

Атеросклероз: современный взгляд на патогенез

М.И. Лутай

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, патогенез, воспаление, С-реактивный белок, цитокины, интегрины, эндотелий, липидный спектр

В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Однако до настоящего времени ни одна из них, даже самая популярная и аргументированная, не является общепризнанной и окончательно доказанной. Речь идет о гипотезе: «Ответ на повреждение», согласно которой атеросклеротический процесс возникает как ответная реакция на повреждение эндотелия сосудов. В соответствии с этой теорией выделяют четыре последовательных этапа: первый – дисфункция, повреждение эндотелия; второй – адгезия и диапедез моноцитов; третий – формирование пенстых клеток; четвертый – миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) [1, 6, 31, 54].

Однако экспериментальные данные последних лет, посвященные патофизиологии взаимодействия липопротеинов крови со стенкой сосуда, показали, что взаимодействие между аполипопротеинами и рецепторами клеток эндотелия происходит на более ранних этапах, чем повреждение эндотелия. Так возникла гипотеза: «Ответ на удерживание частиц». При этом считают, что наиболее мелкие и атерогенные субфракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), так называемые маленькие плотные частицы, могут свободно проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF), тканевого фактора, моноцитарного хемоаттрактивного протеина (MCP-1), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1). Более существенное окисление ЛПНП приводит к выраженной модификации частиц и интенсивному захвату их макрофагами.

Роль эндотелия при атеросклерозе

Как известно, главными факторами, повреждающими эндотелий, являются факторы риска атеросклероза. В настоящее время их насчитывают более 200. Однако основными из них являются гипертензия, курение и повышенный уровень холестерина в плазме крови. При этом курение увеличивает риск возникновения коронарных событий в 1,6 раза, гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) выше 195 мм рт. ст.) – в 3 раза, гиперхолестеринемия (8,5 ммоль/л, 330 мг/дцл и более) – в 4 раза, а сочетание трех перечисленных факторов риска – в 16 раз. Каким же образом столь различные факторы риска оказывают подобное повреждающее действие на эндотелиальную выстилку сосудов? Как показали исследования последних лет, факторы риска реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса, интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. Свободные радикалы являются своеобразной ловушкой для молекул оксида азота (NO), блокируя его физиологическое действие на сосуды. Проявления дисфункции эндотелия связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий [46, 52]. В процессе атерогенеза трудно переоценить роль эндотелия, который является полуселективным барьером для диффузии макромолекул из просвета сосуда в интерстициальное пространство [20, 21, 33]. Являясь высокоактивным эндокринным органом, эндотелий обеспечивает регуляцию тонуса сосудов, процессы гипертрофии и пролиферации ГМК, модуляцию свертывания крови и фибринолиза, а также процесса воспаления. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин – PGI), и факторами, повреждаю-

щими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбосан A_2 , супероксид-анион). Основная защитная роль в интактном эндотелии отведена NO, обеспечивающему вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, а также агрегации тромбоцитов, антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. Следует подчеркнуть, что в интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда, так называемое напряжение сдвига (*shear stress*). Синтез NO осуществляется при участии эндотелиальной NO-синтазы (фермента, секретлируемого клетками эндотелия под воздействием ламинарного тока крови), а также химических медиаторов – таких как ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия [21, 33, 46]. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное (вдоль сосуда) ориентирование клеток эндотелия и уменьшается выделение NO. Именно гемодинамический фактор при артериальной гипертензии является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов. Гипертензия, вызывая турбулентность потока крови, повышает риск развития атеросклеротического поражения, особенно в местах бифуркации артериального дерева. Нарушение кровотока дистальнее стенозирующей атеросклеротической бляшки также приводит к уменьшению высвобождения NO клетками эндотелия, что и обуславливает повышенную вазоспастическую готовность этих участков сосуда. На принципе ультразвукового определения потокозависимого изменения просвета плечевой артерии, в ответ на восстановление кровотока после кратковременного пережатия артерии манжеткой, основан простой клинический метод определения функционального состояния эндотелия – проба Целермайера.

Эндогенным ингибитором NO является асимметричный диметиларгинин (ADMA), уровень которого в плазме крови увеличивается у пациентов с гиперхолестеринемией и другими факторами риска и в значительной степени коррелирует с дисфункцией эндотелия. Увеличение в плазме крови концентрации ADMA является признаком повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом. Критериями функции эндотелия могут также служить некоторые гуморальные факторы, связанные с деятельностью клеток эндотелия, такие как эндотелин-1, фактор Виллебранда, E-селектин, молекулы адгезии и другие.

Нами установлено, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации по данным «манжеточ-

ной» пробы и уровень эндотелина-1 в крови находятся в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Повышение уровня эндотелина-1 превышало почти в 2 раза контрольные цифры как у больных со стабильной ($P < 0,05$), так и у пациентов с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией ($P < 0,01$). Нами установлено повышение уровня фактора Виллебранда у больных с ИБС с сопутствующим сахарным диабетом II типа и дислипидемией IIa и IIb типов, а также ангиографическими признаками разрушения атеросклеротической бляшки. Динамика уровня фактора Виллебранда при проведении пробы с реактивной гиперемией отражала функциональное состояние эндотелия. У пациентов с дисфункцией эндотелия отмечали увеличение уровня фактора Виллебранда (на 53,7 %) после компрессии плечевой артерии, а у больных с нормальной вазодилатацией – его снижение (на 29,3 %).

Таким образом, нарушение синтеза NO вследствие изменений потока крови или действия химических медиаторов при дисфункции эндотелия и развивающееся вследствие этого снижение его биологической активности – одна из главных причин возникновения заболевания, его прогрессирования и клинической манифестации атеросклеротического процесса.

Атеросклероз как воспалительный процесс

В последние годы особое значение приобрела воспалительная теория атерогенеза. И действительно признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [4, 37, 39, 50]. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего, это моноциты, Т- и В-лимфоциты и, возможно, тучные клетки. В процессе атеросклеротического воспаления ключевая роль принадлежит клеткам крови – моноцитам/макрофагам [2, 37, 56]. По-видимому, наиболее ранним этапом характерного для атеросклероза воспаления следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия, вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM). Эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой пос-

ледующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов (MCP-1, фактора некроза опухоли – ФНО- α) в субэндотелиальное пространство сосудов.

В инициации процесса атеросклероза большое значение имеет взаимодействие молекул CD-40 с их лигандом на тромбоцитах, что приводит к воспалительному активированию клеток эндотелия и через увеличение экспрессии тканевого фактора усиливает коагулирующую способность крови. Как известно, молекула CD-40 экспрессируется не только на В-лимфоцитах, но и на клетках эндотелия, макрофагах, а ее лиганд CD-154 (CD-40L) – на активированных Т-клетках, тучных клетках и базофилах. По своей структуре молекула CD-40 гомологична рецепторам фактора некроза опухоли, CD-36, Fas-рецептору (рецептору сигналов к индукции апоптоза). Взаимодействие CD-40 с лигандом может также вызвать продукцию тканевого фактора в моноцитах/макрофагах, тучных клетках. Активация CD-40 и CD-40L системы стимулирует экспрессию лейкоцитами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза; а также экспрессию и выделение матриксных металлопротеиназ. Специфическое взаимодействие CD-40 и CD-40L выявлено практически во всех клетках и при всех типах атеросклеротического поражения. Более выраженная и глубокая экспрессия протеина наблюдается в поврежденных или склонных к разрыву бляшках, особенно в макрофагах и Т-лимфоцитах, локализующихся в участках воспаления. При наличии жировых полосок в интимае сосуда выявляют незначительное количество CD-40- и CD-40L-позитивных клеток.

Следующий этап – дифференциация моноцитов в макрофаги. Часть проникших в интиму моноцитов под влиянием моноцитарного колониестимулирующего (M-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего (GM-CSF) и других факторов, секретлируемых клетками эндотелия, подвергаются дифференциации и пролиферации, экспрессируют скевенджер-рецепторы, превращаясь в макрофаги [61]. При участии M-CSF происходит появление фенотипа макрофагов, не трансформирующихся в пенистые клетки и в дальнейшем секретлирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)- 1β , ФНО- α). Секретлируемые ими хемоаттрактанты, например остеоптин, и митогены, например тромбоцитарный фактор роста, активируют ГМК, вызывая их миграцию из меди в интиму сосуда. Остальные макрофаги, захватывая избыток модифицирован-

ных липопротеинов, превращаются в пенистые клетки. Макрофаги и тучные клетки секретируют фактор роста, который вызывает пролиферацию ГМК и регулирует продукцию внеклеточного матрикса, а также металлопротеиназ, вызывающих деградацию последнего. Таким образом, макрофаги и тучные клетки регулируют рост атеросклеротической бляшки и вносят свой вклад в ее дестабилизацию с дальнейшим тромбообразованием [37, 50].

Следует иметь в виду, что атерогенные классы липопротеинов являются потенциально провоспалительными факторами. Это относится к липопротеинам, богатым триглицеридами, – хиломикронам, липопротеинам очень низкой плотности (ЛПОНП) и особенно к ЛПНП. Напротив, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) являются противовоспалительными факторами. ЛПНП легко проникают в стенку артерии через мембрану клеток эндотелия и там подвергаются различной степени модификации, которая включает окисляцию липидов и апопротеина-В, агрегацию частиц, гидролиз фосфолипидов и некоторые другие химические изменения. Доказано, что только модифицированные частицы липопротеинов имеют провоспалительное действие. Модифицированные ЛПНП вовлечены во многие этапы процесса воспаления, они активируют клетки эндотелия, продуцирующие MCP-1, который привлекает моноциты из просвета сосуда в субэндотелиальное пространство, способствуют ускорению дифференциации моноцитов в макрофаги, вызывают выделение макрофагами цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), способствующих проникновению моноцитов в субэндотелиальное пространство под влиянием MCP-1. На активированных макрофагах экспрессируются различные скевенджер-рецепторы, некоторые из них могут распознавать различные формы модифицированных ЛПНП. Макрофаги, захватывая модифицированные ЛПНП посредством скевенджер-рецепторов, накапливают в своей цитоплазме липиды и превращаются в богатые липидами пенистые клетки, которые являются характерным и отличительным признаком атеросклеротического процесса.

По-видимому, воспаление и является той неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение, вызываемое столь разнообразными повреждающими воздействиями – факторами риска. Такой взгляд на патогенез атеросклероза объединяет популярную гипотезу «Ответ на повреждение» и воспалительную теорию атерогенеза.

**Роль цитокинов и интегринов
в атеросклеротическом воспалении**

Гуморальные межклеточные взаимодействия в иммунной системе осуществляются факторами, которые выделяются в кровь активированными клетками, являются медиаторами межклеточного взаимодействия и называются цитокинами. Цитокины делят на несколько групп: ИЛ (факторы взаимодействия между лейкоцитами), интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы, гемопозитические цитокины [13]. Различия между группами условны. В процесс иммунного воспаления при атеросклерозе вовлекаются все перечисленные группы цитокинов. Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия (ИЛ) наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6. Основными продуцентами ИЛ-1 являются моноциты и макрофаги, ИЛ-1 образуются также β -лимфоцитами. Условием выработки ИЛ-1 моноцитами и макрофагами является их активация бактериальными и иными продуктами (липополисахаридами, некоторыми экзотоксинами, митогенами), а также вследствие адгезии и фагоцитоза. ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови, увеличение прокоагулянтной активности крови. ИЛ-1 повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [13, 55].

ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1 и ФНО- α . Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. По-видимому, ИЛ-6, более чем два других флогенных цитокина, влияет на синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами (С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, гаптоглобина α , ингибитора протеиназы, фибриногена, липопротеина (а)). Его действие на местные проявления воспаления аналогично

действию ИЛ-1. Известно, что ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и переходу острых воспалительных процессов в хронические. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ-1 и ФНО- α , ИЛ-6 подавляет их образование (они наоборот стимулируют его выделение) и поэтому относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции [13, 38, 58, 66].

ФНО- α преимущественно продуцируется моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия и тучными клетками. По спектру клеток-мишеней и биологических эффектов ФНО- α напоминает ИЛ-1 и ИЛ-6. Цитотоксическое действие ФНО- α имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО- α вызывает также генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. ФНО- α влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [67]. Было показано, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [29].

По нашим данным, уровень ФНО- α повышался как у больных с нестабильной, так и у пациентов со стабильной стенокардией III–IV функционального класса (ФК) ($P < 0,01$).

При атерогенезе определенную роль играет также ИЛ-4 и ИЛ-10. Подавляя функцию макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6, ИЛ-4 оказывает противовоспалительное действие. В то же время он повышает цитокинетическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов. ИЛ-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [48, 53]. ИЛ-10 подавляет стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеинами и высвобождение металлопротеиназы из макрофагов, а также стимулирует синтез тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами. Нами выявлена обратная зависимость между уровнем ИЛ-10 и тяжестью стенокардии напряжения, оцениваемой согласно функциональным классам.

Важную роль в межклеточном взаимодействии играют специальные молекулы – интегрины. При атеросклерозе следует выделить молекулы меж-

клеточной адгезии (ICAM) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM). Роль молекул группы ICAM наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется под влиянием активации такими цитокинами, как ИЛ-1, ФНО- α , γ -интерферонами. ICAM-2 спонтанно экспрессируется на клетках эндотелия. VCAM-1 экспрессируются на клетках эндотелия вследствие воздействия цитокинов и имеют значение во взаимодействии эндотелия и моноцитов. Указанные выше молекулы адгезии подвергаются ферментативному расщеплению, после чего определяются в сыворотке крови и относятся к растворимым молекулам адгезии. Выявлено увеличение концентрации растворимой ICAM-1 в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), а также повышение уровня растворимого Р-селектина после эпизодов ангинозных болей у пациентов с нестабильной стенокардией [47]. У больных с ИБС после эпизодов нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда (ИМ) без зубца Q высокий уровень растворимых ICAM-1 и VCAM-1, Е- и Р-селектина сохранялся на протяжении 6 мес, что указывает на персистирование сосудистого воспаления.

Нами показано, что уровень растворимых молекул адгезии (sICAM) был повышен у больных с ИБС. В контрольной группе он составил 21 нг/мл, у больных со стабильной стенокардией – 43,1 нг/мл ($P < 0,01$), с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией – 45,7 нг/мл ($P < 0,01$).

С-реактивный белок как маркер и участник воспаления при атеросклерозе

СРБ – белок острой фазы воспаления, в основном синтезируется гепатоцитами под влиянием ИЛ-6, однако может также продуцироваться альвеолярными и присутствующими в атеросклеротической бляшке макрофагами, лимфоцитами и является высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции [27, 35]. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови коррелирует с уровнем СРБ [25]. Стимуляция синтеза СРБ может осуществляться не только ИЛ-6, но и другими цитокинами (ИЛ-1 β , онкостатин М, тромбоцитарный фактор роста). Описано несколько форм СРБ. Одна из них ассоциируется с разрешением воспалительного процесса, другая обладает провоспалительной активностью. Выявлен полиморфизм гена, кодирующего синтез СРБ, однако до сих пор не известно, как генотип влияет на концентрацию СРБ [24].

Повышение концентрации СРБ даже в пределах, которые ранее рассматривали как нормаль-

ные, связано с повышенным риском развития ОКС [39, 42, 59].

Появились данные о том, что СРБ имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий [18] и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками [44], вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию MCP-1.

Считают, что патогенетическое значение СРБ, как и большинства цитокинов, реализуется посредством активации ядерного фактора κ B (NF κ B) [44], который является важным фактором транскрипции и участвует в активации специфических провоспалительных генов и в механизмах апоптоза клетки. В клинических исследованиях было показано, что исходный уровень СРБ имеет независимое прогностическое значение у больных с ОКС без элевации сегмента ST. Повышение уровня СРБ более 3 мг/л сопровождалось более частым развитием неблагоприятных событий, таких как возвратная стенокардия, ИМ или смерть в течение стационарного периода заболевания. Высокий уровень СРБ сочетался с повышенным риском развития рестеноза и дестабилизации ИБС после проведения баллонной коронарной ангиопластики и операции шунтирования, как у больных со стабильной, так и нестабильной стенокардией [23, 51]. В исследовании CAPTURE показано, что повышение СРБ более 10 мг/л у больных с нестабильной стенокардией определяло повышенный риск развития осложнений (смерти и ИМ) в течение 6 мес наблюдения, независимо от исходного уровня тропонина [34]. Выявлена связь между уровнем СРБ и прогнозом у больных с ИМ [14, 54, 57].

Определение повышенного уровня СРБ у больных с ОКС без стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ в первые 72 ч после дестабилизации клинического состояния способствует ранней диагностике мелкоочаговых поражений миокарда и позволяет выделить больных с высоким риском развития осложнений (кардиальной смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии) на протяжении госпитального периода и 12 мес наблюдения [9]. Результаты различных исследований подтверждают, что воспалительный процесс сохраняется, несмотря на стабилизацию клинической симптома-

тики. Показано, что повышение концентрации СРБ в сыворотке крови сохраняется у 50 % больных на протяжении 3 мес после эпизода нестабильной стенокардии [19].

Однако, G. Liuzzo и соавторы показали, что у больных с ангиографически доказанной вазоспастической стенокардией уровень СРБ находится в пределах нормальных значений, несмотря на частые эпизоды ишемии миокарда [43]. Не наблюдали также повышения уровня СРБ в результате нарушения целостности атеросклеротической бляшки после проведения коронарной ангиопластики у больных со стабильной стенокардией. Повышение концентрации белков острой фазы было отмечено у людей с избыточной массой тела, различными проявлениями синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома [68]. Особое клиническое значение СРБ приобретает при сопутствующих нарушениях липидного спектра у больных с ИБС [59]. По нашим данным, повышение уровня СРБ по сравнению с контрольными величинами наблюдали не только у больных с нестабильной ($P < 0,01$), но и со стабильной стенокардией, особенно III и IV ФК ($P < 0,01$).

В связи с тем, что при атеросклерозе отмечено продолжительное повышение ИЛ-6, отвечающего за переход острых воспалительных процессов в хронические, и в ответ на это – выделение гепатоцитами так называемых белков острой фазы воспаления (СРБ и других), возникает вопрос: являются ли эти белки по своей сути маркерами острой, а не хронической фазы воспаления при атеросклерозе? Следует учитывать, что при ИБС наблюдают своеобразное продолжительное (хроническое) повышение уровня СРБ, связанное с изменениями липидного спектра крови, и только незначительно (в 2–3 раза) превышающее нормальные величины (для чего необходимо использование сверхчувствительных методов определения СРБ). Это повышение значительно ниже, чем при других острых воспалительных процессах, например ревматизме или ревматоидном артрите. Очевидно, при атеросклерозе венечных сосудов уровень СРБ является маркером «напряженности» протекания хронических воспалительных процессов и/или характеризует индивидуальную иммунную воспалительную реакцию организма, его реактивности, в связи с чем этот фактор может быть связан с дестабилизацией и прогнозом течения ИБС. Такие изменения реактивности и выраженности воспалительного ответа могут быть обусловлены генетическими особенностями, некоторые из которых известны и в настоящее время

(полиморфизм генов ИЛ-6, СРБ, ФНО), или могут отражать наличие особого провоспалительного метаболического состояния у больных с атеросклерозом и ИБС (инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение), которые определяют неблагоприятный прогноз.

Роль воспаления в дестабилизации атеросклеротической бляшки

Воспалению придается особое значение в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки [7, 15, 26, 41, 50, 60]. В недавних исследованиях термометрия поверхности атеросклеротической бляшки показала повышение температуры нестабильных бляшек, которое коррелировало с уровнем маркеров воспаления [64, 65]. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) и увеличение липидного ядра (более 30 % объема бляшки) считаются важными факторами дестабилизации, приводящими к разрыву и развитию тромботических осложнений [54]. В пенистых клетках, перегруженных избыточным количеством окисленных ЛПНП, запускаются механизмы апоптоза. Это приводит к программированной гибели клеток и высвобождению их содержимого в экстрацеллюлярное пространство, тем самым увеличиваются размеры липидного ядра. Было показано, что липидное ядро содержит наибольшее количество тканевого фактора, который активирует внешний путь свертывания крови и является одним из основных стимуляторов тромбинообразования. Прочность покрышки атеросклеротической бляшки определяется в основном скоростью синтеза и разрушения коллагена. Синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса осуществляется ГМК, тогда как за его разрушение отвечают макрофаги. Привлечение и проникновение моноцитов в субинтимальное пространство связано с гуморальной активностью Т-лимфоцитов. Воспалительные клетки, инфильтрирующие бляшку (макрофаги, Т-лимфоциты, тучные клетки и другие), участвуют в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса путем фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов (активаторы плазминогена, матричные металлопротеиназы). Показано, что γ -интерферон, синтезируемый Т-лимфоцитами, подавляет синтез коллагена ГМК и активирует синтез металлопротеиназ макрофагов [41, 45]. Тучные клетки секретируют ФНО- α , который стимулирует синтез металлопротеиназ, а также протеолитические ферменты (триптазы и химазы), активирующие их. Эти клетки в основном обнаруживаются в местах повреждения атеросклеротической бляшки,

причем их количество коррелирует с клиническим состоянием [36, 40]. Цитокины также увеличивают продукцию коллагеназы и стромолизина ГМК. Перечисленные факторы могут вызвать истончение фиброзного покрытия и явиться причиной разрыва атеросклеротической бляшки. Контакт липидного ядра с тромбоцитами инициирует тромбообразование. Избыток цитокинов приводит к активации тромбоцитов и подавлению факторов фибринолиза в месте атеросклеротического поражения, увеличивая вероятность развития тромбоза. Существует мнение, что за развитие нестабильной стенокардии, последующего ИМ и реинфаркта ответственна одна и та же атеросклеротическая бляшка. Однако, недавние исследования показали, что у 40 % больных с острым ИМ при ангиографии определяется несколько нестабильных бляшек, при этом риск повторных коронарных событий у этой категории больных значительно повышен [16]. Еще чаще повреждение нескольких бляшек выявляется при аутопсии. Эти исследования указывают на то, что в венечных артериях воспалительный процесс может носить не только локальный, но и более распространенный характер.

Нами выявлено увеличение количества Т-лимфоцитов и снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD-95 и склонных к апоптозу, повышение функционального состояния фагоцитов (увеличение ферментативной активности (нитросинтететразолиевого теста (НСТ)), а также уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в крови у пациентов с ангиографическими признаками дестабилизации атеросклеротической бляшки. У больных с нестабильной стенокардией было обнаружено увеличение уровня аутоантител к актину ($P < 0,01$) и коллагену-3 ($P < 0,01$) в сыворотке крови по сравнению с таковыми в группе доноров и больных со стабильной стенокардией. Анализ данных патологоанатомического материала больных с ИБС показал, что деструкция фиброзного покрытия атероматозной бляшки проявлялась в виде надрыва у 35 % больных, разрыва – у 50 %, внутреннего надрыва – у 9 %, эрозии – у 6 % больных. По нашим данным, разрыв фиброзного покрова атеросклеротической бляшки чаще наблюдали при его истончении и он в большей мере ассоциировался с качественным составом клеточной инфильтрации, а не ее интенсивностью. Характерным признаком нестабильной бляшки было преобладание в клеточном инфильтрате моноцитов над лимфоцитами. Так, двукратное преобладание моноцитов над лимфоцитами в покрывке нестабильной бляшки отмечено

у 73,8 % больных, а при стабильной – только у 5,7 % больных ($P < 0,01$).

Причины воспаления при атеросклерозе

Причины, приводящие к развитию хронического воспаления при атеросклерозе, в настоящее время до конца не выяснены. Обсуждается роль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также инфекционного процесса, вызванного *S.pneumoniae*, цитомегаловирусом, *Helicobacter pylori* [10, 32, 49, 63].

Наиболее хорошо изучена роль дислипидемии. Отмечено, что по химической структуре большинство бактериальных антигенов являются липопротеинами, поэтому у развитие иммунного воспаления в ответ на накопление модифицированных собственных липопротеинов является защитной реакцией организма, первоначально направленной на элиминацию патогенных микроорганизмов [22]. Известно, что модифицированные ЛПНП, подвергнутые незначительной оксидации, играют важнейшую роль в развитии дисфункции эндотелия и инициации атеросклеротического процесса. Модифицированные ЛПНП индуцируют воспалительные клетки к синтезу хемокинов с последующей стимуляцией активированными моноцитами и макрофагами процессов перекисного окисления ЛПНП. Напротив, для ЛПВП характерны противовоспалительные свойства. Антиоксидантный эффект ЛПВП способствует распаду липидной параоксоназы и ацетилгидролазы, которые играют важную роль в воспалении при атеросклерозе.

Модифицированные липопротеины и цитокины уменьшают образование эндотелиальной NO-синтетазы. Полностью окисленные ЛПНП обладают выраженными провоспалительными и проатерогенными свойствами: стимулируют синтез молекул адгезии, хемокинов, факторов роста, увеличивают пролиферацию ГМК, деградацию коллагена и повышают коагуляционную способность крови.

В наших исследованиях выявлены значительные нарушения баланса между провоспалительными (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4) у больных с ИБС и дислипидемиями (повышенным уровнем холестерина (ХС) ЛПНП, пониженным – ХС ЛПВП).

При артериальной гипертензии одним из главных факторов, вызывающих нарушение функций эндотелия с последующим вовлечением в процесс воспалительных клеток, является механический фактор. Установлена связь между повышением систолического пульсового и среднего АД с уровнем растворимых молекул адгезии и провоспалительных

тельных цитокинов (ИЛ-6). Недавно было установлено, что ангиотензин II через AT₁- и AT₂-рецепторы активирует ядерный фактор κB. Последний является универсальным повсеместным фактором транскрипции, вовлеченным в процесс воспаления. Стимуляция AT₁- и AT₂-рецепторов вызывает разрушение ингибитора ядерного фактора κB и является естественным этапом ядерной транслокации, однако точный механизм взаимодействия между рецепторами и ингибитором ядерного фактора κB остается невыясненным. Ядерный фактор κB регулирует различные провоспалительные цитокины, такие как ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, а также хемокины и молекулы адгезии, что играет важную роль в процессах атерогенеза и ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

При сахарном диабете нарушается функция эндотелия, биологическая активность NO и отмечают рост уровня АДМА в плазме крови в соответствии со степенью инсулинорезистентности. Активность воспалительного процесса при сахарном диабете также опосредуется через активацию ядерного фактора κB, что приводит к экспрессии провоспалительных генов для молекул адгезии цитокинов и хемокинов. Увеличивается также продукция металлопротеиназ, повреждающих коллагеновое покрытие, предрасполагая бляшку к разрыву. Показано, что жировая ткань может синтезировать цитокины (ФНО-α, ИЛ-6) и активировать воспалительные процессы [68].

Инфекционная гипотеза — крайняя точка зрения сторонников воспалительного происхождения атеросклероза

Если атеросклероз — воспалительное заболевание, то какую роль при этом играет инфекционный фактор? Большинство исследователей считают, что атеросклероз начинается не как инфекционный, а как асептический воспалительный процесс. Идея о том, что в основе воспаления при атеросклерозе может лежать инфекционное начало, не нова. Предположение о возможной роли воспалительного процесса в патогенезе атеросклеротического поражения было высказано еще в середине XIX века R. Virchow. В начале прошлого века в 1908 г. W. Osler сформулировал инфекционную гипотезу атеросклероза.

Интерес к проблеме повысился в последние годы, когда пристальное внимание исследователей привлекла персистирующая инфекция, как одна из возможных причин воспалительной реакции при атеросклерозе, а именно воспаление, вызванное *S. pneumoniae*, цитомегаловирусом, *Helicobacter*

pylori. Поводом к интенсивному исследованию связи ИБС с бактериальной инфекцией послужили данные о росте числа сердечно-сосудистых заболеваний после эпидемии респираторного хламидиоза в США и Финляндии. Резюмируя исследования последних лет, роль инфекции в процессе атеросклероза лучше всего определить, ссылаясь на заключение, принятое первым Международным симпозиумом «Инфекция и атеросклероз», состоявшемся в декабре 1998 г. в Лионе (Франция):

– В результате эпидемиологических исследований выявлена ассоциация между некоторыми патогенными микроорганизмами и клиническими проявлениями атеросклероза. Однако эти данные не позволяют определить, является ли такая связь причинной.

– При патоморфологических исследованиях генетический материал, антигены или культивируемые инфекционные агенты (особенно способные реплицироваться в моноцитах/макрофагах) были представлены в ассоциации с воспалительными поражениями. В то же время не ясно, инициируют ли эти агенты поражение артерий или обостряют уже существующие процессы.

– Наибольшее число доказательств причинной связи с атеросклерозом существует для *S. pneumoniae*. Эпидемиологические, клинические, патолого-анатомические и экспериментальные данные указывают на возможную этиологическую роль этого микроорганизма в атерогенезе. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* позволяют объяснить вероятные патофизиологические механизмы усиления под влиянием *S. pneumoniae* локального отложения липидов. Получены сведения о связи данного агента с другими факторами риска атеросклероза.

– Инфекционные агенты не являются достаточной причиной для развития атеросклероза. Они действуют совместно с традиционными факторами риска, такими как артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, наследственность и др.

Подчеркивается, что проведение вторичной профилактики ИБС с использованием антибиотиков до получения результатов крупномасштабных клинических исследований признано «необоснованным и потенциально опасным» [3].

Следует отметить, что, по-видимому, не все, а только определенные инфекционные агенты, в связи с их белково-липидным составом, повышенным сродством к эндотелию сосудов, а также обладающие способностью изменять липидный спектр крови, не являясь причиной развития атеросклероза, могут поддерживать в организме хроническое воспаление, на фоне которого атеросклеротический

процесс и его клинические проявления реализуются наиболее выражено. Этим, по всей вероятности, и ограничивается неспецифическая роль при атеросклерозе таких инфекционных агентов, как *S.pneumoniae*, цитомегаловирус, *Helicobacter pylori*. Польза антибиотикотерапии при дестабилизации ИБС в таких случаях может быть связана с уменьшением воспалительной реакции, вызванной реактивацией персистирующей инфекции в ответ на стресс, каковым является ОКС.

Сходство и различия атеросклероза и воспаления

В работах последних лет больше внимания уделяли поиску сходства процессов воспаления и атеросклероза, а не их различий. По-видимому, момент прочной связи остановившегося в потоке крови моноцита с рецепторами клетки эндотелия с дальнейшей его миграцией в субэндотелиальное пространство можно считать самым ранним этапом своеобразного атеросклеротического воспаления, при условии, что в этом участке стенки сосуда произойдет накопление и отложение липидов, характерных для атеросклеротического процесса и формирования бляшки. Действительно атеросклероз и воспаление имеют значительное сходство [62].

Об общности атеросклероза и воспаления свидетельствуют единые гуморальные и клеточные реакции, вовлеченные в эти процессы. Оба процесса формируют одни и те же клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелия и ГМК, фибробласты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, тромбоциты [2]. При атеросклерозе и воспалении адгезию нейтрофилов и моноцитов на поверхности клеток эндотелия обеспечивают одни и те же молекулы клеточного взаимодействия: интегрины на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е-селектин на мембране эндотелия и Р-селектин на поверхности тромбоцитов [17]. В течение этих процессов происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами. При этом активированные нейтрофилы участвуют в образовании активных форм кислорода, супероксид-радикалов, усиливающих перекисное окисление липидов и белков. Как при воспалении, так и при атеросклерозе гибель фагоцитов приводит к активации синтеза клетками различных факторов клеточного взаимодействия: хемоаттрактантов и интерлейкинов. При обоих процессах в интима артерий пролиферируют ГМК и наблюдается отложение липидов [5, 11, 12].

Однако существуют и принципиальные отличия между синдромами атеросклероза и воспаления. Прежде всего, это свойственные атероскле-

розу специфические нарушения липидного обмена: блокада рецепторного поглощения клетками модифицированных ЛПНП и, как следствие, увеличение поглощения этих атерогенных частиц фагоцитами (скевенджер-захват). Блокирование рецепторного поглощения ЛПНП может быть связано с гиперхолестеринемией, дислипидемией или недостаточным количеством специфических рецепторов, как это наблюдают при наследственных дефектах apoB-100-рецепторного взаимодействия, встречающихся при семейных гиперхолестеринемиях. Как следствие блокады рецепторного поглощения клетками атерогенных липопротеинов, увеличивается продолжительность их циркуляции в сосудистом русле, а следовательно – модификация частиц и активный нерцепторный захват их функциональными фагоцитами (скевенджер-захват).

При воспалении также может наблюдаться отложение липидов в стенке артерии, преимущественно в виде моноенового эфира ХС, который является депонированной формой ХС и при стихании острой фазы, как правило, вирусного воспаления может полностью рассасываться. Таким образом, при воспалении липидные нарушения в стенке артерии имеют обратимый характер и являются обычными нарушениями метаболизма ХС.

Некоторые авторы рассматривают специфичность атеросклеротического процесса, прежде всего, как следствие дефицита в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот. В условиях дефицита ω -3 и ω -6 эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот клетки, адаптируясь, синтезируют ω -9-полиненасыщенные жирные кислоты с последующим формированием из них лейкотриенов с выраженными провоспалительными свойствами [11, 12].

Таким образом, особенности метаболизма липидов, модификация ЛПНП нейтрофилами, фагоцитоз атерогенных липопротеинов моноцитами/макрофагами и образование пенистых клеток с последующим их некрозом и необратимым отложением липидов в стенку сосуда являются специфическими для атеросклероза и наименее изученными процессами.

Современные представления о роли нарушений липидного спектра крови в атерогенезе

Многочисленные экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в течение последних 50 лет, не оставляют сомнений о влиянии нарушений липидного спектра крови на развитие атеросклероза, заболеваемость и смертность от ИБС. В настоящее время

гиперхолестеринемия считается признанным фактором риска атеросклероза и ИБС. Существует тесная связь между средней концентрацией ХС в плазме крови представителей населения различных стран и смертностью от коронарной недостаточности. Эта зависимость прослеживается в различных популяциях и, в частности, продемонстрирована в одном из наиболее представительных эпидемиологических исследований – Фремингемском. Примечательно, что уже ставшая классической кривая, отражающая связь между концентрацией ХС в плазме крови и возникновением новых случаев ИБС в популяции, имеет характерный «излом» с последующим резким нарастанием в точке, соответствующей уровню ХС, принятому в настоящее время за норму, – 200 мг/дл. По результатам этого исследования риск развития ИБС у мужчин и женщин в течение 5 лет при повышении уровня общего ХС с 200 до 300 мг/дл возрастал в 3–5 раз в зависимости от возраста. В исследованиях по первичной профилактике ИБС было установлено, что снижение уровня ХС в крови примерно на 9 % приводит к значительному уменьшению (на 19 %) частоты развития осложнений ИБС у мужчин среднего возраста. Однако наиболее веские аргументы в пользу холестериновой теории атеросклероза получены в сравнительно недавних исследованиях, в которых доказано обратное развитие атеросклероза венечных сосудов и его клинических проявлений под влиянием липидоснижающей терапии. В ряду этих исследований выделяется Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), в котором показано, что под влиянием терапии симвастатином в течение 5 лет коронарная смертность у больных с ИБС снизилась на 42 % [1, 6, 28].

Наряду с этим, клиницистам хорошо известен факт наличия ИБС у больных с нормальным или несколько повышенным уровнем общего ХС и ХС ЛПНП. По нашим данным, к этой категории можно отнести более 1/3 пациентов, а изучение атерогенности плазмы крови методом биотестирования у больных с ИБС с различным уровнем ХС показало, что атерогенность плазмы повышена у всех пациентов и не имеет прямой зависимости от уровня ХС. Содержание ХС ЛПНП в мышинных макрофагах при инкубации их в плазме крови у больных с ИБС было выше по сравнению с контролем и не коррелировало с выраженностью гиперхолестеринемии [8].

В связи с этим возникает вопрос. Почему у 35 % пациентов с нормальным (или несколько повышенным) уровнем ХС развивается атеросклероз и ИБС?

Одним из объяснений этого противоречия может быть гипотеза, согласно которой в результате эволюции у человека как биологического вида сложился особый вид липидного обмена, при котором даже средний (нормальный) уровень ХС является потенциально опасным в аспекте развития атеросклероза – этого исключительно человеческого заболевания. Гипотеза находит свое подтверждение в популяционных исследованиях различных геоэтнических групп населения, а также в экспериментальных работах, показавших, что оптимальным для связывания специфических рецепторов с частицами ЛПНП является уровень последних в пределах от 25 до 50 мг/дл. Этот уровень ЛПНП значительно ниже нормального для взрослого человека и соответствует величинам, наблюдаемым у новорожденных, вегетарианцев и травоядных животных. По-видимому, особая «напряженность» липидного обмена у человека может быть расплатой за его образ жизни: особенности питания, недостаточная физическая и усиленная умственная деятельность, несезонная гормональная и половая активность. Эту гипотезу подтверждают факты, полученные в широкомасштабных исследованиях с использованием правастатина (CARE) и симвастатина (HPS), показавших пользу липидоснижающего лечения (снижение общей и коронарной смертности и сердечно-сосудистых осложнений) у пациентов с ИБС с нормальным уровнем ХС [1, 6, 28].

Вторым важным положением является то, что гиперхолестеринемия не является единственным нарушением липидного обмена и фактором риска развития ИБС. Так, уменьшение в крови концентрации ХС ЛПВП может играть существенную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Как известно, частицы ЛПВП участвуют в переносе ХС из тканей обратно в печень и тем самым препятствуют развитию атеросклеротического поражения. Следующим важным липидным фактором риска развития ИБС может быть повышенная атерогенность ХС ЛПНП, несмотря на его нормальный уровень в плазме крови. В недавних исследованиях установлена неоднородность фракции ХС ЛПНП. Показано, что апо-В-100-содержащие липопротеины – неоднородны, имеют 15 разновидностей и 3 подкласса: большие легкие (1,02–1,03 г/мл), промежуточные (1,03–1,04 г/мл) и маленькие плотные частицы (1,04–1,06 г/мл). Маленькие плотные частицы наиболее атерогенны и в норме составляют не более 30 % фракции ЛПНП. Для них характерны плохое сродство к рецепторам ЛПНП, удлинение времени пребывания в плазме, способность

пенетрировать эндотелий, электростатическая связь с протеогликанами, низкая резистентность к перекисидации. Показано, что уровень маленьких плотных частиц ЛПНП тесно связан с обменом липопротеинов, богатых триглицеридами (ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности – ЛППП), и бывает повышенным у 35 % больных с комбинированной гиперлипидемией. В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что гипертриглицеридемия является независимым и существенным фактором риска развития ИБС. Насыщенные триглицеридами липопротеины (ЛПОНП, ЛППП) ассоциируются с прогрессированием раннего атеросклероза (поражение венечной артерии менее 50 %). Высокий уровень триглицеридов оказывает влияние на свертывающую систему крови, активизирует фактор VII и коррелирует с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Как показал метаанализ проспективных эпидемиологических исследований, гипертриглицеридемия имеет особое значение при высоком (более 5) индексе атерогенности. В этом случае распространенность ИБС возрастает более чем в 2 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень триглицеридов. При повышении уровня триглицеридов риск развития ИБС у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин.

В настоящее время выделяют группу больных, у которых отмечены увеличение триглицеридов (более 200 мг/дл), снижение ХС ЛПВП (ниже 45 мг/дл), нормальный или несколько повышенный уровень общего ХС, избыток апо-Е4, увеличение маленьких плотных частиц ЛПНП, повышение активности ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), уровня глюкозы, мочевой кислоты и фибриногена в крови, увеличение резистентности к инсулину, ожирение по мужскому типу, артериальная гипертензия, микроальбуминурия. Эта патология выделена в так называемый метаболический синдром X [30].

Как указывалось выше, атерогенные классы липопротеинов (хиломикроны, ЛПОНП, ремнантные частицы и особенно ЛПНП) являются потенциально провоспалительными факторами. Напротив, ЛПВП проявляют противовоспалительные свойства [30, 31].

Таким образом, установлено, что не только гиперлипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия), но и дислипидемия, а именно изменение соотношения отдельных фракций липопротеинов крови могут играть существенную роль в процессе атерогенеза.

Выводы

1. Воспалительный процесс при атеросклерозе является следствием универсальной ответной реакции эндотелия на повреждающее действие различных по природе повреждающих факторов (известных факторов риска) и, возможно, некоторых инфекционных агентов. Такой взгляд на атерогенез объединяет две популярные гипотезы «Ответ на повреждение» и воспалительную.

2. Инфекционные агенты не являются причиной атеросклероза, они действуют совместно с традиционными факторами риска. Рутинное проведение вторичной профилактики ишемической болезни сердца антибиотиками в настоящее время следует признать необоснованным.

3. Очевидно, не все, а только некоторые инфекционные агенты, благодаря своему белково-липидному составу, повышенному сродству к эндотелию, способности изменять метаболизм липопротеинов, могут претендовать на роль дополнительных факторов риска или вероятных этиопатогенетических факторов атерогенеза.

4. С-реактивный протеин, являясь неспецифическим маркером системного воспалительного ответа и предиктором неблагоприятного прогноза ишемической болезни сердца, при атеросклерозе, возможно, в большей мере отражает индивидуальную иммунную реактивность организма, нежели выраженность повреждающего воздействия, вызвавшего воспалительную реакцию.

5. В атерогенезе важная роль принадлежит воспалению, однако отличительными признаками атеросклеротического процесса являются характерные изменения метаболизма липопротеинов.

6. Нормальный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности не исключает риск развития атеросклероза, для определения атерогенности крови необходимо более детальное определение фракций (субфракций) липопротеинов.

Литература

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – 411 с.
2. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. – 1997. – Т. 62, вып. 6. – С. 659-668.
3. Ватутин Н.Т., Чупина В.А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 13-22.
4. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма // Журнал АМН України. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 78-87.

5. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1986. – 192 с.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
7. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 45-49.
8. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Дислипидемии: клиническое значение // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 12-16.
9. Лутай Я.М. Діагностика і прогностичне значення маркерів системного запалення у хворих на гострий коронарний синдром без стійкої елевaції сегмента ST на ЕКГ. Дис. ... канд. мед. наук. – К., 2003. – 230 с.
10. Рудик Ю.С. Роль бактеріальної і вірусної інфекції в манифестації та прогресуванні атеросклерозу. Дис. ... д-ра мед. наук. – Харків, 2003. – 284 с.
11. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.
12. Титов В.Н., Кухарчук В.В. Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 19-28.
13. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
14. Anzai T., Yoshikawa T., Shiraki H. et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 778-784.
15. Ault K.A., Cannon C.P., Mitchell J. et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-2 trial. Thrombolysis in myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 634-639.
16. Bentzon J.F., Falk E. Coronary plaques calling for action – why, where and how many? // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. I). – P. 3-9.
17. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2488-2496.
18. Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2348-2354.
19. Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. Increasing levels of Interleukin-1 Ra and Interleukin-6 during the first two days of hospitalisation in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2079-2084.
20. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.
21. Blann A.D., Lip G.Y.H. The endothelium in atherothrombotic disease assessment of function, mechanisms and clinical implications // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 1998. – Vol. 9. – P. 297-306.
22. Brightbill H.D., Libraty D.H., Krutzik S.R. et al. Host defence mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 732-736.
23. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L.M. et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 1512-1521.
24. Cao H., Hagele R.A. C-reactive protein (CRP) 1059G/C polymorphism // J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 45. – P. 100-101.
25. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes // FEBS Lett. – 1989. – Vol. 24. – P. 237-239.
26. Davies M.J. Coronary disease: The pathophysiology of acute coronary syndromes // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 361-366.
27. Dong Q., Wright J.R. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages // J. Immunology. – 1996. – Vol. 156. – P. 4815-4820.
28. Dyslipidemia and coronary heart disease // The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. – 3rd ed. – N. Y.: ILIB, 2003. – P. 242.
29. Entman M.L., Smith W.C. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease // Cardiovasc. Res. – 1994. – Vol. 28. – P. 1301-1311.
30. Festa A., Dagostino R., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome – The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 42-47.
31. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – P. 238.
32. Grayston J.T. Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis // J. Infect. Disease. – 2000. – Vol. 181 (Suppl. 3). – P. 402-410.
33. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 19. – P. 23-27.
34. Heeschen C., Hamm C.W., Bruegger J., Simoons-Sel A. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1535-1542.
35. Ikuta T., Okubo H., Ishibashi H. et al. Human lymphocytes synthesize C-reactive protein // Inflammation. – 1986. – Vol. 10. – P. 223-232.
36. Kaartinen M., van der Wal A.C., van der Loos C.M. et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 606-612.
37. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. I). – P. 10-15.
38. Kishimoto T., Akira S., Narazaki M. et al. IL-6 family of cytokines and gp130 // Blood. – 1995. – Vol. 86. – P. 1243-1254.
39. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1 (Suppl. T). – P. 19-26.
40. Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1084-1088.
41. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2844-2850.
42. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in patients with severe unstable angina // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 417-424.
43. Liuzzo G., Biasucci L.M., Rebuffa A.G. et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 2373-2380.
44. Liuzzo G., Colussi C., Gineti F. et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NF- κ B in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? (Abstr.) // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22 (Suppl.). – P. 372.
45. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2883-2888.
46. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endothelial dysfunction and stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide) // Internist. – 1997. – Vol. 38. – P. 411-419.
47. Malik I., Danesh J., Whincup P. et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 971-975.
48. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 17-24.
49. Markus H.S., Mendall M.A. Helicobacter pylori: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 1998. – Vol. 64. – P. 104-107.
50. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 4 (Suppl. B). – P. 8-13.
51. Milazzo D., Biasucci L.M., Luciani N. et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84. – P. 459-461.

52. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43. – P. 109-142.
53. Moore K.W., O'Garra A., de Waal Malefyt R. et al. Interleukin-10 // *Annu. Rev. Immunology.* – 1993. – Vol. 11. – P. 165-190.
54. Moreno P.R. Atherothrombosis: the global approach for a global disease. Pathophysiology of atherothrombosis. Highlights monograph from an International expert meeting on atherothrombosis. – Milan, 1998. – 25 p.
55. Moyer C.F., Sajuthi D., Tulli H., Williams J.K. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis // *Amer. J. Pathology.* – 1991. – Vol. 138. – P. 951-960.
56. Neri Serneri G.G., Prisco D., Martini F. et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1806-1812.
57. Nikfardjam M., Mullner M., Schreiber W. et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 341-345.
58. Oleksowicz L., Mrowiec Z., Zuckerman D. et al. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachadonic acid metabolism // *Thromb. Haemostasis.* – 1994. – Vol. 72. – P. 302-308.
59. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2007-2011.
60. Robbins M., Topol E.J. Inflammation in acute coronary syndromes // *Acute coronary syndromes / E.J. Topol.* – 2nd ed., revised and expanded. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 1-31.
61. Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala S., Lipton B.A. et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans // *Amer. J. Pathology.* – 1992. – Vol. 140. – P. 291-300.
62. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.
63. Saikku P., Mattila K., Niemien M. et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1998. – Vol. 2. – P. 983-986.
64. Stefanadis C., Diamantopoulos L., Dornellis J. et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes // *J. Mol. Cel. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 43-52.
65. Stefanadis C., Diamantopoulos L., Vlachopoulos C. et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1965-1971.
66. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1574-1583.
67. Yoshizumi M., Perrella M.A., Burnett J.C.Jr., Lee M.E. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 205-209.
68. Yudkin J.S., Stehouwer C.D.A., Emeis J.J. et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction – a potential role for cytokines originating from adipose tissue? // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 972-978.

Поступила 16.12.2003 г.

Atherosclerosis: contemporary view at pathogenesis

M.I. Lutay

Based on literature data and author's investigations, the existing theories of the atherosclerosis pathogenesis are analysed in the problem article. The inflammatory process in atherosclerosis is a result of the universal response reaction of endothelium at different disturbing factors (known as risk factors) and, possibly, some infectious agents. This view at atherogenesis unites two popular hypotheses «Response to disturbing factors» and inflammatory. Infectious agents are not the cause of atherosclerosis, they act together with traditional risk factors. Perhaps, only some infectious agents, due to their protein-lipid content, increased affinity to endothelium, ability to change metabolism of lipoproteins, may play role of additional risk factors and probable ethiopathogenetic factors of atherogenesis. Inflammation plays an important role in atherogenesis, but characteristic changes of lipoproteins metabolism are typical for atherosclerotic process. Normal level of total cholesterol and low-density lipoproteins cholesterol doesn't exclude risk of atherosclerosis development, and more profound examination of lipoprotein fractions is necessary for establishment of blood atherogeneity.