

В.К. Казимирко
И.А. Демковец
Д.Г. Гурковская

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ПРОБЛЕМЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. ЧАСТЬ 3

В работе в виде вопросов и ответов на них представлена информация по характеристике атеросклероза как гранулематоза вокруг эндогенных инородных тел — депозитов внеклеточного холестерина в интиме артерий.

Ключевые слова:

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

За 100 лет с момента появления работ Н.Н. Аничкова до настоящего времени накоплено колоссальное количество научных данных по проблеме атеросклероза (АТ). Эти данные (нередко противоречивые) к началу XXI в. так и не позволили окончательно ответить на вопрос: что же все-таки представляет собой АТ? Все же в настоящее время медицинская наука весьма близка к пониманию сущности этого патологического процесса. Наступил период осмысления накопившихся научных данных, что обуславливает необходимость появления подобного рода публикаций.

Чем отличается АТ от болезней накопления?

Причиной так называемых болезней накопления (например болезней Помпе, Гоше, Нимана — Пика, фукозидоза и др.) является недостаточная активность лизосомальных ферментов, что приводит к накоплению в клетках различных веществ. Отождествление АТ с болезнями накопления ошибочно, поскольку при нем имеет место патологическое накопление холестерина (ХС) в интиме артерий *внеклеточно*. Но к лизосомным болезням накопления относят болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина (ЭХС), при которых накопление ЭХС в клетках происходит из-за нарушения их расщепления в лизосомах. При первом заболевании АТ не успевает развиваться (дети умирают в течение 1 года от рождения), при втором имеет место раннее развитие АТ.

Как связаны между собой пищевые источники и синтез ХС?

Считается, что при высоком потреблении ХС с пищей синтез ХС низок, и наоборот. Все же, по данным различных авторов, потребление низкохолестериновой диеты приводит к значительному снижению (на 15–20%) уровня ХС в крови. У людей, голодавших в блокованном Ленинграде, редко развивался острый коронарный синдром, отмечали регресс АТ-бляшек по данным аутопсий.

Участвует ли ХС в обменных процессах?

ХС выполняет в организме структурную роль, в обменных процессах он не участвует. Но поскольку в состав ЭХС входят жирные кислоты, некоторые

авторы [4] считают, что он в конечном итоге участвует в обмене триглицеридов (ТГ).

Каков уровень потребления ХС с пищей в Европе?

В среднем жители Европы потребляют с пищей 300–500 мг ХС и 200–400 мг растительных стеролов в сутки [4].

В каком виде поступает ХС с пищей?

Он поступает в виде ЭХС преимущественно в составе продуктов животного происхождения — яиц, молочных продуктов, мяса и др. Перед всасыванием эстерифицированный ХС гидролизует панкреатической холестеринэстеразой, действующей в присутствии желчных кислот.

Как он всасывается?

Предполагается, что ХС всасывается в форме смешанных мицелл, состоящих из солей желчных и жирных кислот, а также фосфолипидов (ФЛ). Всасывается от 1/3 до 2/3 всего ХС, содержащегося в пище.

Что происходит после всасывания мицелл?

Невыясненным окончательно образом ХС переносится со всасываемых мицелл на липопротеины, при этом двумя основными его переносчиками служат хиломикроны (ХМ) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Преобладают ХМ, особенно при содержании в пище жира. После всасывания ХС поступает в печень через образование ремнантов ХМ. ХС, поглощенный печенью, используется для синтеза мембран, образования желчных кислот или экспорта во внепеченочные ткани. Основным средством, с помощью которого ХС достигает тканей, служат липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Там ХС используется для синтеза мембран, образования стероидных гормонов.

Обязательно ли накопление ХС в организме (холестериноз) сопровождается гиперхолестеринемией (ГХС)?

Не обязательно, поскольку полного параллелизма между содержанием ХС в крови и тканях нет [7].

В какие периоды жизни человека накапливается ХС в организме?

ХС неуклонно и монотонно накапливается во времени [7]. АТ-процесс развивается очень медленно, постепенно в течение десятилетий.

Как проникают ЛПНП в клетку?

Частицы ЛПНП, как и различные крупные молекулы, проникают в клетку из плазмы крови с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. Рецепторы ЛПНП локализируются в областях плазматической мембраны, именуемых покрытыми клатрином ямками. Рецептор, несущий частицу ЛПНП, отпочковывается с образованием покрытого пузырька, который затем сливается с лизосомой. Лизосомальные ферменты быстро разрушают частицу ЛПНП до составляющих компонентов с высвобождением ЭХС. Освобожденные рецепторы ЛПНП возвращаются на поверхность клетки. Описанный процесс происходит в течение 10 мин. 60–70% ЭХС поступает в клетку через рецепторы ЛПНП, но $\frac{1}{3}$ поступает с помощью неспецифического пути. Регулируемый рецептор-опосредованный механизм транспорта липопротеинов обеспечивает внутреннюю потребность клеток в ЭХС. При генетических аномалиях этого варианта эндоцитоза частиц ЛПНП возникает ГХС (например семейная ГХС). Выведена генетическая линия кроликов (Ватанабе) с отсутствием рецепторов ЛПНП. Полагают, что для насыщения клеток ЭХС через ЛПНП-рецепторы требуется меньшее содержание ЛПНП, чем существующий уровень этих частиц в кровотоке.

Чем отличается эндоцитоз от фагоцитоза?

Это различные процессы. К эндоцитозу способно большинство клеток млекопитающих, а к фагоцитозу — нейтрофилы (НФ) и макрофаги (МФ) [8]. Эндоцитоз — один из механизмов биологического транспорта, с помощью которого макромолекулы, частицы проникают в клетку. В плоском эпителии (эндотелии) многочисленные эндосомы пересекают цитоплазму и разгружаются во внеклеточное пространство по другую сторону клетки. Фактором, лимитирующим скорость эндоцитозного захвата, чаще всего служит быстрота инвагинации цитоплазматической мембраны. С эндоцитозом сопряжена способность МФ выделять в среду сложный комплекс веществ посредством экзоцитоза (то есть «клеточной дефекации» или регургитации) [8, 22].

Нарушается ли синтез стероидных гормонов при уменьшении количества рецепторов ЛПНП?

Даже при полном отсутствии системы рецепторов ЛПНП не развивается клиническое состояние гормональной недостаточности, поскольку ЭХС поступает в клетки независимо от рецепторов путями, а также синтезируется, и тем самым потребность клеток в нем удовлетворяется.

Какова величина транспортного фонда ЭХС в организме человека?

Она составляет 10% общего его количества [7], таким образом из общего количества в организме, в среднем равного 140–150 г ЭХС, в крови находится 10 г.

Какую роль в развитии АТ играют генетические факторы?

Это заболевание имеет генетические корни. Генетическую основу имеет характер обмена ЭХС

в виде динамического равновесия между количеством поступающего с пищей + синтезируемого — с одной стороны и выведением — с другой. Генетически обусловлено отсутствие в лизосомах МФ человека гидролитических ферментов, которые расщепляли бы молекулу ЭХС. Следствием 1-й из этих причин является развитие стромально-сосудистой жировой дистрофии — холестериноза (то есть накопления ЭХС в соединительной ткани (СТ) стромы органов и интимы сосудов при его избыточной продукции, избыточном поступлении или нарушении выведения). 2-я причина приводит к индукции продуктивного гранулематозного воспаления вокруг депозитов ЭХС. Роль многих самостоятельных заболеваний и состояний, именуемых факторами риска (ФР), состоит в том, что через различные механизмы они приводят к положительному балансу ЭХС в организме (холестеринозу) и/или усилению действия гемодинамического фактора. Гемодинамический фактор также имеет генетическую обусловленность и начинает действовать с внутриутробного периода. Роль этого фактора состоит в том, что в отдельных участках сосудов посредством ряда механизмов повышается проницаемость (этот процесс называют «повреждением») эндотелия для компонентов плазмы крови. Среди компонентов плазмы крови наиболее опасным является ЭХС, входящий в состав частиц ЛПНП. Его опасность обусловлена неразрушимостью молекулы в лизосомах МФ. Оседая в СТ интимы артерий или в строме различных органов, внеклеточный ЭХС становится эндогенным инородным телом с последующей активацией «чистильщиков» тканей — МФ. И поскольку МФ разрушить депозиты ЭХС не могут, они с помощью цитокинов, факторов роста включаются в воспалительный процесс гладкомышечных клеток (ГМК), фибробластов (ФБ), вызывают их пролиферацию, активируют синтез ими СТ, изолирующей липидные отложения.

Из других генетических факторов развития АТ следует отметить предрасположенность некоторых пациентов к повышению АД, особенности реагирования нервной системы. Генетически обусловлено преобладание среди больных АТ лиц мужского пола.

Можно ли обобщать первичные гиперлипидопроотеидемии и АТ?

Первичные гиперлипидопроотеидемии (II, III, IV типа) — отдельная самостоятельная генетическая патология, приводящая к положительному балансу ЭХС в организме и развитию АТ и, таким образом, являющаяся ФР. Наиболее тяжелой патологией в обмене липидов является семейная ГХС, особенно гомозиготная. У лиц с этой патологией нарушен захват рецепторами ЛПНП, частицы ЛПНП распадаются за 4,5–6 сут при 2,5 сут в норме. Степень риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной ГХС в 10–20 раз выше, чем у здоровых лиц. Уже к 30 годам у этих больных поражаются коронарные артерии, часто развивается инфаркт миокарда. У них

в детском и юношеском возрасте нередко развивается стеноз устья аорты, уровень ХС достигает 15–25 ммоль/л. Люди, имеющие такие мутации, болевают тяжелым АТ даже при полном исключении ХС из диеты. Существует целый ряд типов мутаций, при которых рецепторы к ЛПНП не функционируют нормально. Недостаток рецепторов отмечают у 1 человека из 500.

По какой причине чаще развивается АТ-поражение сосудов?

Оно чаще развивается не из-за избыточного поступления ХС в организм с пищей, а из-за того, что в организме нарушен обмен липидов. При этом значительную роль играет наследственность, но в большинстве случаев причиной АТ является неправильный образ жизни, сочетающий избыточное питание, гиподинамию, ожирение, курение, злоупотребление спиртным, стресс, пренебрежительное отношение к здоровью, отсутствие адекватного лечения при артериальной гипертензии и др.

Какие морфологические изменения в стенке сосудов отражают раннюю инфильтрацию липидами?

Наиболее ранним проявлением липидной инфильтрации в интима аорты человека является накопление апо-В-содержащих липопротеинов, подавляющую часть которых составляют ЛПНП [2]. Их скопление определяется в неизменном участке сосуда уже в раннем возрасте — 4–7 лет. Несколько позже в стенке аорты появляются ЭХС, которые локализуются, как правило, внутриклеточно. Неэстерифицированный (свободный) ХС выявляется в АТ-бляшках/гранулемах и распределяется внеклеточно. В атероматозной бляшке наблюдается слоистое накопление апо-В, большое количество свободного ХС. В некротической зоне имеется гомогенное распределение апо-В, кристаллы ХС.

Какое определение можно дать АТ-воспалению?

Это защитная реакция, направленная на уничтожение и элиминацию являющихся чужеродными для СТ интимы артерий очагов липидов, преимущественно содержащих внеклеточный ХС. Она осуществляется посредством адгезии к клеткам эндотелия моноцитов (МЦ), выхода их в СТ интимы, трансформации в МФ, неэффективного фагоцитоза МФ депозитов ХС, изоляции этих депозитов ХС через миграцию и пролиферацию ГМК, а также ФБ, синтез ими компонентов СТ. Очаги липидов образуются в результате разрушения накопившихся в интима частиц ЛПНП, а также (в меньшей мере) распада клеток (прежде всего пенистых). Главная биологическая цель в виде уничтожения и элиминации внеклеточного ХС не может быть достигнута из-за отсутствия необходимых гидролитических ферментов в МФ. В таких условиях этими клетками («дирижерами» хронического воспаления) осуществляется изоляция внеклеточного ХС посредством СТ. Если говорить коротко, то при АТ через воспаление осуществля-

ется изоляция депозитов ХС. К сожалению, избыточная продукция СТ во внутренней оболочке сосудов вокруг липидных очагов нередко приводит к ишемии органов и некрозу тканей. Системная фаза с гиперцитокинемией при АТ-воспалении выражена слабо (она более выражена при некрозе гранулем, повреждении фиброзных капсул и покрывающего их эндотелия с последующим тромбообразованием). Воспаление в гранулемах протекает вяло и длительно — десятилетиями, поддерживаясь продолжающимся поступлением ХС в составе ЛПНП и миграцией МЦ. Синтезируемая СТ осуществляет замещение дефектов ткани интимы, возникающих вследствие первичной и вторичной альтерации, и изолирует депозиты липидов. Пролиферацию завершает формирование капсул гранулем вокруг этих отложений. ГМК и ФБ образуют и высвобождают компоненты СТ. МФ и лимфоциты (ЛФ) секретируют цитокины, модулирующие функции ГМК и ФБ. НФ влияют на пролиферацию, секретируя такие стимуляторы, как келлоны и антикеллоны.

Правильно ли рассматривать атерогенез как вариант хронического воспаления, спровоцированного «патологическими» ЛПНП?

Первичным субстратом, инициирующим атеросклеротические поражения, являются очаги липидов с внеклеточным ХС. Таковым субстратом не являются быстро разрушающиеся средства доставки (образно говоря «контейнеры») — ЛПНП. Поступая и задерживаясь в субэндотелиальном пространстве гемодинамически уязвимых мест сосудов, частицы ЛПНП разрушаются и высвобождают ХС. В МФ/пенистых клетках частицы ЛПНП разрушаются лизосомальными ферментами, а в интиму поступает неразрушенный ими ХС (в лизосомах МФ разрушаются ЭХС, при этом образуются свободный ХС и жирные кислоты). Некорректным, на наш взгляд, является выражение «плазменные ЛПНП в определенных условиях могут вызывать развитие АТ-процесса»: не они вызывают его, а доставляемый ими ХС с его неразрушимой в МФ молекулярной структурой. Подчеркнем, что развивающийся атеросклеротический воспалительный гранулематоз — это гранулематоз не вокруг ЛПНП (которые разрушаются как внутри-, так и внеклеточно), а вокруг неметаболизированных неантигенных частиц внеклеточного ХС. Внеклеточный ХС как причинный агент воспаления является неметаболизированным, как, например, кристаллы кремния при силикозе или угля при антракозе. И таким образом он представляет собой эндогенное инородное тело для СТ интимы.

Какова роль МФ в атерогенезе?

Клетки сосудистого эндотелия относятся к эпителиальным клеткам, выстилающим замкнутые внутренние полости тела. Поэтому понятие «местный иммунитет» в одинаковой мере касается как эпителия, так и эндотелия. К клеткам местного иммунитета эндотелия относятся НФ и МФ, защищающие стенку сосуда от вторжения чужеродного [8]. В число чужеродных для организма челове-

ка входят свои переродившиеся, некробиотически измененные клетки, продукты метаболизма. Таким чужеродным для СТ интимы сосуда, подобно кристаллам урата натрия для СТ органов, является и внеклеточный ХС. МЦ/МФ в патогенезе АТ играют ведущую роль [15]. Начало формирования АТ-очага связано с неспособностью МФ удалять ХС из сосудистой стенки. Внеклеточный ХС (аморфный, кристаллический) в условиях незавершенного фагоцитоза является стимулятором для МФ, деятельность которых направлена на изоляцию его депозитов. АТ-гранулемы, как и большинство гранул, развивающихся вокруг инородных тел, являются неиммунными [14] и относятся к простым гранулемам или фагоцитомам. Особенностью продуктивного воспаления вокруг инородных тел является образование грануляционной ткани и соединительнотканной капсулы. Воспалительный процесс в межклеточной среде завершается развитием зрелой волокнистой СТ и склерозом.

В опытах *in vitro* показано, что МФ, образовавшиеся из МЦ крови в сосудистой стенке, стимулируют рост ГМК. Действие макрофагального рост-стимулирующего фактора не зависит от ростовых факторов тромбоцитов и сыворотки крови. Фактор МФ усиливает пролиферацию ФБ, ГМК и сосудистого эндотелия. Активация МФ путем обработки их частицами латекса, бактериальным мукполисахаридом или форболмиристатацетатом резко повышает их ростстимулирующую активность [18]. Трансформация МФ в пенистые клетки связана с наличием у них как специализированных рецепторов к ЛПНП, так и «мусорных» (частицы ЛПНП, поврежденные ферментами и активными формами кислорода (АФК) в стенке сосуда, поступают в МФ через посредство скэвенджер-рецепторов). Специализированные рецепторы к ЛПНП выявлены у МФ, образовавшихся из МЦ человека через 24 ч их культивирования *in vitro*. При контакте с ЛПНП рецепторы быстро насыщались, а синтез ХС в МФ после первоначального усиления тормозился [21].

Активированный МФ становится своего рода центром притяжения все новых и новых порций МЦ и ЛФ из крови. Это происходит благодаря тому, что МФ секретируют факторы, усиливающие моноцитопоз в костном мозге, и «улавливающие» ЛФ из протекающей крови. В среду, где находится активированный МФ, он секретирует лизосомальные протеазы, в том числе эластазу и коллагеназу. Образующиеся при расщеплении коллагена продукты оказывают сильное хемотаксическое действие на МЦ. Под влиянием фрагментов коллагена в очаг повреждения «рекрутируются» новые порции МЦ/МФ [20] и тем самым поддерживается воспаление. После гибели МФ/пенистых клеток АФК, выделившиеся из них, потенцируют оксидантное повреждение тканей в очаге воспаления. После сосредоточения критической массы МФ начинаются фибропластические реакции, образование коллагеновых структур. Флогенные и репарирующие функции МФ в очаге воспаления тесно

взаимосвязаны [17]. МФ выделяют фактор, усиливающий синтез компонентов СТ ГМК и ФБ. Они также секретируют вещества, потенцирующие ответы ЛФ [16], вырабатывают факторы, активирующие как Т-, так и В-клетки. МФ являются главным источником фактора, стимулирующего формирование грануло- и моноцитарно-макрофагальных колоний *in vitro* [19]. Они скапливаются в большом количестве в тех местах, где происходит интенсивный клеточный распад и ремоделирование ткани, то есть в очагах воспаления.

Какую роль играют лимфоциты в развитии гранулематоза?

Выделяя фактор торможения миграции, они способствуют накоплению в гранулемах МФ. Этот фактор обездвиживает МФ в очаге воспаления, активирует их к фагоцитозу [12].

Какова роль простагландинов в АТ-воспалении?

В нормальном неповрежденном сосудистом эндотелии простаглицлисинтетаза превращает эндоперекись PGG_2 в простаглицлин PGG_2 , расширяющий сосуды и подавляющий агрегацию тромбоцитов. При некрозе бляшек/гранулем, повреждении покровов и покрывающего их эндотелия часть эндоперекиси превращается в A_2 -тромбоксан, вызывающий агрегацию тромбоцитов, тромбоз и спазм сосудов. Эндоперекись PGG_2 под действием циклооксигеназы образуется также в агрегированных тромбоцитах. Под действием тромбоксансинтетазы, содержащейся в микросомальной фракции тромбоцитов, PGG_2 превращается в A_2 -тромбоксан. Источником простаглицлинов являются ФЛ клеточных мембран, из которых А-фосфолипаза освобождает предшественников простаглицлинов. Простаглицлины PGE_2 и PGI_2 продуцируются не только эндотелием, но и МФ, которые тем самым участвуют в процессе регуляции воспалительной реакции за счет воздействия на тонус сосудов [12].

Почему АТ-воспаление имеет хронический характер?

К местным причинам хронизации воспаления относят образования, постоянно травмирующие ткани, в том числе инородные тела, нарастающее отложение кристаллов солей и др. [3]. В данном случае таким инородным телом является внеклеточный ХС. К воспалению и его хронизации при АТ приводит первичная (генетическая), свойственная всей человеческой популяции, незавершенность макрофагального фагоцитоза ХС. В таких случаях МФ выполняют защитную функцию другим способом: окружают неперевариваемые частицы и образуют клеточные скопления — узелки или гранулемы. Основной клеткой при образовании и прогрессивном развитии атеросклеротических гранул является МФ.

Каковы основные условия образования АТ-гранул?

К ним относятся: 1) невозможность удаления повреждающего агента (внеклеточного ХС) с помощью МФ; 2) активация МФ и накопление их во-

круг этого повреждающего агента. Образование АТ-гранулем — способ элиминации внеклеточного ХС, который невозможно удалить с помощью фагоцитоза. Морфогенез АТ-гранулем состоит из стадий: 1) накопления МЦ в зоне повреждения СТ интимы внеклеточным ХС; 2) созревания МЦ, трансформации их в МФ и образования макрофагальных гранулем (простых гранулем, или фагоцитом). В АТ-гранулемах не образуются эпителиоидные и гигантские клетки (это характерно для реакций гиперчувствительности замедленного типа). МФ поглощают внеклеточный ХС, но не в состоянии переварить его. Это вызывает их активацию, генерацию АФК, провоспалительных цитокинов, повреждающих СТ интимы. МФ/пенистые клетки погибают, а частицы ХС снова оказываются во внеклеточном пространстве и вызывают новый цикл изменений. Патологическая анатомия АТ характеризуется узловым и диффузным склерозом. В узелках/гранулемах накапливается коллаген, они гиалинизируются, сливаются в конгломераты. В центре конгломератов возникают очаги жировых некрозов. Подобный процесс можно наблюдать, например, при силикозе, антракозе и других легочных гранулематозах.

Как устроены АТ-гранулемы?

Они имеют классическое строение гранулем [10, 13], представляют собой компактное скопление МФ, которое сопровождается рядом дополнительных признаков: 1) инфильтрацией другими клетками — Т-лимфоцитами (Т-ЛФ), НФ; 2) наличием ГМК, ФБ, развитием склероза и 3) деструктивных изменений и некроза. Согласно определению W.L. Epstein [14], гранулемы инородных тел являются неиммунной реакцией мононуклеарных фагоцитов на нерастворимый эндогенный или экзогенный стимул. Атерома/гранулема располагается во внутренней оболочке артерии, но нередко она значительно погружена в среднюю оболочку. При ее разрезе мы выявляем липидный центр (составляющий основную массу гранулемы), нередко некротизированный, состоящий из свободного ХС, ЭХС, кристаллов, пенистых клеток и их остатков, белков плазменного происхождения, извести. Вокруг ядра (под покрывкой и по бокам) располагаются МФ, ГМК, Т-ЛФ, пенистые клетки (МФ и ГМК). Соединительнотканная покрывка содержит протеогликаны, коллагеновые и эластические волокна, ГМК, МФ, лейкоциты. Под покрывкой и по бокам от нее располагаются МФ, ГМК, Т-лимфоциты. Старые фиброзные гранулемы построены из ГМК и фиброзной ткани, наблюдаются рубцы, деформирующие стенку артерии.

Сколько содержится в атеромах-гранулемах ХС?

Липиды, в основном ХС, составляют в них 25–45% объема, остальная часть представлена фиброзной тканью [11].

Почему снижение уровня содержания ХС в плазме крови не приводит к быстрому и значительному снижению его содержания в бляшках/гранулемах?

По той причине, что большая часть ХС находится в кристаллическом состоянии главным образом вне клеток, легче подвергается мобилизации эстерифицированный ХС, находящийся в пенистых клетках [11].

Какова функция грануляционной ткани при АТ-гранулематозе?

Грануляционная ткань — это особая, богатая сосудами, молодая СТ, образующаяся в том числе и вокруг инородных тел. Ее основная функция защитная: инкапсуляция инородных тел — в данном случае депозитов липидов, содержащих ХС. Неоангиогенез (рост микрососудов) в грануляционной ткани АТ-гранулем осуществляется синхронно с миграцией ГМК, пролиферацией их и ФБ. При этом фактор роста сосудов секретируют МФ.

Какой медиатор гранулематоза считают главным? Возможно ли применение при АТ биологической терапии?

В отдельных случаях при АТ биологическая терапия может быть целесообразной. Она должна быть направлена прежде всего против фактора некроза опухоли- α , поскольку известно, что антитела к нему в эксперименте ингибируют образование гранулем [10]. Но эффективность такой терапии будет временной, поэтому основные усилия следует направить на поиск средств, уменьшающих количество неметаболизируемого внеклеточного ХС в стенках артерий.

Как следует относиться к классификации атеросклеротических поражений по Х. Стэри?

В этой классификации представлена динамика процесса атерогенеза в организме человека [5]. К I типу атеросклеротических поражений Х. Стэри отнес появление в эндотелии отдельных пенистых клеток макрофагального происхождения. Для II типа характерно преимущественное внутриклеточное депонирование липидов в пенистых клетках макрофагального и гладкомышечного генеза в виде липидных полосок. III тип представляет собой переходные поражения, отличающиеся от II типа тем, что они уже имеют некоторое количество внеклеточных липидных депозитов, окружающих СТ. Начиная с III стадии наблюдается постепенное скопление внеклеточных липидов, в которых преобладает свободный ХС и ЭХС. К IV типу отнесены сформированные бляшки/гранулемы, имеющие ядро, состоящее из внеклеточных липидов (преимущественно ХС). К V типу относятся фиброатеромы/гранулемы, имеющие фиброзную капсулу, растущие за счет синтеза СТ пролиферирующими ГМК. На V стадии уже имеется сформированная в результате продуктивного воспаления фиброзная оболочка («покрывка»), укрывающая липидное ядро. При этом в одной фиброгранулеме может быть несколько ядер и «крышек». В фиброгранулеме преобладают МФ/пенистые клетки или же фиброзные изменения. По периферии фиброгранулем наблюдается процесс неоваскуляризации. Дальнейшая стадия (VI тип по Х. Стэри) — это появление осложненных поражений:

изъязвления гранулем с наслаивающимся тромбозом, тромбэмболиями, окклюзиями сосудов, разрывов новообразованных сосудов в гранулемах, кровоизлияний в гранулемы, кровотечений, развития аневризм при поражении средней оболочки, кальцификации.

Эта классификация несколько противоречит результатам исследований академика Н.Н. Аничкова [1] и других патологов. Согласно классификации Х. Стэри получается, что основным двигателем атерогенеза на ранних этапах являются пенистые клетки, распад которых приводит к возникновению липидных очагов в интиме. В действительности это не так. 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 [1]. Несколько позже наблюдаются обширные диффузные мелкокапельные скопления липоидов в промежутках между структурными элементами стенки артерий. И вот на этом этапе липиды (ЭХС) активно поглощаются МФ, превращающимися в ксантомные (или пенистые) клетки. В скоплениях они некротизируются с образованием свободных липидных масс. *Главную роль в накоплении липидов в интиме играет инфильтрация ее частицами ЛПНП с их распадом и высвобождением ХС.* По словам Н.Н. Аничкова, пенистые клетки в накоплении внеклеточных липидов играют второстепенную роль [1].

Следует также отметить, что в отличие от классификации Х. Стэри, Ю.М. Лопухин и А.Н. Климов [6, 7] выявляли признаки, характерные для воспаления, уже на этапе липидных полосок. Достоинством классификации Х. Стэри является то, что в ней представлена поэтапность (или стадийность) АТ-поражений. Для того чтобы происходила такая последовательная динамическая трансформация морфологических поражений, необходимо продолжение инфильтрации стенки сосуда частицами ЛПНП. При нормализации липидного обмена этот процесс может быть заторможен и даже обращен вспять (в основном на этапе до появления значительных депозитов внеклеточного ХС или их малом количестве).

В какие периоды жизни человека преобладают вышепредставленные типы атеросклеротических поражений?

Ранние поражения (липидные пятна) отмечают с начала первой декады жизни человека. Липидные полоски (без больших скоплений внеклеточных липидов) очень часто выявляют у людей молодого возраста и даже детей, но достигают яркой выраженности во 2–3-й декаде жизни. Часть этих поражений переходит в атеромы, остальные персистируют и даже подвергаются обратному развитию. Переходные поражения (промежуточный III тип по Х. Стэри), атеромы/гранулемы (атероматозный IV тип), фиброатеромы/гранулемы (фиброатероматозный V тип) относят к глубоким поздним поражениям. Морфологические проявления III типа появляются в 3-й декаде жизни, IV тип

формируется, начиная с 3-й декады, а поражения V типа имеют место в сосудах, начиная с 4-го десятилетия жизни [5]. Такая динамическая смена типов поражения ускоряется при наличии дислипидопротеинемии.

Почему хроническое АТ-воспаление протекает столь вяло, медленно? Можно ли этот процесс причислить к «медленно текущим фиброзам»?

Обычно вялое течение при хроническом воспалении наблюдается в случае недостаточной интенсивности иммунного ответа и регенерации. Но АТ-гранулематозное воспаление является неиммунным, и, возможно, в этом и состоит основная причина медленного и неинтенсивного его развития. Не наблюдается при АТ и фаза начального острого периода воспаления. Это изначально хроническое персистирующее вялотекущее воспаление. Персистирующим оно является по причине неразрушимости молекулы ХС и продолжющегося его поступления в очаги липидов в составе новых порций ЛПНП. Хроническому течению АТ-воспаления способствует не только неразрушимость его триггера, но и локализация в стенке сосуда, продолжающееся поступление в нее ЛПНП и миграция во внутреннюю оболочку сосудов МЦ. По перечисленным причинам оно длительно подерживается.

Для АТ, как и других неинфекционных хронических воспалительных гранулематозных болезней (например пневмокониозов, аллергических интерстициальных альвеолитов), характерно выраженное развитие СТ. АТ и указанные заболевания относятся к ряду длительных патологических процессов с участием активных МФ и исходом в склероз. Первичная причина АТ — слабо патогенна, но не разрушаема *in vivo*. Патологическая реакция, вызванная ею, протекает очень медленно и неопределенно. Благодаря обволакиванию СТ депозиты ХС в итоге практически выключаются из организма. С полным правом АТ можно причислить к *медленно текущим фиброзам*. Как утверждают А. Поликар и А. Колле [9], хронические воспаления могут находиться на грани нормы и патологии («a minima»).

ВЫВОДЫ

Среди множества публикаций по проблеме АТ имеются ошибочные, на наш взгляд, представления. Наиболее широко распространенными из них являются убежденность авторов ряда публикаций, а также широкой врачебной общественности в том, что ключевую роль в атерогенезе играют пенистые клетки. В реальности, как показал Н.Н. Аничков [1], уже на ранней стадии экспериментального АТ микроскопически в промежуточном веществе стенки аорты между внутренней эластической мембраной и слоем эндотелия наблюдается диффузное скопление липидов. И только затем появляются МФ, накапливающие ЭХС и превращающиеся в ксантомные (пенистые) клетки. Эти клетки отражают несостоятельную по-

пытку МФ убрать из интимы инородные для нее тела (что не удается из-за незавершенного фагоцитоза МФ ХС), накапливающиеся в результате инфильтрации ее частицами ЛПНП. Таким образом, липиды приносятся в стенку артерий с кровью и откладываются во внутренней оболочке, а последующее появление и скопление пенистых клеток носит вторичный характер. Такой же вторичный характер имеет и развивающееся гранулематозное воспаление вокруг депозитов липидов, содержащих ХС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Аничков Н.Н.** (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. Медгиз, Москва, Ленинград, 350 с.
2. **Бабаев В.Р., Сироткин В.Н., Тарарак Э.М.** (1988) Динамика накопления липидов в стенке аорты человека при атеросклерозе. Архив патологии, 1(L): 35–39.
3. **Давыдовский И.В.** (1958) Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 2, Медгиз, Москва, 689 с.
4. **Доббинс Р.Л., Коули М.А., Фостер Д.У.** (2008) Обмен глюкозы и белка. В кн.: Физиология эндокринной системы. Под ред. Д. Гриффина, С. Охеды. БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, 454–490.
5. **Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.** (2001) Основы патохимии. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 688 с.
6. **Климов А.Н.** (1987) Атеросклероз. В кн.: Превентивная кардиология: Руководство. Под ред. Г.И. Косицкого. Медицина, Москва, 512 с.
7. **Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.** (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
8. **Маянский А.Н., Маянский Д.Н.** (1983) Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Наука, Новосибирск, 254 с.
9. **Поликар А., Колле А.** (1966) Физиология нормальной и патологической соединительной ткани. Наука, Новосибирск, 269 с.
10. **Струков А.И., Кауфман О.Я.** (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
11. **Томпсон Г.Р.** (1991) Руководство по гиперлипидемии. MSD, 255 с.
12. **Хорст А.** (1982) Молекулярные основы патогенеза болезней. Медицина, Москва, 456 с.
13. **Adams D.O.** (1983) The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma. Ed. H. Joachim. New York, p. 1–20.
14. **Epstein W.L.** (1980) Foreign body granulomas. Basic and clinical aspects granulomatous diseases. Ed. D.L. Boros, T. Yochida. New York, p. 133–148.
15. **Gerrity R.G.** (1981) The role of the monocyte in atherogenesis. Amer. J. Pathol., 103: 181–200.
16. **Hoffman M., Dutton R.W.** (1971) Immune response restoration with macrophage culture supernatants. Science, 172: 1047–1048.

17. **Leibovich S.J., Ross R.** (1976) A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts *in vitro*. Am. J. Pathol., 84: 501–513.
18. **Martin B.M., Gimbrone M.A., Unanue E.R., Cotran R.S.** (1981) Stimulation of nonlymphoid mesenchymal cell proliferation by a macrophage-derived growth factor. J. Immunol., 125: 1510–1515.
19. **Moore M.** (1976) Regulatory role of macrophages in haemopoiesis. J. RES, 20: 89–91.
20. **Postlethwaite A.E., Kang A.H.** (1976) Collagen and collagen peptide induced chemotaxis of human blood monocytes. J. Exp. Med., 143: 1299–1311.
21. **Traber M.G., Kayden H.J.** (1980) Low density lipoprotein receptor activity in human monocyte-derived macrophages and its relation to atheromatous lesions. Proc. Natl. Acad. Sci., 77: 5466–5470.
22. **Weissmann G., Zurier R.B., Spieler P.J.** (1971) Mechanisms of lysosomal enzyme release from leukocytes exposed to immune complexes and other particulates. J. Exp. Med., 134: 149–165.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ З ПРОБЛЕМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ. ЧАСТИНА 3

**В.К. Казимирко, І.О. Демковець,
Д.Г. Гурковська**

Резюме. У роботі у вигляді запитань та відповідей на них наведено інформацію щодо характеристики атеросклерозу як гранулематозу навколо ендогенних чужорідних тіл — депозитів позаклітинного холестерину в інтимі артерій.

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

ACTUAL QUESTIONS ABOUT THE PROBLEM OF ATHEROSCLEROSIS. PART 3

**V.K. Kazymyrko, I.O. Demkovets,
D.G. Hurkovska**

Summary. In the work in the form of questions and answers there is given information on the characteristics of atherosclerosis as granulomatosis around endogenous foreign bodies — deposits of non-occlusive cholesterol in intima of arteries.

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

Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9
Національна медичинська
академія послідиального освіти
імені П.Л. Шупика