



А. С. Никоненко,  
А. А. Никоненко

Запорожская медицинская  
академия постдипломного  
образования

Запорожский государственный  
медицинский университет

© © Никоненко А. С.,  
Никоненко А. А.

## НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ

**Резюме.** В работе приведены данные анализа морфологических изменений в стенке аневризмы брюшной аорты с целью изучения значения воспалительной реакции в развитии аневризмы. Установлено, что хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы брюшной аорты. В стенке аневризмы обнаруживаются обширные воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, которые являются основным источником металлопротеиназ, вызывающих дегенерацию эластина, коллагена, что приводит к разрушению структуры стенки и дилатации аорты.

**Ключевые слова:** морфология, стенка брюшной аорты, воспаление, фиброз, циклофилин-А.

### Введение

Аневризма брюшной аорты относится к частой и сложной в диагностическом и лечебном плане патологии, в структуре сердечнососудистых заболеваний она занимает одно из первых мест [1].

В патогенезе аневризмы брюшной аорты многие авторы до сих пор основное значение придают атеросклеротическому поражению стенки аорты с ее дальнейшим дегенеративным перерождением и дилатацией [1]. Однако, несмотря на некоторые общие признаки заболеваний, есть значимые морфологические различия между аневризмой и атеросклерозом. Анатомические и гистологические особенности строения стенки аорты способствуют характерному течению аневризмы брюшной аорты. В связи с этим крайне актуальным остается изучение особенностей строения стенки брюшной аорты, ее морфологических изменений в период формирования аневризмы. Детальное изучение этого процесса имеет большое научное и практическое значение, так как от этого зависит выбор метода лечения, возможность применения консервативной терапии, влияющей на течение воспалительного процесса в стенке брюшной аорты, и тем самым, ограничивающей интенсивный рост и угрозу ее разрыва.

### Цель исследований

На основании анализа морфологических изменений в стенке аневризмы аорты брюшной аорты, определить значение воспалительной реакции в развитии аневризм брюшного отдела аорты.

### Материалы и методы исследований

Проводилось гистологическое исследование фрагментов стенки АБА, полученных во время операций у 50 больных в возрасте от 35 до 80 лет. Для сравнения исследовали фрагмен-

ты стенки брюшной аорты при атеросклерозе у 10 больных, умерших от различных заболеваний сосудистого генеза (инфаркт миокарда, ИБС, церебральный инсульт) соответственно возрастным группам АБА.

По данным анализа гистологических исследований морфологические изменения при атеросклерозе локализовались в интимае, в то время как при аневризме брюшной аорты в меди и адвентиции аорты наблюдаются грубые изменения с уменьшением количества гладкомышечных клеток и эластических волокон, определяющих прочность стенки аорты. В средней оболочке обнаруживались очаги дегенеративных изменений и частичное или полное замещение эластических волокон коллагеновыми. Эластические волокна в очагах деструкции подвергались дистрофии, фрагментации и разрушению, при морфометрическом исследовании в стенке аневризмы эластические волокна составляли  $(2,0 \pm 1,0) \%$ , а коллагеновые  $(68,3 \pm 13,1) \%$ .

Воспалительные изменения были выражены при аневризме больше всего в меди (диффузно-очаговая и очаговая воспалительная инфильтрация). При гистохимическом исследовании в инфильтратах обнаруживались Т-лимфоциты ( $CD3^+$ ), макрофаги ( $CD68^+$ ), гладкомышечные клетки. Мы провели сравнение данных морфометрических исследований степени воспаления в стенке аорты при аневризме и атеросклерозе (табл. 1).

Таблица 1

Степень воспалительной инфильтрации в стенке  
брюшной аорты

Слои стенки аорты	Атеросклероз	Аневризма	P
Аорта	1,0 (0,0-1,0)	3,5 (2,0-5,0)	0,009
Интима	0,0 (0,0-1,0)	0,5 (0,0-1,0)	1,000
Медия	0,0 (0,0-1,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,082
Адвентиция	0,0 (0,0-0,0)	5,0 (1,0-5,0)	0,009

В отличие от атеросклероза при аневризме брюшной аорты были выраженные воспали-



тельные изменения в меди и адвентиции. Морфологические исследования стенки аневризмы 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 стенке аорты.

Развитие воспалительного процесса в стенке аорты способствует активации протеиназ, которые непосредственно участвуют в процессе разрушения стенки аорты. Матричные металлопротеиназы-2 и -9 имеют основное значение в процессе развития аневризмы аорты. У пациентов с аневризмой брюшной аорты повышены МП-2 и МП-9 в стенке аорты, увеличение их количества коррелирует с диаметром аневризмы [2, 3]. Как правило, с ростом аневризмы в ее полости формируется интравалькулярный тромб. Тромб не является пассивным сопровождением аневризмы брюшной аорты, по данным наших исследований в тромбе есть большое количество металлопротеиназ, которые активируются воспалительными клетками и так же участвуют в деструкции стенки аорты. Матричные металлопротеиназы разрушают эластин и коллаген, заключительным этапом формирования аневризмы брюшной аорты является деградацией экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки стенки аорты.

Таким образом, хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы. Но что является пусковым механизмом воспалительной реакции? В последние годы выдвинуто несколько концепций решения этого вопроса. Многие исследователи обращают внимание на ангиотензин II. Ангиотензин II — основной эффекторный пептид ренин-ангиотензиновой системы, который оказывает провоспалительное действие, ангиотензин II индуцирует оксидативный стресс. Последние исследования показали значение оксидативного стресса в инициации воспалительного процесса в стенке брюшной аорты и образовании аневризмы. Воспалительные клетки, инфильтрирующие стенку аорты, являются в последующем источником продукции активных форм кислорода [4]. Гиперпродукция активных форм кислорода, оксида азота (NO) увеличивают продукцию металлопротеиназ и апоптоз гладкомышечных клеток в стенке аневризмы [5, 6]. Подтверждением этого являются результаты эксперимента: введение ангиотензина II способствует накоплению макрофагов и развитию воспалительной реакции в стенке брюшной аорты с формированием аневризмы брюшной аорты [7]. Следовательно, ангиотензин II определяется как бы основным фактором в инициации и прогрессировании воспалительного процес-

са в стенке брюшной аорты. Однако только последние годы стали понятны молекулярные механизмы реализации действия ангиотензина в формировании аневризмы. Brummer D, Collins A. R. [et al.] показали на экспериментальной модели следующий механизм формирования аневризмы брюшного отдела аорты. Ангиотензин II через индукцию окислительного стресса стимулирует выработку гладкомышечными клетками циклофилина-A (ЦиФА), который обладает хемотоксическим действием [8], регулируя миграцию в эту зону моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов тем самым запуская воспалительный каскад, приводящий к деструкции стенки аорты. Активированные макрофаги выделяют большое количество ЦиФА, еще более усиливая воспалительный процесс [9]. Нами обнаружена высокая концентрация ЦиФА в средней и наружной оболочках стенки аневризмы, более выраженная в зонах скопления воспалительных клеток, особенно макрофагов, в то же время практически отсутствие его в интима. При атеросклерозе ЦиФА в небольших количествах определялся в зоне атеросклеротических бляшек, где были воспалительные клетки. В стенке аневризмы брюшного отдела аорты ЦиФА обнаруживался в клетках воспалительных инфильтратов, преимущественно в меди и адвентиции. Площадь клеток экспрессирующих ЦиФА в стенке аневризмы составляет от 3,30 до 5,48 %, при атеросклерозе от 1,42 до 1,86 % (P=0,002). Это свидетельствует о том, что ЦиФА основной медиатор активации воспалительного процесса в стенке аневризмы. В экспериментах была подтверждена роль ЦиФА как основного фактора воспалительного процесса в стенке аорты, так как блокада его циклоспорином приостанавливала развитие аневризмы у животных в эксперименте [9]. Следовательно, ключевым фактором развития аневризмы является ЦиФА, который запускает сразу три процесса, способствующих развитию аневризмы, оксидативный стресс, воспаление, разрушение внеклеточного матрикса в стенке аорты.

Таким образом, данные литературы и наших исследований показали, что в основе патогенеза аневризмы брюшного отдела аорты лежит воспаление, поэтому остановка воспалительного процесса в стенке аорты — основная задача лечения. В этой связи появилась реальная возможность медикаментозной стабилизации роста аневризмы и это лечение должно рассматриваться как эффективный подход к профилактике осложнений аневризмы брюшной аорты. Вероятно, дальнейший прогресс в исследовании патогенеза АБА приведет к появлению эффективных методов профилактики аневризмы брюшной аорты.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей / А. В. Покровский. — М. : Медицина, 1979. — 328 с.
2. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms / Kimio Satoh, Patrizia Nigro [et al.] // Nature Medicine. — 2009. — N 15. — P. 649-656
3. Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin / M. S. Leiva, S. A. Fish [et al.] // J. Biol. Chem. — 1992. — N 267. — P. 1168-1171
4. Li P.F. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell / P.F. Li, R. Dietz, R. von Harsdorf // FEBS Lett. — 1997. — N 404. — P. 249-252
5. McCormick M. L. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. / M. L. McCormick, D. Gavrilu, N. L. Weintraub // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2007. — N 27. — P. 461-469.
6. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. / FJ Jr Miller, WJ Sharp, X Fang [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2002. — N 22. — P. 560-565.
7. Petersen E. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. / E. Petersen, A. Gineitis, F. Wagberg, K.A. Angquist // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2000. — N 20. — P. 457-461.
8. Sherry B. Identification of cyclophilin A as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages / B. Sherry, V. Yarlett, A. Strupp // Proc. Xate Acad. Aci. — 1992. — N 89. — P. 3511-3515
9. Toshiyuki Y. The effect of immunosuppression on Aortic dilatation in a rat aneurysm model / Y. Toshiyuki, Y. Masayasu // Surgery Today. — 2000. — Vol. 3, N 12. — P. 1093-1099.
10. Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. / S Goodall, M Crowther, DM Hemingway [et al.] // Circulation. — 2001. — N 104. — P. 304-309.

НОВІ ДАНІ ПРО ПАТОГЕНЕЗ  
АНЕВРИЗМИ ЧЕРЕВНОЇ  
АОРТИ

*A. С. Ніконенко,  
A. А. Ніконенко*

**Резюме.** У роботі наведено дані аналізу морфологічних змін у стінці аневризми черевної аорти з метою вивчення значення запальної реакції в розвитку аневризми. Встановлено, що хронічне запалення відіграє основну роль у патогенезі формування аневризми черевної аорти. У стінці аневризми виявляються великі запальні інфільтрати з лімфоцитів, макрофагів, які є основним джерелом металопротеїназ, що викликають дегенерацію еластину, колагену, яка призводить до руйнування структури стінки і дилатации аорти.

**Ключові слова:** морфологія, стінка черевної аорти, запалення, фіброз, циклофіліном-А.

NEW DATA ON THE  
PATHOGENESIS OF  
ABDOMINAL AORTIC  
ANEURYSMS

*A. S. Nikonenko,  
A. A. Nikonenko*

**Summary.** This paper presents data on morphological changes in the wall of abdominal aortic aneurysms in order to study the importance of the inflammatory response in the development of an aneurysm. It is found that chronic inflammation plays a major role in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm formation. In the wall of the aneurysm revealed extensive inflammatory infiltrates of lymphocytes, macrophages, which are the main source of metalloproteinases that cause degeneration of elastin and collagen, which leads to the destruction of the wall structure and dilatation of the aorta.

**Key words:** morphology, wall of abdominal aortic, inflammation, fibrosis, cyclophilin-A.