

A 3D medical illustration showing a cross-section of a blood vessel. The vessel wall is thickened and yellowish, indicating the presence of atherosclerotic plaques. Red blood cells are visible inside the vessel lumen. The overall color scheme is dominated by reds and oranges, with a dark background.

# Атеросклероз

# **Актуальность проблемы**

**А. – одно из самых актуальных заболеваний XX века.**

**Стоит в первой четверке наиболее частых болезней и причин инвалидности и смертности в РФ, несмотря на впечатляющие достижения науки в мире и РФ.**

**Ежегодно в РФ от ССЗ умирает около 1 млн человек (почти половина моложе 65 лет).**

**Стандартизованный показатель смертности в 2000 г от болезней системы кровообращения составил 800,9 на 100000 населения; во Франции этот показатель 182,8 (самый низкий в Европе), в Японии - 187,4.**

**Согласно данным ассоциации американских кардиологов, сердечные приступы уносят 540 тыс. жизней в год, инсульты - 150 тыс. жизней и 30 тыс. умирают от других осложнений, обусловленных высоким АД.**

**До сих пор первый сердечный приступ заканчивается летально у каждого третьего больного.**

# Актуальность проблемы

**А.** привлекает самое пристальное внимание как клиницистов, так и теоретиков.

**В** решении проблемы **А.** лежит ключ к профилактике и лечению многих заболеваний ССС.

**Значение А.** в развитии заболеваний сердца и сосудов трудно переоценить.

**Во-первых, А.** резко ↑ чувствительность кровеносных сосудов к спастическим влияниям. Это, по-видимому, связано с тем, что детрит, образующийся в сосудистых стенках, их плазматическое пропитывание могут раздражать заложенные там рецепторные окончания вазоконстрикторов, которые значительно чувствительнее к раздражению, нежели вазодилататоры. Поэтому, даже слабые спастические влияния на фоне атеросклероза могут давать сильный прессорный эффект, что учащает и усиливает приступы стенокардии и гипертонические кризы.

**Во-вторых, атеросклеротические бляшки, а также диффузные утолщения стенки сосудов сужают просвет последних и нарушают поступление крови к органам, в том числе - к сердечной мышце и мозговой ткани. Атеросклеротическая бляшка может полностью закрыть просвет сосуда и вызвать инфарктирование соответствующего органа.**

**В-третьих, поскольку атеросклеротический процесс повреждает сосудистый эндотелий, он создает основу для возникновения тромбов, так как один из важнейших моментов в процессе тромбообразования - это повреждение интимы. Тромбы в той или иной степени нарушают циркуляцию крови по сосудам, а также могут отрываться и превращаться в эмболы.**

**В-четвертых, на стадии атероматозной язвы детрит, попадая в кровоток, также становится эмболом, который может переноситься кровью и закупоривать мелкие кровеносные сосуды. Особенно опасен этот процесс при изъязвлении атероматозной бляшки, локализованной в коронарных или мозговых артериях, являющихся функционально концевыми. Детрит током крови заносится в более мелкие разветвления этих сосудов, закупоривает их и может вызвать развитие ИМ или ишемического инсульта.**

# Определение

**А.** - (от греч. - *athere* – каша (в данном случае - жиро-белковый детрит), *sclerosis* – затвердение, *плотное, твердое* (означает разрастание соединительной ткани в стенке сосуда, являющееся реакцией на эту «кашицу»))

**- заболевание,**

**местным проявлением которого являются  
очаговые изменения антигенного  
состава ИНТИМЫ крупных и средних артерий,  
с последующим развитием в этой области  
хронического иммунного воспаления.**

# Историческая справка

**А.** - это заболевание, поражающее стенки сосудов, главным образом артерий мышечного и мышечно-эластического типа, в основе которого лежат нарушения жирового и белкового обмена, прежде всего, обмена холестерина, проявляющееся имбибицией сосудистой стенки белками и липидами с последующим развитием вокруг этих отложений реактивных изменений.

**Атеросклероз** - заболевание организма в целом, хотя и находит свое выражение в поражении сосудистой стенки.

Это положение можно проиллюстрировать одним ярким примером.

**Хирург Кристиан Барнард** пересадила **Филиппу Блайбергу** - человеку пожилого возраста - сердце от молодого донора, погибшего в результате кровоизлияния в мозг.

Когда через 18 месяцев **Блайберг** скончался, на секции было обнаружено, что коронарные сосуды пересаженного сердца сильно изменены **А.**; состояние венечных артерий этого, полтора года назад молодого, сердца было таким же, как и остальных сосудов пожилого реципиента.

Следовательно, дело заключается не столько в местных изменениях сосудистой стенки, сколько в общем нарушении обмена веществ организма.

# Этиология атеросклероза

До настоящего времени недостаточно ясна, поэтому принято говорить о факторах риска.

**ФР** - факторы, наличие которых у индивида делает развитие заболевания достоверно более вероятным, однако неясно, какую конкретно роль они играют: причины или условия.

**А.** – многофакторное заболевание (развивается, как правило, под действием целого ряда ФР), при этом:

- влияние ф.р. не просто суммируется, а взаимнопотенцируется,
- наличие одновременно нескольких ф.р. резко усугубляет прогноз.

Чем больше факторов риска одновременно воздействует на человека, тем выше вероятность развития у него А. в > ранний период жизни.

Исследование в Фремингеме (США) - комбинация трех факторов (гиперхолестеринемия, повышенное диастолическое давление и курение) ↑ число случаев смертности от коронарной недостаточности в 8 раз, комбинация двух факторов - в 4 раза, наличие одного из факторов в 2 раза.

В настоящее время выделяют  $\approx 250$  факторов риска развития А., хотя реальное значение многих из них сомнительно.

# Факторы риска

**ФР с практической целью делят на:**

- **устраняемые (корректируемые), например, курение, питание;**
- **неустраняемые (некорректируемые), например, наследственность, пол, возраст.**

**ФР первой линии:**

1. **Наследственная предрасположенность к А.**

# 1. Наследственная предрасположенность

Ее роль в атерогенезе подтверждается:

- **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМИ** (популяционно-статистическими) **исследованиями.**  
Установлены четкие различия в распространении заболевания внутри разных этносов:
  - коренные жители Северных районов РФ редко страдают А. (генетическая устойчивость);
  - скандинавы, живущие  $\approx$  на той же широте, являются одной из самых подверженных популяций.
- Участие генома подтверждается **семейным характером распространения А.:**
  - А. выявляется у 2-х и более родственников в семье; обычно в близком возрасте и с поражением одних и тех же сосудистых областей;
  - при эссенциальной семейной гиперхолестеринемии (семейный ксантомадоз) (заболевание, связанное с наследственно обусловленным дефектом ферментных систем, регулирующих обмен холестерина) у ряда членов одной семьи (даже у маленьких детей) развивается быстро прогрессирующий тяжелейший А.;
  - риск развития А. наиболее высок, если оба родителя страдали сердечным заболеванием или умерли от сердечного приступа в возрасте до 50 лет.

# 1. Наследственная предрасположенность (продолжение)

- Подтверждением возможности наследственного генеза атеросклеротического процесса являются **прямые генетические исследования.**

**Выявлены как:**

**- МОНО-, так и**

**- полигенные формы наследственной предрасположенности к А.**

**Гены, мутации в которых определяют развитие А. – кандидатные гены.**

# 1. Наследственная предрасположенность (продолжение)

## 1. Моногенные формы.

Выделены конкретные гены - на сегодня известно 6 генов, мутации в которых определяют развитие А.

Например

А. Мутации генов ведущие к нарушению обмена холестерина:

- мутации гена, кодирующего рецепторы к ЛПНП → ↑ ЛПНП в крови (атерогенные липиды) → ранний, резко выраженный и нередко фатальный А.;

(Наследуемая недостаточность ЛПНП-рецепторов

→ ↓ пиноцитоза комплекса ХС-ЛПНП и падение концентрации свободного ХС в клетках

→ ↑ активность ключевого фермента синтеза ХС

→ интенсивное образование ХС клетками, его высвобождение во внеклеточное пространство и рост в нем содержания атерогенных липопротеинов - переносчиков ХС.

Отсюда понятно, что гиперхолестеринемия вызывает А. не через пропитывание стенки сосудов холестерином, а через ↑ интенсивности образования (печенью) и высвобождения в кровь атерогенных липопротеинов).

- мутации гена, кодирующего структуру белка, осуществляющего транспорт холестерина в печень → гиперхолестеринемия.

# 1. Наследственная предрасположенность (продолжение)

**Б. Мутации гена, кодирующего структуру ангиотензинпревращающего фактора (АПФ) (→ ↑ уровня ангиотензина II → вазоконстрикция + избыточная пролиферация ГМК)**

**и др. (аномалия гена, детерминирующего аминокислотную последовательность в пептидной цепочке супероксиддисмутазы → ↓ антиоксидантной активности крови → накопление продуктов ПОЛ → повреждение сосудистой стенки).**

**Чем больше генов поражено, тем раньше развивается заболевание (ИМ может развиваться в возрасте до 15 лет) и труднее поддается коррекции.**

**2. Кандидатные гены ( $\approx 40$ ) - маркеры полигенного предрасположения – относятся к:**

- системе поддержания АД,**
- системе свертывания крови,**
- липидного обмена и т.д.**

# Генетический фактор А.

**Наследственный фактор может влиять на развитие А. через:**

- **генетически обусловленную степень активности тех или иных ферментных систем:**
  - н-р, у животных, у которых высока ферментная активность стенок сосудов (крысы), очень трудно в эксперименте вызвать А. и, напротив, у животных с низкой ферментной активностью сосудистой стенки (кролики) А. вызвать легко);
  - кроме того, известен ряд генетических заболеваний, связанных с нарушениями тех или иных компонентов белкового, жирового и углеводного обмена;
  - согласно концепции *Де Дюва*, атеросклероз относится к так называемым болезням накопления и связан с генетически детерминированным дефектом лизосомных ферментов, расщепляющих холестерин. При недостатке таких ферментов сначала лизосомы, а затем и клетки превращаются в капли холестерина.

## 2. Нерациональное (атерогенное) питание

Применительно к А.:

- **избыток в рационе продуктов, богатых животными жирами и холестерином (икра, мозги, яйца, шоколад, сливочное масло и др.),**
- **дефицит растительных жиров,**
- **недостаток витаминов (прежде всего – А, С, Е), а также**
- **избыток углеводов (углеводы расщепляются до глюкозы, глюкоза метаболизируется до АКоА, являющегося субстратом для синтеза холестерина и липидов).**

Избыточное потребление насыщенных жиров и чрезмерная калорийность рациона способствуют ↑ уровня ХСЛНП и других атерогенных липопротеинов, переносящих холестерин во внеклеточном пространстве.

Рост концентрации ЛНП повышает массу циркулирующих с кровью продуктов их окисления, вступающих во взаимодействие с рецепторами-мусорщиками наружных клеточных мембран макрофагов (↑ вероятность реализации инициирующего момента А.).

В обоих случаях (и при избытке жиров, и при избытке углеводов) формируется дислипидемия - самостоятельный фактор риска А.

Значение алиментарных нарушений в развитии АТС было доказано С.С. Халатовым и Н.Н. Аничковым (1913 г.) на экспериментальной модели АТС у кроликов, которым с пищей вводилось большое количество холестерина (количество холестерина, образующегося эндогенно, в 2-3 раза превышает его количество, поступающего с пищей); кролики - травоядные животные, у которых ферментные системы не приспособлены для расщепления больших количеств экзогенного холестерина, но тем не менее этими опытами было показано, что пищевой фактор может играть важную роль в развитии атеросклеротического процесса.

## 2. Нерациональное (атерогенное) ПИТАНИЕ (продолжение)

Влияние нерационального питания реализуется через гиперхолестеринемию.

При гиперхолестеринемии изменяется структура эндотелия - ↑:

- содержание ХС и
- соотношение ХС/фосфолипиды в мембранах эндотелиальных клеток.

Это → к нарушению барьерной функции эндотелия

→ ↑ сосудисто-тканевая проницаемость и развивается эластолиз, что делает сосудистую стенку «готовой» для имбибиции белками и ХС.

В результате возникает избыточная инфильтрация интимы ЛПНП.

Питание – корригируемый ФР.

С помощью диеты можно достичь желаемого антиатерогенного «липидного паспорта» крови:

1. ОХС - < 5 ммоль/л (по современным данным < 4,5 ммоль/л – уровень 18-20-летних – эталонный уровень),
2. ХСЛПНП - < 3 ммоль/л (прямое определение уровня ХСЛПНП - сложное, поэтому его рассчитывают, по формуле:  $\text{ХСЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) - (0,45 \cdot \text{ТГ})$ ),
3. ТГ - < 1 ммоль/л,

## 2. Нерациональное (атерогенное) питание (продолжение)

### 4. ХСЛПВП:

- у женщин - > 1,2 ммоль/л,
- у мужчин - > 1,0 ммоль/л,

5. Так называемый холестеринный коэффициент атерогенности (к) (основной показатель по которому можно достоверно судить о нарушении и определить прогноз) рассчитывается по формуле:

$$k = \frac{\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}}{\text{ХСЛПВП}}$$

Является идеальным:

- у новорожденных - не более единицы;
- у лиц 20-30 лет - от 2,0 до 2,9;
- у лиц с ИБС - от 4 до 5,0-6,0 единиц и выше;
- у женщин – до 2,5,
- у мужчин:
  - до 40 лет – не > 3,0,
  - старше 40 лет - не > 3,5.

# 3. Стресс

- **А. чаще встречается:**

- **в развитых странах мира** (как причина смерти, встречается в несколько раз чаще), чем в развивающихся (статистика ВОЗ),
- **у жителей городов, чем у жителей села,**
- **у лиц умственного труда, чем у лиц, занимающихся физическим трудом,**
- **у людей, по роду деятельности чаще находящихся в стрессовой ситуации** – водители, авиадиспетчеры, шахтеры, хирурги, реаниматологи, врачи скорой помощи.

**Некоторым образом это может быть связано с личностными характеристиками, которые способствуют повышенной эмоциональной реактивности.**

**Доказано, что более предрасположены к А. люди с активной жизненной позицией, честолюбивые, целеустремленные, привыкшие добиваться своих целей. Как правило, такие люди являются менее стрессоустойчивыми и составляют основную группу риска.**

**Имеются случаи А. на фоне гипохолестеринемии (погибшие в Дахау).**

- **Частые и длительные эмоциональные стрессы способствуют прогрессированию А.**
- **Экспериментальные исследования и клинические наблюдения установили, что корковый невроз является важнейшим фактором возникновения атеросклеротического процесса.**

### 3. Стресс (продолжение)

При стрессе:

- **гиперкатехоламинемия → усиление липолиза и мобилизации жирных кислот - используются для синтеза липидов (ХС, ТГ, ЛПНП), а не утилизируются.**
- **на 60-70% ↓ содержание ЛПВП;**
- **развивается гипергликемия:**
  - **гликирование апобелков ЛПНП,**
  - **гликирование + собственно адреналовое повреждение интимы артерий (стойкий и длительный нейрогенный сосудистый спазм, в результате которого сжимаются vasa vasorum (кровеносные сосуды, питающие сосудистую стенку)**
  - **нарушения трофики стенки сосудов, усугубляющиеся при воздействии на сосуды избытка КА**
  - **нарушение обменных процессы в сосудистой стенке в дальнейшем может способствовать отложению в ней жиро-белкового детрита);**

# 4. Артериальная гипертензия

Повышение АД является одним из основных факторов риска.

Риск присутствует уже при цифрах 140/90 мм рт. ст.; если систолическое АД выше 195 мм рт. ст. - риск возникновения коронарных событий ↑ в 3 раза.

Усиливается при сочетании с другими факторами, особенно с курением.

Гипертензия способна ухудшать не только течение самого А., но и заболеваний, вызываемых им.

При наличии высокого АД бляшки чаще всего образуются в сосудах головного мозга.

Чем выше АД, тем интенсивнее проникают липопротеиды внутрь аорты и артерий.

Другая причина – утолщение интимы, в такой интиме легче задерживаются и накапливаются липопротеидные частицы.

Это происходит в связи с: а) повышением проницаемости сосудистой стенки; б) гиперплазией внутренней оболочки артерий; в) склонностью к спастическим их сокращениям; г) тенденцией к активации свертывающих и угнетению противосвертывающих компонентов крови,

## Роль АГ в развитии А.:

- **механическое повреждение интимы сосуда из-за:**

- ускорения скорости кровотока,
- усиления завихрения и
- повышения числа разрушаемых тромбоцитов; кроме этого,

- **спазм сосудов ведет к:**

- сдавлению vasa vasorum и к нарушению оттока липидов из интимы и меди, и
- стимулирует пролиферацию ГМК (гладкомышечные клетки) стенки сосуда.

# 5. Курение

Даже умеренное курение (до 15 сигарет в день) ↑ риск развития А. в 2 раза.

**Наибольшее повреждающее действие оказывает НИКОТИН:**

- ↑ уровень атерогенного ХСЛПНП (особенно их окисленной модификации и особенно, если сигарета выкуривается после еды),
- приводит к ↓ уровня антиатерогенных ЛПВП ( $\approx$  на 20%) и фибринолитической активности,
- вызывает спазм сосудов (в том числе - коронарных артерий), ухудшая в них ток крови (причем в сосудах, пораженных А. это действие еще более усиливается из-за извращенной реакции сосудистой стенки в месте расположения бляшки) и vasa vasorum ( $\rightarrow$  нарушение микроциркуляции сосудистой стенки и ее ишемия),
- стимулирует пролиферацию ГМК сосудов и формирование атеросклеротических бляшек на ранних этапах заболевания (у курильщиков первые проявления А. возникают раньше, чем у некурящих).
- ↑ свертываемость крови,
- усиливает агрегацию (склеивание) тромбоцитов и тромбообразование в коронарных артериях,
- ↑ процессы ПОЛ,

+  $\approx$  50 факторов.

Например, значительную роль играет окись углерода, под действием которой наблюдается ↑ содержания ХС в стенке аорты.

> опасно:

- курение + прием пероральных контрацептивов;
- курение после еды.

## 5А. Алкоголь

**Является:**

- одной из причин ↑ уровня триглицеридов, а в некоторых случаях
- провоцирует гиперлиппротеинемии I и V типов с гиперхиломикронемией и высокой гипертриглицеридемией - чревато развитием острого панкреатита.

Хорошо известные сведения об антиатерогенном эффекте алкоголя, связанном с повышением уровня ХС ЛПВП, касаются лишь его потребления в минимальных количествах.

# 6. Некоторые заболевания

**А) Некоторые эндокринные нарушения (патология желез внутренней секреции оказывает весьма существенное влияние на развитие атеросклеротического процесса):**

## 1. СД.

**≈ через 10 лет от начала заболевания у 75% больных (несмотря на возраст) обнаруживаются атеросклеротические изменения.**

Стойкая гипергликемия при СД способствует неферментативному гликозилированию апопротеинов и собственных белков интимы, что тоже нарушает их функции и ускоряет атерогенез.

При тяжелых формах СД с абсолютным снижением уровня инсулина в крови резко ↑ синтез ХС и возрастает скорость мобилизации жирных кислот из жировых депо.

**Недостаточность инсулярного аппарата поджелудочной железы не только может провоцироваться атеросклеротическими изменениями ее сосудов, но и, наоборот, делать развитие атеросклеротического процесса более интенсивным.**

При СД:

- ↓ активность липопротеидлипазы (фермента, расщепляющего липиды),
- ↑ поступление в печень свободных жирных кислот,
- ↓ захват липопротеидов с отложением их в сосудистой стенке (в частности, при СД АКоА не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза ХС и липидов),
- повышается уровень ЛПНП и ЛПОНП при параллельном
- снижении ЛПВП.

Вкупе с возможной наследственной недостаточностью ферментных систем, разрушающих холестерин, это может привести к образованию больших количеств эндогенного холестерина, что и стимулирует развитие атеросклеротического процесса.

# 6. Некоторые заболевания (продолжение)

## 2. Гипотиреоз (гипофункция щитовидной железы):

- тормозится липолиз (нарушается окисление ХС), вследствие чего
- накапливаются жиры и эндогенный ХС (нарушается удаление из крови).

3. Влияние на жировой обмен, а, следовательно, и на развитие А. может оказывать недостаточность и других желез внутренней секреции: гипофиза, половых желез и т.д.

Говоря о роли эндокринопатий в развитии А. следует помнить, что эндокринная недостаточность не обязательно должна быть выраженной.

Иногда даже функционирование указанных желез на нижней границе нормы может привести к созданию благоприятных условий для развития атеросклероза.

**Б) Холестаза** - в составе желчи в плазму крови в избытке поступает ХС.

## **6. Некоторые заболевания (продолжение)**

### **В) Подагра.**

**Замечено, что у больных А. часто повышен уровень мочевой кислоты в крови и наоборот.**

**При обследовании 997 мужчин 40-59 лет, составляющих 15% случайную выборку из отобранной популяции мужчин Москвы и Ленинграда, обнаружена прямая корреляция между уровнем мочевой кислоты и содержанием триглицеридов в крови.**

**Причиной может служить усиление нерецепторного захвата ЛП частиц вместе с кристаллами мочевой кислоты, отложение которых в соединительной ткани характерно для подагры.**

**В экспериментах наблюдали формирование липосом вокруг кристаллов уратов.**

## 7. Пол.

Мужчины заболевают гораздо чаще и раньше (в среднем на 10 лет).

Начиная с 35 лет у мужчин значительно ↑ риск развития А. и его осложнений.

Считается, что возраст 35-50 лет самый опасный для мужчин в этом аспекте.

Риск развития А. у мужчин в 3 раза >, чем у женщин (до наступления менопаузы).

У мужчин:

- врожденная предрасположенность сосудистой стенки к развитию атеросклеротических процессов.
- > высокое содержание ЛПНП по сравнению с женщинами и низкое - антиатерогенных ЛПВП (ликвидирующих избыток холестерина за счет транспорта его в гепатоциты и превращения в желчные кислоты),
- > высокие концентрации тестостерона предрасполагают к ↑ уровня холестерина в крови и его неблагоприятного распределения между белковыми комплексами-переносчиками.

Заболеваемость среди женщин резко возрастает после наступления менопаузы и к 60 годам почти равняется таковой у мужчин.

Это связано с «защитным» действием эстрогенов у женщин →

> высокий уровень защитных ЛПВП.

# 8. Возраст

**Вероятность развития заболевания возрастает в течение всей жизни, но максимальна:**

- у мужчин - старше 45 лет и
- у женщин - старше 55 лет.

**Связано с возрастными изменениями в стенке сосуда:**

- обеднение фосфолипидами,
- обогащение холестерином,
- преобладание среди кислых мукополисахаридов хондроитинсульфатов,
- накопление склеропротеинов,
- отложение солей кальция, что делает стенку сосуда менее эластичной и лабильной; кроме того:
- эндотелий становится > чувствительным к механическому и другим воздействиям.

**Однако остается неясным, являются ли эти изменения функцией возраста, или просто с возрастом «накапливается» повреждающее действие различных факторов (инфекции, спазм и др.), способных вызвать перечисленные выше изменения.**

**Нередки случаи, когда атеросклеротическим процессом поражаются сосуды у молодых людей и, наоборот, когда на секции у людей, умерших в пожилом возрасте, не обнаруживается А.**

# 9. Ожирение

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что А. «шагает рука об руку с ожирением».

**Особенно опасно андроидное - с преобладанием висцерального (внутри брюшной полости) над подкожным расположением жира.**

О. ведет (независимо от причин возникновения) к:

- ↑ уровня атерогенных липопротеидов в крови (особенно ЛПОНП) и очень часто к
- ↓ количества ЛПВП.

А. может развиваться и без ожирения, но нет ожирения без А. Причины кроются в:

нарушениях обмена липидов при О., что подтверждается положительной корреляцией между степенью ожирения и уровнем триацилглицериннов крови,

О. способствует развитию АГ, СД и снижению физической активности, т.е. трем факторам риска А., ускоряющих атеросклеротическое повреждение сосудов,

О., особенно так называемое центральное, или андроидное (с избыточным отложением жира на животе при худых бедрах и ягодицах) тесно связано с повышенной резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и атерогенными сдвигами липидограммы, в частности, высоким содержанием «мелких плотных» ЛПНП.

Механизмы прогрессирования А. при ожирении сходны с таковыми при СД.

О. является весьма мощным фактором, неблагоприятно влияющим на течение А. и других заболеваний.

О. способствует повышенной нагрузке на сердце, нарушается нормальный обмен жиров и углеводов, растет атерогенность крови, снижается переносимость гипоксии (недостатка кислорода) и физических нагрузок.

## 9А. Гиподинамия

Гиподинамия приводит к:

- ↓ уровня ХС ЛПВП,
- ↓ интенсивности обменных процессов и
- **развитию ожирения** (избыточная масса тела ассоциируется с гиперлипидемией (особенно гипертриглицеридемией) как непосредственно, так и через нарушение толерантности к углеводам вплоть до развития СД 2 типа).

Достаточных доказательств в пользу гиподинамии как ФР развития АТС и с-с заболеваний нет, но при наличии физической нагрузки реже имеет место ожирение, повышенный уровень ХС, повышенное АД.

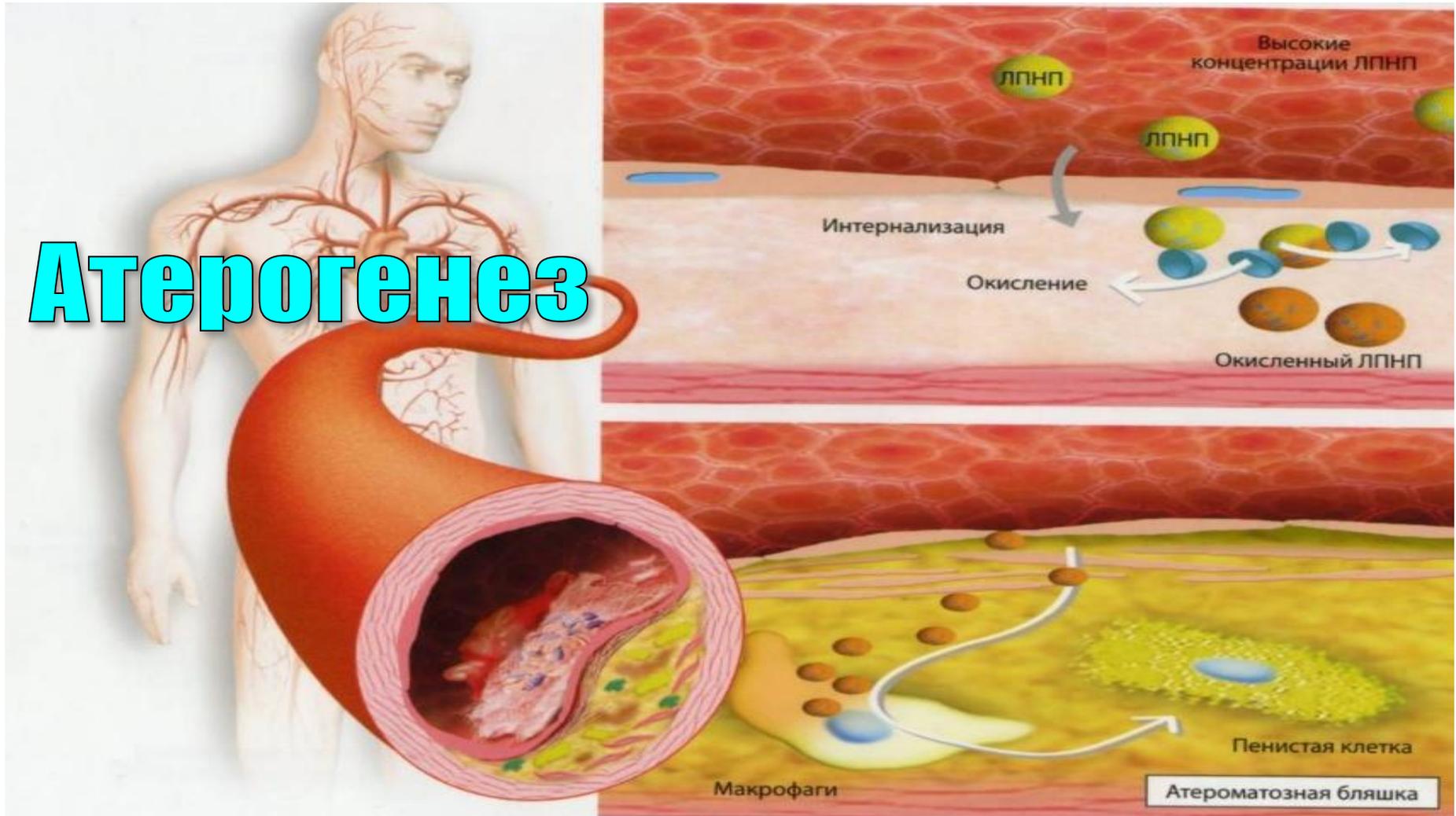
Занятия спортом и умеренная физическая нагрузка являются одним из важных факторов профилактики А., поскольку способствуют:

- утилизации триацилглицеринов, и
- ↑ в крови концентрации антиатерогенных липопротеидов.

# Патогенез А.

Патогенез А. называют атерогенезом.

**Атерогенез**



# **Патогенез А. (атерогенез)**

**Выделяют 2 стадии:**

- 1. Начальных проявлений.**
- 2. Развернутого (хронического) иммунного воспаления.**

# **Атерогенез (продолжение)**

## **Стадия начальных проявлений**

**Клинические проявления (симптомы) А. у большинства людей возникают в зрелом или пожилом возрасте.**

**Однако, начало процесса (дебют) приходится на 1-е десятилетие жизни - проблема педиатров.**

**Признаки А. часто находят при вскрытии грудных детей, погибших от других заболеваний.**

# Атерогенез (продолжение)

**Первопричина и запускающий фактор развития атеросклеротических поражений - появление дефектов в эндотелиальном монослое, вызванных различными агентами.**

**Начальные проявления возникают не под влиянием ФР, а запускаются неспецифическими воздействиями, например,**

- **гемодинамические факторы:**

- гипертензия,

- повторные спазмы сосудов,

- неправильные турбулентные потоки крови в области ветвления сосудов) (по-видимому, микротравмы сосудов),

- **циркуляция в крови вирусов (герпеса, цитомегаловирусы, вирусы Эпштейна-Барра).**

- **действие иммунных комплексов (ИК),**

- **колебания уровня КА в пределах нормы и др. (токсины, микротромбы, повышенная адгезия тромбоцитов; действие продуктов ПОЛ, свободных радикалов, ФНО).**

# Атерогенез (продолжение)

Эти факторы вызывают повреждение (не механическая травма, а – дисфункция) эндотелиоцитов (ЭЦ) на отдельных участках интимы.

**ЭЦ округляются**

→ ↑ межклеточных промежутков и

(↑ межклеточных пространств эндотелия способствуют многие вещества: адреналин, НА, серотонин, ангиотензин II, брадикинин, никотин и ХС)

→ избыточному поступлению в субэндотелиальное пространство ЛПНП – избыточная инфильтрация интимы ЛПНП.

В норме липиды, “просачивающиеся” из плазмы крови, проходят без задержки через интиму в адвентицию, удовлетворяя необходимые потребности клеток сосудистой стенки, и “излишки” удаляются из адвентиции через систему лимфатических сосудов.

Сосудистая стенка состоит из интимы, луминальная поверхность которой покрыта однослойным эндотелием, меди (гладкомышечные клетки) и адвентиции (соединительно-тканый каркас)

# Атероогенез (продолжение)

При пассаже через эндотелий в интиму ЛПНП (в высокой концентрации) происходит их **модификация** (превращение частицы в чужеродную), в результате изменения ее химического строения.

**Модификация происходит чаще всего путем:**

- **окисления**

(в интиме в отличие от плазмы содержится мало антиоксидантов; образуется смесь окисленных ЛПНП, причем окисляются как липиды, так и белковый компонент. При окислении липидов образуются гидроперекиси, лизофосфолипиды, оксистерины и альдегиды (при перекисном окислении жирных кислот), или

- **образования иммунных комплексов (ЛП-Ig)** - ЛП приобретают аутоантигенные свойства, к ним вырабатываются АГ и, в конечном счете, образуются аутоиммунные комплексы липопотеины-АГ.

Аутоиммунные комплексы ЛП-АГ(Ig) обладают более выраженной атероогенностью, чем нативные ЛП, и поэтому образование их ведет к инициации и усугублению атеросклеротического процесса - индуцируют локальный иммунный ответ в бляшке.

**Появление холестеринсодержащего эндоАГ – завязка А.** (аутоАГ индуцируют локальный иммунный ответ в бляшке (многие Т-клетки, инфильтрирующие бляшку, являются специфически активированными против окисленных ЛПНП).

# Модификация ЛПНП

**Изменения ЛПНП в результате окисления, которое обуславливает их высокое сродство к «рецепторам-мусорщикам», включают:**

- 1) трансформацию лецитина в составе липопротеинов в лизолецитин;**
- 2) окисление холестерина;**
- 3) рост отрицательного заряда и плотности липопротеинов;**
- 4) ↓ содержания в ЛПНП полиненасыщенных ЖК;**
- 5) распад структурного апопротеина ЛПНП В-100 с высвобождением гистидина, лизина и пролина.**

**Окисленные липопротеины служат хемоаттрактантами для макрофагов сосудистой стенки, одновременно являясь для них и объектом эндоцитоза.**

# Атерогенез (продолжение)

**МЛП (окисленные ЛПНП)**

**→ специфическая активация эндотелиоцитов (ЭЦ):**

**1. Экспрессия (проявление) адгезивных молекул (гликопротеинов) ( $\approx 10$  видов) на поверхности ЭЦ, адресованных моноклеарам крови (моноцитам и лимфоцитам).**

**Например, лизофосфатидилхолин (элемент молекулы окисленных ЛПНП) индуцирует экспрессию межклеточной адгезивной молекулы-1 на поверхности эндотелиальных клеток.**

**МЛП оказывают на эндотелий:**

**- прямые и**

**- не прямые влияния (стимуляция паракринной секреции гладкомышечными клетками и моноклеарными макрофагами сосудистой стенки),**

**повышающие экспрессию на их поверхности эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ).**

**Адгезивные молекулы экспрессируются также на поверхности моноцитов.**

# АтероГЕНЕЗ (продолжение)

**Появление специфических гликопротеинов адгезии приводит к ↑ адгезии на эндотелии:**

- **МОНОЦИТОВ** (90% прикрепившихся клеток - моноциты; благодаря гликопротеинам адгезии моноциты адгезируют к эндотелию, инфильтрируют интиму и трансформируются в макрофаги) И
- **Т-лимфоцитов** (10% прикрепившихся клеток - лимфоциты).

**Адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке служит первым этапом их проникновения в интиму.**

# Атероогенез (продолжение)

## 2. Выработка эндотелиоцитами БАВ - хемоаттрактантов для моноклеаров.

Главные:

- ИЛ-1 $\beta$ ,
- ИЛ-8,
- моноцитарный хемотаксический фактор.

Секреторная функция ЭЦ – выработка ингибиторов, факторов роста, митогенов, цитокинов, влияющих на кроветворение, дифференцировку и пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, привлекающих лейкоциты в очаги воспаления.

Под их влиянием в субэндотелиальное пространство начинают мигрировать:

- прилипшие на поверхности ЭЦ моноклеары, а из
- срединной оболочки - ГМК.

# Атероогенез (продолжение)

В результате формируется **начальный участок атероогенеза** – выглядит как местный отек интимы (в норме интима артерий образована одноклеточным эндотелиальным слоем, под которым находятся ГМК, погруженные в межклеточное вещество), покрытый **фиксированными** на его поверхности:

- **моноцитами и**

- **лимфоцитами,**

часть из которых уже перешла в субэндотелиальное пространство.

Далее – при участии мигрировавших клеток, развивается

**2-я стадия атероогенеза – стадия развернутого иммунного воспаления.**

# Атерогенез (продолжение)

На разных стадиях атерогенеза (начиная от проникновения ЛП в артериальную стенку) принимают участие следующие типы клеток:

- моноциты\макрофаги,
- ГМК,
- лимфоциты,
- эндотелиальные и тромбоциты.

Модифицированные ЛП влияют на их взаимодействия и на продуцирование ими разнообразных веществ.

**I. Моноциты** (в большом количестве проникшие во внутреннюю оболочку сосудов) превращаются в макрофаги и специализируются в 2-х направлениях:

## 1. Фагоцитоз.

Значительная часть макрофагов после захвата ими МЛП (ЛП в комплексе с протеогликанами) трансформируется в пенистые клетки (ПК) (ксантомные клетки) (и остается в интима артерий), дающие начало липидным полоскам - первой морфологической стадии атеросклеротической бляшки.

# Атероогенез (продолжение)

**ПК - главная «виновница» атеросклеротического процесса на морфологическом уровне.**

**ПК - активированные моноклеары, видоизмененные в результате эндоцитоза липидов.**

**Липиды внутри клетки скапливаются в виде вакуолей, придавая цитоплазме вид «пены».**

**Образование ПК обусловлено истощением систем утилизации и выведения (прежде всего лизосом) макрофага.**

**Большинство ПК в результате цитотоксического действия высоких концентраций ХС погибают (при их разрушении во внутреннюю оболочку артерий изливается ими же накопленный ХС).**

# Атерогенез (продолжение)

**Причина сверхактивного захвата МЛП (превышающего метаболические возможности макрофага)**

- наличие на макрофагах специальных рецепторов (связывание ЛПНП с рецепторами ведет к активации макрофагов и приобретению ими способности к эндоцитозу - захвату окисленных ЛПНП и их деструкции) К
- окисленным - МЛПНП - скэвенджер-рецепторы (рецепторы-«мусорщики» - в переводе с англ. scavenger – мусорщик).

**В отличие от ЛПНП-рецепторов (рецепторов к нормальным ЛПНП), рецепторы к МЛП не снижают своей активности при накоплении ХС в макрофагах (отсутствует регуляция поглощения МЛП).**

Целью макрофагов, захватывающих МЛП, является не получение ХС, а удаление чужеродных частиц, этот захват не насыщаем и продолжается до тех пор, пока жива клетка и есть МЛП, т.е. не подавляется при ↑ количества внутриклеточного ХС.

МЛПНП (образовавшиеся в результате воздействия эндотелиальных клеток, ГМК или моноцитов/макрофагов слабо распознаются апо В/Е-рецепторами, но быстро распознаются и захватываются скэвенджер-рецепторами макрофагов. Продолжение этого процесса приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами ХС пенные клетки – компоненты жировых пятен.

Последние являются предшественниками атеросклеротической бляшки.

# Атерогенез (продолжение)

## 2. 2-е направление, по которому специализируются макрофаги ( $\approx 10\%$ ), поглотившие МЛП - продукция БАВ:

- **многочисленные ЦИТОКИНЫ** (усиливают клеточную пролиферацию и миграцию):
  - ИЛ-1,
  - ФНО,
  - тромбоцитарный фактор роста (ТцФР) и др.),
- **факторы роста** (способствуют развитию бляшки - стимулируют миграцию из меди в интиму ГМК и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани),
- **активные формы  $O_2$**  (свободные радикалы кислорода) (стимулируют пролиферацию ГМК, усиливают синтез цитокинов, а также связывают NO).

# Атерогенез (продолжение)

**II. ГМК** под влиянием ТцФР (который, помимо макрофагов, продуцируют также эндотелий и сами ГМК) принимают синтетический фенотип (обычно преобладает сократительный фенотип), мигрируют во внутреннюю оболочку сосудов, пролиферируют и

- усиленно синтезируют:

- соединительнотканнные белки (эластин, коллаген - один из мощных стимуляторов синтеза коллагена - трансформирующий фактор роста р.) и

- протеогликаны (компоненты межклеточного вещества)

(пролиферация ГМК, синтез ими коллагена и эластина направлены на изоляцию холестериновых отложений путем образования соединительнотканной (фиброзной) капсулы. т.е. создают основу атеросклеротической бляшки)

но могут также

- захватывать ЛПНП и превращаться в пенистые (ксантомные) клетки (ГМК, обладая рецепторами к МЛПНП, могут нерегулируемо поглощать их).

# Атерогенез (продолжение)

**III. Лимфоциты** (многие Т-клетки являются специфически активированными против окисленных ЛПНП):

- **CD4** – получают информацию об АГ от макрофагов → активируются и выделяют ряд лимфокинов:
  - **ИЛ2** (вызывает размножение CD4 → ↑ их пул),
  - **ИЛ6** (действует на В-лимфоциты и запускает антителогенез – выработка Ig (тоже в субэндотелии),
  - **γ-интерферон** (мощный активатор макрофагов).

# Атерогенез (продолжение)

- **CD8 (цитотоксические лимфоциты).**

**Выделяют белок – перфорин** (полимеризуясь, образует в цитоплазматической мембране клетки-мишени трансмембранные каналы - поры в мембранах различных клеток), через которые внутрь клетки поступают

**Гранзимы** (фрагментины - смесь сериновых протеаз) - стимулируют клеточную смерть по типу апоптоза (активирует каспазу-3 и запускается каспазный каскад).

# Атерогенез (продолжение)

Кроме клеточного звена в атерогенезе участвуют и гуморальные факторы:

- система комплемента,
- С-РБ (острофазовый белок, образующийся в печени).

Суммарный эффект:

- усиление модификации ЛП,
- хемоаттракция,
- облегчение фагоцитоза,
- активация комплекса  $C_5-C_9$  компонентов комплемента, обладающего мембраноатакующим действием и вызывающим цитолиз.

Следовательно, процесс развития атеросклеротических поражений сосудов - это результат взаимодействия различных типов клеток и продуцирования ими разнообразных веществ, включая хемоаттрактанты, факторы роста, цитокины, ферменты и оксиданты.

# АтероГЕНЕЗ (продолжение)

## Резюме

**В ответ на поступление в субэндотелий липопротеидных частиц, в сосудистой стенке запускается процесс ВОСПАЛЕНИЯ.**

**Он имеет хронический, самоподдерживающийся характер.**

**Это объясняется поступлением в очаг атерогенеза все новых порций АГ.**

**Их источники:**

- усиленно поступающие с возрастом ЛПП (т.е. уже под влиянием фактора риска),**
- нелипидные эндоАГ – образуются уже в ходе развившегося воспаления, в результате вторичной альтерации, под действие лизосомальных ферментов, мембраноатакующего комплекса.**

**Клеточный распад к тому же дополняется гибелью «пенистых» клеток – с возрастом в значительной части ЭЦ обнаруживаются вирусы (чаще всего – ЦМВ, вирус гепатита В) и бактерии (хламидии, хеликобактер), то есть – экзоАг.**

# Морфогенез А.

(морфологические изменения в очаге воспаления)

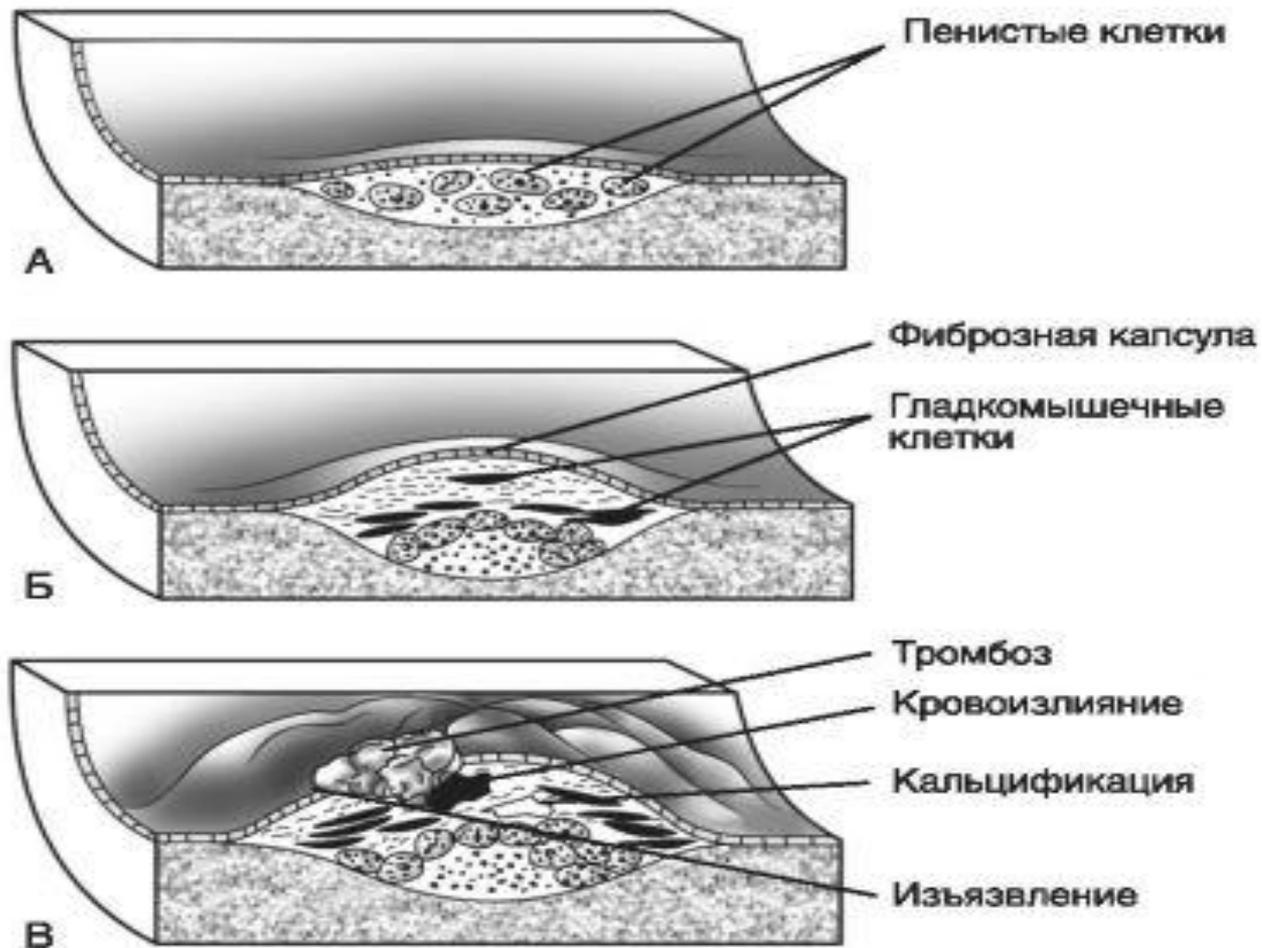
А. – это воспаление, но в качестве флогогена в данном случае, в основном, выступает холестериннесущая частица.

Морфологическая картина такого воспаления резко отличается от картины банального воспаления.

Различают 4 стадии морфологических изменений:

- стадия начальных изменений,
- стадия липидных пятен и полос,
- стадия глубоких липидных изменений,
- стадия осложнений (осложненные поражения представлены фиброзными бляшками с изъязвлением, кровоизлияниями и наложениями тромботических масс).

# Морфогенез А. (продолжение)



**Рис. 15-8.** Стадии атеросклероза: А — жировая полоска; Б — фибровая бляшка; В — осложненное поражение

# Морфогенез А. (продолжение)

**1. Стадия начальных проявлений – см. патогенез А. на 1-м десятилетии.**

**2. Стадия липидных пятен и полос.**

**Характерно наличие плоских желтых точек и выпуклых полосок на поверхности артерий.**

**Механизм их появления – скопление в субэндотелии «пенистых» (ксантомных) клеток (богаты ХС и его эфирами).**

**На этой стадии (развивается на 2-3-м десятилетии):**

- процесс может остановиться до конца жизни,**
- возможно обратное развитие, или**
- прогрессирование – развивается 3 стадия.**

# Стадия липидных пятен и полос

## (продолжение)

**Жировые пятна и полосы — это участки желтого или желто-серого цвета (пятна), которые иногда сливаются и образуют полосы, но не возвышаются над поверхностью внутренней оболочки сосуда.**

**Они содержат липиды, выявляемые при тотальной окраске сосуда красителями на жир, например Суданом.**

**Раньше всего жировые пятна и полосы появляются в аорте на задней стенке и у места отхождения ее ветвей, позже - в крупных артериях.**

**Жировые пятна обнаруживаются у всех детей вне зависимости от географической зоны проживания, пола и расы.**

**В первой декаде жизни площадь их равна  $\approx 10\%$ , в третьей – 30-50% от общей площади сосуда.**

**Вопрос о связи полос с атеросклеротическими бляшками остается открытым, поскольку жировые полосы встречаются в местах, где бляшек обычно не бывает.**

**Кроме того, полосы обнаруживаются у народов, для которых другие атеросклеротические проявления нехарактерны.**

**Однако в венечных артериях локализация жировых полос и атеросклеротических бляшек совпадает, поэтому предполагают, что только часть пятен и полос прогрессирует в бляшки при наличии предрасполагающих к атеросклерозу факторов.**

# Морфогенез А. (продолжение)

## 3. Стадия глубоких липидных изменений.

Вокруг зоны накопления липидов развивается соединительная ткань и происходит формирование фиброзной атеросклеротической бляшки.

Атеросклеротическая бляшка содержит много ГМК и межклеточного вещества. Межклеточное вещество в бляшке синтезируют в основном ГМК.

На этой стадии впервые появляются симптомы А.

Бляшка состоит из 2-х элементов:

- ядро – атерома и
- фиброзная крышка.

# **Стадия глубоких липидных изменений**

## **(продолжение)**

**Ядро - представляет собой липиды в жидком виде, вышедшие из погибших «пенистых» клеток, к которым примешиваются живые и погибшие клетки, что придает содержимому вид кашицы.**

**Крышка – размноженные фибробласты и ГМК.**

**Стимул для раздражения:**

- ростовые и**
- КОС-факторы, выделяемые секреторными макрофагами и ГМК.**

**Фибробласты и ГМК продуцируют коллаген, входящий в состав соединительной ткани крышки.**

# Морфогенез А. (продолжение)

**Бляшки – 2 вида:**

- **нестабильные** (ранимые, или желтые),
- **стабильные** (белые бляшки).

## 1. Нестабильная бляшка

**Имеет:**

- **большое ядро,**
- **тонкую, рыхлую крышку, которая способна легко повреждаться, даже при небольших размерах бляшки и на фоне полного благополучия.**

**Тонкая соединительнотканная оболочка желтых бляшек может быть повреждена как в связи с:**

- **воздействием гемодинамических факторов (перепады давления в сосуде, компрессия и растяжение стенки), так и в результате того, что:**
- **содержащиеся вблизи оболочки макрофаги и тучные клетки вырабатывают протеиназы, которые способны разрушить защитный интерстициальный матрикс.**

# Морфогенез А. (продолжение)

**Клинические проявления А. начинаются сразу с осложнения:**

- чаще всего - расслоение стенки артерий с образованием **аневризмы**, которая у многих больных разрывается и приводит к острейшему артериальному или аортальному кровотечению (→ внезапная смерть);
- **острый коронарный синдром** - нестабильная стенокардия или мелкоочаговый ИМ (при пристеночном тромбозе коронарной артерии), крупноочаговый ИМ (при окклюзирующем тромбозе коронарной артерии);

Эрозия или разрыв соединительнотканной капсулы желтых бляшек происходит у края бляшки возле интактного сегмента коронарной артерии.

Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту содержащихся в бляшке детрита и липидов с тромбоцитами и к немедленному формированию тромба.

Выделение тромбоцитами вазоактивных субстанций может привести к спазму коронарной артерии.

# Морфогенез А. (продолжение)

## 2. Стабильная бляшка

На поздних стадиях развития фиброзные бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную капсулу и содержащие относительно мало липидов и много фиброзной ткани - белые бляшки.

- Имеет:
  - небольшое ядро,
  - прочную соединительнотканную (плотную, выраженную) капсулу (крышку),
- растет медленно, что позволяет успеть развиваться коллатералям.

Клиника А. начинается с минимальных симптомов, заставляющих обратиться к врачу.

Бляшки расположены концентрически, вызывают гемодинамически значимое (на 75% и более) сужение коронарной артерии и, таким образом, являются морфологическим субстратом стабильной стенокардии напряжения.

Возможность разрыва плотной фиброзной капсулы белой бляшки не исключена, однако значительно менее вероятна, чем желтой бляшки.

# Морфогенез А. (продолжение)

## 4. Стадия осложнений А.:

- **образование аневризмы** (сосуда в месте его изъязвления) **с** артериальным **кровотечением** (при разъедании стенки сосуда атероматозной язвой),
- **тромбообразование в области бляшки** (нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту содержащихся в бляшке детрита и липидов с тромбоцитами и к немедленному формированию тромба → острая закупорка артерии тромбом и развитие ИМ),
- эмболия (как тромботическими, так и атероматозными массами),
- **склонность пораженных А. артерий к выделению в избытке констрикторных веществ**, в связи с тем, что развивается дисфункция эндотелия (выделение тромбоцитами вазоактивных субстанций может привести к спазму коронарной артерии),
- **обызвествление (кальциноз) бляшки** (в бляшках содержатся кальций-связывающие белки остеокальцин и остеопонтин и некоторые другие, характерные для костной ткани (в частности, белки - регуляторы морфогенеза кости).

## Стадия осложнений А. (продолжение)

**Осложненные поражения возникают в тех случаях, когда в толще бляшки преобладает распад липидно-белковых комплексов и образуется детрит, напоминающий содержимое ретенционной кисты сальной железы, т. е. атеромы.**

**Поэтому такие изменения называют атероматозными.**

**Прогрессирование атероматозных изменений ведет к деструкции покрышки бляшки, ее изъязвлению (атероматозная язва), кровоизлияниям в толщу бляшки (интрамуральная гематома) и образованию тромботических наложений на месте изъязвления бляшки.**

**С осложненными поражениями связаны острая закупорка артерии тромбом и развитие инфаркта, эмболия как тромботическими, так и атероматозными массами, образование аневризмы сосуда в месте его изъязвления, а также артериальное кровотечение при разъедании стенки сосуда атероматозной язвой.**

**Кальциноз, или атерокальциноз, - завершающая фаза атеросклероза, которая характеризуется отложением в фиброзные бляшки солей кальция, т.е. их обызвествлением. Бляшки приобретают каменистую плотность (петрификация бляшек), стенка сосуда в месте петрификации резко деформируется.**

**Различные виды атеросклеротических изменений нередко сочетаются: в одном и том же сосуде, например в аорте, можно видеть одновременно жировые пятна и полосы, фиброзные бляшки, атероматозные язвы с тромбами и участками атерокальциноза, что свидетельствует о волнообразном течении атеросклероза.**

# Развитие осложнённой бляшки

## (продолжение)

По мере развития бляшки в нее начинают обильно вращать *vasa vasorum* (сосуды сосудов).

Новые сосуды влияют на судьбу бляшки несколькими путями:

- создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов как внутрь бляшки, так и из нее. Кроме того, новые сосуды:
- источник кровоизлияния в бляшку - как и при диабетической ретинопатии, они ломкие и склонны к разрыву.

Возникающее кровоизлияние ведет к тромбозу, появляется тромбин.

Он не только участвует в гемостазе, но и влияет на клетки интимы:

- стимулирует деление ГМК и выработку ими цитокинов, а также
- вызывает синтез эндотелием факторов роста.

В результате кровоизлияний бляшки часто содержат фибрин и гемосидерин.

Атеросклеротические бляшки часто обызвествляются.

В бляшках содержатся кальций-связывающие белки остеокальцин и остеопонтин и некоторые другие белки, характерные для костной ткани (в частности, белки — регуляторы морфогенеза кости).



# Принципы терапии АГ

Great Protein Co., Limited

# Немедикаментозные методы коррекции

- **Отказ от курения.**
- **Модификация образа жизни, включая диету, которая во многих случаях позволяет добиться целевых уровней липидов, а также усиливает эффект гиполипидемических средств и позволяет снизить их дозы.**

**Антиатеросклеротическая диета, например, «средиземноморская»: масло только рапсовое или оливковое, для бутербродов маргарин, обогащенный полиненасыщенными жирными кислотами, из алкоголя - только столовое вино до 150 мл в день, меньше хлеба из муки высших сортов, ни дня без фруктов и овощей, больше оранжевых плодов, больше зелени, больше рыбы, меньше мяса (лучше домашняя птица).**

- **Активный образ жизни - регулярные дозированные физические нагрузки.**
- **Поддержание психологического и физического комфорта.**
- **↓ массы тела.**

# Медикаментозная терапия

**Включает в себя коррекцию:**

- АГ (особенно систолического АД),
- СД,
- метаболического синдрома.

**Наиболее значимым является нормализация липидного спектра.**

**Препараты, применяемые с этой целью, разделяются на четыре основных группы:**

**I - препятствующие всасыванию ХС (например, гуарем).**

**II - снижающие синтез ХС и ТГ в печени и уменьшающие их концентрацию в плазме крови (например, симвор, крестор, липостабил форте).**

**III - повышающие катаболизм и выведение атерогенных липидов и ЛП**

**IV – дополнительные (например, антиоксиданты).**

# Медикаментозная терапия (продолжение)

**Основным принципом медикаментозного лечения дислипидемии является определение и учет абсолютного риска коронарных осложнений, имеющегося у пациента.**

**Положительное влияние гиполипидемических препаратов в ранние периоды их применения связано в первую очередь с тем, что ↓ уровня ХСЛПНП в крови ведет к:**

- **улучшению функции эндотелия и**
- **диффузии кислорода через капиллярную стенку.**
- **↓ числа адгезивных молекул,**
- **нормализации свертывающей системы крови,**
- **восстановлению подавленного при гиперхолестеринемии образования NO (при гиперхолестеринемии подавляется образование NO и извращается ответная реакция артерий на действие таких вазодилататоров, как ацетилхолин) и способности артерий к дилатации при воздействии БАВ.**

**Естественно, что за 1,5-2 месяца лечения гиполипидемическими средствами атеросклеротические бляшки не могут уменьшиться в размерах.**

**Опыт применения различных гиполипидемических препаратов показывает, что во многих случаях благоприятный эффект лечения пациентов наблюдается уже в первые недели, когда еще не может быть речи о регрессии атеросклеротических поражений.**

# Медикаментозная терапия (продолжение)

Препаратами выбора у больных с гиперхолестеринемией и умеренной гипертриглицеридемией являются статины.



При выраженной гипертриглицеридемии (более 5,6 ммоль/л, или 500 мг/дл) в первую очередь показано лечение фибратами или никотиновой кислотой.

В связи с тем значением, которое в настоящее время придают ранним (желтым) бляшкам в генезе острого коронарного синдрома, предупреждение их образования рассматривается как основная цель гиполипидемической терапии при первичной и особенно при вторичной профилактике ИБС.

Терапия статинами способна стабилизировать атеросклеротическую бляшку, то есть укрепить ее капсулу и уменьшить вероятность разрыва.

# Принципы терапии (продолжение)

**Функциональный класс стенокардии прежде всего зависит от склонности артерий к спазму, от исходного тонуса сосудов, который в первую очередь определяется оксигенацией гладкомышечных клеток.**

**Зависимость между концентрацией липидов крови и оксигенацией эндотелия сосудистой стенки доказана целым рядом исследований.**

## **Антиоксиданты:**

- **ингибируют модификацию ЛПНП,**
- **↓ их поступление в артериальную стенку,**
- **защищают ЛПНП от интенсивного захвата макрофагами, уменьшая таким образом**
  - **образование пенистых клеток,**
  - **повреждение эндотелия и**
  - **возможность инфильтрации интимы липидами;**
- **оказывают положительное влияние на тонус-регулирующую функцию эндотелия (свободные перекисные радикалы инактивируют NO-синтетазу).**

# Принципы терапии (продолжение)

- 1. Наиболее известный антиоксидант - витамин Е -  $\alpha$ -токоферол (в дозе 400-800-1000 МЕ в день (100 МЕ соответствует 100 мг токоферола) ↓ чувствительность ЛПНП к окислению и защищает от развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза - ИБС.**
  - 2. В больших дозах (1 г в день) антиоксидантным действием обладает и аскорбиновая кислота - витамин С – также значительно ↓ чувствительность ЛПНП к окислению.**
- Одновременное длительное использование витаминов С и Е в профилактических целях снижает риск смерти от ИБС на 53%.**
- 3.  $\beta$ -каротин - провитамин А - ингибирует окисление ЛПНП (рассматривается как одно из средств профилактики А.).**