

ÁТЕРОСКЛЕРО́З

Abduraxmonova Farzona Muhibillo qizi
Shirinboyeva Jasmina Atxam qizi
Zayliyeva Farangiz Husan qizi
Toshbotirova Zuhra To‘lqin qizi

Абстрактный: *Атеросклероз (от греч. αθήρα — «кашица» + σκλήρωσις — «затвердевание»^[2]) — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в просвете сосудов. Отложения формируются в виде атероматозных (холестериновых) бляшек. Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки сосуда приводят к деформации и сужению просвета вплоть до обтурации (закупорки сосуда). Важно отличать атеросклероз от артериосклероза Менкеберга, другой формы склеротических поражений артерий, для которой характерно отложение солей кальция в средней оболочке артерий, диффузность поражения (отсутствие бляшек), развитие аневризм (а не закупорки) сосудов. Атеросклероз сосудов сердца ведёт к развитию ИБС.*

Ключевые слова: *Атеросклероз, закупорки, склероз, холестерина, ИБС.*

Эпидемиология

Видео с субтитрами

По данным ВОЗ первые две строчки в списке причин смертности населения нашей планеты занимают инфаркт и инсульт - сердечно-сосудистые заболевания, которые как правило являются следствием генерализованного атеросклероза^[3]. В Российской Федерации в 2020 году стандартизованный показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 48% всех смертей^[4].

Этиология

На данный момент единой теории возникновения данного заболевания нет. Выдвигаются следующие варианты, а также их сочетания:

- **теория липопротеидной инфильтрации** — первично накопление липопротеидов в сосудистой стенке,
- **теория дисфункции эндотелия** — первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов,
- **аутоиммунная** — первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки,
- **моноклональная** — первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток,
- **вирусная** — первично вирусное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.),
- **перекисная** — первично нарушение антиоксидантной системы,

- **генетическая** — первичен наследственный дефект сосудистой стенки,
- **хламидиозная** — первичное поражение сосудистой стенки хламидиями, в основном, *Chlamydia pneumoniae*.
- **гормональная** — возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов приводит к повышенному синтезу строительного материала для гормонов — холестерина.

Факторы риска

- **курение** (наиболее опасный фактор)
- употребление алкоголя
- **гиперлиппротеинемия** (общий холестерин > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л, ЛП(а) > 50 мг/дл)
- **артериальная гипертензия** (систолическое АД > 140 мм рт. ст. диастолическое АД > 90 мм рт. ст.)
- **сахарный диабет**
- **ожирение**
- **малоподвижный образ жизни** (гиподинамия)
- **эмоциональное перенапряжение**
- **неправильное питание**
- **наследственная предрасположенность**
- **постменопауза**
- **гиперфибриногенемия**
- **гомоцистеинурия** и **гомоцистеинемия**
- **гипотиреоз**^[5]
- **нерегулярный сон**^[6].

Согласно Европейскому руководству по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention) оценка ведущих факторов риска проводится на основании шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).^{[7][8]}

Патогенез атеросклероза называют атерогенезом. Он происходит в несколько этапов. Развитие атеросклеротического поражения — это совокупность процессов поступления в интиму и выхода из неё липопротеидов и лейкоцитов, пролиферации и гибели клеток, образования и перестройки межклеточного вещества, а также разрастания сосудов и обызвествления. Эти процессы управляются множеством сигналов, часто разнонаправленных. Накапливается всё больше данных о сложной патогенетической связи между изменением функции клеток сосудистой стенки и мигрировавших в неё лейкоцитов и факторами риска атеросклероза.

Накопление и модификация липопротеидов

В норме интима артерий образована одноклеточным эндотелиальным слоем, под которым находятся гладкомышечные клетки, погруженные в межклеточное вещество. Первые проявления болезни — так называемые липидные пятна. Их появление связано с местным отложением липопротеидов в интиму. Атерогенными свойствами обладают не все липопротеиды, а только низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП).

Изначально они накапливаются в интиме преимущественно за счёт связывания с компонентами межклеточного вещества — протеогликанами. В местах образования липидных пятен большую роль играет преобладание гепарансульфатов над двумя другими гликозаминогликанами — кератансульфатами и хондроитинсульфатами.

В интиме липопротеиды, особенно связанные с протеогликанами, могут вступать в химические реакции. Основную роль играют две: окисление и неферментативное гликозилирование. В интиме в отличие от плазмы содержится мало антиоксидантов. Образуется смесь окисленных ЛПНП, причём окисляются как липиды, так и белковый компонент. При окислении липидов образуются гидроперекиси, лизофосфолипиды, оксистерины и альдегиды (при перекисном окислении жирных кислот). Окисление апопротеинов ведёт к разрыву пептидных связей и соединению боковых цепей аминокислот (обычно β -аминогруппы лизина) с продуктами расщепления жирных кислот (4-гидроксиноненалем и малоновым диальдегидом). Стойкая гипергликемия при сахарном диабете способствует неферментативному гликозилированию апопротеинов и собственных белков интимы, что тоже нарушает их функции и ускоряет атерогенез.

Миграция лейкоцитов и образование ксантомных (пенистых) клеток.

Миграция лейкоцитов, в основном моноцитов и лимфоцитов, — вторая стадия развития липидного пятна. Их миграцию в интиму обеспечивают расположенные на эндотелии рецепторы — молекулы адгезии. Особого внимания заслуживают молекулы VCAM-1 и ICAM-1 (из суперсемейства иммуноглобулинов) и P-селектины. Синтез молекул адгезии могут увеличивать цитокины. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей (ФНО α) вызывают или усиливают синтез эндотелиальными клетками VCAM-1 и ICAM-1. В свою очередь, выброс цитокинов клетками сосудистой стенки стимулируется модифицированными липопротеидами. Образуется порочный круг.

Играет роль и характер тока крови. В большинстве участков неизменённой артерии кровь течёт ламинарно, и возникающие при этом силы снижают экспрессию (проявление) на поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии. Также ламинарный кровоток способствует образованию в эндотелии оксида азота NO. Кроме сосудорасширяющего действия, в низкой концентрации, поддерживаемой эндотелием, NO обладает противовоспалительной активностью, снижая, например, синтез VCAM-1. Но в местах ветвления ламинарный ток часто нарушен, именно там обычно возникают атеросклеротические бляшки.

После адгезии лейкоциты проходят через эндотелий и попадают в интиму. Липопротеиды могут непосредственно усиливать миграцию: окисленные ЛПНП способствуют хемотаксису лейкоцитов.

К дальнейшему образованию липидного пятна причастны моноциты. В интиме моноциты становятся макрофагами, из которых за счёт опосредованного рецепторами эндоцитоза липопротеидов возникают заполненные липидами ксантомные (пенистые) клетки. Раньше предполагали, что в эндоцитозе участвуют хорошо известные рецепторы ЛПНП, но при дефекте этих рецепторов как у экспериментальных животных, так и у больных (например, при семейной гиперхолестеринемии) всё равно имеются

многочисленные ксантомы и атеросклеротические бляшки, заполненные ксантомными клетками. Кроме того, экзогенный холестерин тормозит синтез этих рецепторов, и при гиперхолестеринемии их мало. Теперь предполагается роль скэвенджер-рецепторов макрофагов (связывающих в основном модифицированные липопротеиды) и других рецепторов для окисленных ЛПНП и мелких атерогенных ЛПОНП. Некоторые ксантомные клетки, поглотившие липопротеиды из межклеточного вещества, покидают стенку артерии, препятствуя тем самым накоплению в ней липидов. Если же поступление липопротеидов в интиму преобладает над их выведением с макрофагами (или другими путями), липиды накапливаются и в итоге образуется атеросклеротическая бляшка. В растущей бляшке некоторые ксантомные клетки подвергаются апоптозу или некрозу. В результате в центре бляшки образуется полость, заполненная богатыми липидными массами, что характерно для поздних стадий атерогенеза.

Про- и антиатерогенные факторы

При поглощении модифицированных липопротеидов макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, способствующие развитию бляшки. Одни цитокины и факторы роста стимулируют деление гладкомышечных клеток и синтез межклеточного вещества, которое накапливается в бляшке. Другие цитокины, особенно интерферон- γ из активированных Т-лимфоцитов, тормозят деление гладкомышечных клеток и синтез коллагена. Такие факторы, как ИЛ-1 и ФНО α , вызывают выработку в интиме тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов, которые играют роль в дальнейшей судьбе бляшки. Таким образом, происходит сложное взаимодействие факторов, как ускоряющих, так и тормозящих атерогенез. Велика роль и небелковых медиаторов. Активированные макрофаги и клетки сосудистой стенки (эндотелиальные и гладкомышечные) вырабатывают свободные радикалы кислорода, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, усиливают синтез цитокинов, а также связывают NO. С другой стороны, активированные макрофаги способны к синтезу индуцируемой NO-синтазы. Этот высокоактивный фермент вырабатывает NO в высоких, потенциально токсичных концентрациях — в отличие от небольшой концентрации NO, создаваемой конститутивной формой фермента — эндотелиальной NO-синтазой.

Помимо макрофагов, в удалении холестерина из поражённой интимы участвуют липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), обеспечивающие так называемый обратный транспорт холестерина. Доказана чёткая обратная зависимость между концентрацией холестерина ЛПВП и риском ИБС. У женщин детородного возраста концентрация холестерина ЛПВП выше, чем у сверстников-мужчин, и во многом благодаря этому женщины реже страдают атеросклерозом. В эксперименте показано, что ЛПВП способны удалять холестерин из ксантомных клеток.

Участие гладкомышечных клеток

Атеросклеротическая бляшка развивается из липидного пятна, но не все пятна становятся бляшками. Если для липидных пятен характерно накопление ксантомных клеток, то для бляшек — фиброз. Межклеточное вещество в бляшке синтезируют в основном гладкомышечные клетки, миграция и пролиферация которых — вероятно,

критический момент в образовании фиброзной бляшки на месте скопления ксантомных клеток.

Миграцию в липидное пятно гладкомышечных клеток, их пролиферацию и синтез межклеточного вещества вызывают цитокины и факторы роста, выделяемые под влиянием модифицированных липопротеидов и других веществ макрофагами и клетками сосудистой стенки. Так, тромбоцитарный фактор роста, выделяемый активированными эндотелиальными клетками, стимулирует миграцию гладкомышечных клеток из меди и в интиму. Образованные локально факторы роста вызывают деление как собственных гладкомышечных клеток интимы, так и клеток, пришедших из меди. Один из мощных стимуляторов синтеза этими клетками коллагена — трансформирующий фактор роста *p*. Кроме паракринной (факторы поступают от соседних клеток) происходит и аутокринная (фактор вырабатывается самой клеткой) регуляция гладкомышечных клеток. В результате происходящих с ними изменений ускоряется переход липидного пятна в атеросклеротическую бляшку, содержащую много гладкомышечных клеток и межклеточного вещества. Как и макрофаги, эти клетки могут вступать в апоптоз: его вызывают цитокины, способствующие развитию атеросклероза.

Развитие осложнённой бляшки

Кроме обычных факторов риска и описанных выше цитокинов на поздних стадиях развития атеросклероза важная роль принадлежит изменениям в свертывающей системе крови. Для появления липидных пятен не требуется повреждения или слушивания эндотелия. Но в дальнейшем в нём могут возникать микроскопические разрывы. На обнажённой базальной мембране происходит адгезия тромбоцитов, и в этих местах образуются мелкие тромбоцитарные тромбы. Активированные тромбоциты выделяют ряд веществ, ускоряющих фиброз. Кроме тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста *p* на гладкомышечные клетки действуют низкомолекулярные медиаторы, например серотонин. Обычно эти тромбы растворяются, не вызывая никаких симптомов, и целостность эндотелия восстанавливается.

По мере развития бляшки в неё начинают обильно вращать *vasa vasorum* (сосуды сосудов). Новые сосуды влияют на судьбу бляшки несколькими путями. Они создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов как внутрь бляшки, так и из неё. Кроме того, новые сосуды — источник кровоизлияния в бляшку: как и при диабетической ретинопатии, они ломкие и склонны к разрыву. Возникающее кровоизлияние ведёт к тромбозу, появляется тромбин. Он не только участвует в гемостазе, но и влияет на клетки интимы: стимулирует деление гладкомышечных клеток и выработку ими цитокинов, а также вызывает синтез эндотелием факторов роста. В результате кровоизлияний бляшки часто содержат фибрин и гемосидерин.

Атеросклеротические бляшки часто обызвествляются. В бляшках содержатся кальцийсвязывающие белки остеокальцин и остеопонтин и некоторые другие белки, характерные для костной ткани (в частности, белки — регуляторы морфогенеза кости).

Гангрена правой нижней конечности вследствие тромбоза бедренной артерии на фоне атеросклероза

Клиника

Клинические проявления часто не соответствуют морфологии. При патологоанатомическом вскрытии обширное и выраженное атеросклеротическое поражение сосудов может оказаться находкой. И наоборот, клиника ишемии органа может появляться при умеренной облитерации просвета сосуда. Характерно преимущественное поражение определённых артериальных бассейнов. От этого зависит и клиническая картина заболевания. Поражение коронарных артерий постепенно приводит к коронарной недостаточности, проявляющейся ишемической болезнью сердца. Атеросклероз церебральных артерий вызывает либо преходящую ишемию мозга либо инсульты. Поражение артерий конечностей — причина перемежающейся хромоты и сухой гангрены. Атеросклероз брыжеечных артерий ведёт к ишемии и инфаркту кишечника (мезентериальный тромбоз). Также возможно поражение почечных артерий с формированием почки Голдблатта. Даже в пределах отдельных артериальных бассейнов характерны очаговые поражения — с вовлечением типичных участков и сохранностью соседних. Так, в сосудах сердца окклюзия наиболее часто возникает в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Другая типичная локализация — проксимальный отдел почечной артерии и бифуркация сонной артерии. Некоторые артерии, например внутренняя грудная, поражаются редко, несмотря на близость к коронарным артериям и по расположению, и по строению. Атеросклеротические бляшки часто возникают в бифуркации артерий — там, где кровоток неравномерен; иными словами, в расположении бляшек играет роль локальная гемодинамика (см. патогенез).

Диагностика

Диагностика заболеваний связанных с атеросклерозом включает:

- Опрос больного и выяснение симптомов болезни: симптомы ишемической болезни сердца, симптомы нарушения мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, симптомы брюшной жабы и пр;
- Общий осмотр больного: признаки старения организма, выслушивание систолического шума в очаге аорты; обязательно пальпация всех артерий, доступных к пальпации: аорта, наружные подвздошные артерии, общие бедренные артерии, подколенные артерии, артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии, лучевой и локтевой артерий, сонных артерий.
 - Определение систолического шума над аускультативными точками артерий.
 - При подозрении на поражение артериального русла нижних конечностей — определение капиллярного ответа.
 - Определение концентрации холестерина в крови и определение липидного баланса крови;
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, рентгенэндоваскулярные методы обследования;
- Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

- Доплерография сосудов конечностей или, что может быть лучше, ультразвуковое дуплексное и триплексное сканирование артерий брахиоцефального отдела, артерий нижних конечностей, аорто-подвздошного сегмента, а также транскраниальный доплер.
- диагностика жёсткости артериальной стенки^[9], в том числе методом объёмной сфигмографии^[10] и определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)^[11]

ЛИТЕРАТУРА:

- 1.Энциклопедический словарь медицинских терминов. В 3-х томах / Главный редактор Б. В. Петровский. — Москва: Советская энциклопедия, 1982. — Т. 1. — 1424 с. — 100 000 экз.
- 2.Большая медицинская энциклопедия. Том 2. — М.: Советская энциклопедия, 1975
- 3.Кардиология в схемах и таблицах. — М.: Практика, 1996