



## АТЕРОСКЛЕРОЗ — БОЛЕЗНЬ ГЕПАТОЦИТА

*Лазебник Л.Б.*

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

*Ефремов Леонид Ильич*

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел: 8 (495) 304 1942

E-mail: gastroenter@rambler.ru

Патогенез атеросклероза интенсивно изучается уже более ста лет, однако единого мнения по этому вопросу до сих пор не достигнуто. Холестерин и его роль в атерогенезе изучены если не досконально, то достаточно подробно. Исследователями пройден долгий путь от представлений об атерогенезе как следствии избыточного содержания в пище холестерина до сложных теорий механизмов развития атеросклероза.

Правда, это относится к финальному этапу атерогенеза, то есть к атеросклерозу сосудов, в то время как изначальные («дососудистые») этапы атерогенеза обычно остаются за рамками изучаемой проблемы, ускользая по тем или иным причинам из поля зрения исследователей.

Заслуга открытия холестерина всецело принадлежит французским химикам. В 1769 году Пулетье де ла Саль получил из желчных камней плотное белое вещество («жировоск»), обладавшее свойствами жиров. В чистом виде холестерин был выделен химиком, членом национального Конвента и министром просвещения А. Фуркруа в 1789 году. И лишь в 1815 году Мишель Шеврель, также выделивший это соединение, неудачно окрестил его холестерином («холе» — желчь, «стерол» — жирный). В 1833 году Лобштейн ввел понятие «атеросклероз». В 1859 году Пьер Бертло доказал, что холестерин принадлежит к классу спиртов. Это обязывало иметь в химическом названии вещества суффикс -ол, поэтому в 1900 году холестерин был переименован в холестерол. Однако в России прижилось прежнее название — холестерин. Путаница в названиях химических веществ — дело обычное. Но изучение роли холестерина в организме привело к тому, что ничем иным, как холестериновым безумием, не назовешь.

В 1865 году Р. Вирхов предложил липидную теорию. Первичным он считал «чрезвычайную силу

кровотока» как начальный этап повреждения эндотелия с последующим накоплением липидов.

В 1884 году К. Roritansky выдвинул теорию «инкрустации», в которой основная роль отводилась процессу тромбообразования.

Термин «атеросклероз» был предложен Маршаном в 1904 году для дефиниции заболевания, при котором склероз артерий обусловлен нарушением метаболизма липидов и белков, так называемого «метаболического артериосклероза». Атеросклероз является разновидностью артериосклероза. Термин «артериосклероз» применяют для обозначения склероза артерий независимо от причины и механизма его развития.

В изучении патогенеза атеросклероза сохраняется приоритет за российскими учеными, который поддерживается до настоящего времени. У основания — холестериновая модель Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова, созданная ими в начале XX века. В журнале ВОЗ «Здоровье мира» (1970) отмечается, что история изучения патогенеза атеросклероза начинается с экспериментов, выполненных плеядой «молодых исследователей из Петербурга». Имена этих исследователей: Н.Н. Аничков, С.С. Халатов, А.И. Игнатовский, Н.В. Стуккей, С.С. Салтыков, Д.Д. Крылов, Л.М. Старокадомский, Н.В. Веселкин, Л.В. Соболев.

В 1908 году А.И. Игнатовский наблюдал развитие атеросклероза аорты у кроликов, которых он кормил необычным для этих животных продуктом — мясом. Затем Н.В. Стуккей получил аналогичные результаты путем длительного кормления кроликов яичным желтком. Н.Н. Аничков и С.С. Халатов предположили, что причиной развития атеросклероза явилось высокое содержание в этих продуктах холестерина. Для проверки этой гипотезы они поставили эксперименты, которые впоследствии стали классическими: кормление кроликов чистым холестерином

приводило к формированию атеросклеротических бляшек в стенке аорты.

Так как одним из основных факторов риска атеросклероза является нарушение липидного обмена, этот факт был положен в основу выдвинутой Н. Н. Аничковым в 1912–1913 гг. инфильтрационной теории атеросклероза.

1939 год — Мюллер идентифицировал семейную гиперхолестеринемия как наследственное заболевание.

О ведущем значении в развитии атеросклероза нарушений свертывающей системы крови высказывался Duguif (1948), развивший тромбогенную теорию К. Рокитанского. По мнению Duguif, на интима артерий откладывается тонкая пленка фибрина, которая в норме быстро рассасывается вследствие активации фибринолитической системы. При нарушении функции фибринолитической системы наступает образование пристеночного тромба с последующим формированием атеросклеротической бляшки, с появлением в ней липидов за счет распада элементов тромба и повторных кровоизлияний.

Эту теорию поддержали многие известные клиницисты и исследователи. Были получены данные, что уже на самых ранних этапах развития атеросклероза выявляется повышение коагулирующей активности крови и по мере развития атеросклероза склонность крови к тромбозу возрастает.

1950 год — Блох, Линен расшифровали путь биосинтеза холестерина.

1960 год — Качадурьян, Фредриксон описали гомозиготную и гетерозиготную гиперхолестеринемия.

И.В. Давыдовский (1969) рассматривал атеросклероз не как болезнь, а как «природно-видовое возрастное явление, сопряженное с атрофией, деструкцией брадитрофных тканей артерий, пониженным метаболизмом и все возрастающей проницаемостью, особенно для крупномолекулярных белков плазмы». Давыдовский считал, что атеросклероз, по существу, относится к проблеме геронтологии.

В 1976 году R. Ross и J.A. Glomset предложили модификацию оригинальной теории Р. Вирхова — «реакцию на повреждение». В соответствии с этой гипотезой эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю оболочку, подвержены повторным или длительным воздействиям, нарушающим их целостность. Небольшие или значительные повреждения эндотелия приводят к утрате способности клеток функционировать нормально или соединяться друг с другом и с подлежащей соединительной тканью. Крайним вариантом является десквамация клеток. Примерами различных типов повреждений эндотелия могут быть химическая травма в случае хронической гиперхолестеринемии или гемоцистеинемии, механический стресс вследствие гипертензии и иммунные нарушения, как в случае трансплантации сердца или почки. Исчезновение функционально полноценных эндотелиальных клеток в местах повышенного риска приводит к тому, что субэндотелиальные ткани начинают испытывать на себе

воздействие различных веществ, находящихся в плазме в больших концентрациях. В дальнейшем в этих участках накапливаются тромбоциты, происходит их агрегация, образуются микротромбы, высвобождаются компоненты тромбоцитарных гранул, включая мощный митогенный фактор. Этот фактор тромбоцитов вместе с другими элементами плазмы, включая липопротеиды и гормоны, такие как инсулин, могут стимулировать как миграцию гладких мышечных клеток из средней оболочки во внутреннюю, так и их пролиферацию в местах повреждения. Эти пролиферирующие гладкие мышечные клетки могут выступать в качестве основы для формирования соединительнотканного матрикса и накопления липидов. Данный процесс усиливается в случае гиперлипидемии. Макрофаги, образующиеся из моноцитов, циркулирующих в крови, также могут накапливать липиды.

Наиболее ранним клеточным дефектом при атерогенезе является, видимо, адгезия моноцитов и их миграция внутрь артериальной стенки, после чего они становятся местными макрофагами. Таким образом, повторная или хроническая травма может привести к медленно прогрессирующему повреждению, заключающемуся в постепенном увеличении количества гладких мышечных клеток, макрофагов, соединительной ткани и липидов. Области, где стрессовое воздействие на эндотелиальные клетки особенно велико, например в месте отхождения ветвей или бифуркации сосудов, находятся в условиях повышенного риска атерогенеза. По мере прогрессирования повреждения и утолщения внутренней оболочки кровотока в указанных местах будет все в большей степени нарушаться, что в свою очередь будет сопровождаться возрастанием риска дальнейшего повреждения. Таким образом, замыкается *circulus viciosus*, оканчивающийся развитием осложненного поражения. Однако после однократного или повторного травматического эпизода, приводящего к пролиферативному ответу тканей, может наступить обратное развитие морфологических изменений, чего не наблюдается при длительном или многократном воздействии. Эта гипотеза реакции на травму согласуется с известными данными об утолщении внутренней оболочки артерии, происходящем при нормальном старении. Она может объяснить, как разнообразные этиологические факторы, принимающие участие в атерогенезе, могут ускорять формирование бляшек или как ингибиторы агрегации тромбоцитов могут повлиять на процесс их формирования. Кроме того, данная теория вселяет некоторый оптимизм, позволяя создавать способы, препятствующие прогрессированию или даже вызывающие обратное развитие морфологических изменений.

В 1995 году Стэри (Stary) предложил классификацию типов атеросклеротических поражений, которые можно рассматривать как стадии развития атеромы. Эта классификация признана большинством кардиологов мира (табл. 1).

В настоящее время считается общепризнанным, что одним из основных факторов риска развития атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия. Дисбиотические изменения в кишечнике, следствием которых являются бактериальная транслокация и эндотоксинемия, нарушают функцию печени, что ведет к развитию атерогенной дислипидемии, а поскольку печень одновременно является и органом-мишенью, это выражается в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Более того, на сегодня НАЖБП считается, во-первых, основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, во-вторых, фактором, существенно ограничивающим возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии. Поэтому коррекцию атерогенной дислипидемии статинами и фибратами приходится проводить под «прикрытием» гепатопротекторов, выбор которых зависит от стадии НАЖБП (Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, 2005–2011).

Компоненты липидного обмена играют важную роль в процессах метаболической адаптации организма как в нормальных условиях, так и при многих патологических состояниях, что ведет к вторичным сдвигам в липидном спектре крови. Как уже было сказано выше, в развитии у взрослых атеросклероза и ишемической болезни сердца большое значение отводится гиперлипопротеидемии, истоки которой могут скрываться в раннем детском возрасте и быть предтечей необратимых изменений в артериальном русле, сопровождающихся теми или иными клиническими проявлениями (стенокардия, нарушения ритма и проводимости, кардиальная астма и т. д.).

Все изложенное вынуждает исследователей расширять поиск новых причин атерогенеза и точек отсчета его дебюта, руководствуясь его «гастроэнтерологическим досье» и исходя из образного представления атеросклероза как болезни гепатоцита (гепатоцеллюлярная гипотеза) или из энтерогепатической гипотезы развития атеросклероза (Л.Б. Лазебник, 2001). Приблизиться к раскрытию

затронутой проблемы помогло формирование в 1996–2011 гг. Л.Б. Лазебником гепатоцеллюлярной теории атеросклероза, изложенной автором в афористичной форме как «*атеросклероз — болезнь гепатоцита*».

Итак, атеросклероз — хроническое заболевание, при котором происходит системное поражение артерий, выражающееся в отложении липидов и солей кальция во внутренней стенке и в развитии соединительной ткани с последующим уплотнением и сужением просвета сосудов. Вследствие нарушения кровотока в органах развиваются дистрофические, некробиотические и склеротические процессы.

Атеросклероз является одной из наиболее частых болезней современности. Распространенность атеросклероза неодинакова. Заболеваемость весьма высока в странах Европы, Северной Америки, в то время как в Азии, Африке, Латинской Америке атеросклероз встречается значительно реже. В крупных городах частота атеросклероза выше, чем в сельских местностях. Мужчины болеют чаще, чем женщины, причем у последних атеросклероз развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Эти различия являются следствием различного образа жизни, характера питания, рода занятий, генетических особенностей, нервно-гормональных факторов и др.

Причины и механизмы развития атеросклероза до конца пока не выяснены. Атеросклероз рассматривают как полиэтиологическое заболевание, однако убедительных данных о значении каждого из «этиологических» факторов в развитии атеросклероза нет. В последнее время большое значение придается факторам риска. Однако факторы риска лишь иногда способствуют прогрессированию клинических проявлений атеросклероза. К ним относятся прежде всего некоторые типы гиперлипопротеидемий, артериальная гипертензия и курение. Большое значение имеют повторяющиеся длительные нервно-эмоциональные напряжения.

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ТИПОВ (СТАДИЙ) АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ (STARY, 1995)	
Типы (стадии)	Морфологическая характеристика
Тип I — начальные поражения	Изменения в эндотелии, наличие отдельных пенистых клеток
Тип II — полоски	Скопление пенистых клеток и миоцитарного (из гладкомышечных клеток) происхождения, перегруженных липидами и образующих липидные пятна и липидные полоски
Тип III — переходные поражения	Сходен со II типом, но в отличие от него появляются внеклеточные липидные депозиты
Тип IV — атерома	Атерома со сформировавшимся липидным ядром
Тип V	Имеет липидное ядро и фиброзную «покрышку»
Тип VI — осложненная фибро-атерома	Разрывы бляшки, кровоизлияния в бляшку, интрамуральные тромбозы

В настоящее время основную роль в патогенезе атеросклероза отводят повреждению эластичных элементов интимы с последующей ответной пролиферацией гладких миоцитов. В ряде экспериментов показано, что в местах нарушения целостности эндотелия происходит оседание тромбоцитов (адгезия) с последующей их агрегацией. Из тромбоцитов выделяются биологически активные вещества, которые усугубляют повреждение эндотелия, и так называемый фактор роста (фактор размножения, митогенный фактор). Под влиянием этого фактора гладкие миоциты мигрируют из меди в интиму и пролиферируют. В результате происходит инфильтрация интимы гладкими миоцитами и соединительной тканью с последующим внутри- и внеклеточным накоплением липидов. Все это приводит к формированию атеросклеротической бляшки.

**Гиперлиппротеидемии (ГЛП).** Согласно классификации Фредриксона, выделяют 5 типов ГЛП. Типы I, III и V встречаются очень редко, в то время как примерно 90% всех ГЛП представляют типы II и IV. При этом тип IV встречается примерно в 70% случаев, а тип II — в 20%. Атерогенными являются ГЛП II, III и IV типов.

Выделяются также три основные формы гиперлипидемий: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, смешанная гиперлипидемия. На практике гиперхолестеринемия обычно соответствует типу IIa, гипертриглицеридемия — типу IV и смешанная гиперлипидемия — типу IIb.

В последнее время большое значение придается определению содержания холестерина в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), так как холестерин ЛПВП играет защитную роль в отношении атеросклероза.

Гиперлиппротеидемия чаще протекает латентно и клинически проявляется обычно лишь при возникновении расстройств кровообращения. Тем не менее для каждого типа гиперлиппротеидемий с большей

или меньшей вероятностью характерна та или иная клиническая картина. Так, тип I обычно выявляется с детства, имеет семейный характер, встречается крайне редко, атеросклероз для него нехарактерен. Тип IIa — при нем часто развивается ишемическая болезнь сердца, иногда бывают случаи внезапной коронарной смерти у лиц молодого возраста. Для ГЛП типа IIb также характерно развитие ишемической болезни сердца. Тип III у пожилых лиц часто сопровождается атеросклерозом артерий нижних конечностей с характерной клинической картиной: *claudicatio intermittens* (симптом «перемежающейся хромоты»), зябкость голеней и стоп. IV тип также распространен у пожилых лиц. При нем развиваются атеросклероз коронарных артерий, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Тип V встречается редко и в основном у пожилых. Для него характерны ИБС и сахарный диабет. Вообще же ИБС наиболее часто наблюдается у лиц со IIa, IIb и IV типами ГЛП.

Только иногда отмечаются внешние признаки ГЛП: ксантомы, липоидная дуга роговицы, гепатоспленомегалия.

При ряде заболеваний развиваются вторичные гиперлиппротеидемии, представленные в *табл. 2*.

К сказанному необходимо добавить, что однократное определение содержания липидов в крови (особенно во время амбулаторного обследования) может привести к неполному выявлению случаев ГЛП, а иногда и к ошибочной диагностике типов ГЛП, поэтому значение повторных анализов возрастает.

Важной проблемой патогенеза атеросклероза является состояние сосудистой стенки, которая при этом патологическом процессе принимает активное участие в нарушении метаболизма основного вещества и белков (эластина, коллагена) в самой сосудистой стенке. Эти изменения могут возникать даже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, предшествуя накоплению липидов в стенке артерий.

Таблица 2

БОЛЕЗНИ И СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ РАЗВИВАЮТСЯ ВТОРИЧНЫЕ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ (ГЛП) (БАЛАХОВСКИЙ И.С. РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ / ПОД. РЕД. В.В. МЕНЬШИКОВА. — М.: МЕДИЦИНА, 1982)	
Болезнь или состояние	Тип ГЛП
Алкоголизм	I, IV, V
Беременность или введение эстрогенов	IV
Гипотиреоз	IIa, IIb, IV
Диабет (сахарный)	IIb, IV, V
Дисгаммаглобулинемия	IIb, IV, V
Нефротический синдром	IIb, IV, V
Острая перемежающаяся порфирия	IIa, IIb
Панкреатит	IV, V
Стероидная терапия	IV, V

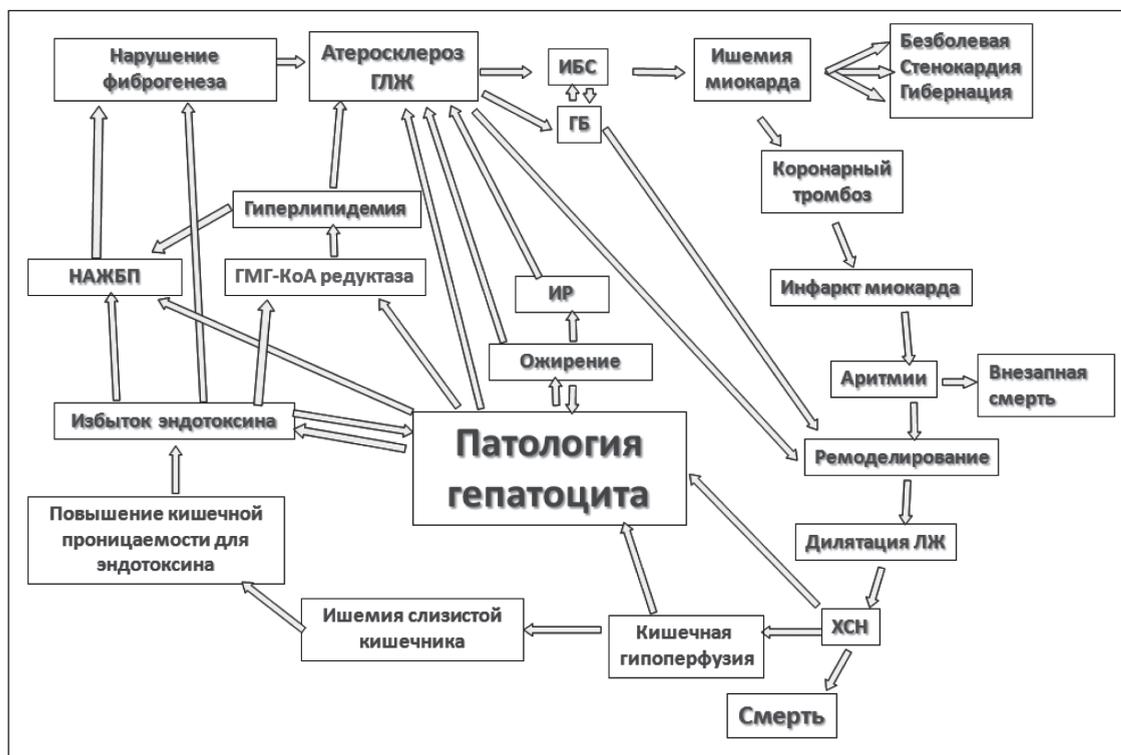
Развитие атеросклероза у больных протекает различными темпами и весьма неравномерно. По мере прогрессирования патологического процесса происходит формирование атеросклеротических бляшек, их изъязвление, образование на изъязвленных поверхностях тромботических масс. Процессу тромбообразования способствуют процессы гиперкоагуляции и угнетения антисвертывающей функции крови. Обтурирующие просвет артерий тромбы могут в дальнейшем подвергаться реканализации. При обтурации просвета сосудов, в частности коронарной артерии, более чем у 50% обычно появляются признаки нарушения кровоснабжения миокарда и развивается картина ишемической болезни сердца.

*Существуют и другие теории атерогенеза, не являющиеся общепринятыми.*

К примеру, *моноклональная гипотеза атеросклероза* предполагает, что пролиферативное поражение внутренней оболочки является результатом воспроизведения исключительно гладких мышечных клеток по типу доброкачественных опухолей. Такое заключение делается на основании обнаружения в бляшке изоферментов лишь одного типа. В соответствии с этим митогенные, а возможно и мутагенные, факторы, стимулирующие пролиферацию гладких мышечных клеток, воздействуют на какой-то один вид клеток. Теория местного клонального старения

позволяет объяснить, какое отношение к атеросклерозу имеют процессы, с возрастом происходящие в организме. В соответствии с этой теорией пролиферирующие гладкие мышечные клетки внутренней оболочки, образующие атерому, в нормальных условиях находятся под контролем по типу обратной связи со стороны растворимых веществ, ингибиторов митоза. Система контроля по типу обратной связи имеет тенденцию к «поломке» с возрастом, поскольку контролируемые клетки умирают, а адекватного их замещения не происходит. Эти данные находятся в соответствии с последними наблюдениями о том, что у изолированных гладких мышечных клеток артерий человека типа фибробластов способности к репликации угасают в зависимости от возраста донора. Если эта утрата репликационного потенциала имеет отношение к контролирующей популяции гладких мышечных клеток, то клетки, находящиеся обычно в угнетенном состоянии, получают возможность пролиферировать.

*Лизосомальная теория атеросклероза* предполагает, что в атерогенезе может участвовать лизосомальный аппарат, функция которого нарушена. Поскольку лизосомальные ферменты способны



*Атеросклероз — болезнь гепатоцита (пояснения в тексте)*

Обозначения:

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени,

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка,

ГМГ — КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза,

ИБС — ишемическая болезнь сердца,

ГБ — гипертоническая болезнь,

ИР — инсулинорезистентность,

ЛЖ — левый желудочек,

ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

завершать генерализованный распад клеточных компонентов, что необходимо для постоянного обновления тканей, было высказано предположение о том, что именно лизосомальная система причастна к процессу клеточного старения и накопления липофусцина («пигмента старения»). Было высказано предположение о том, что повышенное накопление липидов в гладких мышечных клетках артериальной стенки может быть, по крайней мере частично, связано с относительной недостаточностью активности лизосомальной гидролазы эфиров холестерина. Это в свою очередь может привести к избыточной аккумуляции их в клетках, что, вероятно, усиливается при перегрузке лизосом липидами. Данный процесс в ряде случаев приводит к гибели клеток и экстрацеллюлярному накоплению липидов. Эту мысль подтверждает факт ускоренного развития атеросклероза у лиц с редкой болезнью Вольмана (болезнью накопления эфиров холестерина), причиной которой служит дефект лизосомальной гидролазы

эфира холестерина. Тем не менее липидные капли, обнаруживаемые в ксантомных (пенистых) клетках, чаще имеют цитоплазматическую природу, чем лизосомальную.

Итак, **атеросклероз — это болезнь гепатоцита**. Поэтому при изучении атерогенеза необходимо учитывать все факторы, способствующие его развитию, и прежде всего **повреждение гепатоцита**, лежащее в основе возникновения атерогенной липопротеидемии в условиях повышенной проницаемости мембран стенки артерий. С ними связаны в дальнейшем повреждение эндотелия артерий, накопление плазменных модифицированных липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП) в интиме, нерегулируемый захват атерогенных липопротеидов клетками интимы, пролиферация в ней гладкомышечных клеток и миграция макрофагов с последующей трансформацией в так называемые пенистые клетки, которые причастны к развитию всех атеросклеротических изменений.