

СТАДИИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ОЧАГА И ТИПЫ НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК – ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Рагино Ю. И.¹, Волков А. М.², Чернявский А. М.²

Литературный обзор посвящен современному состоянию проблемы атеросклеротической бляшки, стадиям ее формирования от липидного пятна до нестабильной атеросклеротической бляшки и разные типы нестабильности (липидный, воспалительный, дистрофически-некротический), включая патофизиологическую (механизмы формирования и развития) и патоморфологическую (гистологическое описание с иллюстрациями) характеристики процесса.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 88–95

Ключевые слова: атеросклеротические очаги коронарных артерий, нестабильная бляшка, типы нестабильности, патофизиология, гистология.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения, Новосибирск; ²ФГБУ Новосибирский Научно-исследовательский институт

патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина МЗ и СР России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д. м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Волков А. М. — д. м.н., профессор, руководитель отделения патоморфологии, Чернявский А. М. — д. м.н., профессор, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru

Рукопись получена 27.11.2012
Принята к публикации 16.08.2013

Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics

Ragino Yu.I.¹, Volkov A. M.², Chernyavskiy A. M.²

This literature review focuses on the modern views on the problem of atherosclerotic plaque, its developmental stages (from the lipid streak to unstable atherosclerotic plaque), and various types of plaque instability (lipid, inflammatory, and degenerative-necrotic). Pathophysiologic (mechanisms of formation and development) and pathomorphologic (illustrated histologic description) characteristics of the process are also discussed.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 88–95

Key words: atherosclerotic lesions of coronary arteries, unstable plaque, instability types, pathophysiology, histology.

¹Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; ²Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Согласно данным многих исследований, в основе развития атеросклероза лежит последовательное взаимодействие многих этиопатогенетических факторов, ведущее, в конечном счете, к образованию атеросклеротической бляшки [1–3].

Начальная стадия атеросклероза характеризуется появлением в интиме артерий пятен и полосок, содержащих липиды. Липидные пятна появляются в артериях с раннего детства. В возрасте 10 лет липидные пятна занимают около 10% интимы аорты, а к 25 годам — от 30% до 50%. В коронарных артериях липоидоз встречается с 10–15 лет, в артериях мозга — в конце третьего десятилетия жизни (к 35–45 годам) [4].

Липидные пятна представляют собой участки желтоватого цвета небольших размеров (до 1,0–1,5 мм) в интиме аорты или крупных артерий. Липидные пятна состоят, главным образом, из пенистых клеток, содержащих большое количество липидов, особенно холестерина (ХС), и Т-лимфоцитов (Т-ЛФ). Также в липидных пятнах присутствуют макрофаги (МФ) и гладкомышечные клетки (ГМК). Для липидных пятен характерно преимущественно внутриклеточное накопление эфиров ХС. Вокруг липидных пятен наблюдается образование соединительной ткани (рис. 1). Со временем липидные пятна увеличиваются в размерах, сливаются друг с другом и образуют так назы-

ваемые липидные полоски, возвышающиеся над поверхностью эндотелия. Они также состоят из МФ, Т-ЛФ, ГМК и пенистых клеток, нагруженных липидами и ХС. На этой стадии развития атеросклероза ХС расположен преимущественно внутриклеточно и лишь малое его количество находится вне клеток. В основе начального этапа развития атеросклеротического очага лежит повреждение эндотелиоцитов и развитие их дисфункции, сопровождающейся повышением проницаемости эндотелия [5–7].

По мере прогрессирования патологического процесса в участках отложения липидов разрастается соединительная ткань, что ведет к образованию фиброзных бляшек, в центре которых формируется липидное ядро. Этому способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате апоптоза ГМК, МФ и пенистых клеток, перегруженных ХС. Экстрацеллюлярно расположенные липиды пропитывают интиму, образуя липидное ядро, которое представляет собой скопление атероматозных масс (липидно-белкового детрита). Вокруг липидного ядра возникает зона соединительной ткани, вначале богатой клеточными элементами (МФ, пенистыми клетками, ГМК, Т-ЛФ), коллагеном и эластином (рис. 2). Одновременно происходит васкуляризация атеросклеротического очага. Вновь образующиеся сосуды отличаются повышенной

проницаемостью и склонностью к образованию микро-тромбов и разрывам [8]. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, одновременно коллагеновые волокна утолщаются и формируют соединительнотканый каркас атеросклеротической бляшки, окружающий ее ядро. Формируется соединительнотканная фиброзная бляшка, покрывающая бляшку со стороны просвета сосуда [7, 9–11].

Сформулировано современное представление о 6 последовательных стадиях развития атеросклеротической бляшки [12]. Начальные стадии характеризуются постепенным накоплением липидов (ст. 1), сначала внутриклеточно (ст. 2), затем —внеклеточно и формированием липидного пятна/полоски (ст. 3) и, далее, молодой атеросклеротической бляшки (ст. 4); затем следует стадия 5 (рис. 3), характеризующаяся развитием фиброзной стромы бляшки с образованием фиброзной капсулы и фиброзной покрывки бляшки; далее развивается стадия 6 — нестабильная язвимая бляшка, которая, при неблагоприятном исходе, осложняется трещиной, надрывом или разрывом фиброзной покрывки и развитием тромбоза с острыми клиническими проявлениями.

На начальном этапе формирования атеросклеротического очага происходит модификация и, в целом, нарушения функций эндотелиоцитов, проявляющиеся: а) увеличением проницаемости эндотелия, особенно для атерогенных, богатых ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), б) повышением адгезивных свойств эндотелия, усиливающих хемотаксис и миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство, в) снижением вазодилатирующих свойств эндотелия, что приводит к нарушению местной гемодинамики.

На стадии развития липидного пятна моноциты, мигрировавшие в субэндотелиальное пространство, постепенно трансформируются в МФ, которые активируются и, посредством скевинджер-рецепторов, нерегулируемо захватывают окисленные ЛНП, богатые ХС. Последующая трансформация макрофагов в ХС-нагруженные пенные клетки (ПК) приводит к постепенному нарастанию сначала внутриклеточного, а затем и внеклеточного накопления липидов в субэндотелиальном пространстве, что является морфологической основой липидного пятна/полоски [13–15].

На стадии развития молодой бляшки формируется липидное ядро, которое далее изолируется от окружающих тканей фиброзной капсулой, содержащей коллаген, протеоглики и активированные ГМК, синтезирующие их. Участок фиброзной капсулы бляшки, покрывающий ее со стороны просвета сосуда и получивший название “фиброзная покрывка бляшки”, является наиболее уязвимым участком в отношении развития истончения, трещин, надрыва и разрыва. Прогрессирующее нарастание процесса коллагенизации бляшки, наблюдающееся на следующей стадии разви-

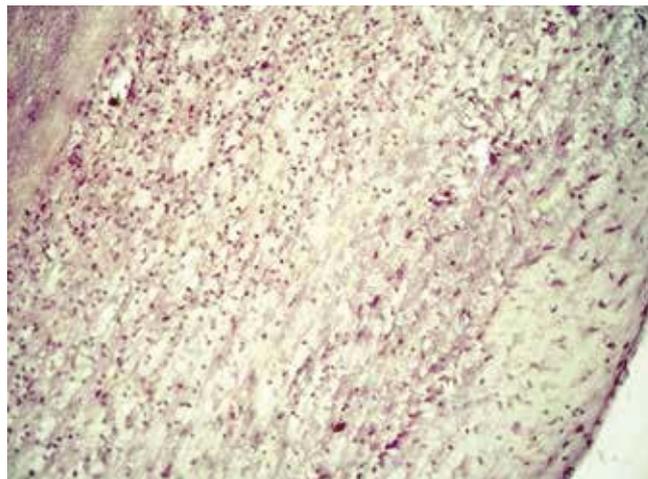


Рис. 1. Липидное пятно в виде скопления пенных клеток с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и формированием рыхлой фиброзной покрывки. Окраска гематоксилин-эозин, x 480.

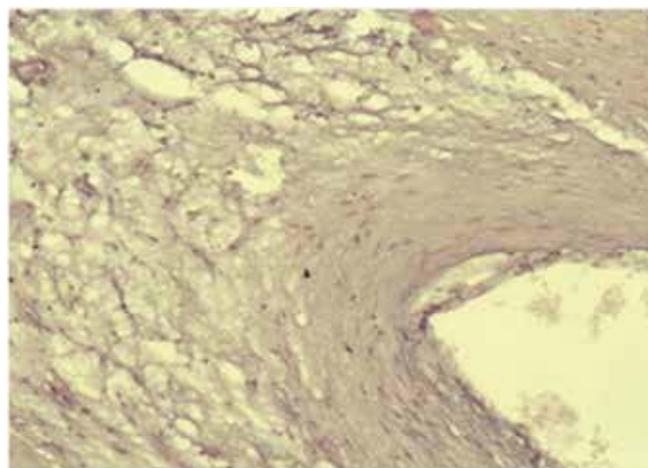


Рис. 2. Молодая стабильная атеросклеротическая бляшка. Скопление пенных клеток в ядре, толстая покрывка. Окраска гематоксилин-эозин, x 480.

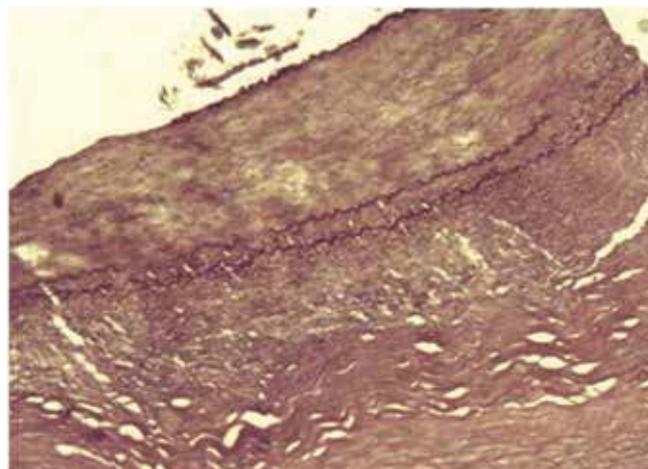


Рис. 3. Фиброзная стабильная атеросклеротическая бляшка. Разрастание слоистой фиброзной ткани, удвоение внутренней эластической мембраны, толстая покрывка. Окраска гематоксилин-эозин и Ван-Гизон, x 240.

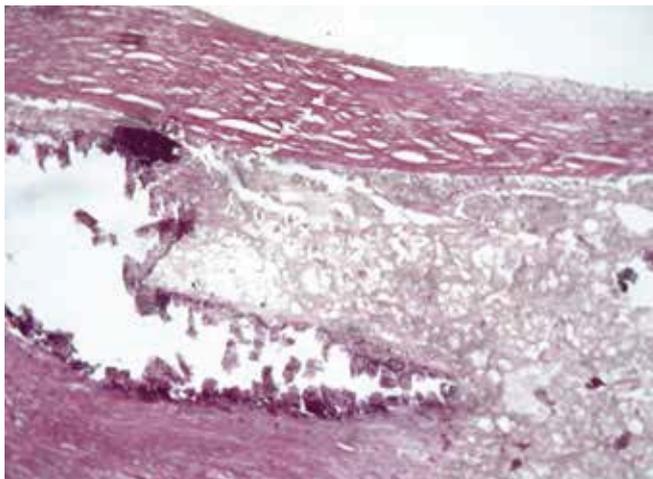


Рис. 4. Стабильная атеросклеротическая бляшка с небольшим атероматозным ядром, с очаговой кальцификацией и толстой фиброзной покрывкой. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

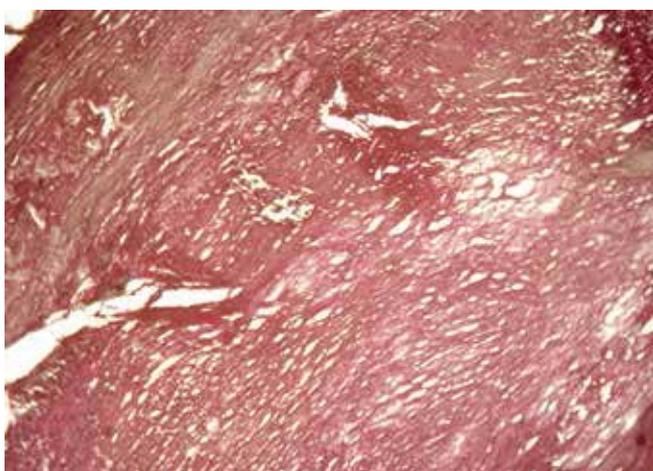


Рис. 5. Значительно стенозирующая просвет сосуда фиброзная стабильная атеросклеротическая бляшка, состоящая на всю толщину из слоисто и хаотически расположенных коллагеновых волокон. Окраска ван-Гизон, х 240.

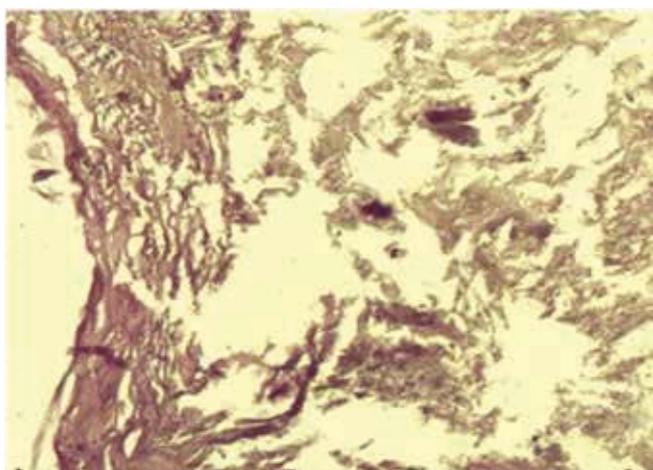


Рис. 6. Нестабильная атеросклеротическая бляшка. Фиброатерома, истончения и надрывы покрывки. Окраска гематоксилин-эозин и Ван-Гизон, х 240.

тия атеросклеротического очага – стадии фиброзной бляшки, происходит параллельно с прогрессирующим накоплением в ядре бляшки ПК и началом развития их апоптоза.

Активированные МФ играют важную роль в развитии воспаления в фиброзной бляшке и формировании нестабильной бляшки, так как они: а) секретируют значительное количество воспалительных цитокинов, запускающих каскад воспалительных изменений в очаге, б) сами активно продуцируют и стимулируют продукцию эндотелиоцитами тканевого фактора, усиливающего проникновение в субэндотелиальное пространство и в бляшку моноцитов, Т-ЛФ, нейтрофилов и других клеток, в) продуцируют большое количество активных кислородных метаболитов, активирующих в бляшке окислительные изменения, особенно процессы окисления липидов, ХС, посредством цитокинов и хемокинов, а также за счет повышения процессов апоптоза в ядре бляшки, способствуют снижению резистентности фиброзной покрывки бляшки [14, 16].

На стадии развития нестабильной уязвимой бляшки из функций активированных макрофагов доминирующей становится секреция деструктивных металлопротеиназ, расщепляющих коллаген и эластин фиброзной покрывки бляшки и усугубляющих деструктивные процессы в ядре бляшки.

Клиническое и прогностическое значение сформировавшейся атеросклеротической бляшки во многом зависит от структуры ее фиброзной покрывки и размеров липидного ядра. Согласно современным представлениям [17–19], зрелые, сформированные атеросклеротические бляшки делятся в зависимости от своей морфологической структуры на стабильные и нестабильные.

Стабильные бляшки характеризуются наличием хорошо выраженной плотной фиброзной покрывки (рис. 4), без её истончения на всём протяжении бляшки и небольшим атероматозным ядром. Часть бляшек вместо атероматозного ядра имеет в основании отложение солей кальция. Утолщенный фиброзный покров бляшки свидетельствует о хорошей репаративной функции ГМК интимы. Покрывка стабильных бляшек состоит из плотной соединительной ткани, значительную часть которой составляют компактно расположенные коллагеновые волокна с небольшим количеством липидов и клеточных элементов – моноцитов/МФ, Т-ЛФ, ГМК [20, 21]. Считается, что фиброзный компонент стабильной бляшки, стенозирующей просвет артерии, преобладает по объёму над липидной частью и составляет более 70% бляшки [17, 19]. Имеются данные о линейной зависимости между степенью стеноза просвета сосуда и % содержанием бесклеточной фиброзной ткани и липидного ядра бляшки. Стабильная бляшка со временем может фиброзироваться практически на всю свою толщину (рис. 5), приводя к критическому стенозированию просвета сосуда.

Под уязвимой нестабильной атеросклеротической бляшкой (*vulnerable unstable plaque*) принято понимать бляшку, в которой с большой вероятностью может образоваться тромбогенный участок [4, 22]. Нестабильная бляшка или бляшка со склонностью к изъязвлению и разрыву имеет покрывку менее 65 мкм с инфильтрацией ее МФ и Т-ЛФ, крупное липидное ядро относительно ко всей площади бляшки более 40% (рис. 6). Вокруг ядра наблюдается повышенная неоваскуляризация и большое количество ПК [23].

В настоящее время выделяют несколько гистологических типов уязвимых нестабильных бляшек [19, 21, 24], в том числе фиброатерому с тонкой фиброзной покрывкой (липидный тип), бляшки с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) и бляшки с некрозом/кальцинозом (дистрофически-некротический тип). В работе Naghavi M. et al. (2003) обобщены и представлены результаты по разным типам нестабильности атеросклеротических бляшек, среди которых, тем не менее, явно выделяются главные три типа – липидный, воспалительный и дистрофически-некротический [25].

Липидный тип нестабильных бляшек характеризуется наличием крупного атероматозного ядра (циркулярного или эксцентрично расположенного) и истончением фиброзной покрывки от 15 до 45 мкм. Атероматозное ядро, занимающее от 39,3% до 85,4% площади бляшки, представлено атеронекротическим детритом с большим содержанием липидов, кристаллов ХС и скоплением ПК по периферии. Фиброзная покрывка часто в значительном количестве содержит клетки воспаления (МФ и Т-ЛФ) и единичные ГМК [26]. Степень инфильтрации покрывки воспалительными клетками может варьировать в широких пределах от случая к случаю и в различных бляшках у одного и того же умершего. При липидном типе нестабильных бляшек наиболее часто отмечается средняя и тяжелая степень воспалительной клеточной инфильтрации фиброзной покрывки. Выявленная при помощи иммуноморфологических методов исследования неравномерность распределения МФ и Т-ЛФ в различных областях бляшки свидетельствует об активности воспалительного процесса в тех участках фиброзной покрывки, где наиболее часто отмечаются ее разрывы. Содержание коллагеновых волокон (основного компонента экстрацеллюлярного матрикса, который определяет прочность фиброзной покрывки) в бляшках липидного типа уменьшено. В большинстве случаев между рыхло расположенными и истонченными коллагеновыми волокнами отмечается обилие воспалительных клеточных элементов [19, 21, 24]. В ряде случаев в рыхлой покрывке бляшки преобладают ПК, которые на ранней стадии формирования атероматозного ядра создают довольно широкий слой, а на поздних стадиях с прогрессированием стеноза просвета сосуда, отмечается их некротиза-

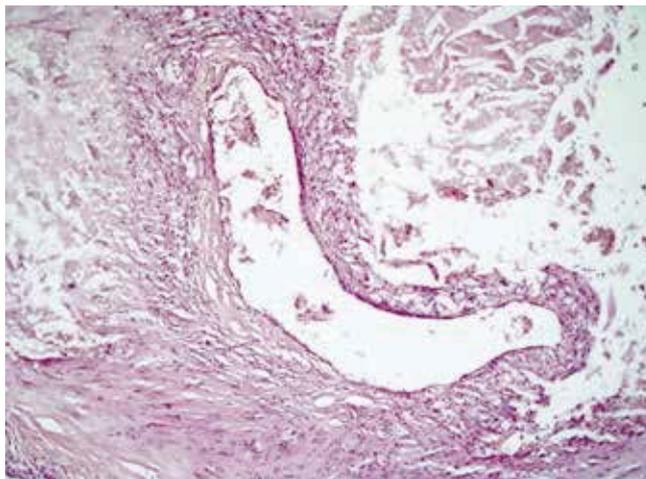


Рис. 7. Нестабильная атеросклеротическая бляшка с крупным атероматозным ядром и локальным истончением рыхлой фиброзной покрывки, инфильтрированной пенными клетками. Окраска гематоксилин-эозин, x 240.

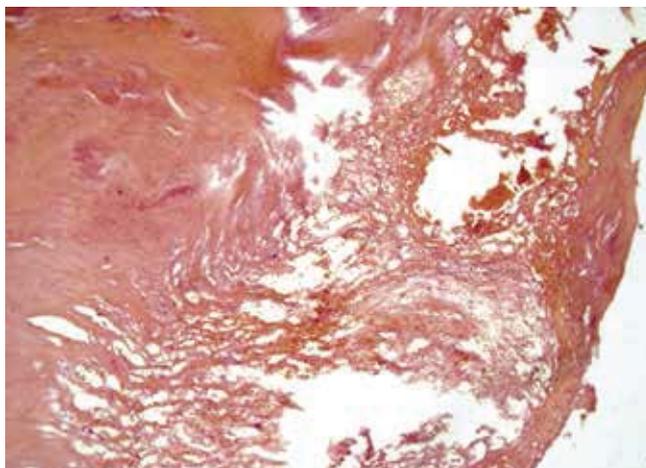


Рис. 8. Эрозия нестабильной атеросклеротической бляшки липидного типа с кровоизлиянием и пристеночным тромбозом. Окраска гематоксилин-эозин, x 240.

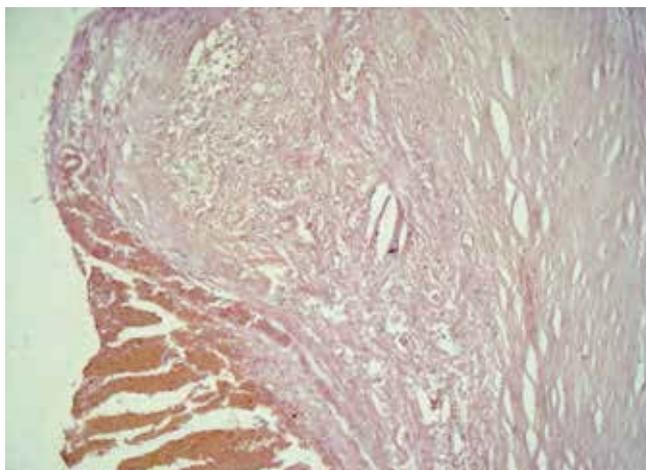


Рис. 9. Нестабильная атеросклеротическая бляшка с липидной инфильтрацией фиброзной покрывки и образованием пенных клеток, кровоизлиянием в покрывку и развитием тромбоза. Окраска гематоксилин-эозин, x240.

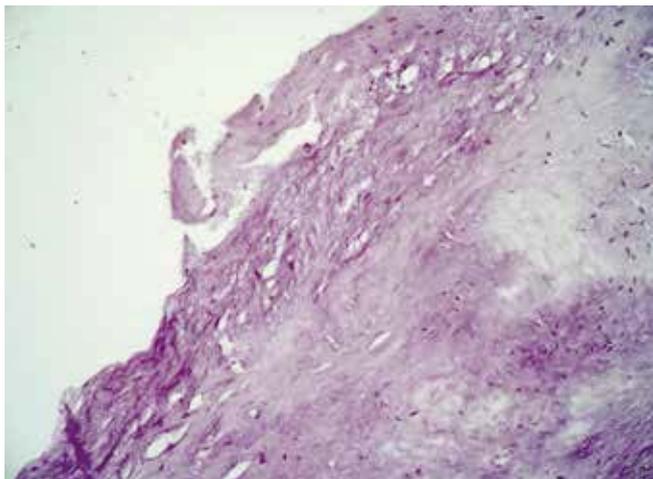


Рис. 10. Поверхностный надрыв в рыхлой фиброзной покрышке атероматозной бляшки. Окраска гематоксилин-эозин, х240.

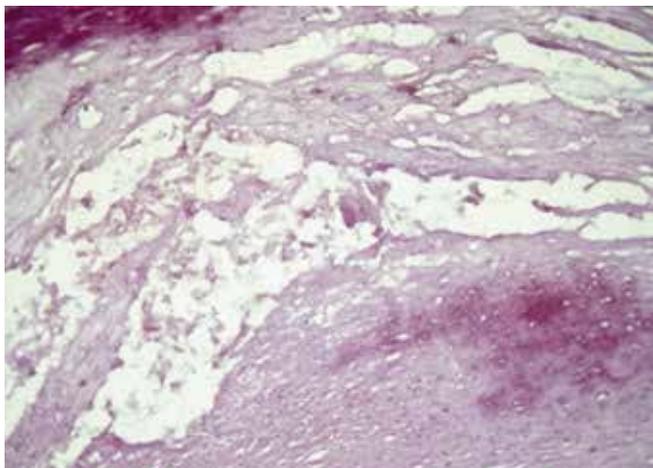


Рис. 11. Нестабильная атеросклеротическая бляшка некродистрофического типа с пилевидной кальцификацией. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

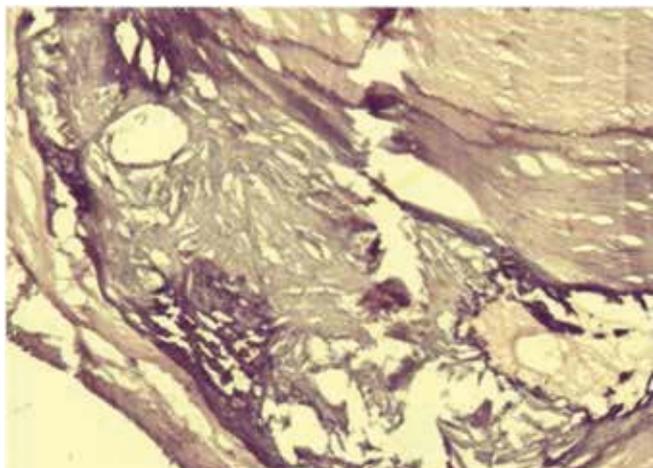


Рис. 12. Нестабильная атеросклеротическая бляшка. Дистрофически-некротический тип. Кальциноз, дистрофия, очаги некроза, надрыв покрышки бляшки. Окраска гематоксилин-эозин и Ван Гизон, х 240.

ция, что дополнительно увеличивает площадь атероматозного ядра и создает риск разрыва покрышки (рис. 7).

Липидная инфильтрация фиброзной покрышки как внутриклеточная с образованием ПК, располагающихся отдельными участками или полностью инфильтрующих фиброзную покрышку, так и внеклеточная по ходу коллагеновых волокон, также с различной степенью инфильтрации покрышки нарушает компактность расположения коллагеновых волокон, приводит к их истончению, что благоприятствует разрыву покрышек бляшек в этих участках (рис. 8, 9). Часто в истонченных фиброзных покрышках бляшек липидного типа можно наблюдать значительные по протяженности обызвествлённые некрозы коллагеновых волокон с их разрывами в этих участках и воспалительной клеточной реакцией по периферии некрозов [11, 27–29]. В нестабильных бляшках липидного типа встречаются как периферические, так и центральные разрывы их покрышек, которые сочетаются с выходом атероматозных масс в просвет артерии, пристеночным или обтурирующим тромбозом коронарных артерий и кровоизлиянием в подлежащие структуры [21] (рис. 10). Атеромы с тонкой фиброзной покрышкой встречаются чаще у пациентов, умерших от инфаркта миокарда, реже — при внезапной коронарной смерти [19, 28–30].

Главной морфологической особенностью дистрофически-некротического типа нестабильных бляшек являются выраженные дистрофические изменения и некрозы в их покрышках [19, 21, 24]. Бляшки этого типа представлены атеросклеротическими поражениями преимущественно фиброзного типа (циркулярно или эксцентрично расположенными). Липидное ядро может отсутствовать или его размеры не превышают 20% площади бляшки. Толстая фиброзная покрышка, толщина которой превышает 90 мкм, имеет обширные очаги некроза (бесструктурные и бесклеточные участки) с воспалительной клеточной реакцией или обызвествлением по периферии этих очагов и разрывом/надрывом и кровоизлияниями фиброзной покрышки с развитием пристеночного или обтурирующего тромба в артерии (рис. 11).

В бляшках дистрофически-некротического типа часто встречаются различных размеров очаги кальцификации, расположенные под истонченной фиброзной покрышкой или в ее толще (рис. 12), которые способствуют механическому разрушению фиброзной покрышки с выходом фрагментов кальция в просвет артерии и развитием тромбоза. Кальцификаты, независимо от толщины покрышки бляшки (тонкая или толстая), могут приводить к ее надрывам и разрывам.

Коллагеновые волокна в бляшках дистрофически-некротического типа некротизированы, истончены и разволокнены, воспалительная клеточная инфильтрация отсутствует или выражена в легкой степени по морфометрическим данным (до 100 клеток в поле зрения

площадью 0,06 мм² при 200-кратном увеличении светового микроскопа). Липидная инфильтрация в покрышках бляшек дистрофически-некротического типа отмечается значительно реже, чем в бляшках липидного типа, менее выражена и наблюдается преимущественно по периферии участков некрозов.

Наконец, 3 тип нестабильных бляшек — бляшки с воспалением/эрозией или воспалительно-эрозивный тип [19, 21, 24] (рис. 13). По патоморфологической структуре определено две разновидности эрозий в таких бляшках — воспалительная и липидная. Воспалительная эрозия наблюдается при скоплении в поверхностных участках фиброзной покрышки бляшки и в околоядерном пространстве клеток воспалительного ряда — МФ и Т-ЛФ, с гибелью покрывающих этот участок эндотелиальных клеток деструкцией, эрозией (рис. 14) и тромбозом (пристеночным или обтурирующим) на поверхности эрозии.

Липидная эрозия характеризуется скоплением ПК в субэндотелиальном пространстве фиброзной покрышки также с гибелью покрывающих этот участок эндотелиальных клеток и развитием тромбоза (преимущественно обтурирующего) на поверхности эрозии. Липидное ядро у таких бляшек обычно небольших размеров, фиброзная покрышка на всю толщину или только в поверхностных участках обильно инфильтрирована ПК с присутствием Т-ЛФ и МФ (рис. 15).

Атеросклеротическая бляшка, проходя этапы своего развития в определенные временные периоды, может с момента своего возникновения и до фиброзной облитерации просвета сосуда оставаться стабильной или нестабильной, или переходить из одного состояния в другое. Так, стабильная бляшка при повреждении покровного эндотелия покрышки может осложняться поверхностными надрывами (рис. 6, 10, 13), которые, в свою очередь, в дальнейшем могут привести к пристеночному или обтурирующему тромбозу. Но не только тромбоз сосуда может привести к облитерации его просвета. Кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку вследствие надрывов покрышки или повреждения вновь образованных сосудов резко увеличивает объем ядра, которое в короткий временной период может перекрыть просвет сосуда с клиническими проявлениями острой ишемии миокарда. Такое кровоизлияние может в последующем организовать или привести к разрыву покрышки с выходом атероматозных масс и эмболизацией ими дистальных отделов сосуда [31–33].

На динамику развития и трансформации атеросклеротической бляшки могут оказывать влияние не только перечисленные выше осложнения, но и другие структурные изменения, возникающие в ней. В частности, к ним можно отнести формирование костных балок с фиброретикулярными пространствами в атероматозном ядре (рис. 16), которое обусловлено попаданием стволовых клеток крови при микрокровоизлияниях в бляшку [34]. Кроме того, развитие артериосклероза во вновь образо-

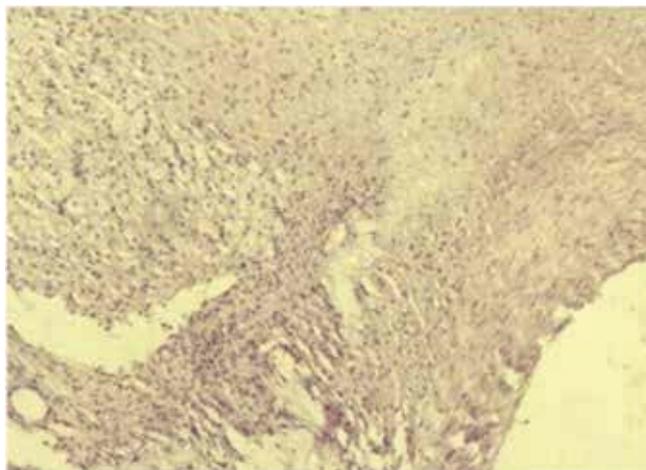


Рис. 13. Нестабильная атеросклеротическая бляшка. Воспалительный тип. Лимфоцитарная инфильтрация в ядре, в покрышке, истончение и надрывы покрышки. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

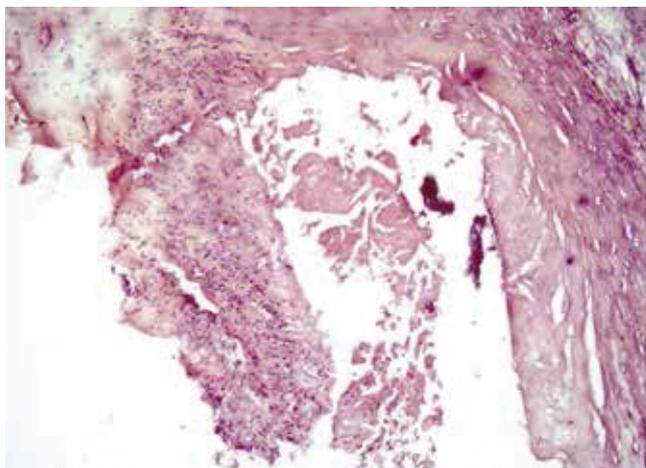


Рис. 14. Эрозия нестабильной атеросклеротической бляшки воспалительного типа. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

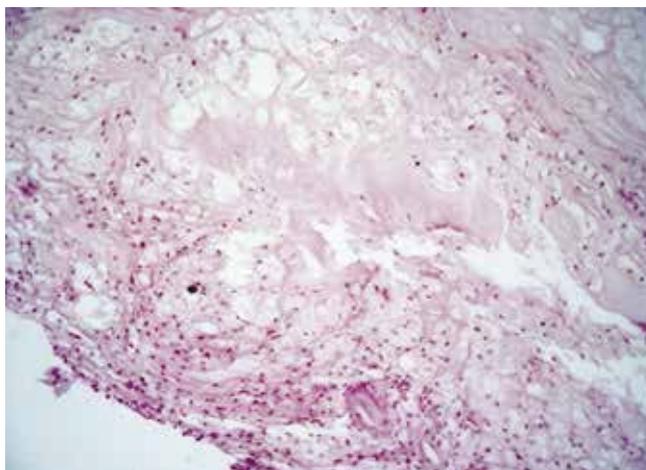


Рис. 15. Нестабильная атеросклеротическая бляшка, относительно небольшое атероматозное ядро под рыхлой покрышкой из пенных клеток с мононуклеарной инфильтрацией. Окраска гематоксилин-эозин, х 480.

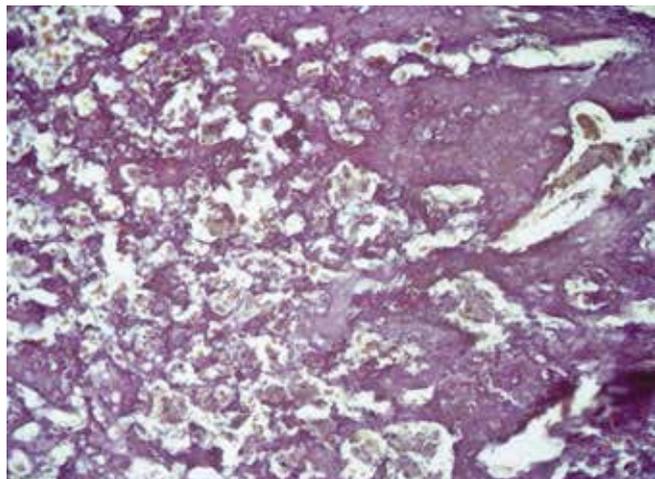


Рис. 16. Фрагмент формирующихся костных балок в атеросклеротической бляшке. Скопление эритроцитов в межбалочных пространствах. Окраска гематоксилин-эозин, х 480.

ванных сосудах атеросклеротической бляшки также можно отнести к механизмам, регулирующим процессы её фиброобразования и кальцинирования [23].

В наших исследованиях были изучены этапные изменения атеросклеротических очагов от молодых форм до их фиброзного преобразования, а также варианты нестабильной бляшки с различного рода осложнениями, определяющими стадию ее развития и различные гистологические типы. Были обследованы 102 пациента с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов, поступивших на операцию коронарного шунтирования, которым была выполнена дополнительно интраоперационно коронарная эндартериэктомия [35–37]. Кроме того, в исследование были также включены 63 пациента с патологией экстракраниальных артерий, которым проводилась операция каротидной эндартериэктомии.

У большинства пациентов с коронарным атеросклерозом эндартериэктомия выполнялась на одной из коронарных артерий, но в части случаев атеросклеротические бляшки удалялись из нескольких сосудов. Общее число подвергшихся морфологическому анализу атеросклеротических очагов из коронарных артерий составило 215, из них лишь 58 (27%) относилось к типу нестабильной бляшки. Соотношение же в группе 63 атеросклеротических очагов из брахиоцефальных артерий по морфологическим типам было противоположным – 16 (25%) бляшек относились к стабильному типу и 47 (75%) – к нестабильному. Такое различие в соотношении распределения морфологических типов атеросклеротических бляшек в артериях мышечно-эластического типа, на наш взгляд, обусловлено разницей в calibre брахиоцефальных и коронарных артерий,

а также разницей физиологических режимов их функционирования, так как последние расположены на поверхности постоянно сокращающегося миокарда.

Морфологическая гетерогенность атеросклеротических бляшек при стенозе артерии более 50% выявлялась нами не только в зависимости от различных сосудистых бассейнов, но также и в артериях одного уровня. Атеросклеротические бляшки, полученные из разных коронарных артерий у одного и того же пациента в большинстве наблюдений, относились к разным гистологическим типам бляшек, как стабильных, так и нестабильных. В основе такой макроскопической гетерогенности, на наш взгляд, лежат механизмы формирования атеросклеротической бляшки, которые на различных участках сосудистой стенки могут реализовываться в различные морфологические структуры.

Изучение особенностей соотношения стабильная/нестабильная атеросклеротическая бляшка было проведено нами с использованием материала эндартериэктомий из коронарной артерии у 41 пациента с коронарным атеросклерозом. Атеросклеротические бляшки подвергались продольному и поперечному фрагментированию на несколько частей для исследования гистологической детерминации. Из 123 фрагментов интимы/медиа условно неизменная ткань интимы была детерминирована в 10 случаях, липидное пятно/полоска в виде диффузно расположенных ПК и умеренного количества Т-ЛФ – в 13 случаях, атеросклеротическая бляшка стабильная молодая – в 26 случаях, бляшка с фиброзом/кальцинозом стабильная – в 36 случаях, бляшка нестабильная со склонностью к изъязвлению или разрыву – в 38 случаях. Липидный тип нестабильности бляшек (фиброатерома) был определен в 13 из 38 образцов (34%) нестабильных коронарных бляшек и в 20 бляшках из 47 (42%) из экстракраниальных сосудов. Воспалительная и липидная эрозия отмечались в 11 фрагментах нестабильных коронарных бляшек (29%) и в 12 бляшках (26%) из экстракраниальных сосудов. Дистрофически-некротический тип нестабильной бляшки был отмечен в 14 образцах (37%) коронарных бляшек и в 15 бляшках (32%) из экстракраниальных артерий. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции ($p=0,08$) к некоторому преобладанию липидного типа нестабильности атеросклеротических бляшек в экстракраниальных артериях.

Таким образом, атеросклеротическая бляшка в процессе своего развития проходит ряд стадий – от липидного пятна до атероматоза, кальциноза и фиброобразования с развитием осложнений в виде изъязвления, кровоизлияния, тромбоза. При этом величина бляшки и степень стенозирования просвета сосуда могут колебаться в значительной степени, независимо от ее внутренней структуры [38]. В то же время показанием к хирургическому лечению независимо от морфологической гетерогенности атеросклеротической бляшки, которая определяет её ста-

бильность или нестабильность, является степень стенозирования сосуда более 50%, вызывающая значимые локальные и системные гемодинамические нарушения. В связи с этим морфология атеросклеротической бляшки может определять не только развитие ранних послеоперационных осложнений, но и их характер (разрыв, тромбоз сосуда, эмболический синдром), а также возможность проведения диффе-

ренцированной корригирующей терапии в реабилитационном периоде после операционного лечения [39, 40].

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 09–04–00374а и Гранта Министерства образования и науки РФ (Государственный контракт № 14.740.11.0174)

Литература

- Oganov R. G., Fomina I. G., Aronov D. M. et al. Cardiology: A guide for physicians. M.: Medicine, 2004; 847 p. Russian (Оганов Р. Г., Фомина И. Г., Аронов Д. М. и др. Кардиология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2004; 847 с).
- Donald D., Heistad H. Unstable Coronary-Artery Plaques. N. Engl. J. Med., 2003; 24 (11): 2285–2288.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nature Medicine, 2002; 8: 1211–18.
- Virmani R., Burke A. P., Farb A. et al. Pathology of the vulnerable plaque. J. Am. Coll. Cardiol., 2006; 47 (8 Suppl): C13–C18.
- Gonzalez M. A., Selwyn A. P. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am. J. Med., 2003; 115 (Suppl. 8A): 99S–106S.
- Mas S., Touboul D., Brunelle A. et al. Lipid cartography of atherosclerotic plaque by cluster-TOF-SIMS imaging. The Analyst, 2007; 132: 24–6.
- Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C. et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. Heart, 2003; 89:993–7.
- Partovi S., Loebe M., Noon G. P. et al. Detection of adventitial vasa vasorum and intraplaque neovascularization in carotid atherosclerotic lesions with contrast-enhanced ultrasound and their role in atherosclerosis. Methodist. Debakey Cardiovasc. J., 2011; 7 (4):37–40.
- Corti R., Hutter R., Badimon J. J. et al. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. J. Thromb. Thrombolysis, 2004; 17 (1):35–44.
- Fuster V., Moreno P. R., Fayad Z. A. et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J. Am. Coll. Cardiol., 2005; 46 (6):937–54.
- High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy. Edited by L. M. Khachigian. N. – Y.: CRC Press, 2005; 203 p.
- Fruchart J. – C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis. / Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. France, University of Lille, 2003; Part 1, p. 1–65.
- Gerszten R. E., Tager A. M. The monocyte in atherosclerosis-should I stay or should I go now? N. Engl. J. Med., 2012; 366 (18):1734–6.
- Di Tomaso G., Díaz-Zuccarini V., Pichardo-Almarza C. A Multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage. IEEE Trans. Biomed. Eng., 2011; 58 (12):3460–3.
- Homma S., Troxclair D. A., Zieske A. W. et al. Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. Atherosclerosis, 2011; 219 (1):184–90.
- Raaz-Schrauder D., Klinghammer L., Baum C. et al. Association of systemic inflammation markers with the presence and extent of coronary artery calcification. Cytokine, 2012; 57 (2):251–7.
- Nair A., Kuban D., Tuzcu E. M. et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Circulation, 2002; 106:2200–6.
- Shah P. K., Sharifi B. Insights into the Molecular Mechanisms of Plaque Rupture and Thrombosis. Biochemistry of Atherosclerosis, edited by S. K. Cheema, Springer, New York, 2006; 455–563.
- Waksman R., Seruys P. W. Handbook of the Vulnerable Plaque. London, 2004; 1–48.
- Lutai M. I., Lomakovski A. N., Abutalipov R. F. Cellular composition of the fibrous cap of stable and unstable coronary artery atherosclerotic plaques. Ukr. cardiology J., 2004; 6:42–8. Russian (Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий. Укр. кардиол. журнал, 2004; 6:42–8).
- Shlichikova T. P., Jdanov V. S., Karpov Yu. A. et al. The main types of unstable atherosclerotic plaques and their prevalence in the coronary arteries in acute myocardial infarction. Archives of Pathology, 2005; 3: 24–8. Russian (Шлычкова Т. П., Жданов В. С., Карпов Ю. А. и др. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. Архив патологии, 2005; 3:24–8).
- Wasserman E. J., Shipley N. M. Atherothrombosis in Acute Coronary Syndromes: Mechanisms, Markers, and Mediators of Vulnerability. Mount Sinai J. of Medicine, 2006; 73 (1):431–40.
- Moreno P. R., Purushothaman M., Purushothaman K. R. Plaque neovascularization: defense mechanisms, betrayal, or a war in progress. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2012; 1254:7–17.
- Shlichikova T. P., Cherpachenko N. M., Chumachenko P. V. et al. Pathological features of atherosclerotic plaques in acute coronary syndrome. Cardiology, 2–3; 12:42–6. Russian. (Шлычкова Т. П., Черпаченко Н. М., Чумаченко П. В. и др. Патоморфологические особенности атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме. Кардиология, 2003; 12:42–6).
- Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation, 2003; 108 (14):1664–72.
- Bobryshev Y. V., Killingsworth M. C., Lord R. S. et al. Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: Possible contribution to plaque rupture. J. Cell. Mol. Med., 2008; 67 (2):299–304.
- Lutai M. I., Lomakovski A. N., Abutalipov R. F. et al. Morphological characteristics of unstable atherosclerotic lesions of coronary arteries. Ukr. cardiology J., 2005; 2:40–6. Russian (Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. и др. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца. Укр. кардиол. журнал, 2005; 2:40–6).
- Shah P. K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J. Am. Coll. Cardiol., 2003; 41:15S–22S.
- Shah P. K. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. Cardiol. Clin., 2003; 21:303–314.
- Shah P. K. Cellular and molecular mechanisms of plaque rupture. High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy. Edited by L. M. Khachigian. CRC Press, New York, 2005; 1–19.
- Wang L. X., Lu S. Z., Zhang W. J. et al. Coronary spasm, a pathogenic trigger of vulnerable plaque rupture. Chin. Med. J. (Engl), 2011; 124 (23):4071–8.
- Fujimoto S., Kondo T., Narula J. Evaluation of plaque morphology by coronary CT angiography. Cardiol. Clin., 2012; 30 (1):69–75.
- Derksen W. J., Peeters W., van Lammeren G. W. et al. Different stages of intraplaque hemorrhage are associated with different plaque phenotypes: a large histopathological study in 794 carotid and 276 femoral endarterectomy specimens. Atherosclerosis, 2011; 218 (2):369–77.
- Hunt J. L., Fairman R., Mitchell M. E. et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. Stroke, 2002; 33:1214–9.
- Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaia Ya. V. et al. Inflammatory activity in different types of unstable atherosclerotic plaques. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2012, 153 (2):150–4. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012, Т. 153, № 2:150–4).
- Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaia Ya. V. et al. Activity of inflammatory and destructive changes in the formation of unstable atherosclerotic plaque. Cardiology, 2007; 9:62–7. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Кардиология, 2007; 9:62–7).
- Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaia Ya. V. et al. Changing the content of pro-inflammatory cytokines and destructive metalloproteinases in the process of atherosclerotic formation to unstable plaque. Cardiology, 2009; 6:43–50. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Изменение содержания про-воспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки. Кардиология, 2009; 6:43–50).
- Matter C. M., Stuber M., Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? Eur. Heart J., 2009; 30 (21):2566–74.
- Rautou P. E., Vion A. C., Amabile N. et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. Circ Res., 2011; 109 (5):593–606.
- Fishbein M. C. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. Cardiovasc. Pathol., 2010; 19 (1):6–11.