

Патофизиология атеросклероза

План лекции

1. Общая характеристика атеросклероза

- 1) эпидемиология, определение
- 2) морфогенез атеросклероза, роль эндотелиоцитов, ГМК

2. Этиология атеросклероза

- 1) факторы риска, классификация
- 2) роль дислипидемии, АГ, СД, курения и др. факторов

3. Патогенез атеросклероза (атерогенез)

- 1) эволюция взглядов
- 2) основные участники атерогенеза
- 3) стадии и их характеристика

4. Клинические последствия атеросклероза

- 1) клиническая классификация бляшек
- 2) острые и хронические осложнения атеросклероза

5. Принципы терапии и профилактики атеросклероза

Общая характеристика атеросклероза

Термин «атеросклероз» впервые применил

1904 немецкий патолог Феликс Маршан

1912 российский и советский патолог Н.Н. Аничков

обосновал роль холестерина в атерогенезе

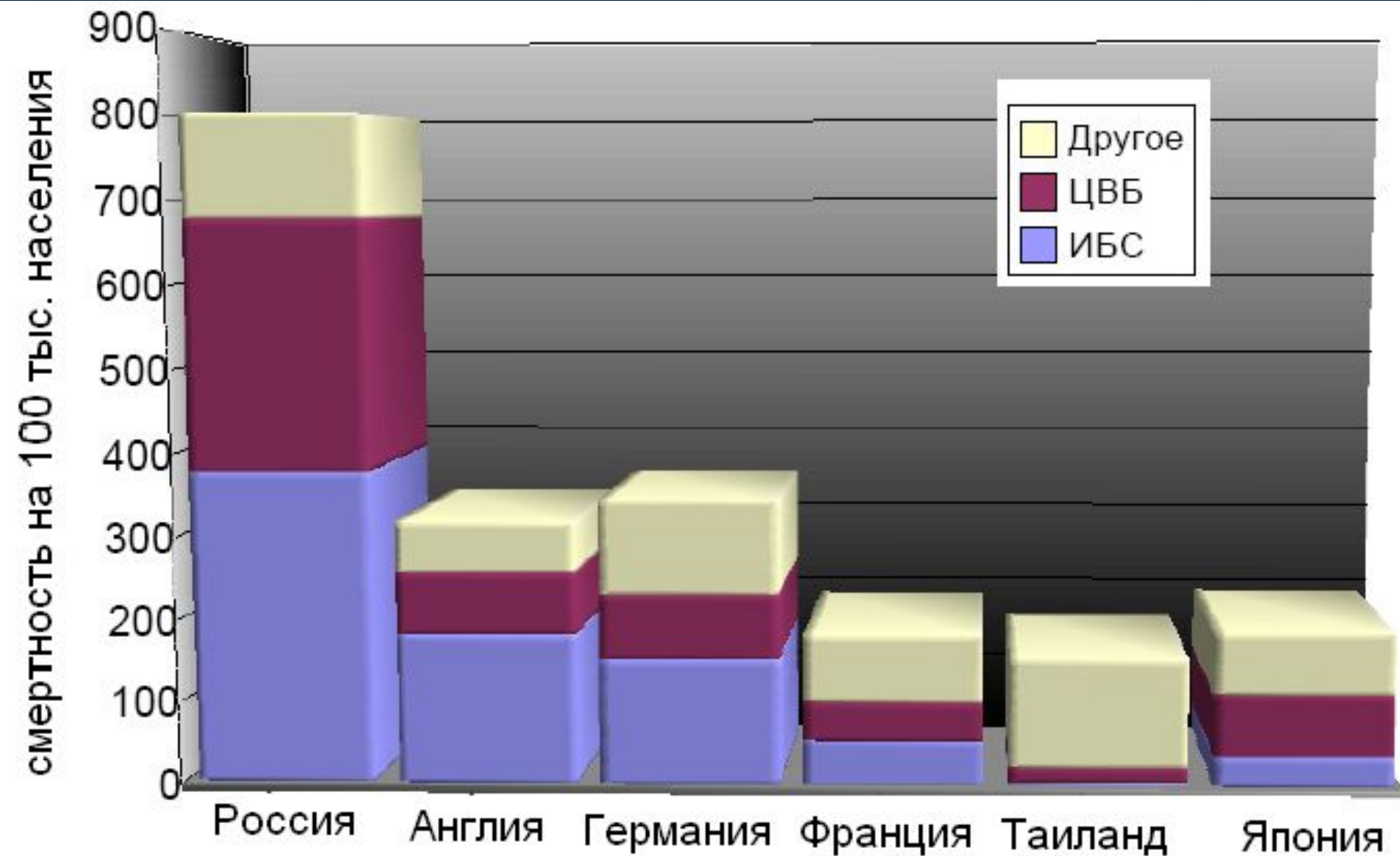
Атеросклероз – болезнь Маршана-Аничкова



Николай Николаевич
Аничков (1885-1964)

- открытие роли ХС в атерогенезе признано в США одним из 10 важнейших открытий в медицине
- известный ученый William Dock (Annals of Internal Medicine, 1958) сравнивал значение работ Аничкова с открытием Р. Кохом *M. tuberculosis*
- крупный биохимик Daniel Steinberg (США) писал: «Если бы истинное значение его находок было своевременно оценено, мы сэкономили бы более 30 лет в длительной борьбе за холестериную теорию атеросклероза, а сам Аничков мог бы быть удостоен Нобелевской премии»

Эпидемиология атеросклероза



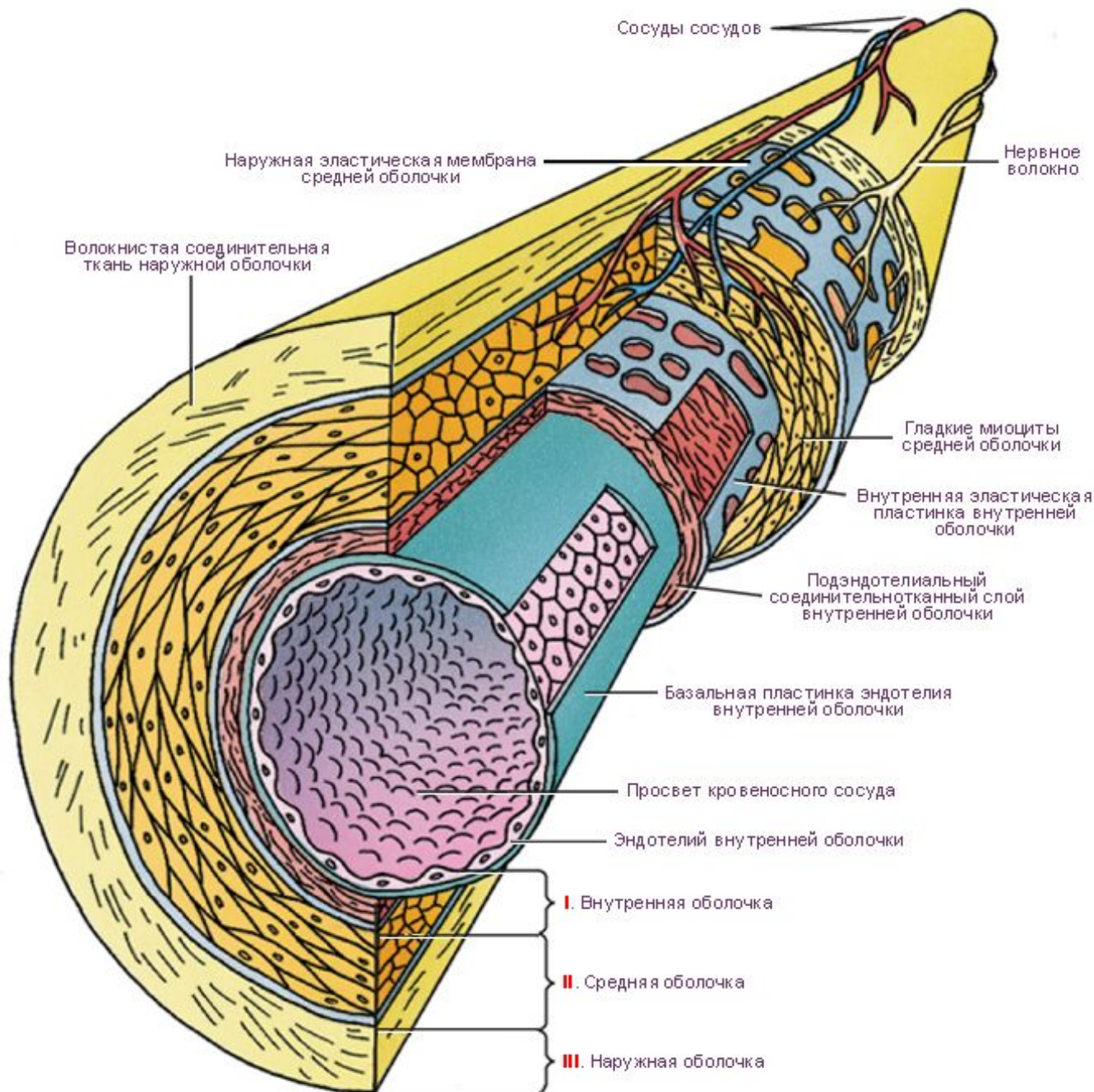
Общая характеристика атеросклероза

Атеросклероз (от греч. *athere* – кашлица, *sklerosis* - уплотнение)

- хроническое полиэтиологическое заболевание,
- характеризующееся поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде очагового отложения в интиме липидов и реактивного разрастания соединительной ткани,
- проявляющееся сужением просвета сосудов и нарушением кровоснабжения тканей

Это форма артериосклероза

- атероматозная форма (атеросклероз)
- неатероматозная форма (артериолосклероз, кальцификация)



Строение стенки артерий

Наибольшее
значение в
атерогенезе
имеют:
эндотелиоциты
и ГКК

Эндотелиоциты: роль в атерогенезе

В норме – антиатеросклеротическая роль:

- ▶ барьер для проникновения веществ в субэндотелий
- ▶ антитромботическая активность
 - ↓ коагуляцию крови (антитромбин, ПС, активаторы плазминогена)
 - ↓ адгезию, агрегацию тромбоцитов (NO, Pgl₂)
- ▶ вазодилатация (NO, Pgl₂)
- ▶ ↓ миграция, пролиферация ГМК (NO)

Повреждение эндотелия → дисфункция → ↑↓ продукции БАВ

- ▶ ↑ проницаемость
- ▶ ↓ антитромботическая активность → ↑ тромбообразование
- ▶ вазоконстрикция → изменение гемореологии
- ▶ ↑ миграция, пролиферация ГМК

Гладкомышечные клетки сосудов: роль в атерогенезе

В норме – 2 фенотипа ГМК

1) Сократительный

- много миофиламентов, функция – сокращение
- митозов нет

2) Синтетический

- секреция матрикса соединительной ткани,
- секреция факторов роста
- мигрируют в интиму и пролиферируют

При атеросклерозе – смена фенотипа ГМК

Синтетических ГМК > Сократительных ГМК

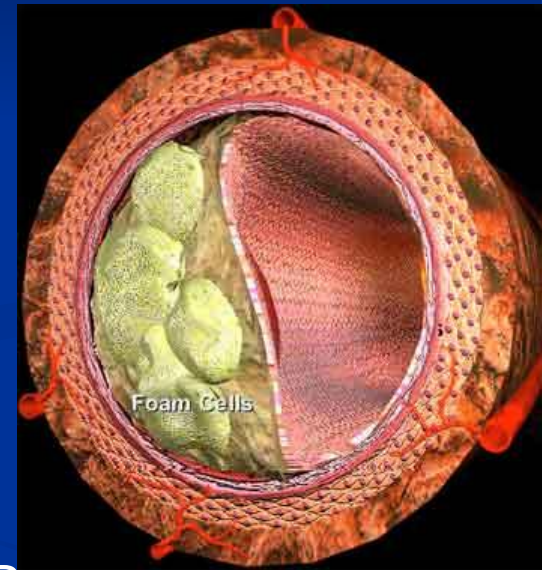
Морфогенез атеросклероза: патоморфологические этапы

1. Жировые полосы

- могут быть с момента рождения
- скопление в субэндотелии крупных пенистых клеток (источник – макрофаги)
- не выступают в просвет и не мешают кровотоку,
- симптомов нет
- исход – обратное развитие или переход в фиброзную бляшку

2. Фиброзная бляшка

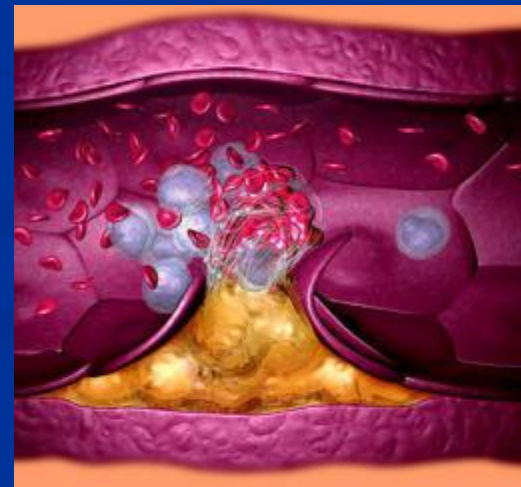
- капсула: эндотелиоциты, ГМК, соединительная ткань
- некротическое ядро: клеточный детрит, холестерин, пенистые клетки (из ГМК)
- рост эксцентрично, ↓ просвет сосуда, препятствуют кровотоку

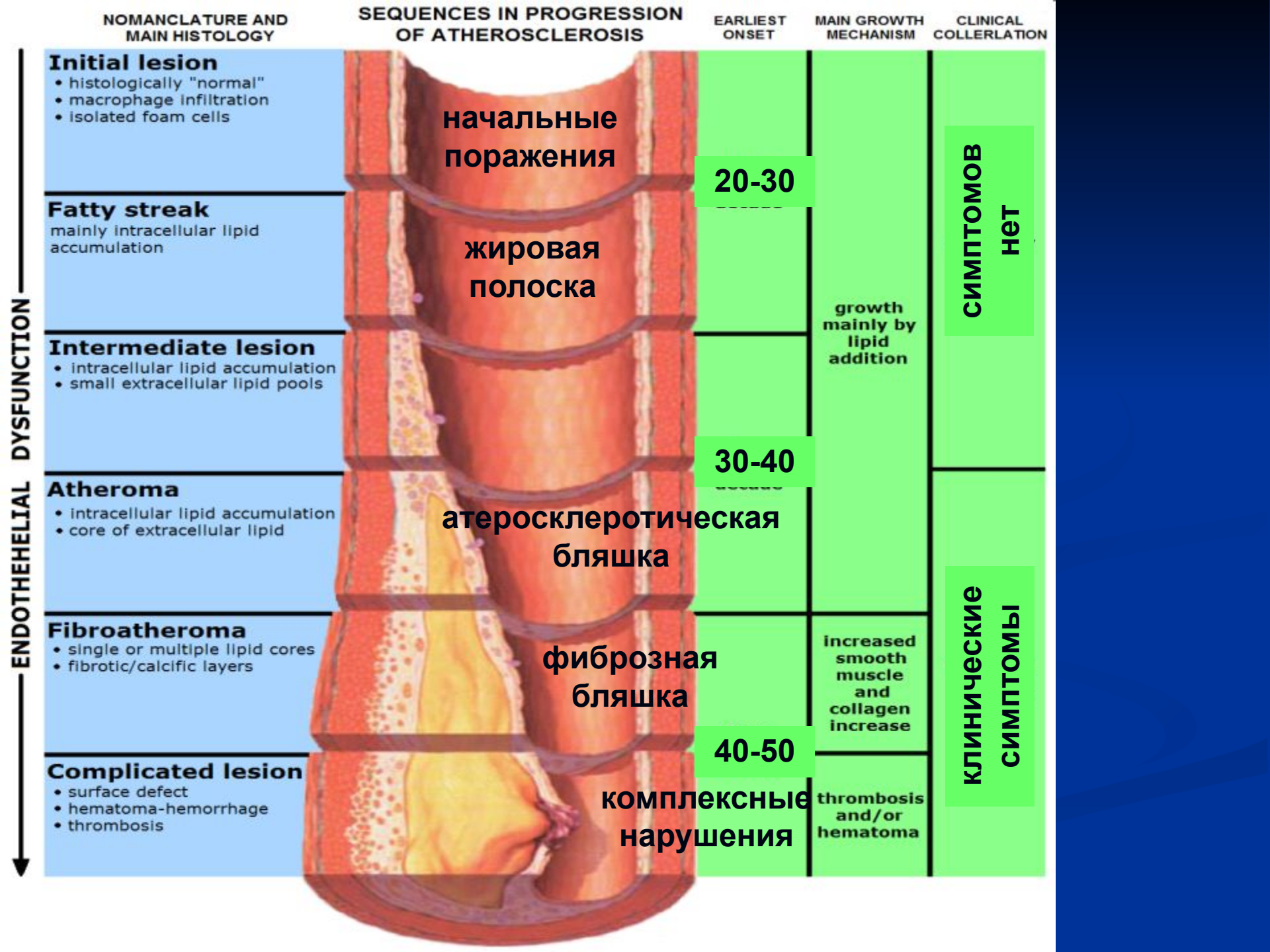


Морфогенез атеросклероза: патоморфологические этапы

3. Комплексные нарушения атеросклеротической бляшки (последствия формирования атеросклеротической бляшки в стенке артерии)

- кальцификация → ↑ регидность сосудистой стенки
- разрыв бляшки → тромбоз → ↑ размера → ↓ просвета сосуда
- кровоизлияние в бляшку → гематома → ↓ просвета сосуда
- фрагментация бляшки → эмболы
- давление на стенку сосуда → ↓ эластичности сосуда → дилатация, формирование аневризмы





Этиология атеросклероза

Атеросклероз – полиэтиологичное заболевание

- единой причины нет (пример кондиционализма в этиологии)
- выделяют факторы риска развития атеросклероза
(в настоящее время насчитывают не менее 200)
- для выделения наиболее значимых ФР проведены крупные эпидемиологические исследования в США и Западной Европе
участвуют сотни тысяч людей в течение многих лет
(Фремингемское исследование, город в штате Массачусетс, и др.)

Факторы риска атеросклероза

Основные немодифицируемые ФР:

- наследственность
- возраст (м > 55, ж > 65)
- пол (мужской)

Основные потенциально модифицируемые ФР:

- дислипидемия
- курение
- артериальная гипертензия
- сахарный диабет
- избыточная масса тела

Дислипидемия

► изменение (↑) содержания в крови холестерина, триглицеридов и др. липидов

Связь дислипидемии с атеросклерозом:

- эпидемиологические данные

(Япония, Средиземноморье ↓ потребление насыщенных жиров → ↓ ХС → ↓ смертность от ИБС и др. осложнений атеросклероза)

- наследственные гиперхолестеринемии

связаны с ↑ риском развития атеросклероза

Норма общего ХС сыворотки
3,3 – 5,2 ммоль/л

- экспериментальные данные

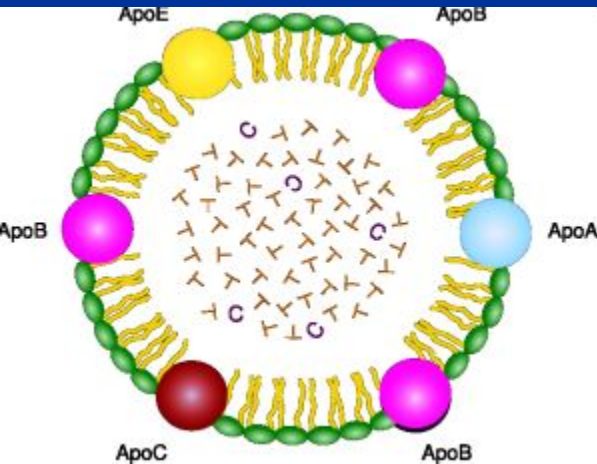
роль ХС в атерогенезе показана в работах Аничкова и Халатова

Переносчики ХС и др. липидов в организме – липопротеины:

- липидное ядро (ХС и ТГ)

- оболочка

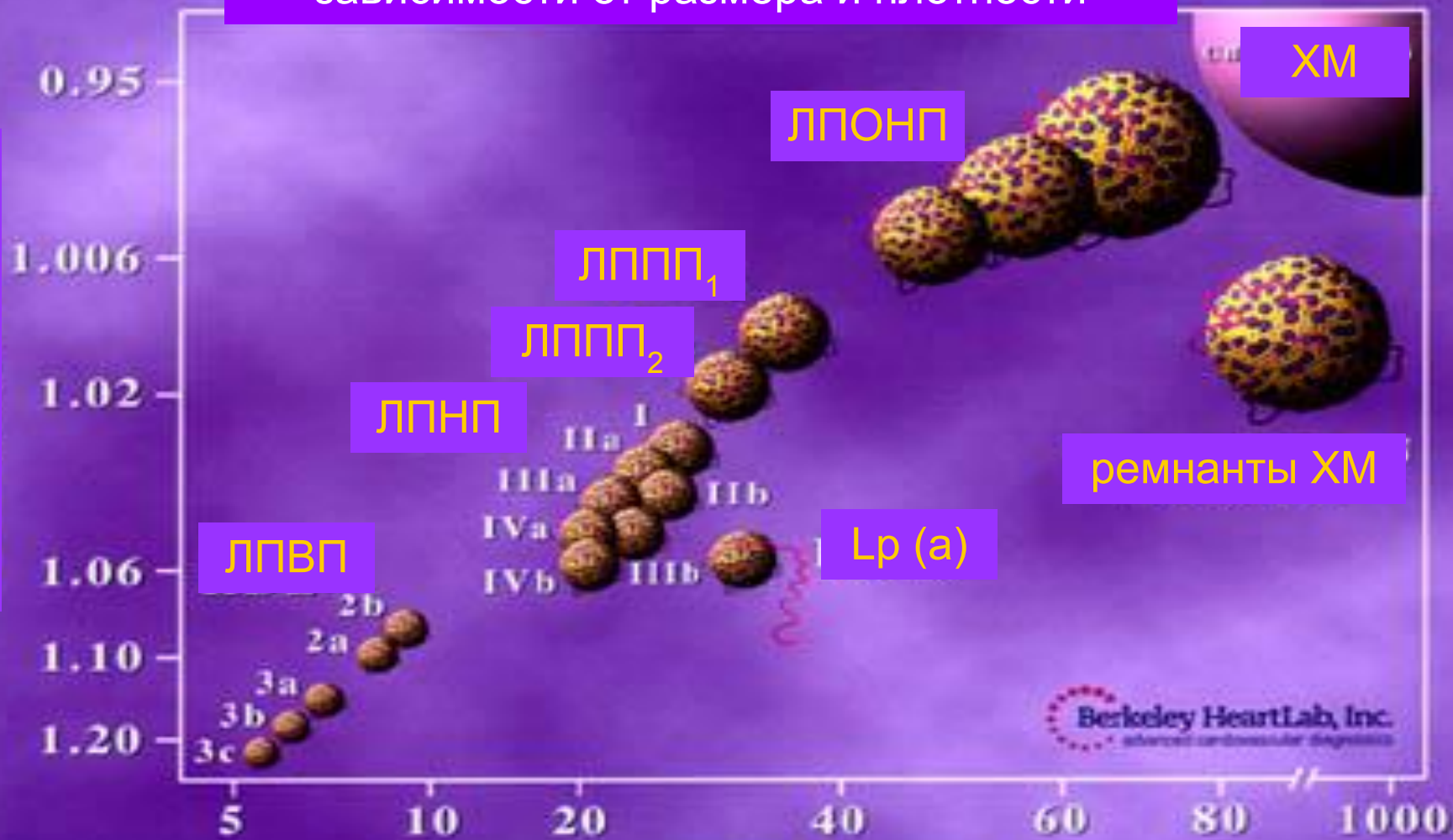
(фосфолипиды и белки – апоЛП или просто апо)



Классификация липопротеинов

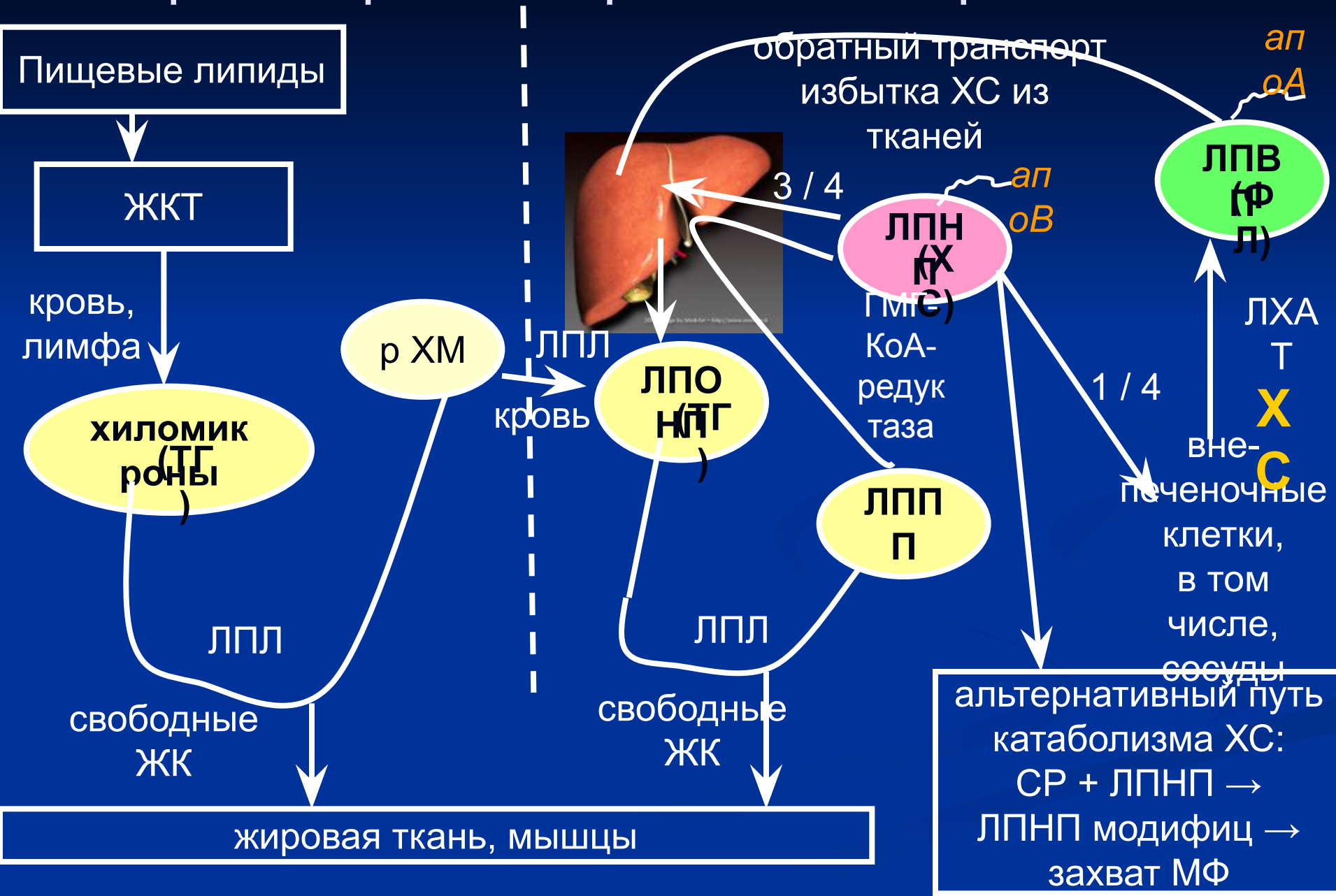
Основные группы липопротеинов в зависимости от размера и плотности

Плотность, г / мл



Диаметр, нм

Транспорт липопротеинов в организме



Роль липопротеинов в атерогенезе

ЛПН
П

проатерогенная
активность

ЛПВ
П

антиатерогенная
активность

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)

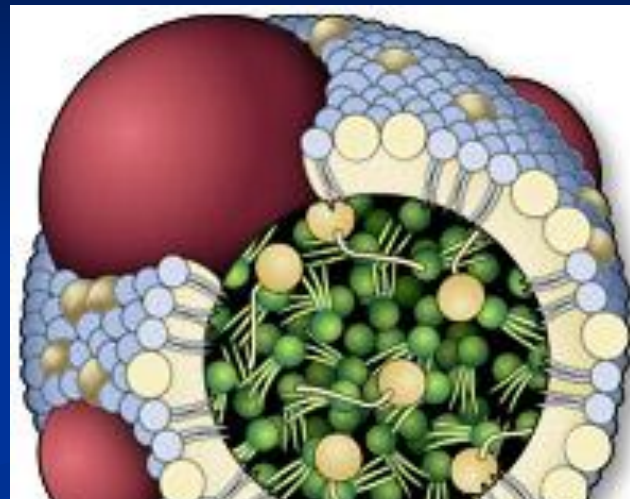
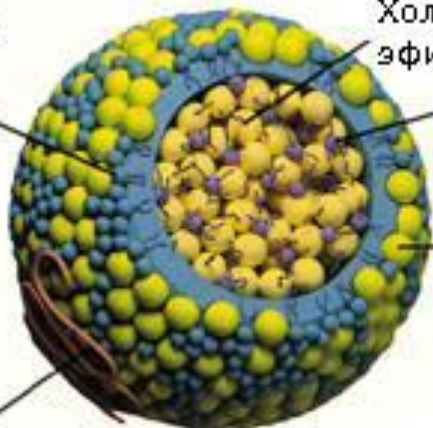
Фосфолипид

Холестерил овый эфир

Триглицерид

Неэтерифицированный холестерол

АпоВ-100



Удаляет
избыточный холестерин
из тканей и из кровотока
и «возвращает» его
в печень

Reverse Cholesterol Transport

Peripheral
Tissues

Blood

Liver



Excess
Cholesterol

Bile

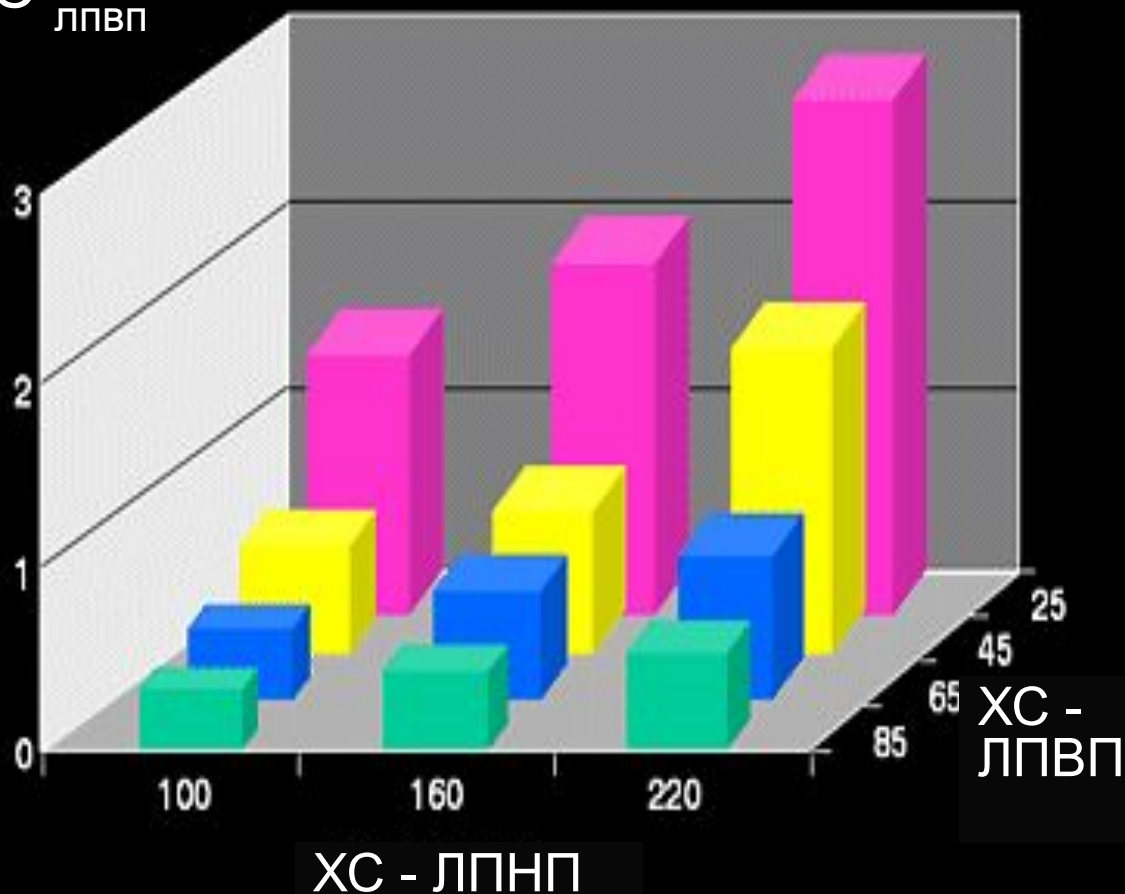
Когда много «плохого» и мало «хорошего»

Коэффициент атерогенности

$$\frac{ХС_{\text{общ}} - ХС_{\text{ЛПВП}}}{ХС_{\text{ЛПВП}}}$$

в норме < 3

Риск развития атеросклероза



↑ уровня ХС-ЛПНП
и ↓ уровня ХС-ЛПВП -
доказанный фР
возникновения
и развития
атеросклероза

1. ХС > 5,2 ммоль/л
2. КА > 3
3. АпоВ / АпоА > 0,3

Артериальная гипертензия – фактор риска атеросклероза

- АГ ↑ риск развития атеросклероза в 3 – 4 раза
- имеет значение ↑ как САД, так и ДАД
- предполагаемый механизм: дисфункция эндотелия как результат гемодинамического стресса



Курение – фактор риска атеросклероза

- степень риска развития атеросклероза, связанного с курением сигарет, сопоставима с наличием дислипидемии и АГ
- предполагаемые механизмы:
 - ▶ дисфункция эндотелия
 - ▶ протромботическое влияние (активация ТЦ, гемокоагуляция)



Страны мира по потреблению сигарет на душу населения

Сахарный диабет – фактор риска атеросклероза

- риск развития ССЗ при СД ↑ в 2–4 раза у ♂ и в 3–7 раз у ♀
- механизмы:
 - ▶ ↑ [гл] плазмы → гликозилирование ЛП → модифиц. ЛП → ↑ захват мЛПНП макрофагами
 - ▶ мЛПНП повреждают эндотелий → дисфункция эндотелия



Другие факторы риска атеросклероза

- ИМТ (ожирение)
- гипергомоцистеинемия
- микроорганизмы (ЦМВИ, хламидии)
- гипотиреоз
- подагра
- желчнокаменная болезнь
- прием пероральных контрацептивов

...

Патогенез атеросклероза (атерогенез)

Участники атерогенеза:

- ▶ липопротеины плазмы
- ▶ клетки сосудистой стенки – эндотелиоциты, ГМК
- ▶ клетки крови – моноциты, лимфоциты, тромбоциты
- ▶ регуляторы функции клеток – ФР и др. цитокины

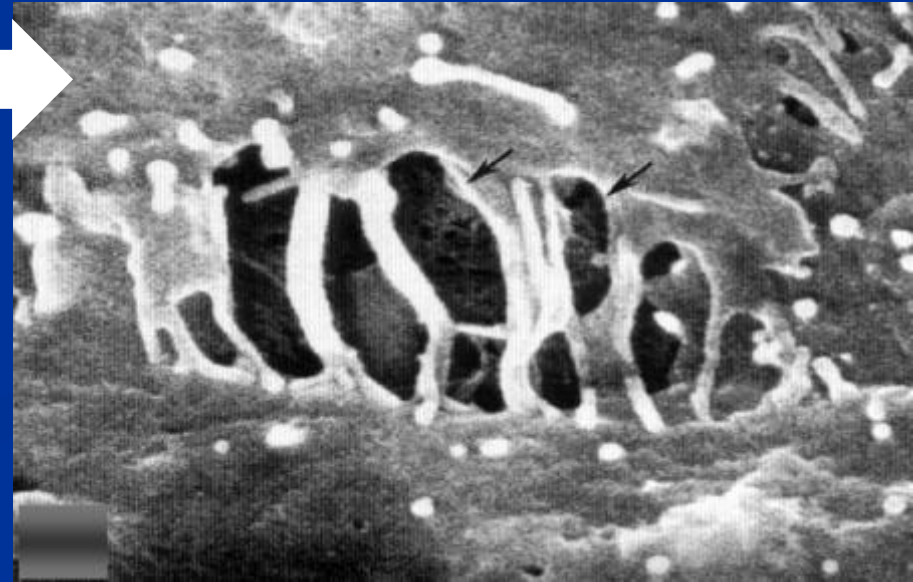
Стадии атерогенеза (происходят в сосудистой стенке):

- 1) дисфункция эндотелия
- 2) проникновение и модификация липопротеинов
- 3) проникновение и активация лейкоцитов
- 4) миграция, пролиферация, секреция ГМК

1 стадия – дисфункция эндотелия

Факторы риска → повреждение → дисфункция эндотелия:

- ▶ нарушение барьерной функции
- ▶ нарушение антитромботической акт-ти
- ▶ изменение тонуса
- ▶ изменение миграции и пролиферации ГМК



2 стадия – проникновение и модификация липоротеинов

- ▶ ↑ проницаемости эндотелия → транспорт ЛПНП в интиму (особенно при ↑ их концентрации в сыворотке)
→ связывание ЛП с компонентами с/т («ловушка»)
- ▶ модификация ЛПНП под влиянием:
 - АФК (из эндотелиоцитов, позднее – из МЦ / МФ, НФ)
 - глюкозы (при СД)
- ▶ м ЛПНП:
 - избыточно поглощаются МЦ через скэвенджер-R захват не регулируется принципом ООС: ↑ [ХС] → ↓ экспрессии R
мЛПНП не могут захватываться др. клетками через АпоВ-100-R
 - являются хемоаттрактантами для лейкоцитов (МЦ)

3 стадия – проникновение и активация лейкоцитов

- ▶ **привлечение лейкоцитов (МЦ, ЛЦ) в интиму под влиянием:**
 - мЛПНП
 - цитокинов из активированных эндотелиоцитов (ИЛ-8)
 - продуктов гидролиза фосфолипидов из ЛПНП (окисленные ЖК)

→
↑ экспрессия адгезивных молекул для лейкоцитов на эндотелии

▶ **моноциты** → макрофаги → пенистые клетки

▶ **лимфоциты ??**

синтез ФНО- α → апоптоз пенистых клеток →
высвобождение кристаллов холестерина

Окисление X-ЛПНП и модификация X-ЛПВП

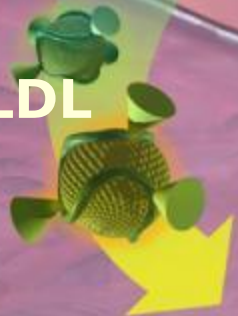
LUMEN

MPO



HDL

LDL



INTIMA

MEDIA



Инициация воспаления

LUMEN

MPO



Modified HDL

Adhesion molecules

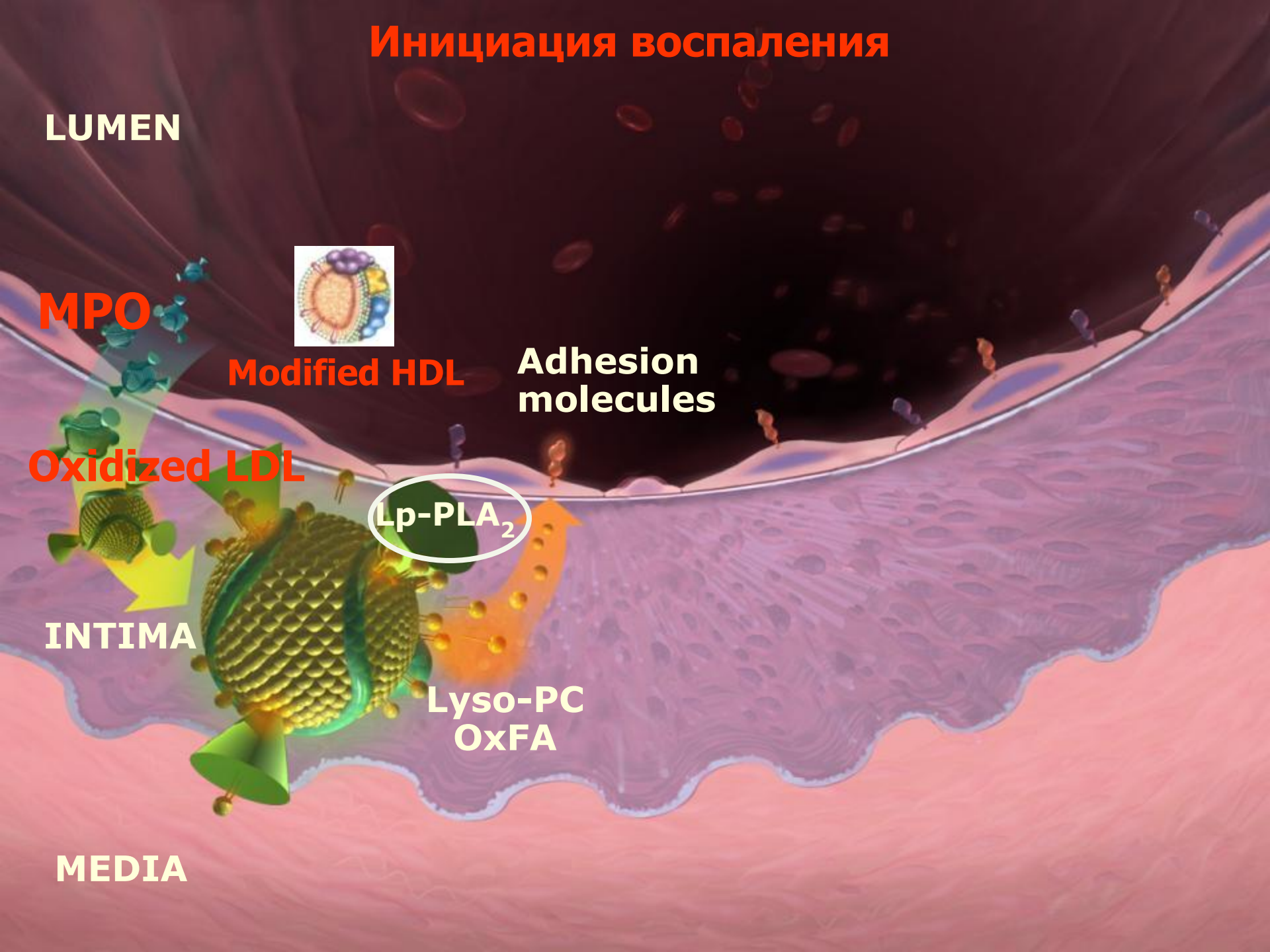
Oxidized LDL

Lp-PLA₂

INTIMA

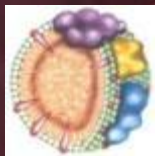
Lyso-PC
OxFA

MEDIA



Образование бляшки

LUMEN



MPO

Modified HDL

Adhesion molecules

Monocytes

Cytokines

Plaque formation

Oxidized LDL

Lp-PLA₂

Foam cell

INTIMA



Macrophage

CRP
Lyso-PC
OxFA

MEDIA



4 стадия – миграция, пролиферация, секреция ГМК

факторы роста из МФ, пенистых клеток (ИЛ-1, ФНО- α , ТФР- β , ТцФР, ФРФ)
факторы роста из эндотелиоцитов (ТцФР, \downarrow NO, \downarrow P_g I₂)

миграция гладкомышечных клеток в субэндотелий

- ▶ пролиферация ГМК (вступление в митоз)
- ▶ изменение фенотипа с сократительного на синтетический (синтез волокон соединительной ткани)
- ▶ захват мЛПНП → трансформация в пенистые клетки

формирование атеросклеротической бляшки

- фиброзная покрышка: ГМК, волокна соединительной ткани
- некротическое ядро: погибшие пенистые клетки, кристаллы ХС

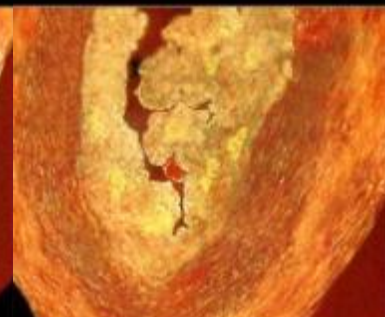
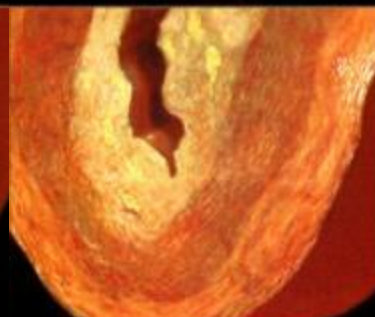
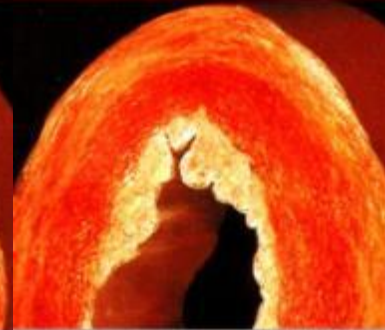
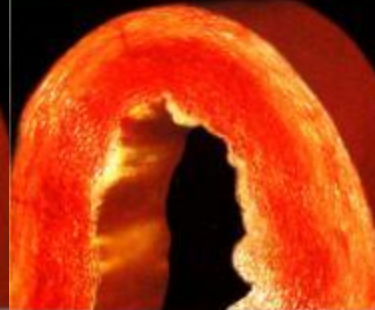
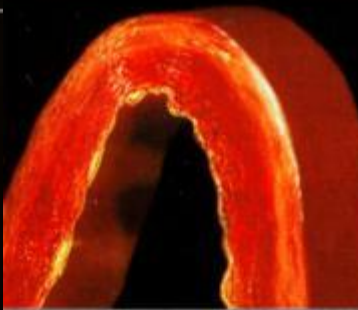
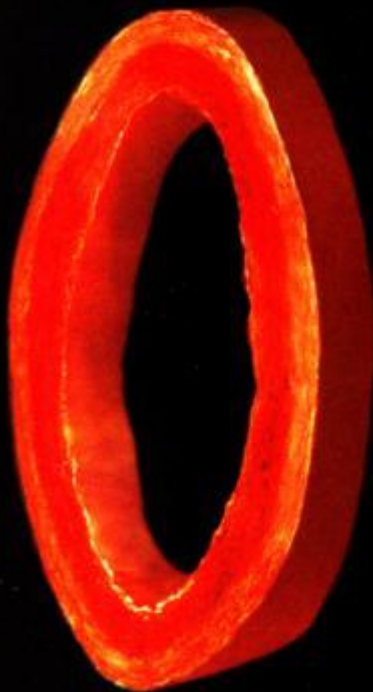
Изменения сосудов при атерогенезе

АТЕРОСКЛЕРОЗ

ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ

ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ

ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ



первый год жизни

в пятилетнем возрасте

БОЛЬНЫЕ СОСУДЫ

25 лет

БОЛЬНЫЕ СОСУДЫ

50 лет

БОЛЬНЫЕ СОСУДЫ

75 лет

A 3D anatomical model of a blood vessel wall cross-section. The vessel lumen is on the right, and the vessel wall is on the left. The vessel wall is shown in a reddish-brown color with a fibrous texture. The model illustrates the Glagov's Model of remodeling, where the vessel wall thickens and the lumen narrows in response to a stenosis. The text "Glagov's Model" is overlaid in white, bold, serif font on the vessel wall.

Glagov's Model

Клинические проявления атеросклероза

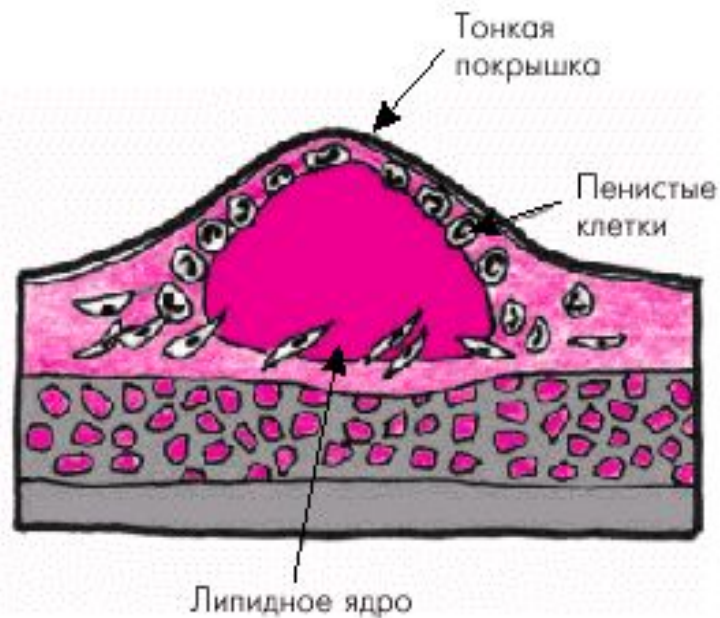
1. Стабильные бляшки

- толстая покрышка, разрывы не характерны
- постепенно ↓ просвет сосуда → хр. осложнения
ишемия тканей (ИБС - стабильная стенокардия, ишемия ЦНС)

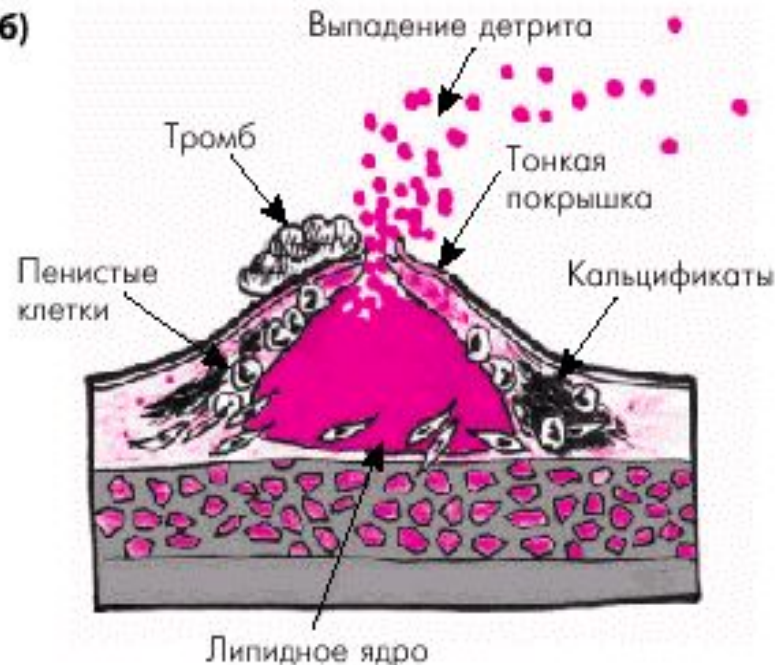
2. Уязвимые бляшки

- крупное ядро, тонкая покрышка, много лейкоцитов
(ферменты из ФагоЦ разрушают с/т, ИФН-γ из ЛЦ ↓ синтез с/т)
- кровотоку препятствуют мало
- часто разрываются → о. осложнения
 - ▶ при разрыве обнажение ТФ → гемостаз → тромбоз
(ИБС – о.и.м., ишемический инсульт)
 - ▶ фрагментация бляшки → эмболии сосудов
(ОПН, эмболический инсульт)
 - ▶ ↓ эластичности стенки сосуда → источение и растяжение стенки
→ аневризма (аневризма аорты) → разрыв

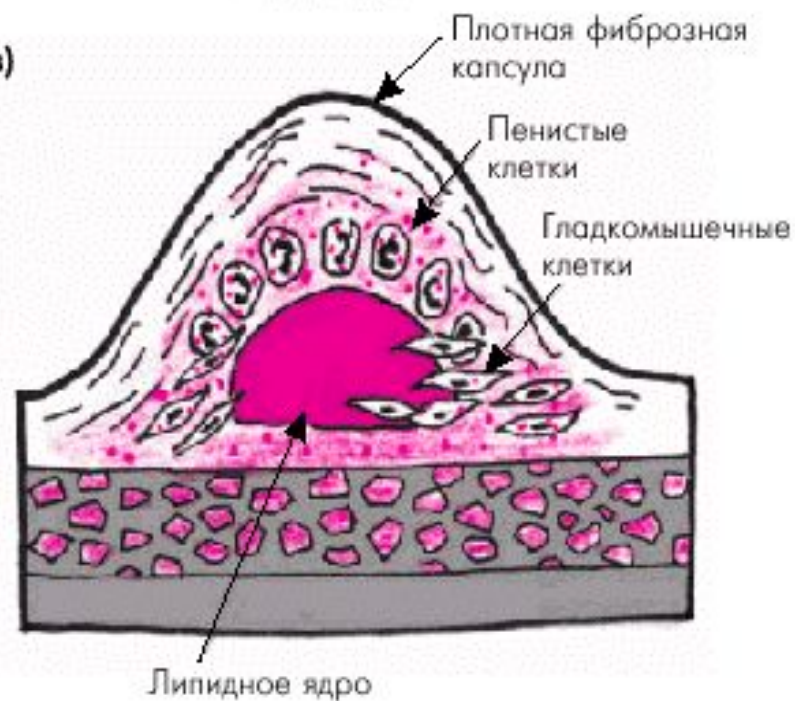
а)



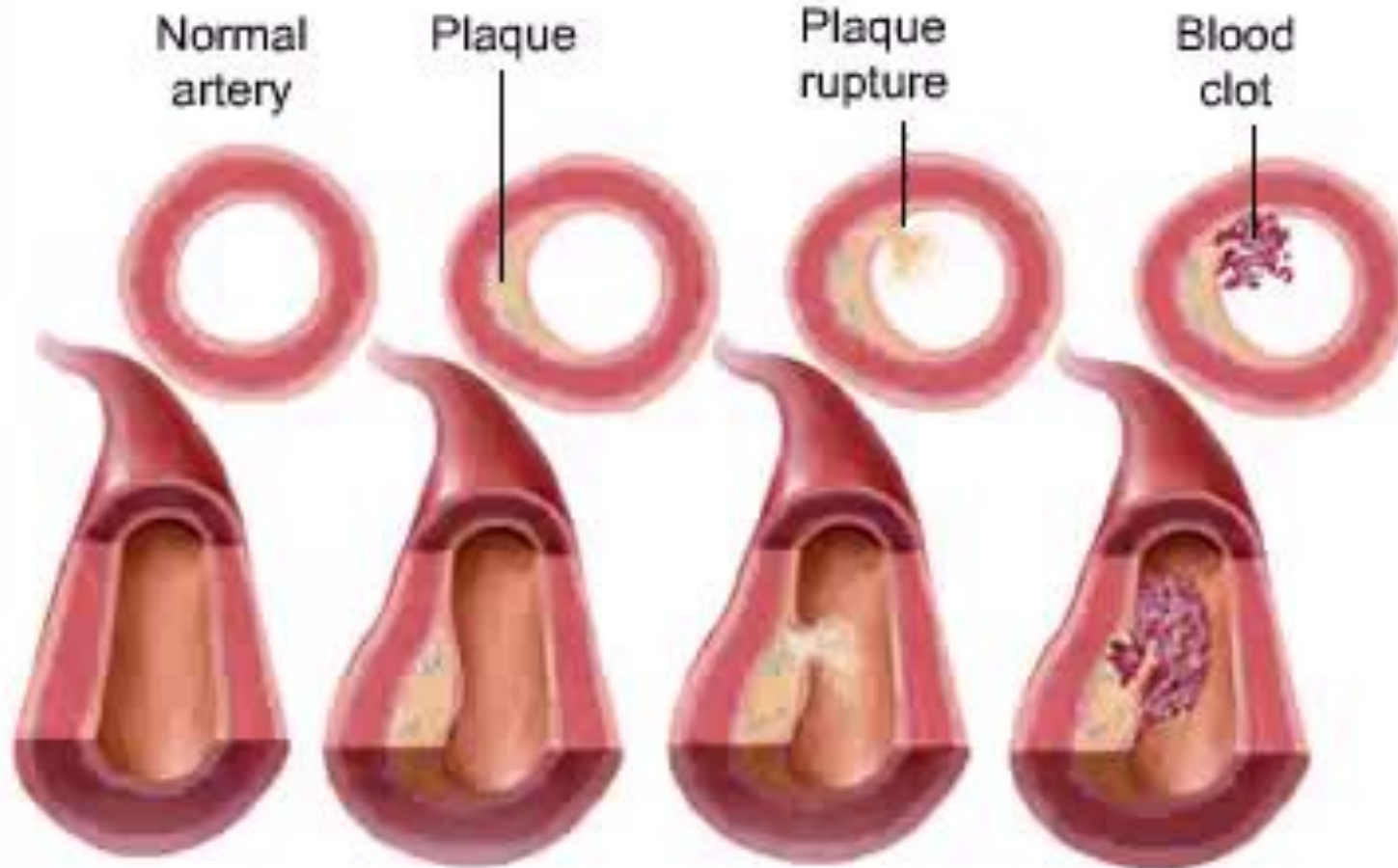
б)



в)



Atherosclerosis



Варианты
строения
атеро-
склероти-
ческой
бляшки

Принципы терапии и профилактики атеросклероза

1. Этиотропный (↓ эффектов факторов риска)

- рациональное диетическое питание, направленное на коррекцию нарушений липидного обмена и снижение избыточной массы тела
- физическая активность, борьба с гиподинамией
- отказ от курения
- отказ от злоупотребления алкоголем
- по возможности, устранение отрицательных психоэмоциональных воздействий
- профилактика и лечение АГ, СД

Принципы терапии и профилактики атеросклероза

2. Патогенетический

1) гиполипидемические мероприятия

- ▶ статины

 - ↓ активности ферментов синтеза ХС

 - (3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзимА-редуктаза)

- ▶ фибраты (↑ активность липопротеинлипазы)

- ▶ секвестранты желчных кислот

- ▶ никотиновая кислота и ее производные

2) нормализация активности системы гемостаза

- ▶ антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики

3) антиоксиданты, цитопротекторы

 - ??? *** инактивация проатерогенных цитокинов (ФНО, ФР)

 - ??? *** ингибирование адгезивных молекул

3. Симптоматический (хирургическая коррекция последствий)

- ▶ ангиопластика, шунтирование (АКШ)