появившись в организме, она сохраняет свою структуру вплоть до экскреции. Ткани не способны разрушить углеродное стероидное ядро, в то же время они расщепляют другие липиды. Нерасщепляемая МФ структура молекулы ХС является триггером развития АТ-воспаления. Первичным субстратом, доставляющим ХС в артериальную стенку, являются молекулы-транспортеры ЛПНП (преимущественно) и ЛПОНП. В соответствии с классификацией склеротических процессов, основанной на этиологии и патогенезе, АТ относится к склерозам вследствие хронического продуктивного воспаления, вызванного чужеродными телами [16] (включая, в частности, пневмокониозы и инкапсуляции). Механизмы развития морфогенеза склероза состоят в данном случае в новообразовании молодой СТ за счет пролиферации ГМК (в основном) и ФБ, усиленного синтеза ими компонентов СТ, изолирующей чужеродный для СТ интимы внеклеточный ХС в гранулемах. С точки зрения *оборотности* АТ по классификации склерозов можно отнести к группе прогрессирующих, или необоротных. Регуляция роста СТ при АТ осуществляется локальными механизмами, работающими на основе взаимодействия клеток — МФ, ГМК, ФБ, ЭК, Т-лимфоцитов, лаброцитов. Их взаимодействие осуществляется с помощью межклеточных контактов, продукции медиаторов, а также продуктов распада клеток и межклеточного вещества.

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. Бабаев В.Р., Сироткин В.Н., Тарарак Э.М. (1988) Динамика накопления липидов в стенке аорты человека при атеросклерозе. Архив патологии, 1(1): 35.
3. Бхаттачарья Г., Либби П. (2003) Атеросклероз. В кн.: Патологическая анатомия заболеваний сердечно-сосудистой системы / Ред. Л. Лилли. Пер. с англ. Бином, Лаборатория знаний, Москва, с. 137.
4. Гаршин В.Г., Большакова М.М., Осинская В.В. (1935) Об изменениях, вызываемых рентгеновскими лучами в воспалительных очагах. Вопросы рентгенологии, 14: 370.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. (2001) Основы патохимии. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 688 с.

6. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. (1981) Механика кровообращения. Пер. с англ. Мир, Москва, 624 с.
7. 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.
8. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
9. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. (1983) Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Наука, Новосибирск, 254 с.
10. Мусил Я. (1985) Основы биохимии патологических процессов. Пер. с чеш. Медицина, Москва, 432 с.
11. Николаев А.Я. (2007) Биологическая химия. Медицинское информационное агентство, Москва, 568 с.
12. Пальцев М.А. (ред.) (2007) Патология. Курс лекций, Т. 1, Общий курс. МЕДИЦИНА, Москва, 280 с.
13. Пауков В.С., Кауфман О.Я. (1995) Стадии воспаления. Формы воспаления. В кн.: Воспаление: Руковод. для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. Медицина, Москва, с. 176–199.
14. Поликар А., Бесси М. (1970) Элементы патологии клетки. Мир, Москва, 348 с.
15. Серов В.В. (1998) Воспаление. В кн.: Патологическая анатомия / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 146.
16. Серов В.В. (1999) Склероз. В кн.: Патологічна анатомія / Пер. з рос. мови. Факт, Харків, 864 с.
17. Струков А.И., Кауфман О.Я. (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
18. Томпсон Г.Р. (1991) Руководство по гиперлипидемии. MSD, 255 с.
19. Филимонов В.И. (2002) Руководство по общей и клинической физиологии. Медицинское информационное агентство, Москва, 958 с.
20. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. (1989) Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. Медицина, Москва, 248 с.
21. Meyer V. (1947) Virch. Arch., 314: 5–6.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ З ПРОБЛЕМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ. ЧАСТИНА 1

В.К. Казимирко, Т.С. Силантьєва, Л.М. Іваницька, А.Г. Дубкова, В.В. Кутувий

Резюме. В роботі у формі запитань та відповідей представлена інформація щодо характеристики атеросклерозу як запалення.

Ключові слова: холестерин, атеросклероз, продуктивне запалення, гранулематоз навколо ендогенних чужорідних тіл.

ACTUAL QUESTIONS ABOUT THE PROBLEM OF ATHEROSCLEROSIS. PART 1

V.K. Kazimirko, T.S. Silantieva, L.N. Ivanitskaya, A.G. Dubkova, V.V. Kutovyi

Summary. In the work in the form of questions and answers, information on the characterization of atherosclerosis as inflammation is presented.

Key words: cholesterol, atherosclerosis, productive inflammation, granulomatosis around cholesterol deposits.

Адрес для переписки:

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

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Целевые меры по изменению образа жизни при подагре

Подготовил Александр Гузий

Диета — как наиболее часто употребляемая мера по изменению образа жизни — в случае подагры предлагает исключить (сокращать) в рационе пиво, сладкие напитки и богатые пуринами мясо, субпродукты и морепродукты. Поощряется употребление вишен, жирных кислот омега-3, обезжиренного молока и кофе. В настоящее время диетические рекомендации являются широкими, универсальными и довольно сложными для поддержания в долгосрочной перспективе. Кроме того, имеется мало доказательств того, что такие диетические изменения действительно влияют на уровни уратов в сыворотке крови людей с подагрой. Взаимосвязь между употреблением алкоголя и экспрессией Т-аллеля *LRP2 rs2544390* была впервые описана в одном из исследований в связи с повышением уровня уратов в сыворотке крови в когорте японских мужчин с высоким риском гиперурикемии. Подобный результат наблюдался в полинезийской когорте пациентов, но был связан со снижением риска подагры в европейской когорте. Специфические для популяции эффекты взаимодействия *LRP2* и алкоголя показывают, что результаты генных исследований в одной популяции не могут быть перенесены на другие.

Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. (2017) The genetics of gout: towards personalised medicine? BMC Medicine, May 31.

Персонализированный прогноз развития подагры

Подготовил Александр Гузий

Ключевым для пациентов с гиперурикемией является вопрос предотвращения развития подагры, а при ее наличии — снижение риска будущих вспышек подагры и развития осложнений, таких как повреждение зубов и/или суставов. Однако уровень уратов в сыворотке крови не единственный фактор, достоверно прогнозирующий прогрессирование подагры. Стратификация риска, включающая генетическое тестирование, позволит находить более целенаправленные решения для пациента в вопросах назначения уратоснижающей терапии после (или даже раньше) первой вспышки подагры.

В геномном исследовании выявлено, что дисперсия вариантов генного локуса *SLC2A9* наиболее сильно ассоциирована с гиперурикемией, тогда как вариативность *ABCG2* более тесно связана с развитием подагры, оказывая влияние на другие контрольные точки в патогенезе, такие как образование кристаллов и/или воспалительный ответ на их осаждение.

Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. (2017) The genetics of gout: towards personalised medicine? BMC Medicine, May 31.