

В.К. Казимирко
Т.С. Силантьева

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ПРОБЛЕМЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. ЧАСТЬ 2

В работе в форме вопросов и ответов на них представлена информация по характеристике атеросклероза как гранулематоза вокруг эндогенных инородных тел.

Ключевые слова:

холестерин, атеросклероз, продуктивное воспаление, гранулематоз вокруг депозитов холестерина.

Еще в 70-е годы XX ст. Г. Селье писал, что он «преклоняется перед всеми сложностями молекулярной биологии, испытывает благоговейный трепет перед ее поразительными достижениями», но сам он выступает с защитой «старомодной супрамолекулярной биологии» с ее традиционными медицинскими научными исследованиями. Он отмечал, что чем больше мы расчлняем вещество клетки, ткани, тем дальше отходим от биологии. «Мы переходим от живого целого к неодушевленным составляющим элементам». При погружении в процессе изучения в клетку и ее структуры теряется системный взгляд на проблему. Именно поэтому, на наш взгляд, не было замечено, что «атеромы» по характеру своего строения являются классическими воспалительными гранулемами, а сам атеросклероз (АТ) имеет ряд аналогов в виде гранулематозов вокруг инородных тел. Результаты проведенных в течение предшествующих 100 лет исследований по АТ нуждаются в углубленном анализе и осмыслении полученной информации.

Что представляют собой так называемые атеросклеротические бляшки?

Это постепенно образующиеся очаговые утолщения интимы сосуда, возникающие в результате разрастания соединительной ткани (СТ) вокруг отложенных внеклеточного холестерина (ХС), выступающие в просвет артерий и делающие их внутреннюю поверхность неровной. Причиной этого разрастания СТ является воспаление — гранулематоз вокруг отложений ХС как инородных тел для ткани интимы.

Как сегодня следует рассматривать такие образования, как «атеромы»?

Это осумкованные (инкапсулированные) в результате хронического продуктивного гранулематозного воспаления очаги липидов. По своему строению — это сформированные классические воспалительные гранулемы инородных тел. Так называемая их покрывка — это часть фиброзной капсулы, укрывающей инородное тело в интиму — липидный очаг, преимущественно содержащий ХС.

Какие иницирующие процессы лежат в основе нарушения нормального состояния эндотелия сосудистой стенки при АТ?

Речь идет о действии гемодинамического фактора, который сам по себе не является основной

причиной развития АТ [1, 2, 4]. Из крови в толщу стенки сосудов идет постоянный ток плазменной жидкости. Проникновению ХС в интиму в составе липопротеинов (ЛП) и задержке в ней способствуют местные условия кровообращения, связанные с функциональной нагрузкой органа, удары пульсовой волны, завихрение тока крови, повышение артериального давления. Инфильтрация липидами внутреннего слоя артерий в зонах турбулентности начинается уже в младенческом возрасте. Ускоряют этот процесс многочисленные факторы риска (ФР), способствующие повышению содержания в организме и в крови ХС, дисфункции эндотелия, его повышенной проницаемости, а также алиментарная гиперлипидемия.

Как морфологически проявляются изменения состояния сосудистой стенки в гемодинамически уязвимых местах?

Это выражается в разволокнении внутренней оболочки артерии, разбухании ее межучточного вещества и аргирофильных мембран, появлении мучкоидных веществ [2]. Измененная внутренняя оболочка легко инфильтрируется плазмой крови, ЛП, Са и другими компонентами плазмы крови. Параллельно этому процессу последовательно происходит разрастание СТ в результате воспаления, вызванного депозитами внеклеточного ХС.

В каких сосудах раньше всего появляются АТ-изменения?

Раньше всего они появляются в аорте и в некоторых из ее главных ветвей, а затем распространяются по направлению к периферическим разветвлениям [1, 2, 4].

Как происходит инфильтрация интимы липопротеинами низкой плотности (ЛПНП)?

Частицы ЛП преодолевают эндотелий посредством эндоцитоза (пиноцитоза) [5, 6]. Патологи подчеркивают, что происходит движение их с лимфой из просвета сосуда во внутреннюю оболочку, то есть инфильтрация. ЛП движутся вместе с лимфатической жидкостью через основное (промежуточное) вещество СТ интимы, где и происходит их осаждение на поверхности волокнистых структур [1, 2, 4]. Проникновению ЛП препятствует внутренняя пограничная пластинка, на поверхности ко-

торой в первую очередь откладываются липоидные вещества (так патологи ранее называли ЛП — комплексы белка с фосфолипидами (ФЛ) и ХС). Процесс проникновения коллоидных веществ изучен с помощью коллоидной витальной краски трипан-блау, резко окрашивающей участки стенки артерий, где обычно происходит отложение липоидов. Увеличение количества лимфатической жидкости, проникающей во внутреннюю оболочку и способствующей отложению в ней липоидных веществ, наблюдается при повышении артериального давления (АД).

Играют ли липолитические свойства сосудистой стенки важную роль в противостоянии развитию АТ?

Не играют, поскольку в тканях артериальных стенок, как и в организме в целом, нет ферментов, которые бы разрушали углеводородную структуру ХС. Возможно только разложение эфиров ХС (ЭХС) на неэстерифицированный (свободный) ХС и жирные кислоты.

Как высвобождается ХС из ЛПНП-частиц в интиме?

Эти частицы, отложившиеся в сосудистой стенке, разрушаются под действием тканевых ферментов, а также ферментов и активных форм кислорода (АФК), выделяемых макрофагами (МФ).

Какова продолжительность полужизни ЛП?

Период полужизни частиц хиломикронов (ХМ) составляет 5–10 мин, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) — 6–12 ч, ЛПНП — 3–4 сут, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — 4–6 сут, свободных жирных кислот (СЖК) — 4–8 мин [8, 14]. Время полужизни поврежденных частиц ЛПНП составляет несколько минут (они быстро удаляются МФ).

Как следует относиться к фразе «рост концентрации ХС в плазме крови ведет к АТ посредством превращения ЛПНП в окисленные ЛПНП»?

Во-первых, возможность окисления ЛПНП в кровяном русле не доказана, во-вторых, в случае повреждения любой клетки или частицы происходит их немедленное уничтожение фагоцитами. Авторы, на наш взгляд, не учитывают тот факт, что ЛП — коротко живущие средства доставки ХС и других липидов (ФЛ, триглицеридов — ТГ) из печени в ткани и обратно. И только неразрушимый в организме ХС (разорвать его скелет могут только ферменты кишечных бактерий), попадая во внеклеточное пространство, становится инородным телом и триггером гранулематозного воспаления.

Совпадают ли места наиболее раннего появления АТ-изменений с участками их наиболее сильного развития в более поздние возрастные периоды?

Нет, не всегда, что свидетельствует о возможности резорбции ранних АТ-поражений. Липоиды, откладываясь в молодом возрасте, могут рассасываться, в других местах липоидоз усиливается [1, 2].

С какого возраста в липидных очагах интимы артерий определяют развитие СТ?

Развитие соединительнотканых бляшек относится ко второму десятилетию жизни [1, 2]. Уже

сформировавшиеся АТ-бляшки/гранулемы определяются в аорте и венечных артериях в третьем десятилетии. Их частота возрастает на пятом-шестом десятилетии.

Как выглядят скопления липидных веществ в «бляшках»?

Макро- и микроскопически они имеют зернистый или капельный (ЭХС) характер. По мере их накопления в глубине бляшки/гранулемы утолщается слой укрывающей СТ. В случаях резорбции липидов бляшка может состоять почти исключительно из плотной волокнистой ткани.

Когда в липидных очагах выпадают кристаллы ХС?

Они выпадают довольно рано [1, 2, 13]. По мере развития бляшек среди зернистой и мелкокапельной массы ХС в процессе разложения липоидной массы на простые компоненты появляются пластинчатые или игольчатые кристаллы. Увеличение их количества происходит в результате дезинтеграции липидной смеси и увеличения количественного соотношения ХС/ФЛ.

Какое значение имеет соотношение между количественным содержанием в стенке артерий (в очагах липидов) ХС и ФЛ?

ФЛ способствуют удержанию ХС в состоянии коллоидной суспензии [6]. Следует отметить, что в частицах ЛПВП отношение содержания ХС к ФЛ составляет 0,5, в ЛПНП — 1,3, то есть изначально соотношение этих метаболитов в ЛПНП неблагоприятно для удержания ХС в коллоидной суспензии.

Распад липоидов и образование атероматозных очагов происходит до их изоляции СТ или позже?

Этот процесс наблюдается в глубоких частях уже сформированных в процессе воспаления атером/гранулем среди плотной и гиалинизированной СТ. При распаде веществ в бляшках наблюдается образование гомогенных или фибриллярных масс, характерных для фибриноидного некроза. Возникает отек и пропитывание ткани гранулем хромотропным промежуточным веществом СТ. Некротизация вещества может доходить до капсулы/покрышки гранулемы с прорывом содержимого и образованием язв. В целом этот процесс идет изнутри гранулемы к ее поверхности [1, 2]. Развивающиеся тромботические отложения в аорте и крупных артериях чаще располагаются пристеночно. В артериях среднего и малого калибра они приводят к закупорке просвета. Особенно часто наблюдается тромбоз венечных артерий сердца.

Каким образом может происходить обратное развитие АТ-гранулем?

По современным данным в удалении ХС из липидных очагов участвуют ЛПВП. По мнению патологоанатомов, удалению из них липоидов способствует ток лимфы через стенку артерий. К признакам этого процесса относят [2]: 1) фокусный характер ожирения основного вещества СТ интимы; 2) смену тонкодисперсного характера липидных масс на грубозернистый; 3) наличие кристаллов при небольшом количестве зернистых и каплевидных липи-

дов (кристаллы дольше остаются в бляшках); 4) отсутствие липоидов в основном веществе интимы; 5) скопление пенистых клеток во внутренней оболочке; 6) образование коллагена в глубоких слоях бляшки на месте отложений липидов; 7) резкое развитие СТ-утолщения при небольшом содержании липидов; 8) перенос липидов в среднюю оболочку.

В каком виде содержатся липиды в фиброзных гранулемах?

В них преимущественно выявляют «замурованные» СТ-кристаллы ХС [1, 2, 13].

Что означает «вторичное отложение липидов»?

Часто на месте старых АТ-изменений наблюдаются повторные отложения липидов («новая волна») с последующим развитием новых наслоений СТ в атеромах/гранулемах.

Важен ли для АТ-генеза процесс образования пенистых клеток?

Для накопления ХС в интима артерий основное значение имеет инфильтрация частицами ЛПНП с их дальнейшим распадом, а не деструкция пенистых клеток. Результаты опытов с кормлением кроликов ХС указывают на то, что отложение липидов раньше всего происходит в промежуточном веществе стенки аорты без каких-либо предшествующих изменений в ней [2]. Несколько позже наблюдаются обширные диффузные и мелкокапельные скопления липидов в промежутках между структурными элементами стенки артерий, особенно по ходу внутренней пограничной пластинки. Они поглощаются МФ, которые наполняются каплями ЭХС и приобретают пенистый характер. В скоплениях эти клетки некротизируются с образованием свободных внеклеточных липидных масс. (Этот ранний некротический распад и был причиной появления термина «атерома».)

Таким образом, распространенное мнение о том, что пенистые клетки играют ключевую роль в атерогенезе, является неправильным. Образование пенистых клеток — это проявление незавершенности (несостоятельности) фагоцитоза ХС МФ. Липиды приносятся в стенку артерий с кровью, откладываются во внутренней оболочке, фагоцитируются МФ, переполняют их. Остальные явления, в том числе скопление ксантомных (пенистых) клеток, развитие СТ, носят лишь вторичный характер [2].

В чем состоит ценность результатов многочисленных экспериментальных исследований по проблеме АТ?

Они позволили проследить все этапы АТ-генеза, подтвердили, что развитие болезни начинается с отложения липидов (преимущественно соединенный ХС) во внутренней оболочке нормальной стенки артерии [2]. Дали возможность охарактеризовать их появление в интима как инфильтративный процесс, установить его зависимость от нарушенного обмена ХС в организме. Экспериментальные исследования позволили изучить влияние на процесс АТ-генеза огромного количества самых разнообразных веществ.

Какое влияние на АТ-генез в эксперименте оказывает травматизация сосудов, введение различных токсических веществ, бактериальных культур, перерезка или раздражение различных нервов?

Как отмечал Н.Н. Аничков [2], ни в одной из работ данной группы не удалось выявить изменений артерий, сколько-нибудь напоминающих АТ человека. В ряде других исследований, в том числе проверочных, не подтвердились представления, что АТ возникает под влиянием инфекционных и токсических воздействий. Существовавшая точка зрения, что экспериментальный АТ можно вызвать у кроликов токсическим влиянием животного белка, также не подтвердилась.

Как влияют на АТ-генез и состояние аорты кроликов повторные внутривенные инъекции адреналина?

В процессе многочисленных исследований установлено, что адреналиновые изменения аорты оказались очаговыми некротическими поражениями с последующим отложением извести. Они захватывают только среднюю оболочку аорты, ведут к истончению и выпячиванию ее стенки. Морфологическая картина и развитие адреналиновых изменений совершенно отличались от АТ человека. К таким же изменениям приводят соли тяжелых металлов, никотин, тиреоидин, эрготин, эргостерин и др. [2].

Почему при экспериментальном АТ у кроликов не наблюдается изъязвление бляшек?

Н.Н. Аничков [2] это объяснял тем, что бляшки всегда имеют поверхностный волокнистый слой, отделяющий липоидные массы от просвета сосуда. Мы полагаем, однако, что для развития типичных атером с некрозом ядра и повреждением капсул у кроликов необходимо, чтобы модель экспериментального АТ функционировала как минимум несколько лет. У человека до момента развития атером/гранулем с внутренним некрозом проходят нередко десятилетия.

Как влияет на развитие экспериментального АТ у кроликов повышенное АД? Каковы взаимоотношения между АТ и артериальной гипертензией (АГ)?

Экспериментальный холестеринновый АТ не сопровождается АГ. В большом числе случаев АГ отсутствует даже при резко выраженном АТ. У людей первые АТ-бляшки/гранулемы возникают в молодом возрасте при нормальном АД. В целом АГ для развития АТ имеет вспомогательное значение. При АГ обычно наблюдается выраженное отложение липидов в коре надпочечников, что отражает их повышенное количество в организме.

В каких тканях и органах при АТ откладывается ХС наиболее интенсивно?

Наиболее благоприятным субстратом для образования отложений ХС являются плотные коллагеново-эластические ткани организма [2]. У человека ХС откладывается в стенке артерий, клапанах и сухожильных нитях сердца, коре надпочечников, пирамидах почек, сухожилиях мышц, хрящах, коже, барабанных перепонках, роговой оболочке глаз.

При кормлении кроликов большим количеством ХС он откладывается также в строме внутренних органов, эндокринных желез.

Можно ли вызвать АТ-изменения у животных ХС в низких дозах?

Можно, если их введение продолжить очень долго. При этом ускорение и усиление процесса отложения липидов в артериях наблюдается при сочетании кормления ХС с повышением АД или с повреждением стенок артерий [2].

Как влияет на развитие экспериментально-го АТ одновременное с кормлением ХС введение кроликам тироксина, инсулина?

Эти гормоны снижают степень выраженности гиперхолестеринемии и АТ.

Какие имеются доказательства, что местные повреждения артерий и первичные дистрофические изменения в них способствуют развитию АТ?

В качестве подтверждения этого служат: резкие АТ-изменения при сифилитическом аортите, в аорте в области рубца боталлова протока, при травматических и других повреждениях аорты у человека, в местах механических или токсических повреждений стенок аорты у кроликов, одновременно получающих ХС; при механическом повреждении артерий, введении в опытах адреналина, тиреоидина наряду с ХС. При этом дистрофическим изменениям придается значение только вспомогательных, а не основных воздействий [2]. Эксперименты с введением ХС показывают, что тяжелый АТ развивается и без предварительных (или дополнительных) воздействий, вызывающих дистрофические изменения стенок артерий. Как отмечает Н.Н. Аничков, в абсолютном большинстве случаев АТ существование первичных дистрофических изменений в артериях не доказано и основного значения они не могут иметь. Это касается также инфекций и интоксикаций. Нет оснований считать ревматизм, системные заболевания СТ существенным патогенетическим фактором АТ.

Какой момент в АТ-генезе можно назвать основным?

Им является первичная липидная (холестериновая) инфильтрация внутренней оболочки гемодинамически уязвимых участков артерий с последующей индукцией гранулематоза вокруг экзогенных инородных тел — депозитов внеклеточного ХС. Гемодинамические воздействия инициируют развитие АТ-изменений и определяют локализацию поражений. Они же в значительной мере объясняют возрастание распространенности АТ-изменений с возрастом и при АГ.

В какой последовательности развиваются АТ-бляшки?

Сначала в интимае между волокнами откладываются диффузно и мелкокапельно липиды [1, 2]. Позже капельки жира появляются в клетках интимы (весь этот жир — ЭХС). Вслед за отложением липидов происходит пролиферация клеток внутренней оболочки, появляются ксантомные (пенистые) клетки. Одновременно наступает разрыхление СТ интимы, мукоидный (слизеподобный) отек с метакромазией,

позднее — разрастание СТ (склероз) с разбуханием и гиалинозом коллагеновых пучков. Так постепенно образуются АТ-бляшки. Вокруг жировых отложений наблюдается клеточная реакция, развивается грануляционная ткань, в измененную внутреннюю оболочку со стороны средней вырастают новообразованные из *v. vasorum* сосуды. По мере прогрессирования процесса в толще бляшки/гранулемы развивается ферментативный аутолиз, наступает кашицеобразный распад ткани, появляется мелкозернистая масса липоидов, кристаллы ХС, нейтральные жиры, жирные кислоты, глыбки извести и аморфное белковое вещество. Процесс распада ядра бляшки/гранулемы ведет к так называемому атероматозу. Аутокаталитическая реакция может достигать поверхности интимы, разрушать ее с развитием язвы и выпадением содержимого в просвет сосуда. Весь описанный процесс развивается волнообразно и поддается в известных пределах обратному развитию.

Ферментативный аутолиз центра гранулемы — явление, характерное только для АТ?

Некрозы в центре гранулем отмечают при ряде других гранулематозов [12]. Примером может служить некроз в центре силикотических гранул с их кавернизацией. Имеется склонность к творожистому некрозу туберкулезных гранул с их вскрытием и образованием туберкулезных язв. Некроз наблюдается в гранулемах легких при болезни Вегенера, а также при ряде других гранулематозов.

Какие свойства ХС делают его причиной АТ-воспаления?

ХС — инертное вещество, не вступающее в биохимические реакции и имеющее прочное углеводородное ядро. В фагоцитах человека отсутствуют гидролитические ферменты, которые могли бы разрушить его молекулярную структуру. Поэтому после высвобождения из распавшихся частиц ЛПНП и клеток, очаги внеклеточного ХС (жидкие и твердые кристаллы) становятся инородными телами для ткани. И (подобно другим эндогенным и экзогенным инородным телам) индуцируют хроническое продуктивное гранулематозное воспаление (образование гранул вокруг инородных тел). Основными клетками — «организаторами» этого воспаления являются моноциты (МЦ)/МФ, которые захватывают чужеродно изменившиеся в интимае ЛПНП (они подвергаются действию тканевых ферментов — протеаз, эстераз, липаз, АФК), а также уже освобожденные из этих частиц липиды. Активация МФ в процессе незавершенного фагоцитоза приводит к синтезу ряда цитокинов, факторов роста, привлечению гладкомышечных клеток (ГМК), продуцирующих элементы СТ, изолирующей липидные очаги с внеклеточным ХС от окружающих тканей посредством капсулы. В результате воспаления происходит внутритканевая секвестрация: с помощью синтеза СТ липиды изолируются от остальной ткани.

Какой вклад внесли в изучение АТ-воспаления такие известные исследователи, как R. Ross и P. Libby?

Они изучили воспалительные медиаторные процессы в АТ-очагах [18, 19]. Но мы полагаем, что тип

(вид) воспаления при АТ другой: это не иммунное воспаление, базирующееся на основе гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) или аутоиммунитета, а неиммунное хроническое продуктивное гранулематозное с образованием гранулем вокруг эндогенных инородных тел в интиме артерии — внеклеточных депозитов ХС.

Как выглядела первоначальная воспалительная концепция АТ?

Считалось, что при проникновении плазмы крови в интиму происходит ее раздражение, мутное набухание клеток. Затем развивается хроническое воспалительное раздражение СТ внутренней оболочки, ее жировая дегенерация, обызвествление. В качестве раздражителя, вызывающего хроническое воспаление внутренней оболочки, авторы называли механическое действие крови, возможные токсические влияния. В то же время представители школы Л. Ашоффа считали самым важным процессом при развитии АТ изначальное «ожирение» внутренней оболочки артерии. Они находили в неизменной набухшей интиме скопления жировых веществ и объясняли их происхождение поступлением с плазмой крови. В дальнейшем было установлено, что эти жировые вещества в главной массе представлены ЭХС. Большое количество ХС в атеросклеротических очагах в виде характерных кристаллов исследователи выявляли давно. В стенке аорты они составляли 80% всего количества жировых веществ. Сегодня ясно, что триггером воспаления являются депозиты внеклеточного ХС (ЭХС и свободного) — как неразрушимые инородные тела для СТ-интимы.

Какие признаки являются характерными для продуктивного воспаления?

Это преобладание в патологоанатомической картине явлений пролиферации — размножения и новообразования тканевых элементов, разрастания ткани, что мы наблюдаем в АТ-очагах. При этом отмечают также изменения в виде атрофии, дистрофии, некроза элементов ткани стенки сосуда, экссудации, но эти процессы выражены слабо и стоят на втором плане [1, 10–12]. При АТ разрастание грануляционной ткани происходит лишь на небольших участках вокруг очагов отложившихся в интиме свободного ХС и ЭХС, что приводит к образованию ограниченных узелков или узлов — гранулем (именуемых «бляшками»).

Какие болезни относятся к гранулематозным (ГБ)?

Это гетерогенная группа нозологических форм различной этиологии, структурную основу которых составляет гранулематозное воспаление [10–12, 15, 16]. Эти заболевания (их выделено более 70) объединяет ряд признаков, главным из которых является наличие гранулемы. А.И. Струков и О.Я. Кауфман [12] по этиологии делят ГБ на: 1) инфекционные; 2) неинфекционные; 3) медикаментозные и 4) неустановленной этиологии. В группу ГБ неинфекционной природы входят гранулематозы инородных тел. В качестве гранулематозного воспаления вокруг инородных тел авторы [11] приводят

подагру, когда в ответ на отложение уратов в тканях возникают типичные гигантоклеточные неиммунные гранулемы. Другим примером служит АТ, при котором в ответ на отложение внеклеточного ХС в интиме сосуда возникают простые МФ-неиммунные гранулемы или фагоцитомы.

Каковы особенности присущи продуктивному воспалению?

Для продуктивного воспаления характерны пролиферация клеток гематогенного и гистиогенного происхождения, их дифференцировка и клеточные трансформации. В очагах продуктивного воспаления отмечается выраженная пролиферация МЦ [10, 11]. МЦ эмигрируют рано и становятся преобладающими в пределах 48 ч. В экстравакулярных тканях они трансформируются в МФ. Стимулом для появления МЦ могут служить фибриноген, пептиды, катионные белки, нейтрофилы (НФ), лимфокины, некоторые факторы роста (трансформирующий фактор роста (TGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF)), фрагменты разрушающегося коллагена и фибронектин. Каждый из перечисленных стимулов играет роль при определенных обстоятельствах. Что касается АТ, то стимулом для эмиграции МЦ являются поврежденные тканевыми ферментами («модифицированные») в СТ интимы частицы ЛПНП. В очагах продуктивного воспаления наблюдается: 1) местная пролиферация МФ путем митотического деления; 2) их пролонгированное выживание; 3) иммобилизация МФ в зоне воспаления. Этот вариант типичен в частности для случаев отложения малотоксичных веществ типа инертных липидов, угольной пыли [11]. Именно такой характер воспаления имеет место при отложении в сосудистой стенке инертного представителя липидов — ХС.

Особенностью продуктивного воспаления является развитие склероза в исходе воспаления. Механизм, который приводит к пролиферации фибробластов (ФБ), неоангиогенезу, накоплению коллагена при хроническом продуктивном воспалении, аналогичен тому, что наблюдается при заживлении ран [10]. В отличие от воспаления в других тканях, при атеросклеротическом продуктивном воспалении в интиме сосудов основным продуцентом СТ являются ГМК.

Чем отличаются иммунные гранулемы на основе механизмов ГЗТ от неиммунных?

Иммунные гранулемы построены по типу эпителиоидно-клеточных узелков с примесью большого количества лимфоцитов (ЛФ) и плазматических клеток (ПК). Могут подключаться аутоиммунные механизмы гранулемообразования. В случае гранулем, вызванных органическими частицами, содержащими белок, механизм их развития может быть антигенно-опосредованным или опосредованным антителами [11, 12]. Неиммунные гранулемы развиваются вокруг инородных тел и построены по типу фагоцитомы (например при АТ) или гигантоклеточной гранулемы (например при подагре). В таких гранулемах количество ЛФ и ПК небольшое.

Все ли гранулемы инородных тел являются неиммунными?

Нет, не все. Если, например, в ткань легких поступает неорганическая пыль, то течение заболевания доброкачественное, иммунных нарушений нет. Такими ГБ являются асбестоз, силикоз и др. В то же время бериллий, обладающий свойствами гаптена, соединяется с белками организма, в результате чего запускаются аутоиммунные процессы [12].

Какие особенности имеют аутоиммунные заболевания?

В их основе лежит развитие иммунной реакции на собственные ткани организма. Эти заболевания имеют три основных признака: 1) наличие аутоиммунной реакции; 2) наличие клинических и экспериментальных данных, что такая реакция на повреждение ткани не вторична, а имеет первичное патогенетическое значение; 3) отсутствие иных определенных причин болезни [11]. Как видим, эти признаки не присущи АТ и наблюдаются лишь при немногих заболеваниях.

Каковы особенности продуктивного воспаления, имеющего место при АТ?

Центральной клеткой при продуктивном воспалении, в том числе атеросклеротическом, является МФ, секретирующий более 60 биологически активных продуктов [7, 17]. Одни из них оказывают повреждающее действие на ткани (различные ферменты, АФК), другие вызывают миграцию клеток других типов (ГМК, ЛФ, НФ, ФБ). Фагоцитоз ХС при АТ не завершается перевариванием этого чужеродного для СТ интими агента. Незавершенность фагоцитоза является причиной индукции продуктивного воспаления.

Какие медиаторы участвуют в клеточных операциях в процессе развития воспалительных гранулем?

В процессе развития гранулем участвуют: PDGF, TGF, эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1, факторы роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), колониестимулирующие факторы, TNF- α , ИЛ-1, -2, -5, -6, -8. Секретируемые МФ продукты также включают большое количество ферментов (гидролазу, липазу, эстеразу, эластазу, коллагеназу и др.), АФК (перекись водорода, супероксидный радикал), биоактивные липиды (простагландины, лейкотриены), оксид азота, цАМФ, фибронектин и др. [7, 10, 12].

Под влиянием каких медиаторов происходит миграция в интиму ГМК, их пролиферация?

Миграции и пролиферации ГМК способствуют продуцируемые МФ PDGF, FGF, IGF, TNF- α , ИЛ-1 [18, 19]. При этом обычный контрактивный тип клеток превращается в синтезирующий, образующий коллаген, эластин, гликозаминогликаны — матрикс будущей воспалительной гранулемы. Сами ГМК, вырабатывая PDGF и FGF- β , усиливают пролиферацию соседних мышечных клеток. Они способны аккумулировать ЭХС, но обычно количество пенистых клеток, образовавшихся из ГМК, небольшое.

Почему патологи так и не пришли к выводу, что атеромы по своей структуре являются классическими воспалительными гранулемами?

Во-первых, они были убеждены в невоспалительной природе АТ. Кроме того, в те годы, когда работал Н.Н. Аничков и другие крупные патологоанатомы, еще не было разработано учение о ГБ. Во-вторых, как показывает практика, врачи-патологоанатомы не всегда имеют верные представления о гранулематозном воспалении, величине гранулем. Нередко они полагают, что воспалительные гранулемы видны только под микроскопом в виде очагов пролиферации клеток. В действительности гранулемы могут иметь очень большие размеры [12]. Так, сифилитические гранулемы (гуммы) имеют размеры в коже от 0,3 до 1,0 см в диаметре, во внутренних органах они достигают размеров куриного яйца и более. При сифилитическом мезоартите наблюдаются утолщения стенки сосуда в виде округлых крупных или мелких бугров серовато-белого цвета. Лишь в редких случаях в средней или наружной оболочке аорты можно видеть отдельные мелкие гуммозные узелки. В чистом виде изменения, свойственные сифилитическому аортиту, находят преимущественно в молодом возрасте. В остальных случаях присоединяются АТ-изменения. Наиболее часто АТ-поражения наблюдаются в брюшной аорте, пораженной сифилитическим процессом. Как мы уже отметили, будучи гранулемами, сифилитические гуммы порой имеют гигантские размеры, образуются не только во внутренних органах (например в печени), но и изредка в стенке аорты. Характерным признаком гумм является наличие в их центре коагуляционного некроза. Туберкулезные гранулемы обычно невелики, чаще определяются лишь микроскопически, но они сливаются и образуют крупные, видимые невооруженным глазом конгломераты. Большие гранулемы образуются в тканях легких при пневмокониозах, болезни Вегенера.

ВЫВОДЫ

Воспаление в артериальных стенках при АТ — ответ на раздражение/повреждение СТ-интими очагами липидов, преимущественно содержащими внеклеточный ХС — неразрушимое инородное тело для этой ткани. Реакции, составляющие возникающее продуктивное гранулематозное воспаление, генетически детерминированы. Морфология локального воспалительного процесса, вызываемого депозитами внеклеточного ХС, принципиально не отличается от других гранулематозов вокруг инородных тел эндо- и экзогенного происхождения. Отличие состоит в том, что синтез СТ, изолирующей очаги липидов в интими артерии, осуществляют в основном ГМК, а при гранулематозах вокруг инородных тел другой этиологии и локализации — ФБ. Локализация АТ-гранулем в сосудистой стенке является причиной развития целого ряда характерных и порой тяжелых осложнений.

ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМЕ АТ

Необходимо изучить гранулемообразующие свойства ХС с целью дальнейшей разработки методов предупреждения/минимизации данного процесса. Для этого можно применить методику образования холестеринных гранул, которой пользовались В.Г. Гаршин и соавторы [3]. Можно также использовать модель «гранулемных мешков» у крыс, которую применял в своей научной работе Г. Селье [9].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Абрикосов А.И., Струков А.И.** (1961) Патологическая анатомия. Медгиз, Москва, 560 с.
2. **Аничков Н.Н.** (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. МЕДГИЗ, Москва, Ленинград, с. 350.
3. **Гаршин В.Г., Большакова М.М., Осинская В.В.** (1935) Об изменениях, вызываемых рентгеновскими лучами в воспалительных очагах. Вопросы рентгенологии, 14: 371.
4. **Давыдовский И.В.** (1958) Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 2, Медгиз, Москва, 689 с.
5. **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.
6. **Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.** (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
7. **Маянский А.Н., Маянский Д.Н.** (1983) Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Наука, Новосибирск, 254 с.
8. **Николаев А.Я.** (2007) Биологическая химия. Медицинское информационное агенство, Москва, 568 с.
9. **Селье Г.** (1972) На уровне целого организма. Пер. с англ. Наука, Москва, 122 с.
10. **Серов В.В.** (1998) Воспаление, регенерация и дисрегенерация. В кн.: Патологическая анатомия. Курс лекций. Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 181–194.
11. **Склянская О.А.** (1998) Продуктивное воспаление. В кн.: Патологическая анатомия. Курс лекций. Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 165–194.
12. **Струков А.И., Кауфман О.Я.** (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
13. **Томпсон Г.Р.** (1991) Руководство по гиперлипидемии. MSD, 255 с.

14. **Холодова Ю.Д., Чаыло П.П.** (1990) Липопротеины крови. Наукова думка, Киев, 208 с.
15. **Adams D.O.** (1983) The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma. Ed. H. Joachim. New York, p. 1–20.
16. **Epstein W.L.** (1980) Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Ed. D.L. Boros, T. Yochida, New York, p. 133–148.
17. **Gerrity R.G.** (1981) The role of the monocyte in atherogenesis. Amer. J. Pathol., 103: 181–200.
18. **Libby P.** (1995) Molecular bases of the coronary syndromes. Circulation., 91: 2844–2851.
19. **Ross R.** (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 340: 115–126.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ З ПРОБЛЕМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ. ЧАСТИНА 2

В.К. Казимирко, Т.С. Силантьєва

Резюме. В роботі у формі запитань та відповідей на них наведена інформація щодо характеристики атеросклерозу як гранулематозу навколо ендогенних чужорідних тіл.

Ключові слова: холестерин, атеросклероз, продуктивне запалення, гранулематоз навколо депозитів холестерину.

ACTUAL QUESTIONS ABOUT THE PROBLEM OF ATHEROSCLEROSIS. PART 2

V.K. Kazymyrko, T.S. Silantieva

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

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

Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович
04112, Киев, ул. Дорогожицька, 9
Національна медичинська
академія послєдипломного образования
им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Суставной синдром и метеочувствительность

Підготувала Н. Савельєва-Кулик

Изменения погодных условий могут приводить к обострению проявлений суставного синдрома, особенно у лиц с артритом. В отдельных исследованиях, основанных на опросе малого числа респондентов, изучали взаимосвязь между атмосферными явлениями и болевыми ощущениями в суставах. Однако результаты нередко были противоречивыми.

Научные сотрудники Гарвардской медицинской школы, США, провели масштабную оценку (2008–2012 гг.) данных амбулаторных обращений за медицинской помощью 1 552 842 лиц пожилого (≥65 лет) возраста в связи с болью в суставах, спине, а также в сочетании с болевыми ощущениями во взаимо-

связи с указаниями на изменения погодных условий. Результаты опубликованы в «The BMJ» 13.12.2017 г. Резюмируя ответы на ряд вопросов, исследователи выявили: 6,35% амбулаторных посещений связаны с жалобами на болевые ощущения в дождливые дни по сравнению с 6,39% в дни с ясной погодой. Авторы считают возможной корреляцию между указанными параметрами, обусловленную степенью тяжести и длительностью хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Jena A.B., Olenski A.R., Molitor D. et al. (2017) Association between rainfall and diagnoses of joint or back pain: retrospective claims analysis. BMJ, Dec. 13 [Epub. ahead of print].

Harvard Medical School (2017) That feeling in your bones. ScienceDaily, Dec. 14 (<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/12/171214101654.htm>).