

А. А. Никоненко

Запорожский государственный медицинский университет

ПАТОГЕНЕЗ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

В статье приводится обзор последних исследований проведенных в области патогенеза аневризмы брюшного отдела аорты. Доказано, что в основе патогенеза аневризмы брюшного отдела аорты лежит воспаление. Данные нашего исследования также указывают на существенную роль воспалительной реакции. Таким образом, появилась возможность медикаментозной стабилизации роста аневризмы.

Ключевые слова: патогенез, аневризма брюшного отдела аорты, медикаментозная стабилизация.

В патогенезе аневризмы брюшного отдела аорты (АБОА) многие авторы придают основное значение атеросклеротическому поражению стенки аорты с ее дальнейшим дегенеративным перерождением и дилатацией, что логично вытекало из данных морфологических исследований, обнаруживающих в стенке АБА характерные для атеросклероза изменения [1, 2, 3].

Однако, в последние годы, выявлено много существенных различий между атеросклерозом и АБОА, что ставит под сомнение атеросклеротическое происхождение аневризмы [4, 5]. Несмотря на некоторые общие признаки заболеваний, имеются значимые морфологические различия между аневризмой и атеросклерозом [6]. Известно, что атеросклеротический процесс локализуется в интиме, в то время как при АБОА в среднем и адвентициальном слоях аорты наблюдаются грубые морфологические изменения с уменьшением количества гладкомышечных клеток и эластических волокон, определяющих прочность стенки аорты. Следовательно, патогенез развития АБОА иной, чем при атеросклерозе [7].

Многие исследователи считают, что хроническое воспаление стенки аорты играет основную роль в патогенезе формирования АБА. Морфологические исследования стенки аневризмы у человека показали наличие обширных воспалительных инфильтратов, содержащих макрофаги и лимфоциты в меди и адвентиции, увеличение диаметра аневризмы было связано с более высокой плотностью воспалительных клеток в адвентиции [8]. Но что является пусковым механизмом воспалительной реакции? В последние годы выдвинуто несколько концепций решения этого вопроса. Многие исследователи в решении этого вопроса обращают внимание на Ангиотензин II. Ангиотензин II является основным эффекторным пептидом в ренин-ангиотензиновой системе, который оказывает провоспалительное действие, Ангиотензин II индуцируют сосудистый окислительный стресс, воспаление, апоп-

тоз гладкомышечных клеток. Последние исследования показывали значение оксидативного стресса в инициации воспалительного процесса в стенке брюшной аорты и образовании АБОА. Обнаружено увеличение АФК и АФА в стенке аневризмы по сравнению с нормальной стенкой аорты [9]. Воспалительные клетки, инфильтрирующие стенку аорты, являются в последующем источником продукции активных форм кислорода (АФК). Кроме того, провоспалительные цитокины, факторы роста и медиаторы липидов приводят к увеличению производства активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов [10]. Гиперпродукция активных форм кислорода, оксида азота NO увеличивают продукцию металлопротеиназ и апоптоз гладкомышечных клеток в стенке аневризмы [11, 12]. Подтверждением этого являются результаты эксперимента: введение Ангиотензина II способствует накоплению макрофагов и развитию воспалительной реакции в стенке брюшной аорты и приводит к аневризматическому расширению ее у подверженных атеросклерозу мышей [13, 14]. Таким образом, Ангиотензин II определяется в качестве основного фактора в инициации и прогрессировании воспалительного процесса в стенке брюшной аорты.

Инфильтрация лимфоцитами также ассоциируется с образованием АБОА при этом преобладают лимфоциты Th2-, CD3+ лимфоциты, экспрессирующие IL-4, -5, -8, -10 и фактор некроза опухоли (TNF) [15]. Инфильтрирующие иммунные клетки, особенно Th2-типа лимфоциты, приводят к апоптозу гладкомышечных клеток сосудов [16]. Наряду с этим обнаружено скопление тучных клеток в адвентиции аневризмы человека, дегранулированные тучные клетки в большей степени определяются в стенке аневризмы по сравнению со стенкой атеросклеротической аорты [17]. Тучные клетки синтезируют и выделяют несколько протеаз, провоспалительных цитокинов, факторов роста и хемокины, та-

кие как химазы и катепсин G. Многочисленные исследования показывают, что эти медиаторы вызывают воспаление адвентиции, апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, активацию матричных металлопротеиназ и образование новых сосудов в стенке аневризмы [17, 18, 20]. Кроме того, тучные клетки стимулируют активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, выделяя провоспалительные цитокины [21]. Таким образом, накопление тучных клеток в стенке брюшного отдела аорты считается так же важным фактором в образовании АБОА.

Развитие воспалительного процесса в стенке брюшной аорты способствует активации протеиназ, которые непосредственно участвуют в процессе разрушения стенки аорты, в частности, матричные металлопротеиназы (МП) считаются преобладающими из протеиназ [22]. Матричные металлопротеиназы-2 и -9 имеют основное значение в процессе развития АБОА. Пациенты с АБОА имеют повышенные МП-2 и МП-9 в стенке аневризмы аорты, увеличение их количества коррелирует с диаметром аневризмы [22, 23, 24, 25]. Активация матричных металлопротеиназ регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Уровень ТИМП снижается в ткани АБОА [26, 27].

МП и другие протеолитические ферменты разрушают эластин и коллаген, которые являются основными структурными компонентами стенки аорты. Заключительным этапом формирования аневризмы брюшной аорты является деграцией экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки стенки аорты с увеличением содержания коллагена и снижением эластина. Эти изменения сопровождаются повышением активности МП [28, 29, 30] установлено, что у больных с АБОА имеет место значительное повышение уровня матриксной МП (МП-9) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми [31, 32].

Многие исследователи считают, что хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы, в стенке которой обнаруживаются обширные воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, что приводит к дегенерации структуры стенки аорты [33]. Известно, что активные радикалы кислорода являются одним из звеньев патогенеза хронических воспалительных заболеваний. Окислительный стресс стимулирует и поддерживает локальный воспалительный процесс [34]. В 1987 году Dubick et al [35] показали, что в стенке аневризмы аорты по сравнению с другими участками аорты резко снижен уровень антиоксидантной активности, а уровень продуктов перекисного окисления повышен. Многими исследователями доказано, что воспаление не просто ассоциировано с наличием аневризмы брюшного отдела аорты, а фактически играет ключевую роль в патогенезе. Окис-

лительный стресс способствует привлечению в стенку аорты воспалительных клеток, которые являются основным источником металлопротеиназ, разрушающих эластин, коллаген [36]. Инфильтрирующие иммунные клетки усиливают повреждение структурных элементов стенки аорты через освобождение цитокинов, индуцирует апоптоз гладкомышечных клеток, протеазы высвобождающиеся из погибших гладкомышечных клеток еще более способствуют дегенерации матрикса и дилатации аорты [37].

Таким образом, показано, что Ангиотензин II индуцируют сосудистый окислительный стресс, воспаление, дегенерацию матрикса, апоптоз гладкомышечных клеток и способствует формированию аневризм. Однако, только последние годы стали понятны молекулярные механизмы реализации действия ангиотензина в формировании аневризмы. Bruemmer D, Collins AR и другие [38] показали на экспериментальной модели следующий механизм формирования аневризмы брюшного отдела аорты. Ангиотензин II через индукцию окислительного стресса стимулирует выработку гладкомышечными клетками Циклофилина А, который обладает хемотоксическим действием [39], регулируя миграцию в эту зону моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов тем самым запускает воспалительный каскад, приводящий к деструкции стенки аорты. Активированные макрофаги выделяют в окружающую среду большое количество циклофелина, еще более усиливая воспалительный процесс [40]. В последующих экспериментах была подтверждена роль Циклофилина А как основного фактора, так как блокада его Циклоспорином приостанавливала развитие аневризмы у животных в эксперименте [41]. При исследовании стенки аневризмы брюшного отдела аорты у человека так же обнаружено высокое содержание Циклофилина А. Таким образом, был обнаружен ключевой фактор в развитии аневризмы – Циклофилин А, который запускает сразу три процесса, способствующих развитию аневризмы окислительный стресс, воспаление, разрушение внеклеточного матрикса в стенке аорты [42].

В наших исследованиях так же подтверждена ведущая роль воспалительной реакции в формировании аневризмы брюшной аорты. Воспалительная инфильтрация носила очаговый или диффузный характер и локализовалась преимущественно в меди и адвентиции. В интимае воспалительные изменения наблюдались при сочетании аневризмы с атеросклеротическими изменениями. Клеточная инфильтрация имела преимущественно очаговый характер или сочеталась с диффузной. В составе воспалительных инфильтратов обнаруживались лимфоциты, макрофаги и гладкомышечные клетки (ГМК). Количество которых варьировало. В меди некото-

рых аневризм отмечалось небольшое количество ГМК, что, по-видимому, связано с апоптозом их, именно в этих случаях отмечалась выраженная дегенерация и атрофия эластики и преобладание коллагеновых волокон. Воспалительные изменения в адвентиции нередко развивались на фоне фиброза, выраженного в разной степени. В тромбах, прикрепленных к участкам интимы с десквамированным эндотелием или некротизированной интимой, обнаруживались кроме фибрина, эритроцитов различные клетки: нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, фибробласты [43].

Таким образом, данные исследований последних лет показали, что в основе патогенеза анев-

ризм брюшного отдела аорты лежит воспаление, поэтому основной задачей лечения является остановка воспалительного процесса в стенке аорты. В связи с этим появилась реальная возможность медикаментозной стабилизации роста аневризмы, медикаментозное предупреждение разрыва аневризм после стентирования и это лечение должно рассматриваться как эффективный подход к профилактике осложнений аневризм брюшной аорты [44].

Вероятно, дальнейший прогресс в исследовании патогенеза АБА приведет к появлению эффективных методов профилактики аневризм брюшной аорты.

Список литературы

1. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – 328.
2. Skotnicki S. H., Meer J. J., Buskens P. G. M., Kuijpers P. J. Abdominal aortic aneurysms review over the last 15 years. // *VASA*. – 1979. – Vol. 8. – № 1. – P. 38–41. 27
3. Parsche P., Schmid P., Hofler H. et. al. Diagnose des aneurysmas der aorta und ihrergrobenaste // *Munch. Med. Wschr.* – 1980. – Vol. 122. – P. 1641–1644.
4. Johnston K.W. Morbidity and mortality associated with abdominal aortic aneurysm repair: results from the Canadian Aneurysm Study. // *Current critical problem in Vascular Surgery*. – 1990. – Vol. 2. – P. 248–255.
5. Johansson G., Swedenborg J. Little impact of elective surgery on the incidence and mortality of ruptured aortic aneurysms // *Eur. J. Vase. Surg.* – 1994. – Vol. 8. – P. 489–493.
6. MacSweeney S.T., Powell J.T., Greenhalgh R.M. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81 – P. 935–941.
7. Tilson M.D. Surgery versus no surgery for 4 to 5 cm abdominal aortic aneurysms. // *J. Vase Surg.* – 1992. – Vol. 15. – P. 871–872.
8. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1995;15:1145–1151.
9. Miller FJ Jr, Sharp WJ, Fang X, Oberley LW, Oberley TD, Weintraub NL. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2002; 22: 560–565.
10. McCormick ML, Gavrila D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 2007; 27: 461–469.
11. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98: 2572–2579.
12. Li PF, Dietz R, von Harsdorf R. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell. *FEBS Lett* 1997; 404: 249–252
13. Schonbeck U, Sukhova GK, Gerdes N, Libby P. T(H)2 predominant immune responses prevail in human abdominal aortic aneurysm. *Am J Pathol* 2002; 161: 499–506.
14. Watanabe N, Arase H, Kurasawa K, Iwamoto I, Kayagaki N, Yagita H et al. Th1 and Th2 subsets equally undergo Fas-dependent and -independent activation-induced cell death. *Eur J Immunol* 1997;27: 1858–1864. 23: 1621–1626
15. Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, Kojima K, Yano M, Yano Y et al. Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm. *Circ Res* 2008; 102: 1368–1377.
16. Watanabe N, Arase H, Kurasawa K, Iwamoto I, Kayagaki N, Yagita H et al. Th1 and Th2 subsets equally undergo Fas-dependent and -independent activation-induced cell death. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1858–1864. 23: 1621–1626
17. Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, Kojima K, Yano M, Yano Y et al. Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysm. *Circ Res* 2008; 102: 1368–1377.
18. Sun J, Sukhova GK, Yang M, Wolters PJ, MacFarlane LA, Libby P et al. Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 3359–3368.
19. Leskinen MJ, Kovanen PT, Lindstedt KA. Regulation of smooth muscle cell growth, function and death in vitro by activated mast cells—a potential mechanism for the weakening and rupture of atherosclerotic plaques. *BiochemPharmacol* 2003; 66: 1493–1498.
20. Nakae S, Suto H, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell-derived TNF. *Proc NatlAcadSci USA* 2005; 102: 6467–6472.
21. Elmore JR, Keister BF, Franklin DP, Youkey JR, Carey DJ. Expression of matrixmetalloproteinases and TIMPs in human abdominal aortic aneurysms. *Ann VascSurg* 1998; 12: 221–228.
22. Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, Bell PR, Thompson MM. Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. *Circulation* 2001; 104:304–309.
23. McMillan WD, Tamarina NA, Cipollone M, Johnson DA, Parker MA, Pearce WH. Size matters: the relationship between MMP-9 expression and aortic diameter. *Circulation* 1997; 96: 2228–2232.
24. Petersen E, Gineitis A, Wagberg F, Angquist KA. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. *Eur J VascEndovascSurg* 2000; 20: 457–461.
25. Tamarina NA, McMillan WD, Shively VP, Pearce WH. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery* 1997; 122: 264–271.
26. Defawe OD, Colige A, Lambert CA, Munaut C, Delvenne P, Lapiere CM et al. TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 205–213.
27. Затевахин И. И., Золкин В. Н., Матюшкин А. В., Толстов П. А. и др. Исследования уровня матриксной

- металлопротеиназы-9 у больных с аневризмой абдоминального отдела аорты. // Бюл. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4, № 11. – С. 113., 56.
28. Затевахин И. И., Цициашвили М. Ш., Матюшкин А. В., Толстов П. А. К вопросу об этиологии аневризм абдоминального отдела аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003,– Т. 9, № 4. – С. 132–141.
 29. Затевахин И. И., Золкин В. Н., Матюшкин А. В. и др. К вопросу о патогенезе и риске разрыва аневризм абдоминального отдела аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006.– Т. 12, № 1. – С.1 7–24.
 30. Li PF, Dietz R, von Harsdorf R. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell. FEBS Lett 1997; 404: 249–252.
 31. Zhang J, Schmidt J, Ryschich E, Mueller-Schilling M, Schumacher H, Allenberg JR. Inducible nitric oxide synthase is present in human abdominal aortic aneurysm and promotes oxidative vascular injury. J VascSurg 2003; 38: 360–367
 32. Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higm an DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. ArteriosclerThrombVascBiol 1995; 15: 1145 –1151
 33. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I:basicmechanisms and in vivo monitoring of ROS. Circulation. 2003; 108: 1912–1916.
 34. Dubick MA, Keen CL, Disilvesto RA Antioxidant enzyme activity in human abdominal aortic aneurysmas and occlusive disease.ProcSocExpBiol Med. 1999; 220: 39–45
 35. Zhang J, Schmid t J, Ryschic h E, Mueller –Schilling M, Schumacher H,Alenberg JR. Induciblenitric oxide synthase is present in human abdominal aortic aneurysm and promotes oxidative vascular injury. J VascSurg 2003; 38: 360–367.
 36. Li PF, Dietz R, von Harsdorf R. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell. FEBS Lett 1997; 404: 249 –252
 37. Bruemmer D, Collins AR, Noh G AngiotensinII–accelerate atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopaontin deficient mice. J Clin Invest. 2003; 112: 1318–1331.
 38. Kimio Satoh, Patrizia Nigro, et all Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms Nature Medicine 2009; 15: 649–656
 39. MS Leiva, SA Fish, et all Leukocyte chematactie activity of cyclophilin J Biol. Chem. 1992; 267: 11681171
 40. B.Sherry, V.Yarlett, A.Strupp Identification of cyclophilin A as a proinflammatory secretory product of lipolysaccharide-actirated macrophages Proc. Xate Acad. Aci. 1992; 89: 3511–3515
 41. Toshiyuki Y., Masayasu Y. The effect of immunosupression on Aortic dilatation in a rat aneurysm model Surgery Today, 2000;v3.0;12:1093–1099
 42. Neal L. Weintraub Understanding abdominal aortic aneurysm N ENGL J MED 2009; 10: 1114–1116.
 43. Морфологические особенности строения стенки брюшной аорты предрасполагающие к развитию аневризмы Никоненко А. А. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України, «Серцево-судинна хірургія» – 2013. – випуск 21, С. 330–332.
 44. Grange J.J., Davis V., Baxter B.T. Pathogenesis of abdominal update and look toward the future. // Cardiovasc. Surg. – 1997.–P. 265.

Стаття надійшла до редакції: 15. 08. 2013

А. О. Никоненко

Запорізький державний медичний університет

ПАТОГЕНЕЗ АНЕВРИЗМ ЧЕРЕВНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ

У статті наводиться огляд останніх досліджень проведених в області патогенезу аневризми черевного відділу аорти. Доведено, що в основі патогенезу аневризми черевного відділу аорти лежить запалення. Дані нашого дослідження також вказують на роль запальної реакції. Таким чином, з'явилася можливість медикаментозної стабілізації зростання аневризми.

Ключові слова: патогенез, аневризма черевного відділу аорти, медикаментозна стабілізація.

А. А. Nykonenko

Zaporozhye State Medical University

PATHOGENESIS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

This article provides review of recent studies conducted in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. It is proved that the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm is inflammation. Our study also point to the significant role of the inflammatory response. Thus, the opportunity to medical stabilize the growth of aneurysm.

Keywords: pathogenesis, abdominal aortic aneurysm, drug stabilization.