

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

Под редакцией Е.В. Маркеловой



Владивосток
Медицина ДВ
2017

ISBN 978-5-98301-104-5



9 785983 011045



Издательство «Медицина ДВ»
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел.: (423) 245-56-49. E-mail: medicinaDV@mail.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Тихоокеанский государственный медицинский университет

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

Под редакцией Е.В. Маркеловой



Владивосток
Медицина ДВ
2017

УДК 616.13-004.6-097

ББК 54.1021,41

А 921

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета
Тихоокеанского государственного медицинского университета*

Рецензенты:

Н.Н. Беседнова – д.м.н., профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Т.А. Гвозденко – д.м.н., профессор, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

*Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, Е.А. Чагина,
Н.И. Грачев, А.А. Силаев, М.А. Цыганков*

А 921 Атеросклероз: иммуногенетические и метаболические аспекты патогенеза : монография / Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, Е.А. Чагина и др. – [Под ред. Е.В. Маркеловой]. – Владивосток : Медицина ДВ, 2017. – 172 с.

ISBN 978-5-98301-104-5

В монографии представлены современные данные о воспалительной теории атеросклероза. Изложены сведения отечественных и зарубежных исследователей, касающиеся роли системы цитокинов, показателей деградации межклеточного матрикса и адипокинов в активации иммунновоспалительного повреждения артериальной стенки. Приводятся результаты авторских исследований об особенностях и закономерностях иммуногенетических звеньев патогенеза при разных клинических вариантах атеросклероза.

Монография предназначена для аллергологов-иммунологов, врачей клинической лабораторной диагностики, терапевтов, кардиологов, а также для студентов медицинской вузов.

УДК 616.13-004.6-097
ББК 54.1021,41

ISBN 978-5-98301-104-5

© Коллектив авторов, 2017
© «Медицина ДВ», 2017

СОКРАЩЕНИЯ

Ag	– артериальная гипертензия
АС	– атеросклероз
АКА (ИБС)	– атеросклероз коронарных артерий с выраженными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
Гл	– гиперлипидемия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– иммуномодуляторы
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
мЛПНП	– модифицированные липопротеины низкой плотности
НК	– нижние конечности
НС	– нестабильная стенокардия
ОАНК	– облитерирующий атеросклероз нижних конечностей
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АС	– симпато-адреналовая система
СС	– стабильная стенокардия
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс стенокардии
ФР	– факторы риска
IL	– интерлейкины
IFN-γ	– интерферон γ
IL-2R	– растворимый рецептор к интерлейкину 2
IL-6R	– растворимый рецептор к интерлейкину 6
PTPN22	– protein tyrosine phosphatase, non-receptortype 22 (lymphoid) ген, ген протеин-тирозин фосфатазы, нерецепторного типа 22 (регулирующий функциональную активность лимфоцитов).
TGF-β	– трансформирующий фактор роста β
TNF-α	– фактор некроза опухоли α
TNF-αRI и TNF-αRII	– растворимые рецепторы к факторам некроза опухоли α 1 и 2 типа

ВВЕДЕНИЕ

Проблема атеросклероза (АС) – одна из самых актуальных в современной медицине в связи с его широкой распространенностью и выраженностью неблагоприятных исходов. Согласно статистическим расчетам, пропорция смертности в мире от сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ведущее место занимает атеросклероз, продолжает возрастать и к 2020 году может достигнуть 31,5% [193]. По данным Минздрава России – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 57%, причем почти 20% из этого числа умирают в трудоспособном возрасте [57,91]. Мультифокальность атеросклеротического поражения проявляется разнообразной клинической симптоматикой, среди которой ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает 60%, системные поражения артерий регистрируются в 20%. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей (ОАНК), как правило, является следствием распространенного поражения артерий и имеет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [80]. В течение последних десятилетий стало ясно, что атеросклероз характеризуется комплексом эндокринных, паракринных и юстакринных перекрестных взаимосвязей между иммунными и васкулярными клетками практически во всех тканях и органах организма, включая мозг, печень, сердце, почки, жировую ткань, надпочечники, поджелудочную железу и половые органы [221].

Согласно воспалительной теории АС – основным звеном его патогенеза служит иммуноопосредованное повреждение артерий с аутоиммунным компонентом [342]. Важные механизмы патогенеза АС – активация лейкоцитов, их миграция в артериальную стенку, нарушение обмена липопротеинов, пролиферация и модификация макрофагов и гладкомышечных клеток, процессы ремоделирования и тромбообразования регулируются цитокинами на всех этапах повреждения (от инициации до развития осложнений) как у человека, так и у животных [54,412].

Однако до настоящего времени сохраняется противоречивость мнений в отношении роли цитокиновой регуляции в атерогенезе и взаимосвязях системы цитокинов с показателями липидного метаболизма, оксидативной активности, с маркерами дегградации межклеточного матрикса и адипокинами при различной локализации и степени активности атеросклеротического процесса.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

1.1. ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, преимущественно поражающее средние и крупные артерии, характеризующееся аутоиммунным ответом на повреждение артериальной стенки с нарушением метаболизма липидов [81,88,146,172,177]. Согласно МКБ 10 выделяют: АС аорты, почечных артерий, нижних конечностей, АС других артерий, генерализованный атеросклероз.

Многие факторы риска развития АС – это результат урбанизации – неотъемлемого процесса в нашей жизни (табл. 1) [47,55,423].

Таблица 1

Факторы риска атеросклероза [39]

Возраст	Мужчины > 40 лет, Женщины > 50 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества сигарет
Артериальная гипертензия	АД \geq 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III типы дислипидемии (ДЛП)
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, или индекс массы тела \geq 30 кг/м ²
Хроническое заболевание почек*	ХПН со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 мл/мин.) или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек**
* Риск развития ИБС в 2-4 раза выше при снижении СКФ < 60 мл/мин./1,73 м ² ; в 4-10 раз – при СКФ 15–29 мл/мин./1,73 м ² ; в 10-50 раз – при СКФ < 15 мл/мин./1,73 м ² или при применении гемодиализа (Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // Circulation. – 2007, Vol. 116: – P. 85-97).	
** Пациентов с СКФ \geq 60 мл/мин./1,73 м ² следует рассматривать как здоровых при отсутствии следующих заболеваний почек: персистирующая протеинурия или гематурия (или обе), микроальбуминурия у пациентов с диабетом, структурные заболевания почек, такие как поликистозная болезнь почек у взрослых или рефлюксная нефропатия.	

При этом модифицируемые факторы риска АС, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, сахарный диабет,

метаболический синдром, гиподинамия, чрезмерное употребление алкоголя, стресс – можно модулировать, влиять на них в рамках профилактических и лечебных мероприятий [377, 429]. Клинические исследования показывают, что модуляция факторов риска на 30-40% предотвращает развитие заболеваний сердца [448]. Немодифицируемыми факторами риска АС являются индивидуальный, семейный анамнез, возраст, пол [57, 85, 86, 170, 223]. У родных братьев от родителей, имеющих случаи преждевременной смерти от ССЗ – ее риск в 5,2 раза выше, чем в популяции без такой семейной истории [448].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска АС, приводит к дисфункции эндотелия, утолщению комплекса – интима-медия артерий (КИМ), возникновению коронарной болезни сердца и инсульта [8,40,57]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы – неизменный атрибут гипертонической болезни, способствующий развитию осложнений АС. Изменение просвета сосудов может идти путем сочетания клеточной пролиферации и апоптоза, и также активации синтеза соединительнотканного матрикса или его деградации. Количественная и качественная модификация белков соединительной ткани может приводить к фенотипической трансформации гладкомышечных клеток (ГМК) в сосудистой стенке через систему адгезионных рецепторов [192]. Показана связь между повышением систолического пульсового и среднего АД с уровнем растворимых молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (IL-6). Недавно было установлено, что ангиотензин II через AT1 – и AT2-рецепторы активирует ядерный фактор κB. Последний считается универсальным повсеместным фактором транскрипции, вовлеченным в процесс воспаления. Ядерный фактор κB регулирует выработку различных провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-8, хемокинов и молекул адгезии, что играет важную роль в процессах атерогенеза и ремоделирования сердечно-сосудистой системы [40, 195].

Гиперлипидемия (ГЛ) считается признанным фактором риска АС и ИБС [333, 353, 417, 428, 493]. Многими авторами установлена тесная связь между средней концентрацией холестерина (ХС) в плазме крови представителей населения различных стран и смертностью от коронарной недостаточности [269,301,304,440,491]. Определено, 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. Особая «напряженность» ли-

липидного обмена у человека связана с особенностями питания, недостаточной физической и усиленной умственной деятельностью, гормональной и половой активностью. Гиперхолестеринемия не является единственным нарушением липидного обмена и фактором риска развития ИБС. Так, уменьшение в крови концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) может играть существенную роль в развитии и прогрессировании АС. Как известно, частицы ЛПВП участвуют в переносе ХС из тканей обратно в печень и тем самым препятствуют развитию атеросклеротического поражения [57]. Получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что гипертриглицеридемия (ГТ) является независимым и существенным фактором риска развития ИБС. Насыщенные триглицеридами, ЛПОНП и ЛППП ассоциируются с прогрессированием раннего АС [242]. Высокий уровень триглицеридов (ТГ) оказывает влияние на свертывающую систему крови, активирует фактор VII и коррелирует с повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена (РАI-1). При ГТ с высоким (более 5) индексом атерогенности распространенность ИБС возрастает более чем в 2 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень ТГ. При повышении уровня ТГ – риск развития ИБС у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин [57]. В настоящее время выделяют группу больных, у которых отмечены увеличение ТГ (более 200 мг/дл), снижение ЛПВП (ниже 45 мг/дл), нормальный или несколько повышенный уровень общего ХС, избыток аполипопротеина Е4, увеличение маленьких плотных частиц ЛПНП, повышение активности ингибитора – активатора плазминогена (РАI-1), уровня глюкозы, мочевой кислоты и фибриногена в крови, увеличение резистентности к инсулину, ожирение по мужскому типу, АГ, микроальбуминурия. Эта патология объединена в метаболический синдром (МС) [57, 78]. Доказано, что при МС наблюдается уменьшение количества эндотелиальных клеток всего сосудистого русла, угнетение их клоногенетической активности [259, 290, 308, 468, 488].

Энергично обсуждается значение церамидов в атерогенезе [132, 211, 274, 302]. Представляя собой амиды сфингозина и жирных кислот с 16-28 атомами углерода, церамиды являются структурными предшественниками большого класса сфинголипидов, в который входят сфингомиелин и гликосфинголипиды. Отмечен ряд их эффектов в модуляции синтеза ДНК в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, индукции апоптоза клеток сосудистой стенки, кардиомиоцитов и макрофагов [132]. Установлено, что при ишемии активируется сфингомиелиназа, что может приводить к накоплению церамидов и вызывать

эрозии бляшки с последующим тромбозом [211]. Окисленные ЛПНП, цитокины, такие как TNF-а и IL-1 β , ростовые факторы, металлопротеиназа-2 (ММР-2), гомоцистеин – стимулируют гидролиз сфингомиелина и образование церамидов и сфингомиелинсинтазы в эндотелиальных клетках, что повышает адгезию к ним моноцитов [211]. ЛПНП, обогащенные синтетическим аналогом церамида с низкомолекулярной жирной кислотой, интенсивнее захватываются эндотелиальными клетками и вызывают их апоптоз [211]. Некоторые авторы рассматривают специфичность атеросклеротического процесса, прежде всего, как следствие дефицита в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот [219, 234].

Исходя из вышеизложенного следует, что не только гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, но и изменение соотношения отдельных фракций липопротеинов крови играют существенную роль в процессе атерогенеза. Атерогенные классы липопротеинов (хиломикроны, ЛПОНП и, особенно, ЛПНП) служат потенциально провоспалительными факторами, тогда как ЛПВП проявляют противовоспалительные свойства. Однако в патогенезе эндотелиальной дисфункции при атерогенезе до конца не выясненными остаются вопросы взаимосвязей изменения липидного спектра с нарушениями цитокинового статуса на локальном и системном уровнях.

1.2. ТЕОРИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В зависимости от взгляда на то, что первоочередно вызывает развитие АС, рассматриваются следующие теории и концепции его возникновения. Инфильтрационная теория атерогенеза Н.Н. Аничкова на сегодня является одной из ведущих [5]. В основу патогенеза АС эта теория ставит нарушение липидного обмена, ведущее к локальному накоплению в стенке сосуда липидов, различных клеточных элементов крови, с дальнейшим склерозированием и образованием фиброзной ткани. Результатом этого становится частичная или полная обтурация сосуда [12, 92]. Однако известны факты, подтверждающие наличие атеросклероза и ИБС у больных с нормальным уровнем общего ХС и ЛПНП (более 1/3 пациентов). При этом атерогенность плазмы повышена у всех пациентов и не имеет прямой зависимости от уровня ХС [42, 78]. Однако эти умозаключения не в полной мере отвечают на вопрос о происхождении АС.

Некоторые авторы придают большое значение в возникновении и развитии АС гормональному дисбалансу. Так, например, показано, что избыток эстрадиола обладает проатерогенным влиянием, способ-

ствуя усилению дестабилизации атеросклеротической бляшки [272]. М. Tomaszewski с соавт. (2009) зарегистрировал прямые корреляционные связи содержания экстрадиола с уровнем общего холестерина и ЛПВП, эстрогена с общим холестерином и ЛНПН у молодых мужчин [467]. Ученые сделали вывод, что повышенный уровень эстрогенов коррелирует с неблагоприятным липидным профилем и что такие ассоциации могут быть ранним проявлением кардиоваскулярной патологии [467]. В.А. Мясоедова с соавт. (2010) указывает на возможные противоатерогенные свойства андрогенов у мужчин [96].

Высказываются мнения об общности механизмов атерокальциноза и нарушением минерального обмена [203, 250, 263]. Показано, что процесс кальцификации, являющийся отражением нарушения обмена кальция в организме, повышения уровня витамина D_3 , ангиотензина II и гомоцистеина, способствует прогрессированию АС [92]. Однако J. Takasu с соавт. (2010) выявили сильную ассоциацию увеличения толщины каротидной интима/медиа (КИМ) и кальцинозом грудной аорты (КГА) у многоэтнических представителей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Более чем у половины пациентов повышение КИМ наблюдалось при отсутствии КГА, что указывает на независимость данных повреждений [454].

Учитывая наличие АС при нормальном содержании холестерина и липопротеинов, при недостатке каких-либо первоначальных обменных нарушений, другими исследователями выдвинуты теории, заключающие, что первоначально происходит повреждение сосудистой стенки и изменение эндотелия под действием каких-либо повреждающих факторов – теория Rossa [58,76,415]. А.Н. Климовым обоснована концепция, позволяющая рассматривать АС с позиций иммунного ответа в сосуде на модифицированные ЛПНП (мЛПНП), белки теплового шока и другие антигены, приводящие к повреждению эндотелия. При этом АС стал расцениваться как вариант развития аутоиммунного воспаления [58, 59].

Согласно рецепторной теории – атерогенез инициируется реакцией после взаимодействия экзогенных и эндогенных микробных лигандов с Toll-подобными рецепторами иммунокомпетентных клеток [76]. Определенные инфекционные агенты, в связи с их белково-липидным составом, повышенным сродством к эндотелию сосудов, обладают способностью изменять липидный спектр крови, могут поддерживать в организме хроническое воспаление, на фоне которого атеросклеротический процесс и его клинические проявления реализуются наиболее выражено [178, 228, 401]. Они действуют совместно с традиционны-