
ЛІКАРСЬКА СПРАВА ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

Науково-практичний журнал
Заснований у грудні 1918 р.
Виходить 8 разів на рік

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР



5-6 (1153)

ЛИПЕНЬ–ВЕРЕСЕНЬ
2019

Київ
Ференець В. Б.
2019

Засновники: НМАПО імені П. Л. Шупика,
ТОВ "Інформаційно-науковий центр "Лікарська справа"

Редакція: головний редактор *В. В. Оржешковський*,
заступник головного редактора *Г. О. Соловйова*,
відповідальний секретар *В. Б. Ференець*

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Навин Кумар Агарвал (Нью Делі, Індія), *Меланія Марія де Рамос Аморім* (Ресифі, Бразилія), *О. М. Базанова* (Новосибірськ, РФ), *Н. Г. Бичкова, О. П. Волосовець, Ю. В. Вороненко, С. В. Видиборець, Віктор І. Вус* (Рим, Італія), *С. Г. Гичка, Є. М. Горбань, Н. Г. Горovenko, Ю. В. Деева, С. М. Дрогвоз* (Харків), *П. Ф. Дудка, Валерій Жуков* (Торунь, Польща), *І. С. Зозуля, В. Є. Казмірчук, Л. Д. Калюжна, Ю. І. Комісаренко, С. І. Коровін, С. О. Крамарьов, В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, Л. Д. Любич, Іоанна В. Папафанасіу* (Фессалія, Греція), *В. В. Пономарьов* (Мінськ, Білорусь), *Р. Г. Процюк, В. В. Оржешковський* (головний редактор), *С. О. Рыков, Н. О. Савичук, Л. М. Сківка, Г. О. Соловйова* (заст. головного редактора, відповідальна за випуск видання), *О. К. Толстанов, Маурін Флахерті* (Вінніпег, Канада), *Євангелос Фраделос* (Фессалія, Греція), *Н. В. Харченко, О. С. Чабан, С. М. Шамраєв, В. П. Шипулін, В. П. Широбоков, О. П. Яворовський* (Київ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Навин Кумар Агарвал (Нью Дели, Индия), *Мелания Мария де Рамос Аморим* (Ресифи, Бразилия), *О. М. Базанова* (Новосибирск, РФ), *Н. Г. Бычкова, А. П. Волосовец, Ю. В. Вороненко, Виктор И. Вус* (Рим, Италия), *С. В. Выдыборец, С. Г. Гичка, Е. Н. Горбань, Н. Г. Горovenko, Ю. В. Деева, С. М. Дрогвоз* (Харьков), *П. Ф. Дудка, Валерий Жуков* (Торунь, Польша), *И. С. Зозуля, В. Е. Казмирчук, Л. Д. Калюжная, Ю. И. Комиссаренко, С. И. Коровин, С. А. Крамарёв, В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, Л. Д. Любич, В. В. Оржешковский* (главный редактор), *Иоанна В. Папафанасиу* (Фессалия, Греция), *В. В. Пономарёв* (Минск, Беларусь), *Р. Г. Процюк, С. А. Рыков, Н. О. Савичук, Л. Н. Скивка, Г. А. Соловьёва* (зам. главного редактора, ответственная за выпуск), *А. К. Толстанов, Маурин Флахерти* (Виннипег, Канада), *Евангелос Фраделос* (Фессалия, Греция), *Н. В. Харченко, О. С. Чабан, С. Н. Шамраев, В. П. Шипулин, В. П. Широбоков, А. П. Яворовский*

EDITORIAL BOARD

Naveen Kumar Agarwal (New Delhi, India), *Melania Maria de Ramos Amorim* (Recife, Brazil), *Olga M. Bazanova* (Novosibirsk, Russian), *Nina G. Bychkova, Oleh S. Chaban, Yuliia V. Dieieva, Svitlana M. Drogozov* (Kharkiv), *Petro F. Dudka, Maureen P. Flaherty* (Winnipeg, Canada), *Evangelos Fradelos* (Thessaly, Greece), *Evgeniy N. Gorban, Natalia G. Gorovenko, Sergiy G. Hychka, Lidiiia D. Kaliuzhna, Vira E. Kazmirchuk, Natalia V. Kharchenko, Yulia I. Komisarenko, Sergii I. Korovin, Sergiy O. Kramarov, Volodymyr P. Lakatosh, Larysa D. Liubich, Viktor G. Lizogub, Vasyl V. Orzheshkovskiy* (Chief Editor), *Ioanna V. Papanthasiou* (Thessaly, Greece), *Vladimir V. Ponomarev* (Minsk, Belarus), *Radu G. Protsiuk, Sergiy O. Rykov, Natalia O. Savychuk, Sergiy N. Shamrayev, Volodymyr P. Shyrobokov, Larysa M. Skivka, Galyna O. Soloviova* (deputy editor-in-chief), *Oleksandr K. Tolstanov, Oleksandr P. Volosovets, Yuriy V. Voronenko, Viktor I. Vus, Stanislav V. Vydyborets, Oleksandr P. Yavorovskiy, Ivan S. Zozulia, Walery Zukow* (Toruń, Poland)

Рекомендовано до видання редакційною колегією журналу

Зміст розглянуто і затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика № 5 від 13.05.2019 р.

На всі статті, опубліковані в журналі, встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті. Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В. В. Вернадського для вільного доступу в режимі онлайн.

Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі», серія «Медицина»

Надруковані матеріали не обов'язково відображають погляди редакції, якщо це спеціально не оговорено. Редакція також не несе відповідальності за наслідки, пов'язані з використанням наданої в журналі інформації

DOI 10.31640

Передплатний індекс — 74088

ISSN 1019-5297

Адреса редакції та видавця: 01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, поліклініка № 1
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276
E-mail: redakciya@likSprava.com, likSprava@i.ua, gala.sol@i.ua, likSprava@ukr.net Сайт: <http://www.likSprava.com>

Розрахунковий рахунок видавця: ФОП Ференець Віталій Борисович,
ЄДРФОУ 2389316095, р/р UA793802690000260060562028933,
Столична філія ПАТ КБ "ПриватБанк", МФО 380269, ЄДРПОУ банку 14360570

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія KB 23218-13058 PR від 22.03.2018 р.

Опубліковані в номері статті прорецензовані
Журнал індексується в Google Scholar, EBSCO Information Services,
Searching Journal, WorldCat, Ulrich's, Index Copernicus, ELIBRARY, OJS

Здано до набору 16.08.2019. Підписано до друку 26.09.2019. Формат 70×108/16.
Ум.-друк. арк. 10,5. Обл.-вид. арк. 10,25. Тираж 800 прим. Зам. 34-2019.

Виготовлення оригінал-макета та друк: ФОП Ференець В. Б., тел. 050-545-79-69
01033, м. Київ-33, вул. Жиланська, 7-б, оф. 9

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції: ДК № 2846 від 07.05.2007 р.

В. С. ПРОКОПЧУК¹, А. В. ЛЮКБЭК² (Черновцы, Украина; Эскильстуна, Швеция)

ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ПАТОЛОГИИ (Часть 4. Атеросклероз, или склероатероз?)

¹ Буковинский государственный медицинский университет;

² Мэларен госпиталь, Эскильстуна, Швеция <vprokopchuk@gmail.com>

Это не «игра слов», а ключ к решению проблемы, которое в настоящее время зашло в тупик. Иными словами, наука об атеросклерозе до сих пор находится под «гипнозом» опытов Н. Н. Аничкова, когда приоритетом является липидная инфильтрация стенки сосудов. Однако липидная инфильтрация стенок сосудов не имеет отношения к происхождению липидов в атероме. Их появление всегда связано с жировой дегенерацией миофибробластов в местах склероза (фиброзных бляшках), а не с гематогенной инфильтрацией. Решение проблемы заключается в раскрытии генеза склеротических изменений в интиме как первичных – возрастных (компенсаторных), так и вторичных (воспалительных и др.), – с одной стороны, а с другой – в установлении причин дегенерации (жировой дегенерации) и отмирания миофибробластов (так называемых пенистых клеток Ланганса) в местах склероза (фиброзных бляшках) с последующим формированием атеромы. Нами впервые in vivo на клеточном уровне было показано, что отмирание миофибробластов с высвобождением липидов обусловлено тем, что миофибробласты, интенсивно размножаясь в местах репаративного склероза, укорачивая теломеры, достигают лимита Хейфлика (Hayflick'a) значительно раньше, чем миофибробласты на непораженных участках сосудов. Авторы предлагают заменить термин «атеросклероз» на «склероатероз» как более точно отражающий суть болезни и последовательность событий в её патогенезе. Рассматривая «склероатероз» как нозологическую форму, следует подчеркнуть двухфазный период развития процесса: первый – склеротический (компенсаторный) и второй – атероматозный (декомпенсации). Именно последний период сопровождается известными для склероатероза проявлениями и осложнениями, которые невозможно устранить. Необходимо прекратить тратить миллиарды на бессмысленную «очистку сосудов» и «снижение» уровня холестерина в плазме крови, а направить усилия на пропаганду здорового образа жизни, в первую очередь на профилактику и лечение артериальной гипертензии как основного фактора, оказывающего влияние на состояние сосудов.

Ключевые слова: атеросклероз; склероатероз; миофибробласты; артериальная гипертензия; лимит Хейфлика (Hayflick'a).

*“Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem” –
«не следует умножать сущностей без надобности».*

Это принцип «экономии мышления», открытый в XIV в. английским философом Уильямом Оккамом и известный под названием «бритва Оккама».

Атеросклероз и опухоли – основные нерешённые проблемы не только для медицины, но и для всего современного общества [2], являясь главными причинами смертности.

Очевидно, что в раскрытии сущности опухолевого процесса наметился некоторый прогресс. Появляются сообщения об успешном лечении некоторых видов опухолей. Нобелевская премия по физиологии и медицине в 2018 г. присуждена Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзэ за «открытие противораковой терапии методом подавления негативной иммунной регуляции» [19].

Что же касается природы атеросклероза, его профилактики и лечения, то решение этой проблемы зашло в «тупик», появилось большое количество спекуляций, граничащих с лженаукой.

Несмотря на десятки тысяч работ, посвящённых морфологии, клинике, осложнениям и профилактике атеросклероза, на которые потрачены миллиарды денежных средств, сущность процесса остаётся нераскрытой. И это несмотря на то, что атеросклероз детально изучен на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях, а клинические проявления болезни хорошо известны [20]. Отсутствуют также реальные методы профилактики и лечения болезни.

Мы решили проанализировать истоки ошибок в сложившейся тупиковой ситуации методом логико-философского анализа.

Как известно, основным постулатом в патогенезе атеросклероза в настоящее время является утверждение о ведущей роли проникновения липидов (холестерола) из плазмы крови в стенку сосуда. Это вывод всемирно известного, но некорректно (на кроликах) поставленного эксперимента Н. Н. Аничкова в 1912 г. [1]. Хотя сам Н. Н. Аничков, будучи прекрасным патологом, считал, что после 45 лет основную роль в генезе атеросклероза играет артериальная гипертензия.

Источник ошибки главным образом в ортодоксальном способе трактовки результатов опыта по принципу: **«Post hoc, ergo propter hoc – после этого, значит по причине этого»**. При этом *временную* последовательность событий трактуют как *причинную* зависимость.

Другой источник ошибки заключается в неправильной трактовке результатов опыта. Проникновение липидов в стенку сосудов является абсолютно нормальным процессом, обеспечивающим питание её элементов, а не признаком только *гиперлипидемии*.

Проникающие в стенку сосуда липиды распределяются *диффузно* в основном веществе. Они нередко формируют так называемые **липидные пятна** в интиме, наблюдаемые даже у маленьких детей [6]. Это явление описано в капитальном труде Н. Н. Аничкова «Сосуды» (1940) [1].

Проникшие в сосудистую стенку липиды связываются с рецепторами различных клеток и используются как мембранный строительный материал [5]. Известно, что 30 % сухого остатка любых клеток составляют фосфолипиды, в частности холестерол [10, 17]. Липиды *крови* не имеют *никакой прямой* связи с жирами, формирующими «кашицу» в атероматозных бляшках.

Попытки расценить липиды как химический раздражитель, вызывающий повреждение и гранулематозное воспаление стенок сосудов с переходом в атеросклеротическую бляшку, не подтвердились. Липиды, в частности холестерол, оказались химически и биологически инертными.

Вместе с тем многие исследователи связывают происхождение липидов в атероме с так называемыми пенистыми клетками Лангганса (Ланхганса) [1, 3, 14], о природе которых продолжаются дискуссии. Одни авторы считают их макрофагами, другие – миофибробластами [13–15, 20].

Для правильной оценки морфогенеза атеросклероза и его сути необходимо рассмотреть проблему в комплексе.

Анализируя известные *факторы риска* для развития атеросклероза, следует отметить, что основными являются **возраст** [25] человека и уровень **артериального давления** [8, 20, 23]. Эти и **другие** факторы риска, независимо от их природы, приводят к преждевременному **износу** («гистерезису») сосудистой стенки [8].

Роль старения в развитии атеросклероза свидетельствует о том факте, что в первые диагнозы инфаркта миокарда *клинически* был установлен Н. Д. Стражеско только в **1909!** г. В то время средняя продолжительность жизни в Европе составляла лишь около 40 лет. Аналогичная ситуация имеет место в слабо развитых странах и в настоящее время, где проблемы атеросклероза вообще не существует [15].

Изменения среднего эластически-мышечного слоя стенки крупных сосудов хорошо изучены представителями школы Л. Ашофа. Известно, что с возрастом, особенно после 45 лет, в период, который Л. Ашоф обозначил как «*период эластического сопротивления*» [3], происходит расширение просвета сосудов, особенно в местах наибольшего растягивания их стенок давлением крови. При этом чем крупнее сосуд, тем на большую величину по периметру растягивается стенка. Локализацию указанных изменений с большой точностью можно рассчитать по гидродинамическим формулам Лапласа [21].

В итоге в стенках сосудов формируются **микроаневризмы**. В них, как компенсаторную реакцию, для сохранения постоянства ёмкости сосудистого русла, наблюдают разрастание и утолщение интимы с формированием в ней так называемого **эластически-гиперпластического** слоя из **миофибробластов**, мигрирующих в интиму из средней оболочки сосуда (R. Thoma, 1923). Такие очаговые утолщения интимы *восстанавливают* стабильность просвета сосуда в местах формирования микроаневризм.

Таким образом происходят «самоизлечение» и сохранение *оптимальной конструкции* сосудистого русла, однако с помощью явления, известного как *возрастной артериосклероз*. Компенсаторный характер последнего безусловный [12, 14].

На аутопсии указанные очаговые утолщения выступают над поверхностью интимы, но *in vivo*, как известно, они не суживают просвет сосуда. Эти очаговые *компенсаторные* утолщения интимы давно описаны под названием «ритмических структур аорты», «фиброзных бляшек» и «доатеросклеротических изменений» [1, 3, 23].

Повреждения эндотелия, которые также обусловлены характерными для атеросклероза факторами риска, главным образом повышенным артериальным давлением, приводят к образованию внутриинтимальных и пристеночных *тромбов*, о чем сообщал ещё К. Рокитанский. Локализация этих процессов совпадает с вышеописанными изменениями в меди.

У лиц, особенно предрасположенных к развитию атеросклероза [2, 5], происходит организация указанных тромбов, опять-таки за счет увеличения в них количества миофибробластов, которые содержатся в этих участках интимы. Проллиферацию последних стимулируют факторы роста, которые выделяют тромбоциты, макрофаги, эндотелий и другие клетки.

В последнее время было показано, что аполипопротеин-А, который находится только на поверхности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), по биохимическому строению почти идентичен плазминогену крови и способен конкурентно связываться с фибрином вместо плазминогена и может таким образом *блокировать* фибринолиз и усиливать организацию тромбов. Кроме того, часть его пептидной цепи является фактором роста [10].

Приведённые выше данные являются основой для *злокачественного* течения атеросклероза у лиц с высоким уровнем ЛПНП, что может быть обусловлено генетически, например в случае так называемой семейной гиперхолестеринемии [5, 10]. Имеющие место в молекуле ЛПНП холестерол и фосфолипиды в то же время *крайне необходимы* для формирования размножающихся миофибробластов [20, 22].

Существующий в литературе взгляд на патогенез семейной гиперхолестеринемии, сопровождающейся злокачественным атеросклерозом со смертельным исходом у лиц молодого возраста, может быть ещё одной классической ошибкой ортодоксального мышления, при котором *следствием* считают *причину*.

Генетически обусловленное отсутствие **рецепторов** к липидам в стенках клеток [5] приводит к значительному дефициту строительного материала для клеточных мембран, что нарушает их обновление и вызывает преждевременную гибель клеток (не только миофибробластов, но и эндотелия) со всеми вытекающими последствиями.

Естественно, в этой ситуации липиды *не используются* клетками в достаточной степени и *накапливаются* в крови. Таким образом, *гиперхолестеринемия* является **не причиной** атеросклероза, а сопутствующим признаком нарушения *поступления* липидов в клетки с последующей быстрой *гибелью* и миофибробластов и эндотелия [15].

Из-за перечисленных процессов возникают локальные утолщения интимы, называемые **фиброзными** бляшками [3, 20]. Если исключены вторичные поражения сосудов, такие как люэтический мезаортит, то формирование фиброзных бляшек имеет выраженный *компенсаторный* характер [12] и обеспечивает оптимальную конструкцию сосудов, в частности постоянство их ёмкости (схема 1).

Схема 1. Доатероматозные изменения сосудов

I. Повреждение элементов сосудистой стенки:

- А. *Внутренней* оболочки: 1) сращивание эндотелия и мукоидное набухание интимы; 2) при- и внутривеночный тромбоз; 3) липидные пятна.
- Б. *Среднего* слоя: 1) эластолиз и мультпликация эластичных мембран; 2) очаговые микроаневризмы;
- С. *Адвентиции*: 1) склероз vasa vasorum.

II. Реактивные (компенсаторные) изменения (пролиферация миофибробластов):

- А. *Артериосклероз* (первичный)
 - 1. Формирование *интимального* мышечного «эластически-гиперпластического» слоя;
 - 2. Организация тромбов;
 - 3. Фиброзные бляшки (самоликвидация микроаневризм);
 - 4. «Ритмические структуры» аорты и др.
- Б. *Артериосклероз* (вторичный)
 - 1. Васкулиты:
 - а) инфекционные (сифилис, туберкулез и др.);
 - б) неинфекционные (радиационные, токсические и др.);
 - в) некротизирующие (иммунокомплексные и др.).
 - 2. Дегенерации:
 - а) болезнь Менкеберга;
 - б) гиалиноз.
 - 3. Гиперплазия:
 - а) врождённая;
 - б) приобретённая.

Основным отличием атероматозной бляшки от фиброзной, т. е. **склероатероза** от **артериосклероза**, являются деструкция бляшки и накопление в ней свободных липидов [3, 23]. В результате этого возникают разнообразные осложнения (схема 2), которые являются клинико-анатомической сущностью такой нозологической формы, как **склероатероз**.

Схема 2. Морфогенез склероатероза

I. Основные проявления

- 1. Липидная *фиброзная* бляшка (пенистые клетки Ланганса)
- 2. Склероатерозная бляшка (атерома).

II. Осложнения

- 1. Тромбоз
- 2. Облитерация просвета
- 3. Кровоизлияние
- 4. Кальциноз
- 5. Изъязвление
- 6. Эмболия
- 7. Расслоение стенки
- 8. Аневризма
- 9. Разрыв сосуда.

Таким образом, основным не решённым на современном этапе вопросом являются **происхождение** липидов и причины **деструкции склероатерозной** бляшки.

Процесс старения сосудов как фактор риска склероатероза за последние годы изучали весьма детально. Этой проблеме посвящено множество работ [25]. В культурах эндотелиальных клеток *in vitro* было показано увеличение активности бета-галактозидазы, ассоциированной с процессом старения клеток [22]. Однако **прямых** доказательств роли старения в развитии атеросклероза не было получено.

Ещё в начале 80-х годов XX столетия в **нашей** лаборатории было проведено исследование серийных образцов послойных плёночных препаратов интимы и других слоёв аорты по оригинальной методике импрегнации серебром [14, 15].

Впервые *in vivo* было **достоверно** показано, что архитектоника и структура **миофибробластов** в эластически-гиперпластическом слое интимы, в фиброзных, липидных и атероматозных бляшках существенно различаются и поэтапно (стадийно) изменяются.

На участках с **незначительным** утолщением интимы миофибробласты имеют стратифицированное (послойное) расположение. Они веретенообразны, с чёткими контурами, гомогенной цитоплазмой и упорядочено ориентированы (рис. 1).

В типичной **липидной бляшке** миофибробласты утрачивают определённую ориентацию, округляются, ядерно-цитоплазматическое соотношение в них уменьшается, они становятся многоотростчатыми и располагаются нерегулярно (рис. 2).

Атероматозные бляшки отличаются большими паукообразными миофибробластами с длинными отростками – они похожи на нейроны, импрегнированные серебром по Рамон-и-Кахалу.

Значительное накопление липидных капель можно чётко проследить в цитоплазме и разветвлённых отростках этих клеток. Кроме того, контуры таких клеток неровные, а их отростки во многих местах выглядят фрагментированными и надорванными, то есть распадающимися. Указанные клетки располагаются нерегулярно, наслаиваются друг на друга и переплетаются между собой. Среди миофибробластов наблюдают отдельные группы макрофагов, нагруженных липидами, лейкоциты и лимфоциты. Строма вокруг клеток обогащена коллагеновыми волокнами и имеет признаки мукоидного набухания (рис. 3).

На параллельно изготовленных гистологических препаратах паукообразные миофибробласты идентифицировали как типичные пенистые клетки Лангганса, переполненные липидными каплями (рис. 4).

При сравнении результатов наших наблюдений с фотографиями в работах Леонарда Хейфлика [18, 24], на которых изображена стареющая клеточная культура фибробластов человека, мы обнаружили неоспоримое сходство структурных изменений миофибробластов аорты *in vivo* – в процессе атерогенеза и в клеточной культуре (рис. 5, 6).

В настоящее время известно, что главной причиной **старения** человеческого **организма в целом** являются деградация и отмирание фибробластов после достижения ими генетически запрограммированного количества делений – так называемого предела Хейфлика, равного 50-кратному их удвоению [18, 24].

Исходя из вышеприведенных фактов, мы решаем проблему склероатероза **ортогенетически**, т. е. на основе **естественного** хода событий [12, 13].

Жировая дегенерация и разрушение клеток Лангганса в **склероатерозной** бляшке – это проявление **локального старения** миофибробластов в связи с **опережающим во времени** достижением ими **предела Хейфлика** в местах компенсаторного (возрастного) или патологического (например, при васкулите) **склероза** за счёт **ускоренной их пролиферации** [14, 15]. Иными словами, **атероматоз** – это фаза декомпенсации в **адаптивной** эволюции сосудистой стенки.

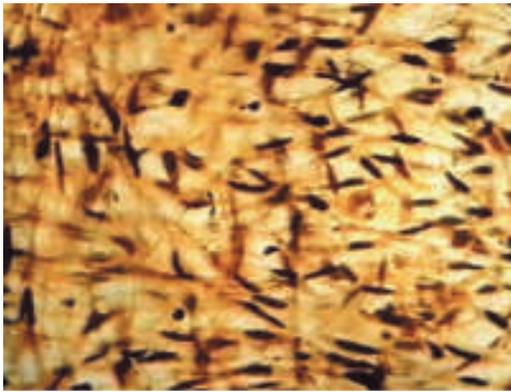


Рис. 1. Миофибробласты в фиброзной бляшке аорты имеют типичное строение, определённую послонную ориентацию и признаки клеточного деления. Импрегнация серебром



Рис. 2. Миофибробласты в липидной бляшке той же аорты хаотично ориентированы, паукообразны, с признаками жировой дегенерации и распада. Деление клеток отсутствует. Мукоидное набухание стромы

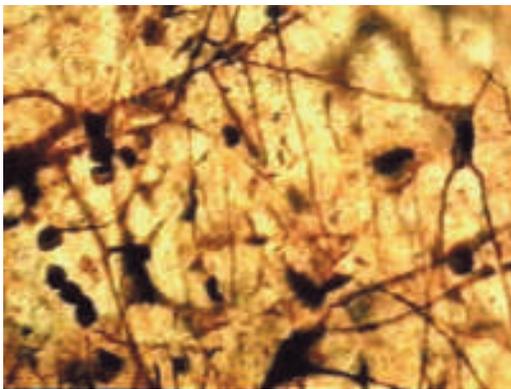


Рис. 3. Миофибробласты в атероматозной бляшке той же аорты перегружены липидами, многоотростчатые с признаками некробиоза и распада. Их фрагменты фагоцитируют макрофаги (тёмные круглые клетки)

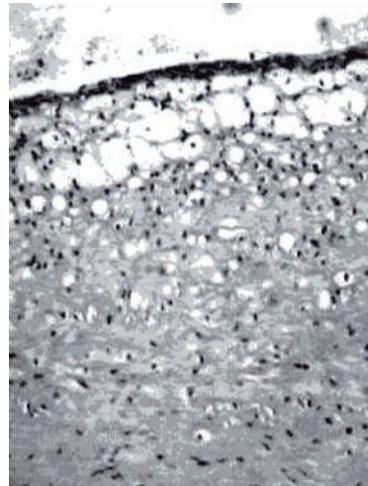


Рис. 4. Превращение миофибробластов в клетки Лангганса по мере их старения. Процесс нарастает по направлению к просвету сосуда, а не наоборот, как если бы липиды имели гематогенное происхождение

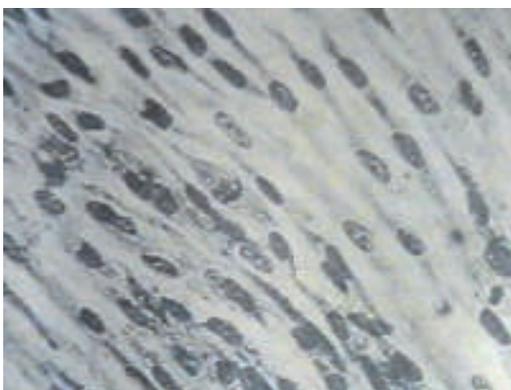


Рис. 5. Молодые фибробласты, выделенные из ткани плода человека, покрывают поверхность культуральной чашки. Они имеют веретенообразную форму, определённую ориентацию и активно делятся (по Nauflick)



Рис. 6. Стареющие фибробласты, утратившие способность к делению. Это происходит после 50-кратного удвоения популяции. В клетках накапливаются дегенеративные изменения, и они погибают (по Nauflick)

Любые факторы, ухудшающие условия существования и обновления клеточных мембран – дефицит их неотъемлемых частей – холестерина и фосфолипидов [5], недостаточное энергоснабжение [13], чрезмерный синтез вирусных оболочек [9] из-за потери асимметрии и непрерывности мембран, в свою очередь, способствуют преждевременному старению миофибробластов. Их структуры разрушаются и мембранные продукты распада – холестерол и фосфолипиды – накапливаются вначале в цитоплазме, а затем, после полного отмирания миофибробластов, внеклеточно.

Деградация миофибробластов в бляшках, ответственных за состояние волокон и промежуточного вещества окружающей соединительной ткани, по известным причинам будет сопровождаться некробиозом и некрозом последних с образованием **детрита** («кашицы» – atheros) со всеми известными последствиями [1, 3, 6].

Наша точка зрения на сущность **склероатероза** позволяет понять, почему склероатероз был наиболее частой причиной смерти, как среди **голодающих** узников концлагеря «Дахау» [4], так и людей с генетически обусловленным отсутствием **рецепторов** к ЛПНП (основных носителей холестерина) [5], так и среди злоупотребляющих **жирной пищей**.

Жиры, как известно, резко *снижают* синтез рецепторов к ЛПНП на поверхности миофибробластов, эндотелиоцитов и других клеток из-за *отрицательной обратной* связи [5].

Ресинтез мембран клеток резко ухудшается во всех этих случаях за счёт **дефицита** липидов. Это означает, что **причиной дегенерации миофибробластов и превращение их в пенистые клетки Ланганса является не поглощение (инфильтрация) экзогенного холестерина, а, наоборот, его дефицит в клетках, что приводит их к жировой дистрофии, деградации и смерти** (схема 3) [14, 15].

Схема 3. Основные группы факторов риска развития склероатероза

• Повреждение сосудов	• Преждевременное достижение предела Хейфлика	• Изменение состава крови
<ul style="list-style-type: none"> → артериальная гипертензия; → старение (гликозирование); → артериосклероз (первичный; вторичный) → гормональные дисক্রазии; → иммунные комплексы 	<ul style="list-style-type: none"> → опережающее укорочение теломеров при репаративной пролиферации миофибробластов; → дефицит холестерина в клетках (уменьшение количества рецепторов): а) врождённый (семейная гиперхолестеролемиа); б) приобретённый (жирная пища); → голодание; → нарушение репарации мембран (вирусы и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> → гиперкоагуляция (липидемия и пр.); → гипофибринолиз (аполипопротеин-А и др.); → тромбоорганизация (факторы роста)

С такой **унитарной** точки зрения на патогенез склероатероза даже вирусная теория его происхождения [7] не кажется «экстравагантной», потому что в клетке, инфицированной вирусом, всегда возникает дефицит строительного материала (*липидов*), необходимого для мембранного ресинтеза. Технология этого процесса нарушается, как показано в культуре фибробластов, инфицированных вирусом. Фибробласты при этом погибают преждевременно, накапливая липиды в цитоплазме [7, 24].

Макрофаги, которые всегда имеют место в липидных бляшках, фагоцитируют жиры из мембран уже *погибших* миофибробластов, но не играют существенной роли в морфогенезе склероатероза [19, 23].

Таким образом, **склероатероз** следует рассматривать как процесс **ортогенетический**, т. е. вполне **естественный**, как реакцию **адаптивной реконструкции** сосудистой стенки в ответ на её **преждевременный износ** под воздействием различных факторов внутренней и окружающей среды.

Такая реакция происходит в **две** стадии: *компенсации* – сохранение оптимальной структуры сосудов – возрастной **артериосклероз**; *декомпенсации* – **атероматоз**, т. е. локального скопления липидов из тел отмирающих миофибробластов, **преждевременно** достигших предела Хейфлика в местах *опережающей* компенсаторной их **пролиферации**.

Не только факторы, которые *повреждают* сосудистую стенку (артериальное давление, старение, воспаление – достаточно вспомнить цветущий склероатероз на фоне сифилитического мезаортита у лиц молодого возраста, иммунные комплексы [11], гормоны и др.), но и причины, *ускоряющие* достижение предела Хейфлика (укорочение теломеров, дефицит холестерина, недостаточность энергии, изменение генетического кода и др.), также способствуют развитию склероатероза (см. схему 3).

Мы полагаем, что настало время **правильно расставить акценты** и изменить терминологию, заменив термин «**атеросклероз**» на «**склероатероз**» как более точно отражающий *суть* болезни и *последовательность* событий в его патогенезе.

Рассматривая «**склероатероз**» как нозологическую форму, следует подчеркнуть двухфазный период развития процесса: первый – **склеротический** (компенсаторный) и второй – **атероматозный** (декомпенсаторный). Именно последний сопровождается известными для склероатероза проявлениями и осложнениями, которые **невозможно** устранить. Всё вышеизложенное означает, что **профилактика** склероатероза является прежде всего **социальной** проблемой.

Необходимо *прекратить* тратить миллиарды на **бесплезную «чистку сосудов»** и «**снижение уровня**» холестерина в плазме крови, а сосредоточить усилия на пропаганде **здорового образа жизни** – в первую очередь на профилактику и лечение **артериальной гипертензии** как основного фактора, способствующего изнашиванию и повреждению сосудов [26].

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Аничков Н. Н. Сосуды // Частная патол. анатомия. – Л.: Медицина, 1947. – Т. 2. – С. 350–390.
2. Айзенберг М. С., Бергнер Л., Холлстром А. Б. Внезапная сердечная смерть: Пер. с англ. // Scientific American=В мире науки. – 1986. – № 7. – С. 4–11.
3. Ашоф Л. Атеросклероз // Современные проблемы патологии: Пер. с нем. – М.: Медгиз, 1932. – С. 26.
4. Блага Ф. О патогенезе артериосклероза: Пер. с венгер. // Арх. патологии. – 1963. – Вып. 25, № 11. – С. 13–21.
5. Браун М., Голдстейн Дж. Как рецепторы липопротеинов низкой плотности влияют на обмен холестерина и развитие атеросклероза: Пер. с англ. // Scientific American=В мире науки. – 1985. – № 1. – С. 27–37.
6. Давыдовский И. В. К патогенезу атеросклероза в свете морфологических данных // Арх. патологии. – 1962. – 24, № 7. – С. 10–16.
7. Колата Д. Прививка от ... атеросклероза: Пер. с нем. «Бильд дер Виссеншафт». –
1. Anichkov N. N. Sosudy // Chastnaya patol. anatomiya. – L.: Medicina, 1947. – T. 2. – S. 350–390.
2. Ajzenberg M. S., Bergner L., Hollstrom A. B. Vnezapnaya serdechnaya smert': Per. s angl. // Scientific American=V mire nauki. – 1986. – № 7. – P. 4–11.
3. Ashof L. Ateroskleroz // Sovremennye problemy patologii: Per. s nem. – M.: Medgiz, 1932. – S. 26.
4. Blaga F. O patogeneze arterioskleroza: Per. s venger. // Arh. patologii. – 1963. – Vyp. 25, № 11. – P. 13–21.
5. Braun M., Goldstejn Dzh. Kak receptory lipoproteinov nizkoj plotnosti vliyayut na obmen holesterola i razvitie ateroskleroza : Per. s angl. // Scientific American=V mire nauki. – 1985. – № 1. – P. 27–37.
6. Davydovskij I. V. K patogenezu ateroskleroza v svete morfologicheskikh dannyh // Arh. patologii. – 1962. – 24, № 7. – P. 10–16.
7. Kolata D. Privivka ot ... ateroskleroza: Per. s nem. «Bil'd der Vissenshaft». – Shtutgard //

- Штутгард // Газета «За рубежом». – М., 1985. – Вып. 1314, № 37.
8. Кучеренко П. О. Артериосклероз // Патол. анатомія. Ч. спеціальна. – К.: Держмедвидав, 1936. – С. 29–35.
 9. Лодши Х., Ротлин Дж. Сборка клеточных мембран: Пер. с англ. // Молекулы и клетки. – М.: Мир, 1982. – С. 149–175.
 10. Лон Р. М. Липопротеин-А в заболеваниях сердца: Пер. с англ. // Scientific American=В мире науки. – 1992. – № 8. – С. 16–23.
 11. Нагорнев Е. А. Атеросклероз и иммунное воспаление // Арх. патологии. – 1995. – Вып. 57, № 3. – С. 6–14.
 12. Прокопчук В. С. Основы общей теории патологии (Ч. 1) // Врачеб. дело. – 2017. – Вып. 1141, № 1–2. – С. 3–8.
 13. Прокопчук В. С., Люкбэк А. В. Основы общей теории патологии (Ч. 2. Патогенез хронических болезней) // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2018. – Вып. 1146, № 1–2. – С. 3–10.
 14. Прокопчук В. С. Ортогенез атеросклерозу // Врачеб. дело. – 1997. – № 3. – С. 51–55.
 15. Прокопчук В. С. Унитарная теория атеросклероза // Укр. мед. часопис. – 2002. – Вып. 29, № 3. – С. 84–88.
 16. Растинг Р. Л. Почему мы стареем: Пер. с англ. // Scientific American=В мире науки. – 1993. – № 2–3. – С. 76–86.
 17. Сен-Итиро Хакомори. Гликофосфолипиды: Пер. с англ. // Scientific American=В мире науки. – 1986. – № 7. – С. 13–22.
 18. Хейфлик Л. Клеточные основы старения человека: Пер. с англ. // Молекулы и клетки. – М.: Мир, 1982. – С. 134–148.
 19. Bergqvist K., Cederberg J. Nobelpris för immunterapi mot cancer // Läkartidningen. – 2018. – Vol. 115, N 40. – P. 1562–1563.
 20. Cotran R., Kumar V., Collins T. Robbins pathologic basis of disease. – W. B. Saunders, 1999. – 1425 p.
 21. Despopoulos A., Silbernag I. S. Color atlas of physiology. – NY, 1986. – 156 p.
 22. Dimri G. P., Lee X. et. al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1995. – Vol. 92, N 9. – P. 9363–9367.
 23. Forsham P. H. (Ed.) Atherosclerosis // Endocrine System & Selected Metabolic Diseases: The CIBA Collection of Medical Illustrations. – 1981. – Vol. 4. – P. 221–213.
 24. Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains // Exp. Cell. Res. – 1965. – Vol. 37. – P. 614–636.
 25. Minamino T., Komuro I. Vascular Cell Senescence: Contribution to Atherosclerosis // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 15–26.
 26. Spaak J., Gottsäter A. Nya europeiska riktlinjer för behandling av hypertoni // Läkartidningen. – 2018. – Vol. 115, N 47. – P. 1934–1935.
 - Gazeta «За рубежом». – М., 1985. – Вып. 1314, № 37.
 8. Kucherenko P. O. Arterioskleroz // Patol. anatomiya. CH. special'na. – K.: Derzhmedvidav, 1936. – P. 29–35.
 9. Lodshi H., Rotlin Dzh. Sborka kletochnyh membran: Per. s angl. // Molekuly i kletki. – M.: Mir, 1982. – P. 149–175.
 10. Lon R. M. Lipoprotein-A v zabolevaniyah serdca: Per. s angl. // Scientific American=V mire nauki. – 1992. – № 8. – P. 16–23.
 11. Nagornev E. A. Ateroskleroz i immunnoe vospalenie // Arh. patologii. – 1995. – Vyp. 57, № 3. – P. 6–14.
 12. Prokopchuk V. S. Osnovy obshchej teorii patologii (CH. 1) // Vracheb. delo. – 2017. – Vyp. 1141, № 1–2. – P. 3–8.
 13. Prokopchuk V. S., Lyukbek A. V. Osnovy obshchej teorii patologii (CH. 2. Patogenez hronicheskikh boleznej) // Lik. sprava=Vracheb. delo. – 2018. – Vyp. 1146, № 1–2. – P. 3–10.
 14. Prokopchuk V. S. Ortogenez aterosklerozu // Vracheb. delo. – 1997. – № 3. – P. 51–55.
 15. Prokopchuk V. S. Unitarnaya teoriya aterosklerozu // Ukr. med. chasopis. – 2002. – Vyp. 29, № 3. – P. 84–88.
 16. Rasting R. L. Pochemu my stareem: Per. s angl. // Scientific American=V mire nauki. – 1993. – № 2–3. – P. 76–86.
 17. Sen-Itiro Hakomori. Glikofosfolipidy: Per. s angl. // Scientific American=V mire nauki. – 1986. – № 7. – P. 13–22.
 18. Hejflik L. Kletochnye osnovy stareniya cheloveka: Per. s angl. // Molekuly i kletki. – M.: Mir, 1982. – P. 134–148.

ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ТЕОРІЇ ПАТОЛОГІЇ (Частина 4. Атеросклероз чи склероатероз?)

В. С. Прокопчук (Чернівці), А. В. Люкбек (Ескільстуна, Швеція)

Це не гра слів, а ключ до вирішення проблеми, яка нині зайшла в глухий кут. Наука про атеросклероз і нині перебуває під «гіпнозом» дослідів Н. Н. Анічкова, коли пріоритетом є

ліпідна інфільтрація стінок судин. Однак ліпідна інфільтрація стінок судин не має відношення до походження ліпідів в атеромі. Їх поява завжди пов'язана з жировою дегенерацією міофібробластів у місцях склерозу (фіброзних бляшках), а не з гематогенною інфільтрацією. Вирішення проблеми полягає у розкритті генезу склеротичних змін в інтимі як первинних – вікових (компенсаційних), так і вторинних (запальних та ін.), – з одного боку, а з другого – у встановленні причин деградації (жирової дегенерації) і відмирання міофібробластів (пінистих клітин Лангганса) в місцях склерозу (фіброзних бляшках) з подальшим формуванням атероми. Нами вперше *in vivo* на клітинному рівні було показано, що відмирання міофібробластів з вивільненням ліпідів зумовлено тим, що міофібробласти, інтенсивно розмножуючись в місцях репаративного склерозу, скорочуючи теломери, досягають ліміту Хейфліка значно раніше, ніж міофібробласти на неуражених ділянках судин. Автори пропонують замінити термін «атеросклероз» на «склероатероз», який більш точно відображає суть хвороби і послідовність подій в її патогенезі. Розглядаючи «склероатероз» як нозологічну форму, слід підкреслити двофазний період розвитку процесу: перший – склеротичний (компенсаційний) і другий – атероматозний (декомпенсації). Саме останній супроводжується відомими для склероатерозу проявами та ускладненнями, які неможливо усунути. Необхідно припинити витратити мільярди на безглузде «чищення судин» і «зниження» вмісту холестеролу в плазмі крові, а зосередити зусилля на пропаганді здорового способу життя, в першу чергу на лікування артеріальної гіпертензії як основного фактора, що спричинює зношення та uszkodження судини.

Ключові слова: атеросклероз; склероатероз; міофібробласти; артеріальна гіпертензія; ліміт Хейфліка (Hayflick'a).

BASIS OF THE GENERAL THEORY OF PATHOLOGY (Part 4. Atherosclerosis or scleroatherosis?)

V. S. Prokopchuk¹ (Prokopchuk) (Chernivtsi, Ukraine),
A. V. Lyckbäck² (Eskilstuna, Sweden)

¹Bukovinian State Medical University; ²Mälaren Hospital, Eskilstuna, Sweden

This is not a play on words, but a key to solving a problem that has been deadlocked. The science of atherosclerosis is still based on the experiments of N. N. Anichkov. It always prioritizes lipid infiltration of vessel's walls. In fact, the lipid infiltration of the vessel's walls is not related to the origin of lipids in atheromas. Their origin is always associated with fatty degeneration of myofibroblasts in places of sclerosis (fibrous plaques), but not with hematogenous infiltration. The key to solving this problem lies in a disclosure of the genesis of sclerotic changes in intima. On the one hand it concerns a primary age sclerosis (compensatory) as well as secondary sclerosis (inflammatory, etc). On the other hand it is important to establish causes of degradation (fatty degeneration) and death of myofibroblasts (the so-called foamy Langhans' cells) in places of sclerosis (fibrous plaques), followed by atheroma formation. We have first showed *in vivo* (at the cellular level) that a death of myofibroblasts in plaques with following release of lipids occurs due to the fact that these myofibroblasts reach the Heiflik's limit much faster than myofibroblasts on healthy vessels. These occurs due to shortening of telomeres in myofibroblasts that intensively multiply in places of reparative sclerosis. The authors propose replacing the term "atherosclerosis" with "scleroatherosis", which more accurately reflects the essence of the disease and the sequence of events in its pathogenesis. Considering "scleroatherosis" as a nosological form, two periods of development of the process should be emphasized: the first – sclerotic period (compensatory) and the second – atheromatous (period of decompensation). The second period is accompanied by all manifestations and complications known for scleroatherosis that can't be eliminated. It is no need to spend billions on senseless "purifying" blood vessels and "lowering" cholesterol in blood plasma. It is more important to focus on a healthy lifestyle and, above all, to fight with arterial hypertension as with a main factor of blood vessels' deterioration.

Key words: atherosclerosis; scleroatherosis; myofibroblasts; arterial hypertension; Hayflick's limit.