

© А.Я. Сохач, 2007  
УДК 611.1:616-005.4:616-092(045)

## ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.Я. Сохач

Ставропольская государственная медицинская академия

---

**П**роблема атеросклероза и атеротромбоза в настоящее время еще далека от своего окончательного решения. Исторический опыт изучения атеросклероза до сих пор не позволил прийти к единству мнений о его патогенезе. Вместе с тем важность данной проблемы не вызывает сомнения и заключается в том, что за последнее десятилетие XX века значимо увеличилась частота сочетанных поражений атеросклеротическим процессом различных сосудистых бассейнов, в частности коронарного и непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, проявляющихся хронической ишемической недостаточностью органов пищеварения.

Несостоятельность современного изучения патогенеза, причин возникновения, клинических форм, осложнений, лечения и профилактики атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни определила цель нашего исследования: провести оценку и стратификацию причин возникновения и основных патогенетических механизмов развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни, по данным отечественных и зарубежных работ и результатов собственных исследований.

Причины возникновения абдоминальной ишемии делятся на внутрисосудистые (62%) и внесосудистые (38%), среди которых выделяют функциональные, органические и комбинированные [1]. Органические изменения могут быть обусловлены внесосудистыми компрессионными факторами (врожденными и приобретенными), заболеваниями и аномалиями развития брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей. Причинно-следственная оценка позволяет различать острую и хроническую ишемию органов пищеварения.

1) Органическими приобретенными причинами острой абдоминальной ишемии могут быть: тромбоз, эмболия, травма, послеоперационный синдром «обкрадывания» висцерального кровотока при реваскуляризации артерий нижних конечностей, спазм и разрывы артериол в системе верхней брыжеечной артерии после резекции коарктации аорты, хронической ишемии органов пищеварения – органические, функциональные и комбинированные изменения.

2) К функциональным нарушениям относят: ар-

териоспазм, гипотензии центрального происхождения, гипогликемии, лекарственные заболевания, полицитемии.

3) Врожденные компрессионные причины – это аномалии отхождения и положения висцеральных ветвей брюшной аорты, давление серповидной связки или медиальных ножек диафрагмы, ганглиев солнечного сплетения. Врожденные аномалии развития аорты и ее висцеральных ветвей – аплазия, гипоплазия артерий или самой брюшной аорты в интервисцеральном сегменте, фибромукулярная дисплазия, артериовенозные синусы и гемангиомы.

4) Приобретенные компрессионные факторы – опухоли брюшной полости, аневризмы брюшной аорты, периартериальный или ретроперитонеальный фиброз, спаечный процесс, давление увеличенных соседних органов.

Основным структурно-функциональным субстратом развития абдоминальной ишемической болезни является атеросклероз и атеротромбоз брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. Если атеросклеротические бляшки выявляют в коронарных, сонных и подвздошных артериях, то они имеются и в брюшной аорте. Каждый третий из пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга имеет сердечно-сосудистую патологию.

В патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни основное значение отводится следующим патогенетическим механизмам: перекисному окислению липидов (ПОЛ), нарушению реологических свойств крови и дислипидемии как основному фактору возникновения атеросклероза [2]. В прогрессировании атеросклеротического процесса выделяют четыре этапа.

Первый этап связан с дисфункцией сосудистого эндотелия, то есть с нарушением в дыхательной цепи митохондрий эндотелицитов, вызванным ишемией.

Второй – с метаболическими нарушениями вследствие недостаточности выработки АТФ, ингибирования цикла Кребса, накопления жирных кислот, изменения бислой мембран.

Третий – зависит от липидной триады: активации липаз, фосфолипаз; детергентного действия избытка

жирных кислот и лизофосфолипидов на мембранны и активации перекисного окисления липидов.

Четвертый этап – некроз клеток и тканей.

Это всего лишь очередная структурная схема концепции атерогенеза. В настоящее время исследователи проблемы атеросклероза не могут ответить «на сакральный вопрос медицины - что же все-таки представляет атеросклероз» [3]. Не касаясь истории развития учения патогенеза атеросклероза и не проводя аналитической оценки существующих гипотез и теорий, остановимся на основных патофизиологических парадигмах, которые являются составляющими эндогенной патологической системы атеросклеротического процесса:

#### ***Биохимическая (по Л.А. Мясникову) или метаболическая парадигма патогенеза атеросклероза***

Точкой отсчета атеросклеротического процесса являются механизмы эндогенной патологической системы – блокада рецепторного поглощения клетками ЛПНП и последующий дефицит в клетках эссенциальных полужирных кислот. Специфичность атеросклеротического процесса в сосудистой стенке определяют два эндогенных патологических фактора:

- накопление модифицированных ЛПНП в крови и сосудистой стенке и нарушение поглощения клетками эссенциальных полужирных кислот;
- дефицит в клетках эссенциальных полужирных кислот.

Биохимическую основу атеросклеротического процесса составляет блокада апоВ-100 лиганд-рецепторного взаимодействия и поглощения клетками ЛПНП. У человека ЛПНП являются основной транспортной формой эссенциальных полужирных кислот в форме этерифицированного холестерина. Результатом этой блокады является дефицит в клетках эссенциальных полужирных кислот, который запускает атеросклеротический процесс в стенке аорты и артерий.

Основными инициальными механизмами развития атеросклероза являются эндогенные факторы нейро-эндокринно-метаболической системы, включающие генетическую, нейро-гормональную и метаболическую дисрегуляцию и дисфункцию: инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию, низкую толерантность к углеводам, гипергомоцистеинемию, гиперурикемию, гиперлипидемию, а также высокую активность сосудистого воспаления, нарушение функции эндотелия сосудов, тромбоцитарно-эритроцитарного гомеостаза и гемореологии, абдоминальное ожирение. Согласно современным представлениям, интегральным механизмом действия перечисленных эндогенных патогенетических факторов возникновения и развития атеросклероза является окислительный стресс - усиление продукции высоко активных форм кислорода (гипероксида –  $O_2^-$ ; перекиси водорода –  $H_2O_2$  и гидроксила –  $OH^-$ ). Кроме этих механизмов, обусловленных гипоксией и ишемией клеток, продукцию свободных радикалов кислорода стимулирует ангиотензин II, который прямо коррелирует со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса.

Доказательством значимости роли активных форм кислорода в развитии атеросклероза являются окисленные формы липопротеинов низкой плотности (модифицированные ЛПНП), обладающие высокой атерогенностью. Окислительный стресс в клетках сосудистой стенки сопровождается накоплением факторов деградации липидного метаболизма, которые образуются в результате взаимодействия свободных радикалов кислорода с белками и липидами. Происходящая в про-

цессе окисления модификация липидов и апоВ – белка реакция представляет собой структурно-функциональную дезорганизацию, которая делает невозможной физиологическую утилизацию и использование их по прямому назначению в качестве строительного и энергетического субстрата. Если в интиме сосуда оказались липопротеины, связанные с протеогликанами, не вос требованными по причине избытка в плазме крови (в результате дислипидемии или гиперхолестеринемии) или усиления окислительных процессов при метаболическом синдроме, то в виде модифицированных продуктов они становятся не просто балластом в интиме сосуда, а оказывают раздражающее действие на ближайшие клетки. Результатом является включение механизмов защиты, восприятие модифицированных липопротеинов как чужеродных субстанций с последующей соответствующей реакцией сосудистой стенки. Липиды могут быть модифицированы под влиянием ферментов – липоксигеназы и миелопероксидазы, присутствие которых обнаружено в атеросклеротической бляшке. Как свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические исследования, процесс отложения липидов в интиме артерий сопровождается проникновением лейкоцитов в стенку сосуда. Необходимым условием проникновения моноцитов и Т-лимфоцитов в интиму артерий является усиление экспрессии на поверхности эндотелия, обращенной к просвету сосуда, молекул адгезии (VCAM-1), внутриклеточных молекул адгезии (ICFM) и Е-селектина.

В интиме сосуда моноцит движется в направлении раздражителя, который оказывает хемотаксическое действие – окисленных липопротеинов и моноцитарного хемоаттрактанта MCP-1. Находящийся в интиме активированный моноцит представляет собой макрофаг, который выделяет целый ряд цитокинов: ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ИЛ-6 и фактор роста. Макрофаги поглашают модифицированные липопротеины, используя для этого сквениджеры – рецепторы. Переполненные модифицированными липопротеинами макрофаги превращаются в пенистые клетки, которые формируют липидное пятно или полоски, являющиеся инициальной точкой отсчета атеросклеротического повреждения стенки аорты и артерий.

#### ***Абдоминально-воспалительная составляющая метаболической парадигмы патогенеза атеросклероза***

Механизмами абдоминально-воспалительного конструкта эндогенной патологической системы, которые формируют атеросклеротический процесс в сосудистой стенке, являются:

- 1) ассоциация «инфекционное воспаление – атеросклероз» подтверждена тем, что оба процесса формируют одни и те же клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные и гладкомышечные, фибробласти, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты;

2) метаболический синдром.

С середины XIX века велась активная полемика между сторонниками инфильтративной теории, выдвинутой Р. Вирховым (1856), и сторонниками тромбогенной теории, разработанной К. Рокитанским (1844). Результаты исследований, полученные за последние десятилетия XX столетия, позволили несколько примирить оппонентов и представить новый вариант модели патогенеза атеросклероза. Так, R. Ross (1993) предложил современную модель атерогенеза, патогенетической основой которой является эндогенная патологическая система. Инициальный период ее характеризуется

тем, что все начинается после того, как «фактор воспаления» (интерлейкины 1,3, фактор роста- $\beta$  фиброластов) вызывает повреждение сосудистого эндотелия. Дисфункция поврежденного эндотелия способствует проникновению в субэндотелиальное пространство моноцитов и тромбоцитов. Моноциты, индуцированные модифицированными липопротеидами низкой плотности, превращаются в макрофаги, которые адсорбируют липиды и превращаются в пенистые клетки. Выделяющийся тромбоцитами тромбоцитарный фактор роста вызывает миграцию в субэндотелиальный слой гладкомышечных клеток и фибробластов, которые там пролиферируют. Все это способствует образованию липидной бляшки. Приведенное упрощенное представление развития атеросклероза к сегодняшнему дню претерпело большие изменения, в частности, выделены факторы риска (курение, ожирение, АГ, нарушение липидного, углеводного, гомоцистеинового метаболизма) и сложный нейро-эндокринно-метаболический континуум, который является определяющим в «биохимическом» или доклиническом периоде патогенеза атеросклероза.

Как уже было отмечено, общим механизмом действия эндогенных патологических факторов возникновения атеросклероза является окислительный стресс. В развитии окислительного стресса в сосудистой стенке важная роль принадлежит ангиотензину II, который: 1) усиливает продукцию свободных радикалов макрофагами человека, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов; 2) увеличивает перекисное окисление ЛПНП; 3) стимулирует экспрессию цитокинов (фактора некроза опухоли, других провоспалительных цитокинов, тромбоцитарного фактора роста). Ангиотензин II – наиболее мощный из известных стимуляторов продукции свободных радикалов в гладкомышечных клетках сосудов.

Значимая роль в атерогенезе отводится гипергомоцистеинемии, которая является одной из причин повреждения эндотелия сосудов и фактором риска развития атеросклероза. Гипотеза оксидантного повреждения стенки сосудов в условиях гипергомоцистеинемии является наиболее признанной. Антиоксиданты эффективно блокируют развитие дисфункции эндотелия в условиях гипергомоцистеинемии, что, безусловно, подтверждает патогенетическую роль оксидантного повреждения при этой метаболической ситуации.

Наличие оксидантного стресса при гипергомоцистеинемии проявляется увеличением концентрации мевалонового диальдегида, который отражает усиление перекисного окисления липидов в мембранах клеток, а также снижение антиоксидантной способности плазмы крови. Природа окислительного стресса при гипергомоцистеинемии – это аутоокислительные реакции, приводящие к образованию окисленных форм NO ( $NO^{\cdot}$ ), активации нуклеарного фактора кальпа – В (NF- $\kappa$ B) – провоспалительного фактора транскрипции и экспрессии стресс-запускаемых генов.

Образовавшееся в процессе окисления гомоцистеина анион  $O_2^-$  – и гидроксильный ион  $OH^-$  индуцируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и образованию окисленных липидов в плазме крови. Окислительная модификация ЛПНП способствует образованию пенистых клеток, что, в свою очередь, стимулирует оксидативный стресс.

Гомоцистеин нарушает сосудорасширяющую функцию эндотелия за счет того, что перекисные радикалы  $O_2^-$ , образовавшиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить NO-фактор в форму пероксинитритов

$ONO^-$  ( $NO^{\cdot}$ ), не обладающую вазодилатирующими свойствами.

Гипергомоцистеинемия вызывает стресс в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Активация стресс-запускаемых генов приводит к увеличению экспрессии белка, связывающего стеролы и тем самым регулирующего биосинтез и метаболизм последних. В результате происходит усиление синтеза липидов в гепатоцитах, способное привести к развитию жирового перерождения печени. При гипергомоцистеинемии выявляется дисрегуляция синтеза холестерина. В эндотелиальных клетках пациентов с гипергомоцистеинемией повышена экспрессия mRNA, кодирующей ключевой фермент синтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метилглутарил – коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу). Биосинтез холестерина является частью метаболизма стеролов. ГМГ-КоА-редуктаза катализирует превращение ГМГ-КоА в активную форму мевалоновой кислоты и является ключевым ферментом синтеза холестерина. Представленные литературные данные о влиянии гипергомоцистеинемии на экспрессию ГМГ-КоА-редуктазы и обмен холестерина не только позволяет лучше понять проатерогенное действие гомоцистеина, но также свидетельствует о возможной лечебной и профилактической эффективности статинов у больных с гипергомоцистеинемией.

Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. При гипергомоцистеинемии повышается активность V и XII факторов свертывания крови, снижается связывание аннексина II – тканевого активатора плазминогена с рецепторами эндотелиальных клеток. Указанные изменения способствуют тромбообразованию.

Естественно, это далеко не все механизмы гипергомоцистеинемии в континууме метаболического синдрома, которые участвуют в патогенезе атеросклероза.

Дисфункция эндотелия является тем патогенетическим механизмом и тканевым субстратом, который связывает инсулинерезистентность, окислительный стресс в атеросклеротическом процессе, т.е. характеризует инициальный период атерогенеза. Согласно мнению экспертов международной рабочей группы по изучению реактивности плечевой артерии (манжеточная проба для оценки ЭЗВД), состояние эндотелия является интегральным индексом нагрузки сосудистой стенки факторами риска атеросклероза. Особо следует отметить инициальный период (биохимическую стадию) – нагрузку сосудистого эндотелия, связанную с оксидантным стрессом и нейро-эндокринометаболическим синдромом.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что высокий уровень ангиотензина II приводит к нарушению функции эндотелия сосудов в результате избыточной продукции свободных радикалов кислорода. Таким образом, согласно результатам клинических и экспериментальных исследований, в патогенезе артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения артериальных сосудов ведущими механизмами инициального периода являются окислительный стресс и дисфункция эндотелия, опосредованная рецепторами ангиотензина II.

Продукция оксида азота эндотелиальными клетками снижается в условиях гипергликемии. В эксперименте показано, что при инкубации в гипергликемической среде патологически измененных срезов аорты эндотелий-зависимая вазодилатация их нарушается. Подобным образом эндотелий-зависимая вазодилата-

ция уменьшается у здоровых людей в условиях проведения гипергликемического клэмп-теста.

Гипергликемия, возникшая при заболевании поджелудочной железы, индуцирует ряд клеточных реакций, которые увеличивают продукцию реактивных форм кислорода (например супероксидного аниона), инактивирующих NO, окисляя его до пероксинитрита. Гипергликемия может инициировать этот процесс, увеличивая продукцию супероксидных анионов за счет усиления окислительных процессов в митохондриях. Супероксидный анион в свою очередь индуцирует каскад процессов в эндотелии, в которые вовлекается большее, чем в норме, число клеточных элементов, продукцирующих свободные радикалы.

Усиление продукции супероксидного аниона митохондриями приводит к увеличению внутриклеточного синтеза конечных продуктов гликозилирования. Эти гликерованные белки неблагоприятно влияют на жизнедеятельность клеток, изменяя функции белков и активируя рецепторы, связывающие конечные продукты гликозилирования, которые сами по себе стимулируют увеличение продукции свободных радикалов. Накопление продуктов гликерования сопровождается развитием поражений микрососудов различных органов и систем.

Инсулин стимулирует продукцию оксида азота эндотелием, увеличивая активность NO-синтазы за счет активации фосфотидилинозитола-3-киназы и Akt-киназы. У здоровых людей инсулин увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Напротив, у лиц с инсулинерезистентностью эндотелий-зависимая вазодилатация уменьшена. Кроме того, объем инсулинзависимого распада глюкозы обратно пропорционален степени нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации. Нарушение эндотелий зависимой вазодилатации у пациентов с инсулинерезистентностью может быть объяснено изменениями внутриклеточных сигнальных систем, в результате чего уменьшается продукция оксида азота.

Инсулинерезистентность сопряжена с повышением уровня свободных жирных кислот. Абдоминальная жировая ткань является более инсулинерезистентной и высвобождает большее количество свободных жирных кислот по сравнению с жировой тканью любой другой локализации. Свободные жирные кислоты (СЖК) могут нарушать эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции свободных радикалов, активации протеинкиназы С и усугубления дислипидемии. Высокие концентрации свободных жирных кислот активируют протеинкиназу С и уменьшают активность ассоциированной с инсулиновыми рецепторами 1 типа фосфатидилинозит-3-киназы, что ведет к нарушению функции NO-синтазы.

В ответ на повышенное содержания СЖК в крови и в печени активируется продукция ЛПОНП и синтез сложных эфиров холестерина. Повышение образования богатых триглицеридами липопротеинов и уменьшенное их расщепление липопротеинлипазой сопровождается гипертриглицеридемией, которая обычно наблюдается при метаболическом синдроме. Повышенная концентрация триглицеридов вызывает снижение уровня ЛПВП, стимулируя переход холестерина из ЛПВП в ЛПОНП. Эти процессы изменяют структуру ЛПНП, увеличивая количество наиболее атерогенных плотных частиц ЛПНП небольшого размера. Установлено, что гипертриглицеридемия и снижение уровня ЛПВП патогенетически тесно связаны с дисфункцией сосудистого эндотелия.

#### **Нарушения эритроцитарно-тромбоцитарно-**

#### **сосудистого гемостаза**

Значимым патогенетическим механизмом развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни является повышение агрегации эритроцитов, тромбоцитов и дисфункция сосудистого эндотелия. Рассматривая данный патофизиологический механизм с позиций причинно-следственных взаимосвязей в патогенезе атеротромботических изменений при атеросклеротической ишемической болезни, можно убедиться, что тромбоцитарно-эритроцитарно-сосудистый гемостаз является главным звеном в развитии внутрисосудистого свертывания. Блокада микроциркуляции тромбоцитарно-фибринозными сгустками и нарушение транскапиллярного обмена определяют тяжесть и исход атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни. Изменения свертываемости крови в значительной степени определяются действием катехоламинов, влияние которых на свертывание крови обусловлено непосредственной активацией фактора XII и образованием внутреннего тромбопластина крови. Наиболее ранние изменения связаны с тромбоцитарно-сосудистым гемостазом, при котором изменяются как число, так и агрегационная активность пластинок. При этом в процессе агрегации тромбоцитов в крови повышается содержание биологически активных аминов, способствующих нарушению тонуса и проницаемости сосудистой стенки. Образование микротромбов, наряду с генерализованным спазмом артериол, является определяющим механизмом в развитии гипоксии, ишемии, повреждения и некроза клеток и тканей органов брюшной полости.

Эритроцитарные тромбы при явлениях внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови являются результатом сладжей. Подтверждением этого положения является выраженная способность эритроцитов сорбировать факторы свертывания, в том числе фибрин, фибриноген и продукты его деградации. Несомненная важность и значимость функционального состояния и агрегации эритроцитов в свертывающей системе крови и в гемореологии. Интактные отмытые эритроциты, механически разрушенные или предварительно гемолизированные, укорачивают время рекальцификации цитратной плазмы по сравнению с контрольными. Тромбопластический эффект не разрушенных эритроцитов связан с их неспецифическим механическим влиянием на процесс свертывания крови. Наряду с этим в эритроцитах содержится активный тромбопластин, который выделяется, вызывая сокращение времени рекальцификации плазмы.

Мембрана эритроцитов обладает выраженной тромбопластической активностью и свойствами фактора III тромбоцитов, являясь фосфолипидом; она оказывает также влияние на процесс свертывания. Сказанное позволяет утверждать, что реологические и коагуляционные нарушения крови развиваются при атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни одновременно. Под влиянием фибриногена происходит резкое снижение электрокинетического заряда эритроцитов и тромбоцитов с образованием микротромбов. Зависимость между концентрацией фибриногена, агрегацией эритроцитов и тромбоцитов наиболее выражена у пациентов с атеросклеротической абдоминальной ишемической болезнью в компенсированной и субкомпенсированной стадии [2]. Повышение коэффициента агрегации обусловлено гиперлипидемией, гиперфибриногенемией поскольку эти компоненты являются основными факторами, удерживающими эритроциты в агрегатах и способствующими их прочности. Важную

роль в этом процессе играет снижение дзета-потенциала эритроцитов.

Значительную роль коагуляционные параметры играют в изменении вязкостных характеристик крови. Вязкость крови увеличивается при сочетании гемоконцентрации с гиперфибриногенемией. Между уровнем структурной коагуляции и величиной кажущейся вязкости существует обратно пропорциональная зависимость: при низкой вязкости плотность сгустка выражена в большей степени, чем при высокой.

По данным О.Ш. Ойноткиновой и Ю.В. Немытина [2], большая значимость в патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни принадлежит эритроцитарно-тромбоцитарному –сосудистому гемостазу и структурной коагуляции. Так, активность протромбина, факторов V, IX повышается значительно, а факторов VII, VIII, X, XII – весьма ощутимо. В отличие от всех остальных факторов коагуляции активность фактора IX (предшественника тромбопластина плазмы) мало снижается, как и фактора XIII (фибринстабилизирующего). Высокая коагуляционная способность крови при атеросклерозе брюшной аорты и ее висцеральных ветвей обеспечивается некоторым снижением уровня ингибиторов коагуляции – антитромбина III и антифактора Xa.

При атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни активация системы гемостаза представляет собой непрерывный процесс, приводящий к компенсированному увеличению синтеза фибриногена и других свертывающих факторов, который превосходит их потребление. Высокий гемокоагуляционный потенциал крови при обострении и прогрессировании заболевания в определенной степени связан со снижением ее фибринолитической активности. Естественно, это далеко не полный набор механизмов гемостаза и коагуляции участвующих в патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни, которые, очевидно, будут раскрыты в XXI веке.

#### ***Основные механизмы нарушения микроциркуляции при атеротромбозе***

В современном понимании микроциркуляция включает: 1) движение крови в капиллярах и прилежащих к ним микрососудах (микроциркуляция); 2) движение лимфы в начальных отделах лимфатического русла; 3) движение жидкости во внеклеточном (интерстициальном) пространстве. Взаимосвязь и взаимодействие между этими гемодинамическими процессами являются необходимой основой для поддержания массообмена и метаболизма в органах и тканях организма человека. Условия движения крови в микрососудах существенно отличаются от таковых в крупных артериях и венах. Свойства крови как корпускулярной жидкости, состоящей из плазменной и клеточной фракций, отчетливо проявляются в микрососудах меньше 200 мкм в диаметре, т.е. сосудах, которые составляют микроциркуляторное русло. С кинематическим взаимодействием движущихся эритроцитов и их деформацией в капиллярах связан известный феномен Фаруса-Линдквиста: снижение гематокрита и кинематической вязкости крови по мере приближения к самой узкой части микроциркуляторного русла – капиллярам. В силу корпускулярных свойств крови в микроциркуляторном русле возникает ряд специфических реологических внутрисосудистых эффектов, таких как внутрисосудистая агрегация эритроцитов, временная закупорка устьевых отделов микрососудов относительно ригидными лейкоцитами или появление плазматических капилляров, заполненных плазмой крови. Перечисленные феномены характерны

только для микрососудистого русла, а их выявление важно для диагностики состояния микроциркуляции.

Гемодинамика в микроциркуляторном русле и, особенно, в его капиллярном звене определяется не только внутренними силами кровообращения, но и метаболическими потребностями окружающих капилляры тканей. Поэтому регуляция микроциркуляции достаточна сложна и лежит в плоскости соотнесения транспортных и метаболических функций кровеносной системы. Одним из условий сбалансированности энергетического обмена и доставки кислорода в тканях является эффективное перераспределение потоков крови в микрорегионе органа, обеспечивающего усиленное кровоснабжение тех структур, которые наиболее активно нагружены. Перераспределение потоков крови в тканях осуществляется посредством активных ритмических сокращений стенки микрососудов, называемых вазомоториями.

Функциональное участие микроциркуляторного русла в обменных процессах определяется диаметром и числом одновременно включенных в кровоток микрососудов, т.е. теми структурными параметрами, от которых зависит суммарная площадь обменных микрососудов и перепад давления на «входе» и «выходе» системы микроциркуляции.

У здорового человека уровень гидростатического давления поддерживается посредством нейро-гуморальных влияний на микрососуды и миогенного ауторегуляционного механизма. В основе последнего лежит чувствительность гладких миоцитов к механическому растяжению, под влиянием которого их сократительная активность усиливается, а также к различным метаболическим факторам. К числу регулируемых параметров системы микроциркуляции относятся:

- величина объемного кровотока (величина потока), определяемая прекапиллярным сопротивлением и скоростью кровотока;
- гидростатическое давление, зависящее от соотношения пре- и посткапиллярного сопротивления;
- обменная поверхность микрососудов, на 90% зависящая от числа одновременно включенных в кровоток капилляров;
- реактивность эндотелия, которая зависит от состояния эндотелиоцитов, определяющего активный трансмуральный транспорт веществ посредством трансцитоза.

#### ***Патофизиологические механизмы нарушения микроциркуляции***

1) изменение барьерной функции микрососудистого русла, в результате чего развивается повышенная проницаемость стенки сосуда, пристеночная адгезия лейкоцитов и локальное сужение просвета микрососуда с последующим диапедезом эритроцитов;

2) реологические изменения крови; проявляются замедлением скорости и прерывистым током, появлением агрегатов эритроцитов и очаговым стазом в микрососудах;

3) изменение миогенной активности артериол и прекапилляров – распределительного звена микроциркуляторного русла, что выражается в сужении или расширении их просвета, изменении артериоло-венозного соотношения (по диаметрам) и, как следствие, в уменьшении или увеличении числа функционирующих капилляров.

Одним из ведущих механизмов патогенеза атеросклеротической абдоминальной ишемической болез-

ни является нарушение микроциркуляции в системе брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. В результате атеросклеротического поражения брюшной аорты, ее висцеральных ветвей и микроциркуляторного звена возникают гемодинамические, гемореологические, метаболические, иммунологические и сосудистые нарушения, которые приводят к трофическим и дегенеративным изменениям в клетках, тканях и органах системы пищеварения. В условиях измененных метаболических и гемодинамических параметров на фоне вазоспазма образуются внутрисосудистые эритроцитарно-фибринозные сгустки – сладжи [2]. Нарушения кровотока в системе микроциркуляции способствуют формированию локализованных областей стаза и депонированию клеточных элементов крови, которые не участвуют в общей циркуляции. При этом снижается кислородная емкость крови, развивается несоответствие между потребностью тканей и возможностями доставки кислорода и метаболитов. Возникшая тканевая гипоксия является дополнительным стимулом повышения сосудистого тонуса, периферического сопротивления кровотоку, снижения сердечного выброса.

Развитие декомпенсации микроциркуляторного русла сопровождается блокадой транспорта кислорода и макроэргов к клеткам и тканям слизистой оболочки желудка, кишечника, к гепатоцитам, панкреоцитам, что приводит к ишемии, повреждению и некрозу в этих органах пищеварения. В условиях гипоксии и ишемии в желудке, кишечнике, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе и печени возникают условия для самопреваривания поврежденных участков слизистой оболочки и панкреоцитов, энтероцитов. При сочетании атеросклеротической абдоминальной ишемии и коронарной ишемической болезни сердца компенсаторная централизация кровообращения приводит к еще более неблагоприятным гемодинамическим условиям.

Схематично роль и значимость прогрессирующих нарушений микроциркуляции в патогенезе атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни можно представить в виде последовательного формирования патологического процесса. В ответ на снижение гемодинамики в брюшной аорте, ее висцеральных ветвях и микроциркуляции развивается вазоконстрикция, повышается периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к тканевой гипоксии и метаболическому ацидозу, который увеличивает проницаемость сосудистой стенки и транссудацию жидкости во внесосудистое пространство. Конечным результатом патофизиологического процесса является нарушение массообмена, развитие хронической ишемии, повреждение структур и нарушение функций органов пищеварения. Тяжелые нарушения в системе микроциркуляции ухудшают перфузию тканей и органов, являясь причиной необратимых дегенеративных изменений в них.

Проведенное исследование свидетельствует, что причинами возникновения и основными патогенетическими механизмами развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни являются составляющие нейро-гормонально-гомеостатического и эндотелиально-метаболического континуума, которые формируют эндогенную патологическую систему, определяющую вектор направленности атерогенеза и тромбогенеза различных регионов сосудистой стенки брюшного отдела аорты и ее непарных висцеральных артерий.

## Литература

1. Лазебник, Л.Б. Заболевание органов пищеварения у пожилых / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов – М.: Анархасис, 2003. - 208 с.
2. Ойноткинова, О.Ш. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь / О.Ш. Ойноткинова, Ю.В. Немыгин -М.: Медицина, 2001. - 312 с.
3. Чазов, Е.И. Атеросклероз: факты, гипотезы, спекуляции. В поисках истины / Е.И.Чазов // Circulation . - 2001, - Vol. 103. - Р. 1064 - 1072.

## ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

### А.Я. СОХАЧ

В работе представлены данные о механизмах развития атеросклеротической абдоминальной ишемической болезни, одним из которых (ведущим) является нарушение микроциркуляции в системе брюшной аорты и ее висцеральных ветвей. Возникающие при этом гемодинамические, гемореологические, метаболические, иммунологические и сосудистые нарушения приводят к трофическим и дегенеративным изменениям в клетках, тканях и органах системы пищеварения. Снижается кислородная емкость крови, развивается несоответствие между потребностью тканей и возможностями доставки кислорода и метаболитов. Декомпенсация микроциркуляторного русла сопровождается блокадой транспорта кислорода и макроэргов к клеткам и тканям слизистых оболочек желудка и органов пищеварения, что приводит к их ишемии, повреждению и некрозу. При сочетании атеросклеротической абдоминальной ишемии и коронарной ишемической болезни сердца компенсаторная централизация кровообращения обуславливает еще более неблагоприятные гемодинамические условия.

Конечным результатом патофизиологического процесса является развитие хронической ишемии, повреждение структур и нарушение функций органов пищеварения.

**Ключевые слова:** атеросклеротическая абдоминальная ишемическая болезнь, патогенез

## ABDOMINAL ATHEROSCLEROTIC ISCHEMIA: CAUSES OF DEVELOPMENT AND THE MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS OF PROGRESSION

### SOHACH A.J.

The data about leading mechanisms of atherosclerotic abdominal ischemia development related to microcirculation disorders in the system of abdominal aorta and its' visceral branches are presented. Hemodynamic, hemoreologic, metabolic, immunologic and vascular alterations resulted in trophic and degenerative changes in cells, tissues and organs of digestion system. Blood oxygen capacity decreases, discrepancy between tissues oxygen need and opportunities of its delivery grows. Microcirculation insufficiency is accompanied by blockade of oxygen and high-energy substances transport to the cells of gastrointestinal mucosa leading to its ischemia, damage and necrosis. Combination of atherosclerotic abdominal ischemia and coronary ischemic disease, associated compensatory centralization of blood circulation causes even more adverse hemodynamic conditions.

Pathophysiologic process results in the chronic ischemia, damage of structures and dysfunctions of digestion organs.

**Key words:** atherosclerotic abdominal ischemic disease, pathogenesis