

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.8-07

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ю.Д. ГУБАРЕВ¹
О.А. ЕФРЕМОВА¹
Н.И. ОБОЛОНКОВА¹
А.И. МЕЛЬНИЧУК²

¹ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

² *МУЗ «Городская больница № 2», г. Белгород*

e-mail: gubarev@bsu.edu.ru

Важную роль в развитии атеросклероза играет иммунная, свертывающая, противосвертывающая системы и их взаимосвязь, недопонимание которой в значительной мере снижает эффективность терапии, в том числе и ишемических инсультов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, атеросклероз, инфекционная, иммунная, нейрогенные теории; свертывающая и противосвертывающая системы.

Трудно переоценить проблему острой сосудистой патологии головного мозга не только в России, но и во всём мире. Инсульт занимает второе место в мире по смертности и первое по инвалидизации, а атеросклероз сосудов головного мозга является одной из важных его причин. Ежегодно 15 миллионов людей на планете переносят инсульт, 5 миллионов из них умирает, 5 миллионов остаются инвалидами, требующими помощи своих близких. В развитых странах до 5% бюджета всего здравоохранения идет на помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Особую тревогу вызывает высокий показатель цереброваскулярных заболеваний. В Белгородской области он составляет 5 792,7 на 100 000 населения; частота инсульта – 3,42 на 1000 населения; смертность при инсульте составляет 1,62 на 1000 населения, что выше общероссийских показателей (0,62–1,28 на 1000 населения). В течение первого года погибают 48% больных, перенесших инсульт; 86% пациентов становятся инвалидами первой и второй группы. Таким образом, ежедневно у 11 человек в области происходит инсульт, из них 4 человека умирают, 6 становятся инвалидами. Показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в России - один из самых высоких в мире без тенденции к его снижению. По статистике 25% молодежи в возрасте 18-20 лет находятся в группе риска, а пятая часть людей в возрасте 25-30 лет уже имеет признаки атеросклероза [4, 7, 9].

Целью исследования явились, с одной стороны, некоторые очень интересные моменты при изучении патогенетических механизмов в развитии атеросклероза и связь его с инфекционной, иммунной, нейрогенной, свертывающей, противосвертывающей и витаминной теориями. С другой стороны, правильное понимание всех сложных патогенетических процессов в развитии атеросклероза, поможет в конечном итоге повысить эффективность терапии инсультов.

Установлено, что наличие в организме инфекционного воспаления ускоряет развитие атеросклероза сосудов, однако блокирование некоторых рецепторов в клетках сосудистой стенки тормозит этот процесс.



Учёными из США (Adam E. Mullick с соавторами) проведено экспериментальное исследование, целью которого было установление механизмов воздействия бактериального воспалительного процесса на интенсивность формирования атеросклероза сосудов.

Проведенные исследования показали, что наличие в организме очага хронического воспаления бактериального характера вызывает особые изменения в клетках внутренней поверхности сосудов, причём эти изменения имеют стойкий и прогрессивный характер, обуславливая необратимое развитие атеросклероза.

А.Н. Климов в 1988 г. выделил из плазмы крови больных ишемической болезнью сердца иммунный комплекс липопротеид-антитело, антигеном этого комплекса является липопротеид, подвергнувшийся модификации, что стало причиной образования антител к нему (как к патогенному, чужеродному агенту) и привело к возникновению аутоиммунной ситуации. Данный аутоиммунный комплекс: модифицированный липопротеид + антитело – является атерогенной частицей, так как при столкновении с макрофагами в сосудистой стенке не происходит уничтожения или инактивации его, а наоборот, происходит трансформация макрофагальной клетки в «пенистую», с отложением и накоплением в ней холестерина. В дальнейшем, как известно, пенистые клетки превращаются в атеросклеротические бляшки [6, 8, 9, 20].

Ключевой системой иммунитета, ответственной за возникновение такой ситуации, являются тимусзависимые лимфоциты, важной функцией которых представляется способность реагировать на клеточные аномалии в органах и тканях (в данном случае - в интимае сосудов). Исследования, однако, показали, что в этих ситуациях отмечали значительные отклонения в системе вилочковой железы и Т-лимфоцитах как функционального, так и морфологического характера. В-лимфоциты также участвуют в ответе на появление модифицированных липопротеидов. Были найдены антитела в виде иммуноглобулинов (Ig A, Ig G, Ig M), которые образовывались на комплекс модифицированный липопротеид-антитело, что отражает реакцию со стороны иммунитета, то есть попытку предотвратить или заблокировать аутоиммунный процесс. Таким образом, участие макрофагов, Т и В-лимфоцитов (а также клеток-киллеров) в процессах, происходящих в интимае сосудов при появлении там модифицированных липопротеидов, свидетельствует, что иммунная система задействовала все звенья иммунитета для предотвращения дальнейшего каскада патологических реакций, приводящих в конечном итоге к развитию атеросклероза [6, 8, 10, 11, 14, 15]. Почему же, несмотря на усилия организма в борьбе с нарушениями, происходящими в сосудистой стенке, часто они все же прогрессируют, приводя к финальной стадии - возникновению атеросклероза?

Это связано с различными факторами: стрессы, сопутствующие заболевания, курение, авитаминоз, неправильный образ жизни, а также продолжающиеся нарушения питания – всё это приводит к снижению иммунологической защиты организма в целом, а значит усиливает все патогенные звенья, приводящие к развитию атеросклероза [21].

Если отрицательные эмоциональные состояния часто повторяются или суммируются, то это запускает ряд патологических реакций, цепной характер которых предрасполагает к развитию атеросклероза. Кратко это можно описать так: при длительном стрессе в результате липолиза создается избыток триглицеридов, жирных кислот и холестерина в крови (все они предназначены для энергетических трат). Но при отсутствии мышечной активности эти метаболические приготовления в организме не реализуются, следовательно, сохраняется гиперхолестеринемия. Постоянно вновь образующиеся катехоламины вызывают изменения в системе гипофиз - кора надпочечников, приводящие к ослаблению глюкокортикоидной функции надпочечников и усилению минералокортикоидной функции, что через изменения минерального обмена усугубляет отрицательное воздействие на сосудистую стенку. Это в конечном итоге приводит к повышению артериального давления, сужению артерий внутренних органов, гипоксии сосудистой стенки, способствующие развитию в ней дистрофических изменений и нарушению сосудистой проницаемости. Все вышеперечисленные функциональные и метаболические изменения в артериях являются в последующем основой для отложения в них холестерина и развития атеросклероза. С возрастом в сосудистой стенке снижается активность многих обменных процессов: в частности, уменьшаются потребность в кислороде (несмотря на достаточный его приток) и образование АТФ, падает синтез белков и мукополисахаридов. По мере старения сосудистой стенки в ней увеличивается содержание

сульфатированных мукополисахаридов, которые облегчают диффузию липопротеидов и холестерина через интиму, стимулируют отложение в стенке сосуда фибрина, являющегося лучшим материалом для миграции и пролиферации фибробластов. Комплексы мукополисахаридов с липопротеидами, и особенно с фибриногеном, играют важную роль в развитии как возрастных, так и атеросклеротических процессов в артериальной системе [2, 4, 16].

Одна из гипотез, выдвинутая Valo, рассматривает атеросклеротический процесс, начинающийся с нарушений кислотно-щелочного равновесия, в результате чего может происходить распад эластических элементов интимы (отчасти под влиянием эластазы).

Отдельно остановимся на изменениях в системе свертывания крови при атеросклерозе. Отмечено, что значительные сдвиги в системе коагуляции при атеросклерозе изменяют регуляторные механизмы в свертывающей и антисвертывающей системах крови в возрасте после 50-60 лет. В этот период происходит целый ряд изменений в гистологическом строении сосудов и паренхиматозных органов, в частности в печени, что ведет к изменению не только трофики, но и продукции факторов свертывающей и антисвертывающей систем. Так, физиологической особенностью системы гемокоагуляции в пожилом и старческом возрасте является повышение концентрации фибриногена, тромбина, проакцелерина, проконвертина, антигемофилического глобулина, способствующих усилению свертываемости крови. Наряду с этим значительно снижается концентрация антитромбинов II и III. Доказано, что причина гиперпродукции фибриногена и антигемофилического глобулина - активация систем ДНК и РНК паренхимы печени и клеток ретикулоэндотелиальной системы, вызывающих нарушение биосинтетической функции печени.

Депрессия противосвертывающей системы (ослабление активности гепарина и фибринолизина) отмечается рядом авторов, как при экспериментальном атеросклерозе, так и у больных в клинических условиях. Гепарин поддерживает динамическое равновесие, как в свертывающей системе крови, так и в обменно-трофических процессах. При атеросклерозе происходит поломка многих коррелятивных связей, что обусловлено не только уменьшением продукции гепарина, но и повышенным его расщеплением ферментом гепариназой.

Как известно, гепариназа образуется в печени, функция которой при атеросклерозе значительно нарушается. Уменьшение при атеросклерозе количества свободного гепарина - одного из мощных физиологических антикоагулянтов - не только способствует гиперкоагуляции, но и, безусловно, неблагоприятно сказывается на ферментно-трофических процессах в самой сосудистой стенке.

L. Harker с соавторами предполагают следующий механизм атеросклеротических нарушений: уже через 10 минут после повреждения эндотелиальных клеток начинается процесс агрегации и прилипания тромбоцитов. У животных с гиперхолестеринемией в местах повреждения наблюдаются значительные вне- и внутриклеточные накопления не только липидов, но и активация пролиферации мышечных гладких клеток, которые в дальнейшем и приводят к развитию типичных атеросклеротических изменений. То есть причины, изменяющие свертывающую и антисвертывающую системы крови, многообразны.

Хочется отметить и роль витаминной недостаточности (особенно никотиновая, аскорбиновой кислоты и витаминов группы В), также благоприятствующей возникновению атеросклероза. Многочисленные исследования показали, что нарушение витаминного обмена как фактора, увеличивающего предпосылки к атерогенным изменениям, играет далеко не последнюю роль. Во многих работах было показано, что аскорбиновая кислота, например, угнетает биосинтез холестерина, уменьшает его накопление в стенках сосудов, способствует нормализации обмена холестерина, трансформации его в желчные кислоты с последующим выведением из организма.

Литература

1. Аббасова, С.Г. Система Fas-FasL в норме и при патологии / С.Г. Аббасова, В.М. Липкин, // Вопросы биол. мед. и фарм. химии 1999, №3, С.3-16.
2. Mark P. Mattson, Nature Reviews Molecular Cell Biology 1, 2000, P.120-130.



3. Айвазян, В.А. Компоненты системы комплемента С3 и фактор В в крови больных с острым ишемическим инсультом / В.А. Айвазян, В.С. Бояджан // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2005, вып. 15 – С.57-60.
4. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2 т. – Т. 1 / Под ред. Н. Н. Яхно. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. С.744.
5. Болдырев, А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы / А.А. Болдырев // Природа, №7. – 2005. С.22-27.
6. Бояджан, А.С. Динамика активации комплемента при остром ишемическом инсульте./А.С. Бояджан, Р.Б. Сим / Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 4. – С.221-224.
7. Верещагин, Н. В., Пирадов, М. А. Инсульт: оценка проблемы / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов// Неврологический журнал . – 1999. –Т. 3, №5. – С.4-7.
8. Герасимова, М.М. Динамика титра аутоантител к основному белку миелина в сыворотке крови больных, перенесших церебральный инсульт / М.М. Герасимова, А.В. Евдокимов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2007, вып. 20. – С.43-45.
9. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России. / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2003, вып. 8 – С.4-10.
10. Жданов, Г.Н. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Неврологический журнал . – 2005. – Т. 10, №1. – С.19-21.
11. Жданов, Г. Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-10 в сыворотке крови больных / Г.Н. Жданов// Иммунология. – 2006, Т. 27, № 1. – С.26-27.
12. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. / Под ред. Суслиной З.А., Пирадова М.А.. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С.288: ил.
13. Мартынова, Г.И. Клинико-иммунологические сопоставления при хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза / Г.И. Мартынова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2001, вып. 2 – С.40-44.
14. Состояние иммунной системы у больных с острым инсультом / Н.М. Ребенко, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2005, вып. 14. – С.46-49.
15. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии./ В.И. Скворцова,[и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. 2001, вып. 1. – С.46-54.
16. Харченко, Е.П. Пластичность и регенерация мозга / Е.П. Харченко, М.Н. Клименко // Неврологический журнал. – 2006. Т. 11. № 6. – С.37-46.
17. Харченко, Е. П. Иммунное узнавание и иммунная привилегия / Е. П. Харченко / Иммунология. – 2008, Т. 28, № 2. – С.118-124.
18. Шуковский, Н.В. Состояние лизосомального аппарата лейкоцитов цельной крови и популяции лимфоцитов у больных с цереброваскулярной патологией по данным проточной цитометрии./ Н.В. Шуковский, И.И. Шеломов // Иммунология. – 2006, Т. 27, № 2. – С.112-114.
19. Ярилин, А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А.А. Ярилин // Иммунология 1996, т. 6, С.10-23.
20. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997, Т. 18, № 5. – С.7-14.
21. Яхно, Н.Н. Инсульт как медико-социальная проблема./ Н.Н. Яхно, Б.С. Виленский // Русский медицинский журнал. – 2005, № 13 – С.12.

ISCHEMIC STROKE AND ISSUES OF ATHEROSCLEROSIS PATHOGENESIS

**Y.D. GUBAREV¹, O.A. EFREMOVA¹
N.I. OBOLONKOVA¹
A.I. MELNICHUK²**

¹⁾ *Belgorod National
Research University*

²⁾ *Municipal City Hospital №2,
Belgorod*

e-mail: gubarev@bsu.edu.ru

The important role in development of an atherosclerosis play immune, coagulation and anticoagulation systems and their interrelations, which is significant for treatment efficiency, including ischemic stroke therapy.

Key words: ischemic insults, atherosclerosis, infectious and immune theories.