

Современные представления о патогенезе атеросклероза

В.С.Гуревич

Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена; кафедра кардиологии факультета последипломного образования Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Клиническая больница №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА Минсоцздрава

Введение

Связанная с атеросклерозом сердечно-сосудистая патология с середины XX века стала одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения и приобрела характер эпидемии. В результате сформировался эпидемиологический подход к изучению этой группы заболеваний, что привело к разработке принципиально новых методов их профилактики и лечения. Многочисленные эпидемиологические и популяционные исследования, проведенные в течение последнего полувека, вполне справедливо концентрировались на изучении факторов риска атеросклероза и его клинических осложнений, в первую очередь ишемической болезни сердца [1–3]. Вместе с тем для создания сбалансированной системы популяционного мониторинга доклинических форм атеросклероза и эффективного лечения его клинических проявлений с помощью новых высокоэффективных антиатеросклеротических лекарственных препаратов необходимо также и активное использование накопленных за многие десятилетия результатов фундаментальных исследований патогенеза этого системного заболевания. Базовые сведения о патогенезе атеросклероза, которые могут быть полезны для практических врачей, кратко изложены в настоящей статье.

Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки – интима, медиа, адвентиция и отделяющие медию от других оболочек внутренняя и наружная эластические мембраны. Интима здорового сосуда представляет собой выстилку внутренней поверхности сосуда, состоящую из одного слоя эндотелиальных клеток [4]. Поверхность здорового эндотелия обладает антитромбогенными и антиадгезивными свойствами. Этот клеточный слой функционирует как полупроницаемая мембрана, синтезируя и секретируя ряд регуляторных соединений, обеспечивающих нормальное состояние других сосудистых тканей. Медиа – это слой гладкомышечных клеток с экстраклеточным матриксом. Сокращение и расслабление этого слоя изменяют просвет

сосуда в ответ на действие различных системных и локальных вазоактивных соединений, регулирующих сосудистый тонус, скорость кровотока и кровяное давление. Основными эффекторами этой функции сосудистой стенки являются некоторые простагландины, эндотелин и оксид азота [5].

На этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур [6]. Причинами этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку пульсовой волны при артериальной гипертензии, экзогенных и эндогенных химических факторов, в частности метаболитов табачного дыма, катехоламинов, продуктов перекисного окисления и гликозилирования. Важными факторами первичного повреждения эндотелия являются бактериальная и вирусная инфекции и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции [7–9]. Под действием первичного повреждения эндотелий экспрессирует цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, γ -интерферон), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный фактор, интерлейкин-8) и некоторые факторы роста (фактор роста тромбоцитарного происхождения, основной фактор роста фибробластов и др.) [10, 11]. К участкам эндотелия с повышенной адгезивностью прикрепляются моноциты и Т-лимфоциты, которые мигрируют в субэндотелиальное пространство. Моноциты дифференцируются в макрофаги, которые захватывают модифицированные в результате перекисного окисления липопротеиды низкой плотности (ок-ЛПНП), и трансформируются в конечном итоге в пенистые клетки, составляющие основу так называемых липидных полосок – начальной фазы атеросклеротического поражения сосуда [12–14]. Ок-ЛПНП инициируют локальную воспалительную реакцию, сопровождающуюся гибелью эндотелиальных клеток и вызывающую дисфункцию эндотелия. Модифицированные ок-ЛПНП приобретают свойства аутоантигенов и стимулируют аутоиммунные реакции, проявляющиеся на клеточном и гуморальном уровнях. Кроме того, ок-ЛПНП модифицируют реакцию сосудистой стенки на ангиотензин II. Это приводит к нарушению вазодилатации и индуцирует протромботическое состояние, активируя тромбоциты и запуская каскад факторов коагуляции плазмы крови [15–18].

На следующих этапах патогенеза атеросклероза происходит миграция гладкомышечных клеток в интиму и их трансформация в фибробластоподобные клетки с частичной или полной потерей сократительных свойств. Вместе с коллагеновыми и эластическими волокнами они отграничивают липидное ядро от других тканей и формируют "покрышку" стабильной атеросклеротической бляшки, отделенную от кровотока эндотелием (рис. 1, б). Неустойчивое (ранимое) состояние атеросклеротических бляшек имеет место в результате истончения покрышки из-за прогрессирования воспалительного процесса, увеличения ее внутреннего напряжения за счет роста липидного ядра и наружного напряжения за счет действия пульсовой волны, а иногда вследствие резкой вазодилатации. Основной причиной клинических осложнений атеросклероза является дестабилизация ранимой бляшки, заключающаяся в нарушении целостности ее покрышки и формировании тромба (рис. 1, в) [19–21].

Морфологически атеросклеротическое поражение сосудистой стенки разделяется на 6 стадий (типов) [23]. При начальном повреждении (тип I) обнаруживаются повышенное число макрофагов и рассеянные пенистые клетки. Эти изменения нередко определяются в младенческом возрасте и обычно более заметны в местах так называемого адаптивного утолщения интимы, подвергающихся более интенсивному механическому воздействию. Повреждения типа II (липидные полоски) являются сочетанием отложений пенистых клеток и нагруженных липидами гладкомышечных клеток. Тип III – промежуточный между типом II и IV. В добавление к клеткам, нагруженным липидами, как при типе II, повреждения сосудистой стенки типа III содержат рассеянные внеклеточные липидные

вкрапления и нарушения целостности интимы. Эти образования являются ближайшим предшественником более крупных экстраклеточных включений, сливающихся в большое липидное ядро атеросклеротического повреждения IV типа, – собственно атеромой, которой часто сопутствует клиническая симптоматика. Начиная с четвертой декады жизни атеросклеротические образования, имеющие липидное ядро, могут также содержать толстые слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа) и/или трещины, гематомы и внутренние тромбы (VI тип). Некоторые повреждения V типа сильно кальцифицированы (тип Vb), а некоторые состоят преимущественно из фиброзной соединительной ткани – тип Vc. Повреждения VI типа также могут подразделяться на подтипы – VIa при наличии трещины, VIb – при геморрагии и VIc – при развитии тромба. Комбинацию всех указанных признаков патологии рассматривают как повреждение типа VIabc.

Формирование тромба в месте нарушения целостности атеросклеротической бляшки получило название атеротромбоза [24–27]. Ведущую роль в этом процессе играют тромбоциты, которые на начальных этапах атеротромбоза составляют основу так называемого тромбоцитарного тромба, структура и организация которого зависят от вида повреждения бляшки. Нарушения целостности покрышки атеросклеротической бляшки могут иметь вид надрыва, щели или эрозии, а сам тромб может быть окклюзивным или неокклюзивным (рис. 2). Окклюзивный тромб под действием эндогенных факторов или в результате лечения может подвергаться реканализации. Неокклюзивные тромбоцитарные тромбы в результате лечения или спонтанно могут подвергаться обратному развитию. Этот процесс может стать рецидивирующим. При морфологическом исследовании коронарных тромбов часто обнаруживаются следы неоднократных геморрагий и многослойность тромба. На более поздних этапах атеротромбоза тромбы пронизываются и укрепляются волокнами фибрина, их обратное развитие менее вероятно, однако просвет сосуда и в этом случае может увеличиваться, если степень ретракции содержащей фибрин "головки" тромба превалирует над скоростью формирования тромбоцитарного "хвоста" тромба. Тромбоциты и на ранних стадиях атерогенеза играют важную роль в качестве клеточных элементов, активирующих хемоаттрактивные и пролиферативные реакции сосудистой стенки, однако их патогенетическое значение на этапе атеротромбоза при появлении клинической симптоматики, являющейся следствием недостатка кровоснабжения миокарда, становится ведущим. Несмотря на то что атеросклеротические бляшки не образуются в артериолах, кровоснабжение микрососудистого ложа миокарда или мозговой ткани может нарушаться из-за продукции микроэмболов при нарушении целостности атеросклеротических бляшек в сосудах среднего калибра в результате различных инвазивных процедур, например катетеризации или ангиопластики, а также активации локального внутрисосудистого воспаления любого, в том числе инфекционного, генеза, сопровождающейся прогрессированием атеросклероза.

На первых этапах созревания атеросклеротические бляшки содержат большое количество липидов и имеют сравнительно тонкую соединительнотканную капсулу. Это так называемые ранимые, или желтые бляшки, их называют иногда незрелыми, или неконсолидированными (рис. 1, а). Они занимают небольшую часть окружности сосуда и не вызывают его гемодинамически значимого сужения. Фиброзная покрышка таких бляшек может быть повреждена в результате воздействия гемодинамических факторов или под влиянием протеиназ, вырабатываемых макрофагами и тучными клетками, находящимися на периферии бляшки. Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту липидного ядра бляшки с тромбоцитами и формированию тромба. Кроме того, гладкомышечные клетки, находящиеся в зоне формирования незрелой бляшки и не утратившие способности к сокращению, реагируют спазмом артерии на воздействие выделяемых тромбоцитами вазоактивных соединений [28–31].

На более поздних этапах развития атеросклеротические бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную капсулу и

относительно небольшое липидное ядро. Эти бляшки называют зрелыми, или белыми, так как при макроскопическом исследовании или при ангиоскопии в отличие от желтых липидное ядро белых бляшек не просвечивает сквозь капсулу. Они отличаются выраженной гипертрофией гладкомышечного слоя, обычно расположены концентрически и вызывают гемодинамически значимое сужение сосуда. Наличие этих бляшек характерно для больных с медленно прогрессирующим стенозирующим атеросклерозом, их разрывы менее вероятны [32, 33].

Клиническая картина атеросклероза зависит от его локализации и характера поражения артерии [34–37]. Так, коронарный атеросклероз – ведущая причина стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Атеросклероз церебральных артерий приводит к транзиторным ишемическим атакам и инсульту. Атеросклероз периферических артерий – причина перемежающейся хромоты и гангрены нижних конечностей. Атеросклероз нередко поражает артерии брыжейки, а также почечные артерии, приводя к симптоматической реноваскулярной артериальной гипертензии.

Для атеросклероза характерно очаговое поражение артерии. Так, в артериях сердца наиболее частая локализация процесса – проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, в сонных артериях – их бифуркация. В то же время в некоторых артериях, например внутренней грудной, атеросклероз практически не встречается. Расположение атеросклеротических поражений зависит в основном от неблагоприятных локальных гемодинамических условий и в определенной степени, от генетически детерминированных анатомических особенностей.

Известно, что течение атеросклероза носит волнообразный характер. Его первые проявления в виде липидных пятен и полосок находят уже в артериях новорожденных. В дальнейшем скорость роста атеросклеротических бляшек непостоянна и периоды относительного покоя сменяются периодами быстрого прогрессирования. Иногда заболевание характеризуется многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть. В других случаях течение болезни может приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся хромоты и др.

Важное патогенетическое значение имеет динамика морфологической перестройки артерий в процессе атерогенеза. На ранних этапах атеросклеротическая бляшка обычно растет в сторону, противоположную просвету сосуда, не препятствуя кровотоку. За счет перестройки гладкомышечного слоя и эластических мембран происходит компенсация просвета сосуда, который начинает уменьшаться, когда бляшка занимает более 40% от площади внутренней эластической мембраны. Небольшие стенозы артерий, как правило, не приводят к нарушениям гемодинамики. Клинические симптомы появляются в виде стабильной стенокардии напряжения или перемежающейся хромоты, когда степень стеноза достигает 80% и более. В ряде случаев даже полная окклюзия коронарной артерии не обязательно приводит к инфаркту, так как предшествующая хроническая ишемия приводит к открытию коллатералей, обеспечивающих кровоснабжение пораженной зоны миокарда [38, 39].

Рис. 1. Этапы патогенеза атеросклеротической бляшки.

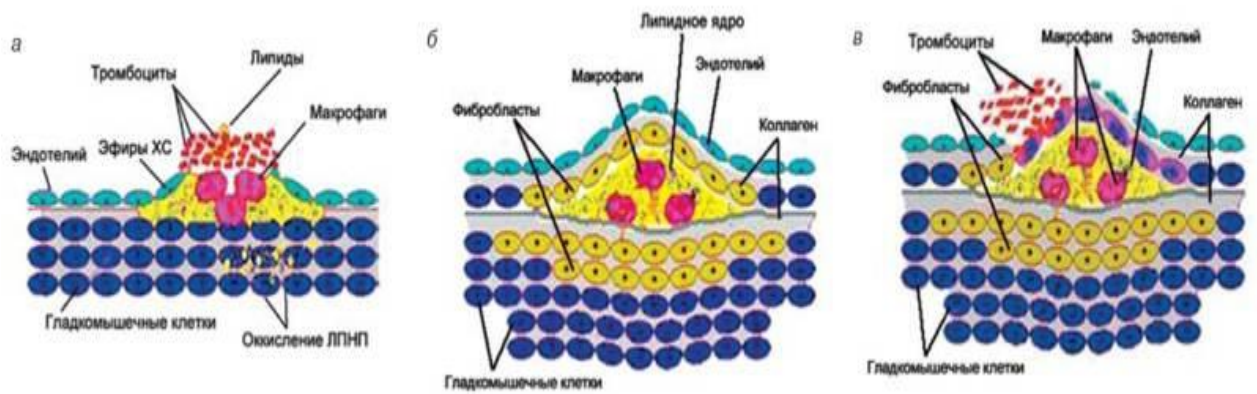


Рис. 2. Схема развития атеротромбоза.



Известно, что к развитию острых коронарных событий нередко приводят бляшки, не создающие выраженных стенозов и, как правило, невидимые при рентгеноконтрастной ангиографии. По данным патологоанатомических исследований, выполненных у умерших от инфаркта, нарушение коронарного кровотока в большинстве случаев связано с серьезным повреждением эндотелия, изъязвлением или разрывом бляшки и тромбозом артерии. В случаях когда тромб не полностью перекрывает просвет сосуда, развивается нестабильная стенокардия либо транзиторные ишемические нарушения кровоснабжения головного мозга.

Показано, что склонность атеросклеротических бляшек к разрывам неодинакова. Изучение бляшек, приведших к инфаркту миокарда, выявило ряд особенностей – наличие тонкой фиброзной покрышки, крупного липидного ядра, высокого содержания макрофагов. Такие бляшки, как указывалось выше, называют нестабильными, легкоранимыми, или бляшками-кандидатами. В месте их разрыва находят большое количество макрофагов и Т-лимфоцитов, но мало гладкомышечных клеток. Большую роль в регуляции прочности атеросклеротической бляшки играют медиаторы воспаления. Так, γ -интерферон, выделяемый Т-лимфоцитами и стимулирующий экспрессию антигена HLA-DR, подавляет деление гладкомышечных клеток и синтез ими коллагена. Ряд цитокинов (фактор некроза опухолей α и интерлейкин-1), а также γ -интерферон стимулируют синтез протеаз, разрушающих межклеточное вещество фиброзной покрышки. Таким образом,

цитокины нарушают синтез и ускоряют распад коллагена, что облегчает разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. С другой стороны, бляшки с большим количеством межклеточного вещества, толстой фиброзной покрышкой и небольшим липидным ядром (стабильные бляшки), как правило, не разрываются и не ведут к тромбозу. Течение заболевания в таких случаях носит стабильный или даже бессимптомный характер, больные нередко умирают от других причин, а атеросклеротические поражения сосудов находят лишь на аутопсии [34, 35, 40].

Заключение

Современные представления о патогенезе атеросклероза позволяют сформулировать общее представление о нем в следующем виде: "Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда".

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что постоянно накапливаются новые знания об атеросклерозе. Их значимость для понимания механизмов атерогенеза и особенно для разработки новых подходов к эффективной антиатерогенной терапии будет определяться в основном тем, насколько адекватно они встраиваются в фундаментальную теорию патогенеза атеросклероза, сложившуюся к настоящему времени.

Литература

1. Климов А.Н. Атеросклероз. В кн.: Косицкий Г.И. (ред.) *Профилактическая кардиология*. М.: Медицина, 1987; с. 239–316.
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
4. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Circulation* 1992; 85: 391–405. [Medline]
5. Dartsch PC, Bauriedel G, Schinko I et al. Cell constitution and characteristics of human atherosclerotic plaques selectively removed by percutaneous atherectomy. *Atherosclerosis* 1989; 80: 149–57.
6. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 840–56.
7. Jonasson L, Holm J, Skalli O et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131–8.
8. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM et al. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148: 335–40.
9. Gurevich VS. Influenza, autoimmunity and atherogenesis. *Autoimmun Rev* 2005; 4 (2): 101–5.
10. Stary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 (suppl. 1): 17–32.
11. Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele B. Human atherosclerosis, I: cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol* 1984; 114: 79–93.
12. Liptay MJ, Parks WC, Mecham RP et al. Neointimal macrophages colocalize with extracellular matrix gene expression in human atherosclerotic pulmonary arteries. *J Clin Invest* 1993; 91: 588–94.
13. Rosenfeld ME, Ross R. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 680–7.
14. Ball RY, Stowers EC, Burton JH et al. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45–54.
15. Erkkila FT, Narvanen O, Lehto S et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins and cardiolipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (1): 204–9.
16. George J, Harats D, Bakshi E et al. Anti-oxidized low density lipoprotein antibody determination as a predictor of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Immunol Lett* 1999; 68 (2–3): 263–6.
17. Holvoet P, Collen D. Oxidized lipoproteins in atherosclerosis and thrombosis. *FASEB J* 1994; 8 (15): 1279–84.
18. Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis* 1993; 100: 13–8.

19. Tammi M, Seppala PO, Lehtonen A, Mottonen M. Connective tissue components in normal and atherosclerotic human coronary arteries. *Atherosclerosis* 1978; 29: 191–4.
20. Levene CI, Poole JCF. The collagen content of normal and atherosclerotic human aortic intima. *Br J Exp Pathol* 1962; 43: 469–71.
21. Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl. E): 3–19.
22. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 1355–74.
23. Constantinides P. Plaque hemorrhages, their genesis and their role in supra-plaque thrombosis and atherogenesis. In: Glagov S, Newman WP, Schaffer SA, eds. *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*. New York: Springer-Verlag; 1990; 394–411.
24. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86(suppl. III): III-30–III-42.
25. Hofling B, Welsch U, Heimerl J et al. Analysis of atherectomy specimens. *Am J Cardiol* 1993; 72: 96E–107E.
26. Rosenschein U, Ellis SG, Haudenschild CC et al. Comparison of histopathologic coronary lesions obtained from directional atherectomy in stable angina versus acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1994; 73: 508–10.
27. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36–44.
28. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904–10.
29. Chandler AB, Pope JT. Arterial thrombosis in atherogenesis: a survey of the frequency of incorporation of thrombi into atherosclerotic plaques. In: Hautvast JGAJ, Hermus RJJ, Van der Haar F, eds. *Blood and Arterial Wall in Atherogenesis and Arterial Thrombosis*. IFMA Scientific Symposia No. 4. Leiden, Netherlands: EJ Brill 1975; 112–8.
30. Constantinides P. Plaque fissuring in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1966; 6: 1–17.
31. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363–73.
32. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E–20E.
33. Tracy RE, Devaney K, Kissling G. Characteristics of the plaque under a coronary thrombus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 405: 411–27.
34. Thomas AC, Davies MJ, Dilly S et al. Potential errors in the estimation of coronary arterial stenosis from clinical arteriography with reference to the shape of the coronary arterial lumen. *Br Heart J* 1986; 55: 129–39.
35. Johnson JM, Kennelly MM, Decesare D et al. Natural history of asymptomatic carotid plaque. *Arch Surg* 1985; 120: 1010–2.
36. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death—autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699–708.
37. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9: 1317–23.
38. Zarins CK, Weisenberg E, Kolettis G et al. Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg* 1988; 7: 386–94.
39. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA et al. The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979; 59: 1137–44.
40. Sary HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 (suppl. 1): 17–32.