

Атеросклероз как системное воспалительное заболевание с волнообразной и генерализованной активностью процесса

О.П.Шевченко, О.Ф.Природова

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.П.Шевченко)

Изучение феномена одновременного или почти одновременного развития нескольких осложнений атеросклероза у одного и того же пациента ведется с середины прошлого века. В статье рассмотрены доказательства и основные механизмы мультифокальной ранимости атеросклеротических бляшек. Представлены результаты инвазивных исследований, позволяющих визуализировать признаки нестабильности и повреждения бляшки, ведущие к развитию острого атеротромботического события. Наличие подобных изменений в разных артериях одного бассейна или в различных сосудистых областях позволяет говорить о генерализации активности процесса у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, легкоранимая атеросклеротическая бляшка

Atherosclerosis as a systemic inflammatory disease with a wavy and generalised activity of a process

O.P.Shevchenko, O.F.Prirodova

Russian State Medical University, Department of Cardiology of FDI, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.P.Shevchenko)

Studying of the phenomenon of a simultaneous or nearly simultaneous development of several atherosclerosis complications in the same patients has been conducted since the middle of the last century. The article features some evidence and basic mechanisms of the multifocal vulnerability of atherosclerotic plaque. The results of invasive researches are also presented. They allow visualizing the signs of plaques instability and injury resulting in acute atherotrombotic event. The presence of the similar changes in different arteries of one area or in various vascular areas allows us to tell about generalization of activity of the process in patients with unstable ischemic heart disease.

Key words: atherosclerosis, inflammation, vulnerable atherosclerotic plaque

Большой интерес вызывает возможность возникновения острых атеротромботических событий различной локализации у одного и того же больного за короткий промежуток времени. В качестве примеров можно привести неоднократное развитие инфаркта миокарда, раннюю постинфарктную стенокардию, сочетание острых нарушений церебрального и коронарного кровообращения, а также случаи почти одновременно развившихся острых сосудистых нарушений в бассейне коронарного и периферического кровообращения, включая области артерий нижних конечностей, брыжеечной и почечной артерий.

В 1938 г. Л.И. Фогельсон впервые представил описание нескольких больных инфарктом миокарда с клинической картиной, напоминавшей инфекционное заболевание реци-

дивирующего течения. Он обратил внимание на стойкий субфебрилитет, лейкоцитоз и увеличение СОЭ у пациентов с повторяющимися через краткие интервалы тромбозами мелких ветвей коронарных артерий [1]. В работах, выполненных в 70-х годах, были впервые сформулированы представления о затяжном течении инфаркта миокарда, рецидиве и повторном инфаркте миокарда. Частота развития рецидива инфаркта в различные периоды и по данным разных авторов варьирует от 17,7 до 31,8%. Однако до настоящего времени нет четкого разграничения понятий «повторный» и «рецидивирующий» инфаркт миокарда [2–4].

К другим клиническим проявлениям осложнений атеросклероза в разных артериях одного сосудистого бассейна можно отнести раннюю постинфарктную стенокардию. С начала 80-х годов эту форму стенокардии стали рассматривать как наиболее тяжелый вариант нестабильной стенокардии, указывающий на высокий риск развития рецидива инфаркта миокарда и поэтому существенно утяжеляющий прогноз больного. Локализация рецидивирующего инфаркта миокарда может соседствовать с областью поражения предыдущего инфаркта, в результате чего увеличивается зона поражения,

Для корреспонденции:

Шевченко Олег Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1
Телефон: (499) 167-2591
E-mail: kaphedrakard@mail.ru
Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 09.12.2009 г.

или располагаться в отдалении, что свидетельствует о заинтересованном поражении разных ветвей коронарных артерий. По данным различных авторов частота ранней постинфарктной стенокардии составляет от 12 до 35% [5–7].

Значительно ухудшает прогноз больного инфарктом миокарда развитие острого нарушения мозгового кровообращения. В 1949 г. Н.К.Боголепов предложил обозначать такое сочетание как «коронарно-церебральный синдром», который проявляется различными формами церебральной недостаточности в виде инсульта, коронарно-церебральных кризов, транзиторных ишемических эпизодов, кратковременного помрачения сознания, обморочного состояния у больных инфарктом миокарда. В дотромболитическую эру инсульт как осложнение инфаркта миокарда развивался у 1,7–3,2% пациентов [8, 9]. В последние годы по данным различных авторов риск ишемического инсульта у больных острым инфарктом миокарда составляет 0,1–1,3% [10, 11].

Кроме того, имеются сообщения о происходящих почти одновременно острых нарушениях кровообращения в бассейне коронарного и периферического русла, включая такие области, как артерии нижних конечностей, брыжеечная и почечная артерия [12].

Причины одновременного развития других сердечно-сосудистых катастроф у больных острым инфарктом миокарда могут быть различными. Так, нарушение кровотока по ветвям, ближайшим к пораженной коронарной артерии, вызвавшей некроз миокарда, может происходить за счет увеличения тромба в ретроградном направлении. Этому способствует прекращение тока крови не только ниже окклюзии, но и выше по руслу до первой ветви, отходящей от пораженной артерии. При преобладании тромбообразующих процессов над тромболитическими тромб способен увеличиваться в размерах и, поднимаясь вверх по руслу, перекрывать другие ветви этой артерии [13].

Важнейшей причиной развития очаговых поражений в областях, расположенных в удалении от инфаркта миокарда, считается тромбоэмболический синдром, при котором первичным источником тромбоэмболии являются полости желудочков. Тромбоэмбол может перекрыть просвет артерии вне зависимости от того, имеется или нет атеросклеротический процесс в этом сегменте. Проходя через наиболее суженный участок артерии, тромбоэмбол может перекрыть просвет именно в этом участке. Поэтому при обнаружении тромба в месте атеросклеротического сужения артерии, расположенного в удалении от зоны инфаркта миокарда, бывает трудно определить характер его возникновения [14, 15].

Нарушения гемодинамики, обусловленные острой сердечной недостаточностью у больных инфарктом миокарда, являются частой причиной возникновения нарушений кровообращения в областях, расположенных в удалении от окклюзии коронарной артерии. При наличии хронической церебральной недостаточности остро возникшая недостаточность кровообращения может стать причиной диффузной ишемии мозга или очагового нарушения мозгового кровообращения. Гемодинамический инсульт составляет, по мнению различных авторов, от 8 до 53% всех ишемических инсультов. Механизм гипоперфузии головного мозга, составляющий основу гемодинамического инсульта у боль-

ных инфарктом миокарда, заключается в диспропорции между потребностью и возможностью обеспечения полноценного кровоснабжения головного мозга в результате снижения минутного объема кровообращения [16]. Кроме того, не менее важной причиной развития острой церебральной недостаточности у больных инфарктом миокарда являются нарушения ритма и проводимости.

В разные годы проводилось большое количество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов одновременных нарушений кровоснабжения в различных сосудистых областях или в различных ветвях одного артериального русла. Результаты работ свидетельствовали о многофакторной природе патологических процессов, вызывающих сочетание сосудистых нарушений. Однако большинство авторов отмечали наличие в разных сосудистых областях общего патологического процесса – атеросклероза.

В последние десятилетия прошлого века многочисленные исследования в области инициации, прогрессирования и развития осложнений атеросклеротического поражения артерий привели к новому пониманию природы заболевания. Наличие в атеросклеротических бляшках иммунокомпетентных клеток (моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток) и увеличение уровней маркеров воспаления в плазме крови указывает на воспалительный характер процесса [17, 18]. Поэтому, вероятно, так же, как и при других хронических вялотекущих воспалительных заболеваниях, в течении атеросклероза можно выделить фазы стабильного течения с низкой активностью воспаления и периоды обострения заболевания с высокой активностью воспалительного процесса и высоким риском развития острых тромботических событий.

На основании анализа патоморфологических и гистологических изменений в поврежденных атеросклеротических бляшках с тромбом на их поверхности, приведших к развитию сердечно-сосудистой катастрофы, была сформулирована концепция «легкоранимой атеросклеротической бляшки». Еще в прошлом десятилетии по результатам проведенных коронароангиографических исследований стало ясно, что большинство бляшек, являющихся причиной фатального или нефатального инфаркта миокарда, суживают просвет артерии менее чем на 70% [19, 20]. Приблизительно 60% острых инфарктов происходят в результате разрыва атеросклеротических бляшек с увеличенным тромбогенным липидным ядром и следами некротических изменений. При этом разорванная покрывка обычно истончена, вероятно, под действием металлопротеиназ, продуцируемых активированными макрофагами, а также цитокинов, уменьшающих синтез белков фиброзной капсулы гладкомышечными клетками [21, 22]. Кроме того, липидное ядро таких бляшек может быть смещено в наружном направлении за счет истончения адвентиции и меди сосудистой стенки, что получило название «положительное ремоделирование» сосудистой стенки [23]. С учетом этих данных были сформулированы основные признаки легкоранимости атеросклеротической бляшки: небольшая степень сужения просвета артерии с положительным ремоделированием сосудистой стенки, наличие увеличенного в размере, размягченного липидного ядра и значительное истончение фиброзной покрывки [24]. Однако оставалось неизвестным, являются ли изменения,

ведущие к нестабильности бляшки, результатом местного воспалительного процесса или они происходят на фоне системного воспаления, могут ли обнаруживаться одновременно в нескольких бляшках и приводить к сердечно-сосудистым катастрофам в различных сосудистых областях. Ответить на этот вопрос можно только с помощью методов, способных обнаружить признаки нестабильности и повреждения атеросклеротических бляшек различной локализации.

Так, коронароангиографическое исследование позволяет обнаружить ряд косвенных признаков повреждения атеросклеротических бляшек, которые заключаются в наличии вариабельного внутрисосудистого дефекта заполнения, изъязвления бляшки, неровности внутренней поверхности артерии и замедления кровотока в этом участке [25]. Используя ангиографические признаки повреждения бляшек, J.A.Goldstein и соавт. (2000 г.) показали, что у 40% больных инфарктом миокарда повреждения обнаруживаются не только в инфарктсвязанной артерии, но и в стенотических участках других артерий. Это означает, что почти у половины больных инфарктом миокарда возникло одновременно повреждение нескольких бляшек коронарных артерий [19].

Не только признаки повреждения атеросклеротических бляшек, но и признаки их легкоранимости позволяет обнаружить внутрикоронарное ультразвуковое исследование. По данным нескольких исследований, о нестабильности бляшки свидетельствуют уменьшение эхогенности и увеличение размеров липидного ядра, уменьшение толщины фиброзной покрышки и положительное ремоделирование сосудистой стенки [26, 27]. G. Rioufol и соавт. (2002 г.) провели ультразвуковое исследование всех коронарных артерий у больных инфарктом миокарда. У 79% больных помимо повреждения в инфарктсвязанном участке стеноза имелись повреждения или признаки легкоранимости в 2 и более атеросклеротических бляшках. Эти данные свидетельствуют о том, что у больного острым коронарным синдромом при наличии нескольких атеросклеротических бляшек большая часть из них имеет ультразвуковые признаки легкоранимости или готовности к одновременному повреждению [28].

Ангиоскопическое исследование позволяет выявить признаки легкоранимости бляшки преимущественно по изменению ее окраски. Легкоранимые бляшки имеют желтый цвет благодаря большому липидному ядру и тонкой фиброзной покрышке, тогда как стабильные бляшки имеют красноватый или красный цвет, что указывает на наличие толстой фиброзной покрышки [29, 30]. M. Asakura и соавт. (2001 г.) провели ангиоскопию всех коронарных артерий у больных инфарктом миокарда и показали, что ангиоскопические признаки легкоранимости бляшек в коронарных артериях, не относящихся к инфарктсвязанной артерии, наблюдаются более чем в половине имеющихся у больных бляшек [31].

Повышение температуры атеросклеротической бляшки отражает активность происходящих в ней воспалительных процессов и является еще одним важным признаком легкоранимости. Выявление повышенной температуры бляшки основывается на обнаружении температурной гетероген-

ности внутренней поверхности сосуда с помощью специальных внутрисосудистых датчиков. Температурная гетерогенность внутренней поверхности коронарных артерий обнаруживается практически у всех больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда и только у небольшой части пациентов со стабильной стенокардией. Почти у всех больных инфарктом миокарда, имеющих несколько атеросклеротических бляшек, выявляется температурная гетерогенность в двух и более участках коронарных артерий, что косвенно свидетельствует о том, что часть этих бляшек являются нестабильными [32]. Stefanadis и соавт. (2001 г.) установили, что уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови коррелирует с количеством участков гетерогенности в коронарных артериях, выявляемых при внутрикоронарной термографии. При наличии у больного только одного участка гетерогенности уровень СРБ приближался к нормальному значению. При этом результаты длительного проспективного наблюдения за больными показали наличие прямой корреляционной зависимости между тяжестью прогноза больных и количеством выявляемых в коронарных артериях участков гетерогенности [33].

Системность воспаления при атеросклеротическом поражении коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией может быть доказана обнаружением активации лейкоцитов в периферической крови и в коронарном синусе. Одним из признаков активации нейтрофилов при их участии в воспалительном процессе является снижение уровня нейтрофильной миелопероксидазы [34]. В 2002 г. A. Buffon и соавт. доложили о результатах проведенного ими исследования. Они измерили уровень миелопероксидазы нейтрофилов в образцах крови из большой сердечной вены, куда собирается кровь только из бассейна левой коронарной артерии, а также в крови из аорты и бедренной вены. У больных нестабильной стенокардией отмечалось достоверное различие в уровнях миелопероксидазы в крови, взятой из большой сердечной вены и бедренной вены или аорты. При этом снижение уровня миелопероксидазы в большой вене сердца было обнаружено в случаях нарушения кровоснабжения как в системе левой, так и правой коронарных артерий. Эти данные являются косвенным подтверждением положения, полученного другими методами, что у больных острым коронарным синдромом воспаление присутствует сразу в нескольких коронарных артериях, и при повреждении одной атеросклеротической бляшки имеется готовность к повреждению других [35].

Следовательно, результаты различных инструментальных методов исследований подтверждают концепцию мультифокальной ранимости атеросклеротических бляшек и показывают, что воспаление, приводящее к изменению их структуры и предрасполагающее к повреждению, носит генерализованный и системный характер. Генерализация воспаления в атеросклеротических бляшках может лежать в основе возникновения рецидива острого коронарного синдрома, развития ранней постинфарктной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, появления острых нарушений мозгового кровообращения у больных инфарктом миокарда. Результаты крупного многоцентрового исследования CAPRIE показали, что если у больного появляются

клинические признаки острых сосудистых нарушений в каком-то одном из сосудистых бассейнов – коронарных, мозговых или периферических артерий, – то вероятность нарушения кровоснабжения в двух артериальных бассейнах составляет 20–30%, а вероятность нарушения кровоснабжения в трёх артериальных областях – 5–10% [36].

Вероятно, структурные изменения, приводящие к неустойчивости и повреждению атеросклеротических бляшек при обострении атеросклероза, происходят под влиянием как местных процессов, так и внешних системных факторов. В настоящее время невозможно выделить какой-то один фактор, ответственный за синхронизацию патологических изменений в бляшке. Скорее всего, их несколько, и их действие потенцируется односторонностью эффектов.

Осуществлять руководство за одновременным развитием воспалительных реакций сразу в нескольких бляшках могут некоторые маркёры воспаления, уровни которых повышаются в крови больных атеросклерозом. У пациентов с высокой активностью воспаления в атеросклеротической бляшке в крови выявляются повышенные уровни СРБ, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-18 (ИЛ-18), амилоидного белка А сыворотки крови, растворимых белков CD40 и лиганда CD40, молекул внутрисосудистой и межклеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1), Р-селектина [37–39]. Некоторые из этих маркеров только отражают увеличение активности воспаления в атеросклеротических бляшках, и поэтому их можно рассматривать лишь как свидетелей процесса, в то время как другие, в частности СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-18, способны оказывать системный эффект и индуцировать активность воспаления в сосудистых областях, расположенных на удалении от бляшки [40–43]. Такие медиаторы атеросклероза, как СРБ и сывороточный амилоидный белок А, циркулируют в крови, и, вероятно, оказывают системный эффект. Источником провоспалительных факторов могут также стать жировые клетки (особенно при абдоминальной форме ожирения), клетки эндотелия (при дисфункции эндотелия) и клетки воспалительного ряда (макрофаги, пенистые клетки и Т-лимфоциты) при активации воспаления в атеросклеротической бляшке [44]. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые макрофагами при активации процесса в одной бляшке, усиливают воспаление, способствуя увеличению миграции макрофагов в эту бляшку, но, циркулируя в крови, могут индуцировать активность макрофагов в бляшках, расположенных в других участках коронарного русла или в других сосудистых областях [45].

Еще одним фактором, способным синхронизировать одновременный переход стабильных атеросклеротических бляшек в легкоранимые, является дисфункция эндотелия [46]. Эндотелий вносит наиболее значимый вклад в регуляцию функций сосудов в норме и при патологии. Эндотелиальное покрытие сосуда имеет очень простое строение, но функционально представляет собой сложно устроенный орган, который регулирует очень важные для организма процессы гемостаза, фибринолиза и ангиогенеза. Эндотелий контролирует сосудистые функции, оказывая влияние на толщину сосудистой стенки, ремоделирование сосуда, адге-

зию моноцитов, активность тромбоцитов, формирование тромба и тромболизис. Оксид азота, вырабатываемый эндотелием, помимо вазодилатации обладает антиатерогенными свойствами, снижая адгезию моноцитов к эндотелиоцитам, агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток [47, 48].

Эндотелиальная функция нарушается при различных патологических процессах, сопровождающихся нарушением метаболизма, включая дислипидемию и сахарный диабет, а также под влиянием всех основных факторов риска (артериальная гипертензия, курение, инсулиновая резистентность, гипергомоцистеинемия и др.). Получены убедительные доказательства того, что эндотелиальная дисфункция – активный участник всех этапов развития атеросклероза от момента зарождения бляшки до её повреждения. При этом во время оценки нарушений функции эндотелия можно выявить определённую «пространственную гетерогенность» изменений в общем сосудистом русле [49, 50].

В ряде исследований показано существование однотипности нарушений функции сосудов в пределах одного сосудистого бассейна. При оценке функции эндотелия во время проведения коронароангиографии выявляется одинаковая степень дисфункции эндотелия во всех ветвях коронарного русла. Targonski и соавт. (2003) показали, что имеется одинаковая степень нарушений эндотелиальной функции, возникающая одновременно в коронарных артериях сердца и в церебральных сосудах [51]. Показано, что появление дисфункции в коронарных артериях может предшествовать развитию острого нарушения мозгового кровообращения. Результаты проспективных исследований установлено, что эндотелиальная дисфункция, выявляемая как нарушение вазодилатации плечевой артерии, предшествует развитию как острых коронарных событий, так и острых нарушений церебрального кровообращения [52, 53].

Обнаруживается параллелизм степени нарушений эндотелиальной функции и уровня сосудистых маркеров воспаления в плазме крови, в частности, уровня СРБ. Увеличение концентрации СРБ в крови ухудшает эндотелиальную функцию. С-реактивный белок стимулирует образование молекул адгезии эндотелиальными клетками и макрофагальными хемоаттрактантами. Под влиянием СРБ эндотелий уменьшает продукцию оксида азота за счёт нарушения функционирования эндотелиальной NOS и усиливает образование эндотелина-1 [54]. Кроме того, СРБ усиливает апоптоз эндотелиальных клеток и способствует повышению образования ингибитора активатора плазминогена-1 [55, 56].

Таким образом, нарушения эндотелиальной функции, проявляясь генерализованно в сосудистых областях, наиболее подверженных развитию атеросклероза, в сочетании с циркулирующими в крови системными факторами воспаления, могут оказывать синергический эффект, способствуя одновременному переходу нескольких атеросклеротических бляшек из стабильного состояния в состояние легкоранимости. Концепция мультифокальной ранимости атеросклеротических бляшек, вероятно, может определить новое направление выяснения причин развития повторных инфарктов миокарда, поиска предикторов его развития и соответственно оценки эффективности вмешательств по его предупреждению.

Литература

1. Фогельсон Л.И. Грудная жаба и инфаркт миокарда // Клин. мед. – 1938. – №10. – С.1284–1299.
2. Попов В.Г. Повторные инфаркты миокарда. – М.: Медицина, 1971. – 200 с.
3. Сыркин А. Л., Долецкий А. А., Соколова О. Ю. Рецидивирующий инфаркт миокарда // Медицинская помощь: научно-практический журнал. – 2001. – № 5. – С.17–19.
4. Виноградов А.В., Вихерт А.М., Дорофеева З.Х., Чазов Е.И. Инфаркт миокарда. – М.: Медицина, 1975. – 400 с.
5. Midwall J., Ambrose J., Pichard A. et al. Angina pectoris before and after myocardial infarction // *Angiogr. correlations Chest.* – Jun, 1982. – №81. – P.681–686.
6. Daly L.E., Hickey N., Mulcahy R. Course of angina pectoris after an acute coronary event // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – Sept., 1986. – №93. – P.653–656.
7. The GISSI-3 APPI Study Group. Early and six-month outcome in patients with angina pectoris early after acute myocardial infarction study // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – №78 (11). – P.1191–1197.
8. Thompson P.L., Robinson J.S. Stroke after acute myocardial infarction: relation to infarct size // *BMJ.* – 1978 – №2. – P.457–459.
9. Komrad M.S., Coffey C.E., Coffey K.S., et al. Myocardial infarction and stroke // *Neurology.* – 1984. – №34. – P.1403–1409.
10. Mahaffey K.W., Granger C.B., Sloan M.A. et al. Risk Factors for In-hospital Nonhemorrhagic Stroke in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Thrombolysis : Results From GUSTO-I // *Circulation.* – Mar., 1998. – №97. – P.757–764.
11. The Create Trial Group Investigators Effects of Reviparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, on Mortality, Reinfarction, and Strokes in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting With ST-Segment Elevation // *JAMA.* – Jan. – №26. – 2005. – V.293. – P.427–435.
12. Lary B.G and de Takats G. Peripheral arterial embolism after myocardial infarction: occurrence in unsuspected cases and ambulatory patients // *J. Am. Med. Assoc.* – May, 1954. – №155. – P.10–13.
13. Badimon L., Vilahur G., Sanchez S., and X. Duran Atheromatous plaque formation and thrombogenesis: formation, risk factors and therapeutic approaches // *Eur. Heart J. Suppl.* – Aug., 2001. – №3. – P.116–122.
14. Kontny F., Dale J., Hegrenae L. et al. Left ventricular thrombosis and arterial embolism after thrombolysis in acute anterior myocardial infarction: predictors and effects of adjunctive antithrombotic therapy // *Eur. Heart J.*, Jan., 1993. – №14. – P.1489–1492.
15. Solak H., Yeniterzi M., Yiksek T. et al.. Acute Arterial Embolus Vascular and Endovascular Surgery, Jan., 1991. – №25. – P.48– 53.
16. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. – М., 1999. – 672 с.
17. Jonasson L., Holm J., Skalli O. et al. Regional accumulations of T cells, macrophages and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque // *Arteriosclerosis.* – 1986. – №6. – P.131–138.
18. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – №340 – P.115–126.
19. Goldstein J.A., Demetriou D., Grines C.L. et al. Multiple Complex Coronary Plaques in Patients with Acute Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* – Sept., 2000. – №343. – P.915–922.
20. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – №12. – P.56–62.
21. Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A. et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2001. – №16. – P.285–292.
22. Fayad Z.A., Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque // *Circ. Res.* – 2001. – №89 – P.305–316.
23. Varnava A.M., Mills P.G., Davies M.J. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability // *Circulation.* – 2002. – №105. – P.939–943.
24. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I // *Circulation.* – 2003. – №108. – P.1664–1672.
25. Rehr R., Disciascio G., Vetrovec G., Cowley M. Angiographic morphology of coronary artery stenoses in prolonged rest angina: evidence of intracoronary thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – №14. – P.1429–1437.
26. Takano M., Mizuno K., Okamatsu K. et al. Mechanical and structural characteristics of vulnerable plaques: analysis by coronary angioscopy and intravascular ultrasound // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – V.38. – P.99–104.
27. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study // *Circulation.* – 2000. – №101 – P.598–603.
28. Rioufol G., Finet G., Ginon I., et al. Multiple Atherosclerotic Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome: A Three-Vessel Intravascular Ultrasound Study // *Circulation.* – 2002. – №106. – P.804–808.
29. Uchida Y., Nakamura F., Tomaru T. et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angioscopy in patients with stable angina // *Am. Heart. J.* – 1995 – №130. – P.195–203.
30. Mizuno K., Miyamoto A., Satomura K. et al. Angioscopic coronary macromorphology in patients with acute coronary disorders // *Lancet.* – 1991. – №337. – P.809–812.
31. Asakura M., Ueda Y., Yamaguchi O. et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – №37. – P.1284–1288.
32. Webster M., Stewart J., Ruygrok P. et al. Intracoronary thermography with a multiple thermocouple catheter: initial human experience // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – V.90 (suppl.): 24H. Abstract.
33. Stefanadis C, Toutouzas K., Tsiamis E., et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* // Apr., 2001. – №37. – P.1277–1283.
34. Biasucci L.M., D'Onofrio G., Liuzzo G. et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – №27. – P.611–616.
35. Buffon A., Biasucci L.M., Liuzzo G. et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – №347. – P.5–12.
36. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) // *Lancet.* – 1996. – №348. – P.1329–1339.
37. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // *Am. J. Med.* – 1999. – №106. – P.506–512.
38. Hwang S., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study // *Circulation.* – 1997. – №96. – P.4219–4225.
39. Schönbeck U. and Libby P.. CD40 Signaling and Plaque Instability // *Circ. Res.* – 2001. – №89. – P.1092–1103.
40. Mullberg J., Vollmer P., Althoff K et al. Generation and function of the soluble interleukin-6 receptor // *Biochem. Soc. Trans.* – 1999. – №27. – P.211–219.
41. de Nooijer R., von der Thüsen J.H., Verkleij C.J.N. et al. Overexpression of IL-18 Decreases Intimal Collagen Content and Promotes a Vulnerable Plaque Phenotype in Apolipoprotein-E-Deficient Mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – Dec., 2004. – №24. – P.2313–2319.
42. Kobayashi S., Inoue N., Ohashi Y. et al. Interaction of Oxidative Stress and Inflammatory Response in Coronary Plaque Instability: Important Role of C-Reactive Protein // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – Aug., 2003. – №23. – P.1398–1404.

43. Lee W.-H., Kim S.-H., Lee Y. et al. Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 14 Is Involved in Atherogenesis by Inducing Proinflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – Dec., 2001. – №21. – P.2004–2010.
44. Xu H, Uysal K.T., Becherer J.D., et al. Altered Tumor Necrosis Factor- (TNF-) Processing in Adipocytes and Increased Expression of Transmembrane TNF- in Obesity // *Diabetes.* – Jun., 2002. – №51. – P.1876–1883.
45. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – V.3. – №41. – P.5S–22S.
46. Gimbrone M.A. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – №75. – P.67B–70B.
47. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – №90. – P.40L–48L.
48. Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? // *J. Clin. Invest.* – 1997. – №100. – P.2146–2152.
49. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Am. J. Cardiol.* – 1995. №75. – P.71B–74B.
50. Lerman A., Holmes D.R., Bell M.R. et al. Endothelin in Coronary Endothelial Dysfunction and Early Atherosclerosis in Humans // *Circulation.* – Nov. – 1995. – №92. – P.2426–2431.
51. Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M. et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With an Increased Risk of Cerebrovascular Events // *Circulation.* – Jun., 2003. – №107. – P.2805–2809.
52. Halcox J.P.J., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction // *Circulation.* – Aug., 2002. – №106. – P.653–658.
53. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – №23. – P.168–175.
54. Mineo C., Gormley A.K., Yuhanna I.S. et al. Fc RIIb Mediates C-Reactive Protein Inhibition of Endothelial NO Synthase // *Circ. Res.* – Nov., 2005. – №97. – P.1124–1131.
55. Fujii H., Li S.-H., Szmítko P.E. et al. C-Reactive Protein Alters Antioxidant Defenses and Promotes Apoptosis in Endothelial Progenitor Cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – Nov., 2006. – №26. – P.2476–2482.
56. Devaraj S., Xu DY, Jialal I. C-Reactive Protein Increases Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression and Activity in Human Aortic Endothelial Cells: Implications for the Metabolic Syndrome and Atherothrombosis // *Circulation.* – Jan., 2003. – №107. – P.398 – 404.

Информация об авторах:

Природова Ольга Федоровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
 Адрес: 117997 Москва, Островитянова, 1
 Телефон: (499) 167-2591
 E-mail: kaphedrakard@mail.ru

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы

Семейство матриксных металлопротеиназ (MMP) включает около 20 протеолитических ферментов. Все MMP обладают схожими свойствами: имеют идентичные участки аминокислотной последовательности, синтезируются в виде неактивных проферментов и требуют цинк в качестве кофактора. Имеются четыре класса MMP: коллагеназы (MMP-1, -8, -13), желатины (MMP-2, -9), стромелизины (MMP-3, -7, -10, -11) и MMP мембранного типа. Толщина фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки сильно зависит от активности MMP, поскольку эти ферменты способны расщеплять белки межклеточного матрикса при нейтральных значениях pH. В наиболее уязвимой области бляшки обнаруживается максимальная активность MMP, что может приводить к разрушению фиброзной капсулы и разрыву атеросклеротической бляшки. Из всех MMP в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только MMP-2, тогда как в атероме определяется не менее пяти ферментов, которые экспрессируются макрофагами (MMP-1, -3, -7, -9, -12). В наибольшей степени нестабильность атером определяется активностью MMP-1, MMP-3 и MMP-9. Хотя основными источниками MMP в атероме являются макрофаги, имеются данные об экспрессии MMP эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Показано, что под влиянием интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α гладкомышечные клетки секретируют MMP-1 и MMP-3. Пенстые клетки также сохраняют способность активно продуцировать различные MMP.

Активность MMP контролируется так называемыми тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. Известно четыре ингибитора MMP (TIMP 1–4), которые содержатся практически во всех соединительных тканях. Таким образом, они являются неперенным фактором стабильности фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки.

Наиболее используемыми маркерами являются TIMP-1 и TIMP-2. Отмечено, что плазменные уровни TIMP-1 у мужчин выше, чем у женщин. Нормальный уровень TIMP-1 увеличивается с возрастом. Также концентрация TIMP-1 напрямую коррелирует с индексом массы тела и индексом атерогенности. Важным показателем стабильности фиброзной капсулы атеромы является отношение MMP/TIMP. Довольно часто используют отношение MMP-9/TIMP-1 и MMP-9/TIMP-2. Так, при застойной сердечной недостаточности индекс MMP-9/TIMP-1 повышается в 3 раза, а индекс MMP-9/TIMP-2 – в 16 раз по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время нет однозначной точки зрения: либо TIMP повышается в ответ на сердечно-сосудистое осложнение, либо высокий уровень TIMP носит прогностический характер оценки риска сердечно-сосудистых событий, но, по всей видимости, это не столь принципиально. Например, лечение гипертензии приводит к относительному снижению уровня TIMP-1, что, так или иначе, уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений.