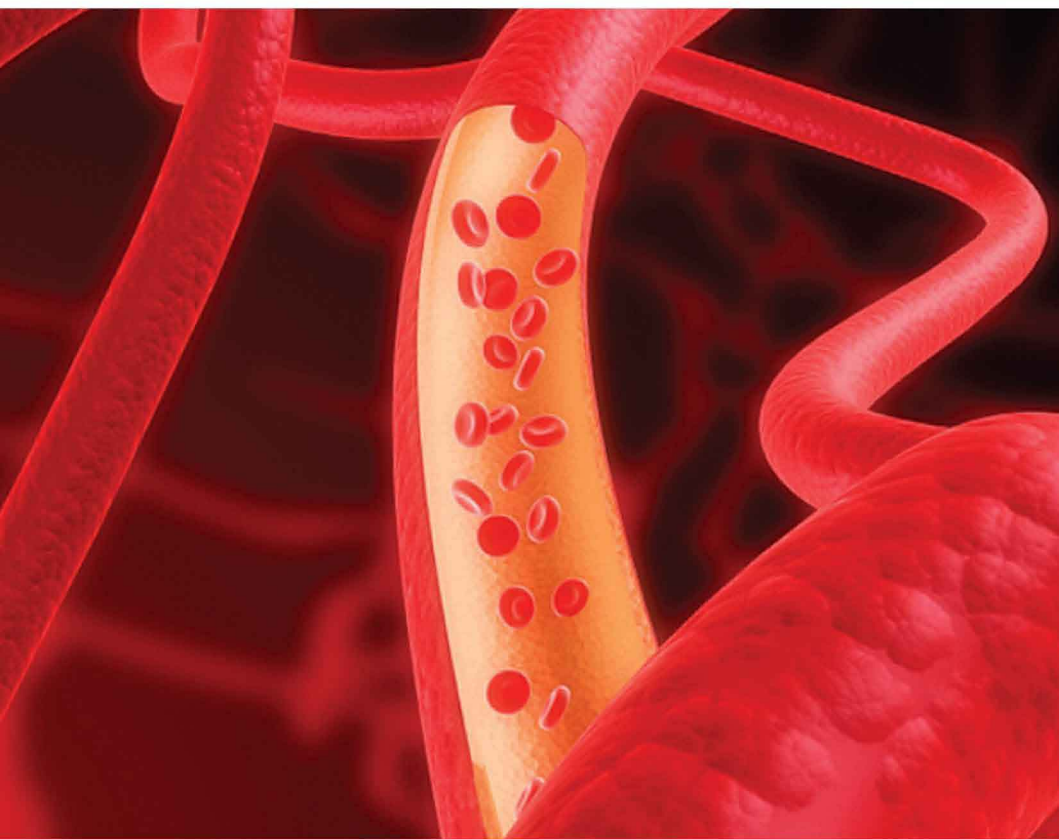


И. А. Литовский, А. В. Гордиенко

Атеросклероз и гипертоническая болезнь

Вопросы патогенеза, диагностики и лечения



Санкт-Петербург
СпецЛит

Посвящается **Николаю Николаевичу Анигкову** —
профессору Императорской Военно-медицинской академии,
100 лет назад сформулировавшему
липидно-инфильтрационную теорию атеросклероза,
явившуюся одним из 10 важнейших
мировых открытий XX века в медицине



Анигков Н. Н.
(03.11.1885—07.12.1964)

И. А. Литовский, А. В. Гордиенко

Атеросклероз и гипертоническая болезнь

Вопросы патогенеза, диагностики и лечения

Санкт-Петербург
СпецЛит
2013

УДК 616-035
Л64

Авторы:

Литовский Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;
Гордиенко Александр Волеславович — доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Рецензент:

Свистов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой военно-морской и госпитальной терапии Военно-
медицинской академии им. С. М. Кирова, главный кардиолог МО РФ

Литовский И. А.

Л64 Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогене-
за, диагностики и лечения / И. А. Литовский, А. В. Гордиенко. —
СПб.: СпецЛит, 2013. — 304 с.: ил. — ISBN 978-5-299-00540-0.

В монографии подробно излагаются современные взгляды на проблему атеросклероза и его роль в патогенезе и диагностике гипертонической болез-
ни. Особое внимание уделено современным принципам немедикаментозной
и медикаментозной терапии гипертонической болезни и гипертонических
кризов.

Монография предназначена для кардиологов, специалистов, занимаю-
щихся вопросами атеросклероза и сосудистой патологии, терапевтов, студен-
тов медицинских вузов.

УДК 616-035

**АТЕРОСКЛЕРОЗ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ:
вопросы патогенеза, диагностики и лечения**

Подписано в печать 24.04.2013. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Печ. л. 19,0 + 0,25 печ. л. цв. вкл. Тираж 3000 экз. Заказ № .

ООО «Издательство "СпецЛит"». 190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,
тел./факс: (812) 251-66-54; 251-16-94, <http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии "L-PRINT",
192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н

ISBN 978-5-299-00540-0



ISBN 978-5-299-00540-0

© ООО «Издательство "СпецЛит"», 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Введение	9
Глава 1. АТЕРОСКЛЕРОЗ	11
1.1. Вопросы эпидемиологии атеросклероза и предполагаемые механизмы его возникновения	11
1.2. Физиологические основы обмена липопротеинов крови	19
1.2.1. Холестерин	19
1.2.2. Триглицериды	21
1.2.3. Фосфолипиды	22
1.2.4. Хиломикроны	24
1.2.5. Липопротеины очень низкой плотности	25
1.2.6. Липопротеины промежуточной плотности	26
1.2.7. Липопротеины низкой плотности	27
1.2.8. Липопротеины высокой плотности	30
1.2.9. Липопротеин(а)	31
1.3. Классификации типов дислипидемий	32
1.4. Роль модификации липопротеинов крови в патогенезе атеросклероза	35
1.5. Механизм проникновения модифицированных липопротеинов в субэндотелиальное пространство, формирование липидных пятен, полосок, атеросклеротических бляшек	45
1.6. Вероятные механизмы антиатерогенного действия ЛПВП ...	58
1.7. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в патогенезе атеросклероза	63
1.8. Молекулярные механизмы старения	75
1.8.1. Роль окислительного стресса в старении	76
1.8.2. Митохондриально-мутационная теория старения	78
1.8.3. Метилирование ДНК и старение	78
1.8.4. Гликозилирование белков и ДНК	79
1.8.5. Возраст и частота мутаций	80
1.8.6. Возраст и репарация ДНК	81
1.8.7. Изменения структуры и функции генов при старении	82
1.8.8. Апоптоз	90
1.9. Связь возраста и пола с атеросклерозом и дислипидемией ..	95
1.10. Влияние алкоголя на липидный обмен	101
1.11. Вероятная комплексная концепция патогенеза атеросклероза	110
1.12. Инструментальная диагностика атеросклероза	118
1.12.1. ЭКГ-диагностика	118
1.12.2. Нагрузочные ЭКГ-пробы	119
1.12.3. Провокационные фармакологические пробы	123
1.12.4. Ультразвуковые методы исследования	125

1.12.5. Лодыжечно-плечевой индекс давления	127
1.12.6. Оценка жесткости сосудов	127
1.12.7. Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии	128
1.12.8. КТ-ангиография коронарных артерий	128
1.12.9. Возможности МР-томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий	129
1.12.10. Современные принципы коронарной ангиографии у больных ИБС	130
1.12.11. Радионуклидные методы диагностики	131
1.13. Связь клинических проявлений с морфологическими особенностями атеросклероза	133
1.14. Коррекция липидов и липопротеинов плазмы крови путем изменения образа жизни и вопросы стратегии гиполипидемической терапии	148
1.15. Методы медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена	156
1.15.1. Статины	156
1.15.2. Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)	169
1.15.3. Никотиновая кислота (НК)	171
1.15.4. Секвестранты желчных кислот	173
1.15.5. Ингибитор кишечной абсорбции холестерина	174
1.15.6. Ингибиторы белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР)	175
1.15.7. ω -3 жирные кислоты	178
1.16. Использование отдельных препаратов и лекарственных комбинаций при некоторых видах дислипидемий	180
1.17. Особенности гиполипидемической терапии при некоторых видах патологии	183
1.18. Вопросы профилактики атеросклероза	187
1.18.1. Первичная профилактика атеросклероза	187
1.18.2. Вторичная профилактика атеросклероза	187
1.19. Вопросы, ответов на которые пока нет	188
Глава 2. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ	191
2.1. Этиология и патогенез гипертонической болезни	191
2.2. Диагностика и классификация гипертонической болезни ..	217
2.3. Тактика ведения больных АГ	224
2.3.1. Общие принципы ведения больных	224
2.4. Медикаментозная терапия	226
2.4.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)	228
2.4.2. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)	234
2.4.3. Диуретики	238

2.4.4. β -Адреноблокаторы (БАБ).....	244
2.4.5. Антагонисты кальция (АК)	252
2.4.6. Прямой ингибитор ренина (ПИР).....	260
2.4.7. Агонисты имидазолиновых рецепторов.....	263
2.4.8. α -Адреноблокаторы.....	269
2.5. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипер- тензии	270
2.5.1. ИАПФ (БРА) и диуретики	273
2.5.2. ИАПФ (БРА) и антагонисты кальция (АК)	276
2.5.3. β -Адреноблокатор (БАБ) и антагонисты кальция (дигидропиридиновые)	278
2.5.4. Антагонисты кальция (АК) и диуретики.....	280
2.5.5. БАБ и диуретики	281
2.6. Сопутствующая терапия для коррекции имеющихся ФР....	284
2.7. Гипертонические кризы	288
2.7.1. Неотложная помощь	291
Заключение	296
Литература	297

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АБ	—	адреноблокаторы
АБП	—	алкогольная болезнь печени
АВ	—	атриовентрикулярный
АГ	—	артериальная гипертензия
АГП	—	антигипертензивные препараты
АД	—	артериальное давление
АЖБП	—	алкогольная жировая болезнь печени
АК	—	антагонисты кальция
АлДГ	—	альдегиддегидрогеназа
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АРП	—	активность ренина плазмы
АС	—	атеросклероз
АСБ	—	атеросклеротические бляшки
АТ	—	антагонисты рецепторов ангиотензина
АФК	—	активные формы кислорода
АХАТ	—	фермент ацилхолестеринацилтрансферазы
БАБ	—	β -адреноблокаторы
БПЭХ	—	белок — переносчик эфира холестерина
БРА	—	блокаторы рецепторов ангиотензина
ВНОК	—	Всероссийское научное общество кардиологов
ВПГ	—	вирус простого герпеса
ВСА	—	внутренняя симпатомиметическая активность
ГБ	—	гипертоническая болезнь
ГИ	—	гиперинсулинемия
ГК	—	гипертонический криз
ГЛЖ	—	гипертрофия и дисфункция левого желудочка
ГЛП	—	гиперлиппротеинемия
ГМГ	—	гидроксиметилглутарил
ГМК	—	гладкомышечные клетки
ГМЛЖ	—	гипертрофия миокарда левого желудочка
ГХС	—	гиперхолестеринемия
ГХТ	—	гидрохлоротиазид
Д	—	дислипидемия
ДАД	—	диастолическое артериальное давление
ДЛП	—	дислипидемия
ЕКО	—	Европейское кардиологическое общество
ЕОА	—	Европейское общество по изучению атеросклероза
ЕТ-1	—	эндотелин-1
ЖК	—	жирные кислоты
ЖНРС	—	желудочковые нарушения ритма сердца
ЗСЛЖ	—	задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	—	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИМ	—	инфаркт миокарда
ИММ	—	индекс массы миокарда
ИМТ	—	индекс массы тела
ИР	—	инсулинорезистентность
ИСАГ	—	изолированная систолическая артериальная гипертония
КА	—	коронарные артерии
КАГ	—	коронарная ангиография
КК	—	креатинкиназа
кМРА	—	контрастная магнитно-резонансная ангиография

КСХ — кардиальный синдром X
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — липопротеин
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
 Лп(а) — липопротеин(а)
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности
 ЛПЛ — липопротеинлипаза
 ЛПП — липопротеины промежуточной плотности
 ЛХАТ — фермент лецитин-холестеролацилтрансферазы
 МА — мерцательная аритмия
 МАУ — микроальбуминурия
 МДА — малоновый диальдегид
 МЖП — межжелудочковая перегородка
 МИ — мозговой инсульт
 ММ — масса миокарда
 ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка
 ММП — матриксные металлопротеиназы
 МРА — магнитно-резонансная ангиография
 МРТ ВР — МРТ высокого разрешения
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МС — метаболический синдром
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
 мтДНК — митохондриальные ДНК
 НА — норадреналин
 НАБП — неалкогольная болезнь печени
 НАДН — никотинамидадениндинуклеотид
 НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
 НБ — нестабильные бляшки
 НК — никотиновая кислота
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
 НС — нестабильная стенокардия
 НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
 НЦД — нейроциркуляторная дистония
 НЭЖК — неэстерифицированные жирные кислоты
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
 ОСН — острая сердечная недостаточность
 ОХС — общий холестерин
 ОЦК — объем циркулирующей крови
 ПАГ — пограничная артериальная гипертензия
 ПИР — прямой ингибитор ренина
 ПНЖК — полиненасыщенные (полиеновые) жирные кислоты
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 ПТГ — паратгормон (паратирин, Parathyroid Hormone)
 РАС — ренин-ангиотензивная система
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии
 РЭС — ретикуло-эндотелиальная система
 САД — систолическое артериальное давление
 САС — симпатоадреналовая система
 СД — сахарный диабет
 СД 1 — сахарный диабет 1-го типа
 СД 2 — сахарный диабет 2-го типа

СЖК — секвестранты желчных кислот
 СМАД — суточное мониторирование артериального давления
 СН — сердечная недостаточность
 СНС — симпатическая нервная система
 СОД — супероксиддисмутаза
 СР — сквенджер-рецептор
 СРБ — С-реактивный белок
 СРО — свободнорадикальное окисление
 СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ССР — сердечно-сосудистый риск
 ТГ — триглицериды
 ТД — тиазидные диуретики
 ТКИМ — толщина комплекса интима — медиа
 ТФР — тромбоцитарный фактор роста
 УО — ударный объем
 УЗ — ультразвуковой
 ФАТ — фактор активации тромбоцитов
 ФВ — фракция выброса
 ФЛ — фосфолипиды
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ФР — факторы риска
 ХМ — хиломикроны
 ХПН — хроническая почечная недостаточность
 ХС — холестерин
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
 ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
 ЦМВ — цитомегаловирус
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЧПЭС — чреспищеводная электрокардиостимуляция
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭД — эректильная дисфункция
 ЭЗФР — NO — эндотелийзависимый фактор релаксации — оксид азота
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ЭХС — эстерифицированный ХС
 ЮГА — юктагломерулярный аппарат почки
 AGE — продукты глубокого гликозилирования (Advanced Glycosylation Endproducts)
 CETP — белок — переносчик эфира холестерина (Cholesterol ester transfer protein)
 FGF — фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor)
 GLUT4 — транспортер глюкозы (Glucose Transporter Type 4)
 IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like Growth Factor 1)
 MCP — микросомальный белок, переносящий триглицериды (Microsomal Transfer Protein)
 MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1
 M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор
 PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)
 PDGF — фактор роста тромбоцитов (Platelet-derived Growth Factor)
 SCORE — систематическая оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation)
 TNF — см. ФНО

Глава 1. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Многие вещи непонятны нам не потому, что наши понятия слабы, но потому, что эти вещи не входят в круг наших понятий.

Козьма Прутков. Плоды раздумья

1.1. Вопросы эпидемиологии атеросклероза и предполагаемые механизмы его возникновения

Во всем мире 30 % от общей смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (17,5 млн смертей в год), и эти показатели неуклонно растут. В Европе ССЗ вызывают почти половину всех смертей ежегодно. В России смертность от ССЗ является одной из самых высоких в мире (903 случая на 100 000 населения): именно они становятся причиной смерти 80 % жителей России старшей возрастной группы, при этом 40 % всех случаев смерти от ССЗ приходится на людей трудоспособного возраста (от 25 до 64 лет). На сегодняшний день 56 % граждан России страдают ССЗ, а среднестатистический российский мужчина не доживает до пенсионного возраста. (Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., 2002; Кухарчук В. В., Тарарак Э. М., 2010; Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома, 2010.) По продолжительности жизни женщин Россия занимает 91-е место, а мужчин — 136-е место в мире. В странах Запада естественная убыль населения вызвана снижением рождаемости, а в России преобладает высокая смертность при сопутствующей невысокой рождаемости. При таком темпе снижения численности населения к середине XXI в. она составит 121 млн человек. Однако Организация Объединенных Наций дает еще более мрачные прогнозы: численность людей в России уменьшится до 100 млн и даже менее.

Почти половина больных ССЗ умирает от ишемической болезни сердца (ИБС) (48,1 %, а в общей структуре смертности от всех причин — 27 %) и еще 40 % от инсульта, обусловленного в первую очередь атеросклерозом (АС) церебральных артерий (Российский статистический ежегодник, 2007). С 1993 по 2006 г. население России сократилось на 4 %, т. е. на 5,8 млн жителей, и составило 142,6 млн человек. Почти 50 % из этого числа людей составляют граждане трудоспособного возраста. Поскольку главной причиной развития ИБС, цереброваскулярной и ряда других заболеваний является атеросклероз, изучение механизмов его возникновения и мер борьбы с ним будет долго оставаться предметом изучения и пристального внимания всего человечества.

Атеросклеротические изменения раньше и чаще возникают в аорте, а затем в артериях среднего калибра — коронарных, мозговых, сонных, почечных и т. д. По данным литературы, первые липидные пятна появляются уже в раннем детском возрасте: в возрасте до 1 года их можно обнаружить у 50 %, после 10 лет — у 100 % детей (Вихерт А. М., 1982). У детей в 10-летнем возрасте липидные пятна занимают примерно 10 % площади аорты, в 25 лет площадь поражения составляет 30—50 %, однако эти изменения не влияют на гемодинамику. Наивысшее содержание холестерина в венечных артериях обнаружено у новорожденных ($3,48 \pm 0,39$ мкг/мг), с возрастом оно снижается, составляя у детей до 12 мес. $2,33 \pm 0,24$ мкг/мг, в возрасте 1—5 лет $1,79 \pm 0,8$ мкг/мг и в 6—14 лет $1,47 \pm 0,19$ мкг/мг ткани (Торховская Т. И. [и др.], 1997). Одной из отличительных особенностей атеросклероза является то, что длительное время он протекает скрытно, пока не приведет к таким осложнениям, как стенокардия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть и целому ряду других.

Вопросы атеросклероза изучаются уже свыше ста лет. Среди зарубежных исследователей этим занимался австрийский (по национальности чех) патолог К. Рокитанский и немецкий патоморфолог Р. Вирхов. К. Рокитанский объяснял образование атеросклероза осаджением на стенках артерий фибрина как результат дискразии крови. А. Р. Вирхов выдвинул гипотезу о воспалительном происхождении АС, описав его как «хронический деформирующий эндартериит» (1856 г.). А. Л. Мясников отдавал предпочтение точке зрения К. Рокитанского, считая, что он предвосхитил современное понимание роли отложения в стенке артерий компонентов крови (липопротеины) в генезе АС (Кухарчук В. В., Тарарак Э. М., 2010). Следует отметить, что до сих пор нет единого, общепринятого представления о механизмах возникновения данного патологического состояния, хотя в прошлом выдвигался большой ряд различных гипотез, например, таких, как (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006; Ковалев И. А. [и др.], 2004, Марцевич Г. Е. 2004; Перова В. И., 2004):

- **инфильтрационная теория** — авторы считали, что в качестве основной причины возникновения атеросклероза лежит накопление липопротеинов в сосудистой стенке;

- **гипотеза «ответа на эндотелиальное повреждение»** — в качестве основной причины рассматривала первичное нарушение защитных свойств эндотелия и выделения его медиаторов;

- **аутоиммунная** — предполагала наличие первичных нарушений функций макрофагов лейкоцитов и лимфоцитов, инфильтрации и повреждения ими сосудистой стенки;

- **вирусная и бактериальная гипотезы** — считалось, что в основе атеросклероза лежит первичное повреждение эндотелия

вирусами (герпес, цитомегаловирус и др.), бактериями, хламидиями (*Chlamydia pneumoniae*);

— **моноклональная** — в качестве основной причины возникновения атеросклероза рассматривалось наличие патологического клона гладкомышечных клеток;

— **перекисная** — предполагала наличие повреждений сосудистой стенки продуктами свободнорадикального и перекисного окисления крови;

— **генетическая** — в качестве основы заболевания рассматривалось наличие наследственного дефекта сосудистой стенки;

— **гормональная** — предполагала в качестве основной причины возникновения атеросклероза наличие возрастного повышения уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов, приводящего к увеличению выработки исходного субстрата для их синтеза — холестерина.

К настоящему времени известны десятки факторов риска (ФР), принимающих участие в формировании атеросклероза и ИБС (Российские рекомендации II–IV пересмотров), основные же из них представлены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС (Российские рекомендации II–IV пересмотров)

Немодифицируемые (неизменяемые)	Модифицируемые (изменяемые)
Возраст, пол: мужчины > 45 лет, женщины > 55 лет или с ранней менопаузой	Курение сигарет: вне зависимости от количества
	Артериальная гипертензия: АД > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов
Раннее начало ИБС у ближайших родственников: инфаркт миокарда или внезапная смерть (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет)	Гиперхолестеринемия: общий холестерин (ОХС) > 5 ммоль/л (150 мг/дл), ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
	Гипертриглицеридемия: ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
	Низкий уровень ХС ЛПВП: < 1 ммол/л (40 мг/дл) у мужчин, < 1,2 ммол/л (45 мг/дл) у женщин
	Сахарный диабет: глюкоза натощак > 7 ммоль/л (125 мг/дл)
	Абдоминальное ожирение: окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

Следует уточнить, что пол, возраст и раннее начало ИБС у ближайших родственников относятся к числу факторов, на которые мы никак не можем повлиять. В этой связи они получили название «немодифицируемые факторы риска». На остальные мы можем влиять с помощью немедикаментозных и медикаментозных методов воздействия. Они получили название «модифицируемые факторы риска».

Таким образом, к настоящему времени уже никем не оспаривается, что в основе данного процесса лежит нарушение липидного обмена (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999; Люсов В. А., 1999; Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2004; 2007; 2009). В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая корреляция между концентрацией холестерина (ХС) в сыворотке крови и вероятностью появления ССЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (MRFIT, Фремингемское исследование, 1978). Дальнейшие исследования доказали, что не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. А. Н. Климов, перефразируя слова Н. Н. Аничкова «без холестерина нет атеросклероза», уточняет, что на современном уровне знаний правильное утверждение «без атерогенных липопротеинов не будет атеросклероза».

Для объективной оценки значения перечисленных факторов риска предлагается использовать различные шкалы. Так, например, в США и Канаде для оценки риска возникновения ССЗ пользуются Фремингемской шкалой. Она позволяет оценить риск развития ИБС в ближайшие 10 лет. В Европе для этой цели предложена шкала SCORE (**S**ystemic **C**oronary **R**isk **E**valuation) — индивидуальная оценка фатального риска, т.е. возможности умереть от ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий, у лиц без клинических проявлений перечисленных заболеваний в ближайшие 10 лет. Специфичность европейского подхода обусловлена тем, что в связи с большим разнообразием уклада жизни в европейских странах и разным уровнем развития медицины риск ССЗ в Европе по Фремингемской шкале может существенно варьировать не только между различными регионами, но и отдельными странами. В связи с этим в Европе за конечную точку события в течение ближайших 10 лет взяли не развитие ИБС, а коронарную смерть, на констатацию которой не столь сильно влияют ошибки в диагностике и разном уровне обследования и лечения больных в европейских странах. Европейские рекомендации предлагают с помощью шкалы SCORE оценивать не только риск развития фатального исхода заболевания, но и риск развития других сердечно-сосудистых событий, в частно-

сти ИБС. Например, если умножить на 3 у мужчин и на 4 у женщин показатель риска для фатального исхода по шкале SCORE, то полученное значение (в процентах) будет представлять показатель риска для развития ИБС. Практическая ценность системы SCORE состоит и в том, что она может применяться у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии, СД, хронических заболеваний почек.

Таким образом, шкала риска SCORE имеет ряд отличий от других калькуляторов риска.

1. Она оценивает риск любых фатальных осложнений атеросклероза, будь то смерть от ИБС, МИ или разрыва аневризмы аорты, а не только риск смерти от ИБС, как многие другие калькуляторы риска.

2. Шкала риска SCORE оценивает риск именно смерти от ССЗ, а не риск любых осложнений (включая фатальные и нефатальные). Шкала оценки риска фатальных осложнений имеет преимущества в сравнении с калькуляторами риска фатальных и нефатальных осложнений, поскольку статистика нефатальных осложнений зависит от принятых определений и качества диагностики и, следовательно, менее точна, чем статистика смертности.

Риск считается **очень высоким**, если при проекции данных пациента на карту SCORE он $> 10\%$, **высоким** — если располагается в пределах $5\text{--}10\%$ и **низким**, если $< 5\%$. В случаях высокого и очень высокого риска пациент нуждается в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на устранение и коррекцию ФР. Оценка 10-летнего фатального риска ССЗ в европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС и статуса курения представлена на цветной вклейке (рис. 1).

Ранее приведенные значения липидных параметров оптимальны для лиц взрослой популяции стран Европы, однако для больных ИБС, с атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также с диабетом уровня ОХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) должны быть $< 4,5$ ммоль/л (< 175 мг/дл) и $< 2,5$ ммоль/л (< 100 мг/дл) соответственно.

В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр, 2009) указывается, что сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и «липидно-инфильтрационная гипотеза», которые взаимно дополняют одна другую при объяснении различных процессов.

Гипотеза «ответ на повреждение» эндотелия сформулирована в середине 70-х гг. XX в. американскими исследователями

R. Ross и J. A. Glomset (Ross R., Glomset J. A., 1976; Ross R., 1993). При этом авторы считали, что инициирующим фактором атеросклеротического процесса является нарушение целостности эндотелия. Причины повреждения эндотелия многообразны, но наиболее важными считались окись углерода, поступающая в кровь при активном и пассивном курении, повышение АД вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, дислипидемия, в особенности гиперхолестеринемия, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы (наиболее часто хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, десалирированные) липопротейны и ряд других факторов. Вне зависимости от того, какой агент вызвал повреждение эндотелия, на месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Следующее за этим прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и близлежащих участках сосуда, что может стать причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной реваскуляризации бляшки из системы *vasa vasorum* адвентиции. Указанные сосуды являются источником микрогеморрагий в сердцевине бляшки, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности.

Рост бляшки на ранних этапах происходит без уменьшения внутреннего диаметра просвета сосуда. При дальнейшем же ее росте, превышающем компенсаторные возможности медиального слоя артерии, происходит ремоделирование сосуда с формированием прогрессирующего сужения его просвета. На этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза.

R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki (1980) обнаружили способность изолированной артерии к изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. При этом авторы главную роль отводили эндотелиальным клеткам, которые рассматривались как своеобразный «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями». Таким образом, эндотелий — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность.

В табл. 2 представлены основные функции артериального эндотелия — барьерная, антитромботическая, вазодилатирующая и способность к активации гладкомышечных клеток.

Таблица 2

Основные функции артериального эндотелия
(Лилли Л., 2003)

Функция	Нормальный эндотелий	Поврежденный эндотелий
Барьерная функция	Формирует барьер для проникновения крупных молекул и клеток в субэндотелиальное пространство	Выявляется повышенная проницаемость эндотелия
Антитромботическая активность	Противостоит тромбозу благодаря действию гепаран сульфата, тромбомодулина, активаторов плазминогена и секреции ингибиторов тромбоцитов (простациклина, ЭЗФР — NO)	Способствует снижению антитромботических свойств из-за нарушения секреции ингибитора простагландин и ЭЗФР — NO
Влияние на тонус сосудов	Способствует вазодилатации благодаря секреции простагландин и ЭЗФР — NO	Способствует вазоконстрикции из-за нарушения секреции ингибиторов простагландин и ЭЗФР — NO
Влияние на гладкомышечные клетки	Ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (через гепаран сульфат и ЭЗФР — NO)	Способствует миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (сниженная секреция ЭЗФР — NO, повышение секреции ТФР)

П р и м е ч а н и е. ЭЗФР — NO — эндотелийзависимый фактор релаксации — оксид азота, ТФР — тромбоцитарный фактор роста.

С учетом изложенного дисфункция эндотелия расценивается в качестве одного из важнейших факторов риска в патогенезе атеросклероза, а нормализация функции эндотелия рассматривается в качестве одной из главных мишеней терапевтического воздействия.

Липидно-инфильтрационная гипотеза атеросклероза выдвинута в 1913 г. российским патоморфологом Н. Н. Аничковым. В экспериментах на кроликах он показал, что добавление холестерина к обычному корму этих животных способствует формированию в аорте изменений, сходных с теми, которые наблюдаются у человека при атеросклерозе. На основании полученных данных

сторонники этой гипотезы делают вывод, что пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. Накопление липидов в сердцевине бляшки ведет к увеличению ее размеров. Образовавшаяся фиброзная покрышка бляшки под действием специфических ферментов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при увеличении гемодинамической нагрузки (повышение артериального давления (АД), значительная физическая нагрузка) разрывается. Нарушение целостности фиброзной покрышки сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. В зависимости от степени стеноза, продолжительности его формирования и существования в коронарной или другой артерии развивается клиника нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта или другого поражения. Успехи использования различных гиполипидемических препаратов в терапии и профилактике атеросклероза в значительной степени подтверждают правоту липидной теории. Таким образом, дисфункция эндотелия в сочетании с дислипидемией играет важную роль в развитии атеросклероза. Однако роль основного фактора все же принадлежит дислипидемии и прежде всего гиперхолестеринемии. Именно она запускает механизм атерогенеза, вслед за которым развивается дисфункция эндотелия с последующим каскадом событий.

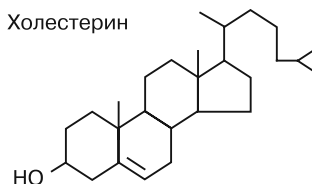
Вопросами изучения атеросклероза в настоящее время занимаются исследователи разных профилей: биохимики, биофизики, молекулярные биологи, иммунологи, морфологи, геронтологи, генетики и др. При этом в каждом из специализированных разделов накоплен огромный материал. Многие частные вопросы одних разделов изучены очень глубоко. По этой же причине они являются непонятными для специалистов других разделов биологии и медицины. Связь между различными элементами патогенеза, особенно на стыке смежных дисциплин, часто представляется достаточно размытой. Очевидно, поэтому существующие схемы патогенеза атеросклероза носят поверхностный, фрагментарный характер. В то же время для клиницистов, работающих именно на стыке различных дисциплин, очень важно иметь пусть не самое глубокое, но более структурированное общее представление о патогенезе атеросклероза. Попытка сформировать такое обобщенное представление и является одной из основных целей данной монографии. Для более точного понимания нарушений липидного обмена при данной патологии следует прежде всего ознакомиться с процессом обмена липидов крови в норме. Основными липидами плазмы крови являются холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и фосфолипиды (ФЛ).

1.2. Физиологические основы обмена липопротеинов крови

1.2.1. Холестерин

Молекулы холестерина (общая формула $C_{27}H_{45}OH$) могут синтезироваться всеми клетками организма, однако ГЛАВНЫМ источником эндогенного ХС является печень. Структурная основа ХС представлена сложным гетероциклическим стероидным ядром (формула 1).

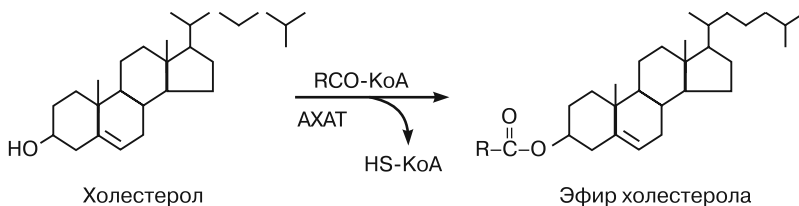
Структура холестерина



Формула 1

ХС синтезируется из ацетил-КоэнзимаА (КоА). Реакция катализируется ферментом β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-(ГМГ-КоА)-редуктазой, который является ключевым на этапе превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. В цитоплазме клеток ХС находится в виде эфиров ХС, которые образуют липидные вакуоли. При участии фермента ацил-холестерин-ацилтрансферазы (АХАТ) происходит формирование эфиров холестерина (формула 2).

Реакция этерификации холестерина (АХАТ-реакция)



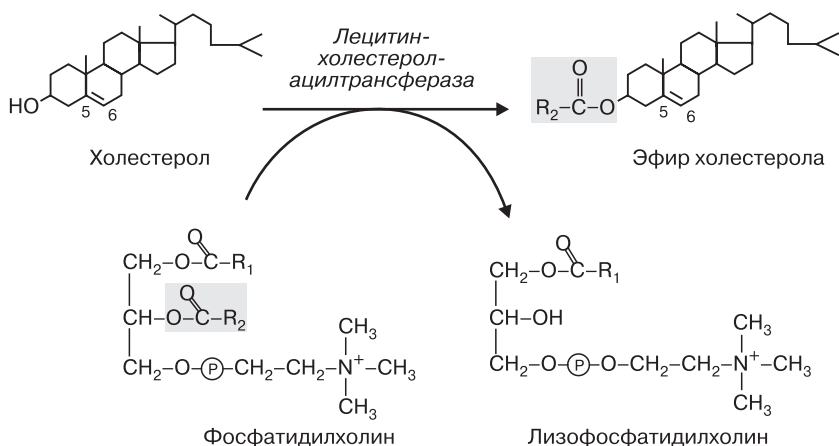
Формула 2

В отличие от внутриклеточной реакции этерификации, этерификация ХС в плазме крови происходит при участии фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Под действием ЛХАТ (ЛХАТ-реакция) происходит перенос остатка ненасыщенной жирной кислоты от β -углеродного атома в молекуле фосфолипида на

гидроксильную группу в молекуле холестерина с образованием эфира холестерина (формула 3).

За счет ЛХАТ-реакции образуется основная часть эфиров холестерина плазмы крови.

Схема ЛХАТ-реакции



Формула 3

После однократного приема жирной пищи уровень ХС в крови не повышается, однако если пищу с высоким содержанием насыщенных жиров употреблять регулярно и длительно, то это, несомненно, приведет к повышению концентрации ОХС в крови.

В организме ХС выполняет ряд важнейших физиологических функций.

Во-первых, он является обязательным структурным компонентом любых клеточных мембран, обеспечивая их важнейшие биофизические показатели: жесткость, стабильность в широком интервале температур, проницаемость — и создает условия для функционирования ассоциированных с мембраной ферментов.

Во-вторых, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в тонкой кишке.

В-третьих, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), витамина D₃.

В клеточной мембране холестерин образует каркас, занимая свободное пространство между гидрофобными «хвостами» липидов (фосфолипидов и гликолипидов) и не позволяя им изгибаться.

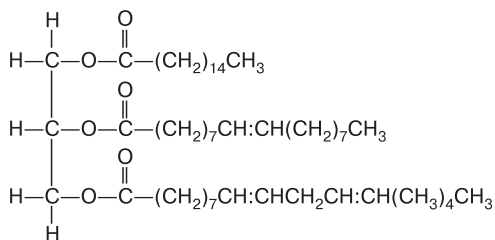
Мембраны с малым содержанием холестерина более гибкие, а с большим — более жесткие и хрупкие.

С пищей животного и растительного (фитостерины) происхождения при обычной европейской диете потребляется от 300 до 500 мг ХС в день. Однако роль экзогенного ХС невелика, так как даже при исключительно вегетарианской диете ХС синтезируется в количествах, вполне достаточных для обеспечения потребности в нем организма. Около 1 г холестерина в сутки синтезируется в клетках печени, кишечника, яичников, надпочечников, почек и аорты. В печени пищевой и эндогенный холестерин окисляется в желчные кислоты (до 1 г в сут), здесь же образуются транспортные формы холестерина. На синтез стероидных гормонов ежедневно расходуется около 40 мг холестерина (Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е., 2004).

1.2.2. Триглицериды

ТГ являются эфирами трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. В зависимости от количества двойных связей жирные кислоты могут быть насыщенными (двойные связи отсутствуют), мононенасыщенными (имеется одна двойная связь) и полиненасыщенными (две и более связи) (формула 4).

Структура триглицеридов



Формула 4

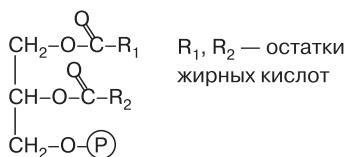
ТГ являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. Энергетическая ценность жирных кислот вдвое превосходит глюкозу и другие моносахариды.

Роль пластического материала ТГ (и жирных кислот) заключается в их способности накапливаться в жировых депо. Установлено, что насыщенные жирные кислоты, содержащиеся в животных жирах, а также в кокосовом масле, являются атерогенными. Мононенасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в оливковом масле, а также полиненасыщенные — в масле подсолнечника и некоторых других растительных маслах, являются неатерогенными.

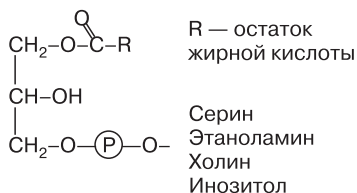
1.2.3. Фосфолипиды

ФЛ в организме представлены в основном фосфатидилхолином (лецитином), фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсерином, сфингомиелином, фосфатидной кислотой, лизофосфолипидами. ФЛ также являются эфирами трехатомного спирта глицерина, однако, помимо одной или двух молекул жирных кислот, они содержат один остаток фосфорной кислоты и, кроме того, включают азотистое основание (формула 5).

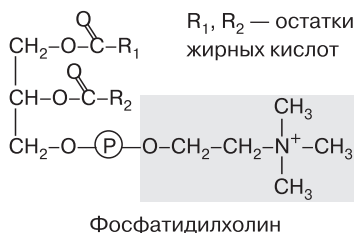
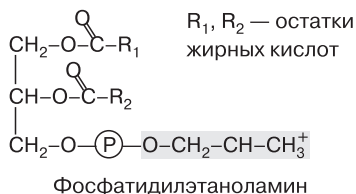
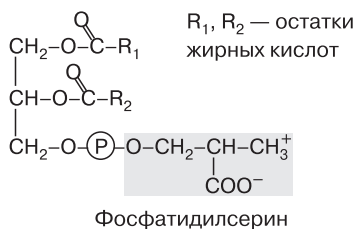
Строение преобладающих в организме фосфолипидов



Фосфатидная кислота



Лизофосфолипиды



Формула 5

Возможны небольшие вариации химической структуры ФЛ, но их физические свойства сходны, так как все они растворяются в липидах, транспортируются в составе липопротеинов и используются в организме различными тканями в качестве пластического материала, образуя наружные и внутриклеточные мембраны. ФЛ синте-

зируются практически во всех клетках тела, однако почти 90 % ФЛ синтезируется в печени. Значительное количество ФЛ образуется в эпителиоцитах кишечника при всасывании жиров из кишки. Скорость образования ФЛ увеличивается при депонировании ТГ в печени.

К основным функциям ФЛ относят следующие:

1. ФЛ являются важной составляющей липопротеинов крови. При их отсутствии возникают серьезные нарушения транспорта холестерина.

2. ФЛ являются составной частью тромбопластина, необходимого для инициации процесса свертывания.

3. По своим электрическим свойствам сфингомиелины являются изоляторами и потому в качестве важного элемента входят в состав миелиновой оболочки, окружающей нервные волокна.

4. ФЛ являются донорами фосфатных радикалов и используются в качестве таковых в химических реакциях в различных тканях.

5. Возможно, важнейшей функцией фосфолипидов является их участие в образовании структурных компонентов, главным образом мембран всех клеток организма.

Приведенные данные дают достаточное представление о чрезвычайной важности рассматриваемых классов липидов для организма человека и животных. Однако существует проблема их доставки к органам и тканям. Как известно, липиды в водной среде (а значит, и в крови) нерастворимы, поэтому для транспорта липидов кровью в организме образуются сложные комплексы липидов с белками — липопротеины. Все типы липопротеинов имеют сходное строение — гидрофобное ядро и гидрофильный слой на поверхности (см. цв. вкл., рис. 2).

Поверхностный внешний слой липопротеинов, образованный полярными частями молекул апобелков, ФЛ и свободного ХС, придает липиднобелковым глобулярным структурам липопротеинов водорастворимые свойства. Благодаря этому они приобретают способность циркулировать в крови. Гидрофобное ядро включает эфиры ХС и ТГ.

Основными липопротеинами, в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков, являются: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Физико-химические характеристики основных классов ЛП приведены в табл. 3 (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2004).

Таблица 3

Физико-химические характеристики основных классов ЛП

Показатели		ХМ	ЛПОНП	ЛПП	ЛПНП	Лп(а)	ЛПВП ₂	ЛПВП ₃
Физико-химические показатели	Плотность (г/мл)	< 0,95	< 1,006	1,006—1,019	1,019—1,063	1,050—1,090	1,063—1,125	1,125—1,210
	Диаметр (нм)	80—120	30—80	23—35	18—25	21—26	5—12	
	Электрофоретическая подвижность	На старте	пре-β	широкая β	β	пре-β	α	
Состав в % от общей массы	Белок	2 % (B-48; E; C-2; C-3; A-1; A-2)	10 % (B-100; E; C-2; C-3)	18 % (B-100; E)	25 % (B-100)	30 % [апо(а)-B-100]	55 % (A-1; A-2; C-3; E)	
	ТГ	85 %	50 %	26 %	10 %	6 %	4 %	
	ХС	1 %	7 %	12 %	8 %	8 %	2 %	
	Эфиры ХС	3 %	13 %	22 %	37 %	36 %	15 %	
	ФЛ	9 %	20 %	22 %	20 %	20 %	24 %	

1.2.4. Хиломикроны

Ведущую роль в транспорте экзогенных липидов играют ХМ. Из табл. 4 следует, что это самые крупные частицы, с минимальной плотностью, на 85 % состоящие из триглицеридов. После расщепления и всасывания пищевых жиров в тонкой кишке там же, в гладком и шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме эпителиальных клеток ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, происходит ресинтез ТГ и формирование ХМ. В состав сформированных ХМ в минимальных количествах входит ряд апобелков (B-48; E; C-2; C-3; A-1; A-2), ХС, эфиры ХС. Содержание ФЛ в составе ХМ составляет 9 %. Большой размер ХМ не позволяет им проникать через стенки капилляров, поэтому из клеток кишечника они сначала попадают в лимфатическую систему и потом через главный грудной проток вливаются в кровь вместе с лимфой. При контакте ХМ с липопротеинлипазой (ЛПЛ) — ферментом, располагающимся