

Аксель Хаверих • Эрин Колин Бойл

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ МИКРОСОСУДОВ

Перевод с английского
под редакцией
профессора Д.М. Аронова,
профессора М.Г. Бубновой



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	9
Список сокращений и условных обозначений	11
Глава 1. Введение	12
1.1. Известное неизвестное об атеросклерозе	12
Список литературы	18
Глава 2. Факторы риска атеросклероза	20
2.1. Краткая история термина «фактор риска»	20
2.2. Классические факторы риска	21
2.3. Спорные факторы риска	23
2.3.1. Холестерин в рационе	23
2.3.2. Инфекция	28
2.3.3. Уровень гомоцистеина	33
2.4. Новые факторы риска	33
2.4.1. Загрязнение воздуха микрочастицами	33
2.4.2. Триметиламин N-оксид и кишечная микрофлора	35
2.4.3. Клональный гемопоэз с неясным потенциалом	37
2.5. Воспаление: просто еще один фактор риска или же объединяющая концепция?	38
2.6. О чем говорят и о чем не говорят нам факторы риска	40
Список литературы	41
Глава 3. Влияние взросления и старения на архитектуру сосудов	64
3.1. Система кровеносных сосудов	64
3.2. Система кровеносных микрососудов	66
3.3. Система лимфатических сосудов	68
Список литературы	70
Глава 4. Доказательства роли микрососудов в патогенезе атеросклероза	74
4.1. Общие сведения	74
4.2. <i>Vasa vasorum</i> : в нужном месте в нужное время	74
4.3. Дисфункция <i>vasa vasorum</i> в начале заболевания	78
4.4. Поражение <i>vasa vasorum</i> при аневризмах и расслоениях аорты	84
4.5. Дисфункция лимфатической системы при развитии атеросклероза	88
Список литературы	90
Глава 5. Факторы риска и профилактика в свете гипотезы об атеросклерозе как о микрососудистом заболевании	98
5.1. Общие сведения	98
5.2. Как факторы риска влияют на микроциркуляцию	98

5.3. Как факторы риска влияют на восстановление и регенерацию эндотелия.....	104
5.4. Широко используемые меры профилактики и методы лечения, влияющие на микрососуды	105
Список литературы.....	109
Глава 6. Новые способы воздействия на <i>vasa vasorum</i> для профилактики и лечения атеросклероза	124
6.1. Общие сведения	124
6.2. Профилактика обструкции <i>vasa vasorum</i> , зависимой от нейтрофильных внеклеточных ловушек	124
6.3. Снижение проницаемости новых сосудов <i>vasa vasorum</i>	126
6.4. Подавление дезадаптивного ангиогенеза	128
6.5. Возможности наномедицины для контроля дезадаптивного воспаления и ангиогенеза.....	130
6.6. Воздействие на клеточный метаболизм для поддержания <i>vasa vasorum</i> в состоянии покоя.....	132
6.7. Эпигенетические методы воздействия на дисфункцию микрососудов.....	134
6.8. Воздействие на дисфункцию <i>vasa vasorum</i> с помощью малых некодирующих РНК.....	136
6.9. Лекарственное воздействие на микробиом	137
6.10. Выводы и перспективы.....	138
Список литературы.....	138
Глава 7. Поддержка функции микрососудов.....	147
7.1. Почему важно считать атеросклероз заболеванием микрососудов?	147
7.2. Недостающие фрагменты в головоломке, связанной с сайтспецифичностью.....	148
7.3. Поддержка функции микрососудов для обеспечения регрессии атеросклероза	149
7.4. Факторы образа жизни, поддерживающие нормальное состояние микрососудов сосудистой стенки	151
7.4.1. Сон	152
7.4.2. Вакцинация.....	154
7.4.3. Снижение воздействия загрязняющих воздух веществ	155
7.5. Заключение	156
Список литературы	156
Предметный указатель.....	163

Список сокращений и условных обозначений

- ♣ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
- ♠ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, то есть исключено из официального Регистра лекарственных средств
- вчСРБ — концентрация С-реактивного белка, определяемая с использованием высокочувствительных методов
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИЛ — интерлейкин
- КГНП — клональный гемопоэз с неясным потенциалом
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности
- НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- СРБ — С-реактивный белок
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ФНО α — фактор некроза опухолей- α
- ЭКП — эндотелиальные клетки-предшественницы
- PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase of subtilisin-keksin type 9)
- ТМАО — триметиламина N-оксид
- VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

Глава 1

Введение

1.1. Известное неизвестное об атеросклерозе

«Есть известное известное. Есть вещи, о которых мы знаем, что знаем их. Есть известное неизвестное. Иными словами, есть вещи, о которых мы знаем, что не знаем их. Но есть еще и неизвестное неизвестное. Есть вещи, о которых мы не знаем, что не знаем их» (Donald Rumsfeld, 2002) [1].

Крупные артерии человеческого тела — их еще называют проводящими артериями — можно рассматривать как отдельный орган. Они значительно отличаются от более мелких распределяющих кровь артерий.

1. Крупные артерии проявляют эластические свойства, что позволяет поддерживать достаточное для перфузии органов среднее артериальное давление. Для этого необходимо значительное количество коллагена и эластических волокон, чтобы обеспечить эффект Виндкесселя и уменьшить колебания давления, обусловленные выбросом крови из левого желудочка.
2. В отличие от распределительных артерий, в стенке которых содержится много мышц, крупные артерии имеют собственные сосуды, снабжающие их кровью, включая так называемые сосуды сосудов (*vasa vasorum*) артерий и вен. Эти микрососуды снабжают стенки крупных сосудов кислородом и питательными веществами, обеспечивают поступление крови и ее отведение.
3. В высоковазкуляризированной внешней оболочке крупных артерий находятся также лимфатические микрососуды, участвующие в иммунном ответе и поддерживающие водный баланс в соединительной ткани, одновременно выводящие из стенки сосудов продукты метаболизма.

Атеросклероз — общий термин, которым описывают ряд нарушений, сопровождающихся повышением жесткости или твердости артерий; в некоторых случаях этот процесс сопровождается формированием атером, в других — нет. Термин «атеросклероз» ввел в обиход Феликс Якоб Маршанд (Felix Jacob Marchand) из Лейпцига в 1904 г. [2]. Таким образом, он отделил склеротические изменения, которые встречаются в крупных проводящих артериях, от других форм склероза артерий, которые поражают более мел-

кие распределительные артерии и обычно связаны с хроническими воспалительными заболеваниями (ревматические заболевания, сахарный диабет, почечная недостаточность и некоторые инфекционные заболевания, такие как брюшной тиф). В этой книге мы сосредоточимся на атеросклерозе, самой серьезной и клинически значимой форме склероза артерий.

Атеросклероз характеризуется постепенным формированием бляшек на стенках артерий, что обычно ведет к уменьшению кровотока и может вызывать появление симптомов. Атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга — одна из основных причин смерти, и не только в развитых странах. Согласно прогнозам, вследствие возрастания распространенности атеросклероза к 2030 г. частота смертельных случаев, обусловленных сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, достигнет 22 млн в год [3]. Как ни поразительно, несмотря на десятилетия исследований, патологические механизмы развития атеросклероза все еще неизвестны.

«Проблему зарождения и развития атеросклероза самыми разными способами изучало множество исследователей, но несмотря на все их усилия, удовлетворительного ответа так и не найдено» (William Ophüls, 1921) [4].

«Причины атеросклероза неясны; бесчисленные эмпирические попытки воспроизвести заболевание в экспериментальных условиях успеха не дали» (Winternitz et al., 1938) [5].

«Атеросклероз вызывает интерес уже больше ста лет, и характерные для него морфологические изменения хорошо известны, однако его этиология остается загадкой» (Oscar Creech, 1957) [6].

«В настоящее время не представляется возможным свести всю имеющуюся информацию в единую концепцию, которая объяснит причины и процесс развития атеросклеротических изменений» (John E. French, 1966) [7].

«В большинстве случаев причины атеросклероза все еще неизвестны» (Haus et al., 1990) [8].

«Несмотря на миллионы долларов, потраченные за последние 50 лет на исследование атеросклероза, мало что известно о ранних стадиях атеросклероза у человека» (Nakashima et al., 2008) [9].

«Точная причина атеросклероза неизвестна» (National Institute of Health, по состоянию на 18 сентября 2018 г.) [10].

За время своей профессиональной деятельности ангиологи, рентгенологи и сердечно-сосудистые хирурги видят тысячи изображений артериальной системы у пациентов с атеросклерозом и без него. Внимание кардиологов сосредоточено на коронарных сосудах; ангиологи изучают сосуды, отвечающие за периферическое кровообращение. И те, и другие описывают результаты, полученные с помощью инъекций контрастного вещества, которое позволяет увидеть лишь контуры просвета кровеносных сосудов. Хирурги и

патологи, в отличие от них, имеют возможность рассмотреть просвет сосуда и изучить характеристики стенки сосуда и окружающей его ткани. Лишь недавно методы трехмерной визуализации позволили оценить структуры артериальной стенки *in vivo*, например посредством оптической когерентной томографии или магнитно-резонансной томографии [11].

Технический прогресс в области компьютерной томографии, в том числе значительное снижение лучевой нагрузки, привел к возрастанию количества получаемых изображений, и подробное сравнение левого и правого аорто-подвздошно-бедренных сегментов стало обычно практикой. Изучая такие изображения, полученные при обследовании пациентов с кальцифицирующим атеросклерозом, во многих случаях можно увидеть удивительно **симметричную двустороннюю кальцификацию** (рис. 1.1). При этом на изображениях в **поперечном срезе** кальцинированные области заметно **асимметричны**. Часто поражается меньше половины окружности стенки сосуда — картина, хорошо знакомая по гистологическим поперечным срезам атеросклеротических артерий и по фотографиям в учебных пособиях. В этих случаях на значительной части окружности артериальной стенки атеросклеротических изменений в действительности нет. Второе важное наблюдение можно сделать на основании изображений, полученных при компьютерной томографической ангиографии, а именно: атеросклеротические бляшки в определенном артериальном сегменте распределены неравномерно. Чаще мы видим в основном точечное или фрагментарное распределение кальцификации (рис. 1.1). Кроме того, мы не обнаруживаем кальцификацию ни в висцеральных артериях, ни в глубокой бедренной артерии далее 1–2 см после ее отхождения от общей бедренной артерии. Таким образом, мы наблюдаем симметрию между левыми и правыми подвздошными и бедренными артериями, асимметрию в распределении поражений по окружности стенки сосуда и небольшую симметрию атеросклеротического поражения в определенных сегментах артерий нижних конечностей. Сравнивая степень выраженности атеросклероза во всей артериальной системе, мы видим, что заболевание гораздо сильнее выражено в нижних конечностях, чем в верхних. Также хорошо известно, что в более крупных артериях заболевание выражено гораздо сильнее, чем в мелких сосудах, включая явное снижение степени кальцификации с уменьшением диаметра сосуда.

Эти данные, полученные с помощью компьютерной томографии, подтверждают наблюдения, сделанные во время коронарного шунтирования и хирургической реваскуляризации при заболеваниях периферических сосудов. Результаты схожи: кальцифицирующий стеноз сонной артерии и бифуркация бедренной артерии почти никогда не бывают односторонними; в глубокой бедренной артерии обычно нет атеросклероза.

Кроме того, при операциях по аортокоронарному шунтированию было замечено, что выраженность атеросклероза по окружности сосуда может сильно различаться. Артерия, на которой сделан разрез, часто имеет тон-

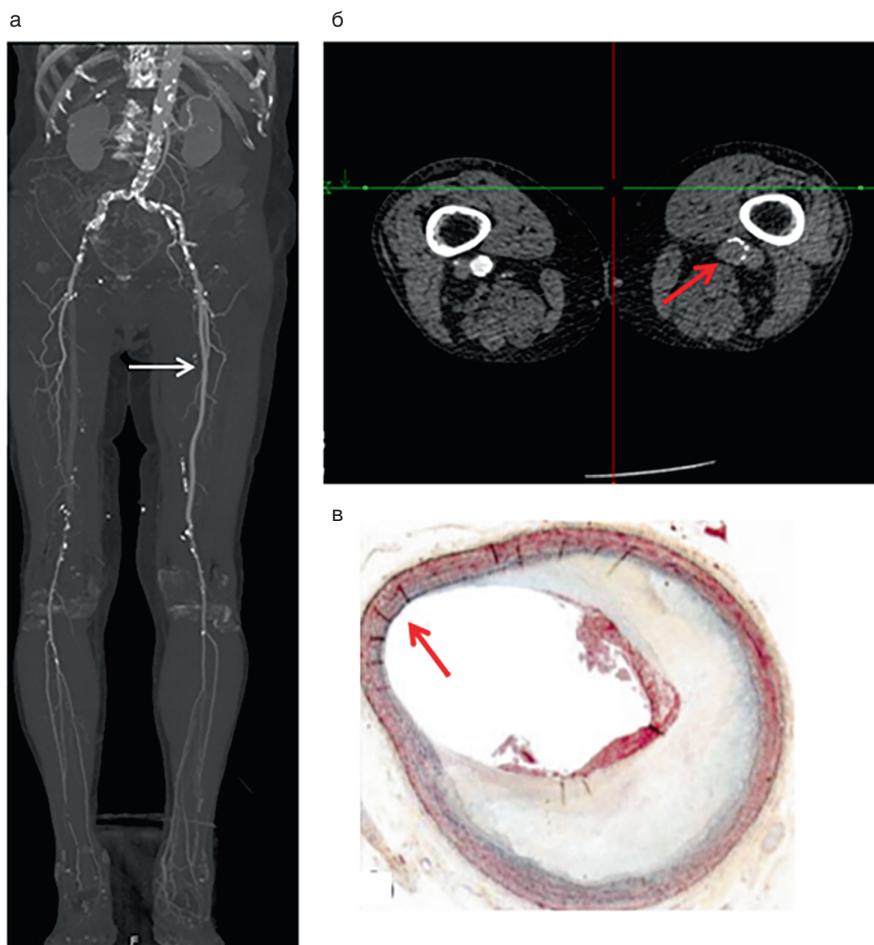


Рис. 1.1. Симметрия и асимметрия развития атеросклеротических бляшек у человека: а — кальцификация артерии на изображении, полученном методом проекции максимальной интенсивности при периферической компьютерной томографической ангиографии. Видна заметная вертикальная симметрия кальцификации. Обе поверхностные бедренные артерии окклюзированы, на левой ноге присутствует обходной анастомоз от бедренной кости к подколенной артерии (белая стрелка); б — компьютерная томограмма в осевой проекции через середину поверхностной бедренной артерии. Видно асимметричное распределение кальцификации бляшек (красная стрелка); в — гистологический срез коронарной артерии с тромбом, перекрывающим интактную эксцентрическую бляшку. Непораженная область стенки сосуда показана красной стрелкой. Изображение (в) воспроизведено из [12]

кую переднюю стенку и значительно более толстую, выступающую в просвет сосуда заднюю стенку. Также каждому кардиохирургу хорошо известно, что **грудная артерия, за очень редким исключением, не поражается атеросклерозом.** То же относится к интрамуральным участкам коронарных артерий, в которых никогда нет атеросклеротических изменений, даже у пациентов

с очень обширными кальцифицированными и некальцифицированными атеросклеротическими бляшками в сегментах коронарных артерий проксимальнее и дистальнее интрамурального участка. Эти рентгенологические, хирургические и патологоанатомические данные не новы. Они отражают фундаментальные черты патогенеза атеросклероза и идут вразрез с догмой о том, что атеросклероз — генерализованное заболевание.

Представления о механизмах развития атеросклероза прошли несколько интересных этапов. Исторические, современные, когда-то опровергнутые и вновь переосмысленные гипотезы патогенеза атеросклероза демонстрируют неопределенность научных представлений о процессе возникновения и развития этого заболевания. Еще до того, как были идентифицированы факторы риска, была сформулирована липидная гипотеза, предполагающая наличие связи между уровнем холестерина в крови и атеросклерозом. Эксперименты Н.Н. Аничкова по добавлению холестерина в рацион кроликов [13] были первыми, в которых была показана связь пищевых жиров с этим заболеванием. Эта идея получила развитие позднее, в 1950-х годах, однако недавно ее подвергли критическому пересмотру [14, 15]. В доантибиотиковую эпоху излюбленной гипотезой стала инфекционная теория атеросклероза [16–20], о которой вновь вспомнили в 1980-х годах [21]; однако ее популярность сошла на нет после неудачных исследований по лечению атеросклероза антибиотиками.

В конце XIX в. группа патологов из Гейдельбергского университета активно изучала работу сосудов, механику кровотока и их влияние на утолщение артериальной стенки [22]. Их теория напряжения сдвига как фактора, запускающего развитие атеросклероза, претерпела метаморфозу от «слишком много — плохо» (с 1980-х до конца 1990-х годов) [23–25] до «слишком мало — плохо» (с 2000 г. и до сегодняшнего дня) [26–28]. Наконец, воспалительный характер атеросклеротических бляшек обнаружил в середине XIX в. Рудольф Вирхов, который заявил: «В некоторых особенно тяжелых случаях размягчение проявляется даже в артериях не как следствие отложения жира (в форме бляшки), но как прямое следствие воспаления» [29]. Воспалительная гипотеза развития атеросклероза отошла на задний план в «золотой период» гипотезы о влиянии диеты на сердце, но в последние годы обрела вторую жизнь как ведущий механизм прогрессирования заболевания.

Говоря об атеросклерозе, мы считаем необходимым развенчать два важных заблуждения. Во-первых, **атеросклерозом в действительности страдают не только люди**, но и многие виды животных — травоядные, всеядные и хищники [30, 31]. Каков тогда смысл таких факторов риска, как ожирение, отсутствие физической активности и высокое содержание насыщенных жиров в рационе? Во-вторых, вопреки популярным представлениям, атеросклероз — древнее заболевание; выраженный атеросклероз был обнаружен у многих мумий [32–34]. Так, в исследовании HORUS были обна-

ружены признаки атеросклероза у египетских и перуанских мумий, мумий народов пуэбло на юго-западе США и алеутов; все они представляют самые различные временные периоды, географические регионы и типы питания. Заболевание было обнаружено у 37% всех мумий, средний возраст которых составлял 37 лет. Наличие атеросклероза у животных и у древних мумий оспаривает представление о том, что атеросклероз — заболевание, неразрывно связанное с современным образом жизни, определенной диетой или просто пожилым возрастом.

В большинстве справочников и других источников медицинской информации вместо описания патофизиологии развития атеросклероза под заголовком «Патогенез атеросклероза» просто перечислены хорошо известные факторы риска. Но разве можно утверждать, что факторы риска на самом деле служат причиной атеросклероза? Это всего лишь одна из гипотез. Все авторы имеют убедительные с их точки зрения данные, полученные либо в результате клинических наблюдений, либо в результате экспериментов, на основе которых представляют медицинскому сообществу свои гипотезы. Однако никто из них не пытался провести корреляцию между своими концепциями и данными по местной и региональной выраженности заболевания у человека. Все эти системные факторы риска должны влиять на артерии одинаковым образом — на артерии рук и ног, на мелкие и крупные артерии, на разветвленные и проводящие артерии, на грудную артерию и на левую переднюю нисходящую артерию, а также на артерии молодых людей и людей старческого возраста. Но это не так. На фоне этих идентичных системных рисков заболевания в пораженных и не пораженных атеросклерозом участках артерий известны **определенные анатомические области артериальной системы с выраженными и опасными атеросклеротическими изменениями** (в англоязычной литературе их называют *widow makers*), в то время как другие области артериальной системы никогда не поражаются атеросклерозом. Эта воспроизводящаяся клинико-патологическая картина вызывает критические вопросы о патогенезе атеросклероза.

- Каковы локальные факторы, защищающие определенные части артерий от атеросклероза на фоне системного влияния факторов риска?
- Каковы локальные факторы, способствующие развитию атеросклероза в определенных частях артериальной системы?

В этой книге предложен единый унифицированный механизм развития заболевания, который учитывает описанные выше наблюдения, а также объясняет, почему хорошо известные факторы риска действительно повышают риск атеросклероза у отдельных людей. Этот патофизиологический механизм работает не только при формировании обструктивных атером, но и при формировании аневризм, а также при расслоениях аорты и периферических артерий. Если смотреть на атеросклероз через призму предлагаемого нами механизма, можно увидеть новые возможности профилактики и лечения этого заболевания.