

УДК 616.13-004.6-02-092

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

¹Доронин А.А., ¹Павлина В.А., ^{1,2}Сивакова Л.В., ¹Гуляева И.Л.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: doroninartem1515@mail.ru;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь

Атеросклероз – системный патологический процесс, на фоне которого формируются изменения внутренней оболочки артерий, сопровождающийся накоплением липидов. В статье приведены описания наиболее распространенных теорий возникновения атеросклеротических изменений сосудов, дана характеристика факторов риска, указаны основные механизмы развития этого процесса. Общепринятыми теориями развития атеросклероза являются инфильтрационная, теория «реакции на повреждение», гепатоцеллюлярная. Инфильтрационная теория связывает атеросклероз с гиперхолестеринемией, возникающей вследствие нарушения обмена холестерина или избытка его в пище. При этом происходит инфильтрация холестерина в стенку артерий. Теория «реакции на повреждение» предполагает нарушение способности эндотелия к полноценному функционированию на фоне хронической травматизации эндотелиоцитов. Гепатоцеллюлярная теория представляет атеросклероз следствием дислипидемии, возникающей на фоне нарушений функций печени. Существуют теории, которые вносят в свой вклад в развитие атеросклероза хотя бы частично. Так, лизосомальная гипотеза связывает развитие атеросклероза с недостаточностью лизосомальных гидролаз. Моноклональная теория предполагает, что атеросклероз является следствием нарушения контроля за пролиферацией гладкомышечных клеток стенки сосуда. В целом атеросклероз является полиэтиологическим процессом, при котором главный пусковой механизм выделить очень сложно.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез, теории атерогенеза, факторы риска, дислипидемия

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

¹Doronin A.A., ¹Pavlina V.A., ^{1,2}Sivakova L.V., ¹Gulyaeva I.L.

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm,
e-mail: doroninartem1515@mail.ru;

²Perm State University, Perm

Atherosclerosis is a systemic pathological process, against which changes in the inner lining of the arteries are formed, accompanied by the accumulation of lipids. The article contains descriptions of the most common theories of the occurrence of atherosclerotic changes in blood vessels, a description of risk factors, and the main mechanisms for the development of this process. The generally accepted theories of the development of atherosclerosis are the infiltration theory, the theory of “response to damage” and the hepatocellular theory. The infiltration theory links atherosclerosis with hypercholesterolemia, which occurs as a result of impaired cholesterol metabolism or its excess in food. In this case, cholesterol infiltrates the wall of the arteries. The theory of “response to damage” assumes a violation of the ability of the endothelium to fully function against the background of chronic traumatization of endotheliocytes. The hepatocellular theory presents atherosclerosis as a consequence of dyslipidemia that occurs against the background of impaired liver function. There are theories that contribute to the development of atherosclerosis, at least in part. Thus, the lysosomal hypothesis links the development of atherosclerosis with a deficiency of lysosomal hydrolases. The monoclonal theory suggests that atherosclerosis is the result of impaired control over the proliferation of smooth muscle cells in the vessel wall. In general, atherosclerosis is a polyetiological process, in which it is very difficult to single out the main trigger.

Keywords: atherosclerosis, pathogenesis, theories of atherogenesis, risk factors, dyslipoproteinemia

Заболевания сосудистой системы уже многие десятилетия занимают лидирующую позицию в структуре смертности большинства развитых стран. В России почти 31 млн человек страдает заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1, с. 57]. Одной из наиболее распространенных сердечно-сосудистых патологий является атеросклероз – системный патологический процесс, выражающийся в отложении атерогенных липопротеинов в интима сосудов, с дальнейшим развитием воспаления и клеточной

пролиферации, что в итоге приводит к образованию атеросклеротических бляшек и обтурации просвета сосуда. Данные процессы заканчиваются прогрессирующей ишемией органов и тканей с появлением в них склеротических и некротических изменений.

При этом поражаются в основном сосуда эластического типа (аорты, подвздошные артерии), а также крупные и средние артерии мышечного типа (коронарные, сонные, внутримозговые, артерии нижних конечностей) [2, с. 90]. Наибольшее клини-

ческое значение имеет закупорка артерий головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей, а также атеросклероз аорты [3].

Цель исследования: рассмотреть значимые факторы риска, актуальные вопросы патогенеза, теории развития атеросклероза, предполагающие определенный ведущий механизм.

Материал и методы исследования

Материал и методы исследования: по данной теме проанализированы научные литературные источники, в том числе из баз данных Scopus, Web of Science, PubMed.

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на то, что исследования патогенеза атеросклероза ведутся уже на протяжении многих лет, механизмы развития этой патологии требуют дальнейшего изучения. По причине того, что главный этиологический фактор атеросклероза определить не представляется возможным, для него принято определять ряд факторов риска. Среди наиболее значимых выделяют:

1) Возраст. Действительно присутствует определенная связь между возрастом и степенью выраженности атеросклеротического процесса – наиболее часто клинические проявления обнаруживаются у людей в возрасте 30 лет и более.

2) Пол. У мужчин риск атеросклероза развития атеросклероза выше примерно втрое, чем у женщин того же возраста при одинаковом уровне холестерина. Возможно, это связано с продукцией эстрогенов, которые проявляют антиатерогенные свойства.

3) Наследственность. Дефицит рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) препятствует утилизации их печенью и ведет к развитию наследственной гиперхолестеринемии. Раннее начало ишемической болезни сердца у близких родственников также является фактором риска атеросклероза.

4) Дислипидемия и гиперлипидемия. Повышение содержания в крови липопротеинов и нарушение соотношения между различными их фракциями (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП).

5) Артериальная гипертензия. Повышенное артериальное давление ведет к сдавлению *vasa vasorum* и препятствует оттоку липидов из интимы. Кроме того, гипертоническая болезнь ведет к развитию другого вида атеросклероза – гиалиноза сосудов, что ещё более усугубляет течение атеросклероза.

6) Курение. Под влиянием никотина увеличивается систолическое и диастолическое артериальное давление. Курение провоцирует усиление спазма сосудов, вызывает изменение обмена веществ, способствует увеличению в крови карбоксигемоглобина. Неблагоприятное воздействие оказывает не только никотин, но и различные соединения, входящие в состав сигаретного дыма.

7) Стресс. Данный фактор может быть главенствующим, даже при отсутствии в пище животных жиров. При стрессе происходит активация симпатoadренальной системы, что ведет к повышению концентрации катехоламинов. В результате усиливается мобилизация жирных кислот из депо. Избыток жирных кислот в крови приводит к тому, что значительная их часть затрачивается не на энергетические нужды, а на синтез липопротеинов.

8) Гормональные нарушения. При сахарном диабете и гипотиреозе нарушается метаболизм ацетил-КоА, который не окисляется в цикле трикарбоновых кислот, а идет на синтез холестерина.

Фактором риска атеросклероза также считается абдоминальное ожирение, маркером которого является окружность талии. Даже при нормальной массе тела возможно повышенное содержание жировой ткани в брюшной полости. Абдоминальное ожирение сопровождается дислипидемией и гиперлептинемией, что приводит к эндотелиальной дисфункции и раннему кардиоваскулярному ремоделированию.

Факторы риска атеросклероза не редко потенцируют друг друга, приводя к увеличению риска ишемической болезни сердца. Пожилой возраст, наследственные факторы, курение, сахарный диабет способствуют развитию гомоцистеинемии, на фоне которой усиливается повреждение эндотелия, повышается свертываемость крови. Таким образом, высокий уровень в крови гомоцистеина также способствует развитию атеросклероза.

Морфологически стадии атерогенеза можно кратко описать следующим образом: в начале процесса появляются липидные пятна и полоски на стенке крупных сосудов, после чего следует образование фиброзных бляшек с исходом либо в атерокальциноз, приводящий к приостановке роста бляшки, либо в атероматоз, в результате которого развиваются осложненные состояния (изъязвление бляшки, кровоизлияния в толщу бляшки, тромботические наложения на месте изъязвления с возможной обтурацией просвета сосуда).

Для более развёрнутого описания процесса развития атеросклероза необходимо уделить отдельное внимание гемодинамическому фактору.

В ряде современных исследований утолщение интимы сосудов, являющееся физиологической адаптацией к локальному уменьшению напряжения сдвига, рассматривается как весьма значимый фактор дальнейшего развития атеросклероза вследствие усиленной липидной инфильтрации в этих местах. Напряжение сдвига – это сила, которая действует на верхний слой ламинарно текущей жидкости и вызывает смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении действующей силы [4, с. 29].

При отсутствии патологии, действуя на эндотелиоциты, напряжение сдвига приводит к изменению их формы и вытягиванию в направлении кровотока, оказывая на сосуд протективное действие. Помимо этого, запускается синтез ряда вазоактивных веществ, которые также оказывают ангиопротективное действие (NO, простагландин и др.). Таким образом, умеренное повышение напряжения сдвига способствует ангиопротективному ответу эндотелия [4].

Высокие значения напряжения сдвига характерны для ламинарного тока. Для турбулентного же тока, напротив, характерна малая величина напряжения сдвига, поэтому вместо ангиопротективного эффекта такой кровоток, наоборот, стимулирует развитие патологического процесса – увеличение пролиферации, апоптоза, продукцию факторов коагуляции, агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции.

Таким образом, гемодинамический фактор обуславливает очаговый характер образования бляшек в местах утолщения интимы.

Неповрежденный эндотелий также является мощным антитромботическим и антиатерогенным фактором за счет своей барьерной функции, продукции вазоактивных веществ (простагландин, NO, активаторы плазминогена и пр). Дисфункция эндотелия является звеном патогенеза практически для всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Говоря о патогенезе развития атеросклероза, следует обратить внимание, что существует целый ряд теорий, описывающих предположительный ведущий механизм. К ним относятся:

1. Инфильтрационная теория. Рассматривает атеросклероз как прямое следствие гиперхолестеринемии, возникающей вследствие нарушения обмена холестерина или избытка его в пище. При этом происходит инфильтрация холестерина в стенку артерий. При этом существуют данные, что из всех

5 типов гиперлипопротеидемий, 70% приходится на долю IV (соответствует гипертриглицеридемии), 20% на II (соответствует смешанной гиперлипидемии) [5, с. 6]. Для них клинически наиболее характерно развитие ишемической болезни сердца вследствие атеросклероза коронарных артерий.

2. Теория «реакции на повреждение». Данная теория предполагает, что ввиду хронической травматизации эндотелиоцитов (в частности, при гиперхолестеринемии, гипертензии, в результате иммунологических реакций и пр.) нарушается способность эндотелия к полноценному функционированию с дальнейшим развитием повреждения подлежащих тканей сосуда циркулирующими в крови веществами [5, с. 4]. Накопление тромбоцитов и высвобождение тромбоцитарных гранул (особенно – тромбоцитарного фактора роста) в местах такого повреждения приводит к пролиферации гладкомышечных и соединительнотканых элементов, создавая в итоге основу для последующей инфильтрации сосудистой стенки липопротеинами. Кроме того, немаловажную роль играет инфильтрация стенки сосуда клетками моноцитарного ряда, так как трансформация поглощающих липопротеиновые массы макрофагов в пенные клетки является одним из ключевых этапов развития атеросклеротических изменений. Хронический же характер повреждения не позволяет патологическим изменениям подвергнуться обратному развитию.

3. Гепатоцеллюлярная гипотеза представляет атеросклероз следствием дислипидемии, возникающей на фоне нарушений функций печени (в частности, на фоне неалкогольной жировой болезни печени), а сам атеросклероз в рамках этой гипотезы образно именуется «болезнью гепатоцитов» [5, с. 5]. Несмотря на то, что дислипидемии считаются одним из ключевых факторов атерогенеза, существуют работы, в которых приводятся данные о том, что существенная часть случаев атеросклероза не вполне коррелирует с нарушением соотношения фракций липопротеинов (низкий ЛПВП, высокие ЛПНП и ЛПОНП). Приводятся данные, что у большинства пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей уровень холестерина соответствовал норме [6, с. 42]. Этот факт ещё раз подтверждает сложность и полиэтиологичность атеросклеротических изменений.

4. Моноклональная теория утверждает, что атеросклероз является следствием нарушения контроля за пролиферацией гладкомышечных клеток стенки сосуда [5, с. 7].

Соответственно, развитие процесса напоминает доброкачественный опухолевый рост.

5. Лизосомальная теория – атерогенез – следствие нарушения функции клеточных лизосом. Недостаточность лизосомальных гидролаз приводит к избыточному накоплению эфиров холестерина в клетке, особенно на фоне их избыточного поступления [5, с. 6].

6. Кавеолозависимая теория. В процессе эндотелиального транцитоза липопротеинов активное участие принимают кавеолы (локальные впячивания клеточной мембраны, образующиеся в результате полимеризации транцитозных белков кавеолинов) [4, с. 28]. Транцитоз является одной из ключевых функций кавеол. Его нарушения, такие как увеличение транцитоза ЛПНП (атерогенный путь) и уменьшение выведения холестерина с ЛПВП (антиатерогенный путь), приводят к развитию атеросклероза.

7. Эндотоксинавая теория. Исследования последних лет позволяют предположить возможность участия в процессах развития атеросклероза эндотоксина клеточной стенки бактерий, избыточному образованию которого способствуют дисбиотические изменения в кишечнике. В норме из толстого кишечника в кровоток попадает лишь небольшое количество кишечного липополисахарида (ЛПС), который инактивируется клетками ретикулоэндотелиальной системы. Однако при стрессе, различных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза, действии неблагоприятных экологических факторов проникновение ЛПС в системный кровоток увеличивается, а факторы антиэндотоксинавого иммунитета, напротив, истощаются [7].

Кроме того, существенное повышение ЛПС в крови регистрируется у лиц, в рационе которых преобладает жирная пища. Вероятно, это отчасти связано с участием липидного фактора в механизмах транспорта ЛПС из кишечника в кровь и способностью депонирования липофильной части ЛПС в жировой ткани. Также фактором избыточного поступления ЛПС является дистрофические изменения слизистой с повышением её проницаемости, которые наблюдаются, например, при длительном (более 20 дней) голодании [7].

Поступающий ЛПС может стать причиной так называемого ССВО (синдром системного воспалительного ответа), который может вносить существенный вклад в прогрессирование атеросклероза [7, с. 109].

8. Существенную роль в развитии атеросклероза играет хроническое воспаление, которое обуславливает явление

альтерации и пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосуда, а также активацию макрофагов интимы артерий. При воспалении и атеросклерозе в ответ на секрецию провоспалительных цитокинов гепатоциты усиленно синтезируют белки острой фазы, например, С-реактивный белок. И при воспалении, и при атеросклерозе адгезия моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия происходит при участии одних и тех же интегринов [8].

Важное значение в развитии атеросклероза имеет иммунный ответ с образованием аутоантител [9]. То есть, в основе атеросклероза может быть аутоиммунное воспаление в случае образования аутоиммунных комплексов «липопротеин + антитело». Эти комплексы образуются, когда в результате модификации и перекисного окисления липопротеинов низкой плотности или очень низкой плотности эти липопротеины приобретают аутоантигенные свойства. Под влиянием окислительной модификации усиливаются атерогенные свойства ЛПНП.

Выводы

Подводя итоги, можно сказать, что атеросклероз представляет собой полиэтиологический процесс. Невозможно выделить один пусковой механизм в его патогенезе, так как в развитии этого заболевания принимает участие множество факторов, каждый из которых при определенных обстоятельствах становится лидирующим. Постоянно проводятся исследования, раскрывающие новые факторы развития атеросклероза, дополняющие уже известные. Они позволяют повысить понимание атерогенеза и, соответственно, улучшить уже существующие или разработать новые методы лечения.

Наиболее важными теориями развития атеросклероза являются инфильтрационная, гепатоцеллюлярная, теория «реакции на повреждение» и ряд других. В патогенезе атеросклероза важное значение играют нарушение липидного обмена; дисфункция эндотелия, которая наблюдается при артериальной гипертензии, сахарном диабете, на фоне гиперхолестеринемии; наследственная предрасположенность; иммунные нарушения.

В профилактике атеросклероза ключевое значение принадлежит изменению образа жизни, направленное на снижение факторов риска этой патологии: отказ от курения, снижение избыточной массы тела, адекватная физическая нагрузка. Также в профилактике атеросклероза большую

роль играют нормализация артериального давления и липидного состава плазмы.

Список литературы

1. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 4. № 1. С. 56-63.
2. Жмеренецкий К.В., Ловрикова М.А. Атеросклероз: современные представления, принципы диагностики, подходы к лечению дислипидемий // Здравоохранение Дальнего Востока. 2015. №2. С. 90-97.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. №1. С. 48-56.
4. Парфенова Н.С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20. № 1. С. 23-36.
5. Лазебник Л.Б. Атеросклероз-болезнь гепатоцита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. №11. С. 3-8.
6. Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Влияние избыточной массы тела и дислипидемии как факторов риска развития атеросклероза у пациентов лечебно-профилактических учреждений Приволжского федерального округа // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2014. № 4(32). С. 36-45.
7. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 1. С. 106-116.
8. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59. № 3. С. 6-16.
9. Латфуллин И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики). Казань.: Изд-во Казанского университета, 2015. 144 с.