

© Е.О.Тихановская, 2009
УДК 616.136-007.64-02-092

Е.О.Тихановская

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ АНЕВРИЗМ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. А.Е.Барсуков) и кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. — проф. А.А.Лойт) Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова

Ключевые слова: аневризмы брюшной аорты, этиология, патогенез, воспаление, матриксные металлопротеиназы.

В диагностике и лечении аневризм брюшной аорты (АБА) достигнуты определенные успехи, однако до настоящего времени остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся прежде всего причин возникновения и развития этого патологического процесса.

За последние 100 лет значительно изменилась структура заболеваний, приводящих к развитию АБА. Так, в начале XX в. большинство аневризм были сифилитического происхождения, в середине века — соотношение сифилитических и атеросклеротических аневризм составило уже 1:1. В настоящее время доминируют аневризмы атеросклеротического и дегенеративного происхождения [1–5, 8, 14]. Значительно реже как причина АБА встречаются аортоартериит и воспаление. Врожденная неполноценность аортальной стенки (синдром Марфана и фибромускулярная дисплазия стенки аорты) также может служить причиной развития АБА. Частота наследственных (семейных) АБА составляет 4,6% [40].

Несмотря на многочисленные исследования, механизмы развития АБА остаются до конца неясными [14, 43]. Со второй половины XX в. основной причиной считались дегенеративные атеросклеротические изменения в стенке аорты. Это являлось общепризнанным, так как, во-первых, по данным гистологических исследований, в стенке аорты выявляются типичные атеросклеротические бляшки; во-вторых, у больных с АБА часто имеются окклюзирующие поражения других артериальных бассейнов. Кроме того, атеросклеротические изменения в стенке аорты нарастают с возрастом, параллельно с которым увеличивается и частота АБА, что свидетельствует о взаимосвязи этих патологических процессов [19], причем факторы риска АБА и атеросклероза во многом совпадают [9].

Склонность к формированию аневризм преимущественно в интима-медии отдела аорты многими авторами объясняется следующими причинами: значительное снижение кровотока ниже отхождения почечных артерий, нарушение кровотока по *vasa vasorum*, вызывающее дегенеративные и некротические изменения в стенке аорты с замещением ее рубцовой тканью, постоянная травматизация бифуркации о жесткие предлежащие структуры (позвонки), близкое расположение бифуркации от парных висцеральных вет-

вей — первого непосредственного препятствия на пути кровотока, где возникает отраженная волна.

Существует вполне обоснованное мнение [46], что атеросклероз является первопричиной дегенеративных процессов в стенке аорты. Атеросклероз вызывает уплотнение и утолщение интимы, резко нарушающие трофику медиа, что, в свою очередь, приводит к вторичному некрозу гладкомышечных клеток. Затем развивается постепенная дегенерация эластических и коллагеновых волокон среднего слоя. Если при этом не формируется заместительная рубцовая ткань, то может начаться развитие аневризмы или расслоение аорты, причем риск разрыва такой аневризмы весьма высок [12].

В то же время между АБА и атеросклерозом существуют ряд принципиальных различий. В частности, атеросклероз первично локализуется в интима аорты, а при АБА процесс характеризуется воспалительными изменениями в среднем и адвентициальном слое с обширной дегенерацией медиа и уменьшением количества эластических волокон и гладкомышечных клеток.

На сегодняшний день с развитием и прогрессированием АБА принято связывать четыре основных механизма: протеолитическую деградацию соединительной ткани стенки аорты, воспаление и иммунные реакции в ее стенке, биомеханический стресс и молекулярно-генетические факторы [47].

Последовательность биохимических процессов и изменений на клеточном уровне в эволюции АБА большей частью остается неизвестной. Большинство патоморфологических описаний АБА производятся на тканях, взятых у больных на конечных стадиях развития заболевания. Этот подход дает ценную информацию о морфологии АБА, однако, исследования при терминальных стадиях не дают данных о возникновении и этапах формирования аневризмы [27].

Выявлено, что главную роль в генезе аневризм играет структура белков аортальной стенки. Давно известно, что устойчивость аортальной стенки к разрыву зависит от расположения эластина и коллагена и их количества. При атеросклерозе протеиновые волокна в стенке аорты истончаются, их количество постепенно уменьшается, причем на передней стенке коллагена и эластина больше, чем на задней. Содержание эластина в стенке аневризмы, как правило, снижено, а образование коллагена повышено [6, 44]. Количественный анализ показывает, что эластин составляет 35% сухого вещества нормальной аорты и лишь 8% — в области аневризмы [28]. При этом активность эластазы повышена и обычно сочетается с нарастанием уровня предвестника эластина.

In vivo модель аневризмы была создана интраартериальным введением эластазы животным, однако оказалось, что избыточное разрушение эластина абсолютно не влияло на диаметр аневризмы. Поэтому возникло предположение, что деструкция эластина является лишь начальной стадией патологического процесса. У пациентов с аневризмой было выявлено увеличение активности эластазы в стенке аорты и было доказано, что активность эластазы и количество эластина реципрокно связаны между собой. Кальций индуцированный выброс эластазы нейтрофилами остается повышенным у пациентов после резекции АБА, что говорит о первичности повышения уровня эластазы и никак не может быть своего рода ответом на аневризму. Дальнейшие неинвазивные исследования эластических свойств АБА показали, что дилатация аорты сопровождается снижением эластичности стенки аневризмы, которая связана со снижением уровня эластина в аортальной стенке. Таким образом, механические свойства человеческой аорты изначально зависят от концентрации эластина [28].

Роль коллагена в патогенезе аневризм сегодня стоит под вопросом. Известны исследования, которые доказывают, что с ростом диаметра АБА содержание эластина в стенке аорты снижается, а содержание коллагена увеличивается [39].

Предложенная теория редкоземельных металлов основана на экспериментальных исследованиях, свидетельствующих о том, что у мышей развитие аневризм обусловлено дефектом X-связанной хромосомы, которая ведет к ненормальному метаболизму меди. У больных с АБА выявлен дефицит меди в коже при биопсии [45]. Дефицит медной лизил-оксидазы может вызвать дефицит коллагена и эластина в стенке аорты, ослабление ее матрицы и формирование аневризм.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о роли *Chlamidia pneumoniae* в развитии аневризм. С одной стороны, это подтверждается наличием антител к *Ch. pneumoniae* у больных с АБА [11, 21, 24, 26], причем рост малых аневризм напрямую зависит от их количества [25]. Роль этих микроорганизмов в развитии АБА доказана также их наличием в стенке аневризмы [11, 21]. Они обнаружены в макрофагах, in vitro в эндотелии сосудов и гладко-мышечных клетках аорты [16, 23]. Из стенки воспалительных аневризм нередко выделяют *Salmonella* [20, 49]. В стенке аневризмы и атеросклеротически измененной стенке аорты обнаружены и другие возбудители: *Porphyromonas gigivalis*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus* [22, 32]. Многие современные авторы считают, что *Ch. pneumoniae* могут активировать каскадный механизм матриксных металлопротеиназ (ММП) [33, 37].

В подтверждение этого некоторые исследования показывают эффективность применения антибиотиков тетрациклинового ряда, действующие на этого возбудителя, для торможения процессов, ведущих к расширению и разрыву аневризм аорты [37].

С другой стороны, G.Sodek и соавт. [42] считают, что *Ch. pneumoniae* не играют значимой роли в развитии патологии аорты.

В то же время обнаружение *Ch. pneumoniae* в тканях атеросклеротически измененной сосудистой стенки является скорее совпадением и может являться не причиной атеросклероза, а причиной формирования аневризмы или расслоения [31]. Таким образом, несмотря на неоднозначность взглядов, все же нельзя исключить роль *Ch. pneumoniae* в формировании аневризм аорты, и это должно быть исследовано в дальнейшем.

В межклеточном веществе одновременно идут два процесса — деструкции и строительства новых коллагеновых

и эластических волокон. Процессы деструкции осуществляются при активном участии ММП, организованные в каскадный механизм, чувствительный к наличию воспалительного инфильтрата в стенке аорты, особенно в адвентиции: чем более выражен воспалительный инфильтрат, тем активнее ММП [33].

В развитии аневризм аорты наибольшее значение, по данным литературы, имеют желатиназа А (ММП-2), желатиназа В (ММП-9), стромелизин-1 (ММП-3) и металлоэластаза (ММП-12). Считается, что ММП-9 играет значительную роль в развитии и прогрессировании АБА до разрыва [34, 35, 38], так как она обладает значимой эластолитической и коллагенолитической способностью, а плазмин напрямую активирует про-ММП-9. Эластолитическая активность ММП-9 в стенке АБА зависит от общего количества активированной ММП-9, что, в свою очередь, зависит от количества активированной про-ММП-9, в активации которой принимает участие плазмин. Липопротеин А влияет на превращение плазминогена в плазмин [36].

Уровень содержания ММП-1, -2, -3 и -9 значительно выше у больных с АБА, чем у здоровых людей [10, 17, 29, 41, 48].

Обнаружено увеличение уровня ММП-9 в ткани малых АБА по сравнению с окклюзией аортоподвздошного сегмента и с нормальной аортой [2, 15, 29]. Уровень ММП-3 и -9 у больных после эндоваскулярного и открытого оперативного вмешательства снизился за время лечения до одинакового уровня. Снижение уровня ММП у больных после операции может являться показателем эффективности эндоваскулярного вмешательства [41]. Отмечено увеличение ММП-2 не только в тканях аневризмы, но и в тканях сосудистой стенки, значительно удаленной от аорты, что подтверждает системную природу аневризматической патологии и роль ММП-2 в ее развитии [17].

Прямым антагонистом ММП является доксициклин, что подтверждено в эксперименте [7] и может быть использовано в клинической практике [13]. Низкомолекулярный гепарин уменьшает активность ММП-9 у больных с аневризмой брюшной аорты [18].

Фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 β , продукты активированных макрофагов и Т-клетки увеличивают продукцию ферментов, разрушающих матрикс. Причем при АБА отмечено увеличение количества фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 β в тканях аневризмы [30].

Таким образом, к настоящему времени формирование АБА можно свести к следующим механизмам: атеросклеротические изменения стенки аорты; изменения в матриксе аортальной стенки; активация протеолиза в стенке брюшной аорты; воспалительные изменения в стенке аорты; генетические дефекты в синтезе фибриллярных белков брюшной аорты.

Так как механизмы развития до настоящего времени остаются во многом неизвестными или малоубедительными, не существует и надежных медикаментозных методов лечения и профилактики АБА. Единичные экспериментальные исследования [50] по использованию ингибитора стресс-активируемой протеинкиназы (SP600125) требуют дальнейшего исследования in vivo.

Такое положение требует проведения скрупулезных научных изысканий, учитывая возрастание частоты АБА и далеко неудовлетворительные результаты хирургического лечения.

Разработка патогенетических принципов лечения, в том числе с применением ингибиторов ММП, позволит предупредить

дить рост АБА, улучшить результаты лечения и уменьшить число осложнений после операций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Генс А.П. Хирургическое лечение больных аневризмой аорты в сочетании с ишемической болезнью сердца // Хирургия.—2004.—№ 9.—С. 4–9.
- Затевахин И.И. К вопросу о патогенезе и риске разрыва абдоминального отдела аорты // Ангиология и сосуд. хир.—2006.—№ 1.—С. 17–24.
- Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризм брюшной аорты.—М.: МЭИ, 2002.—300 с.
- Казанчян П.О., Попов В.А., Сотников П.Г. Разрывы аневризм брюшной аорты. Особенности клинического течения и классификация // Ангиология и сосуд. хир.—2003.—№ 1.—С. 84–89.
- Константинов Б.А., Белов Ю.В., Соборов М.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика // Кардиология.—1999.—№ 11.—С. 4–8.
- Abdul-Hussein H., Soekhoe R., Weber E. et al. Collagen degradation in the abdominal aneurysm // Am. J. Pathol.—2007.—Vol. 170, № 3.—P. 809–817.
- Bartoli M.A., Parodi F.E., Chu J. et al. Localized administration of doxycycline suppresses aortic dilatation in experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm // Ann. Vasc. Surg.—2006.—Vol. 20, № 2.—P. 228–236.
- Borst H.G., Heinemann M.K., Stone C.D. Pathogenesis. In: Surgical treatment of aortic dissection.—Edinburgh: Churchill Livingstone, 1996.—P. 47–54.
- Burchfiel C.M., Laws A., Benfante R. et al. Combined effects of HDL cholesterol triglyceride and total cholesterol concentrations on 18-year risk of atherosclerotic disease // Circulation.—1995.—Vol. 92, № 6.—P. 1430–1436.
- Carrell T., Kevin G., Graham M.A. et al. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms // Circulation.—2002.—Vol. 105, № 4.—P. 477–482.
- Cheuk B.L., Ting A.C., Cheng S.W. Detection of Ch.pneumoniae by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay in abdominal aortic aneurysm walls and its association with rupture // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.—2005.—Vol. 29, № 2.—P. 150–155.
- Chile L., Leseche G. Penetrating atheromatous ulcer of the aorta // Presse Med. Mar.—2000.—Vol. 29, № 5.—P. 611–618.
- Curci J.A., Mao D., Bohner A. et al. Preoperative treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms // J. Vasc. Surg.—2000.—Vol. 31, № 2.—P. 325–342.
- Ergloff L., Laske A., Siebenmann R. et al. Das Bauchortenaneurysma // Schweiz.Med.Wochenschr.—1999.—Bd. 129, H 44.—S. 1643–1649.
- Freestone T., Turner R.J., Coady A. et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.—1995.—Vol. 15, № 8.—P. 1145–1151.
- Gaydos C.A., Summersgill J.T., Sahney N.N. et al. Replication of Chlamidia pneumonia in vitro in human macrophages endothelial cells and aortic artery smooth muscle cells // Infect. Immun.—1996.—Vol. 64, № 5.—P. 1614–1620.
- Goodall S., Crowster M., Hemingway D.M. et al. Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinases in vascular matrix metalloproteinases in vasculature of patients with abdominal aneurysms // Circulation.—2001.—Vol. 104, № 3.—P. 304–309.
- Grzela T. Low molecular weight heparin treatment decreases MMP-9 plasma activity in patients with abdominal aortic aneurysm // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.—2008.—Vol. 35, № 2.—P. 159–161.
- Hollier L.H., Taylor L.M., Ochsner J. Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms: report of a subcommittee of the Joint Council of the Society for vascular surgery and the north American Chapter of the international Society for cardiovascular surgery // J. Vasc. Surg.—1992.—Vol. 15, № 6.—P. 1046–1056.
- Hsu R.B. Management of aortic aneurysm infected with Salmonella // Br. J. Surg.—2003.—Vol. 90, № 9.—P. 1080–1084.
- Juvonen J., Juvonen T., Laurila A. et al. Demonstration of Chlamidia pneumonia in the walls of abdominal aortic aneurysms // J. Vasc. Surg.—1997.—Vol. 25, № 3.—P. 499–505.
- Kurihara N., Inoue Y., Iwai T. et al. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.—2004.—Vol. 28, № 5.—P. 553–558.
- Kuroda S., Kobayashi T., Ishii N. et al. Role of Chlamidia pneumoniae-infected macrophages in atherosclerosis developments of the carotid artery // Neuropathology.—2003.—Vol. 23, № 1.—P. 1–8.
- Lindholt J.S., Ashton H.A., Scott R.A. Indicators of infection with Chlamidia pneumoniae are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms // J. Vasc. Surg.—2001.—Vol. 34, № 2.—P. 212–215.
- Lindholt J.S., Jorgensen B., Shi G.P. et al. Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms // Eur. J. Endovasc. Surg.—2003.—Vol. 25, № 6.—P. 546–551.
- Lindholt J.S., Juul S., Vammen S. et al. Immunoglobulin A antibodies against Chlamydia pneumoniae are associated with expansion of abdominal aortic aneurysm // Br. J. Surg.—1999.—Vol. 86, № 5.—P. 634–638.
- Manning M.W., Cassis L.A., Huang J. et al. Abdominal aortic aneurysms: fresh insights from a novel animal of the disease // Vasc. Med.—2002.—Vol. 7, № 1.—P. 45–54.
- MacSweeney S.T., Powell J.T., Greenhalgh R.M. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm // Br. J. Surg.—1994.—Vol. 81, № 7.—P. 935–941.
- McMilan W.D., Pearce W.H. Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms // J. Vasc. Surg.—1999.—Vol. 29, № 1.—P. 122–129.
- Newman K.M., Claude J.J., Li H. et al. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms // Circulation.—1994.—Vol. 90, № 1.—P. 224–227.
- Ngen J., Anand V., Gupta S. Chlamidia pneumoniae and atherosclerosis — what we know and what we don't // Clin. Microbiol. Infect.—2002.—Vol. 8, № 1.—P. 2–13.
- Okuda K., Ishihara K., Nakagawa T. et al. Detection of Treponema denticola in atherosclerotic lesions // J. Clin. Microbiol.—2001.—Vol. 39, № 3.—P. 1114–1117.
- Parsons S.L., Watson S.A., Brown P.D. et al. Matrix metalloproteinases // Br. J. Surg.—1997.—Vol. 84, № 2.—P. 160–166.
- Petersen E., Gineitis A., Wagberg F. et al. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.—2000.—Vol. 20, № 5.—P. 457–461.
- Petersen E., Wagberg F., Angquist K.A. Proteolysis of the abdominal aortic aneurysms // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.—2002.—Vol. 23, № 2.—P. 153–157.
- Petersen E., Wagberg F., Angquist K.A. Does lipoprotein A inhibit elastolysis in abdominal aortic aneurysms // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.—2003.—Vol. 26, № 4.—P. 423–428.
- Petrinec D., Liao S., Holmes D.R. et al. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: Preservation of aortic elastin associ-

- ated with suppressed production of 92 kD gelatinase // *J. Vasc. Surg.*—1996.—Vol. 23, № 2.—P. 336–346.
38. Pyo R., Lee J.K., Shipley J.M. et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses abdominal aortic aneurysm // *J. Clin. Invest.*—2000.—Vol. 105, № 11.—P. 1641–1649.
39. Sakalihasan N., Heyeres A., Nusgens B.V. et al. Modification of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*—1993.—Vol. 7, № 6.—P. 633–637.
40. Salo J.A. Familial occurrence of abdominal aortic aneurysm // *Ann. Intern. Med.*—1999.—Vol. 130, № 8.—P. 637–642.
41. Sangiorgi G., D'Averio R., Mauriello A. et al. Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment // *Circulation.*—2001.—Vol. 104, Suppl. 1.—P. 288–295.
42. Sodek G., Domanovits H., Khanakah G. et al. The role of Chlamidia pneumoniae in human aortic disease — a hypothesis revisited // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*—2004.—Vol. 28, № 5.—P. 547–552.
43. Thompson E.W. Basic science of abdominal aortic aneurysms: emerging therapeutic strategies for an unresolved clinical problem // *Current Opinion in Cardiology.*—1996.—Vol. 11, № 4.—P. 504–518.
44. Thompson R.W., Geraghty P.J., Lee J.K. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications // *Curr. Probl. Surg.*—2002.—Vol. 39, № 1.—P. 110–130.
45. Tilson M.D., Davis G. Deficiencies of copper and compound with ionexchange characteristics of pyridinoline in skin from patients with abdominal aortic aneurysms // *Surgery.*—1983.—Vol. 94, № 2.—P. 134–141.
46. Vilacosta I., Roman J.A., Aragoncillo P. Atherosclerotic aortic rupture: documentation by transesophageal echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*—2001.—Vol. 14, № 1.—P. 152–154.
47. Wassef M., Baxter B.T., Chisholm R.L. et al. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by National Heart, Lung and Blood Institute // *J. Vasc. Surg.*—2001.—Vol. 34, № 4.—P. 730–738.
48. Wilson W., Anderton M., Schwalbe E. et al. Matrix metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm rupture // *Circulation.*—2006.—Vol. 113, № 3.—P. 438–445.
49. Yang C.-Y. et al. Mycotic aortic aneurysm presenting initially as an aortic intramural air pocket // *Am. J. Roetgenol.*—2005.—Vol. 185, № 2.—P. 463–465.
50. Yoshimura K., Aoki H., Ikeda Y. et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase // *Nat. Med.*—2005.—Vol. 11, № 12.—P. 1330–1338.

Поступила в редакцию 21.06.2008 г.