Атеросклероз и гиперлипидемии

Введение

Атеросклероз: широко распространенное хроническое сердечно-сосудистое заболевание преимущественно лиц пожилого возраста. Характеризуется уплотнением артериальной стенки за счет разрастания соединительной ткани, образованием сужения просвета сосуда и ухудшением кровоснабжения органов; нередко осложняется тромбозом сосуда.

Определение

Термины атерома и атеросклероз происходят от греческих слов athere - кашица, oma - масса, и skleros - твердый. Эти слова удачно описывают природу повреждений, характерных для этого дегенеративного заболевания сосудов, являющегося в настоящее время наиболее частой причиной смерти и потери трудоспособности в большинстве западных стран.

Определение

Атеросклероз определяют как вариабельную совокупность изменений в **интиме** (внутреннем слое) **артерий**, состоящую из локального накопления **липидов**, других компонентов крови и развития фиброзной ткани, сопровождаемое изменениями в **медии** (среднем слое) **сосудистой стенки**.

Этиология

- Атеросклероз является полиэтиологическим заболеванием, в возникновении и прогрессировании которого имеют значение многие внешние и внутренние факторы, называемые **факторами риска (ФР).**
- В настоящее время известно более 30 факторов, действие которых увеличивает риск возникновения и развития атеросклероза и его осложнений.

Факторы риска

- **Наиболее значимыми из них являются следующие.**

1. Немодифицируемые (неизменяемые) ФР:

- возраст старше 50–60 лет;
- пол (мужской);
- отягощенная наследственность.

2. Модифицируемые (изменяемые):

- дислипидемии (повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов и/или снижение содержания антиатерогенных ЛВП);
- артериальная гипертензия (АГ);
- курение;
- ожирение;
- нарушения углеводного обмена (гипергликемия, сахарный диабет);
- гиподинамия;
- нерациональное питание;

Дислипидемии

- Нарушения липидного обмена **(дислипидемии),** в первую очередь повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов **(гиперлипидемии, ГЛП)** являются важнейшим фактором риска атеросклероза и патогенетически связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы

Что такое липиды и липопротеины?

К липидам (жироподобным веществам) крови относятся

- **холестерин (ХС) и его эфиры**
- **триглицериды**
- **фосфолипиды**

Практически все они синтезируются в печени и дистальной части тонкой кишки. Они циркулируют в крови в виде макромолекулярных комплексов, называемых **липопротеинами (ЛП),** которые содержат белковую часть **(*апопротеины*)** и ***липидную часть.***

Липиды крови

Липопротеины различаются

- **по содержанию липидов,**
- **плотностью при ультрацентрифугировании,**
- **подвижностью при электрофорезе**
- **апопротеинами**

Липопротеины делятся на классы в зависимости от плотности.

Классы ЛП

- **хиломикроны (ХМ),** содержащие преимущественно триглицериды (ТГ) и осуществляющие и транспорт из кишечника в кровь
- **липопротеиды очень низкой плотности (пре-β-ЛП, ЛПОНП),** которые содержат преимущественно триглицериды, в меньшей степени – холестерин и являются главной транспортной формой эндогенных триглицеридов
- **липопротеиды низкой плотности (β-ЛП, ЛПНП)** – основной класс ЛП, переносящих холестерин; содержат преимущественно холестерин, в меньшем количестве – триглицериды, синтезируются в печени, а также образуются в плазме крови при распаде ЛПОНП

Классы ЛП

- **липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)** – образуются как промежуточный продукт на пути превращения ЛПОНП и ЛПНП, богаты холестерином и триглицеридами
- **липопротеины высокой плотности (α-ЛП, ЛПВП)** – образуются в печени, в тонкой кишке, богаты фосфолипидами, белком, играют основную роль в удалении холестерина из тканей организма, т. е. обладают антиатерогенным действием
- **липопротеин (а) – ЛП (а),** образуется исключительно в печени, близок к ЛПНП, но содержит больше белка, в том числе и специфического.

Решающее значение для возникновения и прогрессирования атеросклероза имеет соотношение липопротеинов различных классов:

- **ЛНП, ЛОНП и ЛП (а)** обладают отчетливым атерогенным, а **ЛВП** — антиатерогенным действием.
- Наиболее высокий риск развития атеросклероза наблюдается у лиц с высоким содержанием **ЛНП** и **ЛОНП** и низким — **ЛВП.**

Содержание различных фракций липидов в плазме здорового человек

Фракции липидов	Содержание в плазме	
	мг/дл	ммоль/л
Общий ХС	< 200	< 5,2
ТГ	< 200	< 2,3
ЛНП	< 130	< 3,4
ЛВП (мужчины)	> 35	> 0,9
ЛВП (женщины)	> 40	> 1,0
Хиломикроны (натощак)	Следы	

Фенотипическая классификация ГЛП

I тип – Гиперхиломикронемие

- Высокое содержание ХМ в плазме крови натощак.
- Содержание ТГ крови резко повышено,
- Уровень ХС-либо в пределах нормы, либо слегка повышен).
- **Клинически** проявляется абдоминальным болевым синдромом, ксантоматозными высыпаниями, липоидной дугой роговицы, гепатоспленомегалией.
- Этот тип ГЛП **встречается**: 1) при первичной семейной гиперхиломикронемии, обусловленной наследственным дефицитом липопротеинлипазы, участвующей в расщеплении ХМ (см. выше); 2) при сахарном диабете; 3) при панкреатитах; 4) при заболеваниях, сопровождающихся избыточной продукцией кортикостероидов (опухоли надпочечников, гипофиза, гормонпродуцирующая опухоль легкого).

II тип - Гипербета-липопротеидемия делится, в свою очередь, на:

- **IIA** - с повышением содержания ЛПНП и ХС при нормальном содержании ЛПОНП
- **IIБ** - повышены уровни ЛПНП и ЛПОНП
- **Клинически** проявляется ранним развитием атеросклероза различной локализации, ИБС, острого ИМ, мозгового инсульта и т.п. Ассоциируется с повышенным риском внезапной сердечной смерти.
- Тип II ГЛП **встречается**: 1) при первичной семейной гиперхолестеринемии (IIа) и семейной комбинированной гиперлипидемии (IIб); 2) при нефротическом синдроме (IIа и IIб); 3) при заболеваниях, сопровождающихся гиперкортицизмом (IIа); 4) при сахарном диабете (IIб); 5) при гипотиреозе (IIа).

III тип - Дис-в-липопротеидемия

характеризуется высоким содержанием в сыворотке крови триглицеридов, холестерина и патологически измененных (аномальных) ЛОНП и ЛНП, отличающихся значительным содержанием ТГ, ХС и одновременно высокой электрофоретической подвижностью. Клинически этот тип ГЛП также проявляется ксантоматозом и ранним развитием атеросклероза различной локализации. Основными причинами ГЛП типа III являются: 1) семейная ГЛП типа III; 2) сахарный диабет; 3) гипотиреоз; 4) ожирение.

IV тип- Гиперпребеталипопротеидемия отличается высоким уровнем **ЛОНП** и **ТГ** при нормальной концентрации **ЛНП**. Содержание ХС в сыворотке крови нормально или слегка повышено.

- **Клинически** этот тип ГЛП часто сопровождается развитием атеросклероза, в том числе ИБС и периферического атеросклероза.
- Тип IV ГЛП **встречается:** 1) при первичной семейной гипертриглицеридемии; 2) ожирении; 3) сахарном диабете; 4) гипотиреозе; 5) НС и уремии; 6) заболеваниях, сопровождающихся гиперкортицизмом; 7) гипопитуитаризме; 8) алкоголизме; 9) лечении эстрогенами.

Vтип - Гиперхипомикронемия и гиперпребеталипопротеидемия характеризуется повышенным содержанием **хиломикронов и ЛОНП**, а также **ТГ** и **ХС**.

- **Клинически** проявляется гепатоспленомегалией, приступами абдоминальной колики, развитием панкреатита, ксантоматозом.
- Наиболее частыми причинами ГЛП типа V являются: 1) первичная семейная гипертриглицеридемия; 2) сахарный диабет; 3) гипотиреоз; 4) нефротический синдром и уремия; 5) заболевания, сопровождающиеся гиперкортицизмом; 6) алкоголизм; 7) лечение эстрогенами.

Патогенез

- Различают три основные стадии формирования атеросклеротической бляшки (атерогенез):
- **образование липидных пятен и полосок (стадия липоидоза);**
- **образование фиброзной бляшки (стадия липосклероза);**
- **формирование осложненной атеросклеротической бляшки.**

Образование липидных пятен и полосок

- **Липидные пятна** представляют собой небольших размеров (до 1,0–1,5 мм) участки на поверхности аорты или крупных артерий, которые имеют желтоватый цвет.
- Они состоят из пенистых клеток, содержащих большое количество липидов, и Т-лимфоцитов.
- Со временем липидные пятна увеличиваются в размерах, сливаются друг с другом и образуют **липидные полоски**, слегка возвышающиеся над поверхностью эндотелия.
- На этой стадии развития атеросклероза ХС расположен преимущественно внутриклеточно и лишь небольшое его количество находится вне клеток.

Образование липидных пятен и полосок

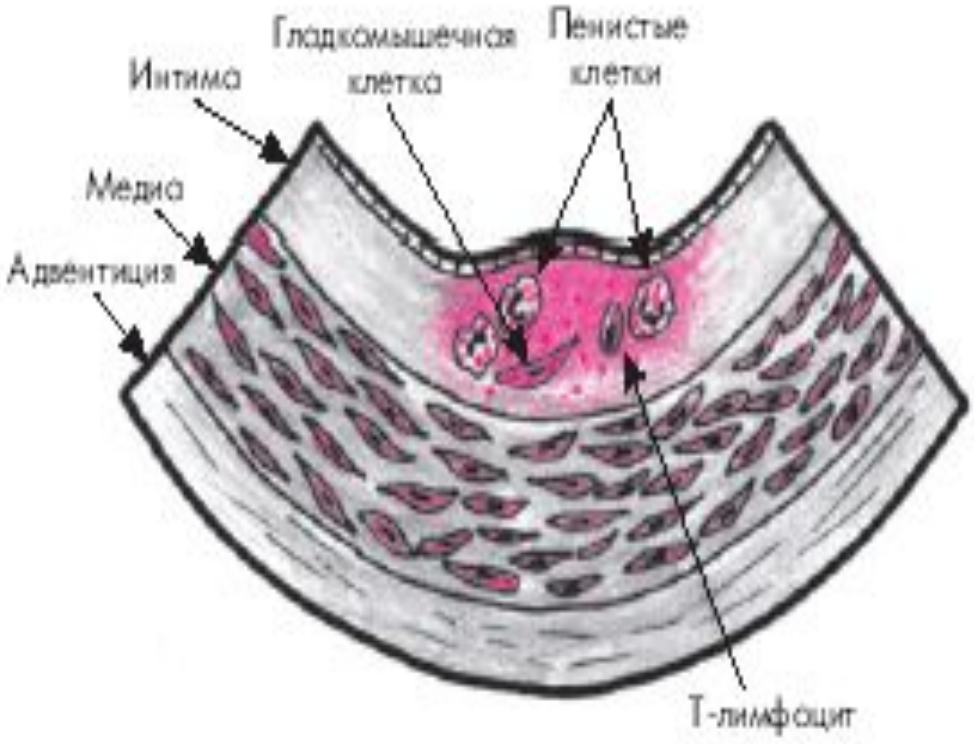
- Липидные пятна и полоски образуются в результате отложения липидов в интиме артерий.
- Первым звеном этого процесса является **повреждение эндотелия** и возникновение эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся повышением проницаемости этого барьера.
- В результате повреждения эндотелия формируется **эндотелиальная дисфункция**, проявляющаяся снижением продукции вазодилатирующих факторов (простациклин, окись азота и др.) и увеличением образования вазоконстрикторных веществ (эндотелинов, тромбоксана А2 и др.), еще больше повреждающих эндотелий и повышающих его проницаемость.

Образование липидных пятен и полосок

- Моноциты, проникшие в интиму, трансформируются в *макрофаги*, которые поглощают модифицированные ЛНП и накапливают свободный и эстерифицированный ХС.
- Перегруженные липидами макрофаги превращаются **в пенистые клетки.**
- Под действием факторов роста и митогенов **гладкомышечные клетки** мигрируют в интиму и начинают пролиферировать.
- Гладкомышечные клетки приобретают способность сами продуцировать **элементы соединительной ткани,** которые в дальнейшем используются для построения фиброзного каркаса атеросклеротической бляшки.

Образование липидных пятен и полосок

- Начальная стадия атеросклероза характеризуется появлением в интиме артерий пятен и полосок, содержащих липиды



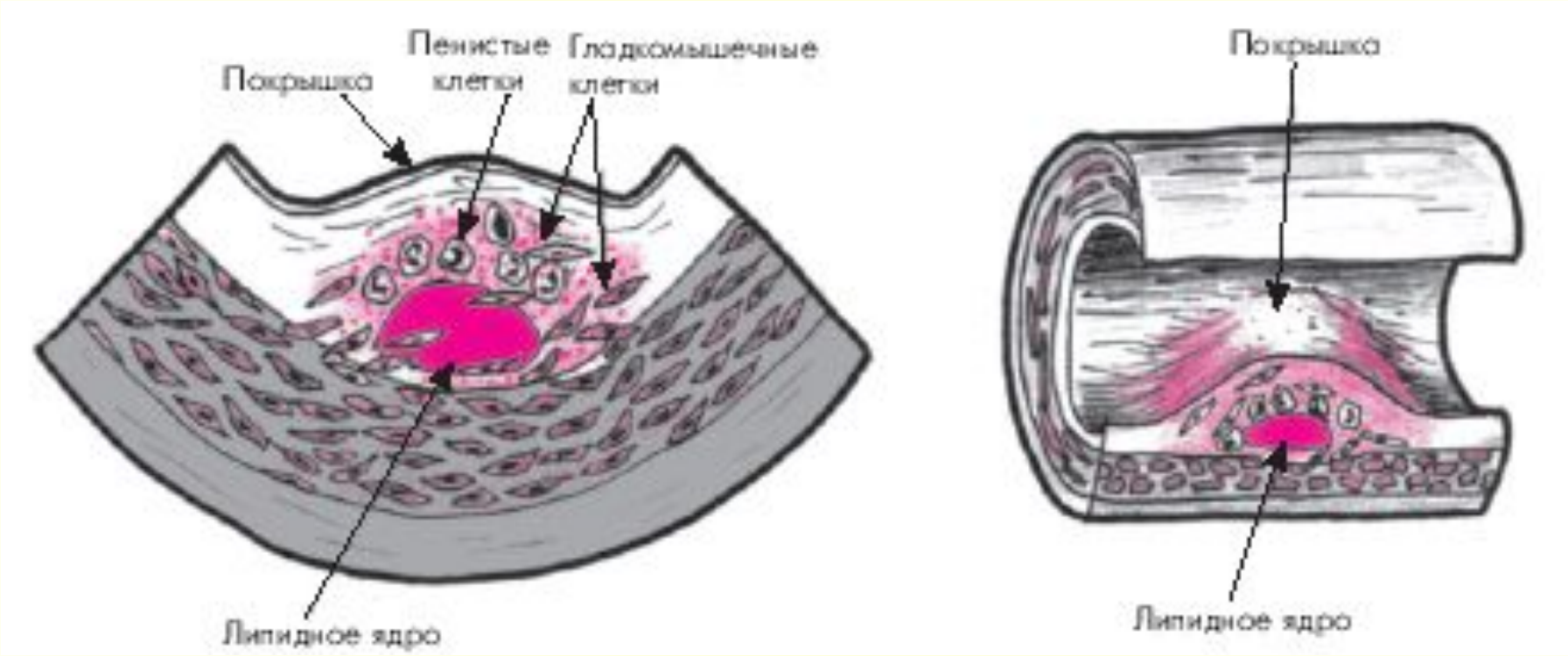
Стадия образования фиброзной бляшки

- В участках отложения липидов разрастается молодая соединительная ткань, что ведет к образованию **фиброзных бляшек**, в центре которых формируется так называемое **липидное ядро.**
- Вокруг липидного ядра возникает зона соединительной ткани, богатой макрофагами, пенистыми и гладкомышечными клетками, Т-лимфоцитами, коллагеном и эластическими волокнами.
- Одновременно происходит васкуляризация очага атеросклеротического поражения. Вновь образующиеся сосуды отличаются повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам сосудистой стенки.

Стадия образования фиброзной бляшки

- По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканный каркас атеросклеротической бляшки, который отделяет липидное ядро от просвета сосуда **(“покрышка”).**
- Формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и нарушающая кровоток в нем

Стадия образования фиброзной бляшки

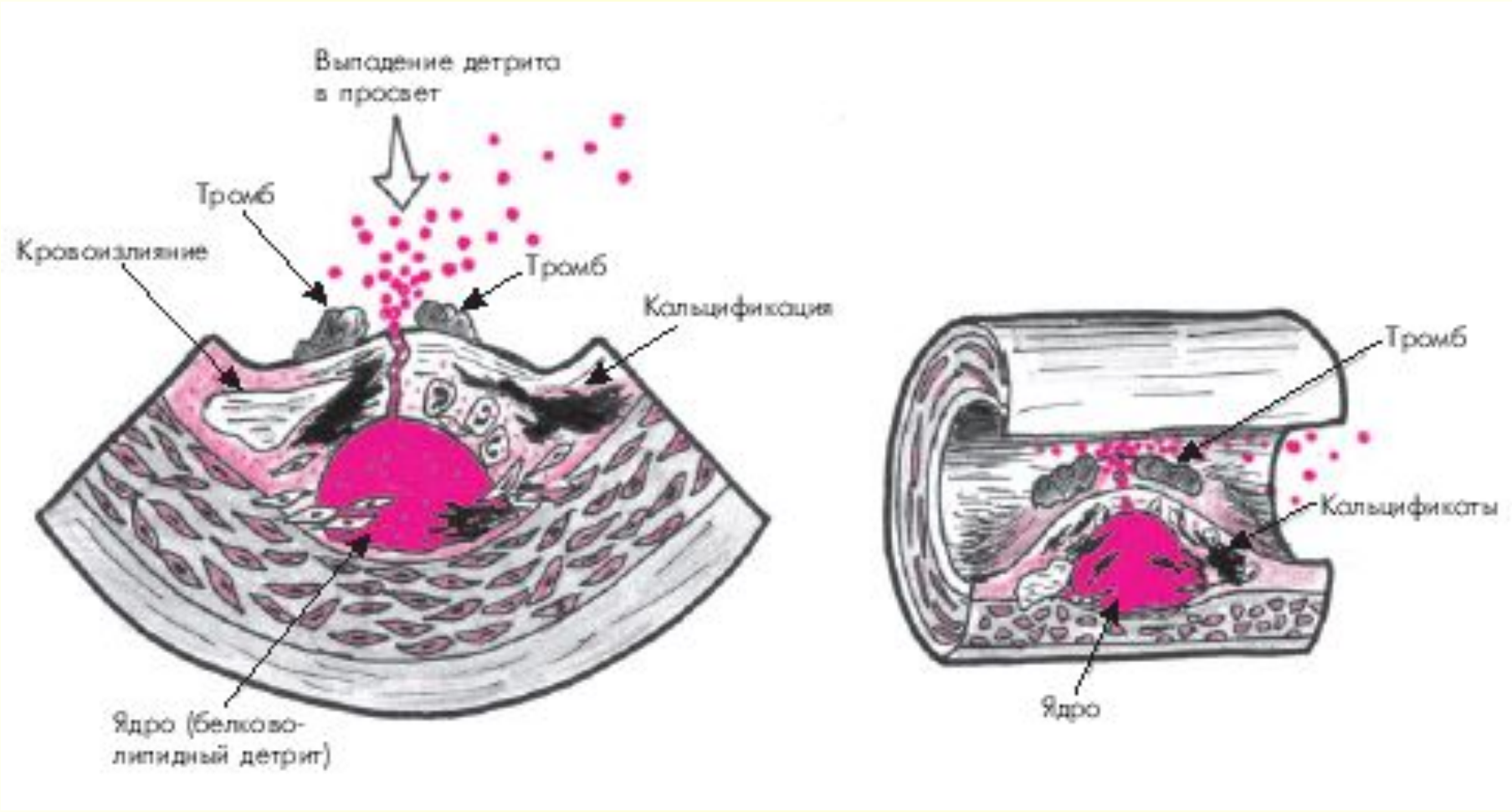


Осложнения

- **К числу наиболее значимых осложнений атеросклеротического процесса относятся:**

1. Гемодинамически значимое сужение просвета артерии за счет выступающей в просвет артерии атеросклеротической бляшки.
2. Разрушение фиброзной капсулы, ее изъязвление, что способствует агрегации тромбоцитов и возникновению пристеночного тромба.
3. Разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки и выпадение в просвет сосуда содержимого липидного ядра — детрита, который может стать источником эмболии или формирования пристеночного тромба.
4. Кровоизлияние в бляшку из вновь образованных микрососудов, что также способствует разрыву покрышки и формированию тромба на поверхности атеросклеротической бляшки и т.д.
5. Отложение солей кальция в атероматозные массы, межуточное вещество и фиброзную ткань, что существенно увеличивает плотность атеросклеротической бляшки.

«Осложненная» атеросклеротическая бляшка



Клиническая картина

Клиническая картина атеросклеротического поражения артерий зависит от:

- преимущественной локализации процесса
- степени и характера возникающих при этом гемодинамических нарушений.

Клиническая картина

Наиболее часто встречаются следующие локализации атеросклероза:

- атеросклероз грудной аорты и ее ветвей;
- атеросклероз брюшной аорты и ее ветвей;
- атеросклероз коронарных артерий (ИБС);
- атеросклероз церебральных сосудов;
- атеросклероз периферических артерий;
- атеросклероз почечных артерий и др.

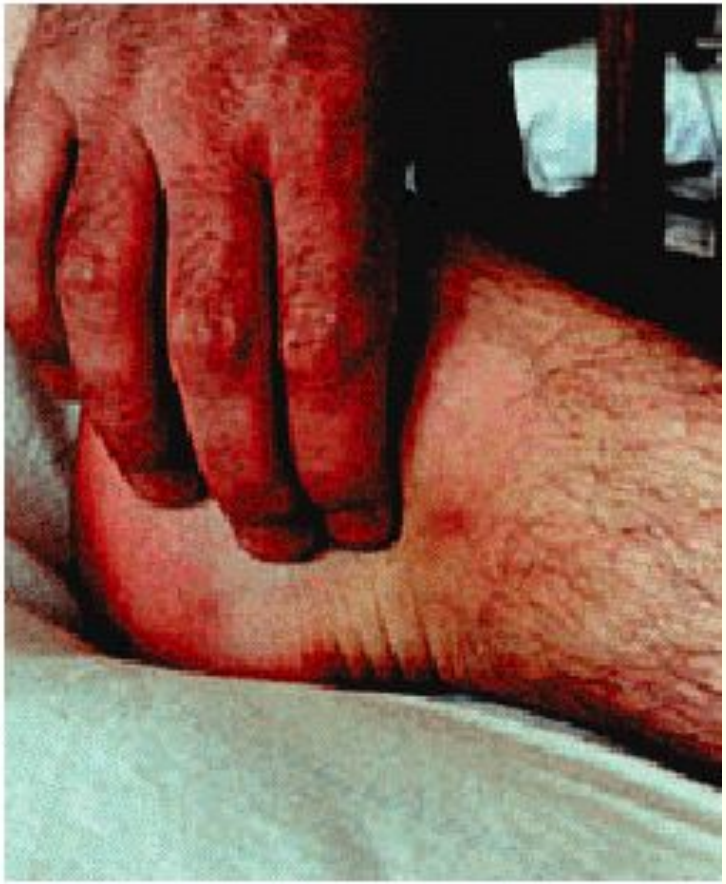
Клиническая картина

- Характерными **«внешними»** проявлениями атеросклероза, выявляемыми при осмотре, являются:
- признаки выраженного и нередко преждевременного старения, несоответствие внешнего вида и возраста человека (пациент выглядит старше своих лет);
- раннее поседение волос на голове и передней поверхности грудной клетки (у мужчин);
- множественные **ксантомы** (папулы желтого цвета, перегруженные липидами, располагающиеся в области туловища, живота, ягодиц, нередко в области разгибательной поверхности суставов, на коже лба) и к**сантелазмы** (желтые липидные пятна в области век). Ксантомы и ксантелазмы являются отражением дислипидемии, часто сочетаются с образованием холестериновых желчных камней;

Клиническая картина

- **Симптом Франка** (в отечественной литературе его иногда называют **признаком Халфена**): вертикальная или диагональная складка на мочке уха. Значение с.Франка относительное и ему можно придавать значение при уже верифицированном диагнозе атеросклероза;
- **Симптом Габриели** — обильный рост волос на ушных раковинах, значение этого признака так же относительно, как и симптома Франка;
- Наличие **arcus senilis** (старческая дуга) — матовое или серовато-дымчатое колечко по краю радужной оболочки глаза, обусловленное отложением липидов.
- **«Симптом червячка»** — движение склерозированной лучевой артерии под кожей во время измерения артериального давления.

Определение пульсации на артериях тыла стопы



Определение пульсации на бедренной артерии

Ксантомы и ксантелазмы

Лабораторная диагностика

- 1. Общий анализ крови и мочи без изменений.
- 2. Биохимический анализ крови выявляет увеличение количества общего холестерина сыворотки крови, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПОНП.
- 3. Исследование коагулограммы — часто обнаруживается наклонность к гиперкоагуляции.

Инструментальная диагностика

- **рентгенологический с контрастированием сосудистого русла (ангиография);**
- **компьютерная ангиография** — современный метод исследования коронарных артерий, основанный на спиральной компьютерной томографии;
- **ультразвуковой** (наиболее широко применяется для исследования сонных и вертебральных артерий), в норме толщина слоя интима-медиа в сонных артериях составляет от 0.6 до 0.8 мм, величина более 1 мм рассматривается как утолщение этого слоя, для изучения состояния коронарных артерий сейчас применяется внутрикоронарное ультразвуковое исследование;
- **магнито-резонансная ангиография** с использованием трехмерной реконструкции изображения (наиболее перспективный метод);
- **электронно-лучевая томография.**
- Указанные методы исследования позволяют выявить нарушения кровотока в артериях, утолщение, неровность стенок артерий при атеросклерозе.

Лечение и профилактика

- **I принцип** лечения и профилактики атеросклероза и его осложнений является **устранение или ослабление действия основных модифицируемых ФР**: ГЛП, АГ, курения, ожирения, гиподинамии, нарушений углеводного обмена у больных, страдающих атеросклерозом, так и для профилактики заболевания у лиц, имеющих те или иные ФР.
- **II принцип** — это **предупреждение возможной дестабилизации атеросклеротической бляшки**, т.е. основной причины ИМ, мозгового ишемического инсульта, внезапной смерти
- **III принцип** — это своевременное использование **хирургических методов лечения**, направленных на устранение окклюзии или стенозирования артерий (ангиопластика, шунтирование

Лечение и профилактика

- Основной целью консервативного лечения и вторичной профилактики атеросклероза является **предупреждение дестабилизации атеросклеротической бляшки,** ее разрыва и начала пристеночного тромбообразования. **С этой целью следует предусмотреть:**
- устранение или ослабление действия основных ФР атеросклероза (ГЛП, АГ, курения, ожирения, нарушений углеводного обмена, гиподинамии и т.п.);
- антиагрегантную терапию;
- применение ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов с целью снижения активности некоторых нейрогуморальных систем (САС, РАС);
- применение ферментов антиоксидантной защиты;
- своевременное использование хирургических методов, устраняющих стеноз или окклюзию сосуда.

Немедикаментозное лечение

Основой немедикаментозного вмешательства у больных атеросклерозом являются:

- рациональное диетическое питание, направленное на коррекцию нарушений липидного обмена и снижение избыточной массы тела;
- отказ от курения;
- отказ от злоупотребления алкоголем;
- достаточная физическая активность;
- по возможности, устранение отрицательных психоэмоциональных воздействий.

Гиполипидемическая диета

Основой лечебного питания при атеросклерозе должно служить:

- умеренное ограничение энергетической ценности пищи (гипокалорийная диета),
- ограничение жиров, преимущественно животного происхождения (“низкожировая” диета),
- относительное увеличение доли растительных жиров,
- резкое ограничение простых углеводов и достаточные количества растительной клетчатки.
- Важным фактором, определяющим эффективность такой коррекции питания, является длительное (часто в течение всей жизни) применение подобных диет.

Медикаментозное лечение

- 1. Если у больного имеется установленный диагноз атеросклероза любой локализации или/и сахарного диабета, то целью медикаментозной гиполипидемической терапии является, прежде всего, снижение уровня ХС ЛНП ниже 100 мг/дл.
- 2. Обязательное условие медикаментозной коррекции ГЛП — это строгое соблюдение диетических рекомендаций, описанных выше.

- 3. Дополнительными целями гиполипидемической медикаментозной терапии является поддержание уровня ТГ в плазме крови ниже 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) и ХС ЛВП больше 1,15 ммоль/л (40 мг/дл).

Классы гиполипидемических препаратов

- 1. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или статины.
- 2. Секвестранты желчных кислот.
- 3. Фибраты.
- 4. Никотиновая кислота и ее производные.

Статины

- Положительные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) у больных атеросклерозом обусловлены:

1. Значительным снижением уровня ХС ЛНП в результате угнетения синтеза ХС, увеличения активности ЛНП-рецепторов, захвата и утилизации ЛНП из кровотока.
2. Стабилизацией атеросклеротической бляшки вследствие:

- уменьшения объема липидного ядра;
- укрепления оболочки атеросклеротической бляшки;
- уменьшения пролиферации гладкомышечных клеток, количества образующихся пенистых клеток и коллагена, а также противовоспалительного эффекта статинов;
- уменьшения агрегации тромбоцитов и возможности тромбообразования (как внутри бляшки, так и пристеночно, в просвете сосуда);
- положительного влияния на функцию эндотелия с уменьшением вероятности спастических реакций в области атеросклеротической бляшки и улучшением эндотелийзависимой дилатации сосудов.

Статины

- ловастатин (мевакор) - 10–80 мг/с
- симвастатин (зокор) - 5–40 мг/с
- правастатин (липостат) - 10–40 мг/с
- флювастатин (лескол) - 20–80 мг/с

Статины назначают в суточной дозе от 10–20 мг до 80 мг однократно вечером во время приема пищи или двукратно (утром и вечером). Вечерний прием препаратов предпочтителен, поскольку, как известно, скорость биосинтеза ХС оказывается наибольшей во время сна.

Статины

- Начальная доза приема статинов обычно не превышает 10–20 мг в сутки; она увеличивается каждые 4 недели, если не достигнут желаемый уровень ХС.
- При снижении ХС ЛНП меньше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) доза снижается.
- Поддерживающая терапия проводится длительно, годами, под контролем показателей липидного обмена.

Побочные эффекты

- метеоризм, диарея, запор, тошнота, боли в животе;
- головные боли, головокружение;
- мышечные судороги, миалгия, миозит;
- изменения функциональных проб печени;
- усталость, нарушения сна, расстройства вкуса, зуд кожи;
- тератогенный эффект.

Противопоказания

- Активные патологические процессы в печени или исходно повышенный уровень печеночных ферментов.
- Беременность и кормление грудью.
- Повышенная чувствительность к компонентам препаратов.

Фибраты

- Производные фибровой кислоты (фибраты) используются в основном для лечения ГЛП, сопровождающихся высоким уровнем ТГ, т.е. при ГЛП IIб, III, IV и V типов.
- К производным фибровой кислоты (фибратам) относятся:
- Гемфиброзил - 600 г 2 раза в сутки или 900 1 раз (вечером)
- Фенофибрат -100 г 2–3 раза в сутки
- Безафибрат- 200 г 3 раза в сутки
- Ципрофибрат 100–200 1 раз в сутки

Секвестранты желчных кислот

- В настоящее время используются в основном в качестве дополнительных ЛС, усиливающих гиполипидемическое действие статинов или фибратов. Возможно также самостоятельное назначение секвестрантов желчных кислот в случае непереносимости статинов.
- Они связывают желчные кислоты в кишечнике, замедляя их реабсорбцию и увеличивая экскрецию с калом. Вследствие этого компенсаторно возрастает синтез желчных кислот в печени из ХС, содержание которого в гепатоцитах снижается. Это приводит к увеличению активности ЛНП-рецепторов печеночной клетки. В результате ускоряется процесс утилизации ХС ЛНП, уровень которого в плазме начинает снижаться.

Холестирамин 4-24 г/сут, **колестипол** 5-30 г/сут

Никотиновая кислота и ее производные

- **Никотиновая кислота** представляет собой водорастворимый витамин группы В **(витамин РР).** В дозах 1,5–3,0 г в сутки она оказывает выраженное гиполипидемическое действие, причем под влиянием никотиновой кислоты происходит снижение не только уровня ТГ и ЛОНП (на 20–40% в зависимости от типа ГЛП и дозы препарата), но и общего ХС и ХС ЛНП (на 10–70%). На 25–30% возрастает также уровень ХС ЛВП.
- В отличие от всех других гиполипидемических препаратов, никотиновая кислота обладает уникальной способностью на 30% снижать уровень ЛП (а), обладающих выраженной атерогенной активностью.

Никотиновая кислота и ее производные

- Абсолютными показаниями к назначению никотиновой кислоты является ГЛП V типа, осложнившаяся острым панкреатитом, который в случае рецидивирования может представлять непосредственную угрозу для жизни больного.
- Длительное лечение никотиновой кислотой показано при всех остальных атерогенных типах ГЛП (IIа, IIб, III и IV).

Медикаментозное лечение

- Помимо гиполипидемических ЛС у больных атеросклерозом показан также длительный прием **антиагрегантов**, способствующих уменьшению агрегации тромбоцитов, вязкости крови и снижению склонности больных к тромбообразованию.

Применяют различные методы эфферентной терапии:

- энтеросорбции;
- гемосорбции;
- ЛНП-иммуносорбции и др.