

В. К. КАЗИМИРКО, Т. С. СИЛАНТЬЕВА, Л. Н. ИВАНИЦКАЯ,
А. Г. ДУБКОВА, В. В. КУТОВОЙ (Киев)

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П. Л. Шупика <liliyaivanitska@gmail.com>

В работе показаны аналогии между механизмами обызвествления артерий, различных тканей и минерализации костей. В кальцификации задействованы те же механизмы, что и при оссификации органического матрикса кости, включая участие стволовых клеток. В артериях и капиллярах различных органов выявлены полипотентные предшественники – мезенхимальные стволовые клетки, предположительно отвечающие за патологическую минерализацию артериальной стенки. Колониеобразующие стволовые клетки стромальной линии дифференцировки циркулируют в крови и присутствуют в интиме атероматозной аорты человека. Как полипотентный мезенхимальный резерв для пополнения некоторых клеточных форм соединительной ткани рассматриваются адвентициальные клетки, или перициты. В атерогенезе участвуют костномозговые стволовые клетки стромальной линии дифференциации с присутствием полипотентных стромальных клеток в крови и гранулём/бляшках с последующей трансформацией их в клетки костной ткани. Остеобластоподобным фенотипом обладают клетки неисчерченной мышечной ткани и миофибробласты адвентиции артериальной стенки. В кальцификации сосудов и мягких тканей участвуют коллагеновые и эластические волокна. Кальцификация гранулём (бляшек) сопровождается воспалительным морфогенез, завершающийся развитием рубцовой ткани. Она часто сопровождается воспалением в них. Этот процесс наблюдается при постепенном замещении паренхимы некоторых органов соединительной тканью. Минеральная фаза в костях и мягких тканях, представленная кальцием (Ca) и фосфатом (P), контактирует с нуклеоторами – специфическими участками волокон коллагена. В кальцификации артерий участвуют и неколлагеновые белки. При прогрессировании атеросклероза и кальцификации гранулём/бляшек клетками, присутствующими в стенке артерий, экспрессируется остеоонектин. С отложениями Ca в них ассоциируется содержание остеоопонтина; оно в частности коррелирует с уровнем Ca в коронарных артериях. В процессе оссификации и кальцификации определённую роль играют фосфатазы. В участках обызвествления гранулём/бляшек обнаруживается остеопротегерин, ингибирующий активность щелочной фосфатазы в аорте и предотвращающий кальцификацию меди. Кальцификацию стенок артерий и воспаление в них ингибирует фетуин-А и матриксный γ -карбоксихлорокислый протеин (MGP). Скорость образования кости и кальцификации тканей зависит от концентрации Ca и P в плазме крови и внеклеточной жидкости. При их высокой концентрации во внеклеточной жидкости минеральная фаза появляется там, где в норме её не бывает. К инициаторам кальцификации гранулём/бляшек в артериях относятся и липиды. Роль воспаления и некроза в кальцификации артерий подтверждают опыты на животных с повторными внутривенными инъекциями адреналина, вызывающего очаговый некроз средней оболочки, подвергающийся затем обызвествлению. В стенках артериальных сосудов, сердечной мышце нередко образуется костная и хрящевая ткань, остеоонектин, остеокальцин, остеоопонтин, костный сиалопротеин. В целом механизмы кальцификации артерий и мягких тканей изучены недостаточно. Эффективные средства устранения кальцификации отсутствуют.

Ключевые слова: атеросклероз; механизмы кальцификации артерий, гранулём/бляшек; роль различных факторов в процессе кальцификации; аналогии с оссификацией органического матрикса костей.

В последние годы появился ряд высокоэффективных методов обнаружения отложений кальция (Са) в стенках артерий (внутрикоронарное ультразвуковое исследование, коронарография, электронно-лучевая компьютерная томография, мультиспиральная томография). Значительно возрос научный интерес к проблеме кальцификации артерий, механизмам развития этого процесса, клинической и прогностической значимости фактов обнаружения очагов кальцификации в сосудах, особенно в коронарных артериях (КА). Важно рассмотреть кальцификацию артерий при атеросклерозе с точки зрения локального воспалительного проявления этой болезни.

**Минерализация костей и
обызвествление мягких тканей:
наличие общих механизмов**

Между механизмами обызвествления различных тканей и процессами минерализации костей наблюдаются прямые аналогии. На основании экспериментальных данных клетки мезенхимы рассматриваются в настоящее время как мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – плюрипотентные предшественники для костной, хрящевой, жировой и других мезенхимальных тканей [17]. МСК являются компонентами сосудистой стенки, они могут дифференцироваться также в ткани, которые не относятся к производным мезенхимы, например, в неисчерченные (гладкие) миоциты. Полипотентные мезенхимальные предшественники выявлены в артериях и капиллярах различных органов. Авторы предполагают, что эти клетки отвечают за патологическую минерализацию артериальной стенки [29]. Установлено наличие циркуляции в крови и присутствие в интиме атероматозной аорты человека колониеобразующих стволовых клеток стромальной линии дифференцировки [33, 34]. В состав соединительной ткани различных органов входят малодифференцированные периваскулярные клетки, на комитирование которых влияют специфические факторы микроокружения. В частности, в сфере действия остеогенеза они индуцируются к пролиферации и дифференциации в остеогенные и могут рассматриваться как остеогенные клетки-предшественники [17]. Как полипотентный мезенхимальный резерв для пополнения некоторых клеточных форм соединительной ткани, в частности остеогенных, рассматриваются периваскулярные клетки (адвентициальные, или перициты).

Роль в остеогенезе и кальцификации коллагена. Механизм биоминерализации всех живых организмов считается единым и он состоит в матриксном отложении кристаллов минералов, содержащих Са, на белковых структурах. Согласно концепции «матриксных пузырьков», в грубоволокнистой кости от клеток посредством экзоцитоза отделяются пузырьки и в межклеточном пространстве они становятся ядрами для формирования кристаллов гидроксиапатита. В пластинчатой кости ионы аморфного фосфата Са откладываются в межмолекулярных пространствах коллагеновых фибрилл, где происходит их минерализация [16]. Твёрдый минеральный компонент кости тесно связан с органическим матриксом, на 90–95 % представленным коллагеном I типа, который входит также в состав артериальной стенки, сухожилий, кожи. Коллагены катализируют формирование очагов выпадения Са и фосфатов из растворов этих ионов. При этом минеральная фаза откладывается в специфических участках ячеек, образованных особо упакованными молекулами коллагена. Предполагается, что организация коллагена влияет на количество и характер минеральной фазы кости. Для понимания механизма кальцификации мягких тканей важным является тот факт, что коллаген неминерализованных тканей способен катализировать образование очагов неорганической фазы из растворов, сходных по составу с нормальной внеклеточной жидкостью. Он необходим для индукции кристаллизации при низкой концентрации Са и фосфора (Р). Образование кристаллов минерального остова кости индуцирует

обычный трёхцепочный коллаген. Результаты исследований методами электронной микроскопии и малоуглового рассеяния рентгеновских лучей свидетельствуют, что формирование минеральной кристаллической решётки начинается в зоне, находящейся между коллагеновыми фибриллами [25]. Определяющим фактором при этом является взаимное расположение соседних трёхцепочных спиральных молекул коллагена. В процессе формирования кости кристаллы образуются сначала в зоне коллагеновых волокон, а затем в свою очередь они становятся центрами нуклеации для отложения гидроксиапатита в пространстве между коллагеновыми волокнами. Таким способом происходит минерализация и в хряще, который состоит из коллагена, находящегося в протеогликановом матриксе. В коже, сухожилиях, связках, клапанах сердца обызвествление происходит в области коллагеновых волокон, а во внутренней оболочке крупных сосудов и аорты – в зоне эластических волокон (рис. 1, 2).

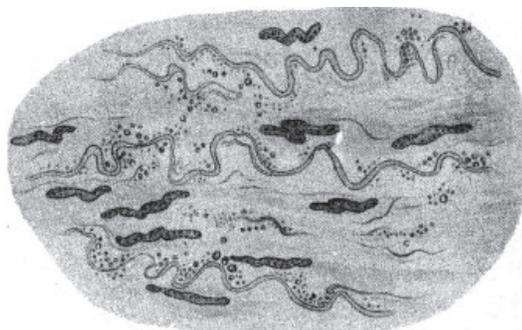


Рис. 1. Ранняя стадия отложения солей кальция в средней оболочке аорты. Появление их зёрен в промежуточном веществе около эластических волокон [1]

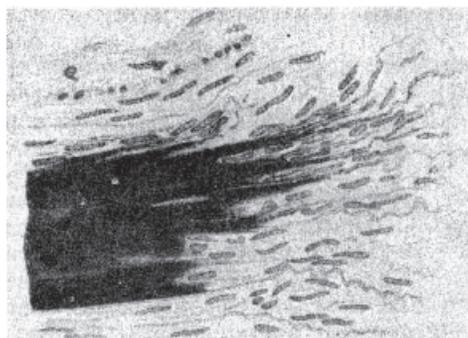


Рис. 2. Краевой участок массивного прогрессирующего очага отложения солей кальция в средней оболочке аорты вдоль эластических волокон [1]

Аналогичный процесс наблюдается и в других тканях и органах. К примеру, развитием кальциноза сопровождается постепенное замещение соединительной тканью паренхимы поджелудочной и щитовидной желёз. Такой же процесс происходит в рубцовой ткани и склерозированных холестериновых гранулёмах/бляшках. Минеральная фаза как в костях, так и мягких тканях представлена Са и фосфатом $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, а также некоторыми другими ионами. При этом минералы контактируют со специфическими участками коллагеновых волокон; коллаген выступает в роли нуклеатора. Кристаллы ориентируются параллельно фибриллам коллагена и тесно с ними связаны посредством неколлагеновых белков.

Роль неколлагеновых белков. Для минерализации кости необходимо участие продуцируемых остеобластами неколлагеновых кальций-связывающих белков, содержащих остатки α -карбокисиглутаминовой кислоты и фиксирующих Са. К ним относятся *остеокальцин*, или *GLA-протеин* кости (он составляет 1 % матрикса, его роль состоит в связывании Са и стабилизации гидроксиапатита, а уровень в крови отражает скорость остеогенеза) и *матриксный карбоксиглутамин-содержащий белок*. Эти фиксаторы Са и Mg закрепляются на коллагеновой матрице через *тромбоспондин*, *остеонектин* и *остеопонтин* [10]. В органический матрикс кости входят белки сывороточного происхождения, гликопротеид остеоонектин, другие гликопротеиды, фосфопротеиды, сиалопротеиды, протеолипиды, а также гликозаминогликаны (ГАГ) [26], инсулиноподобные факторы роста I и II, трансформирующий фактор роста – β , костные морфогенетические белки (КМБ). КМБ участвуют в дифференциации,

пролиферации и активизации остеобластов, индуцируют рост кости и хряща [31, 43]. Выполняя регуляторную роль, они обеспечивают формирование кости. *Остеонектин* поддерживает осаждение Са и фосфатов в присутствии коллагена. Образующиеся из Са и фосфатов кристаллы гидроксиапатита соединяются с молекулами коллагена с помощью этого белка: при его помощи кристаллы прикрепляются к молекулам коллагена вдоль длины через каждые 60–70 нм. Остеонектин экспрессируется клетками, присутствующими в стенке артерий при прогрессировании атеросклероза (АТ) и кальцификации холестериновых гранулём. Специфические неколлагеновые белки остеокальцин и остеопонтин обеспечивают связывание с компонентами матрикса костных клеток. Содержание остеопонтин ассоциируется с отложениями Са в фиброзных холестериновых гранулёмах, оно коррелирует с уровнем Са в коронарных артериях [40].

Роль протеогликанов. На скорость и степень минерализации кости влияют также агрегаты протеогликанов, функции которых в соединительной ткани (СТ) во многом определяются свойствами входящих в их состав ГАГ. Ионнообменная активность ГАГ как полианионов обуславливает активную роль протеогликанов в распределении ряда катионов в СТ. К примеру, накопление Са в очагах оссификации связано с одновременным накоплением хондроитин-сульфатов, активно фиксирующих катионы Са [3].

Роль фосфатаз. В синтезе и секреции основной массы органического матрикса кости, регуляции минерализации участвуют остеобласты, которые продуцируют щелочную фосфатазу (ЩФ), являющуюся маркёром активности этих клеток (кислая фосфатаза маркирует активность остеокластов). Фосфатазы играют важную роль как в оссификации костей, так и в кальцинации тканей. Содержание органических фосфорных соединений в крови вместе с высокой активностью фосфатаз является важным фактором в костеобразовании. Считается, что костная фосфатаза идентична щелочной фосфатазе сыворотки: оптимум рН этих ферментов находится около 9. В сосудистой стенке функцию остеобластов, очевидно, выполняют клетки неисчерченной мышечной ткани (КНМТ). Уровень в остеобластах и других клетках ЩФ коррелирует с потенциалом минерализации. У лиц со сниженным уровнем ЩФ (*гипофосфатазией*) минерализация кости нарушается. ЩФ осуществляет ферментативный гидролиз эфиров фосфорной кислоты с образованием ортофосфата, который взаимодействует с Са, в результате чего образуется осадок в виде аморфного фосфата кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, из которого формируются кристаллы гидроксиапатита. Для нормальной минерализации остеоида необходим 1 α , 25-дигидроксиголекальциферол (кальцитриол), который обеспечивает концентрацию Са и фосфора, нужную для запуска кристаллизационных процессов в костном матриксе. Повышая активность ЩФ, кальцитриол способствует минерализации костного матрикса.

Значение концентрации Са и Р. Концентрация Са и Р в плазме и внеклеточной жидкости влияет на скорость образования кости и кальцификацию тканей. Локальную концентрацию в кости Са, Р и других ионов регулируют остеобласты и остециты. Важно отметить, что минерализация и рост кристаллов гидроксиапатита может происходить даже *in vitro*, если создать концентрацию Са и Р, схожую с таковой в ультраfiltrате плазмы. Существует предел концентрации ионов Са и Р во внеклеточной жидкости, ниже которого минерализация не возникает. При высокой концентрации Са и Р во внеклеточной жидкости минеральная фаза может появиться там, где в норме её не бывает. В подвергающемся кальцификации хряще вне клеток присутствуют связанные с мембраной пузырьки, содержащие минеральные вещества, что представляет собой начальную фазу минерализации. В начале минерализации кости твёрдая фаза фосфата Са представлена $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, затем, по мере минерализации, эта фаза превращается в плохо кристаллизованный гидроксиапатит. Степень

кристаллизации и отношение Са/Р увеличивается с возрастом и созреванием. Минеральные компоненты костной и других тканей находятся в состоянии химического равновесия с ионами Са и фосфата сыворотки крови. До 5 % Са входит в комплексные соединения с Р, эти соединения плохо растворимы и поэтому повышение уровня фосфатов во внеклеточной жидкости приводит к отложению Са в тканях. *Не установлено зависимости между потреблением Са и развитием кальциноза артерий. Большое значение имеют фосфаты крови, при повышении концентрации которых возникает преципитация Са фосфата и повреждение сосудов: фосфат Са преобразуется в гидроксипатит. Неорганический фосфат активизирует кальциноз сосудов, этот эффект блокируется пирофосфатом [42]. При дефиците пирофосфата возникает спонтанная кальцификация ткани. Повышенный уровень фосфатов индуцирует дифференциацию КНМТ в остеобластоподобные клетки.*

Роль липидов. Непосредственным компонентом костного матрикса, принимающим участие в минерализации, являются *липиды*. Полагают, что они могут играть существенную роль в образовании ядер кристаллизации. Считается также, что, кроме коллагена, инициаторами кальцификации *холестериновых гранулём* в артериях являются липиды. Это подтверждается обнаружением в атероматозных (некротических) массах небольших количеств мелкозернистых отложений Са [1, 7, 8]. Липидно-инфильтративные процессы часто сочетаются с известковыми отложениями в виде зёрен и кристаллов. Жёлтые мягкие пятна превращаются в плоские каменистые пластинки, стенки артерий становятся плотными, хрупкими и ломкими. Отложение извести иногда сочетается с *костеобразованием*. Особенно значительные известковые отложения бывают в артериях таза и нижних конечностей. Ранее считалось, что роль липидов в кальцификации артерий подтверждается фактом замедления прогрессирования кальцификации коронарных артерий и клапанов сердца (*по рентгенографическим данным*) под влиянием липидснижающего лечения. Однако результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования SALTIRE показали, что статины, уменьшая проявления системной фазы воспаления, концентрацию холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), существенно не влияют на прогрессирование кальцификации коронарных артерий [21]. В другом аналогичном исследовании аторвастатин не останавливал прогрессирование кальцификации коронарных артерий.

Ингибиторы оссификации (кальцификации). Протеогликаны играют роль пластификаторов для коллагеновой сети, повышают её растяжимость и степень набухания [25] и полагают, что постоянное наличие их в коже, сухожилиях, артериях препятствует минерализации этих тканей. Ингибитором кальцификации может быть неорганический пирофосфат, действие которого снимается пирофосфатазой [39, 42]. Пирофосфаты ингибируют образование кристаллов гидроксипатита и кальцификацию хряща. В участках обызвествления холестеринных гранулём обнаруживается *остеопротегерин*, который ингибирует активность ЩФ в аорте и предотвращает кальцификацию меди [35]. К ингибиторам кальцификации стенок артерий и воспаления в них относят фетуин-А [36, 38]. Ингибирует рост кристаллов солей Са матриксный γ -карбокисиглютаровоокислый протеин (MGP).

Регуляторы остеогенеза, уровня минерализации. Остеогенез находится под контролем гормонов – соматотропного, пролактина, инсулина, эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов, факторов роста – трансформирующего, инсулиноподобного и др. Через посредство простагландинов резорбцию кости стимулируют ИЛ-1, ФНО- α , γ -интерферон, лимфотоксин. Но основными регуляторами остеогенеза являются паратиреоидный гормон, кальцитонин и кальцитриол. Сложная система, включающая паратгормон, кальцитонин,

витамины D, A, C, регулирует поступление, депонирование, выделение Ca и фосфата. К кальцификации мягких тканей нередко приводят гиперпаратиреоз и передозировка витамина D. На уровень минерализации, как костной ткани, так и мягких тканей, влияют простагландины и различные цитокины. Они могут воздействовать на остеокласты, остеобласты, фибробласты стромы и КНМТ сосудистой стенки [26]. Некоторые популяции КНМТ способны к захвату Ca под действием цитокинов как аналогов белков костной ткани. Эти клетки продуцируют коллаген, могут экспрессировать костные белки. При первичном гиперпаратиреозе повышается разрушение основного вещества кости и концентрация Ca в крови, снижается содержание фосфатов. Оба иона в повышенном количестве выводятся с мочой. При длительном течении болезни начинает разрушаться коллаген костей. Образуются конкременты в почках и мочевыводящих путях, наступает кальцинирование соединительной ткани в кровеносных сосудах, роговице, синовиальных оболочках, сердечной и скелетной мышцах. Очаги внекостной кальцификации ещё более значительно выражены при вторичном гиперпаратиреозе.

Приведённая выше информация свидетельствует об имеющихся аналогиях между механизмами остеогенеза и кальцификации артериальной стенки, мягких тканей.

Формы патологического обызвествления

Кальций обладает свойством накапливаться в местах, где ткани повреждаются различными патологическими процессами. Известно, что его соли «инкрустируют» рубцующиеся очаги повреждения, воспаления. Они откладываются в митохондриях, лизосомах клеток, ГАГ основного вещества, вдоль коллагеновых и эластических волокон (см. рис. 1, 2). Кальциевыми ловушками считаются митохондрии погибших клеток, нередко становящиеся первичным центром кальциноза. Отложение солей Ca происходит одновременно с таковым небольшого количества других минералов [1, 13]. *В настоящее время патологи различают две формы патологического обызвествления: дистрофическое и метастатическое, хотя не все исследователи поддерживают выделение этих форм. D. Jimenez-Gallo и соавт. [37] различают такие типы кальцификации, как дистрофический, метастатический, идиопатический, ятрогенный и кальцифилаксию. Кроме того, выделяют кальцификацию внутри- и внеклеточную, смешанную, системную и локальную. Матрицей внутриклеточного обызвествления являются митохондрии и лизосомы – ультраструктуры, обладающие наиболее высокой активностью ферментов. Внеклеточной матрицей становится коллаген и ГАГ.*

Дистрофическое обызвествление. При этом типе соли Ca при их нормальном содержании в плазме откладываются в омертвевшие ткани, участки некроза, а также в ткани, находящиеся в состоянии «глубокой» дистрофии, со сниженным обменом и регенерацией (к ним относятся хрящи, сухожилия, апоневрозы). В процессе дистрофического обызвествления, развивающегося в клетках и внеклеточно, выделяют фазу инициации (нуклеации) и распространения [13, 20, 23, 24]. *Фаза инициации* проходит вне клеток в окружённых мембраной пузырьках диаметром около 200 нм, образующихся при старении или разрушении клетки. Считается, что Ca концентрируется в них благодаря сродству с кислыми фосфатами, а фосфаты аккумулируются в результате действия фосфатаз, связанных с мембраной. Инициация внутриклеточного обызвествления наблюдается в митохондриях погибших или погибающих клеток, которые накапливают Ca. *В фазу распространения* происходит образование кристаллов, зависящее от концентрации Ca и фосфатов во внеклеточных пространствах и наличия минеральных ингибиторов, коллагена, других белков. Кристаллизация, по-видимому, регулируется *остеопонтином, остеонектином, остеокальцином, протейнами, содержащими γ -карбоксиглютаминую кисло-*

ту. В дистрофическом обызвествлении артерий и в минерализации костей участвует также фосфопротеин, связанный с Са и имеющий высокое сродство к гидроксиапатиту. Остеокальцин и остеопонтин участвуют в обызвествлении стенок артерий в холестериновых гранулёмах после баллонной ангиопластики, обызвествлении клапанов сердца в исходе воспаления, при старении. Обызвествление этих структур регулируют макрофаги и КНМТ, образование кристаллов ускоряет коллаген.

Дистрофическое обызвествление, будучи признаком повреждения клеток, может нарушать функцию органов и сосудов. Ему подвергаются клапаны сердца у людей пожилого и старческого возраста или при предшествующем поражении их ревматическим процессом. У лиц пожилого возраста как форма дистрофического обызвествления часто обнаруживается изолированный кальциноз аортального клапана, предрасполагающий к инфекционному эндокардиту. При этом клапан утрачивает функцию: наступает стеноз отверстия и недостаточность клапана. Кальциноз аортального и митрального клапанов наблюдается при хронической ревматической болезни сердца. Биологические протезы клапанов сердца также подвергаются кальцинозу створок и разрыву. Обызвествление и стеноз двухстворчатого аортального клапана происходит до 60–70-летнего возраста. При этом образуются кристаллические минералы, состоящие из кальция фосфата. Уровень Са в крови при дистрофическом обызвествлении не меняется, соли Са откладываются в участках некроза (в омертвевших тканях) и склероза. Происходящие физико-химические изменения тканей сопровождаются абсорбцией солей Са из крови и тканевой жидкости. При этом важную роль играет ощелачивание среды, усиление активности фосфатаз, высвобождающихся из подвергнутых некрозу тканей. В результате в них образуются петрификаты и даже костная ткань. Петрификаты часто возникают в воспалительных гранулёмах – атеросклеротических, туберкулёзных, сифилитических, а также в инфарктных фокусах хронического воспаления. Дистрофическому обызвествлению подвергаются рубцовые ткани, хрящи (наступают изменения в виде хондрокальциноза), погибшие паразиты в тканях человека (эхинококк, трихины, др.). Дегенеративными изменениями щитовидной железы, её фиброзом и кальцинозом сопровождается узловой зоб.

Эта форма обызвествления начинается в базальных мембранах митохондрий в связи с внеклеточными пузырьками, отпочковывающимися от клеток; главная масса извести откладывается в виде фосфорнокислых и углекислых соединений. При внеклеточном отложении Са в виде очагов нередко индуцируется пролиферативное гранулематозное воспаление: вокруг этих эндогенных инородных тел образуются гранулёмы, в которых представлены скопления МФ, гигантских многоядерных клеток, ФБ и фиброцитов. В отличие от гранулём, вокруг депозитов холестерина в них имеются гигантские многоядерные клетки. Те и другие гранулёмы являются классическими гранулёмами вокруг инородных тел, в данном случае эндогенных.

Метастатическое обызвествление происходит в условиях гиперкальциемии в клетках и тканях, имеющих химические и ультраструктурные изменения, способствующие выпадению солей Са. Этому типу кальцификации тканей способствует также гиперфосфатемия. Если гиперкальциемия сопровождается гиперфосфатемией или даже если она протекает без гипофосфатемии, сосуды, почки, роговица, слизистая оболочка желудка и соединительная ткань (особенно периартикулярная) кальцифицируются за счёт отложения кальция фосфата. Для инициации этого процесса считается пороговой величина произведения концентрации ионизированного Са и фосфата в сыворотке крови 700 мг/л и выше [10]. К причинам гиперкальциемии относятся: гиперпаратиреозидизм, гипертиреозидизм, саркоидоз, идиопатическая гиперкальциемия, болезнь Адди-

сона, акромегалия, усиленное разрушение костей (вследствие миеломы, злокачественных новообразований, метастатического рака), лейкоз, иммобилизация, почечная недостаточность, приём витамина D и его активных производных, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками, интоксикация витамином D, передозировка витамина А, сочетанное лечение тиазидными диуретиками и солями лития, иммобилизация, отравление сулемой с поражением кишечника и почек. Гиперкальциемией сопровождаются такие гранулематозные заболевания, как туберкулёз, проказа, саркоидоз, лимфогранулематоз, силикоз. Обызвествление может распространяться по всему телу, но обычно поражается (как было отмечено выше) интерстициальная ткань кровеносных сосудов, почек, лёгких и слизистой оболочки желудка. Считается, что лёгкие, желудок и почки выделяют кислые продукты и их ткани вследствие большой щёлочности не удерживают известь в растворе. Выпадение извести в миокарде и стенках артерий связывают с тем, что их ткани относительно бедны CO_2 . В виде аморфных (некристаллических) депозитов или кристаллов гидроксиапатита соли Са откладываются в различных тканях, включая периартикулярные и суставы. Морфологически соли Са такие же как и при дистрофическом обызвествлении и представлены некристаллическими аморфными отложениями с гидроксиапатитовыми кристаллами. Минеральные соли могут вызывать дисфункцию органов, например, при массивном обызвествлении тканей лёгких или при нефрокальцинозе. Они инкрустируют стенки паренхимы, волокна и основное вещество соединительной ткани. Первичные отложения извести обнаруживаются в митохондриях и фаголизосомах клеток миокарда и почек. В стенках артерий и соединительной ткани известь выпадает по ходу мембран и волокнистых структур. Для первичного гиперпаратиреоза характерен нефрокальциноз, уролитиаз, калькулёзный холецисто-панкреатит, кальцификация сосудов, слизистой оболочки желудка, роговицы. Случаи вторичного гиперпаратиреоза, связанного с почечной недостаточностью, протекают с типичными очагами кальциноза в мягких тканях и даже в коже.

Кальцификация артерий у больных атеросклерозом

Явление кальциноза артерий у больных атеросклерозом следует анализировать с учётом воспалительной сущности процесса в их интимае. Интересен тот факт, что в период отрицания воспалительной природы атеросклероза в СССР И. В. Давыдовский отмечал: *«отложение липидов сопровождается склерозом – разрастанием соединительной ткани с примесью клеточной воспалительной инфильтрации. Эти воспалительные инфильтраты могут проникать в среднюю и наружную оболочки артерий»*. Реально атеросклеротические «бляшки» представляют собой воспалительные гранулёмы (узелки, бугорки) в интимае артерий, индуцированные эндогенными инородными телами – депозитами холестерина [11]. Ярким подтверждением этого является сам характер строения узелков, их «архитектура», идентичная таковой гранулём инородных тел, клеточная пролиферация в них, синтезируемые цитокины, факторы роста и т. д. Холестериновые гранулёмы, как и воспалительные гранулёмы другой этиологии, претерпевают характерную стереотипную эволюцию, завершающую фазу (исход) которой представляет кальциноз. Чаще всего очаги кальциноза локализуются в аорте и устьях отходящих от неё сосудов, коронарных артериях сердца, артериях таза и бедра [5]. Обызвествлению подвергаются фиброзные и атероматозные гранулёмы (с распадом), но не липидные пятна [12].

Стадийный характер морфогенеза атеросклероза отмечался крупными патологами ещё в период, когда бляшки не признавались воспалительными образованиями. *Макроскопически патологи различают следующие виды атеросклеротических изменений: 1) жировые пятна или полоски; 2) фиброзные бляшки; 3) осложнённые поражения в виде фиброзных бляшек с появлением*

изъязвлений, кровоизлияний и наложений тромботических масс; 4) кальциноз или атерокальциноз [23]. На основании микроскопического исследования эти авторы выделяют следующие стадии морфогенеза атеросклероза: 1) долипидную; 2) липоидоз; 3) липосклероз; 4) атероматоз; 5) изъязвление; 5) атерокальциноз. За этими стадиями морфогенеза скрывается динамическая воспалительная сущность такого патологического процесса, как гранулематоз вокруг депозитов холестерина, т. е. этот морфогенез – воспалительный. Эти стадийные изменения нередко сосуществуют в одной и той же артерии одновременно, создавая «пёструю, вариабильную картину» [1, 7, 8]. В ядрах гранулём обнаруживается некротический детрит – бесструктурная зернистая масса, состоящая из белков и жировых зёрнышек, продуктов распада волокон вследствие аутолиза. Вокруг омертвевших тканей развивается воспаление. Эти ткани подвергаются организации: в них врастает грануляционная ткань и на месте зоны некроза постепенно образуется рубцовая ткань. В мёртвые ткани откладываются соли Са и они превращаются в окаменевшие участки обызвествления (петрификации). В дальнейшем в них может образоваться кость [28]. Таким образом, содержимое ядер воспалительных гранулём подвергается некрозу и воспалению, затем прорастает рубцовой соединительной тканью и тонкостенными сосудами. И уже в фазе некроза при распаде ядра гранулёмы появляются глыбки извести. В их центре иногда наблюдаются отложения кристаллических образований – конкрементов. При откладывании извести в соединительную ткань и липидные депозиты гранулём наступает вторичное обызвествление. Как отмечают исследователи [1, 6], в случае развития рубцовой ткани, обызвествления гранулём/бляшек, склероза и кальциноза интимы течение атеросклероза доброкачественнее, чем при образовании некроза, язв и тромбов. Хотя атеросклеротический процесс может распространяться на внутренние слои средней оболочки (рис. 3) и даже на адвентицию, обычно степень поражения невелика.

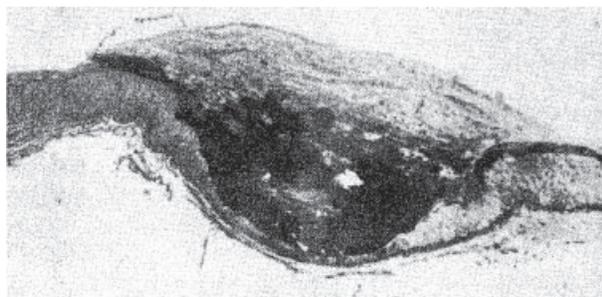


Рис. 3. Старая атеросклеротическая гранулёма (бляшка) с отложением солей кальция и атрофией средней оболочки в одной из ветвей верхней брыжеечной артерии [1]

Холестериновые гранулёмы в интимае артерий претерпевают стадии развития, присущие гранулематозному воспалению. Вокруг депозитов ХС, раздражающих ткани интимы, развиваются клеточные инфильтраты, состоящие из МФ, КНМТ, ФБ, лимфоцитов и других клеток, и грануляционная ткань. Возникающие гранулёмы претерпевают развитие во времени, и наибольшую опасность представляет такая фаза их эволюции, как некроз содержимого ядер с повреждением капсулы и эндотелия, сопровождающийся развитием атеротромбоза. Некротические массы в гранулёмах приобретают полужидкую консистенцию за счет появления липидно-белкового детрита (образовавшегося под действием гидролитических ферментов), жирных кислот, мыл. Большую массу ядра холестеринных гранулём составляют эфиры холестерина, представляющие собой жидкие кристаллы. Под действием холестеринэстераз, выделяющихся из

распадающихся клеток, эфиры ХС распадаются на свободный холестерин, приобретающий вид твердых кристаллов, и жирные кислоты. В целом исходами холестериновых гранулём, как и воспалительных гранулём других этиологий, являются некроз, склероз, кальциноз, частичное рассасывание. В течении гранулематозного воспаления разных этиологий выделяют четыре характерные фазы: 1) первичную альтерацию ткани; 2) развитие клеточной гранулёмы; 3) деструкцию клеток гранулёмы (*некроз*); 4) *остаточный склероз, или инкапсуляцию очага* [8]. Такие фазы претерпевают и холестериновые гранулёмы. В. В. Серов и М. А. Пауков [19] описывают течение гранулематозного воспаления в виде цепной реакции со следующим исходом: 1) рассасывание клеточного инфильтрата; 2) *сухой (казеозный) или влажный некроз с образованием дефекта тканей*; 3) нагноение гранулёмы с формированием абсцесса (при микозе); 4) *фиброзное превращение гранулёмы в виде фиброзного узелка или рубца*; 5) рост гранулёмы с формированием псевдоопухоли.

Д. О. Adams [30] указывает на тот факт, что гранулёмы, содержащие нерастворимые или медленно разрушающиеся раздражители, подвергаются *деструкции и некрозу*. Он отмечает, что их развитие сопровождается: 1) инфильтрацией другими клетками – плазматическими, лимфоцитами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами; 2) *возникновением деструктивных изменений и некроза*; 3) *наличием фибробластов и развитием склероза*.

М. А. Пальцев [13] к исходу гранулём также относит: 1) рассасывание клеточного инфильтрата; 2) *фиброзное превращение гранулём*; 3) *некроз гранулём*; 4) нагноение гранулём (микотических).

Таким образом, некроз и склероз с дальнейшей кальцификацией развившейся соединительной ткани являются стереотипными последовательными стадиями хронического продуктивного гранулематозного воспаления [14, 18, 22, 27]. Ярким примером обызвествления служат туберкулёзные гранулёмы в лёгких и лимфатических узлах средостения, подвергающиеся казеозному некрозу, которые из-за каменистой плотности фокусов обызвествления называют петрификатами. Вторичное отложение извести в утолщениях внутренней оболочки артерий встречается чрезвычайно часто в атероматозных очагах и по их окружности. Под микроскопом обнаруживают скопления мелких зёрнышек извести среди липидных масс и в соединительной ткани. Известью пропитываются большие участки фиброзных гранулём, особенно по их периферии.

Встречаются слоистые отложения извести в виде конкрементов, кристаллов, а отложение извести в соединительнотканых утолщениях не обязательно связано с отложением липидов: большое значение имеют дистрофические изменения, происходящие в утолщенной внутренней оболочке, состоящей из плотной гиалинизированной соединительной ткани. Отложению извести способствует разложение эфиров ХС на свободный ХС и жирные кислоты, которые соединяются с Са образуя нерастворимые мыла [1]. Внутренний слой становится плотным и твёрдым подобно камню. Пластинки и щитки извести, выстилающие артерии на значительном протяжении, сочетаются с липидными очагами, обызвествлёнными гранулёмами и атероматозными язвами. Наиболее резко картина выражена в брюшной аорте, артериях таза и бедра [1]. С помощью микроскопа среди масс липидов и в соединительной ткани обнаруживаются мелкие зерна извести, которыми гранулёмы «пропитаны» по периферии. Мышечные волокна атрофируются, в результате кристаллизации известковых масс нарушается строение средней оболочки (см. рис. 3).

Следует отметить, что очаговые отложения извести в средней оболочке изредка вызывают реактивные изменения в виде *продуктивного гранулематозного воспаления*. При микроскопии это подтверждается наличием по периферии

известковых очагов клеточной инфильтрации и образующихся коллагеновых нитей. Во внутренней оболочке соответственно очагам извести в средней оболочке нередко имеются отложения липидов и атеросклеротические изменения. В наружной оболочке сосудов соответственно очагам извести в средней оболочке наблюдается малозаметное развитие эластических волокон, гиалиноз соединительной ткани, утолщение стенок v. vasorum. Это говорит о возможности распространения воспаления из интимы не только на мышечную оболочку, но и в некоторых случаях на адвентицию. Подтверждением роли воспаления и некроза в развитии кальцификации артерий являются опыты на животных с повторными внутривенными инъекциями адреналина, в результате чего возникают очаговые некрозы средней оболочки, подвергающиеся затем обызвествлению [1].

Таким образом, к развитию кальцификации холестеринаных гранулём приводит их воспалительный морфогенез, заканчивающийся склерозированием. В процессы кальцификации задействованы те же механизмы, что и при оссификации органического матрикса кости, включая участие мезенхимальных стволовых клеток. Как было отмечено выше, в настоящее время имеются данные о том, что в процессах атерогенеза участвуют костномозговые стволовые клетки стромальной линии дифференциации с присутствием полипотентных стромальных клеток в крови и гранулёмах/бляшках и трансформацией их в клетки костной ткани [17]. Кроме того, остеобластоподобным фенотипом обладают КНМТ и миофибробласты адвентиции артериальной стенки. В артериальных стенках, сердечной мышце нередко можно обнаружить костную и хрящевую ткань, остеонектин, остеокальцин, остеопонтин, костный сиалопротеин [34, 35, 38–40]. Следует подчеркнуть, что кальцификация коронарных артерий всегда служит признаком атеросклероза, но полная обструкция сосуда может возникнуть и без присутствия кальцификации.

**Первичное отложение
извести в средней
оболочке артерий**

Первичное отложение извести в средней оболочке артерий встречается почти у всех людей в возрасте старше 50 лет [1]. Оно наблюдается, начиная с 10–15-летнего возраста, без предшествующих морфологических изменений. Связи между этими отложениями извести и накоплением липидов во внутреннем слое не имеется. Отложения Са наиболее выражены в крупных и средних артериях таза и нижних конечностей. Постоянно встречаются отложения извести в средней оболочке некоторых артерий эластического типа, особенно в аорте (рис. 4) и сонной артерии. Резкой степени выраженности они, как правило, не достигают.

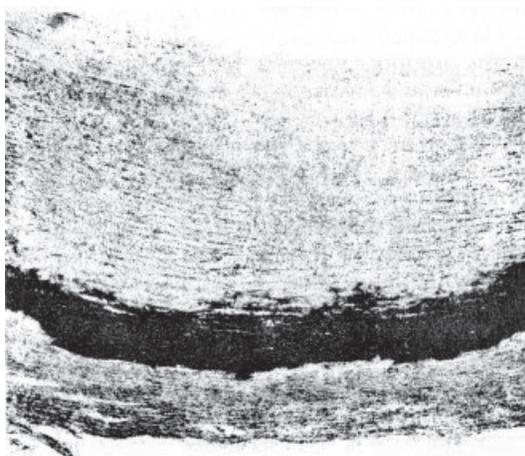


Рис. 4. Массивное отложение солей кальция в средней оболочке аорты при общем кальцинозе артерий [1]

При наличии в разной степени выраженных атеросклеротических изменений в интиме в средней оболочке стенок венечных артерий сердца и крупных артерий головного мозга обычно отложения извести не наблюдаются. После 30 лет отложения Са встречаются в средней оболочке плечевой, локтевой и лучевой артерий, но не в подключичной и подмышечной. Часто встречаются выраженные отложения Са в средней оболочке артерий таза, бедра и голени. Редко подвергаются обызвествлению мелкие артерии внутренних органов: оно в основном встречается при нарушении кальциевого обмена. Часто обызвествление происходит в артериях матки, яичников, щитовидной железы.

Для диагностических целей и измерения распространения атеросклероза в аорте пользуются рентгенологическим методом, проводят МРТ. По данным микроскопии, отложения Са в средней оболочке возникают сначала в её центральной части, на границе средней и внутренней трети (до этой границы доходят разветвления *v. vasorum*). Слои, лежащие кнутри, питаются за счёт тканевой лимфы, проникающей из просвета артерии. Сначала мелкие зёрна извести появляются в промежуточном веществе средней оболочки и на поверхности эластических волокон, вещество которых вступает в адсорбционное соединение с известью. *Основное вещество стенок артерий сходно с промежуточной субстанцией хряща, которая часто связывается с известью, особенно в пожилом возрасте.* Зерна извести накапливаются среди неизменённых на вид мышечных волокон, сливаются, нередко образуя сплошные массы и пласты. Н. Н. Аничков [1] отмечал, что с возрастом в стенках артерий происходит накопление промежуточного мукоидного вещества. Постепенно тканевые промежутки, заполненные этим веществом, становятся более широкими. Предполагается, что увеличение количества хромотропных веществ в стенках артерий, изменение их физико-химических свойств способствует отложению липоидов и извести в стенках артерий, так как отложение этих веществ именно в промежуточном веществе происходит первоначально.

Отложения извести – одно из самых частых патологических изменений стенки артерий. Около 88–90 % известковых масс представлены фосфорнокислым, 10–12 % – углекислым кальцием, соотношение этих соединений такое же, как в костях. Постоянной примесью к отложениям извести являются соли магния (1–1,5 %) и незначительное количество железа. Н. Н. Аничков считал, что можно говорить о первичном кальцинозе средней оболочки артерий как об особой нозологической форме при выраженной петрификации, резком нарушении строения артерии.

Первичный кальциноз артерии хорошо изучен гистологически и с атеросклерозом его не отождествляют. В число отличий этого процесса и атеросклероза автор включает: 1) разную локализацию изменений; 2) разное распространение в артериальной системе; 3) разную гистологическую картину; 4) разный химический состав; 5) разные последствия для организма. Патологи считают, что клиническое значение идиопатического кальциноза средней оболочки артерий мышечного типа (артериосклероза Менкеберга) ограничено: просвет артерий не уменьшается, их проходимость сохраняется [9]. Рекомендуются очаговую кальцификацию меди не путать с атеросклерозом [4]. Она встречается у лиц моложе 50 лет, поражает артерии среднего диаметра мышечного типа: чаще всего артерии конечностей, тазовых органов, бёдер. При этом дегенерирующие КНМТ могут замещаться кальциевыми отложениями. На рентгенограммах отмечаются концентрические кальцификаты, не суживающие просвет артерий, незначительно влияющие на кровообращение. *Но медиальный склероз артерий нижних конечностей достаточно часто сочетается с атеросклерозом и окклюзией.* Такие изменения обнаруживаются у людей пожилого возраста или получавших стероиды. Тяжёлая степень очаговой кальцификации наблюдается

у пациентов с сахарным диабетом. При этой патологии сочетается кальциноз меди и атеросклеротический процесс.

Рентгенологическое обнаружение кальцификации артерий не всегда свидетельствует о наличии атеросклероза [4]. Гипергликемия сопровождается трансформацией коллагеновой ткани, утолщением её волокон. Системные заболевания соединительной ткани (особенно системная склеродермия и дерматомиозит) сопровождаются кальцификацией соединительной ткани, подтверждая роль коллагена и ГАГ в процессах кальцификации. Утолщение коллагеновых нитей и изменение эластических волокон в артериальных стенках происходит в процессе старения человека. Поэтому кальциноз артерий нижних конечностей нарастает по мере увеличения возраста людей при нормальном углеводном обмене, но особенно он выражен у больных сахарным диабетом. Кальцификация меди наблюдается также при артериальной гипертензии, гипотиреозе, гипервитаминозе D.

Образование костной и хрящевой ткани в стенках артерий

При хронических патологических процессах кость может образовываться в мягких тканях необычной локализации, включая стенки кровеносных сосудов [2]. Ещё Р. Вирхов отмечал, что при резко выраженных явлениях кальциноза артерий в очагах отложения извести образуется костная ткань или реже – хрящевая. В дальнейшем было показано, что образование костной ткани отмечается в 10 % случаев артериосклероза, включая кальциноз. В большинстве случаев костная ткань образуется при отложении извести в средней оболочке артерии, реже – во внутренней [1]. Во втором случае образуются крупные костные пластинки. Остеоидная, затем костная ткань образуются по периферии известковых очагов. При этом важную роль играет соединительная ткань, которая разрастается в виде капсулы вокруг очага *в результате гранулематозного воспаления, так как известковый очаг представляет для ткани артерии чужеродное тело*. Костное вещество располагается в виде неправильных балок, среди которых нередко развивается кроветворная ткань. В выраженных случаях образуются очаги из губчатой костной ткани. При этом заметно пластинчатое строение образующейся костной ткани, но гаверсовы системы не развиваются. Хрящ образуется из инкапсулирующей известковые массы соединительной ткани [1]. Его появлению в соединительной ткани предшествует накопление базофильного основного вещества, трансформирующегося в основное вещество хряща. Хрящевая ткань в виде островков чаще располагается по окружности известковых отложений. Развитие хряща возле отложений извести в стенке аорты отмечается и у животных.

Описанные выше процессы свидетельствуют об идентичности процессов кальцификации стенок сосудов и оссификации органического матрикса кости, очевидном присутствии в крови полипотентных мезенхимальных стволовых клеток: для образования кости, отложения гидроксипатитов на коллагеновых волокнах артериальной стенки необходимы неколлагеновые белки – посредники, продуцируемые потомками стволовых клеток, а также КНМТ с изменённым фенотипом. Инициатором процесса кальцификации служит изменение физико-химических свойств тканей – нарушение структуры соединительнотканного матрикса, коллагеновых и эластических волокон, появление рубцовой соединительной ткани.

Первичное изолированное отложение Са во внутренней эластической мембране артерий

Первичное изолированное отложение Са во внутренней эластической мембране (ВЭМ) артерий встречается чрезвычайно часто [1], даже чаще, чем первичный кальциноз средней оболочки и отложение извести в атеросклеротических гранулёмах.

Обызвествление ВЭМ является единственным видом первичного отложения Са в артериях органов брюшной полости и почек. Но наиболее выражено оно в артериях таза и нижних конечностей. В других артериях позже присоединя-

ется гнёздное отложение Са в средней оболочке. Следует отметить, что изолированный кальциноз ВЭМ характерен не только для артерий мышечного типа, но и самых различных артерий, в том числе у людей молодого возраста. Часто локальные отложения извести во ВЭМ являются изолированным самостоятельным процессом, но не редко сочетаются с кальцинозом в средней оболочке [1]. Выраженный кальциноз ВЭМ можно обнаружить в *артериях щитовидной железы*. Изолированный кальциноз ВЭМ проявляется в виде вариантов: 1) первичного изменения вещества эластической мембраны; 2) отложения извести на её поверхности (зерна извести появляются со стороны средней оболочки); 3) отложения извести на концах сегментов разорванной ВЭМ (рис. 5) [1]. Н. Н. Аничков полагал, что мембрана, как и другие эластические элементы сосудистой стенки, обладает сродством к солям Са.

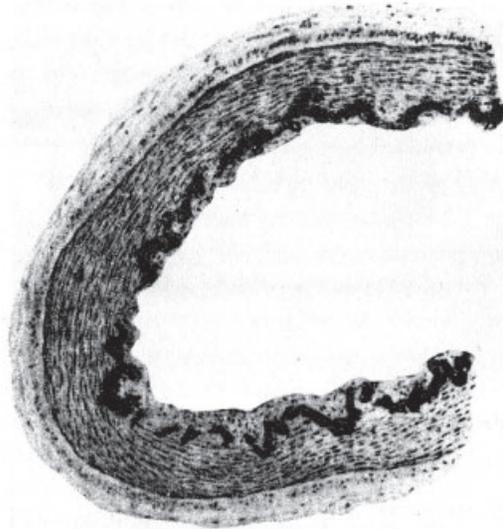


Рис. 5. Изолированное отложение солей кальция во внутреннюю эластическую мембрану в артерии мышечного типа (по Иоресу) [1]

Кальцифилаксия

Кальцифилаксия описана Г. Селье и представляет собой повышенную чувствительность организма к Са, которая приводит к отложению его солей в тканях. Для возникновения этого состояния необходимо воздействие, *сенсibiliзирующее* организм и вызывающее гиперкальциемию (паратиреоидный гормон, витамин D₃, его производные, двухсторонняя нефрэктомия и др.), а также *разрешающее* воздействие, от которого зависит локализация отложений солей Са. Предполагается, что кальцифилаксия может иметь отношение ко всем выделяемым патологами видам кальцификации.

Выводы. 1. При анализе причин кальцификации артерий у больных атеросклерозом нужно исходить из того факта, что атеросклеротический процесс в артериях – это хроническое воспаление в их интиме в виде гранулематоза, индуцированного чужеродными телами – очагами липидов, преимущественно содержащими холестерин. 2. Кальцификация артерий при атеросклерозе наблюдается в ходе гранулематозного воспаления в фазы некроза и склерозирования, завершает воспалительный морфогенез. Она интенсифицируется после повреждения соединительнотканых капсул холестериновых гранулём и вросания в них рубцовой соединительной ткани. 3. Крупные очаги кальциноза в стенках артерий как инородные тела могут также индуцировать гранулематозное воспаление с формированием соединительнотканной капсулы вокруг них, в которой нередко формируется хрящевая и костная ткань. 4. Основной матри-

цей, на которую откладываются соли Са и фосфаты в виде гидроксиапатита в очагах атеросклеротического поражения, является образующаяся в местах воспаления и некроза рубцовая соединительная ткань, её матрикс и волокна. Именно вдоль волокон коллагена I типа в костях (он содержится и в артериальной стенке) через посредство неколлагеновых белков, продуцируемых остеобластами, откладываются те же гидроксиапатиты и строится неорганический матрикс кости. Неколлагеновые белки синтезируются циркулирующими в крови и присутствующими в стенках артерий потомками мезенхимальных стволовых клеток, а также изменившими свой фенотип КНМТ. Связь между процессами коллагенизации и оссификации подтверждает факт появления костной ткани в стенках крупных артерий, аорты и в других тканях. 5. При *первичном обызвествлении средней оболочки артерий* в основном кальцифицируются волокна и ГАГ соединительной ткани. Кальцификация медики может сочетаться с проявлениями атеросклероза в интимае, а в атеросклеротическое воспаление может вовлекаться внутренняя часть медики. 6. В сложной цепной реакции кальцификации стенок артерий участвуют плюрипотентные мезенхимальные стволовые клетки и продуцируемые ими белки; доказана роль различных клеточных и внеклеточных химических и физических факторов, состояния тканей и их чувствительности к Са, систем, регулирующих обмен Са и фосфора. Образование и отложение кристаллов гидроксиапатита зависит от концентрации Са и фосфатов во внеклеточных пространствах и наличия минеральных ингибиторов, коллагена, неколлагеновых белков – остеопонтина, остеоонектина, остеокальцина, фосфопротеина, протеинов, содержащих γ -карбоксихлотаминовую кислоту. 7. Считается, что обнаружение в *коронарных* артериях кальциноза *однозначно* отражает наличие в них локального атеросклеротического процесса и их выраженный кальциноз – всегда свидетельство выраженного поражения атеросклерозом. Следует, однако, учесть, что у большого числа детей описаны случаи первичной кальцификации внутренней эластической мембраны. У взрослых отмечается редкое поражение в виде кальцификации медики с очаговыми утолщениями интимы. 8. Маловыраженная кальцификация может сопровождать ранние стадии воспаления, отражать некроз воспалительных клеток в гранулёмах. В таком случае обнаружение солей Са в коронарных сосудах может быть маркёром повышенного риска развития дальнейшего некроза ядер гранулём и тромботического процесса. Это подтверждается тем фактом, что у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда обычно обнаруживаются в коронарных артериях мелкие кальцинаты. Кальциноз может обнаруживаться в липидном ядре холестериновых гранулём уже у людей молодого возраста, затем его проявления возрастают и особенно интенсивно кальцинируются гранулёмы, которые прошли стадии некроза, «изъязвления» и склероза. Массивный кальциноз может являться следствием уже свершившегося воспалительного морфогенеза. Сама кальцификация повышает хрупкость стенки сосуда, что может привести к разрыву гранулём/бляшек под давлением крови или тромбозу. В целом кальциноз коронарных артерий является независимым фактором риска развития острого коронарного синдрома. 9. Лечебные мероприятия включают терапию основного заболевания, коронарное стентирование, приём статинов.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. *Аничков Н. Н. Сосуды // Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды / Под ред. А. И. Абрикосова. – М.; Л.: Медгиз, 1947. – С. 262–558.*
1. *Anichkov N. N. Sosudy // Chastnaya patologicheskaya anatomiya. Vyp. 2. Serdce i sosudy / Pod red. A. I. Abrikosova. – M.; L.: Medgiz, 1947. – P. 262–558.*

2. *Аносов И. П., Золотова Т. Е.* Основы гистологии. – К.: Твим Интер, 2002. – 314 с.
3. *Берёзов Т. Т., Коровкин Б. Ф.* Биологическая химия. – М.: Медицина, 2007. – 704 с.
4. *Бирман Э. Л.* Атеросклероз и другие формы артериосклероза // Внутренние болезни. В 10 кн. / Пер. с англ.; Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1995. – Кн. 5. – С. 361–386.
5. *Вихерт А. М., Седов К. Р., Соколова Р. И.* Кальциноз артерий. – М.: Медицина, 1970. – 234 с.
6. *Волкова К. Т.* Атеросклероз // Патологическая анатомия человека / Под ред. А. Н. Чистовича. – Л.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963. – С. 230–245.
7. *Давыдовский И. В.* Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. В 2 т. Болезни систем и органов. – М.: Медгиз, 1958. – 689 с.
8. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека. – М.: Медицина, 1969. – 611 с.
9. *Дамианов И.* Секреты патологии / Пер с англ. – М.: Мед. информ. аг-во, 2006. – 816 с.
10. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы патохимии. – СПб: ЭЛБИ, 2001. – 688 с.
11. *Казимирко В. К., Флегонтова В. В., Гаврилин В. А., Пилькевич Н. Б.* Гранулематозные болезни: Учеб. пособие для врачей в вопросах и ответах. – Луганск: СПД Резников В. С., 2009. – 420 с.
12. *Климов А. Н.* Атеросклероз // Профилактическая кардиология: Руководство / А. В. Виноградов, А. Н. Климов, А. И. Клиорин и др. / Под ред. Г. И. Косицкого. – М.: Медицина, 1987. – С. 239–307.
13. *Пальцев М. А.* Патология: Курс лекций. В 2 т. Общий курс. – М.: Медицина, 2007. – Т. 1. – 280 с.
14. *Пауков В. С., Кауфман О. Я.* Стадии воспаления. Формы воспаления // Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина 1995. – С. 176–199.
15. *Поликар А., Колле А.* Физиология нормальной и патологической соединительной ткани. – Новосибирск: Наука, 1966. – 271 с.
16. *Ревелл П. А.* Патология костной системы. – М.: Медицина, 1993. – 386 с.
17. *Родионова Н. В.* Цитологічні механізми перебудов у кістках при гіпокінезії та мікрогравітації. – К.: Наук. думка, 2006. – 239 с.
18. *Серов В. В.* Воспаление // Патологическая анатомия / Под ред. В. В. Серова, М. А. Пальцева. – М.: Медицина, 1998. – С. 146–156.
2. *Anosov I. P., Zolotova T. E.* Osnovy gistologii. – K.: Tvim Inter, 2002. – 314 p.
3. *Beryozov T. T., Korovkin B. F.* Biologicheskaya himiya. – M.: Medicina, 2007. – 704 p.
4. *Birman E. L.* Ateroskleroz i drugie formy arterioskleroza // Vnutrennie bolezni. – V 10 kn. / Per. s angl.; Pod red. E. Braunval'da, K. Dzh. Issel'bahera, R. G. Petersdorfa i dr. – M.: Medicina, 1995. – Kn. 5. – P. 361–386.
5. *Vihert A. M., Sedov K. R., Sokolova R. I.* Kal'cinoz arterij. – M.: Medicina, 1970. – 234 p.
6. *Volkova K. T.* Ateroskleroz // Patologicheskaya anatomiya cheloveka / Pod red. A. N. Chistovicha. – L.: Gos. izd-vo med. lit-ry, 1963. – P. 230–245.
7. *Davydovskij I. V.* Patologicheskaya anatomiya i patogenez boleznej cheloveka. V 2 t. Bolezni sistem i organov. – M.: Medgiz, 1958. – 689 p.
8. *Davydovskij I. V.* Obshchaya patologiya cheloveka. – M.: Medicina, 1969. – 611 p.
9. *Damianov I.* Sekrety patologii / Per s angl. – M.: Med. inform. ag-vo, 2006. – 816 p.
10. *Zajchik A. Sh., Churilov L. P.* Osnovy patohimii. – SPb: ELBI, 2001. – 688 p.
11. *Kazimirko V. K., Flegontova V. V., Gavrilin V. A., Pil'kevich N. B.* Granulematoznye bolezni: Ucheb. posobie dlya vrachej v voprosah i otvetah. – Lugansk: SPD Reznikov V. S., 2009. – 420 p.
12. *Klimov A. N.* Ateroskleroz // Preventivnaya kardiologiya: Rukovodstvo / A. V. Vinogradov, A. N. Klimov, A. I. Kliorin i dr. / Pod red. G. I. Kosickogo. – M.: Medicina, 1987. – P. 239–307.
13. *Pal'cev M. A.* Patologiya: Kurs lekciy. – V 2 t. Obshchij kurs. – M.: Medicina, 2007. – T. 1. – 280 p.
14. *Paukov V. S., Kaufman O. Ya.* Stadii vospaleniya. Formy vospaleniya // Vospaleniye. Rukovodstvo dlya vrachej / Pod red. V. V. Serova, V. S. Paukova. – M.: Medicina 1995. – P. 176–199.
15. *Polikar A., Kolle A.* Fiziologiya normal'noj i patologicheskoy soedinitel'noj tkani. – Novosibirsk: Nauka, 1966. – 271 p.
16. *Revell P. A.* Patologiya kostnoj sistemy. – M.: Medicina, 1993. – 386 p.
17. *Rodionova N. V.* Citologichni mekhanizmi perebudov u kistkah pri gipokinezii ta mikrogravitacii. – K.: Nauk. dumka, 2006. – 239 p.
18. *Serov V. V.* Vospaleniye // Patologicheskaya anatomiya / Pod red. V. V. Serova, M. A. Pal'ceva. – M.: Medicina, 1998. – P. 146–156.

19. Серов В. В., Пауков В. С. Воспаление. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
20. Серов В. В., Пальцев М. А. Патологическая анатомия. Курс лекций: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.
21. Симоненко В. Б., Екимовских А. Ю., Долбин И. В. Кальциноз коронарных артерий – современное состояние проблемы // Клиническая медицина, 2013. – № 4. – С. 11–14.
22. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. – М.: Медицина, 1989. – 179 с.
23. Струков А. И., Серов В. В. Патологічна анатомія. – Х.: Факт, 1999. – 864 с.
24. Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д. В. Общая патология человека: Рук-во для врачей. В 2 т. – М.: Медицина, 1990. – Т. 1. – 448 с.
25. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии. В 3 т. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – Т. 3. – 726 с.
26. Холик М. Ф., Крейн С. М., Поттс Д. Т. Обмен кальция, фосфора и костной ткани; кальцийрегулирующие гормоны // Внутренние болезни. В 10 кн. Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельберга, Р. Г. Петерсдорфаи др. – М.: Медицина, 1997. – Кн. 9. – С. 348–372.
27. Шехтер А. Б., Серов В. В. Воспаление и регенерация // Воспаление. Рук-во для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 200–209.
28. Эйнгорн А. Г. Патологическая анатомия и патологическая физиология. – М.: Медицина, 1976. – 528 с.
29. Abedin M., Tintut Y., Demer L. L. Mesenchymal stemcells and the artery wall // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – N 7. – P. 671–676.
30. Adams D. O. The biology of granulomas. Pathology of granulomas / Ed. by H. L. Joachim. – New York, 1983. – P. 1–19.
31. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone // Histogenesis, Growth and Remodeling. – 2002. – Chap. 1 (Internet). – P. 1–12.
32. Boyle W. J., Simonet W. S., Lacey D. I. Osteoclast differentiation and activation // Nature. – 2003. – Vol. 423. – P. 337–342.
33. Demer L. L., Tintut Y. Vascular calcification. Pathobiology of a multifaceted disease // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2938–2948.
34. Fitzpatrick L. A., Severson A., Edwards W. D. et al. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis // J. Clin. Investigation. – 1994. – Vol. 94. – P. 1597–1604.
35. Golledge J., Chir M., McCann M. et al. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis // Stroke. – 2004. – Vol. 35, N 7. – P. 1636–1641.
36. Heiss A., Du Chesne A., Denecke B. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, N 15. – P. 13333–13341.
37. Jimenez-Gallo D., Ossorio-Garcia L., Linares-Barrios M. Calcinosis Cutis and calciphylaxis // Actas Dermosifogr. – 2015. – Vol. 106, N 10. – P. 785–794.
19. Serov V. V., Paukov V. S. Vospaleniye. – M.: Medicina, 1995. – 640 p.
20. Serov V. V., Pal'cev M. A. Patologicheskaya anatomiya. Kurs lekcij: Ucheb. posobie. – M.: Medicina, 1998. – 640 p.
21. Simonenko V. B., Ekimovskih A. Yu., Dolbin I. V. Kal'cinoz koronarnyh arterij – sovremennoye sostoyaniye problemy // Klin. medicina, 2013. – № 4. – P. 11–14.
22. Strukov A. I., Kaufman O. Ya. Granulematoznoye vospaleniye i granulematoznye bolezni. – M.: Medicina, 1989. – 179 p.
23. Strukov A. I., Serov V. V. Patologichna anatomiya. – H.: Fakt, 1999. – 864 p.
24. Strukov A. I., Serov V. V., Sarkisov D. V. Obshchaya patologiya cheloveka: Ruk-vo dlya vrachej. V 2 t. – M.: Medicina, 1990. – T. 1. – 448 p.
25. Uajt A., Hendler F., Smit E. i dr. Osnovy biohimii. V 3 t. / Per. s angl. – M.: Mir, 1981. – T. 3. – 726 p.
26. Holik M. F., Krejn S. M., Potts D. T. Obmen kal'ciya, fosfora i kostnoj tkani; kal'cijreguliruyushchie gormony // Vnutrennie bolezni. V 10 kn. Per. s angl. / Pod red. E. Braunval'da, K. Dzh. Issel'berga, R. G. Petersdorfa i dr. – M.: Medicina, 1997. – Kn. 9. – P. 348–372.
27. Shekhter A. B., Serov V. V. Vospaleniye i regeneraciya // Vospaleniye. Ruk-vo dlya vrachej / Pod red. V. V. Serova, V. S. Paukova. – M.: Medicina, 1995. – P. 200–209.
28. Ejngorn A. G. Patologicheskaya anatomiya i patologicheskaya fiziologiya. – M.: Medicina, 1976. – 528 p.

38. Kettler M., Bongardz P., Westenfeld R. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 827–833.
39. Lomashvili K. A., Cobbs S., Hennigar R. A. et al. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate end osteopontin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1392–1401.
40. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H. et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 170, N 2. – P. 333–337.
41. Standal T., Borset M., Sundan A. Role of osteopontin in adhesion migration, cell survival and bone remodeling // *Exp. Oncol.* – 2004. – Vol. 26, N 3. – P. 179–184.
42. Towler D. A. Inorganic pyrophosphate: A paracrine regulator of vascular calcification and smooth muscle phenotype // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 651–654.
43. Wang E. A., Rosen V., D'Alessandro J. S. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – Vol. 87, N 6. – P. 2220–2224.

КАЛЬЦИФІКАЦІЯ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АТЕРОСКЛЕРОЗ: ПРИЧИНИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ

В. К. Казимирко, Т. С. Сілантьєва, Л. Н. Іваніцька, А. Г. Дубкова, В. В. Кутувий (Київ)

У роботі показані аналогії між механізмами кальцифікації артерій, різних тканин і мінералізації кісток. У кальцифікації задіяні ті ж механізми, що і при осифікації органічного матриксу кістки, включаючи участь стовбурових клітин. В артеріях і капілярах різних органів виявлені поліпотентні попередники – мезенхімальні стовбурові клітини, які, ймовірно, відповідають за патологічну мінералізацію артеріальної стінки. Циркують в крові і присутні в інтимі атероматозної аорти людини колонієутворюючі стовбурові клітини стромальної лінії диференціювання. Як поліпотентний мезенхімальний резерв для поповнення деяких клітинних форм сполучної тканини розглядаються адвентиціальні клітини або перичити. В атерогенезі беруть участь кістковомозкові стовбурові клітини стромальної лінії диференціації з присутністю поліпотентних стромальних клітин в крові і грануломах (бляшках) і трансформацією їх в клітини кісткової тканини. Остеобластоподібним фенотипом володіють клітини непосмугової м'язової тканини і міофіброласти адвентиції артеріальної стінки. В кальцифікації судин і м'яких тканин беруть участь колагенові і еластичні волокна. Кальцифікація гранульом/бляшок супроводжує їх запальний морфогенез, що супроводжується розвитком рубцевої тканини. Вона часто супроводжує і завершену запалення в них. Цей процес спостерігається при поступовому заміщенні паренхіми деяких органів сполучною тканиною. Мінеральна фаза в кістках і м'яких тканинах, представлена кальцієм (Са) і фосфатом (Р), контактує з нуклеатором – специфічними ділянками волокон колагену. В кальцифікації артерій беруть участь і неколагенові білки. При прогресуванні атеросклерозу і кальцифікації гранульом/бляшок клітинами, присутніми в стінці артерій, експресується остеонектин. З відкладеннями Са в них асоціюється зміст остеопонтину; це зокрема корелює з рівнем Са в коронарних артеріях. У процесах осифікації і кальцифікації грають певну роль фосфатази. У ділянках звапніння гранульом/бляшок виявляється остеопротегерін, який інгібує активність лужної фосфатази в аорті і запобігає кальцифікації медії. Кальцифікацію стінок артерій і запалення в них інгібує фетуїн-А і матриксний γ -карбоксіглутаровоокислий протеїн (MGP). Швидкість утворення кістки і кальцифікації тканин залежить від концентрації Са і Р в плазмі і позаклітинній рідині. При їх високій концентрації в позаклітинній рідині мінеральна фаза з'являється там, де в нормі її не буває. До ініціаторів кальцифікації гранульом / бляшок в артеріях відносяться і ліпіди. Роль запалення і некрозу в кальцифікації артерій підтверджують досліди на тваринах з повторними внутрішньовенними ін'єкціями адреналіну, що викликає вогнищеві некрози середньої оболонки, які піддаються потім кальцифікації. В артеріальних стінках, серцевому м'язі нерідко утворюється кісткова і хрящова тканина, остеонектин, остеокальцин, остеопонтин, кістковий сіалопроїєїн. В цілому механізми кальцифікації артерій і м'яких тканин вивчені недостатньо. Ефективні засоби усунення кальцифікації відсутні.

Ключові слова: атеросклероз; механізми кальцифікації артерій, гранульом/бляшок; роль різних факторів в процесі кальцифікації; аналогії з осифікацією органічного матриксу кісток.

CALCIFICATION OF ARTERIES IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS:
CAUSES AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT

*V. K. Kazymyrko, T. S. Silantieva, L. N. Ivanitska,
A. G. Dubkova, V. V. Kutovyi (Kiev, Ukraine)*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The paper shows analogies between the mechanisms of calcification of arteries, various tissues and bone mineralization. In calcification the same mechanisms are involved, as at ossification of an organic matrix of a bone, including participation of stem cells. In the arteries and capillaries of various organs found polypotent precursors – mesenchymal stem cells, presumably responsible for the pathological mineralization of the arterial wall. Circulating in the blood and present in the intima of the human atheromatous aorta colony-forming stem cells of the stromal line of differentiation. Adventitia cells or pericytes are considered as a pluripotent mesenchymal reserve for replenishment of some cellular forms of connective tissue. Bone marrow stem cells of the stromal line of differentiation with the presence of pluripotent stromal cells in the blood and granulomas (plaques) and their transformation into bone tissue cells are involved in atherogenesis. Smooth muscle cells (SMCs) and myofibroblasts of the arterial wall adventitia have an osteoblast-like phenotype. Collagen and elastic fibers are involved in the calcification of blood vessels and soft tissues. Calcification of granulomas (plaques) accompanies their inflammatory morphogenesis, accompanied by the development of scar tissue. It often accompanies and completes the inflammation in them. This process is observed with the gradual replacement of the parenchyma of some organs with connective tissue. The mineral phase in bones and soft tissues, represented by calcium (Ca) and phosphate (P), contacts with nucleators – specific areas of collagen fibers. Non-collagen proteins are also involved in arterial calcification. With the progression of atherosclerosis and calcification of granulomas/plaques by cells present in the arterial wall, osteonectin is expressed. Osteopontin content is associated with Ca deposits in them; in particular, it correlates with the Ca level in the coronary arteries. In the processes of ossification and calcification, phosphatases play a certain role. In areas of calcification of granulomas/plaques, osteoprotegerin is found, which inhibits the activity of alkaline phosphatase in the aorta and prevents calcification of the media. Arterial wall calcification and inflammation are inhibited by fetuin-A and matrix γ -carboxyglutamic protein (MGP). The rate of bone formation and tissue calcification depends on the concentration of Ca and P in plasma and extracellular fluid. With their high concentration in the extracellular fluid, the mineral phase appears where it normally does not exist. Lipids are among the initiators of granuloma/plaque calcification in the arteries. The role of inflammation and necrosis in the calcification of the arteries is confirmed by experiments on animals with repeated intravenous injections of adrenaline, which causes focal necrosis of the middle membrane, which then undergoes calcification. In arterial walls, heart muscle, bone and cartilage tissue, osteonectin, osteocalcin, osteopontin, bone sialoprotein are often formed. In general, the mechanisms of arterial and soft tissue calcification are poorly understood. There are no effective remedies for calcification.

Key words: atherosclerosis; mechanisms of calcification of arteries, granulomas/plaques; the role of various factors in the process of calcification; analogies with ossification of the organic matrix of bones.