

ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ АНЕВРИЗМ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ В АСПЕКТЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Никоненко А.А.

Запорожский государственный медицинский университет (Запорожье)

На основании анализа данных литературы и собственных исследований подтверждена воспалительная теория аневризмы инфраренального отдела аорты. Пусковым механизмом деструкции стенки аорты является оксидативный стресс, гиперпродукция циклофилина А, который запускает каскад воспалительных реакций. Изложенным обосновывается возможность медикаментозного лечения аневризм брюшного отдела аорты.

Ключевые слова: *этиология, морфология аневризмы брюшного аорты, циклофилин А, медикаментозное лечение аневризм.*

Аневризма брюшной аорты — хроническое дегенеративное заболевание, распространенное среди лиц старше 60 лет. Несмотря на широкое применение хирургических и эндоваскулярных методов лечения, аневризма брюшной аорты размерами более 5 см из-за разрыва является одной из ведущих причин смертности населения старшей возрастной группы [1]. Аневризмы небольших размеров имеют низкий риск разрыва, но до сих пор не определена тактика их лечения, рандомизированные исследования не показали преимуществ планового хирургического лечения, и в то же время до настоящего времени не разработана стратегия патогенетически обоснованного медикаментозного лечения [2, 3]. Изучение патогенеза аневризмы брюшного отдела аорты только в последнее время начинает приобретать все более научно обоснованный характер и открывает новые возможности в профилактике и лечении. Признанная на протяжении многих лет теория атеросклеротической этиологии аневризм уступает воспалительной теории [4].

В течение последних лет многими исследователями показано, 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, а сам процесс имеет много общего с другими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [5]. Известно, что активные радикалы кислорода являются одним из звеньев патогенеза хронических воспалительных заболеваний. Окислительный стресс стимулирует и поддерживает локальный воспалительный процесс [6]. В 1987 году Dubick et al. показали, что в стенке аневризмы аорты по сравнению с другими участками аорты резко снижен уровень антиоксидантной активности, а уровень продуктов перекисного окисления повышен [7].

Многими исследователями доказано, что воспаление не просто ассоциировано с наличием аневризмы брюшного отдела аорты, а фактически играет ключевую роль в патогенезе. Окислительный стресс способствует привлечению в стенку аорты воспалительных клеток, которые являются основным источником металлопротеиназ, играющих роль дегенерирующих эластин, коллаген, что ослабляет стенку аорты [8]. Инфильтрирующие стенку аорты иммунные клетки усиливают повреждение ее структурных элементов путем высвобождения цитокинов, индуцируя апоптоз гладкомышечных клеток. Протеазы,

высвобождающиеся из погибших гладкомышечных клеток, еще более способствуют дегенерации матрикса и дилатации аорты [9].

В экспериментах показано, что ангиотензин II индуцирует сосудистый окислительный стресс, воспаление, дегенерацию матрикса, апоптоз гладкомышечных клеток и способствует формированию аневризм. Однако только в последние годы стали понятны молекулярные механизмы формирования аневризмы [10].

К. Satoh [11] и др. показали на экспериментальной модели следующий механизм формирования аневризмы брюшного отдела аорты. Ангиотензин-II путем индукции окислительного стресса стимулирует выработку гладкомышечными клетками циклофилина А, который обладает хемотоксическим действием [12], регулируя миграцию в эту зону моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, тем самым запуская воспалительный каскад, приводящий к деструкции стенки аорты. Активированные макрофаги выделяют в окружающую среду большое количество циклофилина А, еще более усиливая воспалительный процесс [13]. При исследовании стенки аневризмы брюшного отдела аорты у человека также обнаружено высокое содержание циклофилина А. В последующих экспериментах была подтверждена роль циклофилина А как основного фактора, поскольку блокада его циклоспорином приостанавливала развитие аневризмы у животных в эксперименте [14]. 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 [15]. В наших исследованиях также подтверждена ведущая роль воспалительной реакции в формировании аневризмы брюшной аорты [16].

Таким образом, данные исследований последних лет показали, что в основе патогенеза аневризмы брюшного отдела аорты лежит воспаление, поэтому основной задачей лечения является ликвидация или снижение активности воспалительного процесса в стенке аорты. В связи с этим появилась реальная возможность медикаментозного контроля развития аневризмы, лечения аневризм малых размеров и медикаментозного предупреждения разрыва аневризм после стентирования, что может рассматриваться как эффективный подход к профилактике осложнений аневризмы брюшной аорты. [17]. Потенциальные цели для лечения аневризмы – это ингибирование протеолитической активности, блокада циклофилина А, подавление окислительного стресса, метаболическое воздействие на стенку аневризмы для регуляции синтеза белков внеклеточной матрицы, снижение активности воспалительного процесса. Из всех подходов наиболее радикальным является блокада циклофилина А циклоспорином, что уже применялось с положительным результатом в клинике, однако необходимость длительного применения и побочные действия препарата останавливают широкое применение его в практике. Достаточно эффективно использование статинов, которые, наряду с гиполипидемическим действием, обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектом, снижают секрецию матричных металлопротеиназ. Несколько работ показали положительное влияние статинов на течение заболевания аневризмой брюшной аорты [18, 19].

Многие эксперименты и клиническое применение подтвердили высокую эффективность блокаторов ангиотензин-превращающего фермента путем снижения уровня окислительного стресса, ингибирования матричных металлопротеиназ. Как противовоспалительные препараты применяются селективные ингибиторы ЦОГ II, которые показали эффективность в эксперименте [20].

В нашей клинике для лечения аневризм малых размеров и профилактики разрывов аневризмы после стентирования разработана следующая схема: постоянный прием статинов, прием антиоксидантов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, при клинически выраженном воспалительном процессе назначаются селективные ингибиторы ЦОГ II, всем больным ежемесячно проводится УЗИ-контроль за состоянием аневризмы.

Литература

1. Wilmink T.B., Quick C.R. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms // *J Vasc Surg.* – 1999. – Vol. 30 – P. 203–208.
2. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for random-ised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 – P. 1649–1655.
3. Lederle F.A., Wilson S.E., Johnson G.R., Reinke D.B., Littooy F.N., Acher C.W et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346 – P. 1437–1444.
4. Shimizu K., Mitchell R.N., Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26 – P. 987–994.
5. Freestone T., Turner R.J., Coady A., Higman D.J., Greenhalgh R.M., Powell J.T. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1995. – Vol. 15 – P. 1145–1151.
6. Griendling K.K., FitzGerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 – P. 1912–1916.
7. Dubick M.A., Keen C.L., Disilvesto R.A. Antioxidant enzyme activity in human abdominal aortic aneurysms and occlusive disease // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 1999. – Vol. 220 – P. 39–45.
8. Zhang J., Schmidt J., Ryschich E., Mueller-Schilling M., Schumacher H., Allenberg J.R. Inducible nitric oxide synthase is present in human abdominal aortic aneurysm and promotes oxidative vascular injury // *J Vasc Surg.* – 2003. – Vol. 38 – P. 360–367.
9. Li P.F., Dietz R., von Harsdorf R. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell // *FEBS Lett.* – 1997. – Vol. 404. – P. 249–252.
10. Bruemmer D., Collins A.R., Noh G. Angiotensin II-accelerate atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin deficient mice // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1318–1331.
11. Kimio Satoh, Patrizia Nigro, et al. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms // *Nature Medicine.* – 2009. – Vol. 15. – P. 649–656.
12. Leiva M.S., Fish S.A. et al. Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin // *J Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 1168–1171.
13. Sherry B., Yarlett V., Strupp A. Identification of cyclophilin A as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages *Proc. Xate Acad. Aci.* – 1992. – Vol. 89. – P. 3511–3515.
14. Toshiyuki Y., Masayasu Y. The effect of immunosuppression on Aortic dilatation in a rat aneurysm model *Surgery Today*, 2000. – v3.0. – Vol. 12. – P. 1093–1099.
15. Neal L. Weintraub Understanding abdominal aortic aneurysm *N // ENGL J MED.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1114–1116.

16. Никоненко А.А., Никоненко Т.Н. Морфология аневризмы брюшного отдела аорты // Вестник неотложной и восстановительной медицины, том 11. – 2010. – № 4. – С. 531.
17. Takashi M., Ryuichi Morishita Pharmacological treatment of abdominal aortic aneurysm // Cardiovasc. Research. – 2009. – Vol. 83 (3) – P. 436–443.
18. Steinmetz E.F., Buckley C., Shames M.L., Ennis T.L., Vanvickle-Chavez S.J., Mao D. et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice // Ann Surg. – 2005. – Vol. 241. – P. 92–101.
19. Kalyanasundaram A., Elmore J.R., Manazer J.R., Golden A., Franklin D.P., Galt S.W. et al. Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysm expansion // J Vasc Surg. – 2006. – Vol. 43. – P. 117–124.
20. King V.L., Trivedi D.B., Gitlin J.M., Loftin C.D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib decreases angiotensin II - induced abdominal aortic aneurysm formation in mice // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 1137–1143.

ПАТОГЕНЕЗ І МОРФОЛОГІЯ АНЕВРИЗМ ЧЕРЕВНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ В АСПЕКТІ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Никоненко А.О.

На підставі аналізу даних літератури та власних досліджень підтверджена запальна теорія аневризми інфраренального відділу аорти. Пусковим механізмом деструкції стінки аорти є оксидативний стрес, гіперпродукція циклофіліну А, який запускає каскад запальних реакцій. На підставі цього обґрунтовується можливість медикаментозного лікування аневризм черевного відділу аорти.

Ключові слова: *етіологія, морфологія аневризми черевної аорти, циклофілін А, медикаментозне лікування аневризм.*

PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM FROM POINT OF VIEW OF ITS CONSERVATIVE TREATMENT

Nikonenko A.A.

Our own studies and literature data confirmed the inflammatory theory of aortic aneurysms. Trigger degradation of the aortic wall is oxidative stress, hyperproduction of Cyclophilin A, which triggers a cascade of inflammatory reactions. Possibility of medical treatment of aneurysms of the abdominal aorta is justified on this basis.

Key words: *pathogenesis, morphology of abdominal aortic aneurysm, cyclophilin A, drug treatment of aneurysms.*