

# ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ БАССЕЙНАХ

**В.И. Скворцова, Е.В. Константинова, М.Х. Шурдумова, Е.А. Кольцова**

*Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, кафедра  
факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва*

**Контакты:** Екатерина Владимировна Константинова [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

*Для корреспонденции:* 117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 10, РГМУ, кафедра факультетской терапии

Атеросклероз — системный процесс, протекающий в целом по схожим этапам прогрессирования и развития, но имеющий характерные особенности в различных сосудистых бассейнах. На возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса могут влиять локальная гемодинамика, различия в структуре артерий, а также среда и генетические факторы. Лучшее понимание природы и причины этих различий может способствовать совершенствованию профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений.

**Ключевые слова:** *атеросклероз, различные сосудистые бассейны*

## THE SPECIFIC FEATURES OF ATHEROSCLEROTIC LESION IN DIFFERENT VASCULAR BEDS

**V.I. Skvortsova, E.V. Konstantinova, M.Kh. Shurdumova, E.A. Koltsova**

*Department of Fundamental and Clinical Neurology, Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy,  
Russian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation*

**Contact:** Ekaterina Vladimirovna Konstantinova [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

Atherosclerosis is a systemic process that generally follows the similar stages of progression and development, but it has specific features in different vascular beds. The occurrence and progression of an atherosclerotic process may be influenced by local hemodynamics, arterial structural differences, and environmental and genetic factors. Greater insight into the nature of and the reason for these differences improves the prevention and treatment of atherosclerosis and its complications.

**Key words:** *atherosclerosis, different vascular beds*

### **Введение**

Атеросклероз — это системное прогрессирующее заболевание, поражающее различные артерии, преимущественно эластического и мышечно-эластического типа. Наиболее часто поражаются аорта, коронарные артерии, артерии головного мозга и нижних конечностей. Атеросклероз в основном развивается по сходным механизмам, но имеет и характерные особенности в различных сосудистых бассейнах.

На прогрессирование атеросклеротического повреждения могут влиять различия в структуре и функции соответствующих артерий, генетические и другие факторы. Даже общеизвестные факторы риска возникновения острых ишемических событий оказывают свое преимущественное влияние в различных артериальных бассейнах. Например, для прогрессирования ишемической болезни

сердца наиболее важна роль дислипидемии и гиперлипидемии, для развития нарушения мозгового кровообращения — артериальной гипертонии, а для манифестации облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей — курения и сахарного диабета [1, 2].

### **Данные генетических исследований**

Результаты генеалогических исследований приводят к выводу о наследственной предрасположенности не только к атеросклерозу как таковому, но и к его локализации [3—5]. По результатам исследования многих семей прослеживается большая распространенность коронарной патологии среди родственников больных инфарктом миокарда, а преобладающей причиной смерти родственников больных с инсультом являются инсульты атеротромботической природы [3—5].

Активно изучается, как и с помощью каких факторов наследственная предрасположенность реализуется практически. Обсуждается влияние генов апополипротеинов, липопротеиновых рецепторов и ключевых ферментов липопротеинового метаболизма на риск развития атеросклероза. У лиц с аллелем  $\epsilon 4$  гена апополипротеина *E* повышен уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности; наличие этого аллеля является одним из возможных факторов риска развития каротидного атеротромбоза и ишемического инсульта [6]. По данным метаанализа 15 исследований, включивших 3870 человек, аллель *E* гена апополипротеина *B* имеет сильную связь с развитием инфаркта миокарда [7].

К формированию атеросклероза и атеротромбоза может привести полиморфизм генов системы матриксных металлопротеиназ (ММП). При изучении 5А/6А полиморфизма ММП-3 гена у пациентов с каротидным атеротромбозом была показана ассоциация 6А аллеля с выраженностью атеротромботического процесса. Комбинация генотипов 6А/6А ММП-3 и 2G/2G ММП-1 явилась независимым фактором риска формирования стеноза каротидных артерий. Снижение у носителей 6А/6А генотипа ММП-3 продукции металлопротеиназы-3 видоизменяет матричное взаимодействие белков и способствует формированию атеросклероза. В то же время исследование 5А аллеля ММП-3 гена установило его связь с развитием острого коронарного синдрома, что предположительно связано с участием ММП-3 в разрушении атеросклеротической бляшки вследствие активации протеолиза [8].

Ряд генетических исследований был посвящен изучению роли мутаций гена эндотелиальной *NO*-синтазы в прогрессировании атеросклероза. В европейской популяции обнаружена ассоциация структурного полиморфизма экзона 7 — замена гуанина тимидином в 894-й позиции — гена *NO*-синтазы, с риском развития инфаркта миокарда. Общая частота встречаемости этой мутации составляет до 10% у здоровых лиц и до 36% у больных инфарктом миокарда [9]. Результаты работы, проведенной на кафедре фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РГМУ совместно с Институтом молекулярной генетики РАН, по анализу структурных особенностей генов эндотелиальной *NO*-синтазы показали, что их полиморфизм не является фактором риска развития атеротромботического ишемического инсульта, но ассоциирован с наличием диабетической микроангиопатии [10].

#### Структурные особенности строения стенки артерий

Преимущественная локализация и морфологические отличия атеросклеротического процесса, по видимому, могут быть связаны с гемодинамическими и структурными особенностями, в том числе наследственными. Так, ангиографические исследова-

ния демонстрируют большое сходство топографического строения коронарных сосудов у близких родственников [11].

Помимо семейных особенностей, имеются известные анатомические различия в структурах артериальной стенки различной локализации. Например, стенки мозговых артерий разного калибра, от сонных и позвоночных до самых мелких ветвей, значительно тоньше, чем стенки артерий аналогичного калибра другой локализации [12].

Другими особенностями строения стенки мозговых артерий является наличие в ней в большом количестве особых образований, получивших название *polster* — подушки, сконцентрированных преимущественно в местах деления сосудов и отличающихся высоким содержанием гладких и эластических волокон и богатой иннервацией [12].

Общая сонная артерия, так же как и аорта, относится в большей мере к эластическому типу, что обуславливает возникновение в ней ксантомных клеток [13]. Общая сонная артерия из всех рассматриваемых артерий является наиболее удобной для неинвазивной и точной визуализации, наиболее часто проводится измерение толщины комплекса интима-медия (ТИМ). Снижение ТИМ в ответ на лечение, например, статинами может быть связано с обратимостью повреждений с ксантомными клетками [14]. Сокращение ТИМ сложно было бы объяснить при наличии фиброзных изменений, но если основная часть толщи стенки артерии образована ксантомными клетками, то снижение ТИМ вполне возможно. Благодаря удобству визуализации и возможности медикаментозной коррекции показатель ТИМ сонной артерии используется в различных клинических исследованиях, в том числе как конечная точка [15–17].

Область бифуркации сонной артерии, так же как и проксимальные участки коронарных артерий, занимает промежуточное положение между эластическими и мышечными типами [17]. Эти участки считаются распространенными местами формирования атеросклеротических бляшек, в том числе в молодом возрасте. Внутренняя сонная и поверхностная бедренная артерии — преимущественно мышечные артерии, вероятно, поэтому они удивительно схожи по характеру атеросклеротического поражения [18]. При этом повреждения с пенистыми клетками более свойственны внутренней сонной артерии, которая становится действительно мышечной на разном расстоянии (от 0,5 до 2 см) от бифуркации [17].

#### Морфологические особенности атеросклеротического повреждения

Каротидные бляшки, в отличие от богатых липидами (нестабильных) коронарных бляшек, имеют более «стенозирующую» и фиброзную структуру. Они не так богаты липидами, но содержат большее количество коллагена [19]. Характерной чертой яв-

ляется большая гетерогенность атеросклеротических бляшек в каротидных артериях [20]. Бляшки в бедренных артериях чаще фиброзные, гетерогенность для этого сосудистого бассейна нехарактерна [21].

Механизмы повреждения атеросклеротических бляшек в целом схожи, но могут также иметь особенности в различных сосудистых бассейнах. Помимо органоспецифичности, на характер и скорость повреждения бляшки и перехода атеросклероза в атеротромбоз могут оказывать влияние структура и геометрия бляшки [18].

К возникновению острого коронарного синдрома обычно приводит разрыв богатой липидами (нестабильной) атеросклеротической бляшки, расположенной эксцентрично в коронарной артерии. При анализе летальных исходов от тромбоза коронарных артерий установлено, что только в 25% случаев тромбоз связан с эрозией эндотелия, а в остальных — с разрывом бляшек [22–24]. Имеются данные, что повреждение поверхности бляшки в коронарной артерии по типу эрозии относительно чаще встречается у женщин [22–24].

Разрыв бляшки в коронарной артерии нередко происходит в самом слабом месте (плечевой участок), характеризующемся наличием наиболее тонкой покрышки и высокой инфильтрацией воспалительными клетками [25]. Кроме того, плечевые области покрышки бляшки в наибольшей степени подвергаются нагрузке при спазме и дилатации артерии. После разрыва бляшки высокотромбогенное содержание ее сердцевины взаимодействует с клетками крови и свертывающей системой, что приводит к окклюзии сосуда и последующему формированию ишемии, дистальнее места окклюзии [26–28].

Описаны случаи разрыва богатых липидами каротидных бляшек (типичные для коронарных артерий), что служит причиной возникновения артерио-артериальных эмболий, приводящих к развитию транзиторных ишемических атак (ТИА) и атеротромботических инсультов [20]. Однако чаще повреждение каротидных бляшек происходит по механизму формирования интрамуральной гематомы или диссекции, что вероятнее всего связано с систолическим ударом крови по резистентным стенкам артерии [19].

Острая окклюзия аорты и подвздошных артерий вследствие острого тромбоза *in situ* или артерио-артериальных эмболий возникает не чаще чем у 8–30% больных. Наиболее характерна постепенная окклюзия — сужение просвета сосуда за счет увеличения стенозирующей просвет сосуда фиброзной атеросклеротической бляшки [29, 30].

#### **Преимущественная локализация повреждения**

В сосудах мозга, как правило, наблюдается распространное атеросклеротическое поражение, локализующееся в экстра- и интракраниальном отделе сонных и позвоночных артерий, а также в ар-

териях, формирующих виллизиев круг, и их ветвях. Обычно атеросклеротические стенозы мозговых артерий развиваются в начальных отрезках внутренней сонной артерии и в области бифуркации общей сонной артерии [31–33]. Наружные сонные артерии, как правило, не подвергаются атеросклеротическим изменениям, что, с одной стороны, может быть обусловлено вышеописанными анатомическими особенностями, а с другой подчеркивает значимость анастомозов между этими сосудистыми системами [31].

При анализе преимущественного атеросклеротического повреждения коронарных артерий выявлено, что наиболее выраженные изменения выявляются в нисходящей ветви левой коронарной артерии. Относительно реже поражаются огибающая ветвь левой и правая коронарные артерии. В наиболее проксимальных участках возможны самые концентрические по характеру изменения [11].

Из результатов морфологических исследований видно, что степень стенозирования в коронарной артерии является важным фактором, определяющим механизм повреждения бляшек. Установлено, что у 81% больных, умерших от тромбоза, развившегося в месте эрозированного эндотелия, были гемодинамически значимые стенозы (>60%) [22]. В то же время среди лиц, умерших от тромбоза коронарной артерии, развившегося на месте бляшки с изъязвленной или разорвавшейся покрышкой, больше половины (60%) имели гемодинамически незначимые (<60%) стенозы в коронарных артериях [22].

Поражение подвздошных артерий наиболее выражено в области бифуркации аорты и месте отхождения внутренних подвздошных артерий. Преимущественной локализацией является их задняя стенка (с чем связана не всегда верная — как правило, заниженная — оценка выраженности повреждения подвздошных артерий при ангиографических исследованиях) [34].

#### **Влияние поражения одного сосудистого бассейна на другие**

В целом, выраженное атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна сопровождается выраженными изменениями в артериях других органов [18]. При сравнении характера и степени повреждения сонных и бедренных артерий у статистически значимого числа больных обнаружена сильная корреляционная связь между поражением с правой и левой стороны [18], причем в наибольшей степени в мозговых артериях [18, 35]. Установлено выраженное взаимовлияние между заболеваниями периферических артерий и коронарной смертностью [36]. У людей, умерших от острой коронарной патологии, бляшки с липидным ядром были значительно более распространены во всех артериях, но преимущественно — в сонных артериях [35].

**Заключение**

Атеротромбоз — это системное прогрессирующее заболевание, протекающее в основном по сходным механизмам развития [37]. Возникновение, структура и фенотипическая экспрессия атеросклеротического повреждения могут иметь отличия в различных сосудистых бассейнах. Лучшее понимание природы и причины этих различий может способствовать совершенствованию профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:333—9.
- Kannel W.B., Wolf P.A. Peripheral and cerebral atherothrombosis and cardiovascular events in different vascular territories: insights from the Framingham Study. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:317—23.
- Brass L., Isaacsohn J., Merikangas K., Robinette C. A study of twins and stroke. *Stroke* 1992;23:221—3.
- Khaw K., Barrett-Connor E. Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women. *Am J Epidemiol* 1986;123:59—66.
- Kiely D.K., Wolf P.A., Cupples L.A. et al. Familial aggregation of stroke. The Framingham study. *Stroke* 1993;24(9):1366—71.
- Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2880—4.
- Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G. et al. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2003;167:355—66.
- Shah P.K. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med* 1998;3:199—206.
- Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J. et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999;100(14):1515—20.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и гена р53 в развитии основных факторов риска сосудистой патологии головного мозга и в формировании инфаркта мозга. *Cons Med* 2003;5(5):8—11.
- Kagan A.R., Sternby N.H., Uemura K. et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976;53:485—645.
- Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Мельничук П.В. *Болезни нервной системы*. М.: Медицина, 1995.
- General findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968;18:498—502.
- Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:548—56.
- Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572—81.
- O'Leary D.H., Polak J.F. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18—21.
- Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97:909—14.
- Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B. et al. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke* 2007;38(8):2698—705.
- Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71<sup>st</sup> scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. *Circulation* 1999;99:1132—7.
- Gladov S., Zarin C., Giddens D.P. et al. Hemodynamics and atherosclerosis. Insight and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1018—31.
- Ross R., Wight T.N., Strandness E., Thiele B. Human atherosclerosis. I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol* 1984;114:79—93.
- Davies M.J. A macro and micro view of coronary view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;8:38—46.
- Farb A., Burke A.P., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354—63.
- Davies V.J., Bland J.M., Hangartner J.R. et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischaemic death. *Eur J Heart* 1989;10:203—8.
- Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36—44.
- Corti R., Fuster V., Badimon J.J. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7—14.
- Скворцова В.И., Эвельман М.А. *Ишемический инсульт*. Орел, 2003.
- Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
- Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355—74.
- Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177—8.
- Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В. Клинические формы атеросклероза сосудов мозга. В кн.: *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
- Брагина Л.К. Компенсаторные возможности виллизиева круга при патологии магистральных артерий головы. В кн.: *Сосудистая патология головного мозга*. М., 1966.
- Брагина Л.К. О закономерностях коллатерального кровообращения при окклюзирующих поражениях магистральных сосудов головы в зависимости от состояния виллизиева круга. *Журн невропатол психиатр им. С.С. Корсакова* 1967;67(9):1293—300.
- Beckman J.A., Jaff M.R., Creager M.A. The United States preventive services task force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease: more harm than benefit? *Circulation* 2006;114:861—6.
- Young W., Gofman J.W., Tandy R. et al. The quantitation of atherosclerosis: III. The extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol* 1960;6:300—8.
- Criqui M.H., Langer R.D., Fronck A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381—6.
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):7—12.