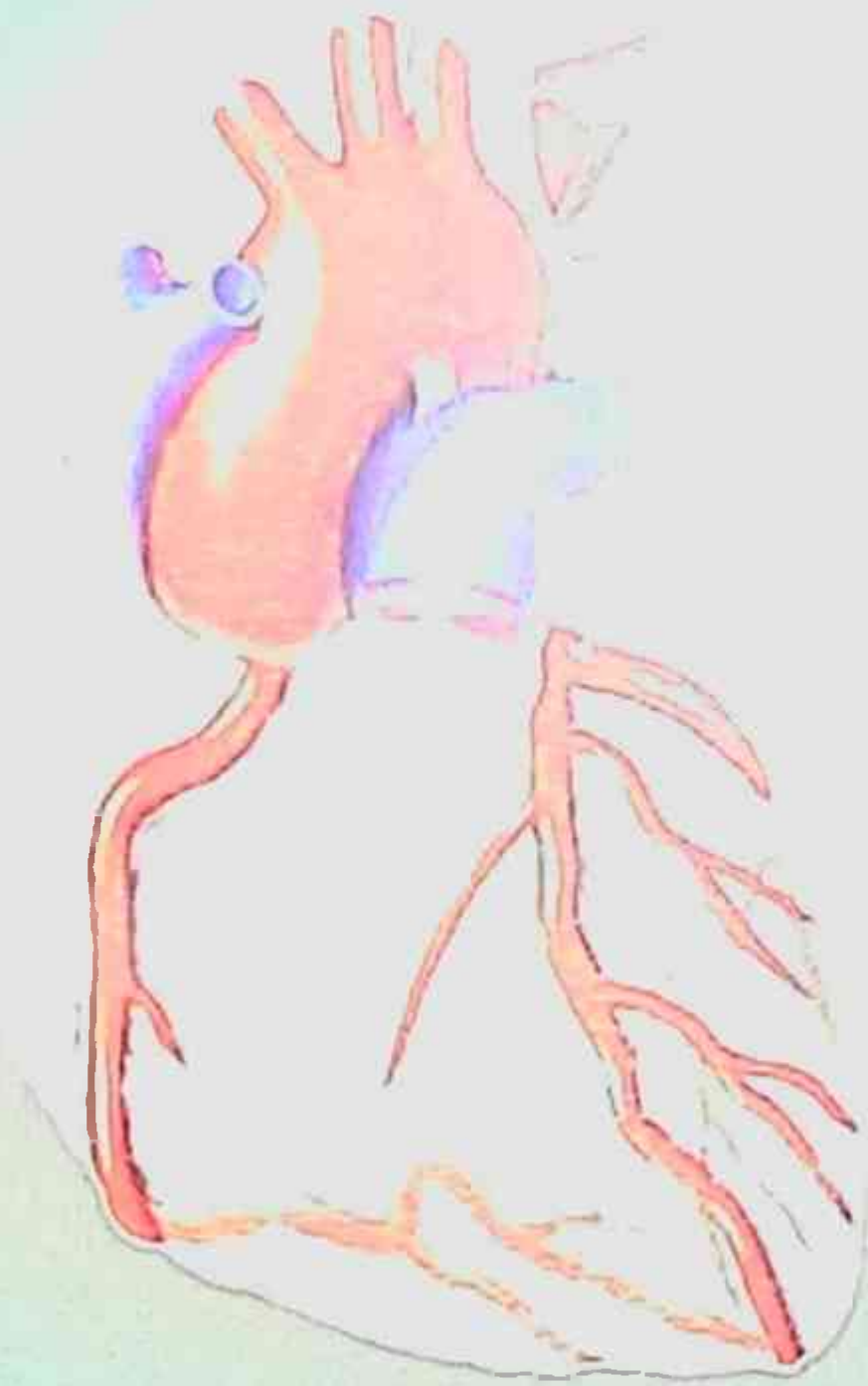


МАТРИЦА



АТЕРОСКЛЕРОЗ

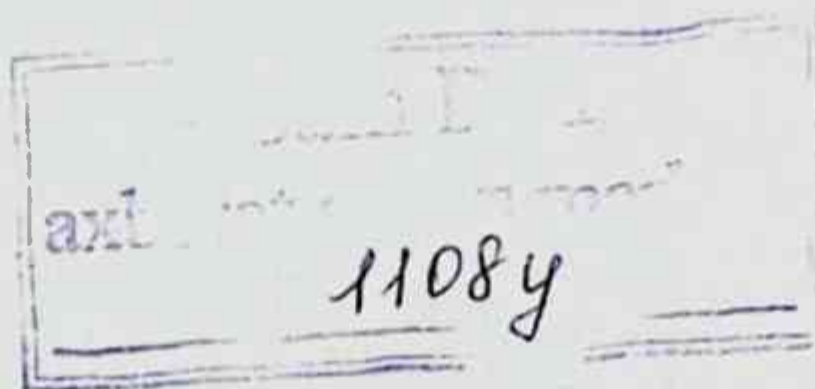
Текст лекций для студентов III курса

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Магруппов А.И.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Текст лекций для студентов III курса



Ташкент – 2010

Магруппов А.И.

Текст лекций для студентов III курса медицинских институтов составлен в соответствии с учебной программой по патологической анатомии. В качестве источников для составления лекции взята лекция, подготовленная проф. А.И.Магрупповым (1964); Robbins Patologic basis of disease. – 7th ed/ Ramzi S., Cotran Vinay Kumar, Tucker Collins.- 1999; Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Учебник. В 2-томах, М.-: Медицина, 2001.

К изданию текст лекций подготовлен проф. Б.А.Магрупповым

Рецензенты:

доктор медицинских наук, проф. Аляви А.Л.

доктор медицинских наук, проф. Исраилов Р.И.

© Ташкентская медицинская академия, 2010.

Атеросклероз



Профессор Магрупов Асадулла Икрамович (1910-1965)

Сосудистые нарушения лежат в основе большого количества болезней и смертность от сердечно-сосудистой патологии значительно выше, чем при любой другой болезни. Клинические проявления сосудистой патологии вызываются двумя главными механизмами:

- Медленным сужением или полным закрытием просветов сосудов (например, при атеросклерозе) или острым закрытием (например, при тромбозе), при этом ткань, кровоснабжаемая этим сосудом, испытывает ее недостаток;

- Ослабление стенок сосудов, приводящее к их расширению или разрыву.

Н О Р М А Л Ь Н Ы Е С О С У Д Ы

Архитектура сосудов меняется и отражает функциональные требования в различных участках. Чтобы противостоять пульсирующему и более высокому кровяному давлению в артериях, артериальные стенки более толстые, чем вены в этих же участках. Толщина артериальной стенки постепенно уменьшается, поскольку сосуды становятся меньше, но отношение толщины стенки к диаметру просвета становится больше. У вен большой диаметр, большой просвет и более тонкая стенка, чем соответствующие артерии.

Артерии делятся на три типа. В основу такого деления положен их размер и структурные особенности: (1) крупные или эластические артерии, включая аорту и ее крупные ветви (например, аорта и безымянная, подключичная, общая сонная артерии, подвздошные, и легочные артерии); (2) артерии среднего калибра или мышечные, включающие другие ветви аорты (такие как коронарные или почечные артерии), также называемые *артериями распределения*; и (3) мелкие артерии (обычно <2 мм в диаметре), расположенные, по большей части, в пределах вещества тканей и органов.

Основные элементы стенок кровеносных сосудов - эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и внеклеточная матрица, включая эластические элементы, коллаген, и протеогликаны. Они расположены в концентрических слоях - интима (смежной с просветом), меди, и адвентиции (внешняя оболочка) - наиболее четко представлены в крупных судах (рис. 1).

Атеросклероз

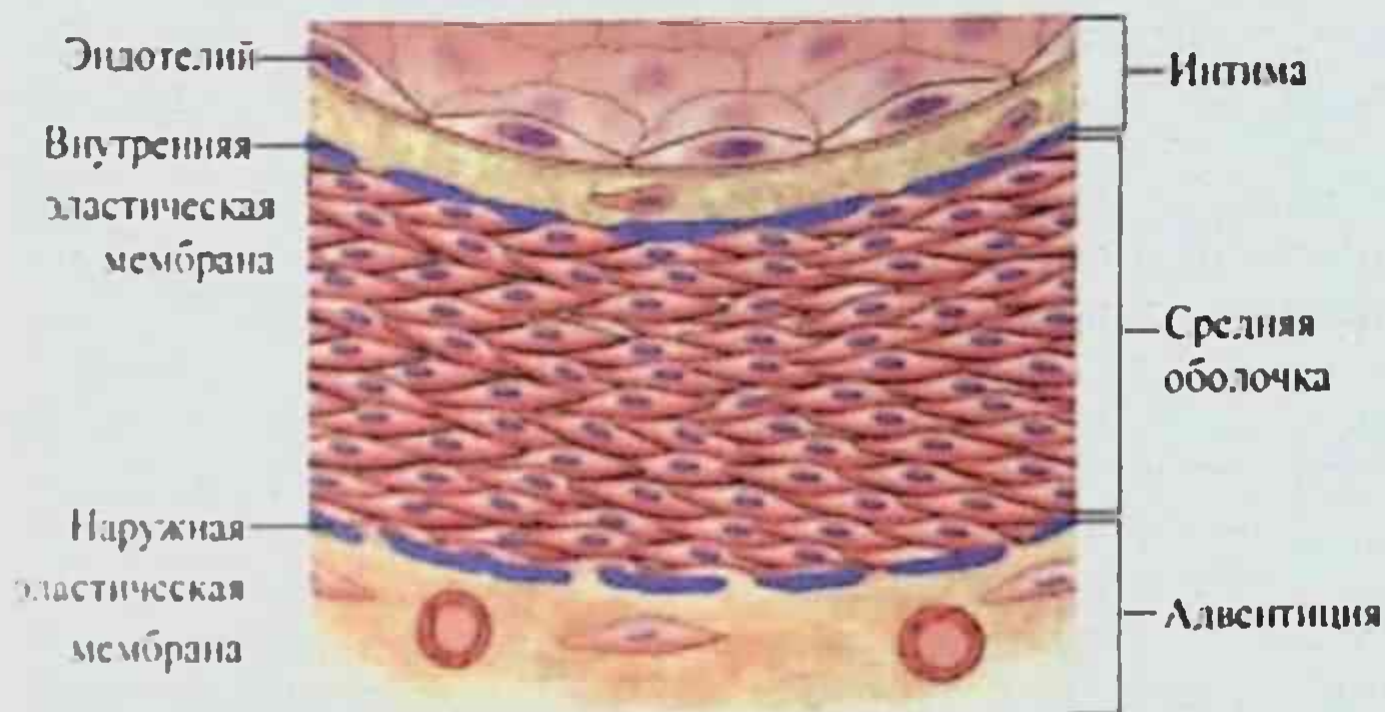


Рис. 1. Схематическое представление о главных компонентах сосудистой стенки, представлена мышечная артерия.

В нормальных артериях интима составлена из эндотелиальных клеток с минимальной субэндотелиальной соединительной тканью. Они отделены от меди плотной эластической мембраной, названной *внутренней эластической мембраной*. Внешняя граница меди большинства артерий представлена четкой *наружной эластической мембраной*. В крупных и артериях среднего размера слой гладкомышечных клеток меди зависит прежде всего от прямого распространения кислорода из просвета сосуда для их питания. Распространение облегчено отверстиями (*фенестрациями*) во внутренней эластической мембране. Поскольку распространение от просвета не обеспечивает адекватный доступ кислорода до внешней части меди, в крупных и сосудах среднего размера, маленькие мелкие артерии, возникающие снаружи сосуда, перфорируют наружную эластическую мембрану и посылают сосудистые веточки к внешним двум третям меди. Эти сосуды, которые питают стенки сосудов, называют *vasa vasorum* (буквально *сосуды сосудов*). Внешний к меди слой, адвентиция, представлена соединительной тканью, в которой рассеяны нервные волокна и *vasa vasorum*.

Относительное количество и конфигурация основных элементов изменяются в артериальной системе.

вследствие местной адаптации к механическим или метаболическим потребностям. В эластических артериях медиа богата эластическими волокнами, расположенными в довольно компактных слоях, отделенных и чередующийся со слоями гладких мышечных клеток. Эластические компоненты аорты позволяют ей расширяться во время систолы, и таким образом сохранять часть энергии каждого биения сердца. В следующие и промежуточные сердечные сокращения во время диастолической фазы сердечного цикла, упругая отдача сосудистой стенки продвигает кровь через периферию сосудистой системы. Во время старения аорта теряет эластичность, и эти сосуды расширяются с меньшей готовностью, особенно когда кровяное давление увеличено. Таким образом, артерии старых людей часто становятся -прогрессивно извилистыми и расширенными. В мышечных артериях медиа преобладающе составлена из циркулярных или расположенных по спирали гладкомышечных клеток. Эластин ограничен внутренними и внешними мембранами. В мышечных артериях и мелких артериях (см. ниже), региональный кровоток и кровяное давление отрегулированы изменениями в размере просвета через сокращение (сужение сосудов) или расслабление (вазодилатация) гладкомышечной клетки и управляются - частично автономной нервной системой и частично местными метаболическими факторами и клеточными взаимодействиями.

Мелкие артерии – наименьшие ветви артерий (20 - 100 мкм в диаметре). Изменения сокращения среднего слоя гладких мышц мелких артерий вызывают регуляцию диаметра просвета, который определяет системное артериальное кровяное давление и значительно влияет на распределение кровотока в различных участках капиллярного русла. Поскольку сопротивление кровеносного сосуда к потоку жидкости обратно пропорционально четвертой части диаметра (то есть, доля на два 16-кратное сопротивление увеличений диаметра), маленькие изменения в размере просвета маленьких кровеносных сосудов могут иметь важный, ограничивающий поток, эффект. Таким образом, *мелкие артерии* - основные пункты физиологического сопротивления движению крови, индуцирования резкого

Атеросклероз

снижения давления и скорости и смены от пульсирующего до спокойного течения. Кроме того, маленькие артерии и мелкие артерии принимают главный удар при повышении кровяного давления; ненормальная нагрузка изменяют структуру, с важными последствиями.

Некоторые патологические повреждения вовлекают в патологический процесс артерии определенного размера. Например, атеросклероз затрагивает в значительной степени эластические и мышечные артерии, при гипертонии прежде всего страдают мелкие мышечные артерии и мелкие артерии, определенные типы васкулитов связаны с определенными сосудистыми сегментами.

Капилляры имеют приблизительно диаметр эритроцита (7 - 8 мкм) и имеют тонкие стенки. Так как каждая мелкая артерия распадается на множество капилляров, капиллярная сеть формируется на большой площади, и кровоток становится медленным, аналогичным уменьшению тока воды, имеющим место в широких участках реки. Выстланные эндотелиальными клетками, капилляры поддерживаются с внешней стороны тонкой базальной мембраной, медиа отсутствует. Медленный поток, большая поверхность, и тонкие стенки и только одна клетка делают капилляры, идеально подходящими для быстрого обмена веществами между кровью и тканью.

Структура капилляров изменяется на различных участках, особенно в степени непрерывности эндотелия и базальной мембраны. У мышц, сердца, легкого, кожи, и капилляров нервной системы есть *непрерывный эндотелиальный слой*. Напротив, в эндокринных железах, почечном клубочке, и некоторых сосудах желудочно-кишечного тракта, эндотелий с многочисленными отверстиями, который позволяет обеспечить более быстрый транспорт больших молекул и жидкости (например, гормоны или клубочковый фильтрат), чем это делают капилляры с непрерывным эндотелием. У некоторых капиллярных сосудистых каналов (названными *синусоидами*) есть прерывистый эндотелий с частичной базальной мембраной или ее полным отсутствием, как в печени, селезенке, и костном мозге, облегчая проход клеток через стенки.

Кровь, возвращающаяся к сердцу из капиллярной сети,

течет первоначально в *посткапиллярные венулы*, затем последовательно через *собирательные венулы*, *мелкие*, *средние*, и *крупные вены*. *Посткапиллярные венулы* являются важным пунктом обмена между просветом сосудов и окружающими тканями. Например, так как давление в венулах ниже, чем в капиллярной сети, и так же ниже, чем давление в ткани, жидкость может войти из окружающей ткани в венулы. Кроме того, и *инсудация* (*просачивание*) через сосудистую стенку и выход лейкоцитов происходят предпочтительно в венулах при многих типах воспаления.

Вены - имеют большой калибр, представляют собой тонкостенные сосуды с плохо определяющейся внутренней эластической мембраной и медиа, не так развитыми как в артериях. У всех вместе взятых вен есть большая способность: приблизительно две трети системной крови находятся в венозном обращении. Вены имеют относительно слабую опору и предрасположены к нерегулярному расширению, сжатию, легкому проникновению опухолевых клеток и возникновению воспалительных процессов. Обратный кровоток предотвращен клапанами, найденными во многих венах, особенно в конечностях, в которых кровоток идет против силы тяжести.

Лимфатические сосуды – тонкостенные, выстланные эндотелием каналы, лишенные клеток крови, которые служат системой дренажа для того, чтобы возвратить межтучную жидкость ткани в кровь. Они также составляют важный путь для распространения болезни через транспорт бактерий и клеток опухоли к отдаленным участкам.

КЛЕТКИ СОСУДИСТЫХ СТЕНОК И ИХ ОТВЕТ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Главные клеточные компоненты стенок кровеносных сосудов – *эндотелиальные клетки* и *гладкомышечные клетки* (рис. 2). Обе играют важную роль в сосудистой патологии.

Эндотелиальные клетки

Эндотелиальные клетки формируют монослой, который выстилает всю сосудистую систему (*эндотелий*). Их структурная и функциональная целостность фундаментальна для обеспечения стенкой сосуда гомеостатической и циркулирующей функции. Эндотелиальные клетки – многоугольные, удлинённые клетки, которые имеют много пиноцитозных пузырьков и формируют функциональные комплексы с их соседями. Они уникальны и содержат *тельца Weibel-Palade*, связанные с мембранной структурой 3 мкм длиной, 0.1 мкм шириной, которые представляют органоид для хранения фактора Виллибранда (vWF). Эндотелиальные клетки идентифицированы иммуногистохимически антителами к

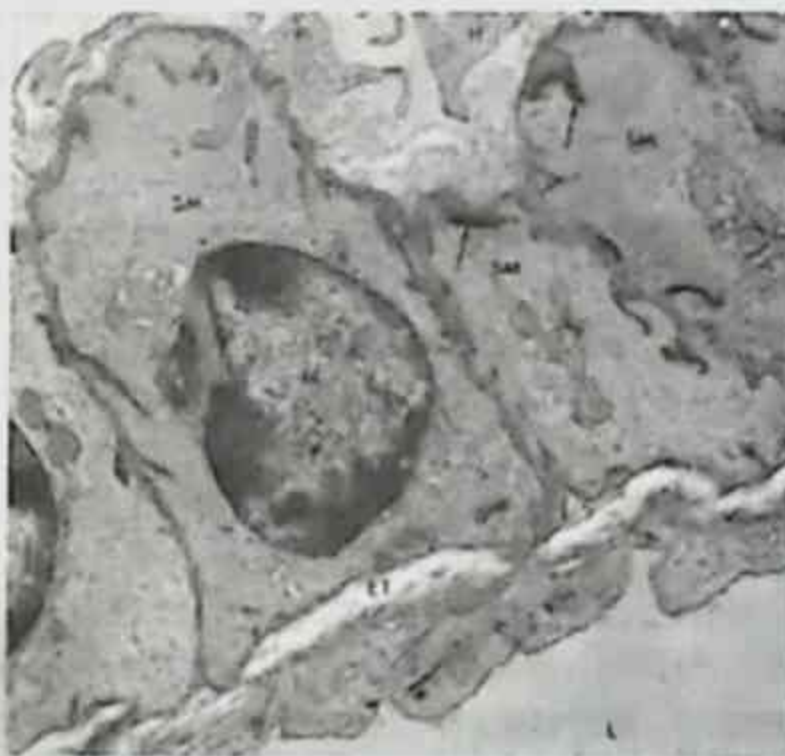


Рис. 2. Стенка мелкой артерии миокарда. Непрерывный эндотелий (E) отделен от слоя гладкомышечных клеток (SM) тонкой внутренней эластической мембраной (ET) - неокрашена. Обратите внимание на периферическую связь средних гладкомышечных клеток (стрелка) и выступающей наружной базальной мембраной (B). L - просвет, N - периваскулярный фибробласт, N - ядро.

vWF (также назван фактор VIII-связанным антигеном), и другими эндотелиальными антигенами, такими как CD31.

Сосудистый эндотелий – универсальная многофункциональная ткань, имеющая много синтетических и метаболических свойств (Таблица. 1). Эндотелиальные клетки (1) служат полупропускаемой мембраной, управляя передачей мелких и крупных молекул в артериальную стенку и через стенки капилляров и венул; (2) поддерживают нетромбогенный интерфейс ткани крови, регулируя тромбоз, тромболизис, и адгезию тромбоцитов; (3) модулируют сосудистый тонус и кровоток; (4) усваивают гормоны; (5) регулируют иммунные и воспалительные реакции, в значительной степени управляя взаимодействиями лейкоцита со стенкой сосуда; (6) изменяют липопротеины в стенке артерии; и (7) регулируют рост других типов клеток, особенно гладкомышечных клеток. Таким образом, эндотелий – активный участник взаимодействия между кровью и тканями. Кроме того, помимо помощи в формировании тромбов, эндотелиальное повреждение важно по отношению к иницированию атеросклероза и сосудистым эффектам гипертонии и других нарушений.

Эндотелиальная дисфункция и эндотелиальная активация

Эндотелиальные клетки могут ответить на различные ненормальные стимулы, регулируя некоторые из конституциональных функций, перечисленных в таблице 1 и выражая недавно приобретенные (вызванные) свойства. Термин эндотелиальная дисфункция часто используется, чтобы описать несколько типов потенциально обратимых изменений в функциональном статусе эндотелиальных клеток, которые происходят в ответ на экологические стимулы. Некоторые из этих изменений, произвольно назвали эндотелиальное возбуждение, обозначая быстрый (в течение минут), обратимый ответ, который независим от нового синтеза белка. Примеры - изменения эндотелиальной клетки, вызванные гистамином, серотонином, и другими вазоактивными медиаторами, которые вызывают увеличенную сосудистую проницаемость, запрещение высвобождения полученной в эндотелиальной клетке окиси

Атеросклероз

Таблица 1. Свойства и функция эндотелиальных клеток

Снижение проницаемости барьера Исработка антикоагулянтов и антиромботических молекул	Модуляция потока крови и сосудистой реактивности
Простациклин	Вазоконстрикторы эндотелия ACE
Тромбомодулин	Вазодилаторы
Антиагрегационные молекулы	NO, EDHF, простагландин
Исработка тромботических молекул	Регуляция воспаления и иммунитета
Фактор Виллибранта (VWF)	IL-1, IL-6, IL-8
Тканевой фактор	Молекулы адгезии
Ингибитор адгезии эндотелиальных клеток	Антигены неспецифичности
Продукция экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, протеогликаны)	Регуляция роста клеток
	Стимуляторы роста PDGF, CSF, FGF
	Ингибиторы роста: гепарин, TGF- β
	Связывание LDL

ACE – ангиотензин-превращающий фермент; VWF – вискозимин; EDHF – эндотелиальный гиперполяризующий фактор; Ингибитор адгезии PDGF – тромбоцит-связывающий фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; TGF- β – трансформирующий фактор роста; LDL – липопротеин низкой плотности

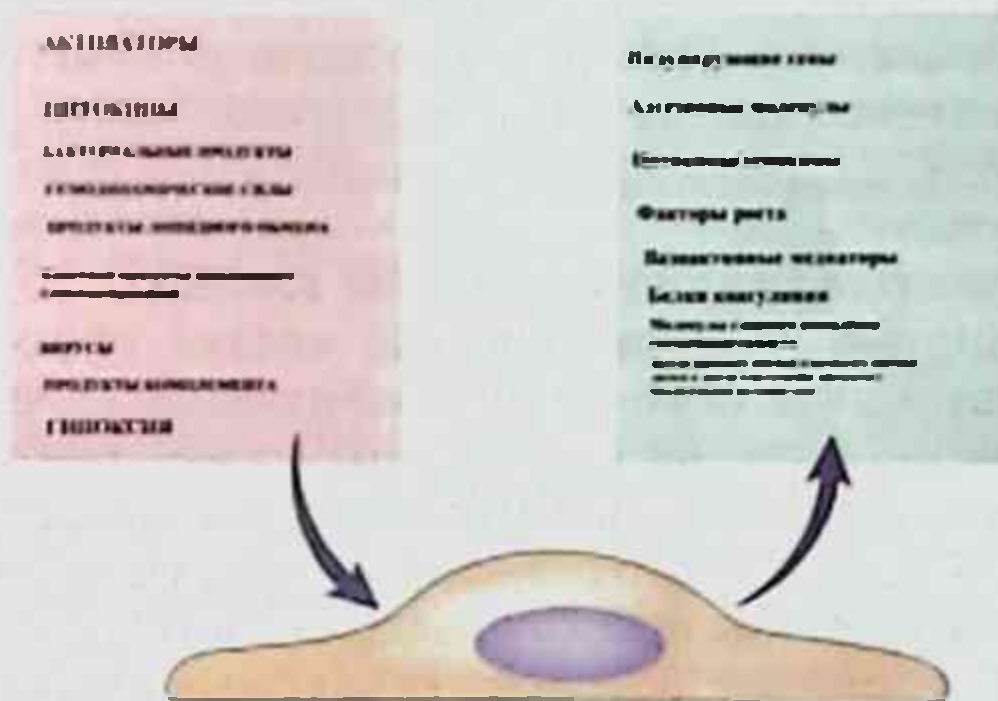


Рис. 3. Активация эндотелия: причины (активаторы) и результат (индукция генов).

азота, и перераспределение клейкого гликопротеина Р-селектина при возбуждении тромбином или гистамином. Другое состояние, которое называют **эндотелиальной активацией**, отражают изменения в геномном выражении и синтезе белка и могут потребовать, чтобы прошли часы или даже дни.

Эндотелиальная активация появляется как критический процесс в патогенезе сосудистых болезней, потому что это вызвано стимулами, известными, как способствующие сосудистому повреждению и по результатам ответов, которые влияют на инициирование и развитие сосудистых повреждений (рис.3)^{2, 3}.

Активированные эндотелиальные клетки, в свою очередь, вырабатывают молекулы адгезии, другие цитокины и хемокины, факторы роста, вазоактивные молекулы, которые приводят или к сужению сосудов или к вазодилатации, молекулы главного комплекса тканевой совместимости (МНС), прокоагулянты и половину антикоагулянтов, и множество других генных продуктов с биологической активностью. Молекулярное регулирование таких важных ответов теперь интенсивно исследуются. Один путь, которым добивается экспрессия многих генов во время эндотелиальной активации, является фактор транскрипции – *ядерный фактор KB (NF-KB)/IKB* системы транскрипционных факторов. У нескольких из активаторов эндотелиальных клеток есть общая способность вызывать оксидативный стресс, который, как известно, активизирует NF-κB путь.

Сосудистые гладкомышечные клетки

Сосудистые гладкомышечные клетки способны ко многим функциям, включая сужение и расширение сосудов в ответ на нормальные или фармакологические стимулы; синтез коллагена эластина, и протеингликанов; выработку факторов роста и цитокинов; миграцию к интиме и пролиферацию. Как преобладающий клеточный элемент средней оболочки сосудов, гладкомышечные клетки составляют важный элемент не только нормальной репарации сосудов, но также и патологических процессов, таких как атеросклероз. Покоящиеся сосудистые гладкомышечные клетки - имеют форму шпинделя, с одним, удлиненным ядром, напоминая фибробласты. Контрактильная функция гладкомышечных клеток обеспечивается цитоплазматическими нитями, которые содержат актин и миозин.

Миграционная и пролиферативная деятельность гладкомышечных клеток физиологически отрегулирована промоторами и ингибиторами роста. Промоторы включают полученный из тромбоцитов фактор роста (PDGF), так же как из эндотелиальных клеток и макрофагов, основной фактор роста фибробластов (bFGF), и интерлейкин (IL) 1. Ингибиторы включают гепарин сульфат, оксид азота,

Атеросклероз

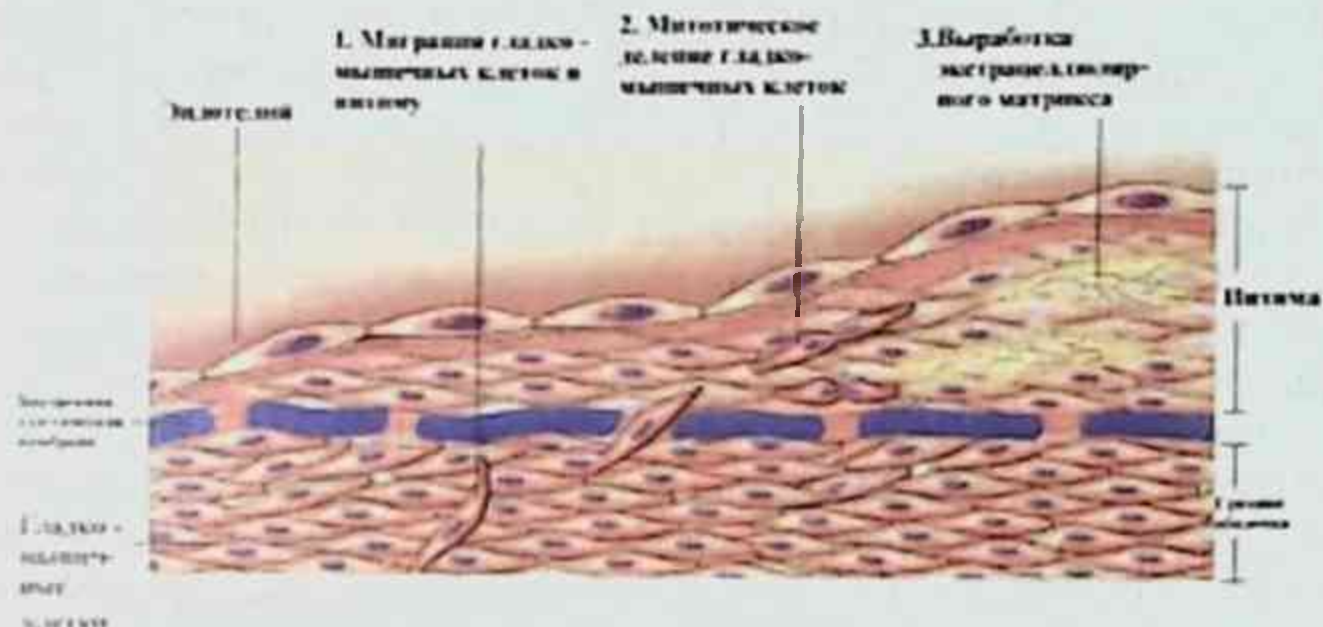


Рис. 4. Схематическое изображение механизма утолщения интимы подчеркивающее миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию и выработку ими экстрацеллюлярного матрикса в интиме (Модифицировано и переработано из Schoen F. J.: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology. Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p.254)

полученный из эндотелия расслабляющий фактор (NO/EDRF); интерферон- (IFN-), и трансформирующий фактор роста (TGF-).

Утолщение интимы - ответ на сосудистое повреждение

Сосудистое повреждение стимулирует рост гладкомышечной клетки, разрушая физиологический баланс между ингибцией и стимуляцией. Восстановление поврежденной сосудистой стенки, включая эндотелий, составляет физиологический целебный ответ с формированием неоинтимы, вовлекая (1) перемещение гладкомышечной клетки от меди к интиме, (2) последующее увеличение клеток интимы, и (3) синтез и отложение внеклеточной матрицы (рис.4). Повреждения, которые вызывают только фокальное повреждение эндотелия без обнажения поверхности, могут часто восстанавливаться перемещением и быстрым увеличением соседней эндотелиальной клетки. Более обширное или хроническое повреждение гладкомышечных клеток меди вызывает более сложную репаративную последовательность².

Во время процесса заживления гладкомышечные клетки подвергаются изменениям, которые напоминают дедифференцировку³. Гладкомышечные клетки, мигрирующие от меди к интиме, теряют способность контактировать, получают способность делиться, и увеличить синтез внеклеточных матричных молекул, часто определяя изменение от контрактильного фенотипа до *пролиферативно-синтетического* фенотипа. Структурно, имеет место уменьшение толщины нитей, содержащих миозин, и увеличение количества органоидов, связанных с синтезом белка, таких как зернистый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Отмеченное быстрое увеличение может быть вызвано повреждением. Хотя гладкомышечная клетка в нормальной артериальной стенке делится редко, приблизительно 15-40% клеток подвергаются митозу в течение 48 часов после экспериментального повреждения артерии⁴. Гладкомышечные клетки интимы могут возвратиться к непролиферативному состоянию, когда эндотелиальный слой восстановлен после острой раны, или когда прекращается хроническая стимуляция.

Утолщение интимы составляет чрезмерный восстанавливающий ответ, который может вызвать стеноз или преграду мелких и среднего размера кровеносных сосудов или сосудистого трансплантата. Такой сценарий способствует многим известным, важным клиническим сосудистым нарушениям, при которых начальный вредный стимул изменяется от преобладающе механического (например, рестеноз после ангиопластики) к преобладающе иммунологическому (например, артериосклероз трансплантата) и к многофакторному (например, атеросклероз)⁵.

Атеросклероз

БОЛЕЗНИ СОСУДОВ

Болезни сосудов прежде всего затрагивают артерии, и их, самая распространенная и клинически существенная проблема – атеросклероз.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Впервые описание изменений артерий в старческом возрасте, обозначаемым ныне атеросклерозом имеются у Крейля (Kreil, 1740), который, как и последующие авторы, рассматривали атеросклероз как воспалительное заболевание.

Лобштейн (Lobstein, 1833) ввел для этого заболевания название "артериосклероз". В результате исследований Йореса (Jones, 1903), а также Ашоффа (Aschoff) с сотрудниками было опровергнуто мнение о воспалительной природе заболевания. Название атеросклероз было предложено Маршаном (Marchand, 1904).

Дальнейшими исследованиями Н.Н.Аничкова с сотрудниками атеросклероз был окончательно выделен как самостоятельное заболевание и подробно изучены морфология и морфогенез атеросклероза и показано, что первичным ведущим процессом при атеросклерозе является инфильтрация внутренней оболочки артерий липидами (инфильтрационная теория атеросклероза), а развивающееся соединительнотканное утолщение - вторичный реактивный процесс, возникающий вслед за липидной инфильтрацией. Изучение природы липидов выявило, что они представляют холестеринэстеры (Adami, Aschoff, R.Kawamura); 80% – холестерин (Windan, R. R.Schonheimer), что навело на мысль, что основным патогенетическим фактором атеросклероза является нарушение холестеринового обмена.

Артериосклероз буквально означает затвердевание артерий, более точно, однако, это – общее обозначение для трех вариантов болезни сосудов, у которых есть утолщение и потеря эластичности артериальных стенок:

Доминирующий пример – *атеросклероз*, характеризующийся формированием фиброзных бляшек в интиме, у которых часто есть центральное бугристое ядро, богатое липидами.

Из намного меньшей клинической важности вторая морфологическая форма атеросклероза, *средний кальцифицирующий склероз Мёнкеберга*, характеризующийся депозитами кальция в мышечных артериях среднего размера у людей, старше 50 лет. Кальцификаты, которые иногда подвергаются оссификации, принимают форму нерегулярных пластин или дискретных поперечных колец; они создают ощущение узелков при прощупывании и хорошо визуализируются

рентгенографически. Хотя эти повреждения средней оболочки не вторгаются в просвет сосуда, в затронутых артериях может также развиваться атеросклероз.

Болезнь мелких артерий и артериол (arteriolosclerosis) - третий пример. Два анатомических варианта, отложение гиалина и гиперплазия являются причинами утолщения стенок сосуда с сужением просвета, приводящему к ишемическому повреждению дистальных отделов. Артериолосклероз чаще всего связан с гипертонией и сахарным диабетом и не является предметом обсуждения в данной лекции.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Атеросклероз характеризуется повреждениями интимы, названными *атеромами* или *бляшками*, состоящими из *жирового детрита* и *фиброзной ткани*, которые выступают в просвет, ослабляют среднюю оболочку, и подвергаются ряду осложнений. Половина или больше всех смертельных случаев связана с атеросклерозом и является и серьезной проблемой в мире, больше чем любая другая болезнь. Глобальный в распространении, атеросклероз достиг эпидемических пропорций в экономически развитых странах.

Несмотря на продолжающееся воздействие атеросклероза на здоровье, в Соединенных Штатах и в других странах за прошлые десятилетия были достигнуты существенные успехи. Между 1963 (пиковый год) и 1995 годами, было приблизительно 50%-ое уменьшение в показателе смертности от ишемической болезни сердца и 70%-ое уменьшение смерти от инсультов, которые увеличили среднюю продолжительность жизни в Соединенных Штатах на 5 лет⁶. Основа этой тенденции связана (1), с предупреждением развития атеросклероза путем изменения привычек, включая уменьшение курения сигарет, снижение потребления холестерина и других насыщенных жиров животных, и контроля гипертонии; (2) улучшение методов лечения инфаркта миокарда и других осложнений ишемической болезни сердца; и (3) предотвращение повторений у пациентов, у которых ранее возникли какие-либо клинические события, связанные с атеросклерозом.

Атеросклероз прежде всего поражает крупные эластические артерии (например, аорта, сонная артерия и подвздошные артерии) и мышечные артерии среднего размера (например, коронарные и подколенная артерии). Болезнь часто начинается в детстве, но признаки, обычно, не очевидны до среднего возраста или позже, когда артериальные повреждения приводят к поражению органа (рис.5).

Атеросклероз

Вовлечен в патологический процесс может быть любой орган или ткань, но симптомы атеросклеротической болезни чаще всего ограничены артериями, кровоснабжающих сердце, мозг, почки, нижние конечности, и тонкую кишку. Инфаркт миокарда (сердечный приступ), мозговой инфаркт (инсульт), и аортальные аневризмы являются главными последствиями этой болезни. Таким образом, эпидемиологические данные по атеросклерозу выражены в значительной степени в терминах уровня или числа смертельных случаев, вызванных ишемической болезнью сердца. Гангрена ног, окклюзия брыжеечных сосудов, внезапная сердечная смерть, хроническая ишемическая болезнь сердца, и ишемическая энцефалопатия - результат острого или хронического нарушения артериального кровообращения, связанные с атеросклерозом.

Атеромы обычно являются фокальными и редко распространенными в начале заболевания, но постепенно они становятся более многочисленными, иногда покрывая всю окружность определенных артерий.

Следовательно, в мелких артериях, атеромы преграждают кровоток, ставя под угрозу приток крови к отдалённым от центра органам и вызывая ишемическое повреждение. Кроме того, тромбоциты могут подвергнуться разрушению и ускорить тромбоз, который еще более затрудняет кровоток. В крупных артериях атеромы являются разрушительными, вторгаясь в расположенную ниже среднюю оболочку и ослабляя поврежденную стенку сосуда, вызывая аневризмы или разрыв, или способствуя тромбозу. Кроме того, обширные атеромы рыхлы, часто являются причиной эмболии в отдалённые от центра участки восходящей и нисходящей аорты⁷.

МОРФОЛОГИЯ

Ключевые процессы при атеросклерозе – утолщение интимы и аккумуляция липидов, образующие характерные атероматозные бляшки. Как основная причина сужения артерий у взрослых, эти повреждения описаны сначала. Жировые полосы встречаются у детей и главным образом как возможный предшественник атероматозных бляшек (рис.6).

Атероматозные бляшки. Основное повреждение состоит из центральной бляшки в пределах интимы, имеющей липидное ядро (главным образом холестерин и его эстеры) и покрытой волокнистой крышкой (рис. 7).

Также называемые фиброзными, фиброжировыми, липидными или фибролипидными бляшками, атероматозные бляшки выглядят белыми или беловато-желтыми и суживают

просвет артерии. Они имеют различные размеры приблизительно от 0.3 до 1.5 см в диаметре, но иногда соединяются, чтобы сформировать большие массы (рис. 8).

На секции покрывающая часть этих повреждений со стороны просвета артерии имеет тенденцию быть плотной и белой (фиброзная крышка), а глубокие части желтые или беловато-желтые и мягкие. Центры больших бляшек может иметь желтый цвет, содержать бугристый детрит, следовательно термин **атерома**, альтернативное название для атеросклеротической бляшки, полученной из греческого слова "каша".

Распределение атеросклеротических бляшек у людей характерно. Брюшная аорта обычно намного чаще и сильнее вовлекается в процесс, чем грудная аорта, и аортальные повреждения имеют тенденцию быть намного более выраженными вокруг отхождения ее главных ветвей. В порядке убывания (после нижней части брюшной аорты), наиболее тяжелые повреждения обнаруживаются в коронарных артериях, подколенной артерии, нисходящей грудной аорте, внутренних каротидных артериях, и сосудах Велизиева круга. Сосуды верхних конечностей обычно не поражаются также как брыжеечные и почечные артерии, кроме их устья. Однако, в каждом случае, тяжесть атеросклероза в одной артерии не определяет тяжесть в другой. Атеросклеротические повреждения обычно вовлекают артериальную стенку только частично вокруг ее окружности (**эксцентричные** повреждения) и являются неоднородными и переменными вдоль длины сосуда.

У атеросклеротических бляшек есть три основных компонента: (1) клетки, включая гладкие мышечные клетки, макрофаги, лейкоциты и другие; (2) соединительная ткань внеклеточной матрицы, включая коллаген, эластические волокна, и протеогликаны ; и (3) внутриклеточные и внеклеточные отложения липидов (см. рис.9). Эти три компонента имеются в различных пропорциях в различных бляшках, давая начало спектру повреждений. Типичная поверхностная волокнистая крышка составлена из гладких мышечных клеток с несколькими лейкоцитами и относительно плотной соединительной тканью; клеточная область ниже и к стороне крышки, состоит из смеси макрофагов, гладких мышечных клеток, и Т-лимфоцитов; и более глубокое некротическое ядро, в котором есть дезорганизованные массы липидов, расщепленного холестерина, клеточный детрит, загруженные липидами пенные клетки, фибрин, тромботические массы в различных стадиях организации, и плазменные белки (рис. 9).

Липиды – прежде всего холестерин и его эстеры. Пенные

Атеросклероз

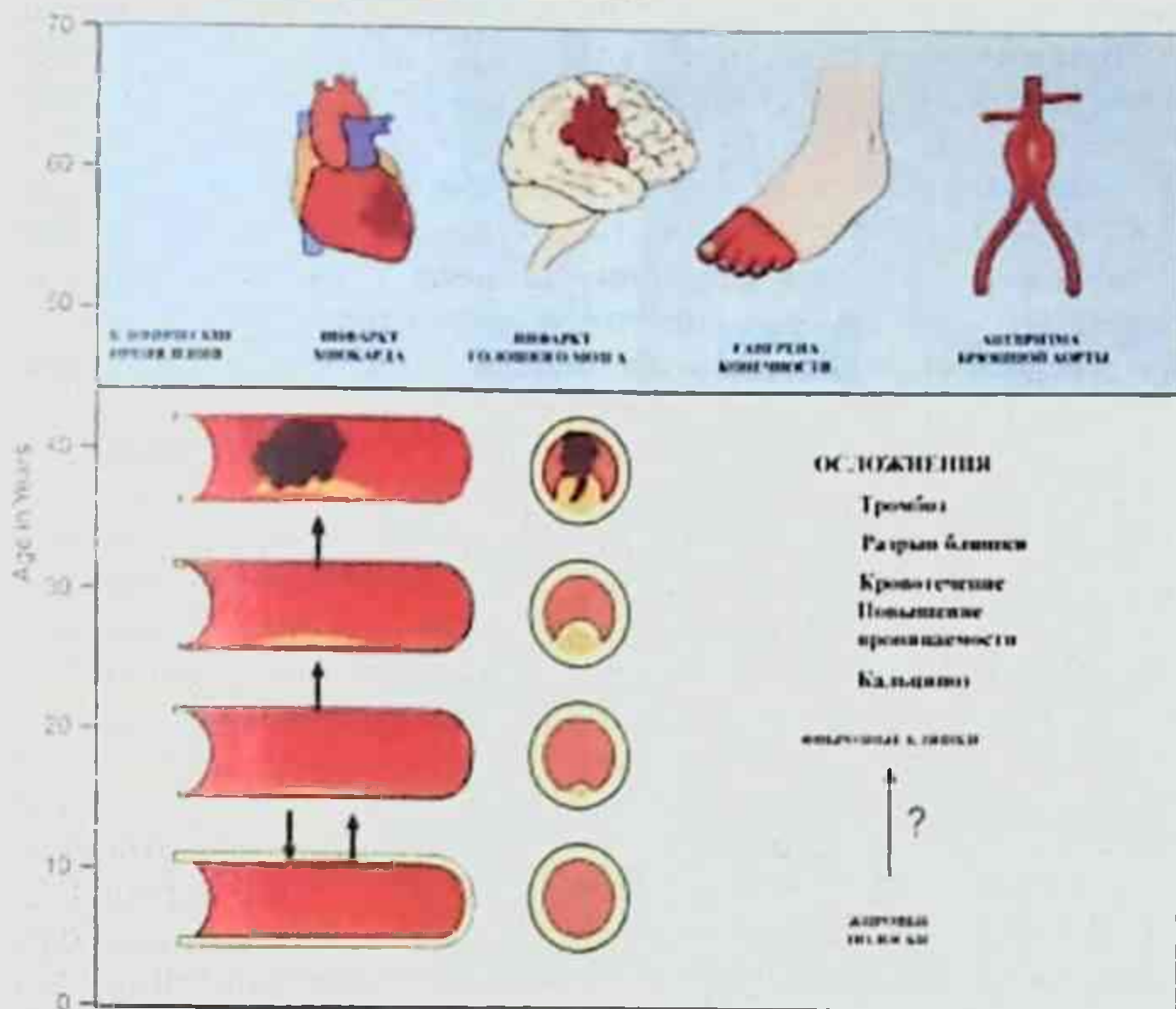


Рис. 5. Естественное течение атеросклероза. Бляшки обычно развиваются медленно и незаметно в течение многих лет, начиная с детских лет или вскоре после этого (описание в тексте). Прогрессирование наблюдается, начиная с жировых полосок до фиброзных бляшек и затем до развития осложненных бляшек, приводя к появлению клинических проявлений. (Модифицировано по McGill H.C. Jr. et al.: *Natural history of human atherosclerotic lesions*. In Sandler M., Bourne G.H. (eds): *Atherosclerosis and its Origin*. New York, Academic Press, 1963, p.42; Wissler R.W. *Principles of the pathogenesis of atherosclerosis*. In Braunwald E. (ed): *Heart Disease*, Philadelphia, WB Saunders, 1984, p.1183).

клетки в основном происходят из моноцитов крови (чтобы стать макрофагами), но гладкие мышечные клетки могут также поглощать липиды и становиться пенстыми клетками. Наконец, особенно вокруг периферии повреждений, обычно есть свидетельство новообразования сосудов (пролиферирующие мелкие кровеносные сосуды).

Обычно у взрослых имеет место несвязанное с атеросклерозом диффузное уплотнение интимы коронарных артерий по ширине, приблизительно равной меди, что

соответствует нормальному ответу стенки сосуда на гемодинамические стимулы. Образование бляшек сопровождается вовлечением в процесс гладких мышечных клеток и макрофагов и изменением количества и распределения коллагена и липидов. Типичные атеромы относительно богаты липидами. Однако, большинство так называемых фиброзных бляшек составлены главным образом из гладких мышечных клеток и волокнистой ткани. При прогрессирующем атеросклерозе жировая атерома может быть преобразована в волокнистый шрам.

У осложненного атеросклероза есть определенное клиническое значение:

– Почти всегда, атеромы при прогрессирующей болезни подвергаются неоднородному или массивному обызвествлению (кальцификации). Артерии могут стать действительными плотными трубками, и аорта может стать хрупкой. Пациенты с выраженным кальцинозом коронарной артерии относятся к группе с высоким риском развития осложнений. Используя кальцификат как маркер, новые технологии, такие как компьютерная томография и внутрисосудистый ультразвук, могут обеспечить точный неинвазивный метод диагностики⁸⁻⁹.

– Очаговый **разрыв** или обширное **изъязвление**, или оба процесса на поверхности атероматозных бляшек могут привести к выделению высоко тромбогенных веществ, которые вызывают формирование тромба, или выход детрита в кровоток, приводя к микроэмболии (холестериновые эмболы или атероэмболы).

– **Кровоизлияние** в бляшку может произойти, особенно в коронарных артериях, от разрыва или фиброзной покрышки или тонкостенных капилляров, васкуляризирующих бляшку. Образующаяся гематома может вызвать разрыв бляшки.

– Накладывающийся **тромбоз**, осложнение, которого наиболее боятся, обычно происходит на участках повреждения (т.е. в местах разрывов, изъязвлений, эрозий, или кровоизлияний). Тромб может частично или полностью закрыть просвет.

– Хотя атеросклероз - первоначально болезнь интимы, в тяжелых случаях, особенно в крупных сосудах, расположенная ниже медиа подвергается значительной атрофии с потерей эластичности (рис. 9B), создавая условия для развития аневризмы.

Жировые полоски. Жировые полоски незначительно подняты над уровнем интимы и таким образом не вызывают изменений в кровотоке. Они, однако, могут быть предшественниками более злобных атероматозных бляшек.

Атеросклероз

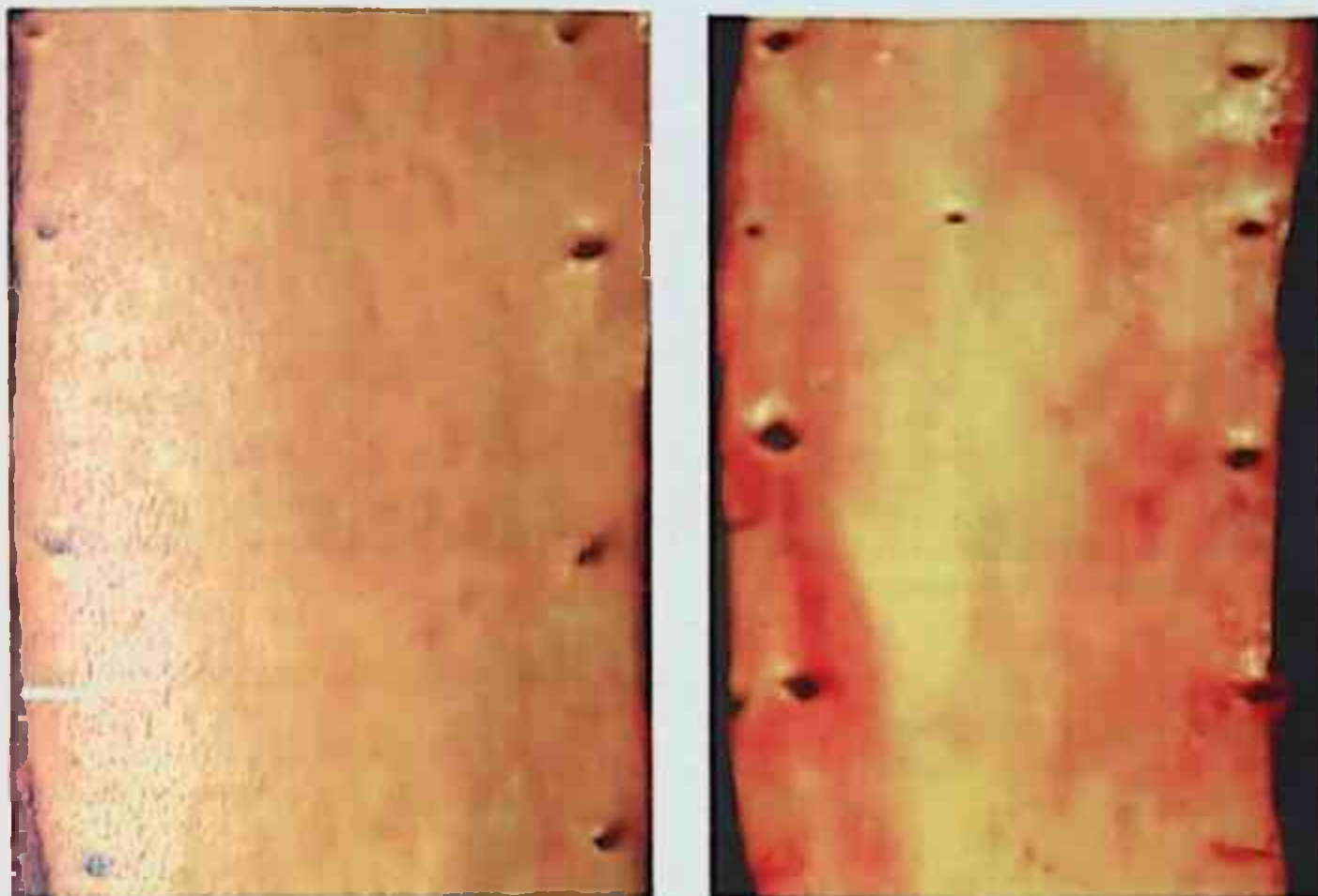


Рис. 6. Белая стрелка указывает на наиболее выраженную жировую полосу на фото, но есть другие жировые полосы, разбросанные на поверхности аорты. Жировые полосы являются самыми ранними повреждениями, которые можно увидеть при атеросклерозе в артериях. Слева для сравнения представлена нормальная аорта. Слабое потускнение и красноватый цвет от гемоглобина, который просочился в результате посмертных изменений. Поверхность гладкая, с единичными слабыми небольшими желтыми жировыми точками.



Рис. 7. Главные компоненты источника развития атероматозной бляшки: фибриная покрывка состоит из пролиферирующих гладкомышечных клеток, макрофагов, лимфоцитов, пенистых клеток и экстрацеллюлярного матрикса. Некротическое ядро включает в себя клеточный детрит, экстрацеллюлярные липиды с кристаллами холестерина и пенистые макрофаги.



Эти три аорты демонстрируют слабый, умеренный и выраженный атеросклероз аорты. Слева слабо выраженный атеросклероз - разбросанные жировые полоски. Аорта в середине демонстрирует значительно больше бляшек. Выраженный атеросклероз порою на правом препарате показывает образование язвы в бляшках.



Это выраженный атеросклероз аорты, в которой атероматозная бляшка подверглась язвевлению с образованием пристеночного тромба.



Эта аорта была открыта в длину, чтобы показать область ограниченного разрыва, в стадии организации. Красно-коричневый цвет тромба может быть замечен с обеих сторон разреза, поскольку кровяной просируется вокруг аорты. В этой аорте тяжелый атеросклероз, который, наряду с некрозом и гипертонией, является фактором риска для разрыва.

Рис. 8. Макроскопическая картина атеросклероза в аорте.

Полоски начинаются как множественные желтые пятна; плоские пятна (**жирные точки**) меньше чем 1 мм в диаметре, который соединяются в удлиненные полосы 1 см длиной или более. Жировые полоски (рис. 10) составлены из заполненных липидом пенных клеток с Т-лимфоцитами и внеклеточными липидами в меньшем количестве, чем в бляшках.

Жировые полоски появляются в аортах некоторых детей, в возрасте менее 1 года и всех детей старше 10 лет, независимо от географии, расы, пола, или окружающей среды. Коронарные жировые полоски меньше распространены, чем аортальные, но начинают формироваться в юности, и они происходят на тех же самых анатомических участках, которые позже являются склонными к развитию бляшек¹⁰. Они впоследствии уменьшаются в числе, поскольку атеросклеротические бляшки

Атеросклероз

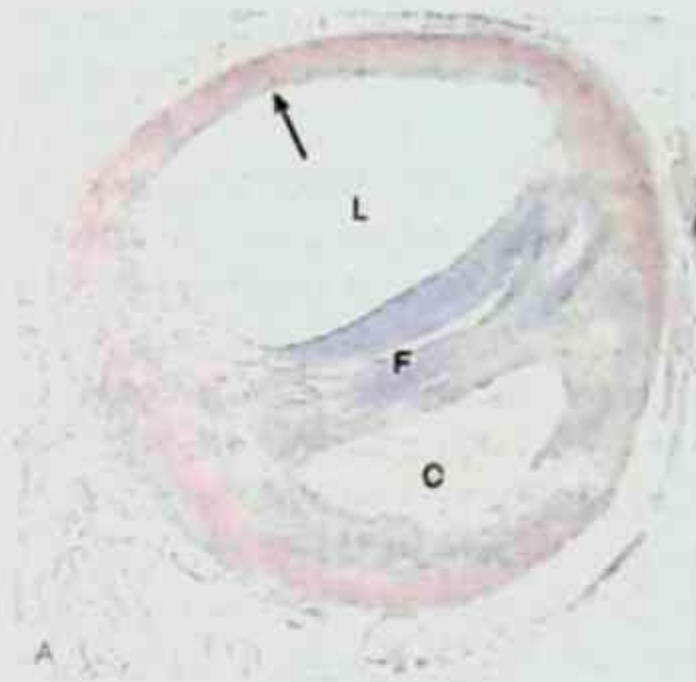
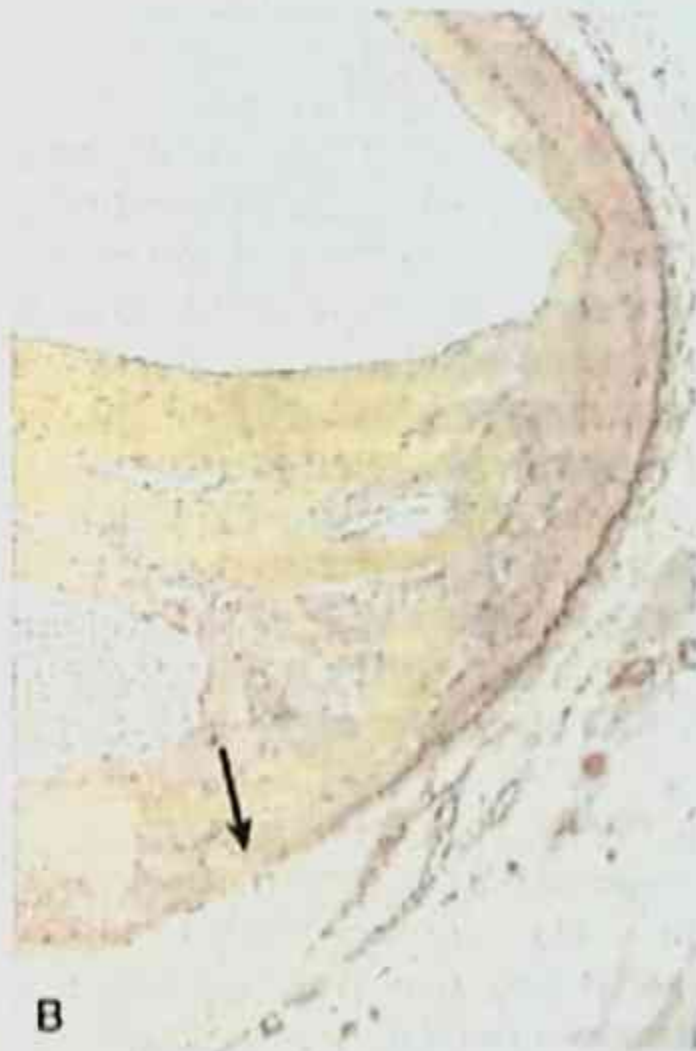


Рис. 9. Гистологическая картина атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. А. Общая архитектура демонстрирует фиброзную покрышку (F) и центральное липидное ядро (С) с типичными холестериновыми трещинками. Просвет (L) умеренно сужен. Обратите внимание на свободный от липидов сегмент сосудистой стенки (стрелка). На этом сегменте коллаген окрашен в голубой цвет (трихромная окраска по Массону). В. На фотографии под большим увеличением среза бляшки, и хвостиком из фото А. Окрашен на эластин (черным) демонстрирует разрывы внеклеточной и внутренней эластической мембраны и среднюю оболочку артерии истончившаяся в результате увеличения в размерах бляшки (стрелка). С. Фотография с высоким разрешением изображения в области фиброзной покрышки и ядра демонстрирует разросшиеся клетки воспаления, лейкоциты (показана стрелка), и новообразованные сосуды (тонкие стрелки).



становятся более распространенными.

Отношения жировых полосок к атеросклеротическим бляшкам сложные. Жировые полоски связаны с известными факторами риска атеросклероза взрослых (особенно концентрацией холестерина липопротеина сыворотки и курением), и некоторые экспериментальные данные подтверждают концепцию развития жировых полосок и бляшки. Жировые полоски часто возникают в области сосудистой сети, которая

не особенно восприимчива к развитию атером позже. Кроме того, они часто встречаются у людей в тех географических местах, у которых атеросклеротические бляшки обычно не встречаются. Таким образом, хотя жировые полосы могут быть предшественниками бляшек, не все жировые полосы предназначены, чтобы стать фиброзными бляшками или более тяжелыми повреждениями.

Американская классификация Ассоциации сердца делит атеросклеротические повреждения на шесть типов, начиная с изолированных пенистых клеток (**жирные точки**) через стадии жировых полосок, атером, и фиброатером, к сложным повреждениям (рис. 11).¹¹

Исследовав характерную морфологию бляшек и жировых полосок, мы теперь обсудим факторы риска и патогенез.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Атеросклероз является фактически вездесущим среди поселений Северной Америки, Европы, Австралии, Новой Зеландии, России, и других развитых стран. Напротив, оценивая число смертельных случаев, относящихся к ишемической болезни сердца (включая инфаркт миокарда), он намного менее распространен в Центральной Америке и Южной Америке, Африке, и Азии. Например, смертность от ишемической болезни сердца в Соединенных Штатах в шесть раз выше, чем в Японии. Японцы, которые мигрируют в Соединенные Штаты и принимают американский образ жизни и питания, приобретают предрасположение к атеросклеротическим болезням, типичным для американского населения.

Распространенность и тяжесть болезни среди индивидуумов и групп людей - и возраст, когда это, вероятно, вызовет повреждение ткани или органа, связаны со многими факторами, некоторые из них конституционные и поэтому неизменны, но другие, приобретенные и потенциально способны к контролю. Факторы риска, которые предрасполагают к атеросклерозу и связанной с ним ишемической болезни сердца, были идентифицированы посредством многих исследований в определенных группах населения, в частности Фремингемское (Массачусетс) исследование и многократное интервенционное испытание факторов риска (MRFIT) (таблица 2 и рис. 12)¹²⁻¹³. Конституционные факторы включают возраст, пол, и генетику.

Возраст. Возраст оказывает доминирующее влияние. Хотя атеросклероз обычно клинически не очевиден до среднего

возраста или позже, когда артериальные повреждения ускоряют повреждение органа, это – медленно прогрессирующая болезнь, которая начинается в детстве и развивается медленно в последующие десятилетия¹⁴. Смертность от ишемической болезни сердца повышается с каждым десятилетием в преклонном возрасте. Например, в возрасте от 40 до 60 лет, наблюдается более чем пятикратное увеличение случаев инфаркта миокарда.

Пол. При наличии других одинаковых факторов, принадлежность к мужскому полу является важным фактором риска, т.к. мужчины намного более склонны к атеросклерозу и его последствиям, чем женщины. Инфаркт миокарда и другие осложнения атеросклероза не характерны для женщин до наступления климакса, если они не страдают сахарным диабетом или некоторыми формами гиперлипидемии или серьезной гипертонией. Между возрастными 35 и 55 лет смертность от ишемической болезни сердца для женщин - одна пятая от мужчин. После менопаузы, уровень связанных с атеросклерозом болезней увеличивается, вероятно, вследствие естественного уменьшения уровня эстрогена. Частота инфаркта миокарда становится той же самой у обоих полов к 60-70-летнему возрасту. Некоторая защита против атеросклероза после наступления менопаузы может быть обеспечена заместительной гормональной терапией¹⁵, которая обеспечивает более благоприятный липидный профиль и улучшает функцию эндотелия¹⁶.

Генетика. Известное семейное предрасположение к атеросклерозу и ишемической болезни сердца - наиболее вероятно полигенное. В некоторых случаях, это имеет отношение с семейным объединением в кластеры других факторов риска, таких как гипертония или диабет, тогда как у других это четкие наследственные генетические расстройства метаболизма липопротеина, которые приводят к чрезмерно высоким уровням липидов крови, таким как семейная гиперхолестеринемия.

Хотя вышеупомянутые факторы являются неизменными у человека, **другие факторы риска, особенно диета, образ жизни, и личные привычки, в большой степени потенциально обратимы.** Четыре главных хорошо поддающихся изменению условия – гиперлипидемия, гипертония, курение сигарет и диабет. Мы обсудим каждое из них отдельно.

Гиперлипидемия. Гиперлипидемия, как признают, является главным фактором риска для атеросклероза. Большую роль



Рис. 10. Жировые полоски. Скопление пенистых клеток в интима. А. Аорта с жировыми полосками (стрелки), связанные в значительной степени с устьями отходящих сосудов. В. Крупным планом фотография жировых полосок аорты при экспериментальной гиперхолестеринемии у кролика, после окрашивания суданом красным, жирорастворимая краска снова иллюстрирует взаимоотношение участка повреждения и устьев отводящих сосудов. С. Микрофотоснимок жировой полоски при экспериментальной гиперхолестеринемии у кролика, демонстрирующий пенистые клетки, обзаведшиеся из макрофагов (стрелка). (В и С с любезного согласия Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Canada)

определенно играет гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия играет менее существенную роль, но ее эффект может быть больше у женщин, чем у мужчин. Главным компонентом общего холестерина сыворотки, которые связаны с увеличенным риском, являются липопротеины низкой плотности (LDL). Напротив, есть обратное соотношение между атеросклерозом и уровнем липопротеина высокой плотности (HDL); таким образом, чем выше уровни HDL, тем ниже риск ишемической болезни сердца. HDL, как полагают, мобилизует холестерин из места образования и существующей атеромы и транспортирует его в печень для выделения с желчью. Таким образом, HDL участвует в обратном транспорте холестерина, получив обозначение как хороший холестерин. В связи с этим большое значение приобретает диета, фармакологические, и поведенческие методы, понижающие LDL и обеспечивающие подъем HDL сыворотки. Применение и умеренное потребление этанола поднимают уровень HDL, тогда как тучность и курение понижают.

Различные классы липидов крови транспортируются как липопротеиновые комплексы с определенными апопротеинами. У апопротеинов есть много функций, среди которых - активация

Атеросклероз

НОМЕНКЛАТУРА И ГЛАВНЫЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	Последовательность прогрессии	Главный механизм прогрессии	Стадия атеросклероза	Корреляция с клиникой
I тип поврежденной бенифиции Отдельные островки пенящиеся липиды	I ↓		С первой декады	Клиника отсутствует
II тип поврежденная (хроническая плоская) В основном интраэпителиальное накопление липидов	II ↓	Поворот главным образом с накоплением липидов	С третьей декады	
III тип поврежденная (промежуточная) Изменения сосредоточены в типа и небольшое экстраэпителиальное скопление липидов	III ↓			
IV тип поврежденная (атерома) Изменения сосредоточены в типа и экстраэпителиальное ядро из липидов	IV ↓	Ускоренное размножение гладкомышечных клеток и коллагена	С четвертой декады	Клиника отсутствует или выражена
V тип поврежденная (фибриногенная) Липидное ядро и фиброзная ткань или увеличение липидов ядра и фиброзная ткань или значительная кальцификация или небольшие фиброз	V ↓			
VI тип поврежденная (удвоенная) Поврежденная дуга, гематома, соединительная ткань, тромбоз	VI	Тромбоз, гематома		

Рис. 11. Классификация американской ассоциации сердца атеросклеротического повреждения у человека от жировых точек (I тип) до осложнений VI типа повреждений. Диаграмма содержит также механизм прогрессии и корреляцию с клиникой. (Модифицировано по Stary H.C. et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 92:1355, 1995)

или ингибирование специфических ферментов, облегчение трансмембранного транспорта определенных липопротеинов, и служение в качестве лиганд к высоко чувствительным клеточным рецепторам, которые проводят липопротеины в определенные участки катаболизма.

Дислипидемии являются результатом или генетических мутаций, которые приводят к образованию дефектных аполипидопропротеинов (таблица 3), или от некоторого другого основного нарушения, такого как нефротический синдром, алкоголизм, гипотиреоз, или сахарный диабет. Четыре типа отклонений липопротеинов часто выявляются у населения (и один, или больше присутствует у многих оставшихся в живых после перенесенного инфаркта миокарда): (1) увеличение уровня LDL холестерина, (2) уменьшение уровня HDL холестерина, (3) увеличение хиломикронных остатков и липопротеинов

Таблица 2. Факторы риска атеросклероза

Главные	Малые, неопределенные или неколичественные
• Видополитменемые	- Тучность
Повышающийся возраст	- Гиподинамия
- Принадлежность к мужскому полу	- Стрессы
Наличие заболеваний в семье	- Постменопаузальный недостаток эстрогенов
- Генетические нарушения	- Высокая всасываемость углеводов
Потенциально контролируемые	- Алкоголь
- Гиперлипидемия	- Дислипидемия
- Гипертензия	- Усиленное всасывание ненасыщенных жиров
- Курение сигарет	- Chlamydia pneumoniae
- Диабет	

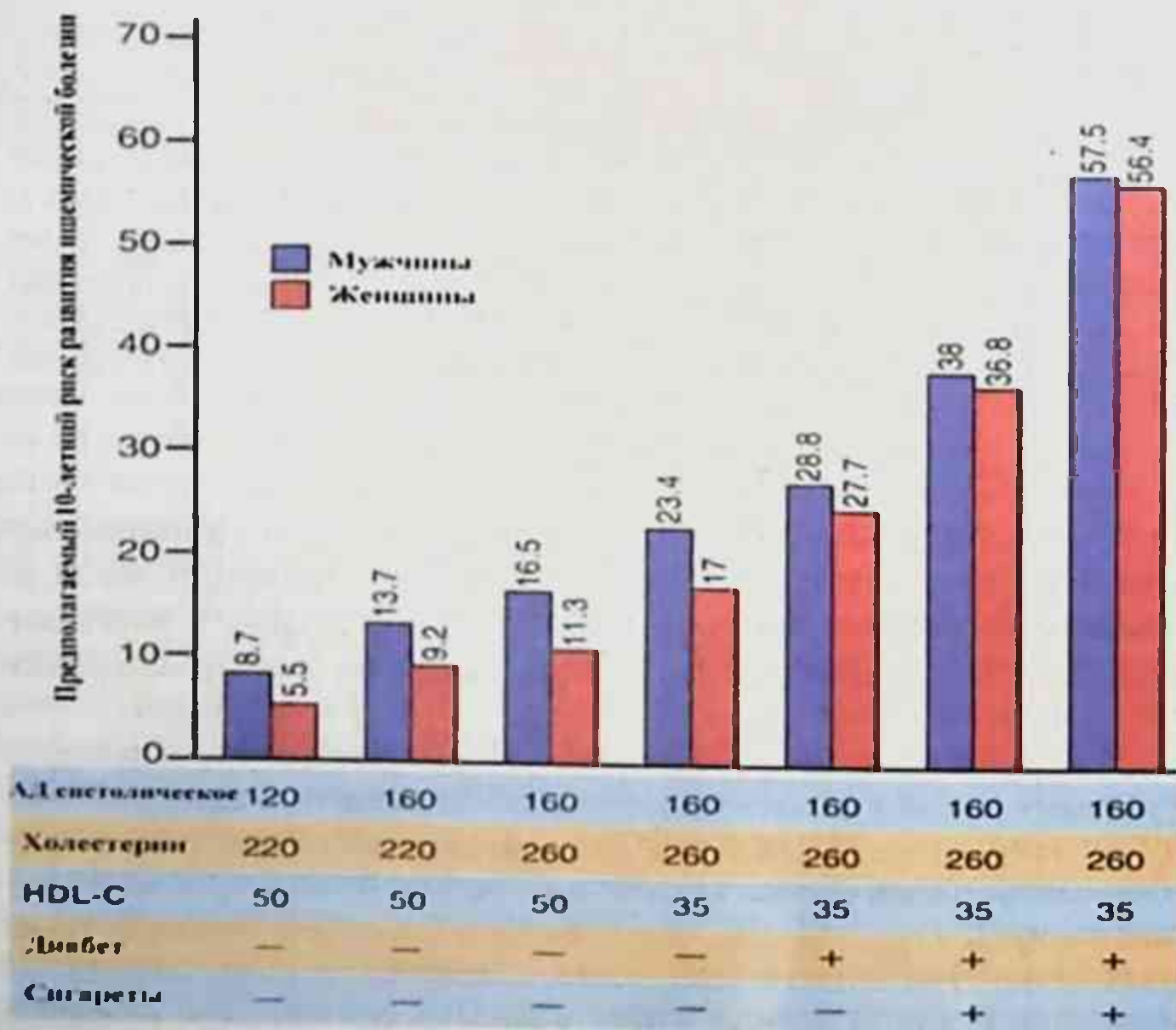


Рис. 12. Оценка 10-летнего риска развития ишемической болезни сердца соответственно различных комбинаций факторов риска. (По Kannel W. B. et al.: An update on coronary risk factors. Med. Clin. North. Am. 79:951, 1995).

Атеросклероз

промежуточной плотности (IDL), и (4) увеличение уровня ненормальных липопротеинов Lp(a) (см. ниже).

Главное свидетельство, вовлечения гиперхолестеринемии в происхождение атеросклероза, включает следующее:

– Генетические дефекты в метаболизме липопротеина, вызывающих гиперлипидемии, связаны с ускоренным атеросклерозом (таблица 3).¹⁷ Например, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия часто приводит к инфаркту миокарда в возрасте до 20 лет. Семейная гиперхолестеринемия вызвана дефектами в рецепторе LDL, приводящим к неадекватному поглощению печенью LDL и заметному увеличению циркулирующей LDL. При другом синдроме увеличение уровня LDL происходит из-за присутствия генетически различного апопротеина (apo) E, который не в состоянии должным образом связаться с рецептором LDL. Этот дефект был прослежен в замене одной аминокислоты (то есть, аргинина на цистеин в остатке 158) в рецепторе, связывающем участок apoE молекулы, которая уменьшает связующую активность до 1-2% от нормы. Мутации, производящие дефектный apo B-100, вызывают подобные отклонения, приводящие к увеличению LDL сыворотки. Есть также свидетельство, что генетические полиморфизмы в аполипидопротеинах или других белках, важных для метаболизма холестерина (например, холестерин эстер передающий белок), способствуют восприимчивости атеросклерозу и прогрессии в общей популяции¹⁸.

– Другие генетические или приобретенные нарушения (например, сахарный диабет, гипотиреоз), вызывающие гиперхолестеринемии, приводят к преждевременному и тяжелому атеросклерозу.

– Основными липидами атером (бляшек) являются холестерин и его эстеры, полученные из плазмы.

– Много крупномасштабных эпидемиологических исследований продемонстрировали существенную корреляцию между тяжестью атеросклероза, судя по смертности от ишемической болезни сердца, и уровнями общего холестерина плазмы или LDL, половины липопротеина, богатой холестерином. Никакой единственный показатель уровня плазменного холестерина не идентифицирует риск. Чем выше уровень, тем выше риск, хотя риск повышается более круто однажды, когда превышен уровень приблизительно 200 мг/дл (5.2 ммоль/л). Атеросклеротические поражения не характерны при общем уровне холестерина сыворотки ниже 150 мг/дл.

– Диеты с высоким содержанием холестерина могут вызвать

развитие атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных, включая нечеловеческих приматов, которые почти идентичны тем, что обнаружены у человека.

– Когда уровень холестерина сыворотки понижается диетой или препаратами, замедляется прогрессия атеросклероза, имеет место некоторый регресс атеросклеротических бляшек, и снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний¹⁹.

Снижение уровня холестерина увеличивает выживание и уменьшает риск связанных с атеросклерозом осложнений у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца с повышенными²⁰ или нормальными²¹ уровнями холестерина так же как у пациентов с гиперхолестеринемией, но без выраженной связи с атеросклерозом²².

У трансгенных мышей, с несовершенным apoE и другими генетическими отклонениями в метаболизме липидов, при кормлении их холестерином, развивается атеросклероз²³. Такие модели также подчеркивают, что в атерогенезе важно влияние генов и экологии.

Потребление большого количества холестерина и насыщенных жиров, таких которые представлены в яичном желтке, животных жирах, и масле, поднимают уровень холестерина плазмы. Наоборот, диета с низким содержанием холестерина и полиненасыщенными жирными кислотами понижает уровень холестерина плазмы. Как это ни парадоксально, у людей на острове Гренландия и в Японии низкий процент ишемической болезни сердца, несмотря на высокое потребление жиров в виде рыбьего мяса, возможно вследствие высокого содержания в нем омега-3 жирных кислот, изобилующих в рыбьем жире. Такие жирные кислоты имеют много потенциально антиатерогенных эффектов, включая снижение плазменного LDL, увеличение вазодилатации, и сокращение скопления тромбоцитов^{2,24}. Замена в пище насыщенных жиров с мононенасыщенными или полиненасыщенными жирами и омега-3 жирных кислот, полученных из рыбы, остаются спорными, как бы то ни было²⁵. Кроме того, теперь есть достоверные свидетельства, которые укрепили мнение о том, что ненасыщенные жиры, произведенные искусственным гидрированием полиненасыщенных растительных жиров, и использовавшиеся в печеных товарах, и маргарин могут отрицательно сказываться на уровне холестерина и способствовать развитию ишемической болезни сердца²⁶.

Гипертония. Гипертония – главный фактор риска для атеросклероза в любом возрасте. Но после 45 летнего возраста гипертония – более сильный фактор риска, чем

Атеросклероз

гиперхолестеринемия. Мужчины в возрасте 45 - 62 лет, кровяное давление которых превышает 169/95 мм рт. ст., имеют больше чем в пять раз больший риск возникновения ишемической болезни сердца, чем те, у кого артериальное давление 140/90 мм рт. ст. или ниже. В увеличении риска важны как систолический, так и диастолический уровень. В исследовании MRFIT увеличенные показатели смертности были связаны с систолическим кровяным давлением более 110 мм рт. ст. и диастолическое давление больше 70 мм рт. ст. Противогипертоническая терапия уменьшает уровень связанных с атеросклерозом болезней, особенно инсульта и ишемическая болезнь сердца²⁷.

Курение сигарет. Курение сигарет не только известный фактор риска у мужчин, но также и, как считают, является причиной увеличения уровня и тяжести атеросклероза у женщин. Когда пациент выкуривает одну или более пачек сигарет в день в течение нескольких лет, показатель смертности от ишемической болезни сердца увеличивается на 200%. Прекращение курения снижает этот риск приблизительно наполовину.

Сахарный диабет. Сахарный диабет вызывает гиперхолестеринемию и заметно увеличивает предрасположение к атеросклерозу. При прочих равных факторах риска, наличие диабета в два раза повышает риск развития инфаркта миокарда. При наличии сахарного диабета есть также увеличенный риск развития инсультов и, что еще более поразительно, 100-кратный увеличенный риск развития, вызванной атеросклерозом, гангрены нижних конечностей. В отсутствии диабета атеросклеротическая гангрена нижних конечностей обычно не развивается.

Повышение уровня гомоцистеина плазмы. Гомоцистеинурия относится к группе редких врожденных нарушений метаболизма, приводящих к высоким уровням циркулирующего гомоцистеина (>100/мкмоль/л) и мочевого гомоцистеина. У этих пациентов преждевременно развивается поражение сосудов, и это постулировалось в исследованиях 1960-х годов, когда высокий уровень гомоцистеина рассматривался как фактор риска атеросклероза²⁸. Недавние клинические и эпидемиологические исследования показали, что действительно существует взаимосвязь между уровнем сывороточного гомоцистеина и поражением коронарных артерий, периферических сосудов, инсультом и венозным тромбозом. Есть свидетельство, что гомоцистеин может вызывать эндотелиальную дисфункцию, путем формирования

различных кислородных радикалов, которые, как мы увидим, играют важную роль в атерогенезе. Это также связано с вазодилататорной и антитромботической функцией окиси азота²⁹. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин. Гипергомоцистеинемия потенциально может быть вызвана низким уровнем потребления фолата и витамина В, и имеются свидетельства, что прием в пищу фолата и витаминов В₆ и В₁₂ вне обычных диетических рекомендаций, уменьшают сердечно-сосудистые заболевания у женщин³⁰.

Факторы, затрагивающие гемостаз и тромбоз. Эпидемиологически наглядно показано, что несколько маркеров кровоостанавливающей и тромботической функции, в дополнение к уровню гомоцистеина, являются мощными предсказателями риска для главных событий, связанных с атеросклерозом, включая инфаркт миокарда и инсульт. Эти маркеры связаны, прежде всего с фибринолизом, повышением уровня ингибитора-1 плазминоген активатора (PAI-1) и воспалением, таких как плазменный фибриноген и С-реактивный белок (CRP). Например, концентрация CRP в плазме, системного маркера воспаления, предсказывает риск инфаркта миокарда, и инсульта³¹. Снижение риска развития первого инфаркта миокарда, связанного с использованием аспирина, возможно, непосредственно связано с уровнем CRP.

Липопротеин Lp(a) является измененной формой LDL, который содержит apo B-100 часть LDL, связанного с apo A, непосредственно крупной молекулой гликопротеина с высокой степенью структурного соответствия плазминогену (ключевой белок в фибринолизе). Некоторые, но не все эпидемиологические исследования показали корреляцию между увеличенными уровнями в крови Lp(a) и коронарной и церебрально-васкулярной болезнями, независимыми от уровня общего холестерина или LDL. Lp(a) имеет несколько потенциальных атерогенных эффектов, включая накопление липидов, модуляцию эндотелиальных клеток, пролиферацию гладкомышечных клеток, и контроль неоваскуляризации бляшки³².

Оценка кровоостанавливающих и тромботических факторов может оказаться полезной для идентификации людей с увеличенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Кроме того, такие ассоциации подчеркивают роль тромбоза и хронического воспаления в иницировании и прогрессии атеросклероза, так же как преобразовании

устойчивой атеросклеротической бляшки в нестабильную и потенциально обтурационному повреждению.

Другие факторы. Другие факторы, связанные в меньшей степени выраженным или с трудом поддающимися учету риском, включают отсутствие физической нагрузки, напряженный образ жизни и безудержное увеличение веса (в значительной степени, потому что тучность вызывает гипертонию, диабет, гиперглицидемию, и уменьшенный уровень HDL). Эпидемиологические данные также указывают на защитную роль умеренного потребления алкоголя³³.

Многочисленные факторы риска могут вызвать совокупный эффект (рис. 12). Два фактора риска увеличивают риск, приблизительно вчетверо. Когда три фактора риска присутствуют (например, гиперлипидемия, гипертония, и курение), риск развития инфаркта миокарда в семь раз больше чем тогда, когда факторы риска отсутствуют. Нужно иметь в виду, что атеросклероз может развиться и при отсутствии любых очевидных факторов риска. Даже те, кто живет "благоразумной жизнью" и не имеет никаких очевидных генетических предрасположений, не являются неуязвимыми в отношении этой болезни - убийцы. У многих пациентов с ишемической болезнью сердца нет факторов риска, которые предполагали бы наличие тяжелого атеросклероза. Этот факт драматично подчеркивает наличие существенных пробелов в наших знаниях. Кроме того, демонстрация эпидемиологической ассоциации с факторами риска не обязательно доказывает патогенетические (причинные) отношения. По этим причинам и из-за важности атеросклероза, его причины и патогенез остаются предметами оживленных догадок и дискуссий.

ПАТОГЕНЕЗ

Чрезвычайная важность атеросклероза стимулировала огромные усилия обнаружить ее причину. Исторически, две гипотезы возникновения атеросклероза были доминирующими. Одна подчеркивала пролиферацию клеток в интиме как реакцию на инсудацию плазменных белков и липидов из крови, тогда как другая постулировала, что организация и повторный рост тромба приводят к формированию бляшки. Современное представление патогенеза атеросклероза включает элементы и старых теорий и учитывает ранее обсужденные факторы риска. Это понятие, названное *ответом на гипотезу повреждения*, полагает, что атеросклероз, чтобы быть хроническим воспалительным ответом артериальной стенки, начинается с определенной формы повреждения эндотелия (рис. 13).³⁴

Главными для этого тезиса являются следующие события: развитие *фокального хронического эндотелиального повреждения*, обычно едва различимого, в результате эндотелиальной дисфункции, такой как увеличенная эндотелиальная проницаемость и, увеличенная адгезия лейкоцитов.

Основные события атерогенеза:

Инсудация *липопротеинов* в стенку сосуда, главным образом LDL с его высоким содержанием холестерина и также липопротеином "очень низкой плотности" (VLDL), и модификация таких липопротеинов *окислением*.

Адгезия *моноцитов крови* (и других лейкоцитов) к эндотелию, сопровождаемому перемещением моноцитов в интиму и их преобразованием в *макрофаги и пенистые клетки*. Адгезия тромбоцитов к обнаженным центральным областям (когда это имеет место) или к прилипшим лейкоцитам.

Секреция медиаторов активированными тромбоцитами, макрофагами или сосудистыми клетками является причиной миграции гладкомышечных клеток из меди в интиму.

Пролиферация гладкомышечных клеток в интиме и выработка ими *экстрацеллюлярного матрикса* является основным в накоплении коллагена и протеингликанов. Повышенное накопление липидов и внутри клеток (макрофаги и гладкомышечные клетки) и экстрацеллюлярно.

Мы теперь рассмотрим эти события в деталях.

Роль эндотелиального повреждения. Хроническое или повторное эндотелиальное повреждение – краеугольный камень гипотезы ответной реакции на повреждение. Эндотелиальное повреждение, вызванное в эксперименте у животных механическим путем, гемодинамическими силами, отложением иммунных комплексов, излучением, и химикатами, вызывает утолщение интимы и, при наличии в пище большого количества липидов, приводит к образованию типичных атером. *Ранние повреждения у человека, однако, развиваются на участках морфологически неповрежденного эндотелия.* Таким образом, эндотелиальная дисфункция и активация более важны при болезни у человека – они проявляются увеличенной эндотелиальной проницаемостью, усиленной адгезией лейкоцитов, и изменениями в экспрессии эндотелиальных генов (см. рис. 3). Например, эндотелиальные молекулы адгезии, такие как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула адгезии к сосудистым клеткам-1 (VCAM-1) экспрессируются эндотелием, покрывающим атеросклеротические бляшки^{35,36} и,

как считают, добиваются адгезии циркулирующих моноцитов и лимфоцитов при их проникновении в бляшку.

Какая эндотелиальная дисфункция принимает участие в развитии раннего атеросклероза? В этот процесс могут быть вовлечены эндотоксины, гипоксия, продукты табачного дыма, определенные эндотелиальные токсины, такие как гомоцистеин, и, возможно, вирусы или другие инфекционные агенты. Однако, в настоящее время считается, что два важных определяющих фактора эндотелиальных повреждений, возможно действующих сообща, играют ведущую роль: (1) гемодинамические нарушения, которые сопровождают нормальную циркулирующую функцию и (2) отрицательные воздействия гиперхолестеринемии.

В пользу влияния гемодинамических эффектов свидетельствует четкая тенденция развития атеросклеротических бляшек в области устья выходящих сосудов, мест разветвления, и вдоль задней стенки нисходящей и брюшной аорты. Считается, что турбулентное течение с переменными уровнями, стрессовые сдвиги, могут служить причиной локальной эндотелиальной дисфункции и предрасполагают развитие повреждений на этих участках. Альтерация, связанная со стрессовыми сдвигами, нарушенным потоком, стимулирует многочисленные эндотелиальные гены с потенциальной провоспалительной и проатерогенной активностью, включая цитокины, молекулы адгезии, и белки коагуляции, и может вызвать увеличенную эндотелиальную проницаемость, обновление клеток и увеличенный, вызываемый рецептором LDL эндоцитоз³⁷.

Дополнительно, на основании изучения *in vitro*, утверждалось, что стрессовые сдвиги, с которыми типично сталкиваются в защищенных от повреждения областях артериальной сосудистой сети, вызывают эндотелиальные гены, продукты которых (такие как антиоксидантная супероксиддисмутаза) фактически защищают от развития повреждений³⁷. Эти так называемые атеропротекторные гены бы могли объяснить неслучайную локализацию ранних атеросклеротических повреждений.

Роль Липидов. Механизмы, которыми гиперлипидемия способствует атерогенезу, включают следующее:

– Хроническая гиперлипидемия, особенно гиперхолестеринемия, может самостоятельно ослабить функцию эндотелия. Это происходит путем увеличенного производства супероксида и других свободных радикалов кислорода, которые

дезактивируют окись азота, главный эндотелий-релаксирующий фактор. Как мы видим, оксидативный стресс также активизирует NF-κB и экспрессию эндотелиальных генов с многочисленными биологически активными молекулами (см. рис. 3).

При хронической гиперлипидемии липопротеины накапливаются в пределах интимы на участках увеличенной эндотелиальной проницаемости.

Оксидативная модификация липидов свободными радикалами, произведенными в макрофагах или эндотелиальных клетках в артериальных стенках окисляет (модифицирует) продукты LDL³⁸. Окисленный LDL, в свою очередь, обладает следующими эффектами, которые могут способствовать формированию повреждения: (1) он с готовностью поглощается макрофагами благодаря рецептору акцептора, который отличен от рецептора LDL, таким образом, образуя пенные клетки; (2) он хемотаксический для циркулирующих моноцитов; (3) он увеличивает адгезию моноцитов, в значительной степени через индукцию эндотелиальных молекул адгезии; (4) он ингибирует подвижность макрофагов в участках повреждения, таким образом задерживая и увеличивая число макрофагов в бляшках; (5) он стимулирует высвобождение факторов роста и цитокинов; (6) он является цитотоксическим по отношению к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам; и (7) он иммуногенен, вызывая производство антител к окисленным липопротеинам.

Принято считать, что гиперлипидемия приводит к формированию повреждения через оксидативный стресс на эндотелии, что установлено экспериментальными и клиническими исследованиями, и подтверждено защитой от атеросклероза антиокислительными витаминами (витамин E) и лекарствами, которые уменьшают число окислителей (например, probucol)³⁹. Кроме того, снижение уровня холестерина и антиокислительная терапия улучшают эндотелиальную функцию⁴⁰.

Роль Макрофагов. Моноциты прилипают к эндотелию при атеросклерозе рано, благодаря определенным эндотелиальным молекулам адгезии, индуцированным на поверхности активизированных эндотелиальных клеток, описанных ранее. Моноциты мигрируют между эндотелиальными клетками, чтобы локализоваться субэндотелиально. Там они превращаются в макрофаги и захватывают липопротеины, в значительной степени окисляя LDL, становясь пенными клетками.

Атеросклероз

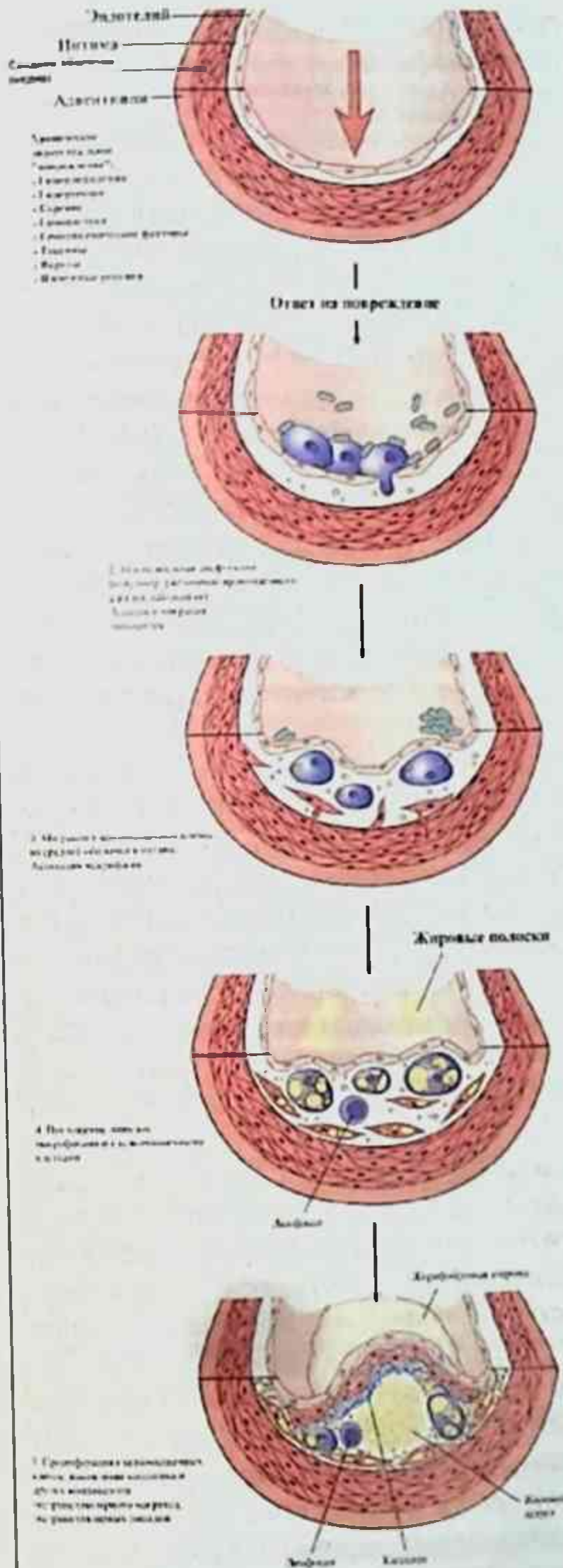


Рис. 13 Процесс ответа на гиполетическое повреждение 1. Норма 2. Эндотелиальное повреждение с адгезией моноцитов фгв тромбоцитов (после удаления эндотелия) 3. миграция моноцитов (из просвета) и гладкомышечных клеток (из средней оболочки) в интиму 4. пролиферация гладкомышечных клеток в интиме 5. Хорошо развитая бляшка

Окисленный LDL - обладает хемотаксическими свойствами к моноцитам и останавливает макрофаги на участках, где накапливается. Макрофаги также распространяются в интима. Если место повреждения оголяется, к эндотелию прилипают и тромбоциты.

У макрофагов есть многофакторная роль в прогрессии атеросклеротических повреждений, вследствие большого количества секреторных продуктов и их биологических действий. Например, макрофаги продуцируют IL-1 и фактор некроза опухолей (TNF), которые увеличивают адгезию лейкоцитов; несколько хемокинов, генерируемых макрофагами (например, моноцит хемоаттрактантный протеин-1 [MCP 1]), могут затем привлекать в бляшку лейкоциты. Макрофаги производят токсические продукты кислорода, которые также вызывают окисление LDL в месте повреждения, и они вырабатывают факторы роста, которые могут способствовать пролиферации гладкомышечных клеток. Т лимфоциты (и CD4 + и CD8 +) также присутствуют в атеромах, но точные стимулы для их привлечения и их роли в развитии повреждений сомнительны.

В ранних стадиях повреждения имеет место миграция гладкомышечных клеток и их накопление в интима, где они пролиферируют, а некоторые поглощают липиды, превращаясь в пенные клетки. Пока гиперхолестеринемия сохраняется, адгезия моноцитов, субэндотелиальная миграция гладкомышечных клеток, и накопление липидов в пределах макрофагов и гладкомышечных клеток продолжается, в конечном счете, приводя к накоплению пенных клеток в интима, которые макроскопически выглядят как *жировые полосы*. Если гиперхолестеринемия устраняется, эти жировые полосы могут регрессировать.

Роль пролиферации гладкомышечных клеток. Если гиперхолестеринемия (или другой провоцирующий фактор) сохраняется, то продолжают пролиферация гладкомышечных клеток и накопление внеклеточного матрикса в интима, являющиеся главными процессами, которые преобразовывают жирные полосы в зрелые липосклеротические атеромы, составляя прогрессивный рост атеросклеротических повреждений. Артериальные гладкомышечные клетки синтезируют коллаген, эластин, и гликопротеины. Несколько факторов роста вовлечены в пролиферацию гладкомышечных клеток: PDGF, который выделяется тромбоцитами, прилипшими к фокусу повреждения, макрофагами, эндотелиальными

клеток макрофагального и гладкомышечного происхождения, некоторые из которых, возможно, погибли, высвобождая липиды и клеточный детрит, окруженные гладкомышечными клетками. При прогрессии клеточно-жировой атеромы происходит ее модификация дальнейшим накоплением коллагена и протеингликанов. Соединительная ткань является особенно видной на поверхности интимы, где она образует волокнистую покрышку. Таким образом, развивается полностью зрелая липосклеротическая атерома. В некоторых атеромах дополнительно происходит пролиферация клеток и формирование соединительной ткани, приводящая к развитию фиброзных бляшек. Другие атеромы сохраняют центральное ядро, состоящее из загруженных липидами клеток и жирового детрита. Бляшки часто подвергаются разрыву с присоединением тромбоза, и это часто приводит к катастрофическим клиническим событиям. Если пациент выживает, тромб может организоваться, таким образом, способствуя расширению бляшки.

Другие факторы атерогенеза

Олигоклональность повреждений. Развитие атероматозной бляшки могло также быть объяснено первичной пролиферацией гладкомышечных клеток. Например, моноклональная гипотеза атерогенеза, выдвинутая в 1977, была основана на наблюдении, что некоторые атеросклеротические бляшки моноклональны или в большинстве олигоклональны. Одна интерпретация такой олигоклональности то, что бляшки могут быть эквивалентными доброкачественному новообразованию, возможно вызванному внешним химикатом (например, холестерином или некоторыми из его окисленных продуктов) или онкогенным вирусом. Более свежие данные указывают, что моноклональные популяции возникают из участков ранее существующих клонов (связанных с развитием) клеток⁴¹.

Инфекция. Есть текущий интерес в том, могли ли бы инфекционные процессы способствовать атеросклерозу⁴². У животных, определенные вирусы (например, агент болезни Marek цыплят) могут вызвать бляшки в аорте. Вирусы могут вызвать васкулит,⁴³ и вирус герпеса и цитомегаловирус были недавно обнаружены в человеческих атероматозных бляшках⁴⁴. *Chlamydia pneumoniae*, были обнаружены в атеросклеротических бляшках, но не в нормальных артериях. Было высказано предположение, что этот инфекционный агент инициировал хронический воспалительный процесс, который способствует

Атеросклероз

формированию атеромы. Лечение антибиотиком, направленным против *S. pneumoniae*, уменьшает рецидивы у пациентов с ишемической болезнью сердца⁴⁵, ассоциация хламидий и атеросклероза несомненно будет предметом дальнейшего исследования. Рис. 14 суммирует главные предложенные механизмы атерогенеза. Эта схема рассматривает атеросклероз как хронический воспалительный ответ сосудистой стенки на множество событий, которые начинаются на ранних этапах жизни. Многократные механизмы способствуют формированию бляшки и прогрессии, включая эндотелиальную дисфункцию, адгезию моноцитов, их инвазию, накопление липидов и их окисление, пролиферацию, накопление внеклеточного матрикса, и тромбоз.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА

Как отмечено, клинические особенности атеросклероза - вытекают из его осложнений (тромбоз, кальциноз, аневризматическое расширение) и ишемии органов (сердце, головной мозг, нижние конечности, и другие органы). В результате развития атеросклероза мероприятия состоят в том, чтобы разработать средства, направленные на предотвращение развития заболевания и его осложнений. Это прежде всего *первичные программы профилактики*, нацеленные или на торможение формирования атеромы или на развитие регресса возникших повреждений у лиц, которые никогда не переносили серьезное осложнение, и *вторичные программы профилактики*, предназначенные, чтобы предотвратить повторение событий, таких как инфаркт миокарда.

Как показано ранее, есть вполне достаточные основания для следующих рекомендаций для первичной профилактики, основанных на устранении факторов риска: прекращение курения сигарет; контроль гипертонии, сокращение веса путем контроля общего калоража получаемого питания; сдержанность в употреблении алкоголя; и, что наиболее важно – понижение общего количества и уровня LDL холестерина в крови с увеличением HDL. Кроме того, имеются свидетельства того, чтобы экспертиза фактора риска и профилактика, направленная на снижение риска, начинались еще в детстве.^{46,47}

Педиатрические программы эпидемиологии и патологические исследования установили, что атеросклероз коронарных артерий начинается в детстве.

Сердечно-сосудистые факторы риска у детей являются прогнозирующими для взрослых уровней и имеют отличные этнические и сексуальные различия, которые касаются сердечной болезни у взрослых.

Концентрации липопротеина сыворотки и курение – важные детерминанты ранних стадий атеросклероза, отмеченного при вскрытии трупов подростков и молодых людей.

Вторичные программы профилактики, направленные не только на понижение уровня липидов крови, но также и на предотвращение тромбоэмболических осложнений, используя противосвертывающие препараты⁴⁸, успешно уменьшили частоту текущих миокардиальных инфарктов и инсультов.

Использованная литература

1. *Pober J., Cotran R.S.*: Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 70:427, 1990.
2. *Davies M.G., Hagen P.O.*: Pathology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 81:1254, 1994.
3. *Okamoto E., et al*: Diversity of the synthetic-state smooth-muscle cells proliferating in mechanically and hemodynamically injured rabbit arteries. *Lab Invest* 74:120, 1996.
4. *Allaire E., Clowes A.W.*: The intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 64:S38, 1997.
5. *Schoen F.J.*: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 33.
6. *Braunwald E.*: Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 337:1360, 1997.
7. *Amarenco P., et al*: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331:1474, 1994.
8. *Mintz G.S., et al*: Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 29:268, 1997.
9. *Rumberger J.A., et al*: Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 71:369, 1996.
10. *Berenson G.S., et al*: Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 70: 851, 1992.
11. *Stary H.O., et al*: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 92:1355, 1995.
12. *Kannel W.B., Wilson PWF*: An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 79:951, 1995.
13. *Neaton J.D., Wentworth D*: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 152: 56, 1992.
14. *Strong J.P.*: The natural history of atherosclerosis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 623:9, 1991.
15. *Grodstein F., et al*: Postmenopausal hormone therapy and

mortality. *N Engl J Med* 336:1769, 1997.

16. *Liebermann E.H., et al:* Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 121:936, 1994.

17. *Dammerman M., Breslow J.L.:* Genetic basis of lipoprotein disorders. *Circulation* 91:505, 1995.

18. *Kuivenhoven J.A., et al:* The role of a common variant of the cholesterol ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 338:86, 1998.

19. *Gotto A.M.:* Cholesterol management in theory and practice. *Circulation* 96:4424, 1997.

20. *Pedersen T.R., et al:* Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383, 1994.

21. *Sacks F.M., et al:* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 335:1001, 1996.

22. *Shepard J., et al:* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301, 1995.

23. *Breslow J.L.:* Mouse models of atherosclerosis. *Science* 272:685, 1996.

24. *Schmidt E.B., Dyerberg J.:* Omega-3 fatty acids: current status in cardiovascular medicine. *Drugs* 47:405, 1994.

25. *Ascherio A., et al:* Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 332:977, 1995.

26. *Hu F.B., et al:* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337:1491, 1997.

27. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 265:3255, 1991.

28. *McCully K.S.:* Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56:111, 1969.

29. *Welch G.N., Loscalzo J.:* Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042, 1998.

30. *Rimm E.B., et al:* Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among

women. JAMA 279: 359, 1998.

31. *Ridker P.M., et al:* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 336:973, 1997.

32. *Nachman R.L.:* Lipoprotein(a): molecular mischief in the microvascula-ture. *Circulation* 96:2485, 1997.

33. *Thun J., et al:* Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 337:1705, 1997.

34. *Ross R.:* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801, 1993.

35. *Cybulsky M.I., Gimbrone M.A.:* Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251: 788, 1991.

36. *O'Brien K.D., et al:* Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 93:672, 1996.

37. *Gimbrone M.A., Nagel T, Topper J.N.:* Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 99: 1809, 1997.

38. *Steinberg D.:* Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95:1062, 1997.

39. *Treasure C.B., et al:* Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease *N Engl J Med* 332:481, 1995.

40. *Anderson T.J., et al:* The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 332:488, 1995.

41. *Murry C.E., et al:* Monoclonality of smooth muscle cells in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 151:697, 1997.

42. *Libby P., et al:* Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 96:4095, 1997.

43. *Week K.E., et al:* Murine γ -herpesvirus 68 causes severe large-vessd arteritis in mice lacking interferon- γ responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 3:1346, 1997.

44. *Buja L.M.:* Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circulation* 94:872, 1996.

45. *Gupta S., et al:* Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies,

cardie-vascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 96:404, 1997.

46. *Berenson G.S., et al*: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 338:1650, 1998.

47. *Strong J.P.*: Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors, and topography. *Arch Pathol Lab Med* 116:1268, 1992.

48. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81, 1994.

49. *Robbins Pathologic basis of disease* .- 7th ed/ Ramzi S., Cotran Vinay Kumar, Tucker Collins.-1999.

50. *Пальцев М.А., Аничков Н.М.* Патологическая анатомия. Учебник. В 2-томах, М.-: Медицина, 2001.

5.445

