

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

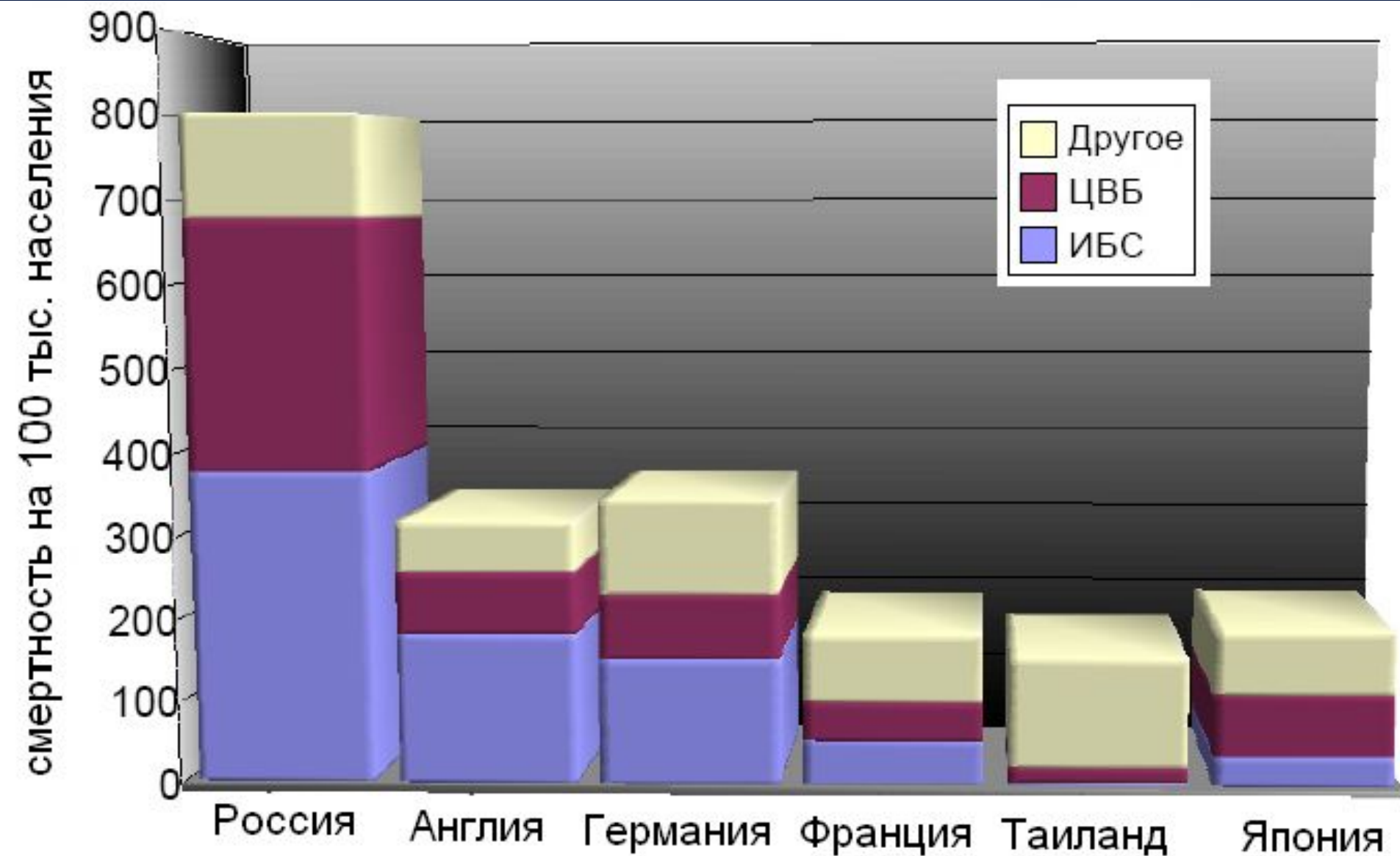
Атеросклероз – болезнь Маршана-Аничкова



Николай Николаевич
Ани́чков (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 холестериновую теорию атеросклероза, а сам Аничков мог бы быть удостоен Нобелевской премии»

Эпидемиология атеросклероза



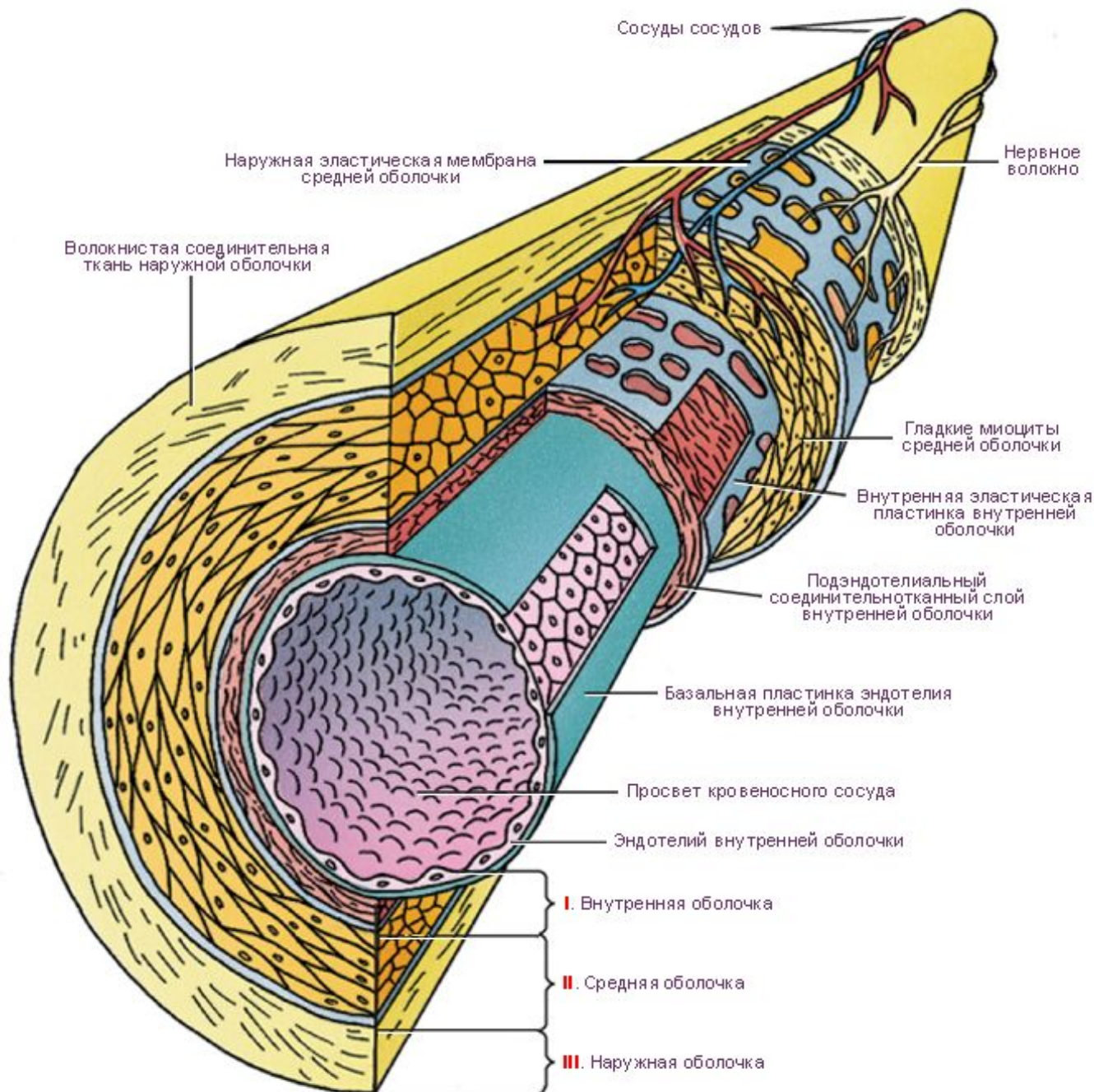
Общая характеристика атеросклероза

Атеросклероз (от греч. *athere* – каша, *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 ГМК

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

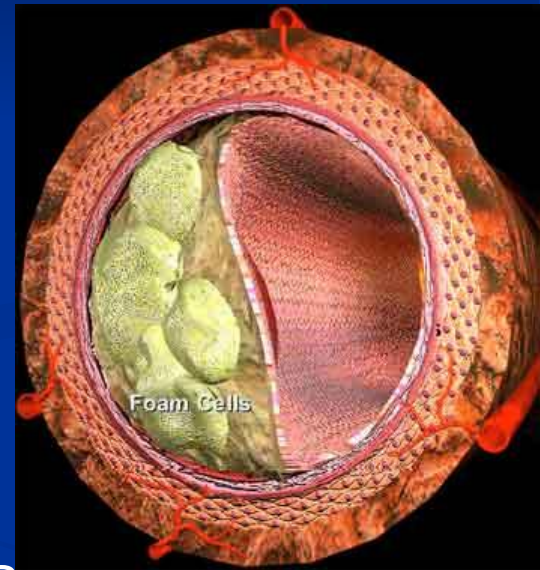
При атеросклерозе – смена фенотипа ГМК

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



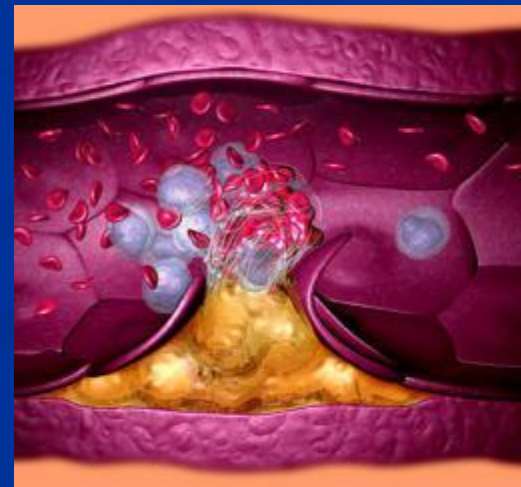
2. Фиброзная бляшка

- 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



↓ ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ↓	NOMANCLATURE AND MAIN HISTOLOGY	SEQUENCES IN PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS	EARLIEST ONSET	MAIN GROWTH MECHANISM	CLINICAL COLLERATION
	Initial lesion • histologically "normal" • macrophage infiltration • isolated foam cells	начальные поражения	20-30	growth mainly by lipid addition	СИМПТОМОВ НЕТ
	Fatty streak mainly intracellular lipid accumulation	жировая полоска			
	Intermediate lesion • intracellular lipid accumulation • small extracellular lipid pools		30-40		
	Atheroma • intracellular lipid accumulation • core of extracellular lipid	атеросклеротическая бляшка		increased smooth muscle and collagen increase	КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ
	Fibroatheroma • single or multiple lipid cores • fibrotic/calcific layers	фиброзная бляшка	40-50		
	Complicated lesion • surface defect • hematoma-hemorrhage • thrombosis	комплексные нарушения		thrombosis and/or hematoma	

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**

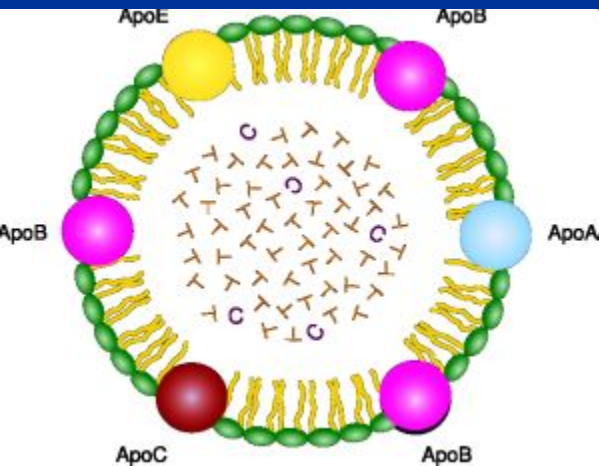
- экспериментальные данные

роль ХС в атерогенезе показана в работах Аничкова и Халатова

Переносчики ХС и др. липидов в организме – липопротеины:

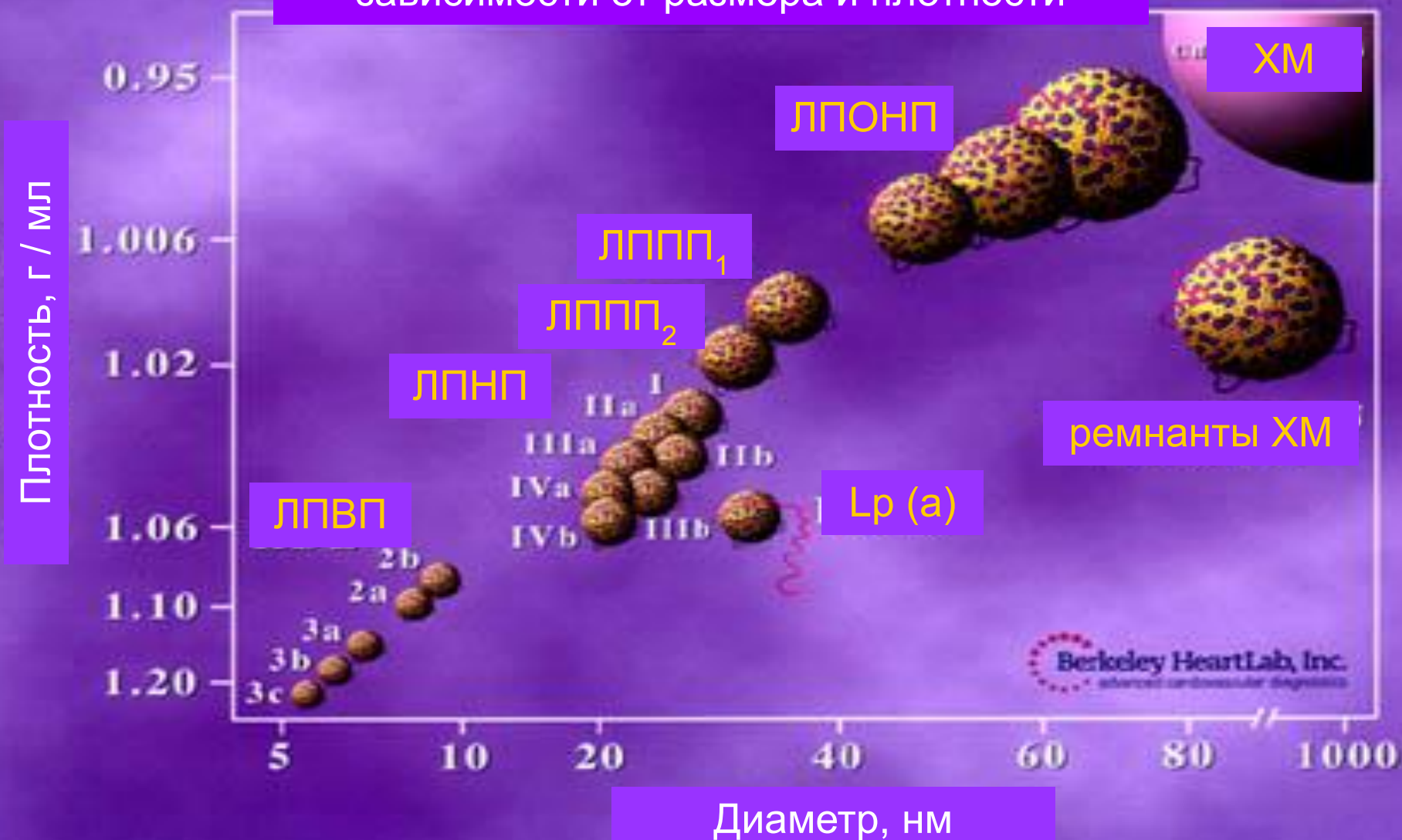
- липидное ядро (ХС и ТГ)
- оболочка

(фосфолипиды и белки – аполипопротеины или просто апо)

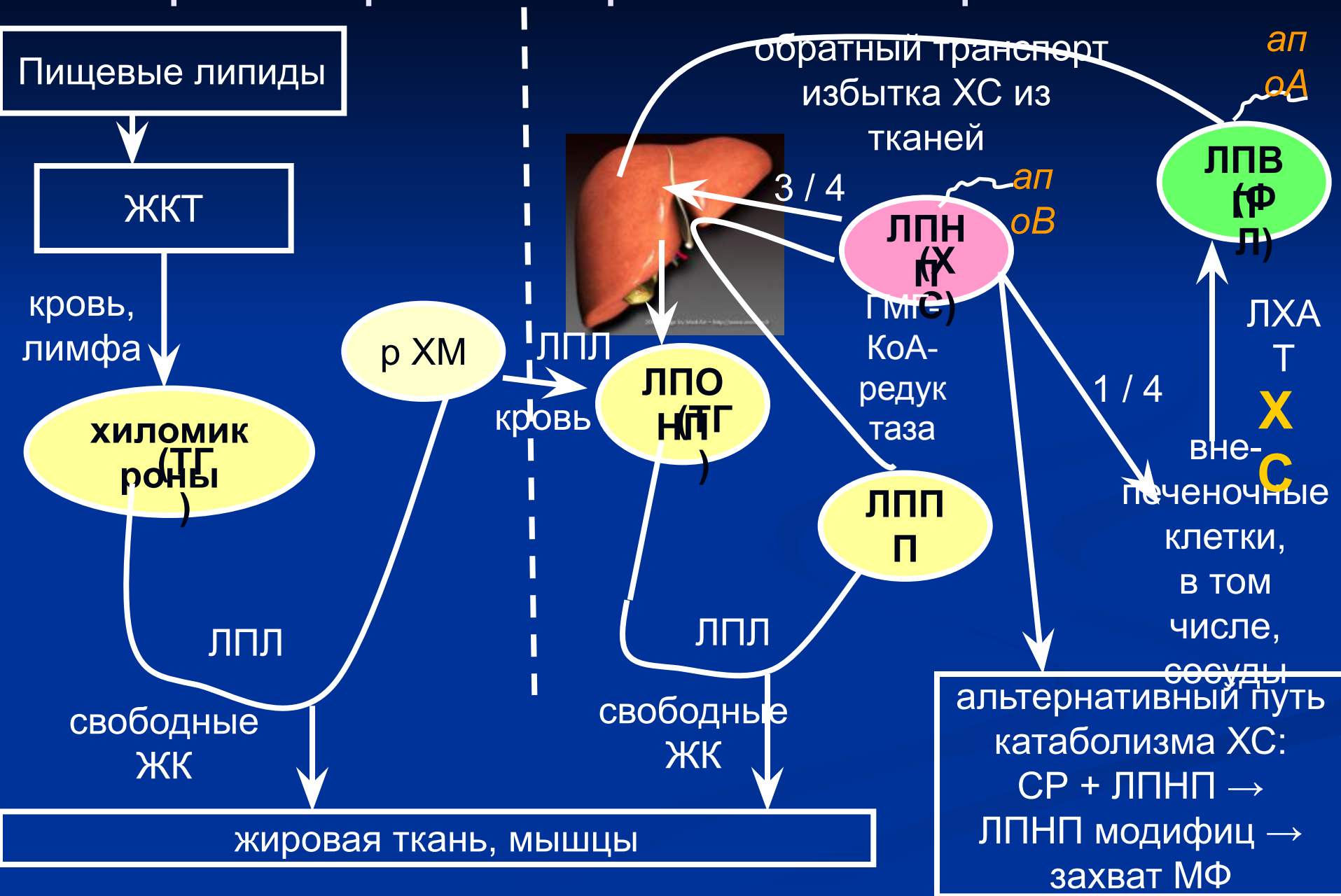


Классификация липопротеинов

Основные группы липопротеинов в зависимости от размера и плотности



Транспорт липопротеинов в организме



Роль липопротеинов в атерогенезе

ЛПНП

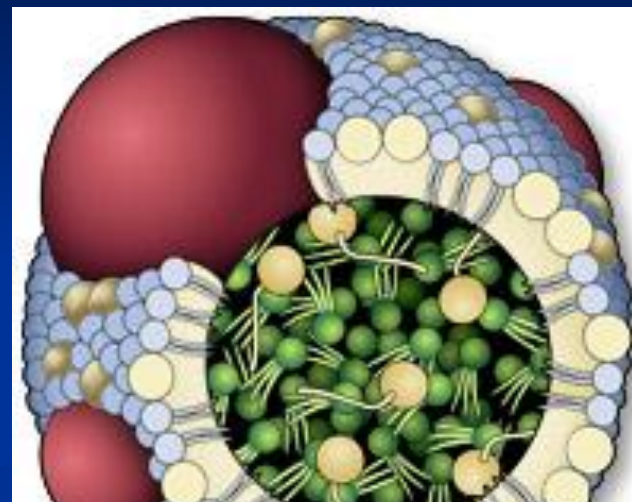
проатерогенная
активность



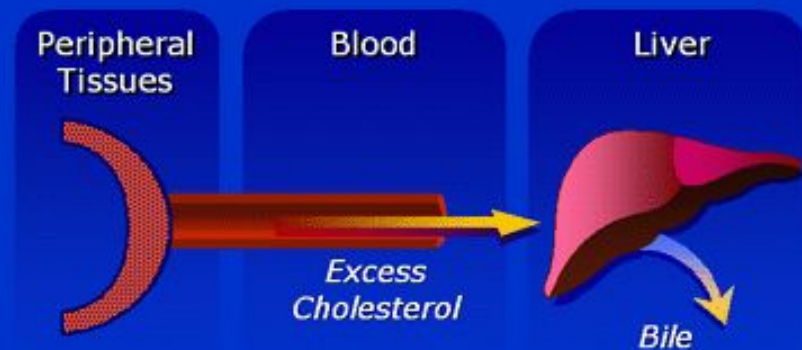
Удаляет
избыточный холестерин
из тканей и из кровотока
и «возвращает» его
в печень

ЛПВП

антиатерогенная
активность



Reverse Cholesterol Transport



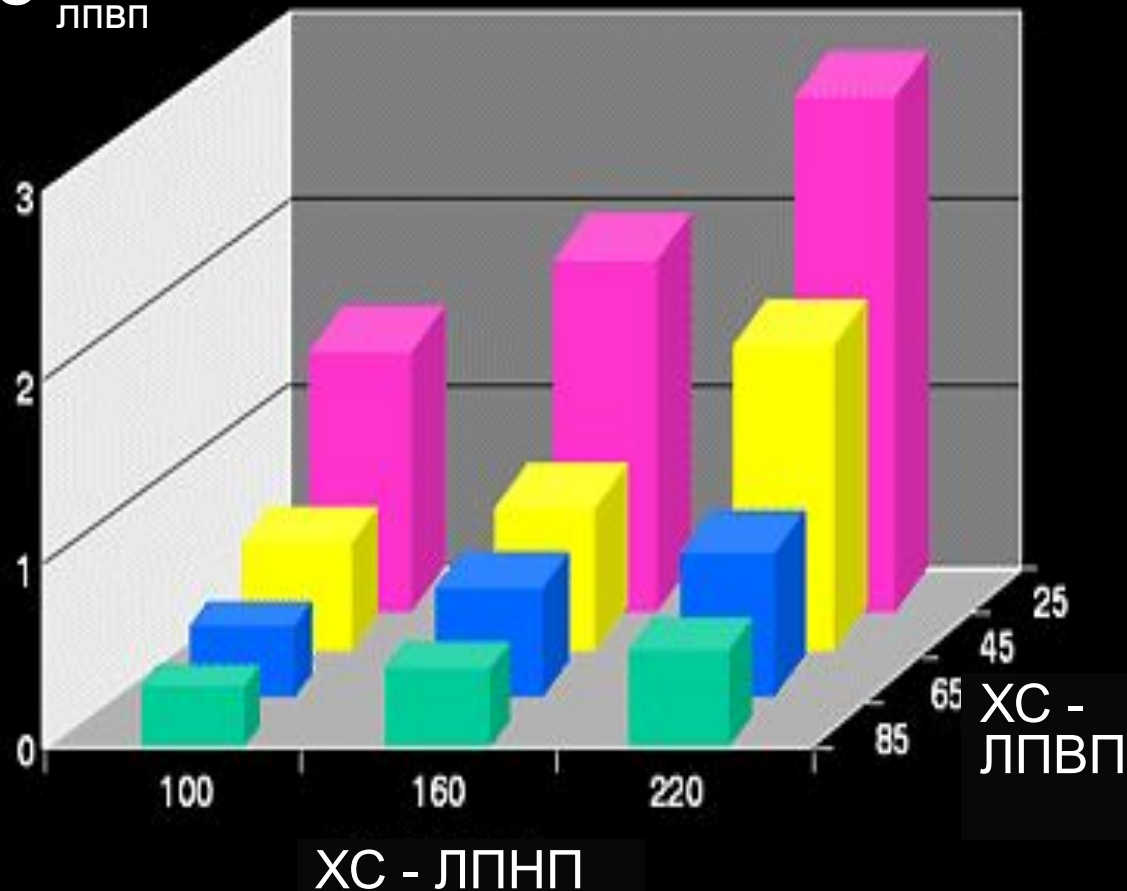
Когда много «плохого» и мало «хорошего»

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

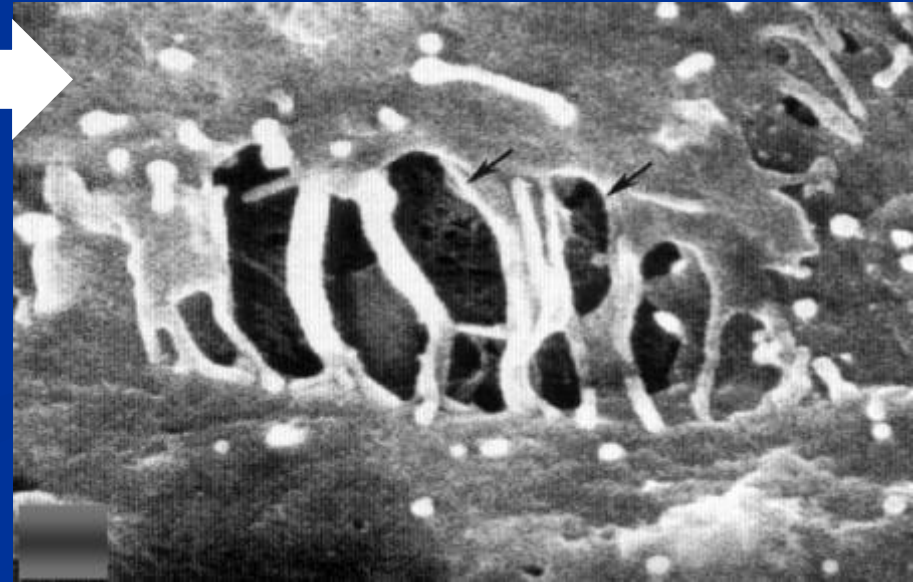
Стадии атерогенеза (происходят в сосудистой стенке):

- 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

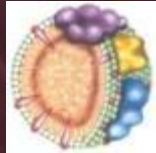
MEDIA



Инициация воспаления

LUMEN

MPO



Modified HDL

Adhesion molecules

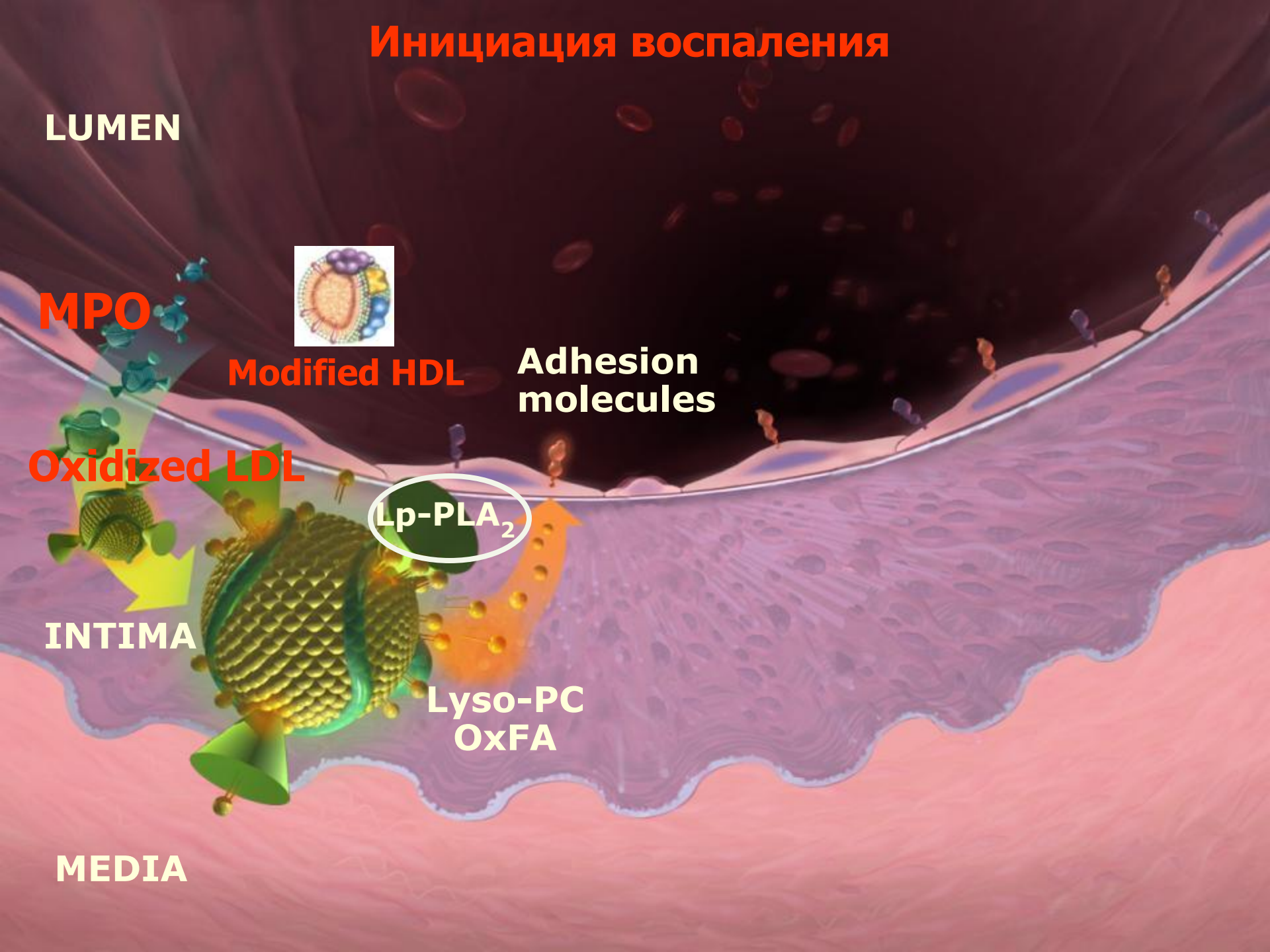
Oxidized LDL

Lp-PLA₂

INTIMA

Lyso-PC
OxFA

MEDIA



Образование бляшки

LUMEN



MPO

Modified HDL

Adhesion molecules

Monocytes

Cytokines

Plaque formation

Oxidized LDL

Lp-PLA₂

INTIMA



CRP

Lyso-PC

OxFA

Foam cell

Macrophage

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, $\downarrow$ Pg I₂)

миграция гладкомышечных клеток в субэндотелий

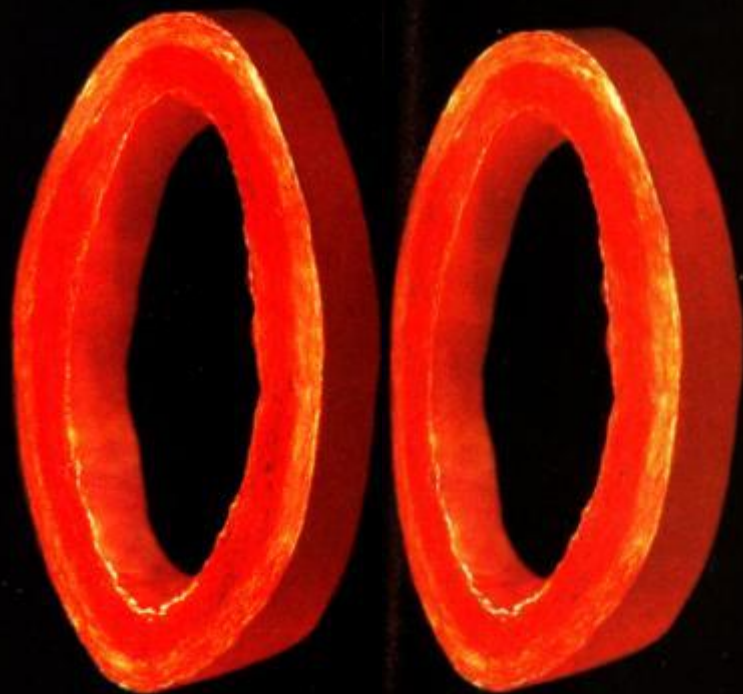
- ▶ пролиферация ГМК (вступление в митоз)
- ▶ изменение фенотипа с сократительного на синтетический (синтез волокон соединительной ткани)
- ▶ захват мЛПНП → трансформация в пенистые клетки

формирование атеросклеротической бляшки

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

Изменения сосудов при атерогенезе

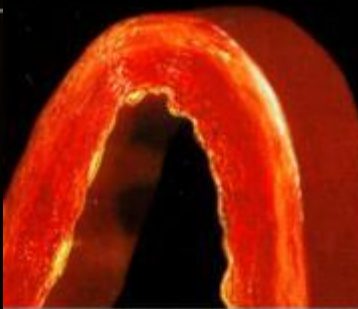
АТЕРОСКЛЕРОЗ



первый год жизни

в пятилетнем возрасте

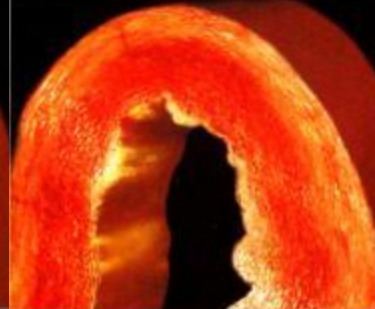
ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ



БОЛЬНЫЕ СОСУДЫ

25 лет

ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ



БОЛЬНЫЕ СОСУДЫ

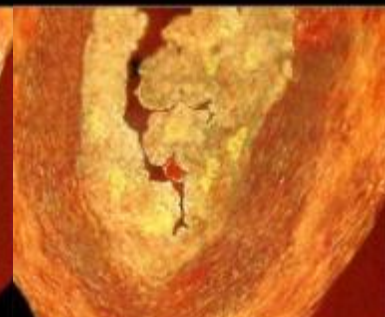
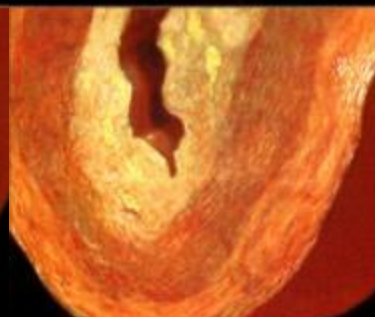
50 лет

ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ



БОЛЬНЫЕ СОСУДЫ

75 лет





Glagov's Model

Клинические проявления атеросклероза

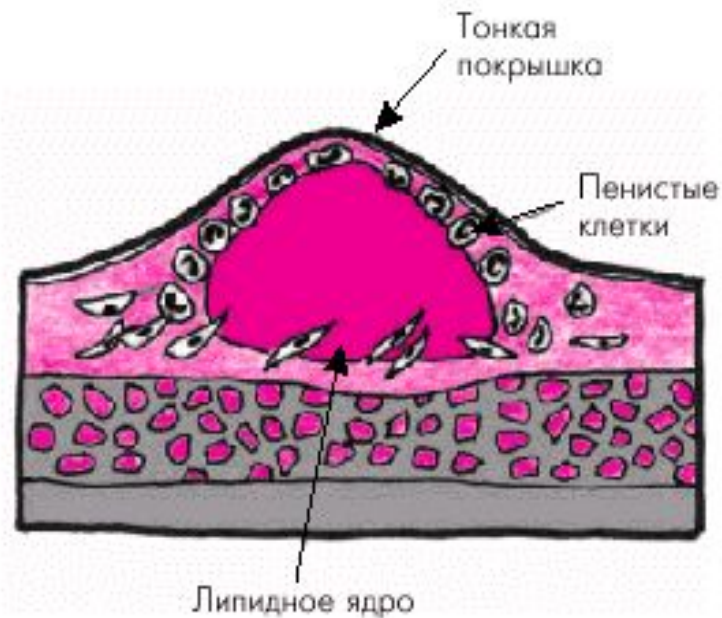
1. Стабильные бляшки

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

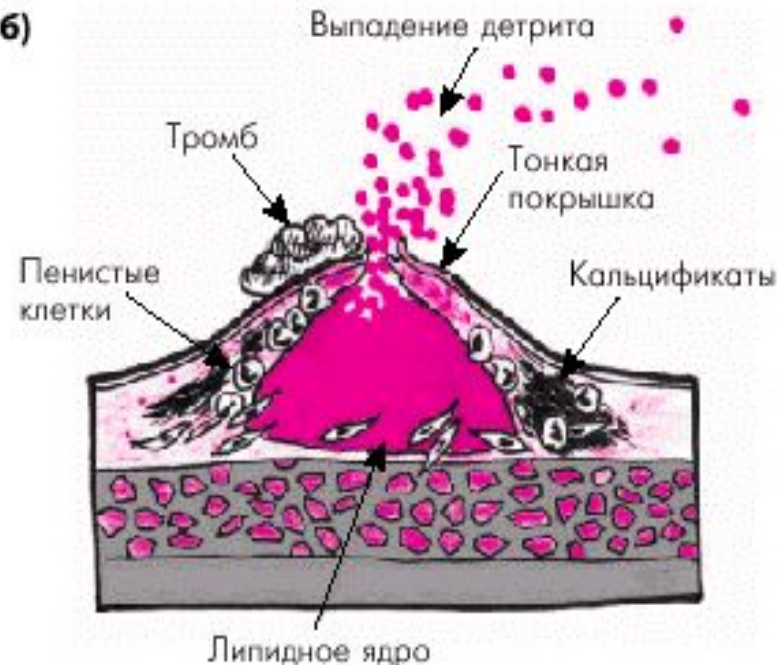
2. Уязвимые бляшки

- 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

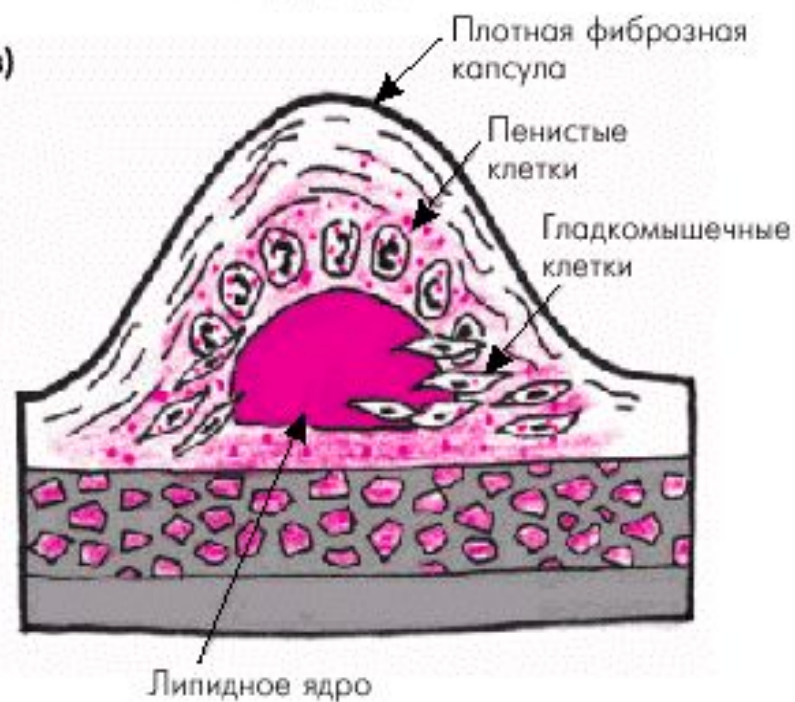
а)



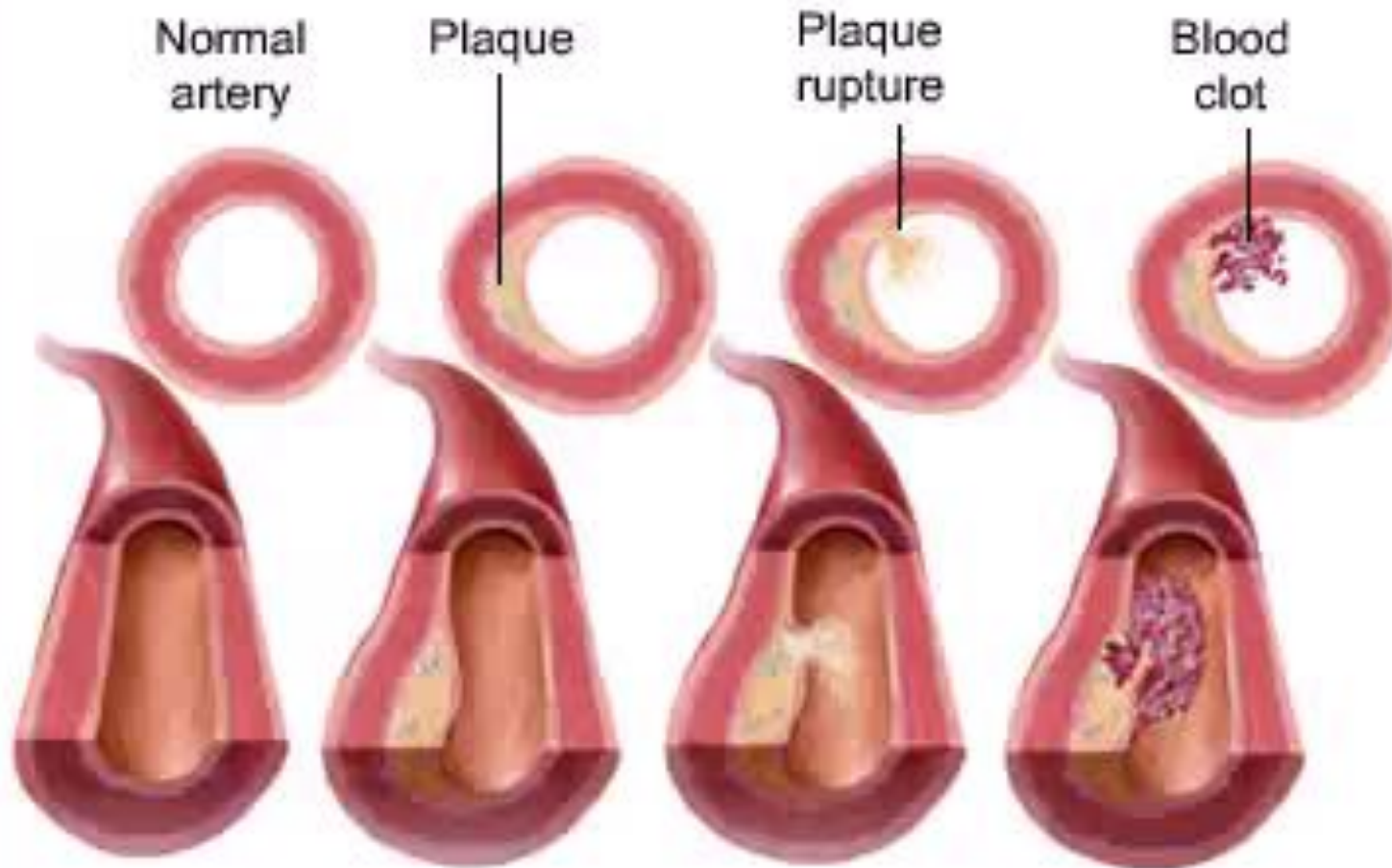
б)



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)