

Атеросклероз (патофизиология).

- атеросклероз - самая частая патология в экономически развитых странах и в совокупности с его последствиями уносит гораздо больше жизней, чем какое-либо другое заболевание.

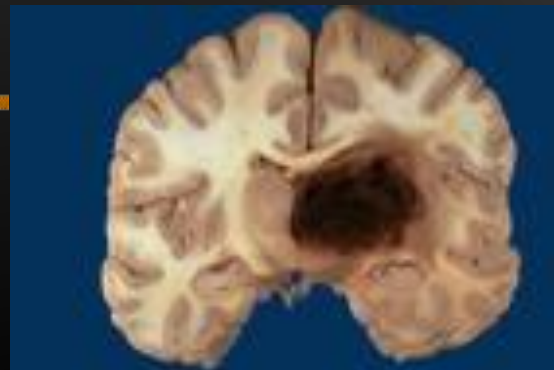


Последствия атеросклероза

- ИБС



инфаркт миокарда



инсульт

гангрена



Поражения
кишечника

Определение термина

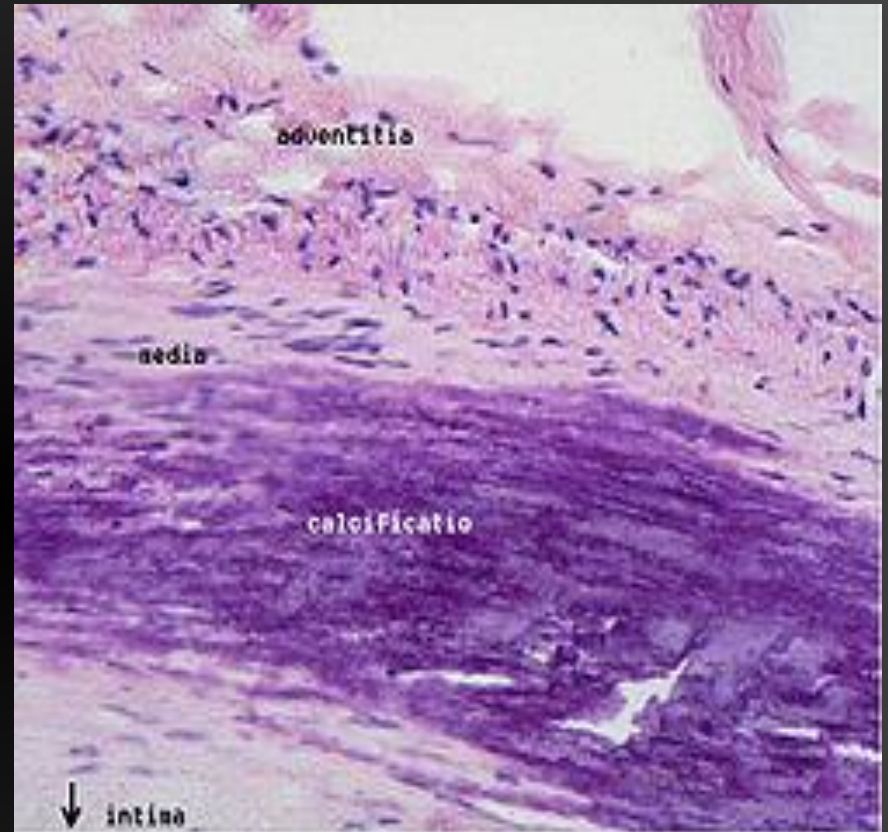
Термины атерома и атеросклероз происходят от греческих слов *athere* – кашлица, *oma* – масса, *sklerosis* – твердый.

Атеросклероз – это

- прогрессирующее поражение крупных артерий эластического и мышечно-эластического типа, характеризуется накоплением в определенных участках стенки артерии липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток, появлением макрофагов, образованием большого матрикса соединительной ткани.

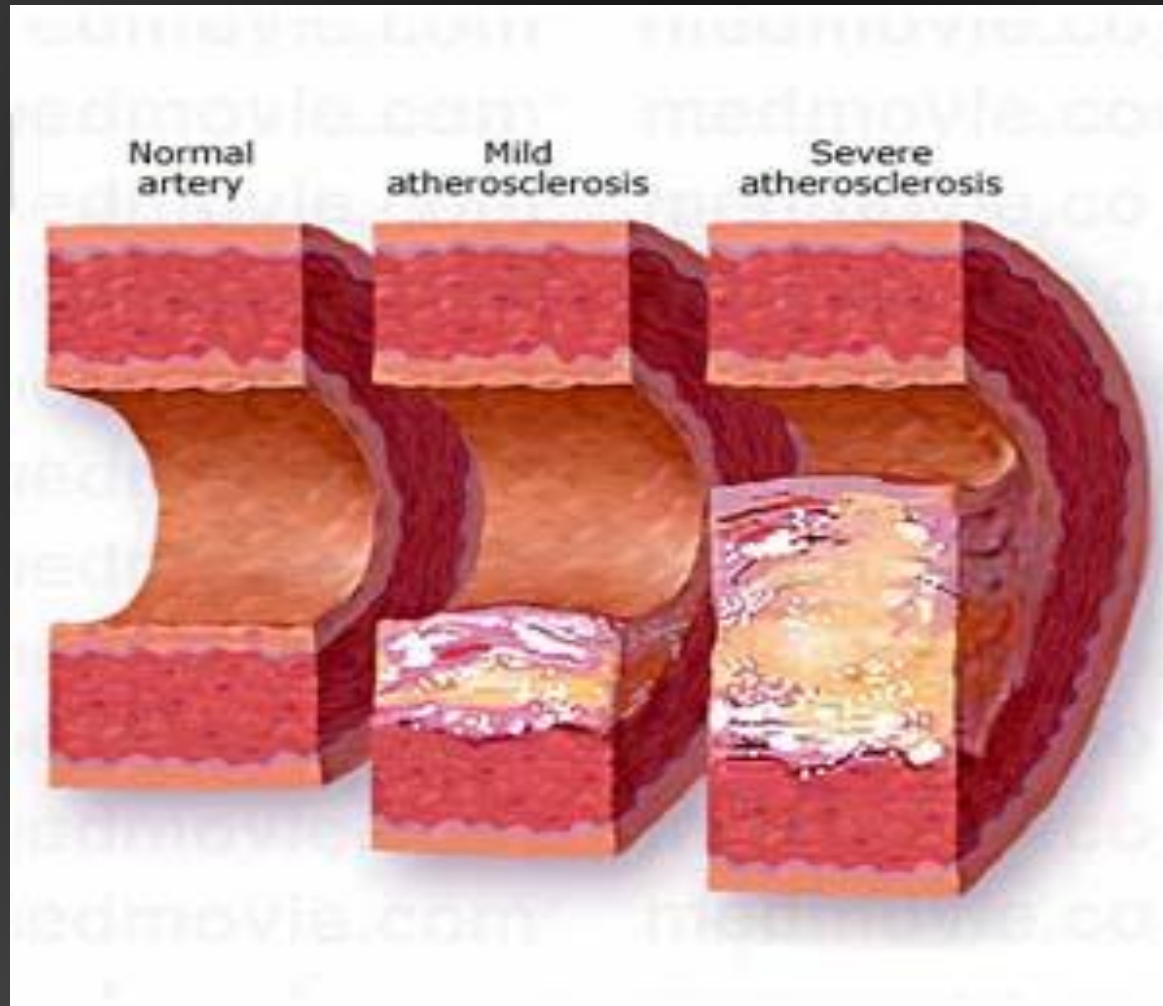


Атеросклеротическое поражение аорты



Кальцификация стенки сосуда

Формирование атеромы



Теории атеросклероза



В 1852 г. К. Рокитанский впервые высказывает предположение о важной роли в развитии бляшек пристеночных тромбов и повторного тромбоза.



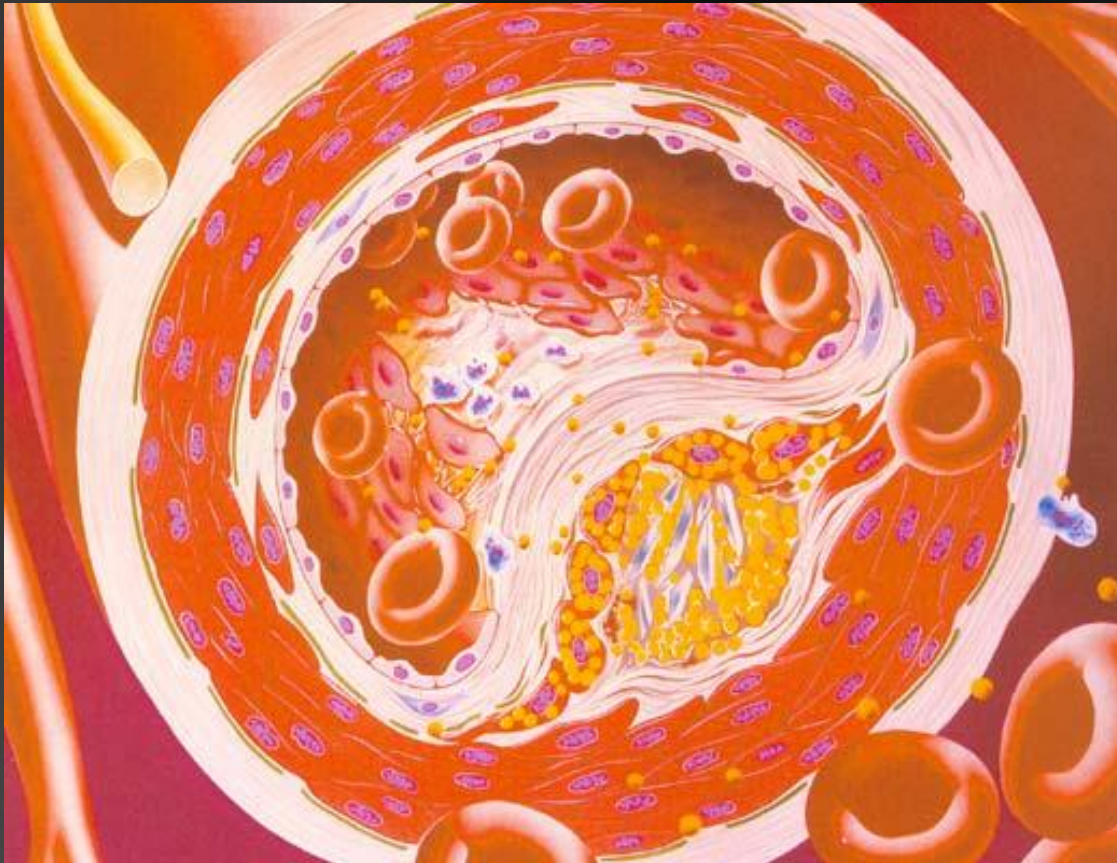
В 1856 г. Р.Вирхов –
выдвигает гипотезу о роли
очаговой клеточной
пролиферации в ответ на
плазматическое
пропитывание сосудистой
стенки с последующим
фиброзом и жировой
дегенерацией.



Аничков Н.Н.

В 1912 году академик Н.Н. Аничков и его сотрудники в Петербурге и С.С.Халатов в Москве показали, что накопление холестерина в организме животных приводит к образованию атеросклеротических бляшек в аорте и других артериях

В настоящее время принята гипотеза, что основа заболевания - окислительная модификация липопротеинов и накопление их в стенке сосудов с развитием воспалительного ответа на повреждение эндотелия.



Атерома

Атеросклеротические бляшки неоднородны по своему составу

- могут содержать различное количество липидов (холестерина или эфиров холестерина).
 - Это отличие может быть обусловлено их локализацией и факторами риска развития атеросклероза.
-

У курильщиков

- бляшки содержат мало липидов и локализуются преимущественно в наружной бедренной артерии



При гиперхолестеринемии

- бляшки богаты липидами и наиболее часто образуются в коронарных артериях

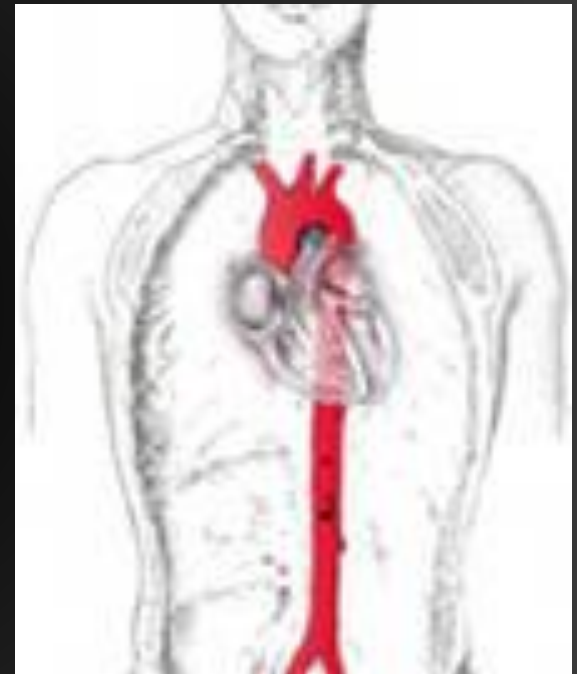


Фиброзные бляшки

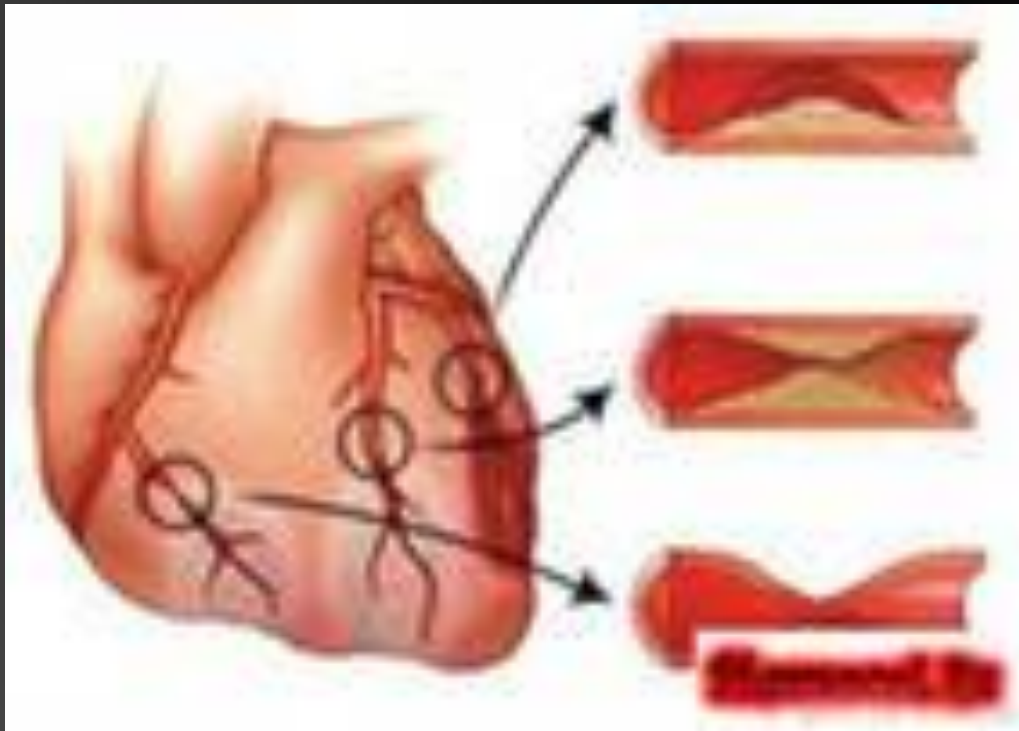
- содержат большое количество гладкомышечных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов и соединительную ткань.
-

Места образования атером

- Аорта в большей степени поражается в брюшном отделе и местах отхождения крупных артерий



Коронарные артерии –
преимущественно на
протяжении 6 см от их устья.



При гипертензии

- атеросклеротические бляшки чаще локализуются в сонных, базилярных и мозговых артериях.



Факторы риска.

- Имеет значение возраст, пол и семейная предрасположенность. Среди прочих факторов основными являются: гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, воздействие различных стрессоров, гиподинамия, тучностью и др..

атеросклероза

- Атеросклероз широко распространен среди населения экономически развитых стран Европы и Северной Америки, в которых связанная с ним патология (ИБС, цереброваскулярные заболевания и др....) вышла на первое место среди причин смертности.

Во второй половине 20 века

- атеросклероз приобрел характер эпидемии – стал быстро распространяться в географические зоны, в которых раньше не наблюдался – Японию, Китай, некоторые африканские страны. Однако, смертность от атеросклероза в различных странах подвержена различным колебаниям (в Финляндии в 10 раз выше, чем в Японии)

Патогенез

- В настоящее время принята гипотеза, что основа заболевания - окислительная модификация липопротеинов и накопление их в стенке сосудов с развитием воспалительного ответа на повреждение эндотелия.

В крови - три основных класса ЛИПИДОВ

- Холестерин и его эфиры
- Триглицериды
- Фосфолипиды

Наибольшее значение в атеросклерозе
имеют Холестерин и Триглицериды

Лipopпpотеины - транспортируют липиды

■ Выделяют 4 класса липопpотеинов

 Хиломикpоны

 ЛПОНП

 ЛПНП

 ЛВП

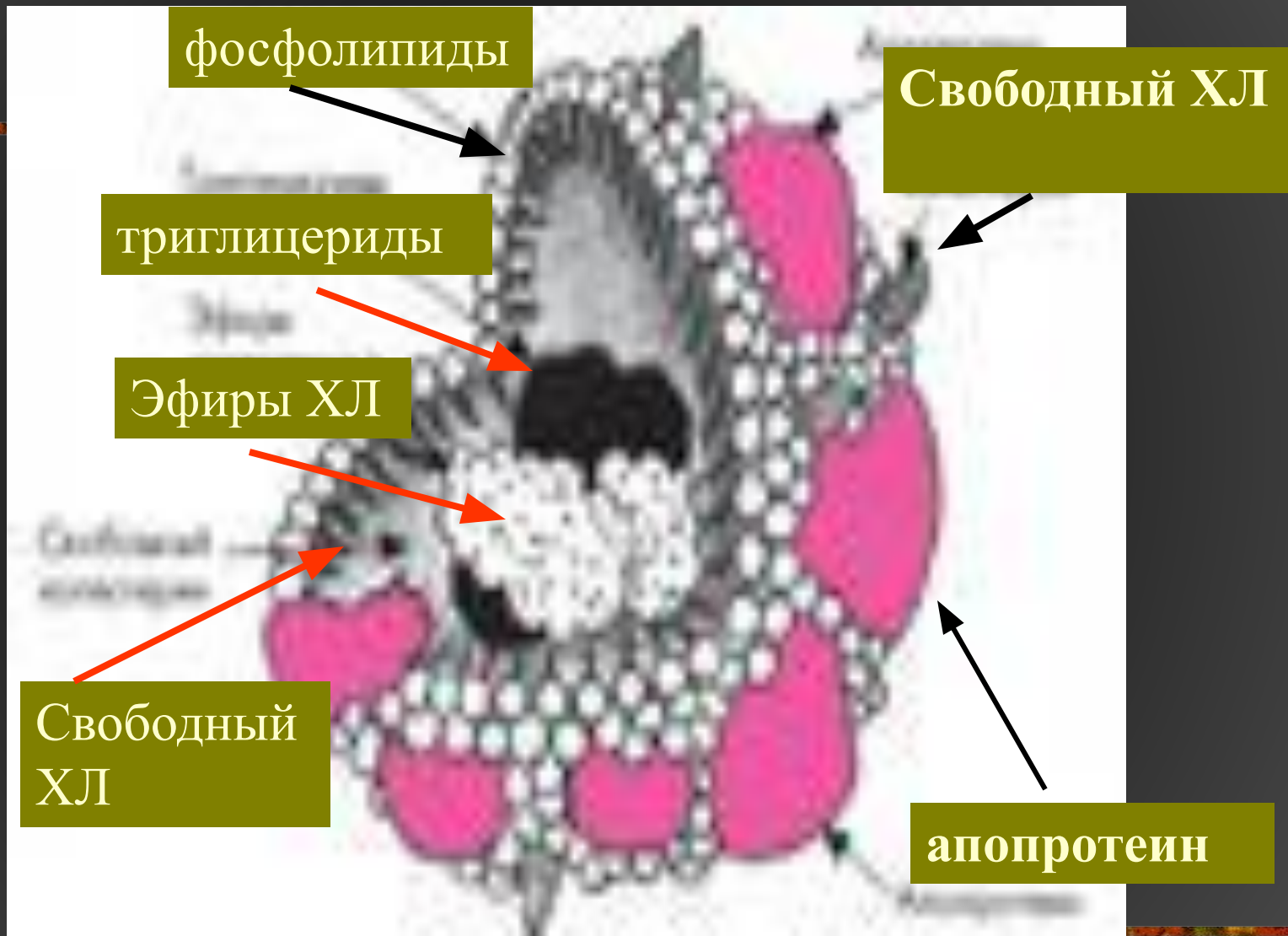
Основная функция ЛП- обеспечение клеток ХС (клеточные мембраны, синтез желчных кислот, гормонов и др.)

Липопротеины - сферические структуры

Ядро - соединения
холестерина, эфиров
холестерина и
триглицеридов жирных
кислот

Оболочка - молекулы
фосфолипидов,
неэстерифицированный
холестерин, белки -
апопротеины





фосфолипиды

Свободный ХЛ

триглицериды

Эфиры ХЛ

Свободный ХЛ

апопротеин

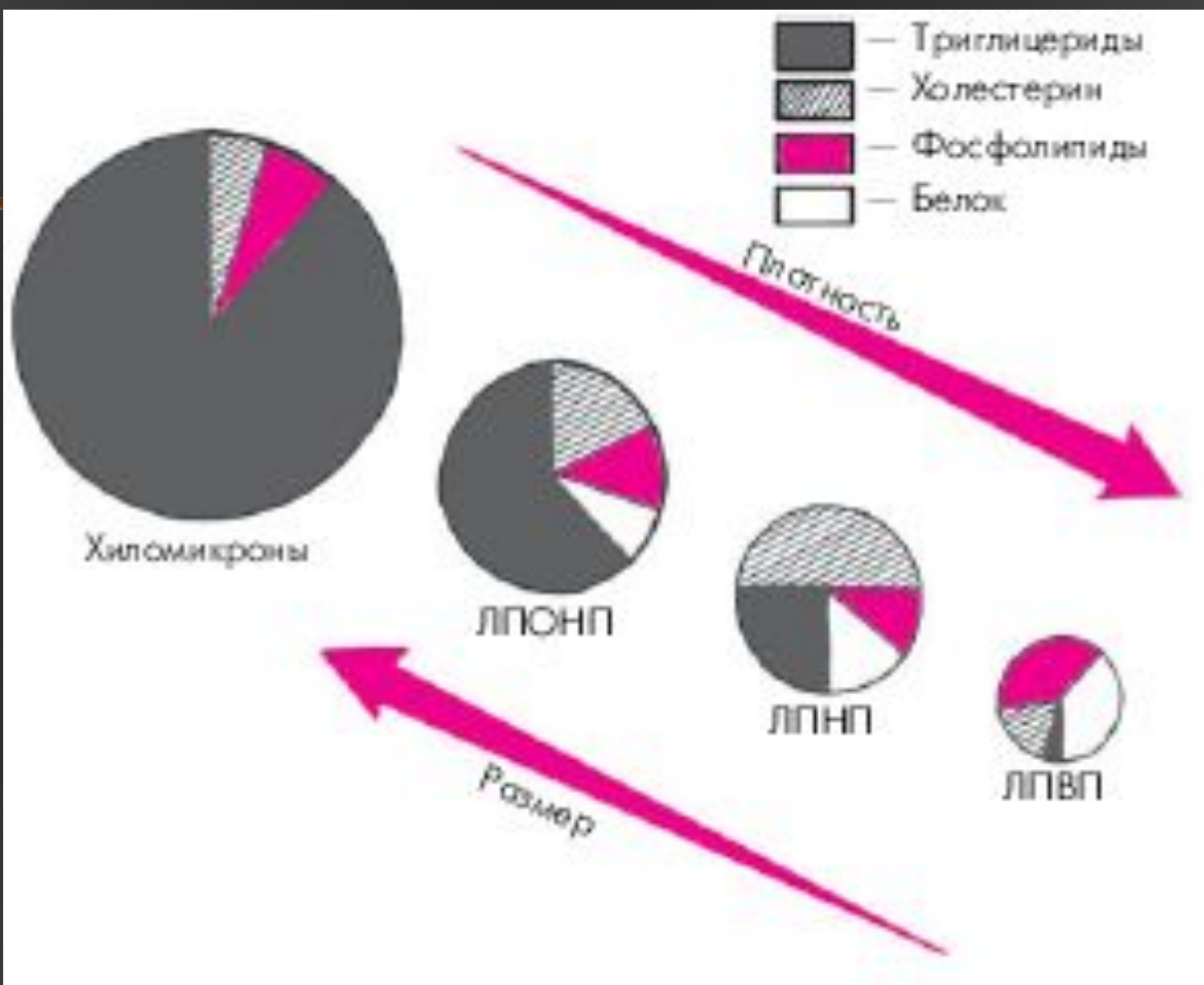
Сейчас известно 5 классов апопротеинов – А, В, С, Д, Е.

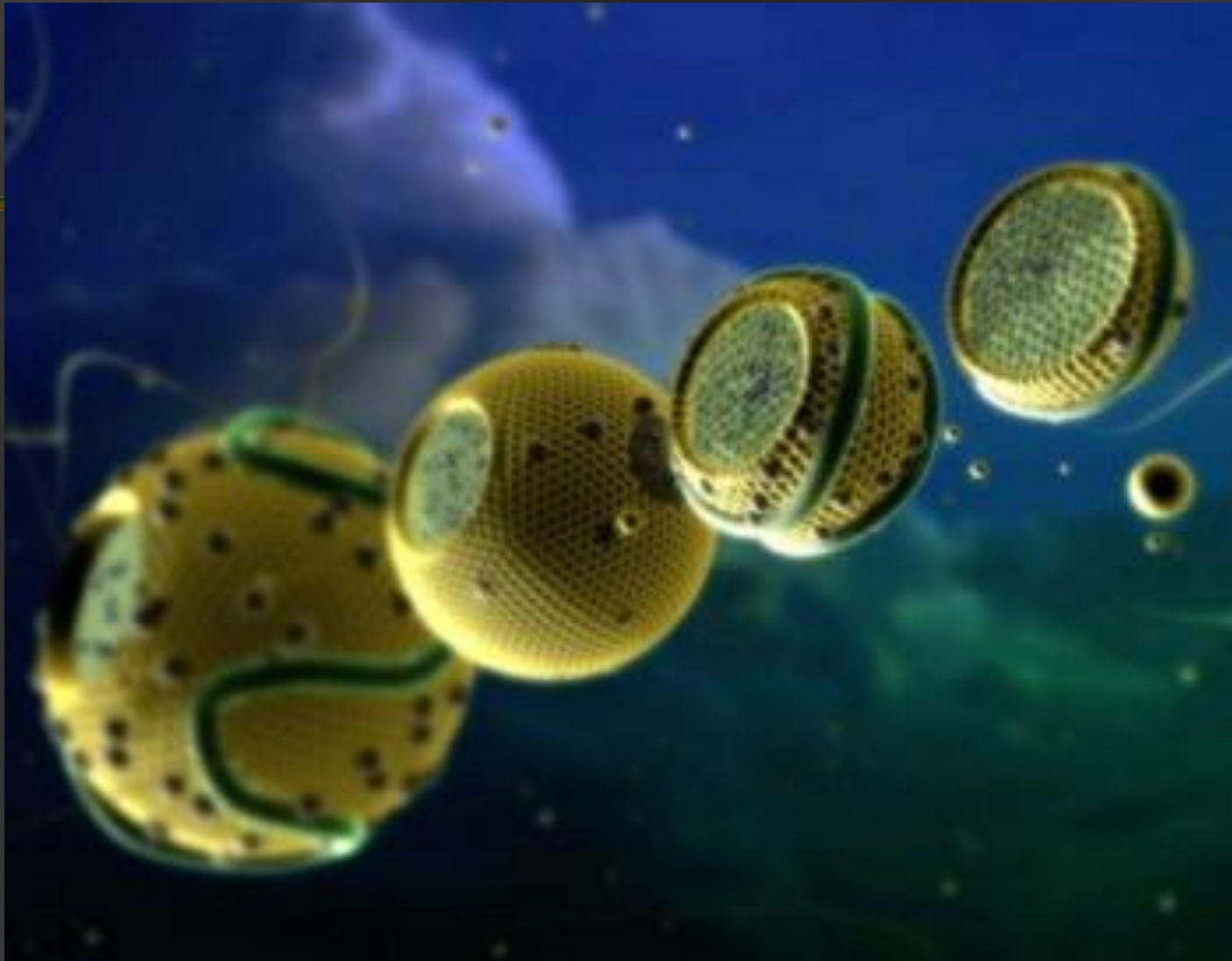
- функции апопротеинов:
 - способствуют растворению ЭХС и ТГ
 - регулируют реакции липидов с ферментами
 - связывают липопротеины с клеточными рецепторами
 - определяют функциональные свойства ЛП



Запомните!

- 1. Чем выше содержание белка в ЛП и ниже содержание триглицеридов, тем меньше размер частиц ЛП и выше их плотность.
- 2. Основной транспортной формой триглицеридов являются хиломикроны и ЛПОНП, холестерина — ЛПНП, а фосфолипидов — ЛПВП.





ЛП в порядке убывания

Хиломикроны

- **ХМ осуществляют транспорт экзогенных липидов (ТГ и ХС) из тонкого кишечника к тканям – скелетная мускулатура, миокард, жировая ткань, где используются в качестве энергетического субстрата**
- **Апопротеины – А, В, С**

ЛПОНП – главная транспортная форма эндогенных ТГ, синтезируемых в печени

- синтезируются в печени
- состоят из 60% ТГ, 18% фосфолипидов, 19% ХС. Апопротеины: С и В.

Метаболизм ЛПОНП, ХМ



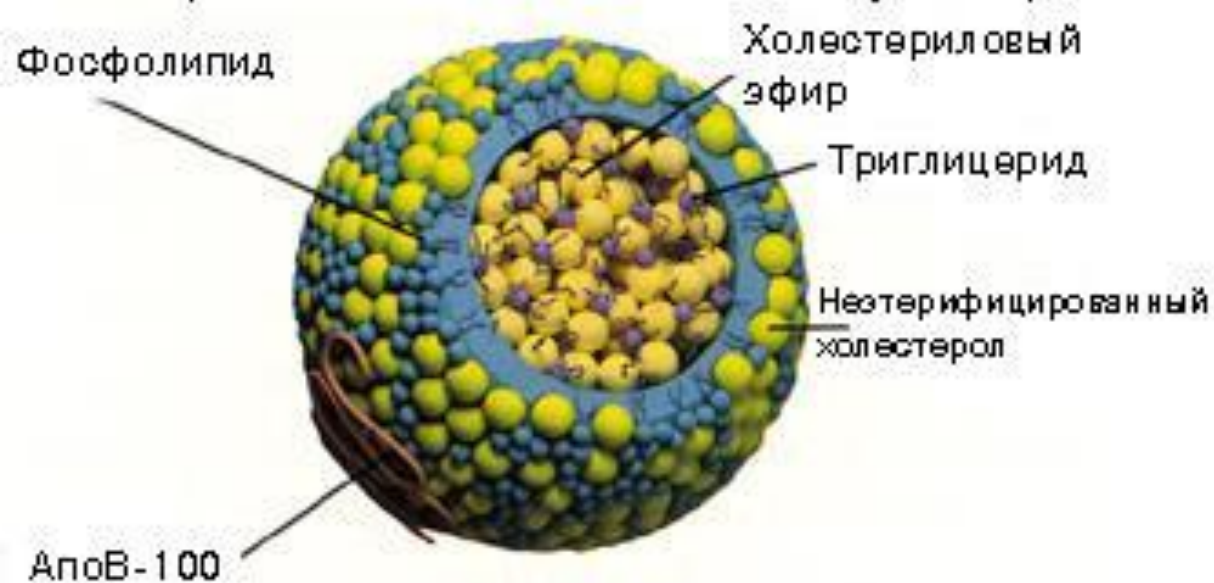
Остатки ЛПОНП превращаются в ЛППП, ЛПНП и удаляются из кровотока

Метаболизм ХМ, ЛПОНП



Остатки ХМ, ЛПОНП превращаются в ЛПВП и ЛПНП

Лipoppoтeины нeзкoй плoтнoсти (ЛПНП)



являются основной транспортной формой ХС.
Содержат максимальное количество ХС (50%)
и 22% белка.

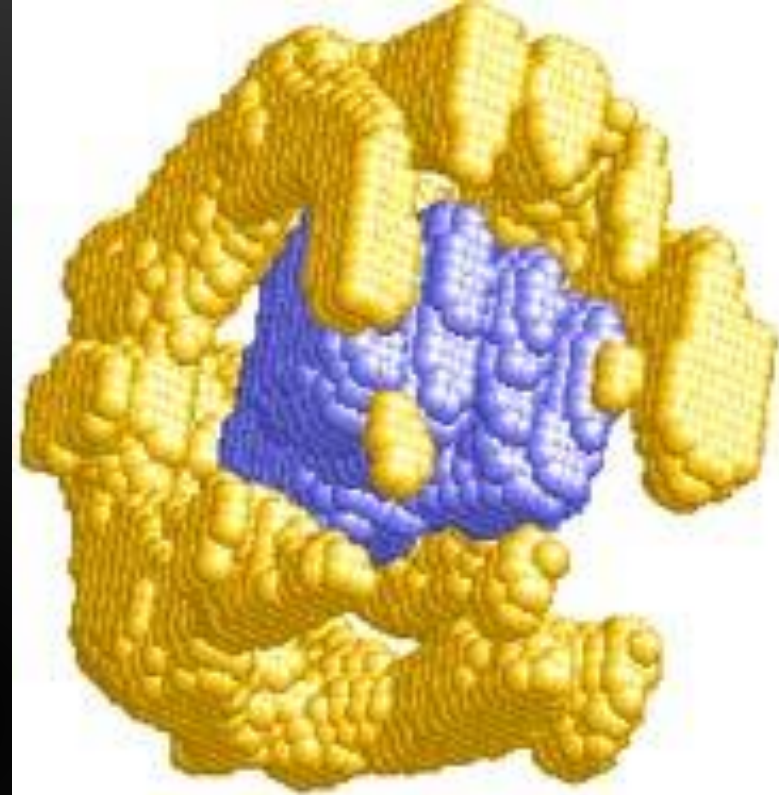
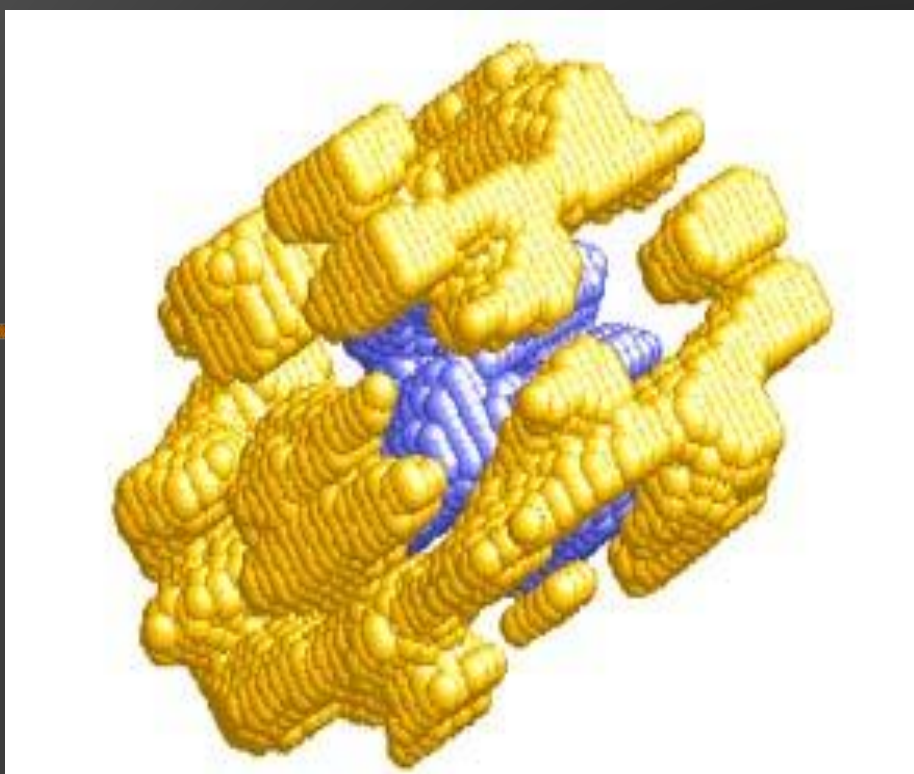
Примерно $2/3$ быстро обменивающегося пула ХС синтезируется в организме, преимущественно в печени (*эндогенный ХС*), и только $1/3$ поступает в организм с пищей (*экзогенный ХС*).

Метаболизм ЛПНП может происходить двумя путями

- Первый – заключается в *захвате ЛПНП рецепторами гепатоцитов*, имеющими сродство к АПО В и Е, расположенным на поверхности ЛНП. В гепатоцитах частицы подвергаются гидролизу с образованием свободного ХС, белка и жирных кислот, которые затем утилизируются.

Второй путь катаболизма ЛПНП

- — это *свободнорадикальное перекисное окисление ЛПНП.*
- В результате образуются так называемые *модифицированные (окисленные) ЛПНП,* которые плохо распознаются рецепторами гепатоцитов и поэтому не участвуют в нормальном физиологическом пути катаболизма ЛПНП.

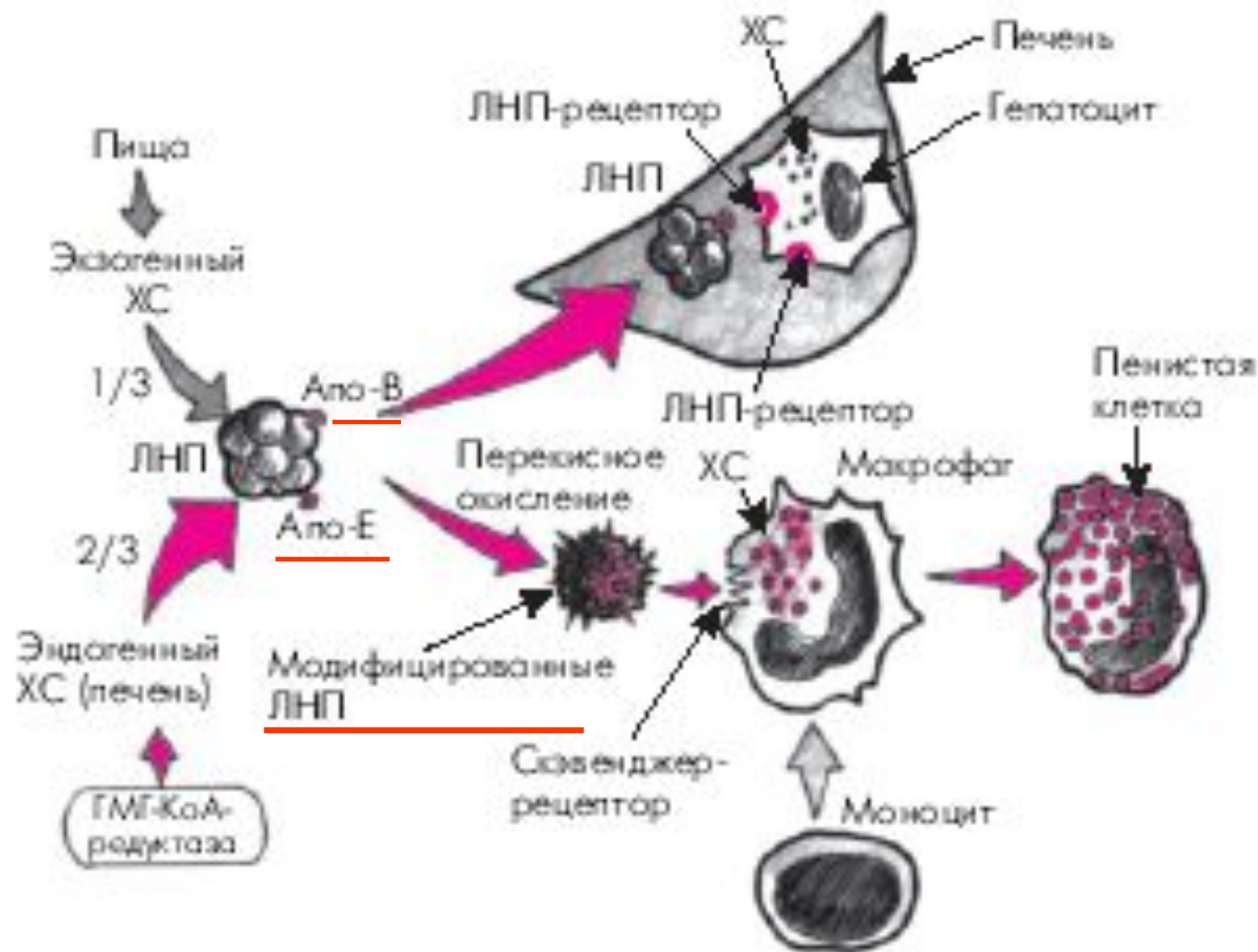


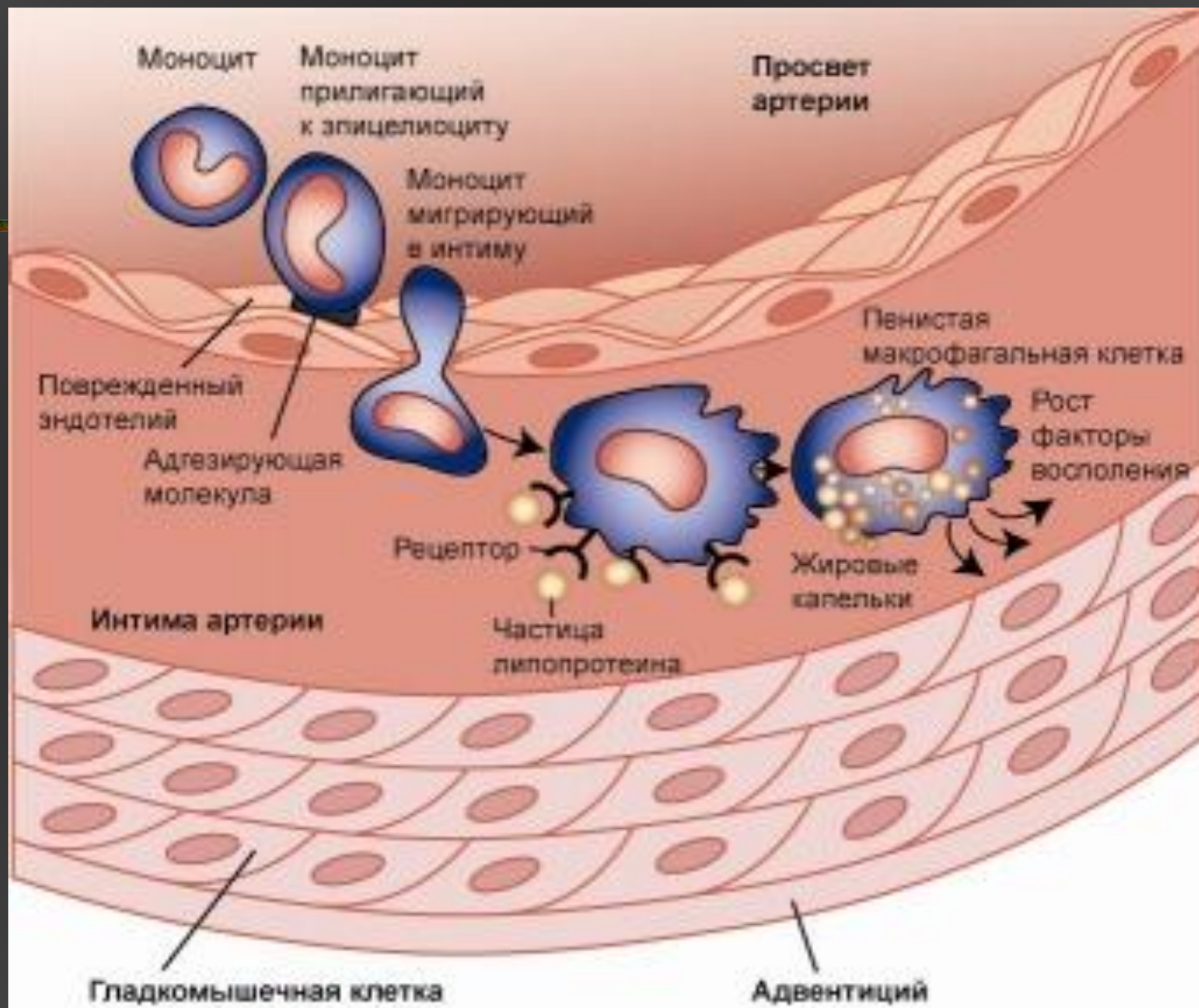
Атерогенный ЛП

Желтый – белки, синий –липидное ядро

Модифицированные ЛПНП

- Вызывают повреждение сосудистого эндотелия.
- Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, которые при этом трансформируются в *пенистые клетки*, входящие в состав атеросклеротических бляшек





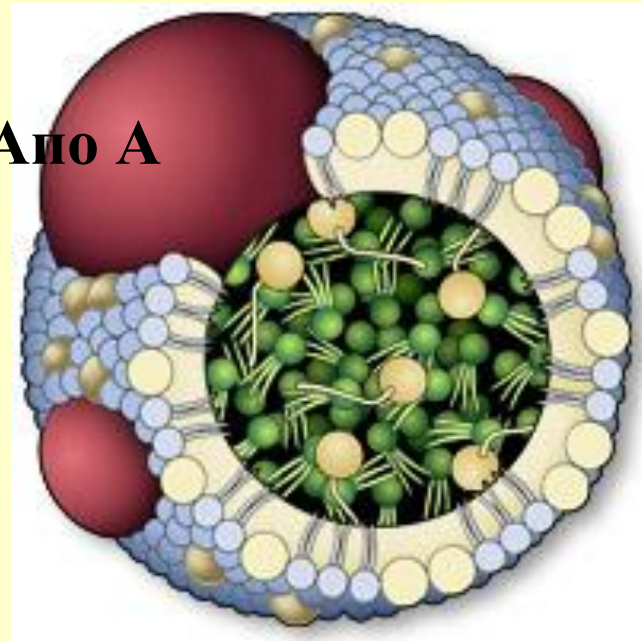
Таким образом, **ЛПНП** относятся к наиболее атерогенной фракции **ЛП**. Увеличение общего содержания ЛНП, особенно модифицированных окисленных **ЛП**, ассоциируется с высоким риском возникновения атеросклероза и его осложнений

ЛПВП- образуются в печени.

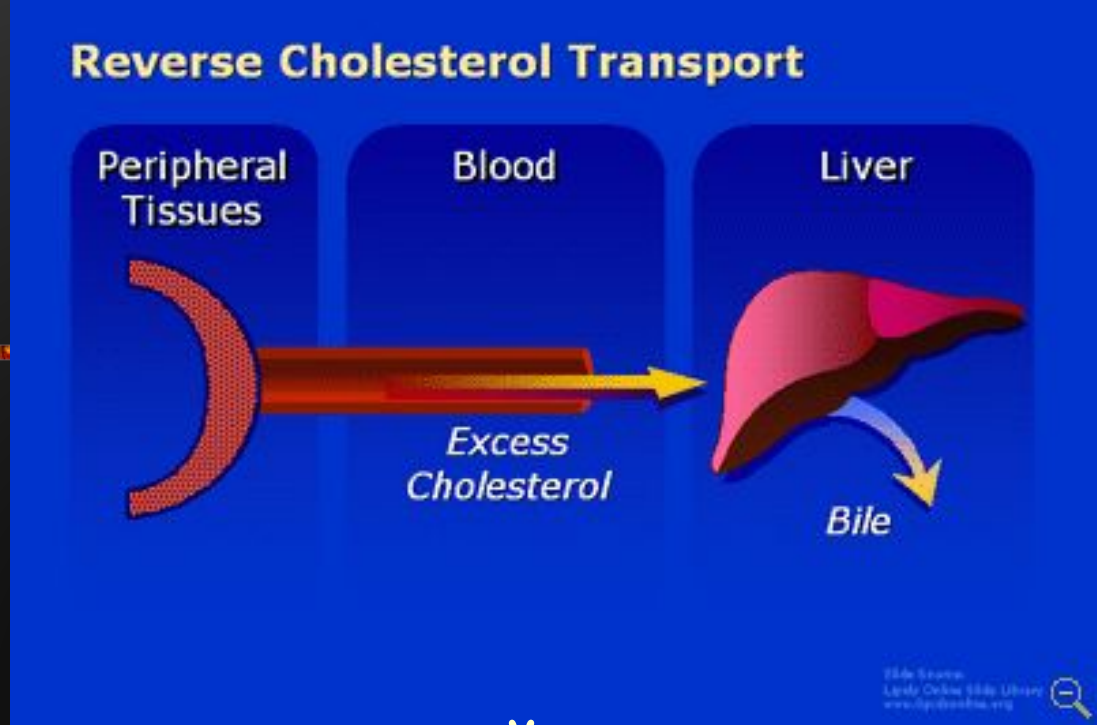
самые мелкие и плотные частицы ЛП.

Содержат всего 5% ТГ, 22% ХС и самое большое количество белка (40%) —75% (АПО- А).

Апо А



ЛПВП

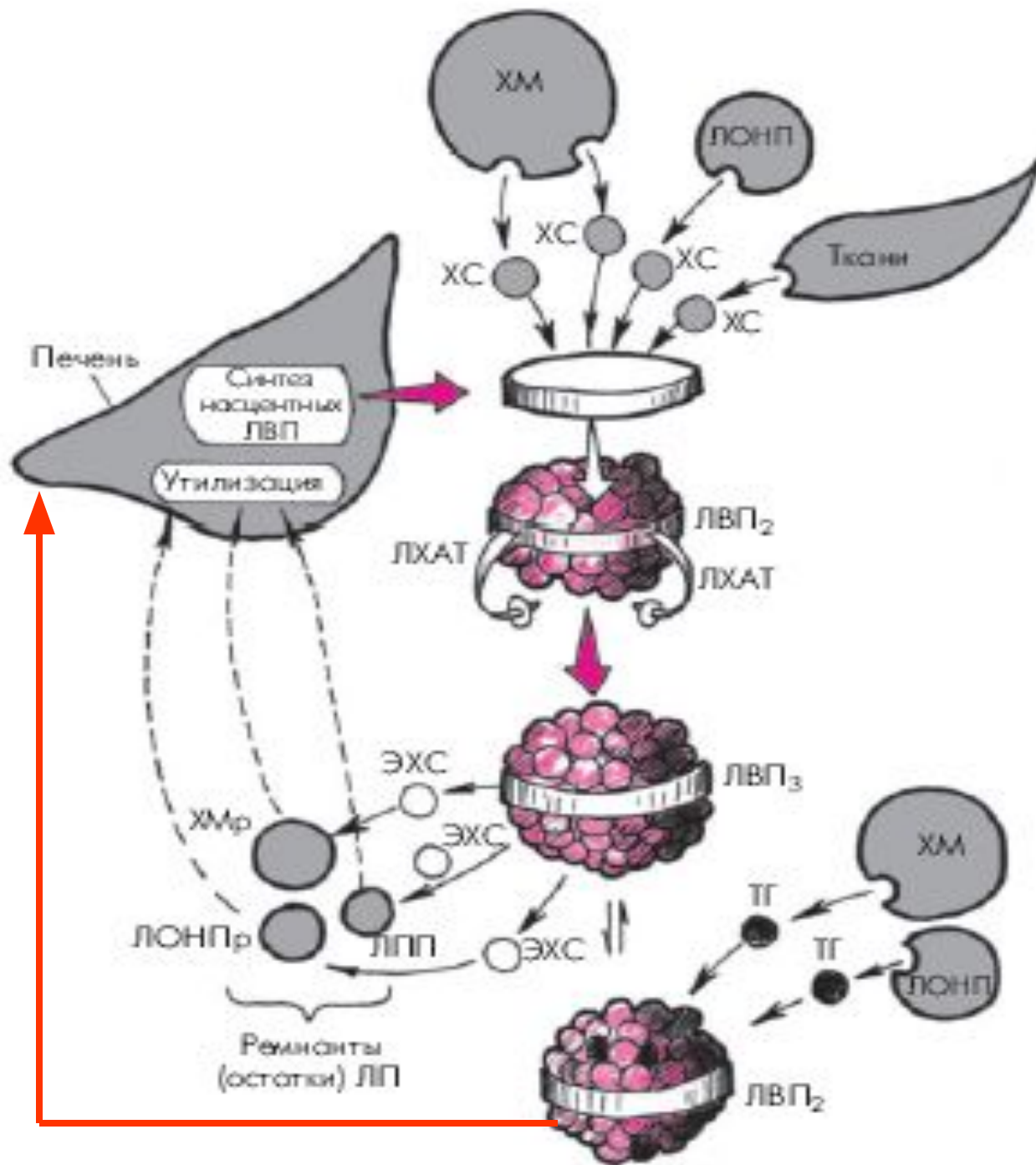


Обладают антиатерогенными свойствами.

ЛПВП осуществляют обратный транспорт ХС из периферических органов, артериальной стенки, поверхности хиломикронов и ЛПОНП, макрофагов и гладкомышечных клеток, в печень, где происходят его утилизация и превращение в желчь

Трансформация начальных (насцентных) дискоидных форм ЛВП

- происходит в результате поглощения с поверхности ХМ, ЛОНП и периферических тканей свободного ХС и его эстерификации, при обязательном участии фермента *лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ)*, присутствующей на поверхности ЛВП.



Запомните!

- 1. Решающее значение для возникновения и прогрессирования атеросклероза имеет соотношение ЛП различных классов: ЛПНП, ЛПОНП обладают атерогенным, а ЛВП — антиатерогенным действием. Наиболее высокий риск развития атеросклероза наблюдается у лиц с высоким содержанием ЛНП и ЛОНП и низким — ЛВП.

Повышение уровня ЛНП и их атерогенности обусловлены:

1. нарушением синтеза специфических ЛНП-рецепторов гепатоцитов, что препятствует элиминации ХС печеночными клетками;
2. нарушением структуры и функции апопротеинов, например дефектом апо-В (снижение возможности захвата ЛНП гепатоцитами) или дефицитом апо-А и апо-С (уменьшение активности липопротеинлипазы)

Повышение атерогенности обусловлено

3. увеличением синтеза эндогенного ХС;
 4. увеличением количества модифицированных (окисленных) форм ЛНП
-

Снижение уровня ЛВП ассоциируется с несколькими причинами

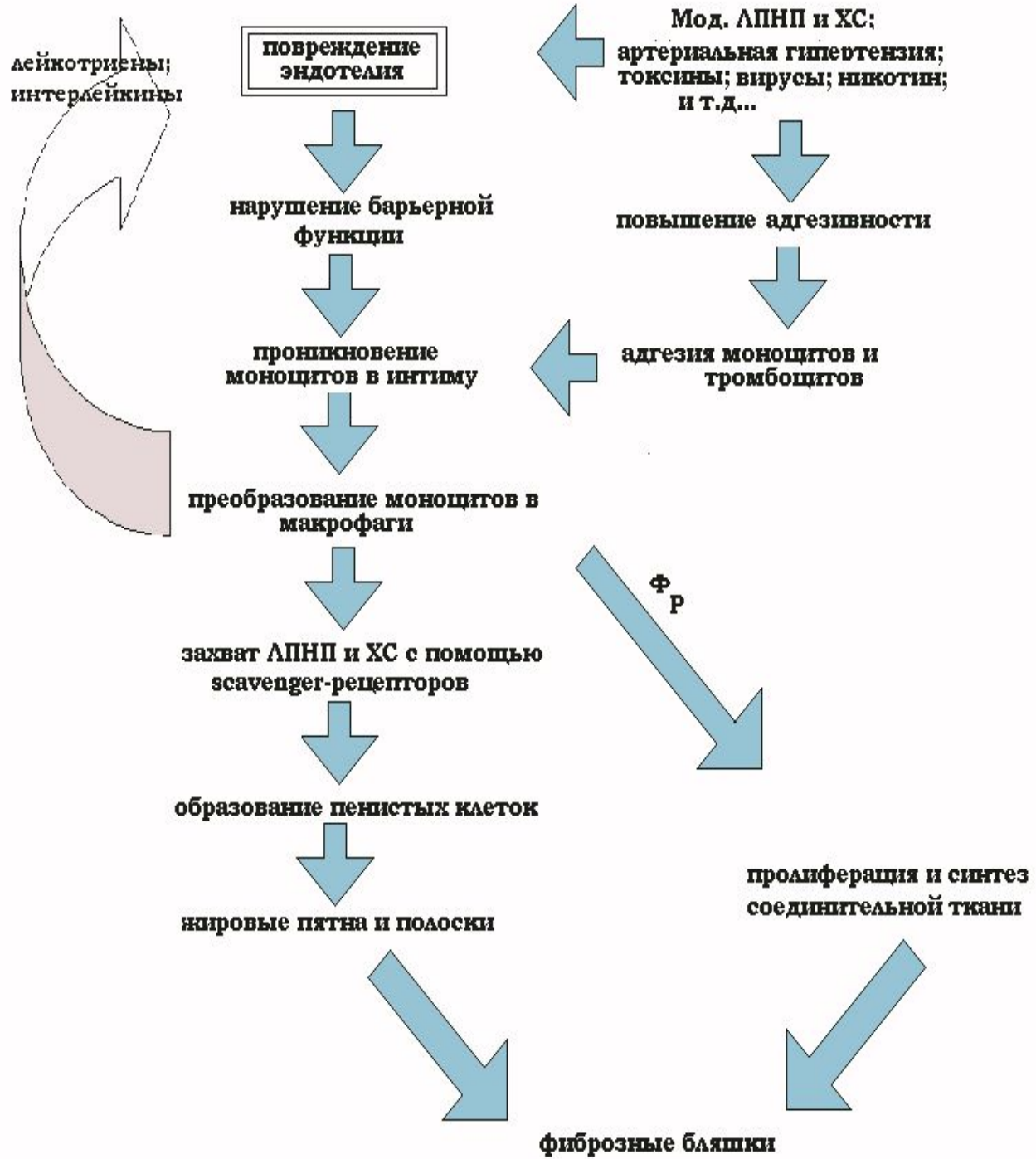
- принадлежностью к мужскому полу;
преклонным возрастом больных;
наличием ожирения;
высоким потреблением углеводов и
наличием диабета взрослых;
курением.

Вывод

Нарушения липидного обмена (дислипидемии), в первую очередь повышенное содержание в крови **холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов** являются важнейшим фактором риска атеросклероза и патогенетически связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы

Повреждение эндотелия – 2е звено атерогенеза

- Повреждающее действие оказывают окисленные ЛПНП, ЛПОНП, холестерин, триглицериды; другие факторы: артериальная гипертензия, гормональная дисфункция, изменение реологии крови, курение, диабет



Роль тромбоцитов

- Выделяемые при активации тромбоцитов факторы роста вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток. Пролиферирующие клетки в свою очередь продуцируется фактор роста, приводящий к прогрессированию поражения.
-

Атеросклероз – хроническое воспаление

- Клеточный состав бляшек оказался подобным составу хронического воспаления, протекающего в интиме артерий. В настоящее время атеросклеротическое поражение рассматривают как полиэтиологическую реакцию сосудистой стенки подобную воспалению, которая появляется в раннем детском возрасте.

Таблица 3. Признаки воспаления при атеросклерозе

Цитокины

Фактор некроза опухоли обнаружен в атеросклеротических бляшках

Повышение секреции фактора некроза опухоли и интерферона- γ моноцитами

Острофазовые белки плазмы

Повышенные уровни С-реактивного белка и сывороточного амилоида А

Молекулы адгезии

Повышенные уровни молекул клеточной и сосудистой адгезии

Снижение уровня L-селектина плазмы

Торможение секреции лейкоцитарного L-селектина

Нейтрофилы

Активация хемотаксиса нейтрофилов при стабильной стенокардии

Количество лейкоцитов коррелирует с тяжестью атеросклероза

Есть русская интеллигенция.
Вы думали — нет? Есть.
Не масса индифферентная,
а совесть страны и честь.

Есть в Рихтере и Аверинцеве
земских врачей черты —
постольку интеллигенция,
поскольку они честны.

«Нет пороков в своем
отечестве».

Не уважаю лесть.

Есть пороки в моем отечестве,
зато и пророки есть.



АНДРЕЙ АНДРЕЕВИЧ
ВОЗНЕСЕНСКИЙ