

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Ежегодно в России от Сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 миллиона человек (примерно 700 человек на 100.000 населения). Эти показатели гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и мозговой инсульт (МИ) (27%), которые обусловлены *атеросклеротическим* поражением коронарных и мозговых артерий.

Атеросклероз – хроническое многофакторное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде очагового накопления в их интиме липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК), появлением макрофагов, реактивным разрастанием соединительной ткани, что, в целом, ведет к органным и системным расстройствам кровообращения.

Морфологическим субстратом атеросклероза является *атеросклеротическая бляшка*.

В процессе развития атеросклеротической бляшки происходит накопление и отложение холестерина (ХС) в интиме сосудистой стенки, что во многом определяет начальные этапы и развитие атеросклероза. Вместе с тем известно, что ХС проникает в артериальную стенку из просвета сосуда в виде сформированных липопротеиновых частиц (ЛП частиц). Развитие заболевания во многом определяется типом и концентрацией в крови ЛП частиц, транспортирующих ХС, и зависит от судьбы этих частиц в кровотоке и артериальной стенке.

Липопротеиды различных классов обладают разными атерогенными свойствами. В развитии атеросклероза большую роль играет проникновение в артериальную стенку из кровотока ЛПН и ПП, подфракций мелких частиц ЛПОНП. Чем выше содержание в сыворотке крови этих ЛП, тем выше риск развития атеросклероза и связанных с ним частиц ЛПОНП и хиломикроны не проникают в артериальную стенку из-за большого размера частиц, однако

они могут подвергаться расщеплению и превращаться в более мелкие атерогенные частицы ЛПН и ЛПНП.

Помимо ХС в состав липопротеидов (ЛП) входят другие липидные компоненты и белки – апопротеины (апо). ХС (свободный и в виде эфиров), фосфолипиды и триацилглицеролы (ТГ) являются компонентами, как атерогенных, так и неатерогенных ЛП. Атерогенные ЛПНП отличаются от антиатерогенных ЛПВП по белковому составу: апо-В – основной транспортер ХС в клетки – является доминирующим белком ЛПНП и ЛПОНП. Главным белковым компонентом ЛПВП является апо-А, способный захватывать ХС с мембран клеток и других ЛП. Определение в сыворотке крови апо-А и апо-В служит хорошей оценкой уровней ЛПВП и ЛПНП, однако количественное измерение этих апобелков большинству клинических лабораторий пока практически недоступно.

Содержание каждого класса ЛП достаточно хорошо для клинической практики характеризуется уровнем входящего в их состав ХС.

Известно, что ЛПОНП служит основным транспортером синтезируемых в печени ТГ, а содержание Хс ЛПОНП рассчитывается по формуле:

- в ммоль/л: **ХС ЛПОНП = ТГ / 2,2**
- в мг/дл : **ХС ЛПОНП = ТГ / 5**

Уровень Хс ЛПВП определяется в плазме или сыворотке крови после осаждения ЛПНП, содержащих апоВ. После измерения уровней общего Хс ТГ и Хс ЛПВП (липидной триады) рассчитывается уровень Хс, входящего в состав наиболее атерогенных ЛПНП, по формуле Фридвальда:

- в ммоль/л: **общ. ХС - ТГ / 2,2 - ХС ЛПНП**
- в мг/дл : **общ. ХС - ТГ / 2,2 - ХС ЛПНП**

Классификация дислипидемии (ВОЗ 1970 г. – Фредриксена)

Тип ГЛП	Повышенные ЛП	ОХС	ТГ	Распространенность	Степень атерогенности
Тип I	ХМ	Повышен	++++	<1%	Не атерогенен
Тип II а	ЛПНП	++	Норма	10%	Высокая
Тип II б	ЛПНП и ЛПОНП	++	++	40%	Высокая
Тип III	ЛППП	++	+++	<1%	Высокая
Тип IV	ЛПОНП	Норма или +	++	45%	Умеренная*
Тип V	ХМ и ЛПОНП	++	++++	5%	Низкая

Примечание: * – IV тип ГЛП является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛВП, а также другие метаболические нарушения: гипергликемия, ИР, НТГ.

Классификация ВОЗ не учитывает фенотип, для которого характерно избирательное снижение ХС ЛПВП (гипо- α -липопротеидемия). Этот фенотип чаще наблюдается у мужчин и сопровождается поражением коронарных и цереброваскулярных сосудов.

Существует и клиническая классификация **дислипопротеидемий (ДЛП)**: выделение **первичных и вторичных форм**.

Первичные подразделяются на:

- *моногенные (наследуемые);*
- *полигенные (алиментарные и другие факторы риска)*

Вторичные: на фоне таких состояний, как сахарный диабет (СД), хроническая почечная недостаточность (ХПН) и нефротический синдром, гипотиреоз, алкоголизм, подагра, хронические заболевания печени, терапия β -блокаторами, диуретиками.

В настоящее время наиболее популярна теория, в соответствии с которой атеросклероз рассматривается как реакция на повреждение

сосудистой стенки, прежде всего эндотелия. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезивности, а также повышением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов.

Дисфункция эндотелия могут вызвать:

- *инфекционные агенты* (в частности - вирус герпеса, хламидии);
- *токсические соединения* (некоторые компоненты табачного дыма);
- *избыточный уровень гормонов* (гиперинсулинемия при СД II типа);
- *гемодинамические факторы* (АГ).

Однако в качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает ***дислиппротеидемия (ДЛП)***.

Для комбинированной ДЛП, т.е. повышение концентрации как ЛПНП, так и ЛПОНП (общ. Хс и ТГ), характерно накопление в крови мелких плотных легко подвергающихся окислению частиц ЛПНП.

Атерогенез представляет собой следующую цепочку событий:

1. Накоплению и задержке ЛПНП в интиме;
2. Окислительная модификация липидов;
3. Активация эндотелиальных клеток (продукция цитокинов, факторов роста);
4. Адгезию клеток воспаления к поверхности эндотелиальных клеток (моноциты и Т-лимфоциты);
5. Проникновение клеток воспаления в интиму сосуда (цитокины, ИМК);
6. Поглощение макрофагами окислительных ЛП и трансформация его в пенистые клетки.

Скопление пенистых клеток формируют *липидное пятно*, будущее которого может, быть различным:

- 1) претерпевать обратное развитие;
- 2) сохранение в неизменном виде;
- 3) прогрессирование и формирование атеромы.

Важнейший этап развития атеросклеротического процесса (превращение липидного пятна в атеросклеротическую бляшку) начинается с вовлечением в процесс гладкомышечных клеток (ГМК).

Происходит активная миграция этих клеток из медиального слоя сосудистой стенки (под воздействием секреторной активности макрофагов и пенистых клеток, выделяющих БАВ), растворяется базальная мембрана и ГМК устремляется к пенистым клеткам. Количество ГМК увеличивается за счет деления, таким образом в атероме выявляются незрелые ГМК).

Кроме ГМК, в формировании атеромы активное участие принимают:

- *фибробласты*, синтезирующие соединительную ткань;
- *соли кальция*.

Атеросклеротическая бляшка представляет собой липидное ядро, обрамленное фиброзной капсулой. Важнейший участок капсулы, обращенный в просвет сосуда, получил название *фиброзной покрышки*. Прочность и толщина фиброзной покрышки определяет устойчивость бляшки к разрыву.

Прочная фиброзная покрышка – *«стабильная»* и *«белая»* бляшка, тонкая фиброзная покрышка – *«ранимая»* и *«желтая»* *нестабильная* бляшка.

Рост бляшки происходит несколькими путями:

1. *Васкуляризация* (за счет адвентиции, напоминают синусоиды);

2. *Плазматическое пропитывание* (через синусоиды в бляшку легко проникают макрофаги, не стимулируют тромбообразование);
3. *очаговая и диффузная кальцификация.*

Таким образом, становится очевидным, что атеросклероз представляет собой процесс, для которого характерны фундаментальные закономерности свойственные любому воспалению:

- *Воздействие повреждающего фактора (окисление ЛПНП)*
- *Клеточная инфильтрация;*
- *Фагоцитоз;*
- *Формирование соединительной ткани.*

ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА.

I. Модифицируемые:

1. Дислиппротеидемия

Нормальными или «желательными» уровнями считаются (Европейские рекомендации III пересмотра 2003 г.):

- **Общ. ХС** ниже 5 ммоль/л (190 мг/дл)
- **ХС ЛПВП** выше 1 ммоль/л (39 мг/дл) у мужчин
выше 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин
Выше 2,1 – фактор антириска
- **ТГ** ниже 1,77 ммоль/л (155 мг/дл)
- **ХС ЛПНП** ниже 3 ммоль/л (115 мг/дл)
- **(ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП — 4**

Особенно атерогенной является форма ЛПНП - ЛП (а) (N до 30 мг/дл). ЛП (а) состоит из ЛПНП и специфических апоА, который по своей структуре

схож с плазминогеном, что позволяет ему конкурировать с плазминогеном при реакции с рецепторами на поверхности эндотелия, вызывать ингибирование превращение плазминогена в плазмин, что также способствует тромбообразованию.

2. Артериальная гипертония. При повышении АД в организме возникают ситуации, напоминающие стрессовые: выброс катехоламинов в кровь, спазм сосудов, повышение сосудистой проницаемости. АД ↑ 139/89 мм рт. ст. – прием гипотензивной терапии.

3. Курение сигарет (вне зависимости от курения);

4. Сахарный диабет II типа (глюкоза натощак > 7 ммоль/л (125 мг/дл));

5. Абдоминальное ожирение

К критериям абдоминального ожирения относят:

- **Объем талии (ОТ):** у мужчин > 102 см
у женщин > 88 см
- **Объем талии (ОТ) / Объем бедер (ОБ):** у мужчин > 0,9
у женщин > 0,85

6. К дополнительным обратимым факторам риска атеросклероза относят:

- Нарушение гормональной регуляции (гипотиреоз, гиперкортицизм)
- Диета с повышенным содержанием насыщенных жиров и богатая углеводами

II. Немодифицированные факторы риска атеросклероза.

1. Возраст: мужчины > 45 лет

женщины > 55 лет или с ранней менопаузой

2. Наследственность

Многие факторы риска находятся во взаимосвязи, сочетание гиперинсулинемии, АГ, абдоминального ожирения, ДЛП получило название **метаболического синдрома**, который является важнейшей фактором артериосклероза.

Наиболее изучена связь факторов риска с проявлением коронарного артериосклероза:

- в возрасте 30-59 лет мужчины, имеющие 3 фактора риска, имеют в 8 раз большую возможность возникновения инфаркта миокарда, чем у лиц, не имеющих факторов риска;
- при 2 факторов риска – в 4 раза;
- при наличии 1 фактора риска – в 2 раза.

Избирательность локализации атеросклеротической бляшки в определенных сосудистых областях (коронарные, бедренные, ренальные артерии и аорта), вероятно, объясняется особенностями кровотока в этих артериях. Возможно, имеют значение, как скорость прохождения крови, так и характер потока крови.

В наибольшей степени пульсирующий характер потока крови выражен в коронарных артериях. Максимальный поток крови наблюдается в диастолу. При сокращении сердечной мышцы поток крови в коронарных артериях замедляется и на высоте изгнания полностью прекращается.

Форма потока крови может влиять на морфологию эндотелиальных клеток.

В участках артерии, где имеет место ламинарный поток, клетки эндотелия имеют эллипсоидную форму, ось которой соответствует направлению движения крови.

В участках артерии с низким напряжением сдвига клетки эндотелия приобретают полигональную форму. Вероятно, такая форма клетки способствует проникновению ЛПНП в интиму сосудов. Излюбленными местами возникновения фиброзных бляшек являются:

- - области бифуркации аорты;
- - места отхождения артерий;
- - извитые участки артерий;
- - участки выше места сужения;
- - участки артериальной стенки, подвергающимся постоянным механическим воздействиям.

Признаки поражения грудной аорты:

- 1) расширение сосудистого пучка;
- 2) акцент II тона на аорте при нормальном АД;
- 3) систолический шум над аортой, усиливающийся при подъеме рук (синдром Сиротинина);
- 4) умеренный рост систолического и снижение диастолического АД;
- 5) расслаивающаяся аневризма аорты.

Клиническая классификация атеросклероза (по А.Л. Мясникову)

0 стадия – долипидная (нарушение липидного обмена);

I стадия – ишемическая (морфологич.: фиброзная бляшка);

II стадия - некротическая или тромбонекротическая (морфологич.: осложненная бляшка);

III стадия – склеротическая (морфологич.: кальцификация)

Признаки ишемии органов проявляются при сужении артерии на 70 – 80 %, что связано с особенностями коллатерального кровотока и метаболизма.

Сосуды головного мозга

Атеросклероз поражает чаще и тяжелее экстракраниальные артерии. Поражение сонных артерий более выражены, чем позвоночные артерии. Признаки нарушения кровоснабжения мозга наблюдается лишь при сужении магистрального сосуда на 85%.

I стадия: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I и II ст. – снижение памяти, повышение утомляемости, бессонница, головокружение, шаткость походки, преходящие расстройства слуха, речи;

II стадия: ДЭ III ст. (ОНМК, сосудистая деменция);

III стадия – последствия ОНМК

Бифуркация аорты и подвздошных артерий.

I стадия – перемежающаяся хромота (симптом Лариша);

II стадия – трофические язвы, гангрена

Мезентериальные артерии:

I стадия – брюшная жаба, ишемический энтероколит с нарушением всасывания и переваривания с поносом (диареей) и прогрессирующим похуданием;

II стадия – некроз петель кишечника.

Почечные артерии:

I стадия – реноваскулярная гипертензия

II стадия – инфаркт почек

III стадия – нефросклероз

Атеросклероз коронарных артерий проявляется **ишемической болезнью сердца (ИБС)**.

ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Включает немедикаментозное и медикаментозное воздействия.

Немедикаментозное касается коррекции образа жизни: отказ от курения, увеличение физической активности, диетические воздействия.

Основные принципы диеты, рекомендуемой для профилактики атеросклероза и ДЛП:

1. доля жира должна быть не более 30% общей калорийности с соотношением между насыщенными, моно и полиненасыщенными жирами 1:1:1;
2. суточное содержание холестерина в рационе не должно быть более 300 мг за счет умеренного потребления жирных продуктов животного происхождения с частичной их заменой рыбой и домашней птицей;
3. доля углеводов должна составлять 50-60% общей калорийности с регулярным потреблением разнообразных овощей, фруктов (не менее 400г в сутки);
4. необходимое содержание белка в пище – 10-20% общей калорийности (100-120г в сутки);
5. ограничение потребления поваренной соли до 5-6г в сутки;
6. малое или умеренное употребление алкоголя: в сутки не более 30г этанола для мужчин и не более 20г для женщин (предпочтительнее красное сухое вино).

Медикаментозное воздействие сводится к лечению атерогенных ДЛП, как наиболее мощного фактора риска атеросклероза. В настоящее время для этой цели используют несколько групп препаратов.

Наибольшее распространение получили **статины**, которые блокируют ключевой фермент синтеза ХС на ранней стадии – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазу – тем самым снижая общий ХС и ХС ЛПНП. Хорошо известны такие препараты как лова-, симва-, права-, флува-, аторва- и ровувастатин. Они особенно эффективны в лечении IIa, IIb, III типов ГЛП. Кроме гиполипидемического эффекта, статины обладают плеiotропным (нелипидным) действием, которое реализуется в снижении агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, подавлении воспаления в сосудистой стенке, улучшении функции сосудистой стенки. При длительной терапии статинами возможен *регресс* атеросклеротической бляшки.

Производные фиброевой кислоты (фибраты), к которым относятся *гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат*. Фибраты – агонисты ядерных рецепторов (подкласса α), активируемых пролифератором пероксисом (PPAR α). Активация этих рецепторов регулирует синтез белков, увеличивающих активность липопротеидлипаз, которые участвуют в гидролизе ТГ различных липопротеидов. Таким образом, фибраты наиболее эффективны при IV типе ГЛП в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП. В настоящее время наиболее активно используется фенофибрат пятого поколения (трайкор 145), изготовленный с использованием нанотехнологий.

Никотиновая кислота (ниацин) обладает гиполипидемическим действием в *высоких дозах*. Основное действие – торможение синтеза ЛПОНП гепатоцитами и частичная блокада высвобождения ЖК из жировой ткани. При её приеме отмечено в большей степени снижение ТГ, меньше – общего ХС и ХС ЛПНП, а также значительное повышение ХС ЛПВП. Основное показание для назначения никотиновой кислоты - IIb тип ГЛП. Однако большие дозы никотиновой кислоты обладают выраженными побочными эффектами: «приливы», сухость во рту, зуд кожи, повышение активности трансаминаз, обострение желудочно-кишечных заболеваний, повышение уровня мочевой кислоты, гипергликемия, что ограничивает её

применение. У никотиновой кислоты есть пролонгированная форма – *Эндурацин* – с медленным нарастанием концентрации в крови и ослаблением побочных эффектов.

Секвестранты желчных кислот (*холестирамин* – квестран, *кванталан* и *холестинол* – холостид) имеют историческое значение. Препараты созданы на основе ионно-обменных смол, которые связывают в просвете кишечника желчные кислоты – продукты преобразования ХС в печени. Из-за выраженных побочных эффектов (запоры, метеоризм, тошнота), необходимости многократного суточного приема и появления более эффективных препаратов (статинов) секвестранты желчных кислот теряют свое клиническое значение.

В последние годы появился новый класс гиполипидемических средств - **блокаторы всасывания ХС** в тонком кишечнике на уровне ворсинчатого эпителия щеточной каймы. Представитель этого класса – *эзетимиб* (*Эзетрол*), который ингибирует абсорбцию ХС как пищевого, так и в составе желчных кислот. Особенно эффективна комбинация эзетимиба со статинами, доза которых может быть уменьшена.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω_3 - ПНЖК) – *омакор* – применяют для лечения IV и V типов ГЛП, так как они в достаточной степени снижают уровень ТГ. Кроме этого, доказаны их антиаритмогенное, гипокогуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действия.

Выявление факторов риска атеросклеротических заболеваний целесообразно для оценки суммарного риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет по таблице SCORE. Это обеспечивает эффективную немедикаментозную и медикаментозную их коррекцию, что существенно снижает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых болезней.