

Атеросклероз

Атеросклероз (от греч. ἄθερος, «мякина, каша» и σκληρός, «твёрдый, плотный») — хроническое облитерирующее заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, сопровождающееся нарушением липидного обмена и отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интиме сосудов в виде атероматозных бляшек.

Липиды, их функции

1. Липиды - органические вещества, характерные для живых организмов, нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях и друг в друге.
2. Липиды делятся по степени гидрофобности от полярных (фосфолипиды и гликолипиды) до абсолютно гидрофобных (триглицериды и эфиры холестерина).
3. Липиды играют важную роль в организме человека, выполняют следующие функции:
 - Пластическая - входят в состав клеточных мембран (фосфолипиды, гликолипиды и холестерин).
 - Энергетическая – являются энергетическим резервом организма.
 - Защитная - жировая ткань защищает органы от механических повреждений.
 - Терморегуляторная – препятствуют переохлаждению организма.
 - Некоторые витамины и гормоны по своей химической структуре относятся к жирам.

Формы существования липидов в организме человека

- **Жировые включения, которых больше всего в адипоцитах. Это форма существования триглицеридов.**
- **Биомембраны. Они не содержат триглицеридов, зато в них присутствуют фосфолипиды, гликолипиды и холестерин.**
- **Лipopротейны. Могут включать в себя липиды всех классов.**

Холестерин

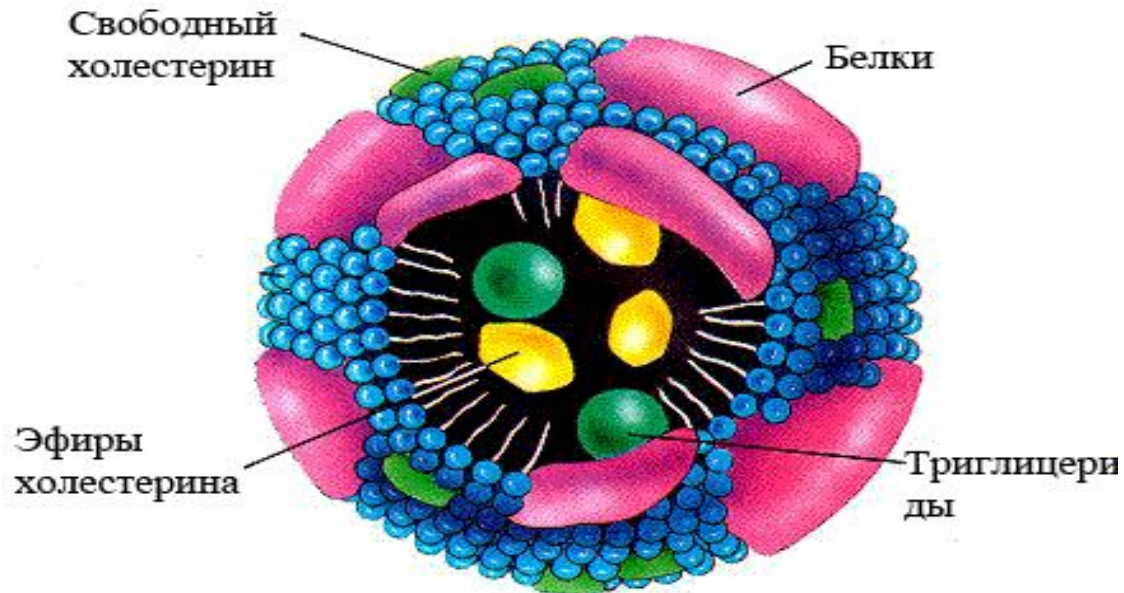
- Сложное органическое соединение липидной природы, представляют собой сложную органическую молекулу имеющую в своей основе циклический углеродный скелет.
- Занимает промежуточное положение между полярными и абсолютно гидрофобными липидами.
- Входит в состав биомембран.
- В крови холестерин может находиться в двух состояниях: свободном и связанном. Связанный холестерин входит в состав различных липопротеинов.
- Существует так называемый **альфа-холестерин** (полезный холестерин), входящий в состав липопротеинов высокой плотности. Он осуществляет транспорт холестерина от клеток различных органов в печень, где холестерин переводится в жирные кислоты и выводится из организма. Снижение концентрации альфа-холестерина связывают с повышенным риском развития атеросклероза и, наоборот, повышенный уровень альфа-холестерина расценивают как антиатерогенный фактор.

Триглицериды

- **Сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.**
- **Относятся, как и эфиры холестерина, к абсолютно гидрофобным липидам.**
- **Входят в состав липопротеинов крови.**
- **Выполняют функцию терморегуляции, защитную и энергетическую функции.**

Лipopротейны, их роль в организме

- Это сферические частицы, в которых можно выделить **гидрофобную сердцевину**, состоящую из триглицеридов и эфиров холестерина, и **амфифильную оболочку**, в составе которой – фосфолипиды, гликолипиды и белки.
- Белки оболочки (**апобелки**) - стабилизируют жировые комплексы и позволяют им растворяться в плазме крови.
- Основная роль липопротеинов – транспорт липидов, поэтому обнаружить их можно в биологических жидкостях.
- Исходя из молекулярной массы, химического состава и плотности, выделяем несколько классов липопротеинов.



Виды липопротеинов

- **Хиломикроны (ХМ)** - образуются в клетках кишечника, их функция: перенос экзогенного жира из кишечника в ткани (в основном - в жировую ткань), а также - транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень.
- **Липопротеины Очень Низкой Плотности (ЛОНП)** - образуются в печени, их роль: транспорт эндогенного жира, синтезированного в печени из углеводов, в жировую ткань.
- **Липопротеины Низкой Плотности (ЛНП)** - образуются в кровеносном русле из ЛОНП через стадию образования **Липопротеинов Промежуточной Плотности (ЛПП)**. Их роль: транспорт эндогенного холестерина в ткани.
- **Липопротеины Высокой Плотности (ЛВП)** - образуются в печени, основная роль - транспорт холестерина из тканей в печень, то есть удаление холестерина из тканей, а дальше холестерин выводится с желчью.

Этиология атеросклероза

На данный момент единой теории возникновения данного заболевания нет.

Выдвигаются следующие варианты, а также их сочетания:

- **теория липопротеидной инфильтрации** — первично накопление липопротеидов в сосудистой стенке, Повышение общего уровня холестерина крови, повышение уровня ЛНП, снижение уровня ЛВП,
- **теория дисфункции эндотелия** — первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов,
- **аутоиммунная** — первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки,
- **моноклональная** — первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток,
- **вирусная** — первично вирусное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.),
- **перекисная** — первично нарушение антиоксидантной системы,
- **генетическая** — первичен наследственный дефект сосудистой стенки,
- **хламидиозная** — первичное поражение сосудистой стенки хламидиями, в основном, *Chlamydia pneumoniae*.
- **Гормональная** — возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов приводит к повышенному синтезу строительного материала для гормонов-холестерина.

Соотношение иммунного воспаления и репарации в регуляции стабильности АС бляшки.



Факторы риска развития атеросклероза

- **курение** (наиболее опасный фактор);
- **гиперлиппротеинемия**(общий холестерин > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л, ЛП(а) > 50 мг/дл);
- **артериальная гипертензия**(систолическое АД > 140 мм рт.ст. диастолическое АД > 90 мм рт.ст.);
- **сахарный диабет;**
- **ожирение;**
- **малоподвижный образ жизни;**
- **эмоциональное перенапряжение;**
- **употребление больших количеств алкоголя** (умеренное употребление, напротив, снижает риск заболевания);
- **неправильное питание;**
- **наследственная предрасположенность;**
- **постменопауза;**
- **гиперфибриногенемия;**
- **гомоцистеинурия.**

Источники образования холестерина.

Эндогенная продукция ХС
(ЛОНП, ЛПП, ЛНП)

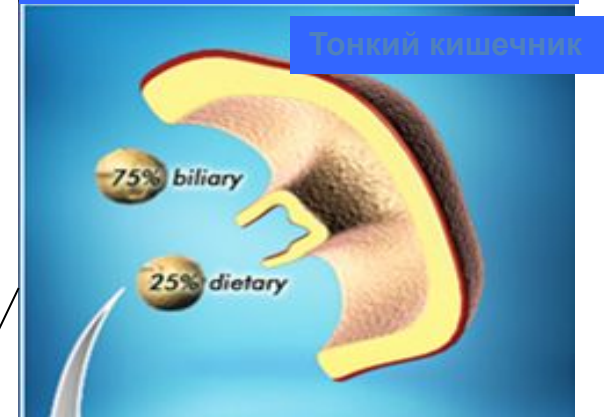


Эндогенный ХС

Периферические
ткани – 90 %
Печень – 10 %

2/3

Экзогенный ХС
(ХМ, Тг, стеролы)



Экзогенный ХС

Желчь – 75%
Пища – 25%

1/3

Кровеносный сосуд



ОХС=6 ммоль/л

Патогенез (атерогенез)

Развитие атеросклеротического поражения — это совокупность процессов поступления в интиму и выхода из нее липопротеидов и лейкоцитов, пролиферации и гибели клеток, образования и перестройки межклеточного вещества, а также разрастания сосудов и обызвествления.

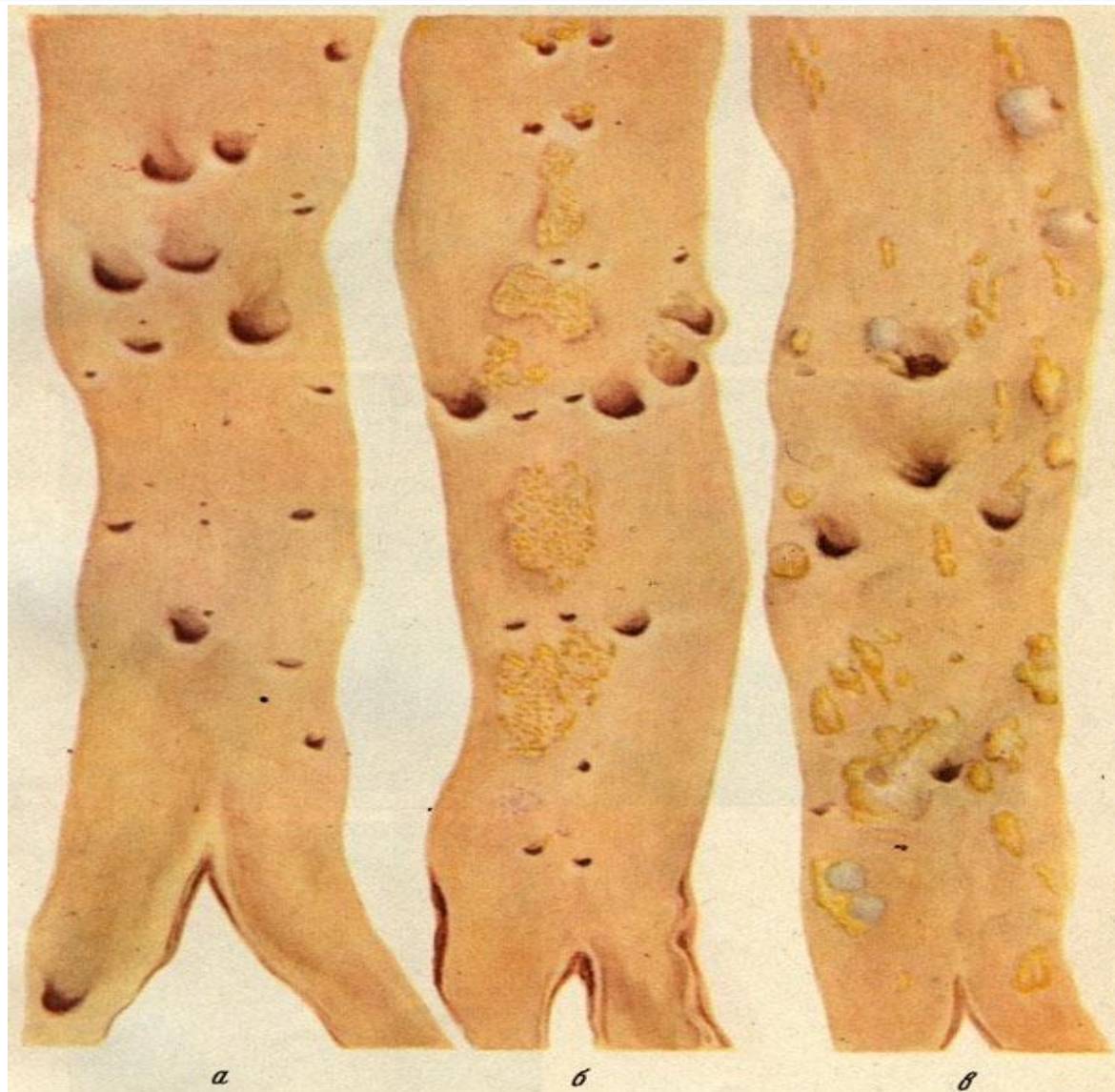
Атерогенез происходит в несколько стадий:

- 1. Стадия образования липидных пятен;**
- 2. Стадия образования атеросклеротической бляшки;**
- 3. Стадия образования фиброзной бляшки;**
- 4. Образование осложненной бляшки.**

Стадия липидных пятен

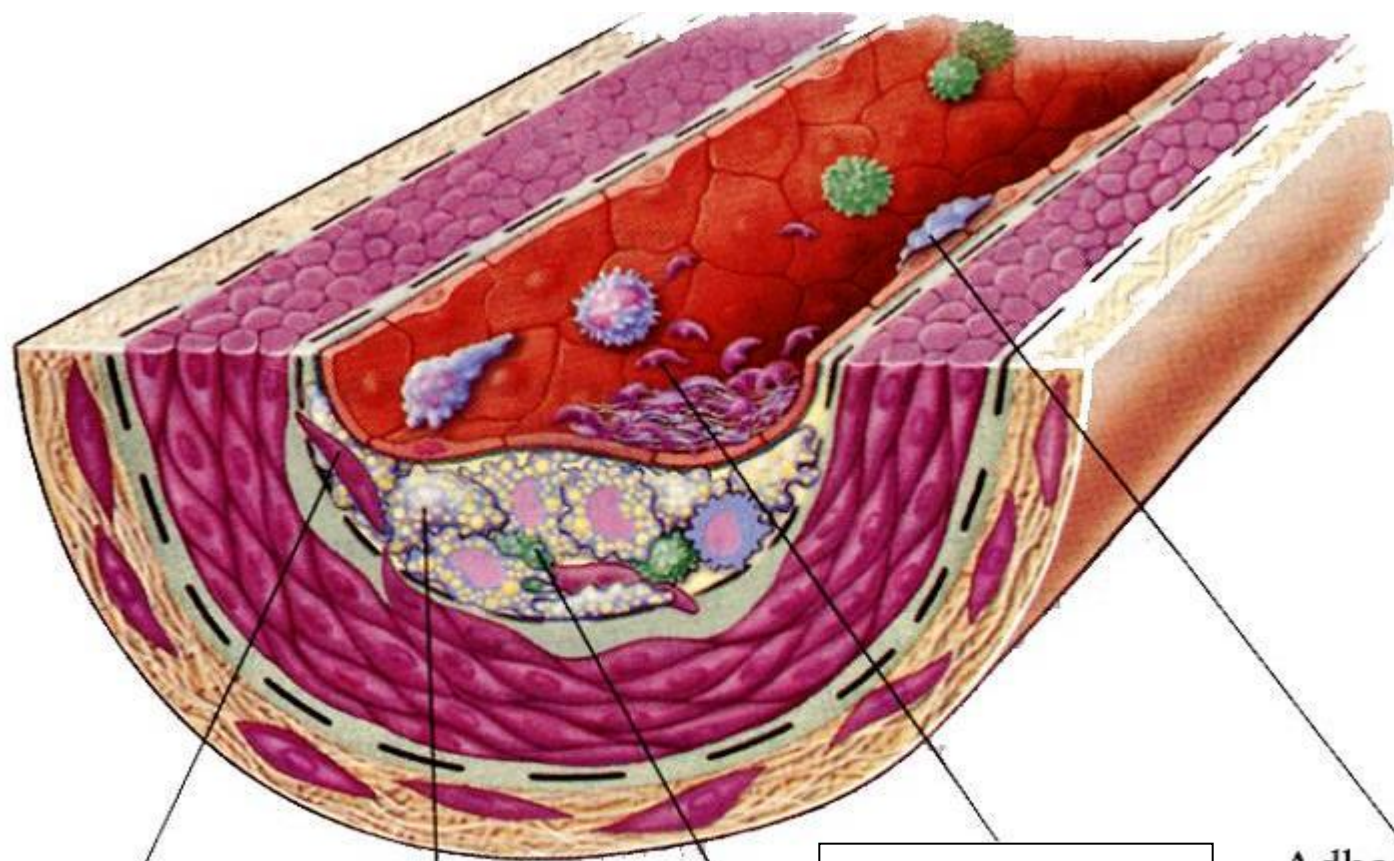
- Это начальная стадия развития атеросклероза, в начале которой происходит накопление и модификация липопротеидов.
- Атерогенными свойствами обладают только ЛПНП и ЛПОНП. Изначально они накапливаются в интима преимущественно за счет связывания с протеогликанами.
- В местах образования липидных пятен большую роль играет преобладание гепарансульфатов над двумя другими гликозаминогликанами - кератансульфатами и хондроитинсульфатами.
- В интима липопротеиды, особенно связанные с протеогликанами, вступают в реакции окисления и неферментативного гликозилирования.
- Образуется смесь окисленных ЛПНП, окисляются и липиды, и апопротеины.
- В результате происходит отложение липопротеидов в интима - липидные пятна.
- Стойкая гипергликемия при сахарном диабете способствует неферментативному гликозилированию апопротеинов и собственных белков интимы, что тоже нарушает их функции и ускоряет атерогенез.

Стадия липидных пятен



Стадия образования атеросклеротической бляшки

- На эндотелии расположены молекулы адгезии (VCAM-1 и ICAM-1 и P-селектины), которые обеспечивают миграцию лейкоцитов, в основном моноцитов и лимфоцитов, к образующимся липидным пятнам.
- Синтез молекул адгезии могут увеличивать цитокины: ИЛ-1 и ФНО α усиливают синтез VCAM-1 и ICAM-1. В свою очередь, выброс цитокинов клетками сосудистой стенки стимулируется модифицированными липопротеидами. Образуется порочный круг.
- В неизмененных участках артерии кровь течет ламинарно, что снижает экспрессию на поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии. Также ламинарный кровоток способствует образованию в эндотелии окиси азота NO, которая в низкой концентрации, поддерживаемой эндотелием, обладает противовоспалительной активностью, снижая синтез VCAM-1. В местах ветвления ламинарный ток часто нарушен, именно там обычно возникают атеросклеротические бляшки.
- После адгезии лейкоциты проходят через эндотелий и попадают в интиму. Окисленные ЛПНП способствуют хемотаксису лейкоцитов, то есть могут непосредственно усиливать миграцию.
- Моноциты в интиме становятся макрофагами, из которых за счет опосредованного рецепторами эндоцитоза липопротеидов возникают заполненные липидами ксантомные (пенистые) клетки. Считается, что эндоцитоз происходит посредством скэвенджер-рецепторов макрофагов (связывающих модифицированные липопротеиды) и других рецепторов для окисленных ЛПНП и ЛПОНП.
- Некоторые ксантомные клетки, поглотившие липопротеиды из межклеточного вещества, покидают стенку артерии, препятствуя тем самым накоплению в ней липидов. Если же поступление липопротеидов в интиму преобладает над их



Гладкомышечная миграция

Формирование пенистых клеток

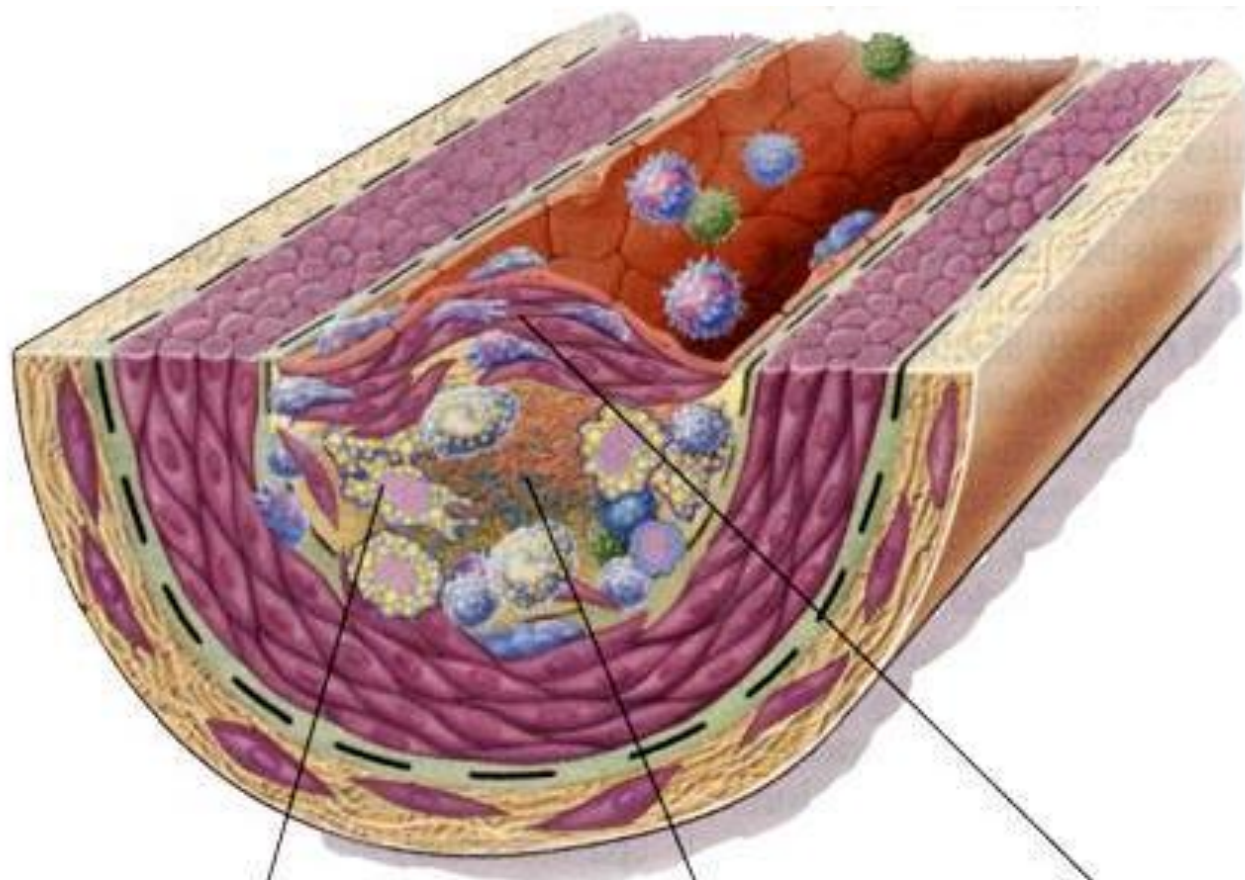
Активация Т-кл.

Адгезия и агрегация тромбоцитов

Adhesion and aggregation of leukocytes

Стадия образования фиброзной бляшки

- В растущей бляшке некоторые ксантомные клетки подвергаются апоптозу или некрозу, в центре бляшки образуется полость, заполненная богатыми липидами массами.
- Под влиянием модифицированных липопротеидов и других веществ макрофаги и клетки эндотелия выделяют цитокины и факторы роста. Они вызывают миграцию в липидное пятно гладкомышечных клеток, их пролиферацию и синтез межклеточного вещества. Так, тромбоцитарный фактор роста стимулирует миграцию гладкомышечных клеток из меди и интимы, а образуемые локально факторы роста вызывают деление как собственных гладкомышечных клеток интимы, так и клеток, пришедших из меди.
- Кроме паракринной происходит и аутокринная регуляция гладкомышечных клеток. В результате происходящих с ними изменений ускоряется переход липидного пятна в бляшку, содержащую много гладкомышечных клеток и межклеточного вещества. Как и макрофаги, эти клетки могут вступать в апоптоз под действием цитокинов.
- Разложение массы отложившихся в стенке артерии жиров и прорастания в стенке соединительной ткани приводит к образованию так называемой фиброзной бляшки.
- Поверхность бляшки поднимается над внутренней поверхностью сосуда и потому вызывает сужение просвета сосуда и некоторое нарушение циркуляции крови.



Накопление МФ

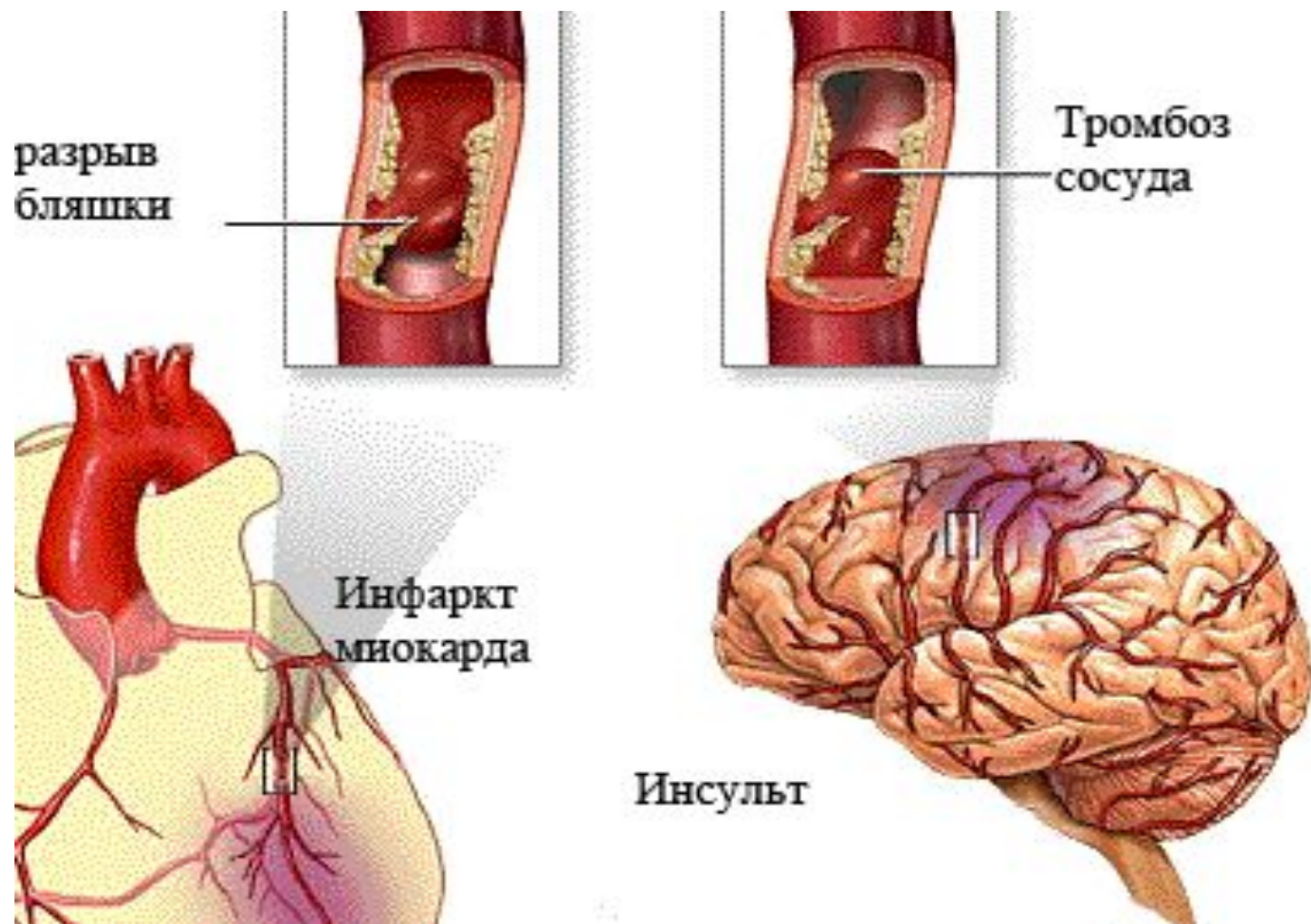
**Некроз
в центре**

**Фиброзная
покрышка**

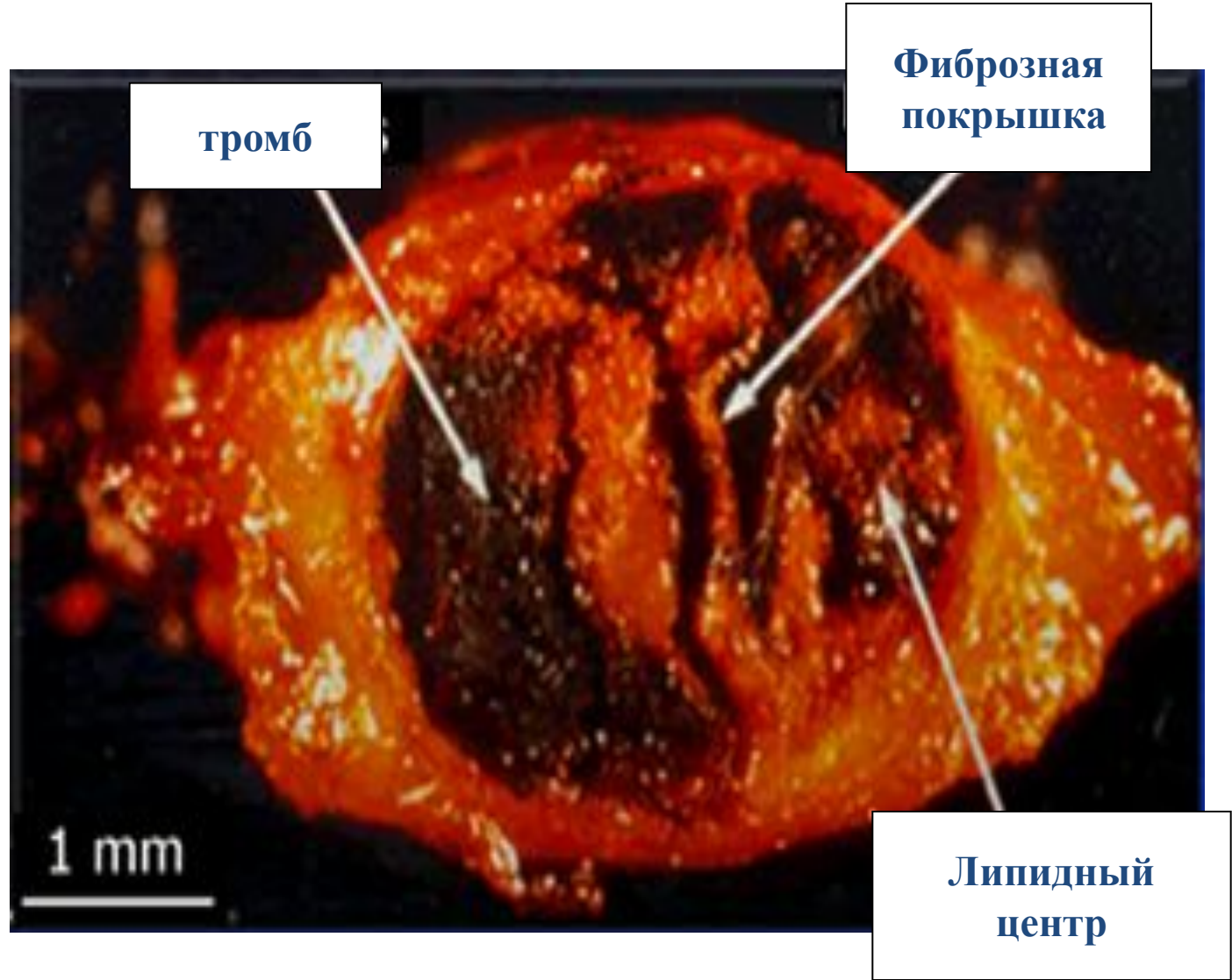
Развитие осложненной бляшки

- На этой стадии важная роль принадлежит изменениям в свертывающей системе крови. В эндотелии возникают микроскопические разрывы, происходит адгезия тромбоцитов, образуются мелкие тромбоцитарные тромбы. Активированные тромбоциты выделяют вещества, ускоряющие фиброз (серотонин), и обычно эти тромбы растворяются, а целостность эндотелия восстанавливается.
- По мере развития бляшки в нее начинают обильно вращать **vasa vasorum**:
 - 1) Они создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов как внутрь бляшки, так и из нее. Может произойти **разрыв бляшки**. Высвобождение распавшихся тканей в просвет сосуда может привести к закупорке сосудов сердца, головного мозга, почек попавшими в кровоток частицами разрушенной стенки артерии, которые разносятся с током крови по всему организму и закупоривают сосуды диаметра соответствующего их размерам.
 - 2) Новые сосуды - источник кровоизлияния в бляшку: они ломкие и склонны к разрыву. Возникающее кровоизлияние ведет к **образованию тромба** из оседающих на место разрыва клеток крови и фибрина. Образующийся тромб может полностью перекрыть просвет сосуда и нарушить кровообращение на участке артерии расположенном дальше тромба и может быть причиной возникновения инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, гангрены нижней конечности (осложнения атеросклероза).
 - 3) **Кровоизлияние в основание фиброзной бляшки** - из-за разрушения мелкого кровеносного сосуда проходящего в стенке крупной артерии в основании атеросклеротической бляшки. При этом вся поверхность бляшки выпячивается внутрь сосуда – возникает резкое нарушение циркуляции крови по сосуду.
 - 4) **Обызвествление бляшки** – в них содержатся кальцийсвязывающие белки остеокальцин и остеопонтин и некоторые другие белки, характерные для костной ткани.

Разрыв бляшки и тромбоз сосудов



Разрыв АС бляшки с тромбозом.



Клинические формы атеросклероза

Атеросклероз артерий определенной области проявляется довольно специфичными симптомами, поэтому выделено несколько форм атеросклероза:

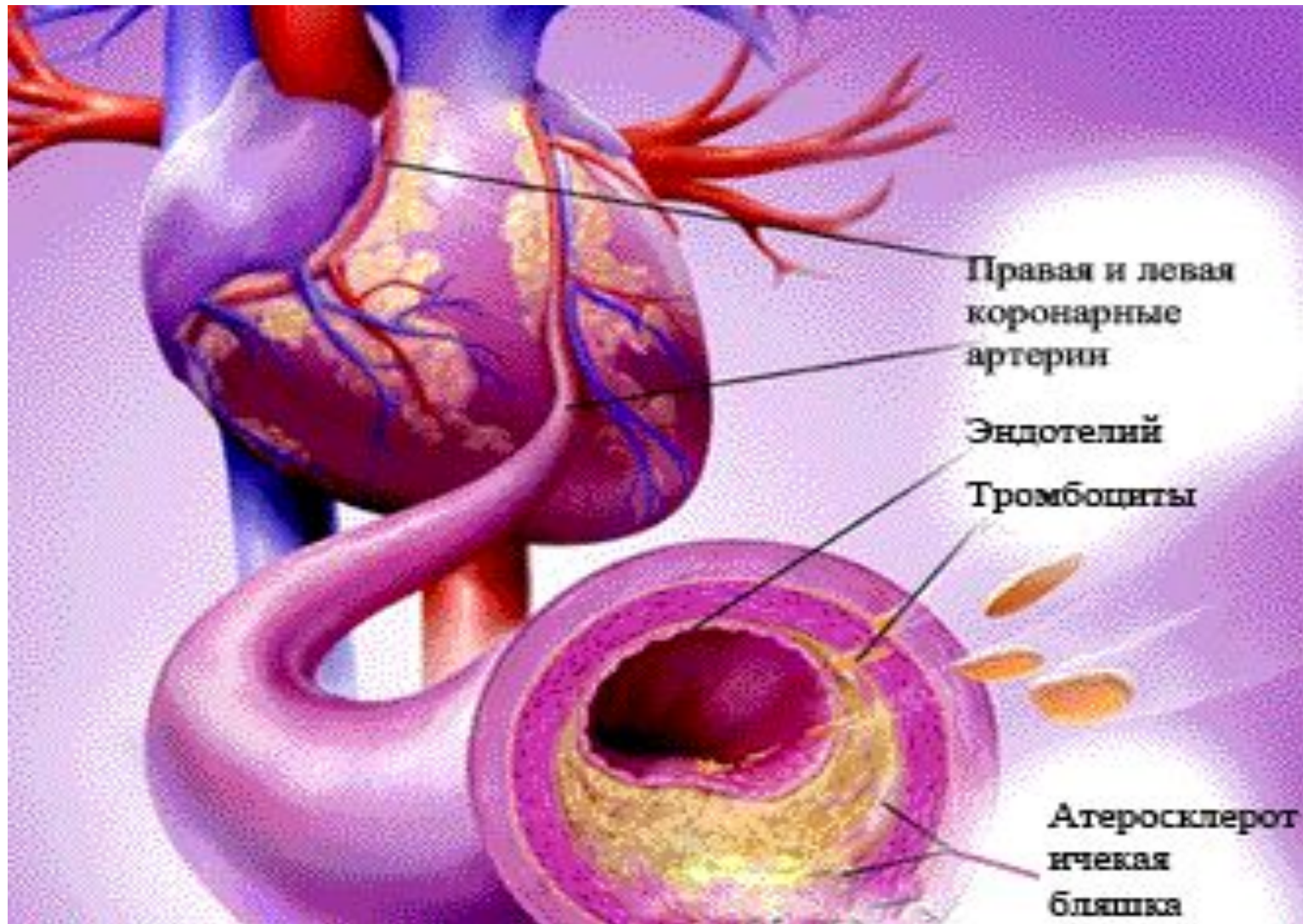
- **атеросклероз венечных артерий сердца;**
- **атеросклероз аорты;**
- **атеросклероз сосудов головного мозга;**
- **атеросклероз сосудов нижних конечностей;**
- **атеросклероз почечных артерий;**
- **атеросклероз брыжеечных артерий.**

Ввиду того, что **атеросклероз - глобальное заболевание артерий человеческого организма у одного и того же человека одновременно могут поражаться несколько артерий. В таком случае будут присутствовать множество симптомов относящихся к нарушению циркуляции крови в различных органах и частях тела.**

Атеросклероз венечных артерий сердца

- **Атеросклероз венечных артерий сердца – это основная причина ишемической болезни сердца, возникающей из-за нарушения снабжения кровью сердечной мышцы.**
- **характеризуется образованием в стенках артерий плотных бляшек, которые со временем разрушают и деформируют стенку артерии и сужают ее просвет. Степень сужения просвета артерии и нарушения циркуляции крови определяют выраженность симптомов атеросклероза коронарных артерий.**
- **Проявления атеросклероза венечных артерий сердца – это ишемическая болезнь сердца и стенокардия, а его осложнения – инфаркт миокарда и кардиосклероз.**
- **В сосудах сердца окклюзия наиболее часто возникает в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.**

Вид стенки левой коронарной артерии при ее атеросклеротическом поражении



Симптомы атеросклероза коронарных артерий сердца

Основные симптомы атеросклероза коронарных артерий сердца это приступы стенокардии, которые характеризуются:

- Давящей или жгучей болью в груди, которая отдает в спину и в левое плечо и возникает при физических нагрузках, стрессе;**
- Одышкой – чувство нехватки воздуха обычно сопровождает болевой приступ. Иногда во время приступа больной вынужден принять сидячее положение, так как в положении лежа он задыхается;**
- В некоторых случаях приступы стенокардии сопровождаются головокружениями, тошнотой, рвотой, головной болью.**

Осложнения атеросклероза коронарных артерий

1. Инфаркт миокарда:

- выраженные боли в груди, напоминающие боли при стенокардии, которые не купируются препаратами нитроглицерина;
- выраженная одышка;
- возможна потеря сознания;
- резкое установление сердечной недостаточности.

2. Кардиосклероз:

- постепенное установление сердечной недостаточности с ограничением физической активности;
- появление отеков;
- одышка.

Атеросклероз аорты

1. Заболевание может поражать аорту как на всей ее протяженности, так и в отдельных участках.
2. Симптомы атеросклероза аорты зависят от локализации болезни и от выраженности изменений стенок аорты. Принято выделять 2 варианта атеросклероза аорты:
 - 1) **Атеросклероз грудного отдела аорты:**
 - Развивается гораздо раньше других форм атеросклероза, однако долгое время не проявляется никакими симптомами. Первые симптомы атеросклероза аорты появляются в возрасте 60-70 лет.
 - Часто сочетается с атеросклерозом венечных артерий сердца и атеросклерозом сосудов головного мозга.
 - 2) **Атеросклероз брюшного отдела аорты:**
 - Регистрируется в более чем половине всех случаев атеросклероза.
 - Так же как и атеросклероз грудного отдела аорты, может долгое время развиваться бессимптомно.
 - Является причиной абдоминальной ишемической болезни, для которой характерно нарушение кровоснабжения органов брюшной полости из-за атеросклеротического поражения сосудов их питающих.

Симптомы атеросклероза грудного отдела аорты

Первые симптомы атеросклероза аорты появляются в возрасте 60-70 лет когда разрушение стенок аорты уже достигло значительных масштабов.

- периодически возникающие жгучие боли в груди (аорталгии);**
- повышение систолического артериального давления;**
- головокружения;**
- затруднение глотания;**

менее специфичные симптомы:

- слишком раннее старение и появление седых волос;**
- обильный рост волос в ушных раковинах;**
- появление светлой полосы по наружному краю радужной оболочки глаз;**

Признаки атеросклероза грудного отдела аорты

Признаки, выявляемые при сборе анамнеза и обследовании больного:

- **Постепенно нарастающая, преимущественно систолическая, артериальная гипертензия;**
- **короткий систолический шум и акцент II тона в V точке и над аортой, над ее бифуркацией и подвздошными артериями;**
- **признаки умеренной гипертрофии левого желудочка сердца на ЭКГ при отсутствии диастолической гипертензии в анамнезе;**
- **повышение скорости распространения пульсовой волны на тахоосциллограмме;**
- **линейные кальцинаты в стенках дуги и брюшного отдела аорты на рентгенограммах (в боковой проекции) - наиболее доказательный, хотя и поздний диагностический признак.**

Осложнения атеросклероза грудного отдела аорты

1. Расслаивающая гематома аорты:

- проявляется приступом продолжительной, мучительной боли в шейно-грудной области;
- возможен коллапс;
- возникают симптомы острой кровопотери;
- характерно отсутствие на ЭКГ признаков инфаркта миокарда.
- Субинтимальная гематома стенки аорты нередко обтурирует устья ее ветвей, вызывая - в зависимости от локализации разрыва интимы - симптомы либо ишемического инсульта, либо асимметрию полноты пульса и уровня АД на руках.

2. Аневризма аорты:

- проявляется грубым систолическим шумом на аорте;
- дисфагия;
- охриплость голоса (сдавление возвратного нерва с парезом голосовой складки гортани);
- пальпаторно ощутимое, синхронное пульсу подергивание щитовидных хрящей вниз;
- распознается при многоосевой рентгенографии.

Оба осложнения являются состояниями, непосредственно угрожающими жизни пациента, так как чреваты внезапным разрывом стенки аорты со смертельным кровотечением в грудную (чаще плевральную) полость.

Симптомы атеросклероза брюшного отдела аорты

1. **Нарушения пищеварения:**

- снижение аппетита;
- чередование поносов и запоров;
- вздутие живота.

2. **Боли в животе:**

- возникающие после приема пищи, приступообразного характера;
- обычно не выраженные, ноющие, без точной локализации;
- самостоятельно проходят спустя 2-3 часа после возникновения.

3. **Потеря веса** - носит прогрессивный характер и является следствием стойкого нарушения процесса пищеварения.

Признаки атеросклероза брюшного отдела аорты

- диспепсические расстройства в анамнезе;
- систолический шум над брюшным отделом аорты;
- тимпанический перкуторный звук при обследовании живота;
- выявление удлинения и расширения тени аорты или/и расширения аортального окна при рентгенологическом исследовании;
- возможно определение наличия бляшек в сосудах данной области при УЗИ;
- обнаружение нарушений циркуляции крови в данном отделе и в органах брюшной полости при ангиографии.

Осложнения атеросклероза брюшного отдела аорты, непосредственно угрожающие жизни пациента

1. **Расслаивающая гематома аорты:**

- приступ продолжительной, мучительной боли в брюшной полости (чаще сзади);
- возможен коллапс;
- симптомы острой кровопотери;
- резкая артериальная гипертензия (нефрогенная) или окклюзия подвздошных артерий

2. **Аневризма аорты брюшного отдела аорты:**

- распознается при глубокой пальпации;
- иногда возможно обнаружить рентгенологически;
- течение чаще малосимптомное.

Оба осложнения являются состояниями, непосредственно угрожающими жизни пациента, так как чреваты внезапным разрывом стенки аорты со смертельным кровотечением в забрюшинное пространство, реже – в 12-типерстную кишку.

3. **Тромбоз висцеральных артерий:**

- Тромбоз артерий кишечника приводит к некрозу петель кишечника и перитониту.
- Проявляется сильными болями, не купирующимися анальгетиками и спазмолитиками.
- К болям быстро присоединяется резкое ухудшение общего состояния больного.

Возникновение подобных симптомов у больных с абдоминальной ишемической болезнью должно послужить причиной срочного обращения к врачу. Без оказания медицинской помощи тромбоз висцеральных артерий обязательно приводит к перитониту и смерти больного.

Другие осложнения атеросклероза брюшного отдела аорты

4. **Артериальная гипертензия и почечная недостаточность:**
 - характерные признаки атеросклероза брюшной аорты и почечных артерий.
 - Артериальная гипертензия в данном случае развивается из-за нарушения кровоснабжения почек и активации РААС.
 - Почечная недостаточность возникает по причине развития нефросклероза на фоне ишемии органа из-за недостатка кровоснабжения.
5. **Синдром Лериша:**
 - тромбоз области бифуркации с острым нарушением кровоснабжения нижних конечностей;
 - Причиной, чаще всего, является стенозирующий атеросклероз брюшного отдела аорты, в особенности терминальной его части.
 - Острая боль;
 - нарушение чувствительности и движения в обеих ногах;
 - побледнение кожных покровов;
 - возможно возникновение гангрены.

Атеросклероз сосудов ГОЛОВНОГО МОЗГА

- Кровоснабжение головного мозга осуществляется сложной системой кровеносных сосудов.
- К головному мозгу кровь поступает по 4 крупным артериям: две сонные артерии (внутричерепные) и две позвоночные артерии (внечерепные артерии).
- Атеросклероз может поражать как внутричерепные, непосредственно питающие ткани мозга, так и внечерепные сосуды, снабжающие головной мозг кровью и обеспечивающие его работу.
- Выраженность симптомов атеросклероза сосудов головного мозга зависит от степени поражения сосудов питающих мозг. На фоне атеросклероза сосудов головного мозга наблюдается постепенное ухудшение деятельности центральной нервной системы.
- Атеросклероз внутричерепных артерий является фактором повышенного риска развития инсульта, а также появления некоторых психических нарушений.
- Первые симптомы атеросклероза сосудов головного мозга обычно появляются в возрасте 60-65 лет и интерпретируются как признаки старения

Симптомы атеросклероза сосудов ГОЛОВНОГО МОЗГА

При данной патологии, целесообразно рассматривать не отдельные симптомы, а группы симптомов, отражающие течение заболевания:

- **Эпизоды «ишемической атаки»** - начальные симптомы атеросклеротического поражения сосудов головного мозга. Проявляются более или менее стабильной неврологической симптоматикой:
- нарушения чувствительности (потеря чувствительности или ее снижение в половине тела);
- нарушения движения (парезы и параличи);
- нарушения речи, зрения, слуха.

Эти симптомы недолговременны и проходят через некоторое время.

2. **Расстройства высшей нервной деятельности:**

- снижение памяти и интеллектуальных способностей;
- нарушения сна;
- изменения характера (больной становится капризным, придирчивым);
- возможно развитие депрессии.

3. **Инсульт** - омертвление участка тканей головного мозга. Развитие инсульта происходит на фоне выраженного атеросклероза сосудов головного мозга, то есть развивающегося уже длительное время. Всегда проявляется стойкой симптоматикой:

- потеря чувствительности, как правило, половины тела;
- потеря речи;
- паралич той же половины тела;
- возможен паралич глотания.

Особенности диагностики атеросклероза сосудов ГОЛОВНОГО МОЗГА

- В настоящее время главной целью диагностики этого заболевания при данной его локализации стало его выявление на как можно более ранних стадиях, чтобы предотвратить развитие инсультов, которые приводят к тяжелой инвалидизации пациента, а часто и к летальному исходу, и пока не имеют эффективной методики терапии.
- Необходимо с большим вниманием относиться к пожилым пациентам. Такие симптомы, как расстройства сна, снижение памяти или слуха у людей 60-70 лет не являются специфичными, особенно для людей данной возрастной группы, но требуют пристального внимания. Ведь они могут послужить сигналом близким или врачу к проведению дополнительного обследования, что может привести к своевременному принятию мер и предотвращению инсульта в будущем.
- Довольно долго может протекать без каких-либо проявлений, но современные методы обследования позволяют выявлять это заболевание еще на ранних стадиях — для этого разработан **метод ультразвуковой доплерографии**, опять же для профилактики инсультов.
- **Метод коронарографии** — специальным образом выполненные рентгеновские снимки, которые позволяют определить точное местоположение атеросклеротических бляшек и степень сужения просвета.

Дифференциальная диагностика атеросклероза сосудов головного мозга

Дифференциальную диагностику стоит проводить с заболеваниями, при которых также происходит нарушение мозгового кровообращения, что дает похожую симптоматику. Например:

- При гипертонической энцефалопатии - нарушении мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии.
- При остеохондрозе шейного отдела позвоночника и ДДЗП происходит нарушение мозгового кровообращения из-за сдавливания позвоночных артерий.
- и др.

Дифференцировать атеросклероз помогут следующие исследования:

- исследование липидного спектра (применимо при атеросклерозе любой локализации);
- ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга позволит увидеть изменения в стенках сосудов даже на ранних сроках;
- метод коронарографии.

Осложнения атеросклероза сосудов ГОЛОВНОГО МОЗГА

При отсутствии лечения длительно текущий атеросклероз головного мозга может привести к установлению слабоумия (старческой деменции) – тяжелого и необратимого снижения высших функций головного мозга.

Атеросклероз сосудов нижних конечностей

- Как и другие формы атеросклероза, атеросклероз сосудов ног долгое время развивается бессимптомно и проявляется только при наличии значительных нарушений циркуляции крови по сосудам.
- Среди артерий нижних конечностей чаще всего атеросклерозом поражаются бедренные артерии (проходят в области бедра), подколенные артерии (проходят в области подколенной ямки) и большеберцовые артерии.
- Атеросклероз сосудов нижних конечностей часто называют «облитерирующим атеросклерозом». Термин «облитерирующий» применяется для описания болезней кровеносных сосудов, протекающих с постепенным сужением просвета артерий и последующими нарушениями циркуляции крови.
- При атеросклерозе облитерация просвета сосудов происходит из-за увеличения размеров и объема атеросклеротической бляшки, а также из-за тромбоза или кровоизлияния в основание бляшки, что может быть при любой клинической форме атеросклероза, то есть данный термин применим к атеросклерозу любой локализации. Его употребление, в основном, при данной клинической форме обусловлено тем, что именно в сосудах нижних конечностей облитерация развивается чаще всего и очень быстро, это является особенностью развития данной патологии.
- Вследствие быстро прогрессирующей облитерации сосудов нижних конечностей при их атеросклеротическом поражении развивается артериальная недостаточность. Этот признак специфичен для данной

Артериальная недостаточность при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей

- 1. развивается вследствие быстро прогрессирующей облитерации сосудов нижних конечностей;**
- 2. вызывает нарушение кровоснабжения мышц, что, в свою очередь, является причиной недостаточного поступления кислорода в работающие мышцы, что проявляется симптомом «перемежающейся хромоты» (см.след.слайд);**
- 3. является причиной трофических нарушений, которые проявляются в:**
 - выпадении волос;**
 - утончении и бледности кожи;**
 - ломкости и деформации ногтей;**
 - атрофии мышц;**
 - возникновении трофических язв и гангрены – в тяжелых случаях**

Классификация артериальной недостаточности ног

Различают 4 стадии развития нарушений кровоснабжения нижних конечностей:

- I. **Первая стадия** – боли в ногах возникают только при значительной физической нагрузке (ходьба на расстояние более 1 км.);
- II. **Вторая стадия** – боли возникают при ходьбе на расстояние до 200 м;
- III. **Третья стадия** – боли при ходьбе на расстояние в 25 м или в покое;
- IV. **Четвертая стадия** – появление трофических язв и гангрены нижних конечностей.

Симптомы атеросклероза сосудов нижних конечностей

- 1. Симптом «перемежающейся хромоты»** - классический симптом данного заболевания.
 - Он обусловлен болями, возникающими в мышцах ног при ходьбе, из-за которых больной хромает и вынужден периодически останавливаться для того, чтобы уменьшить боль.
 - Боли возникают из-за недостатка кислорода в работающих мышцах. Причиной гипоксии является артериальная недостаточность ног, развитие которой характерно для данной формы атеросклероза.
 - Данный симптом также имеет место при синдроме Лериша, описанном ранее (осложнение атеросклероза брюшного отдела аорты).
- 2. Исчезновение пульса на артериях нижних конечностей** (на бедре, в подколенной ямке, позади внутренней лодыжки) также часто является симптомом атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Атеросклероз почечных артерий

- клинически проявляется хронической ишемией почки, вызванной стенозом артерий на фоне атеросклероза.
 - Развивающаяся ишемия почки, за счет активизации РААС, вызывает задержку жидкости и увеличение ОЦК. Избыточное накопление жидкости приводит к повышению артериального давления и развитию вазоренальной гипертензии. Данный механизм имеет место при формировании почки Голдблатта*.
 - Характерен исход в артериосклеротический нефросклероз и хроническую почечную недостаточность;
 - типичная локализация атеросклеротического поражения — проксимальный отдел почечной артерии.
 - Артериальная гипертензия чаще возникает при одностороннем поражении, при двусторонней локализации процесса характерны проявления быстро возникающей почечной недостаточности.
- * Голдблатт с сотрудниками (1934) путем стенозирования почечных артерий у животных впервые экспериментально воспроизвели ишемию почек и доказали, что она вызывает длительную, гуморально обусловленную гипертонию.

Симптомы атеросклероза почечных артерий

- **высокое артериальное давление, плохо поддающееся медикаментозному лечению;**
- **наличие высоких цифр артериального давления у пациентов, не достигших 30-летнего возраста или у пациентов старше 50 лет;**
- **неожиданное выявление уменьшения одной из почек или обеих почек в размерах;**
- **Над местом сужения почечной артерии может выслушиваться систолический шум.**
- **Ухудшение почечной функции после приема гипотензивных препаратов, относящихся к ингибиторам АПФ или блокаторам ангиотензиновых рецепторов.**

Признаки атеросклероза почечных артерий

- наличие в анамнезе эпизода инфаркта миокарда или инсульта, то есть признака атеросклероза других артериальных бассейнов, у пациента с умеренным или выраженным повышением артериального давления.
- В моче определяются белок, эритроциты, цилиндры.
- Повышение уровня активного ренина в крови является признаком стеноза артерии и ишемии почки, причем тем выше этот уровень, чем больше степень сужения сосуда.
- Выявление сужения сосуда при почечной ангиографии, с помощью которой также можно оценить степень сужения, так, при 75% сужении просвета сосуда стоит заподозрить уже развившуюся артериальную гипертензию и выраженное нарушение функции почек.

Осложнение атеросклероза почечных артерий

Главным осложнением является **тромбоз почечной артерии** - острый синдром, проявлениями которого являются:

- внезапная боль в животе и пояснице, которая может длиться от нескольких часов до нескольких дней;
- болезненность при ощупывании и при сотрясении поясничной области на стороне тромбоза;
- иногда диспепсические явления в виде тошноты и рвоты;
- белок, эритроциты в моче;
- острая почечная недостаточность (олигоанурия);

Атеросклероз брыжеечных артерий

проявляется двумя главными состояниями:

1. «Брюшная жаба»:

- приступ коликоподобных болей в животе, возникающих вскоре после еды;
- боль облегчается нитроглицерином;
- нередки рвоты и вздутие кишечника;
- голодание прекращает приступы брюшной жабы;
- диагноз затруднителен из-за редкости синдрома, отсутствия специфических признаков;
- диагноз также высокоответствен в связи с опасностью несвоевременного распознавания острых абдоминальных болезней.

2. Мезентериальный тромбоз:

- развивается вследствие ишемии кишечника вследствие атеросклероза;
- приводит к некрозу петель кишечника и развитию перитонита;
- характерны сильные боли, не купирующиеся анальгетиками и спазмолитиками;
- резкое ухудшение общего состояние больного.

Диагностика атеросклероза

Проходит в несколько этапов:

- **Опрос больного и выяснение симптомов болезни;**
- **Общий осмотр больного;**
- **Установление факторов риска атеросклероза и возможности их устранения;**
- **Определение концентрации холестерина в крови и липидного баланса крови;**
- **Рентгенологическое исследование органов грудной клетки;**
- **Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости;**
- **Дополнительные методы исследования.**

Опрос больного и выяснение симптомов болезни

- это начальный этап диагностики, на котором еще невозможно установить точный диагноз атеросклероза.
- Следует расспросить больного о возможном наличии симптомов атеросклероза: «перемежающаяся хромота», артериальная гипертензия, симптомы ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда или установление сердечной недостаточности в анамнезе, неврологические нарушения, включая инсульт головного мозга, симптомы брюшной жабы, почечная недостаточность и пр.
- Выяснение симптомов и жалоб больного помогает врачу заподозрить возможные осложнения атеросклероза или указать на возможную локализацию болезни, что значительно сузит круг дальнейших обследований.

Общий осмотр больного

- может помочь выявить некоторые **малоспецифичные признаки**, которые могут указывать на наличие болезни:
- жировики на коже лица и всего тела,
- обильный рост волос в ушных раковинах,
- выпадение волос,
- деформация ногтей на ногах,
- белая каемка по внешнему краю радужной оболочки глаза.
- Также могут быть замечены различные **признаки поражения внутренних органов**:
- наличие отеков,
- потеря веса.
- Общий осмотр больного заканчивается **аускультацией и пальпацией внутренних органов**. В пользу атеросклероза свидетельствуют такие **объективные признаки** как:
- усиление пульса на периферических артериях,
- выявление систолического шума в очаге аорты,
- повышение артериального давления и пр.

Ксантомы и ксантелазмы



Установление факторов риска атеросклероза

Это важный этап диагностики, определяющий тактику предстоящего лечения, которое будет направлено на устранение факторов риска.

Важное значение имеет выявление следующих факторов:

- **курение**
- **гиперлиппротеинемия**
- **артериальная гипертензия**
- **сахарный диабет**
- **ожирение**
- **малоподвижный образ жизни**
- **эмоциональное перенапряжение**
- **употребление больших количеств алкоголя**
- **неправильное питание**
- **наследственная предрасположенность**
- **постменопауза**
- **гиперфибриногенемия**
- **гомоцистеинурия**

Определение концентрации холестерина в крови и липидного баланса крови

1. Порядок сдачи крови на липидный спектр

- Перед сдачей крови необходимо не менять свою обычную диету, изменения питания может привести к искажениям результатов анализа.
- Обязательная сдача крови натощак, так как после приема пищи, особенно жирной в крови еще циркулируют липиды, поступившие с пищей, только через 12 часов они захватываются периферическими органами и тканями и удаляются из кровотока. Ужин накануне исследования - не позднее 8 часов вечера.
- Некоторые лекарственные препараты влияют на липидный обмен: повышение уровня холестерина дают анаболические стероиды, бутадион, сульфаниламиды, имезин, дифенин, адреналин, понижение вызывают аминогликозиды, гепарин, хлортетрациклин, салицилаты, эритромицин.

2. Методом электрофореза липопротеины делят на фракции и определяют их процентное соотношение. Повышенные концентрации отдельных фракций липопротеинов определяют риск избыточного отложения холестерина внутри стенки кровеносного сосуда:

- Повышение общего уровня холестерина крови;
- Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП);
- Снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП).

Липидный спектр в норме приведен на следующем слайде.

Липидный спектр плазмы крови в норме

Фракция липидов крови	Концентрация	
	ммоль/л	мг/дл
Хиломикроны (натошак)	Практически отсутствуют	
Триглицериды	<2,3	<200
Общий холестерин	<5,2	<200
ЛНП	<3,4	<130
ЛВП у мужчин	>0,9	>35
ЛВП у женщин	>1,0	>40

Определение индекса атерогенности

Для его расчета необходимо знание двух показателей:

- **Уровень альфа-холестерина в крови. Он входит в состав ЛВП и осуществляет транспорт холестерина от клеток различных органов в печень, где холестерин переводится в жирные кислоты и выводится из организма. Повышенный уровень альфа-холестерина является антиатерогенным фактором.**
- **Уровень общего холестерина в крови. Повышенный уровень общего холестерина, наоборот, является атерогенным фактором.**

Для определения тактики лечения важно совместно оценивать данные показатели, целью чего и является расчет индекса атерогенности. Индекс атерогенности более 4 характеризует риск развития ишемической болезни сердца и атеросклероза.

$$\text{Индекс атерогенности} = \frac{\text{Общий холестерин} - \text{альфа-холестерин}}{\text{альфа-холестерин}}$$

Рентгенологическое исследование

применяется для определения атеросклероза аорты и его осложнений.

Признаки атеросклероза аорты:

- удлинение и расширение тени аорты;
- расширение аортального окна;
- линейные кальцинаты в стенках дуги и брюшного отдела аорты (в боковой проекции) - наиболее доказательный, хотя и поздний диагностический признак;
- выявление аневризмы аорты возможно в брюшном отделе, аневризма грудного отдела распознается при многоосевой рентгенографии.

Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости

Проводится с целью выявления:

- «следов» инфаркта миокарда или кардиосклероза - признаки атеросклероза коронарных артерий сердца, возможно в сочетании с атеросклерозом грудного отдела аорты;
- УЗИ сердца для лучшей диагностики, целесообразно проводить после применения метода ЭКГ для выявления возможных нарушений работы миокарда;
- признаков ишемии органов брюшной полости – из-за стеноза кровоснабжающих их артерий, вызванного атеросклерозом брюшного отдела аорты, брыжеечных артерий, почечных артерий и др.
- артериосклеротического нефросклероза – при атеросклерозе почечных артерий.

Дополнительные методы диагностики

- **Ультразвуковая доплерография** – безвредный метод, который позволяет визуализировать сосуды, оценить степень сужения и состояние кровотока по ним. Чаще всего, применяется при подозрении на атеросклероз сосудов головного мозга, артерий нижних конечностей, почечных артерий.
- **Коронарография** - применяется для изучения атеросклероза сосудов головного мозга и сосудов сердца и отличается высокой точностью. Специальным образом выполненные рентгеновские снимки позволяют определить точное местоположение атеросклеротических бляшек и степень сужения просвета.
- **Ангиография** - один из наиболее информативных методов выявления поражения почечных артерий и степени их сужения при атеросклерозе. Принцип проведения заключается в том, что в просвет аорты через бедренную или подмышечную артерию вводится ангиографический катетер, кончик которого подводится к устью почечных артерий, после чего производится контрастирование и регистрация полученной картины с помощью рентгена. При этом удастся получить изображение самого сосуда, его калибра и степени сужения. Ангиография является инвазивным методом диагностики, поэтому используется ограниченно из-за риска развития осложнений.

Дополнительные методы диагностики (продолжение)

- **Магнитно-резонансная томоангиография (МРА)** представляет собой разновидность МРТ, при которой в просвет сосуда вводится специальный контрастный препарат, что усиливает изображение артерий.
- **Компьютерная томоангиография** - комбинация компьютерной томографии и ангиографии, при которой внутривенно вводят рентгенконтрастный препарат и производят регистрацию изображения сосуда.
- **Определение уровня активного ренина** в крови –специальный лабораторный метод, применяющийся при атеросклерозе почечных артерий. Он позволяет судить об активации РААС, повышение этого уровня является косвенным признаком ишемии почки с суженной артерией. Соответственно чем больше степень этого сужения, тем выше активность ренина плазмы. Кровь на исследование забирают из почечной вены, поскольку это именно тот сосуд, куда в первую очередь попадает ренин из почки.

Лечение атеросклероза

В схеме лечения атеросклероза рассматриваются:

- **немедикаментозные методы;**
- **медикаментозные методы.**

Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемии

Для достижения адекватного эффекта продолжительность такого лечения должна быть **не менее 6 месяцев**.

В схеме терапии ключевыми являются следующие моменты:

- **отказ от курения;**
- **антиатеросклеротическая диета** – универсальной является «средиземноморская» диета, которая предусматривает уменьшение потребления животных жиров и повышение потребления растительных жиров и растительной пищи;
- **активный образ жизни** - регулярные дозированные физические нагрузки;
- **поддержание психологического и физического комфорта;**
- **снижение массы тела.**

Лечение

ЛНП-холестерол

<100	Оптимальный
100-129	Близкий к оптимальному
130-159	Погранично высокий
160-189	Высокий
>190	Очень высокий

Общий холестерол

<200	Желательный
200-239	Погранично высокий
>240	Высокий

Пищевые компоненты гиполипидемической диеты TLC.

Пищевой компонент	Рекомендуемая норма
Насыщенные жиры	Менее чем 7% общего количества калорий
Полиненасыщенные жиры	До 10% общего калоража
Мононенасыщенные жиры	До 20% суммарного калоража
Суммарное содержание жиров	25-35% общего калоража
Углеводы*	50-60% общего количества калорий
Волокна	20-30 грамм в день
Белки	Около 15% общего количества калорий
Холестерол	Менее 200 мг в день
Общая калорийность (энергопотребление)**	Баланс энергии и расхода чтобы достигнуть желаемого веса/и предотвратить его увеличение

Три категории риска и конечные целевые точки

Категория риска	Целевой уровень ЛПНП	Уровень ЛПНП, при котором нужны мероприятия по изменению образа жизни	Уровень ЛПНП, при котором показана медикаментозная терапия
ИБС и состояния, приравняемые по уровню риска к ИБС (десятилетний риск >20%)	< 100 мг/дл	>100 мг/дл	>130 мг/дл (100-129 мг/дл – медикаментозная терапия необязательна)*
Два и более фактора риска (десятилетний риск ИБС < 20%)	<130 мг/дл	>130 мг/дл	Десятилетний риск 10-20%: >130 мг/дл
			Десятилетний риск <10%: >160 мг/дл
0-1 фактор риска**	<160 мг/дл	>160 мг/дл	>190 мг/дл (160-189 мг/дл: гиполипидемическая терапия необязательна)

ЛЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЗАЩИТА МИОКАРДА ОТ ИШЕМИИ

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ, АНГИОПРОТЕКЦИЯ

- Антиагреганты
- статины (независимо от уровня ЛПНП)
- Ингибиторы АПФ (независимо от уровня АД)
- Бета-адреноблокаторы (независимо от уровня АД)
- Цитопротекторы
- Модификация образа жизни
- Прекращение курения
- Дозированные физические нагрузки

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

- Контроль АД (<140/90
- <130/80 при сахарном диабете
- Контроль уровня липидов крови
- ЛПНП < 100 мг/дл
- ЛПВП > 40 мг/дл
- ТГ < 150 мг/дл
- Контроль диабета (гликированный гемоглобин < 7%)

Медикаментозная терапия атеросклероза

Включает в себя:

- коррекцию артериальной гипертензии (особенно систолического АД),
- коррекцию сахарного диабета,
- лечение метаболического синдрома,
- нормализацию липидного спектра.

Приведение в норму липидного баланса является наиболее важной задачей. Препараты, применяемые с этой целью, разделяются на четыре основных группы:

- **I — препятствующие всасыванию холестерина**
- **II — снижающие синтез холестерина и триглицеридов в печени и уменьшающие их концентрацию в плазме крови**
- **III — повышающие катаболизм и выведение атерогенных липидов и липопротеидов**
- **IV — дополнительные**

Препараты первой группы

(препятствующие всасыванию холестерина)

- **IA — анионообменные смолы (колестирамин, гемфиброзил).** Адсорбируют на себе холестерин. Не всасываются и не разрушаются в ЖКТ. Пик эффективности достигается через месяц применения. Эффект сохраняется 2-4 недели после отмены. Недостатки: адсорбируют и другие вещества: лекарственные препараты, витамины, микроэлементы; могут быть причиной диспепсии.
- **IB — растительные сорбенты (гуарем, β -ситостерин).** Препятствуют всасыванию холестерина в кишечнике. Необходимо запивать большим (не менее 200 мл) количеством жидкости. Также могут вызывать диспепсию.
- **IC — в разработке и апробации. Блокатор Ац-КоА-трансферазы,** за счет чего удастся снизить этерификацию холестерина в энтероцитах, и как следствие, блокировать его захват в кишечнике. Однако, хорошо известно, что большая часть (около 2/3) органического холестерина имеет эндогенное происхождение, а "недостаток" алиментарного холестерина легко компенсируется его эндогенным синтезом из ацетата.

**Препараты второй группы (снижающие синтез холестерина и триглицеридов в печени, уменьшающие их концентрацию в плазме крови)
– статины (первая подгруппа)**

IIA — статины или ингибиторы 3-ОН-3-метилглутарил КоА редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза).

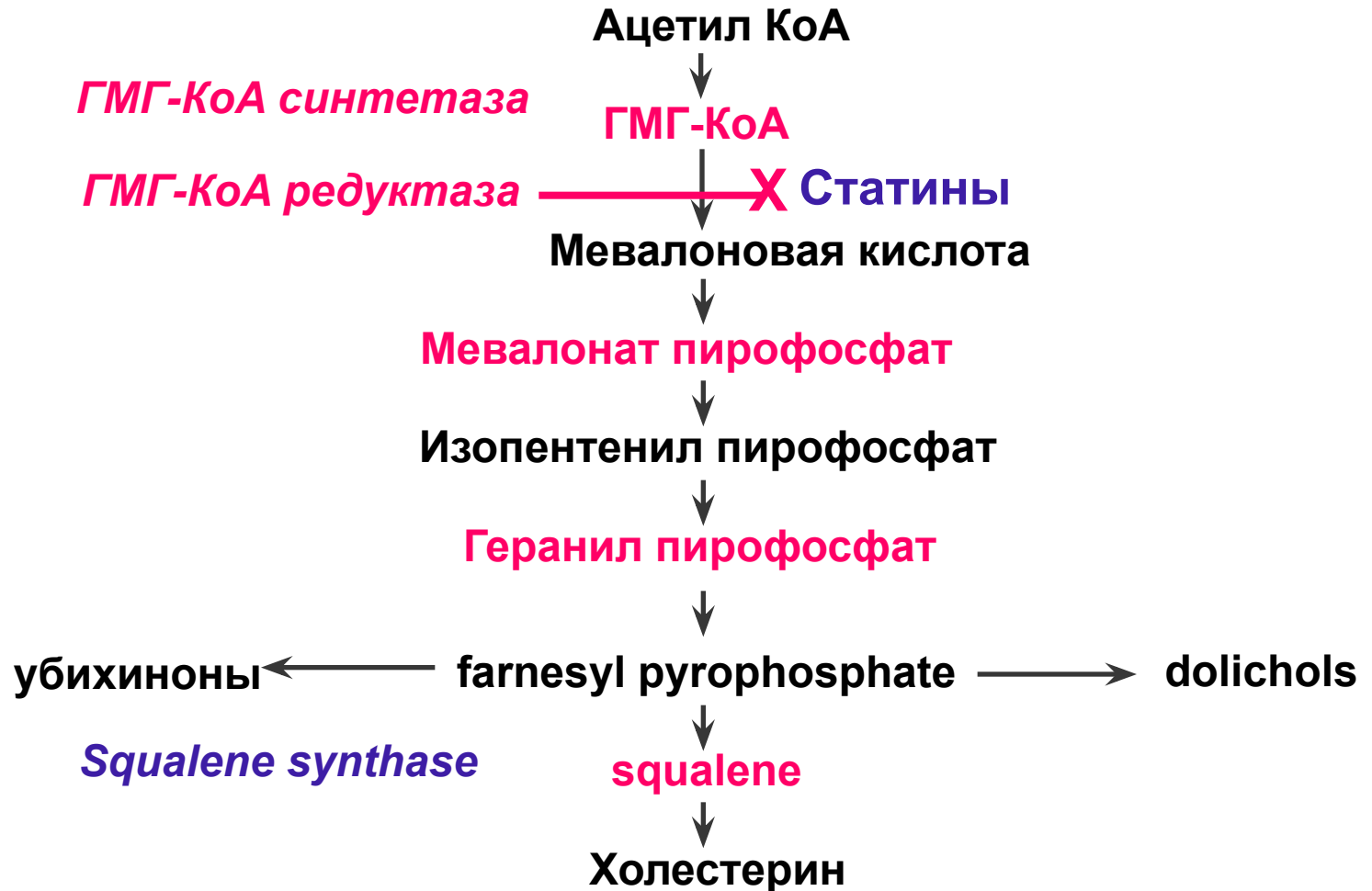
Представители в порядке возрастания эффекта: ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин и церивастатин, аторвастатин и розувастатин .

Обладают большим количеством побочных эффектов:

- миопатия,
- рабдомиолиз вплоть до развития почечной недостаточности,
- гепатотоксичность,
- импотенция,
- алопеция,
- диспепсия.

Нельзя сочетать с алкоголем, применять у детей, беременных и кормящих, больных с поражением печени. Осторожно пациентам после аортокоронарного шунтирования.

Механизм влияния статинов на синтез холестерина



Эффекты статинов:

- Уменьшают синтез холестерина гепатоцитами.
- уменьшают содержание внутриклеточного холестерина.
- активируют рецептор-опосредованный захват ЛПНП из циркуляции
- (↓) ЛПНП плазмы
- Восстановление функции эндотелия
- Подавление воспаления
- Уменьшение числа ишемических эпизодов
- Стабилизация ранимых бляшек
- Снижение числа коронарных событий

Препараты второй группы - фибраты (вторая подгруппа)

IIВ — производные фиброевой кислоты (фибрата): клофибрат (мисклерон), безафибрат(безалип), ципрофибрат(липанор), фенофибрат (трайкор). Данные препараты предыдущих поколений сейчас не применяются из-за тяжелого побочного действия.

В основном сейчас широко применяется производное фенофиброевой кислоты или новое поколение фибратов: **фенофибрат.**

- Наиболее эффективное применение при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа с повышением триглицеридов, снижением ЛПВП и умеренным повышением ЛПНП.
- Также фенофибрат позволяет снизить количество мелких плотных ЛПНП, наиболее атерогенных ЛП α .
- При приеме фенофибрата отмечается снижение не только макрососудистых осложнений (ИБС, инфаркт миокарда), но и таких инвалидизирующих микрососудистых осложнений, как ретинопатия, полинейропатия, нефропатия и ампутации нижних конечностей при диабете.

Для более интенсивного лечения атеросклероза рекомендуется **сочетать прием статинов и фенофибрата.**

Препараты второй группы: никотиновая кислота (третья подгруппа) и пробукол (четвертая подгруппа)

- **IIС — никотиновая кислота (эндурацин).** Нежелательно применять при сахарном диабете. Побочных эффекты: кожный зуд, гиперемия, диспепсия.
- **IID — снижающие синтез стерола — пробукол(фенбутол)**

Препараты третьей группы (повышающие катаболизм и выведение атерогенных липидов и липопротеидов)

К данным препаратам относятся **ненасыщенные жирные кислоты:**

- линетол,
- липостабил,
- трибуспамин,
- полиспамин,
- тиоктовая кислота(тиогаμμα, тиоктацид),
- омакор,
- эйконол.

Внимание: могут усиливать действие сахароснижающих препаратов.

Препараты четвертой группы (дополнительные)

Эндотелиотропные препараты - питающие эндотелий, снижают уровень холестерина в интиме.

К ним относятся:

- перикарбат(пармидин, ангинин),
- синтетические аналоги простациклина (мизопростол, вазопростан),
- витамины А, Е (Аевит), С.

Новые перспективы в снижении ЛПНП

Antonio M. Gotto, MD, Dphil

***Dean Emertius and Lewis Thomas University Professor
Weill Cornell Medical College of New York***

Michael Davidson MD FACC, FNLA

***Professor, Director of Preventive Cardiology
The University of Chicago***

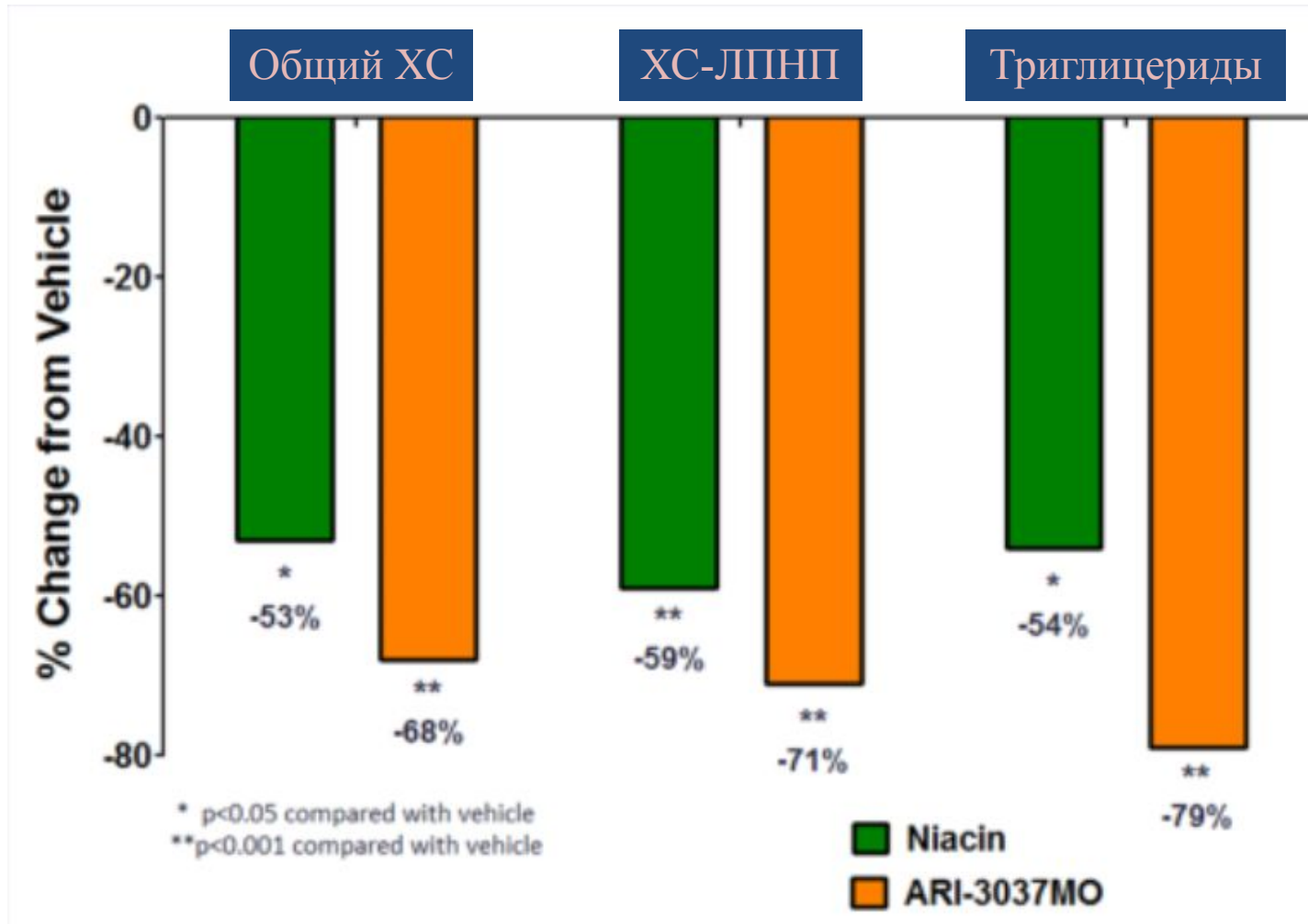
ARI-3037MO – аналог ниацина дифференцированного действия

- Более широкий терапевтический индекс по сравнению с ниацином.
- Достижение максимального кардиопротективного эффекта при назначении высоких доз.
- Отсутствие повышения печеночных трансаминаз.
- Улучшенный метаболический профиль по сравнению с ниацином (не оказывает побочного эффекта на повышение глюкозы, мочевины и гомоцистеина крови).

	ER Niacin	ERN/LRPT	ARI-3037MO**	EZ	Rx Omega-3	Rx EPA
LDL	-17%	-17%	-20% to -30%	-18%	+45%	-2%
HDL	22%	23%	30% to 40%	4%	9%	-4%
TGs	-28%	-22%	-40% to -50%	-8%	-45%	-33%
Flushing:						
- (%)	56%	31%	None	None	None	None
- Drop-outs	17%*	7%*				
Titration	Yes	Yes	None	None	None	None

* Placebo=0.4% drop-out rate. ** Projected based on preclinical results and high dose niacin. *** Patients with TGs >500 mg/dl

Изменения липидного профиля при терапии ниацином и ARI-3037MO



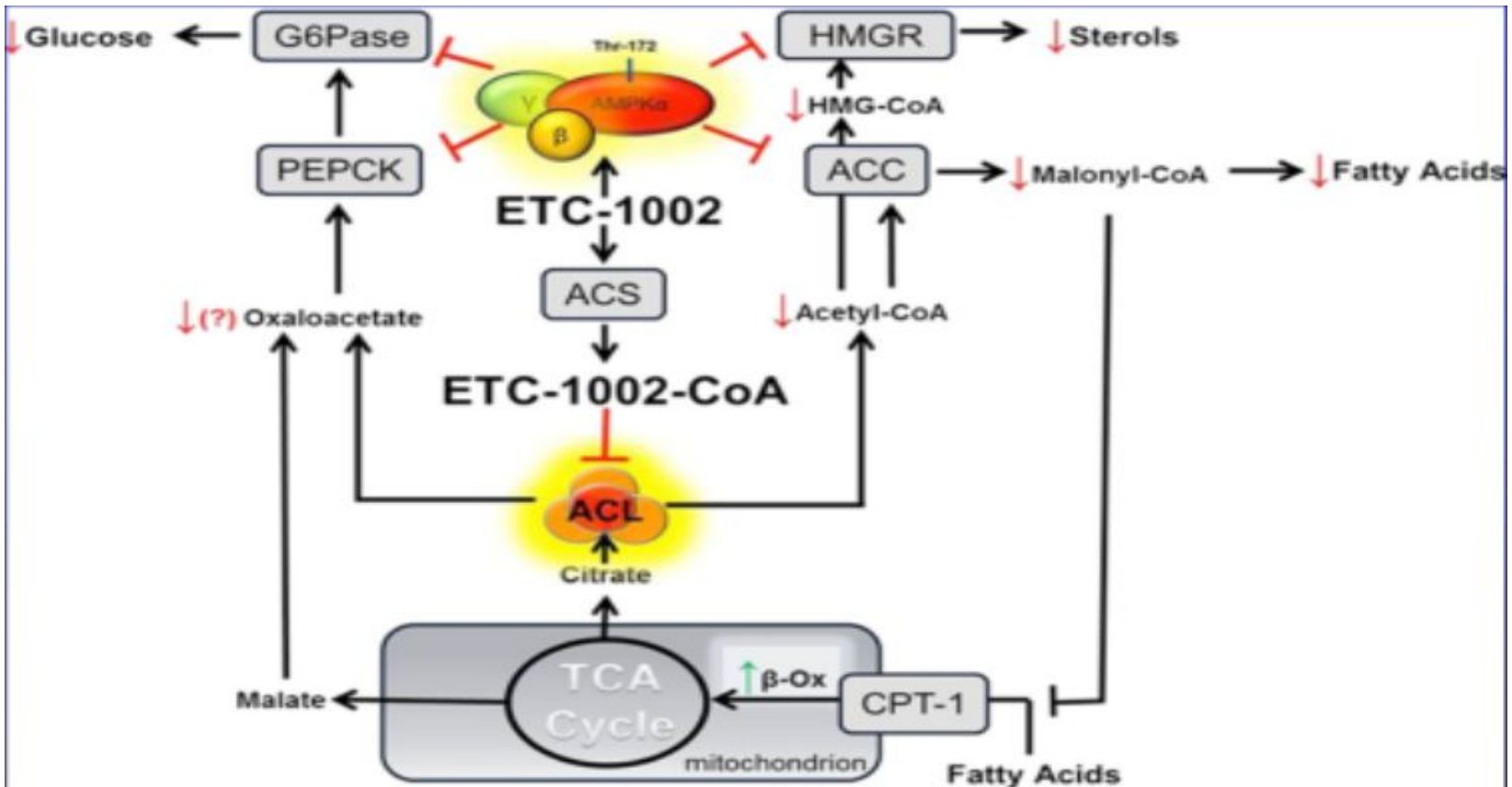
Presented at 2011 American Heart Association Meeting

Antonio M. Gotto "Investigational Agents to Lower LDL-C"

ETC-1002

Малая молекула, способствующая снижению ХС-ЛПНП посредством:

- ингибции АТФ-цитратлиазы (ключевой фермент биосинтеза холестерина);
- увеличения функции АМФ-активируемой протеинкиназы (уменьшается синтез холестерина и нормализуется уровень глюкозы плазмы крови)



ETC-1002

Исследование	Снижение ЛПНП	Дозировка (мг)	Продолжительность терапии
Фаза 1а Толерантность к однократной дозе, N = 18	-	2.5, 10, 45, 125, 250	Однократная доза
Фаза 1в Толерантность к многократному приему, N = 77 / 57	До 36%	20, 60, 100, 120, 140, 180, 220	2 недели/4 недели
Фаза 2а Пациенты с гиперхолестеринемией, N = 177	До 43%	40, 80, 120	12 недель
Фаза 2а Пациенты с гиперхолестеринемией и СД 2 типа, N = 60		80, 120	4 недели
Фаза 2а Пациенты с гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов, N = 56	32%	60, 120, 180, 240	8 недель
Фаза 2а Пациенты с гиперхолестеринемией на терапии 10 мг Аторвастатина, N = 58	22%	60, 120, 180, 240	8 недель

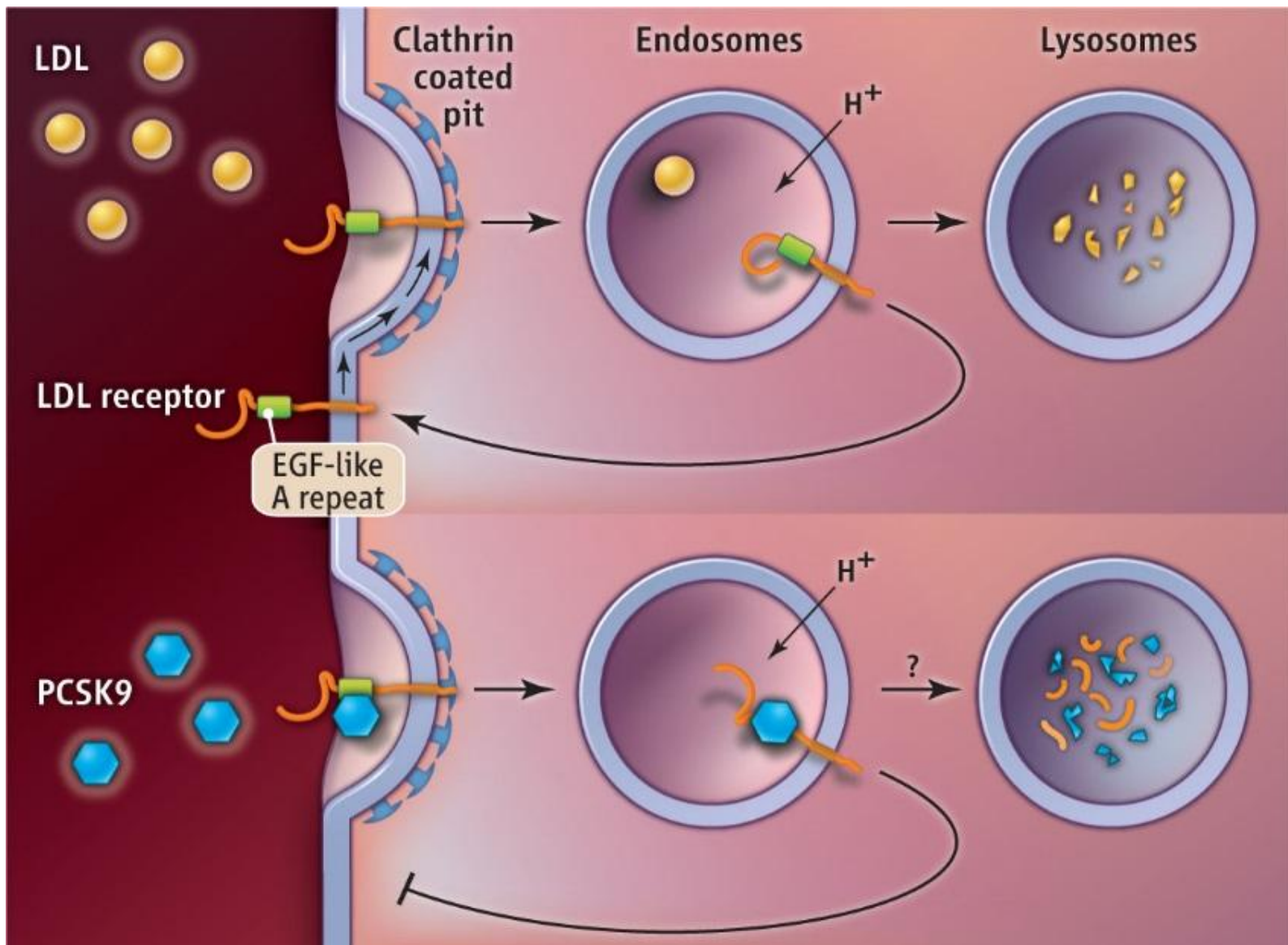
- 1 случай повышения АЛТ и АЛТ более чем в 3 раза (240 мг).

PSCK9
- новый таргет
гиполипидемической
терапии

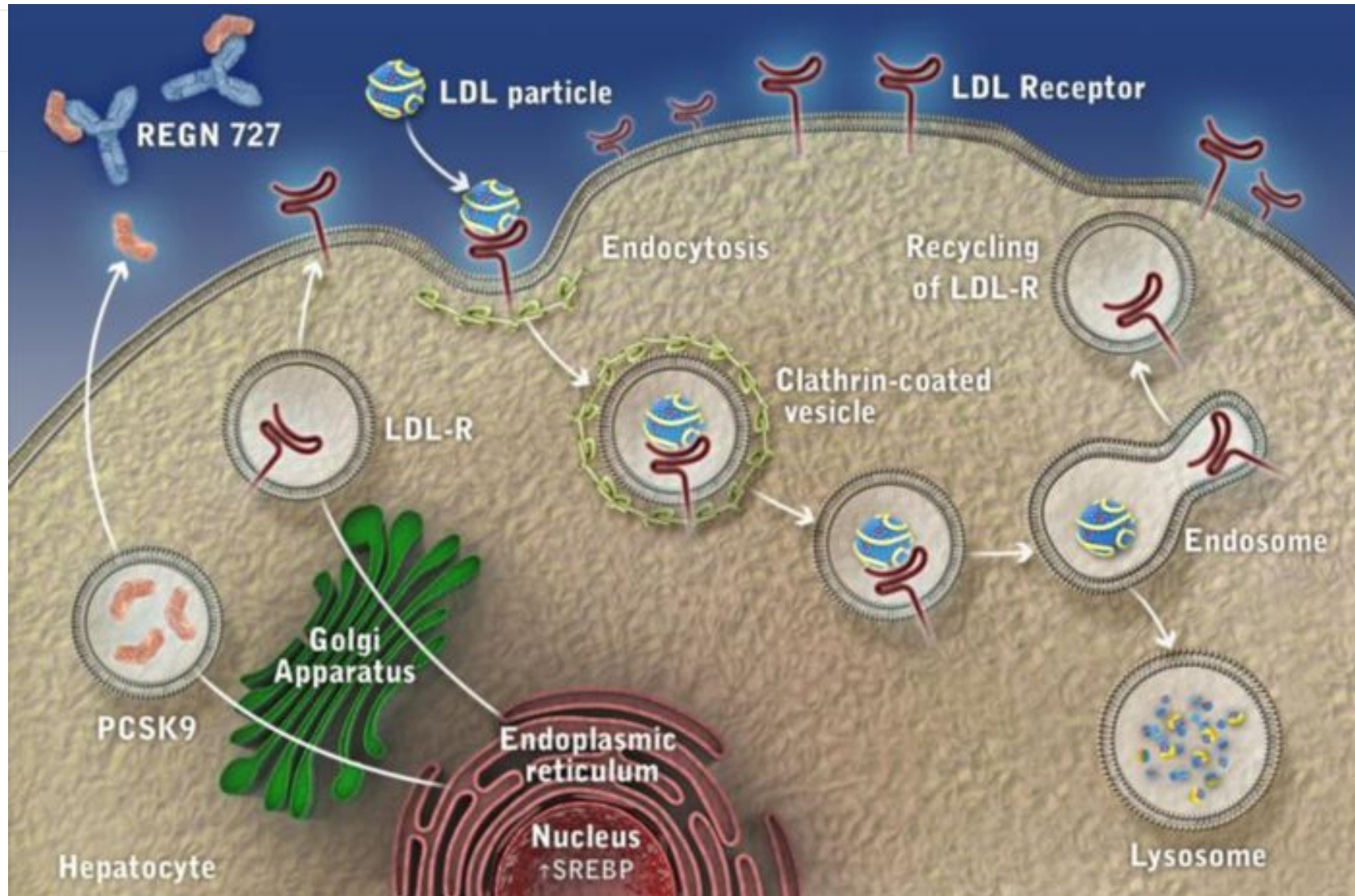
Philip Barter, MBBS, PhD, FRACP
President of International Atherosclerosis Society
Sydney, Australia

Antonio M. Gotto, MD, Dphil
Dean Emertius and Lewis Thomas University Professor
Weill Cornell Medical College of New York

PCSK9 нарушает рециркуляцию LDL-рецептора и вызывает его деградацию в лизосомах



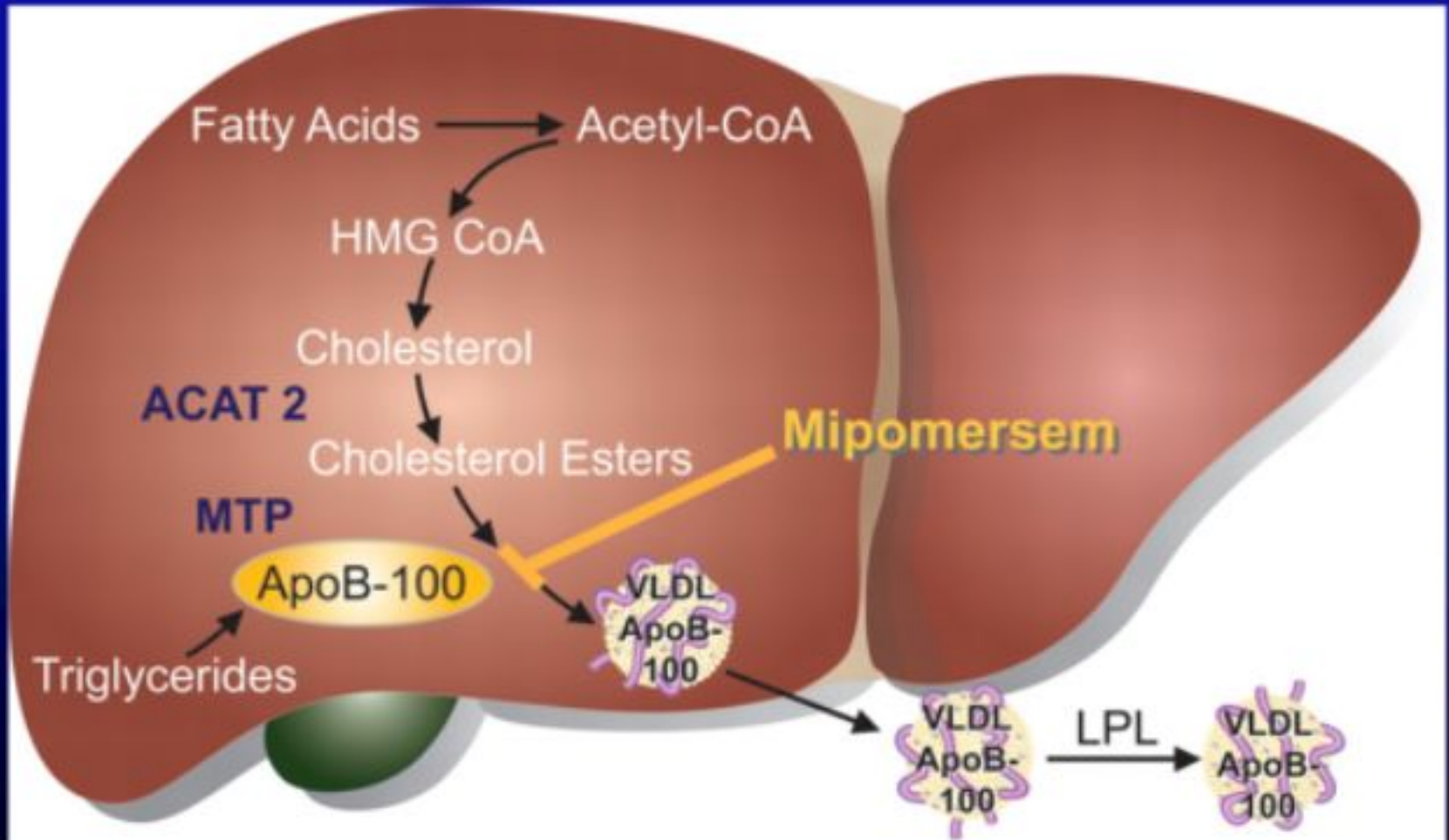
Моноклональные антитела к PCSK9



Ингибиторы PCSK9 в разработке

Препарат	Производитель	Фаза клинического исследования
Моноклональные антитела		
Alirocumab (REGN 727 /SAR 256553)	Sanofi/Regeneron	3 фаза
AMG 145	Amgen	3 фаза
RN 316	Phizer/Rinat	завершена 2 фаза
RG 7652	Roche/Genentech	2 фаза
LY 3015014	Eli Lilly	2 фаза
LGT 209	Novartis	2 фаза

Apo B Antisense



Мипомерсен (Кинамро)

- **Контролируемая еженедельная подкожная инъекция**
- **Показал дозозависимое снижение Apo-B и ЛПНП у пациентов с гиперхолестеролемией, в т.ч. семейной**
- **Протестирован как в качестве монотерапии, так и в комбинации со статинами**
- **Наиболее общие неблагоприятные эффекты: гриппоподобный эффект, местная реакция после инъекций, повышение уровня трансаминаз**

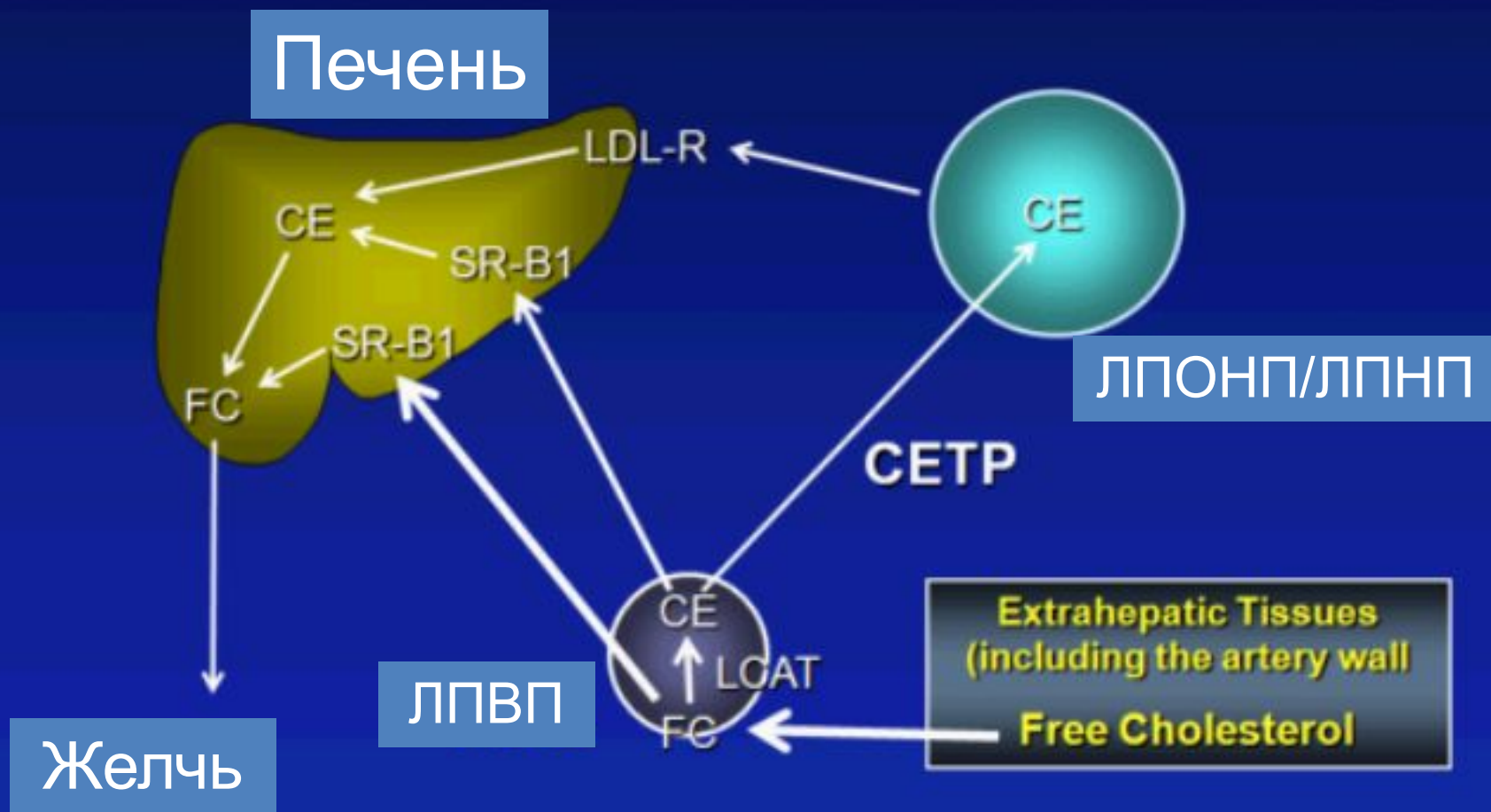
Экспериментальные подходы к увеличению уровня ХС-ЛПВП

***Philip Barter, MBBS, PhD, FRACP
President of International Atherosclerosis Society
Sydney, Australia***

Стратегии увеличения ХС-ЛПВП

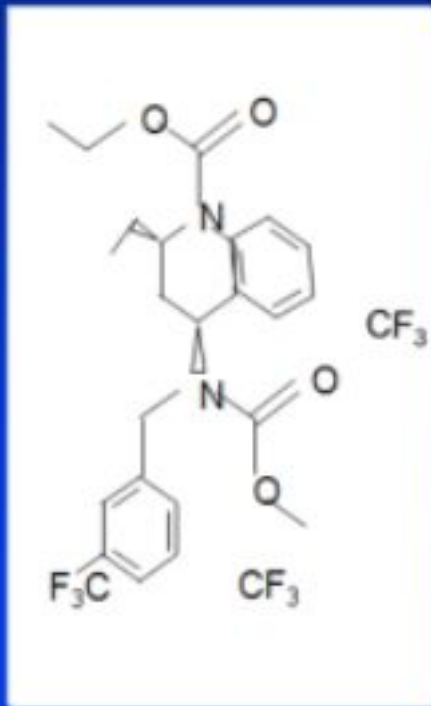
- **Нормализация веса, увеличение физической активности и прекращение курения.**
- **Существующие в настоящее время препараты, увеличивающие ХС-ЛПВП, либо не достаточно эффективны (статины, омега-3-ПНЖК), либо же обладают большим количеством побочных эффектов (фибраты, ниацин).**
- **Новые терапевтические подходы:**
 - **Ингибиторы СЕРТ**
 - **Инфузии реконструированных дискоидных (AI) ЛПВП в комплексе с фосфолипидами.**

Роль CETP в транспорте холестерина в плазме

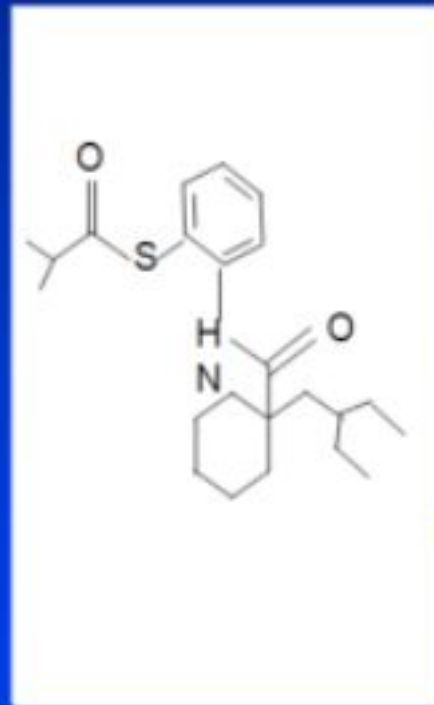


СЕТР ингибиторы

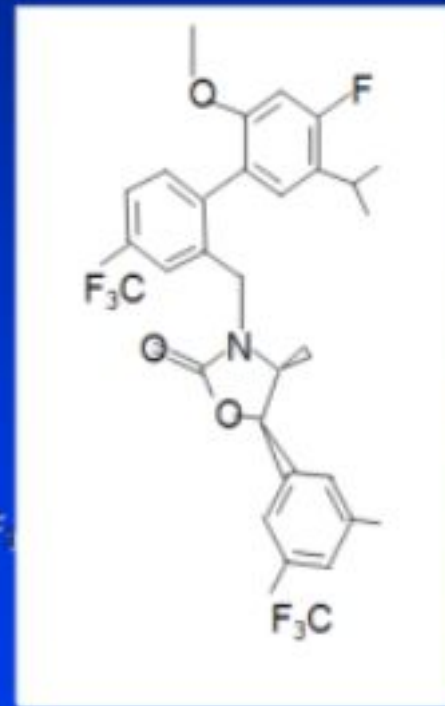
Торцетрапиб



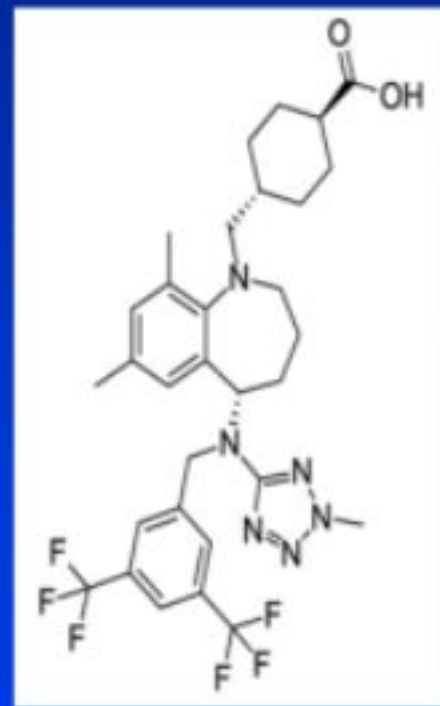
Дальцетрапиб



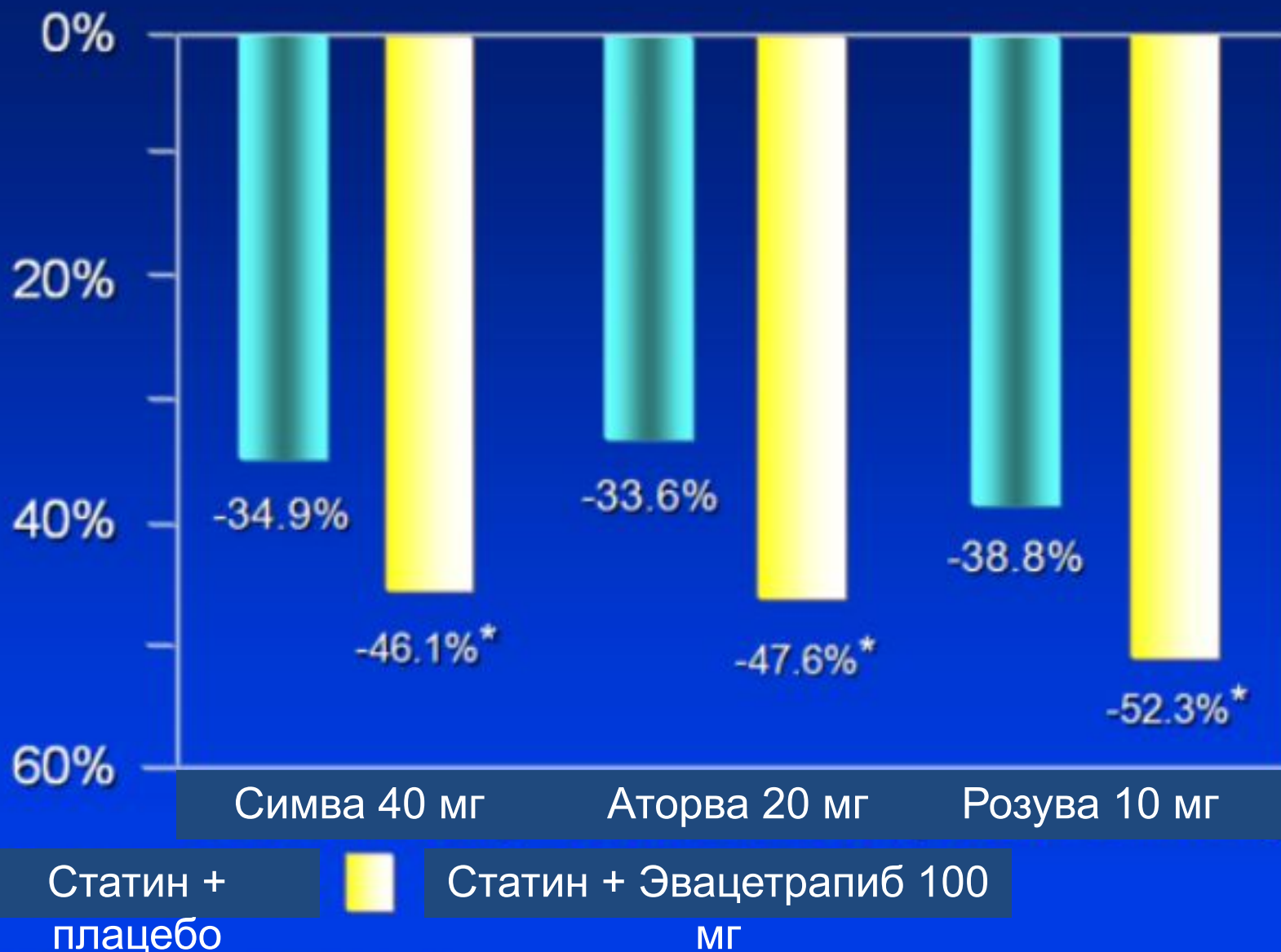
Анацетрапиб



Эвацетрапиб



% изменения в ЛПНП: Эвацетрапиб плюс статин

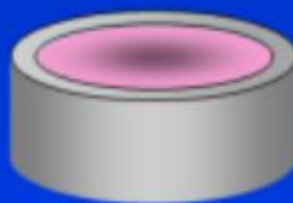


* P<0.001 compared with placebo

Nicholls et al. JAMA. 2011;306:2099

Инфузии реконструированных дискоидных (A-I) ЛПВП в комплексе с фосфолипидами

PC Species	Diameter (nm)	A-I (mol/mol rHDL)	PL
PLPC	9.7	2	198



Discoidal (A-I)rHDL
containing PLPC

Инфузии реконструированных дискоидных (AI) ЛПВП в комплексе с фосфолипидами

- **Инфузии реконструированных дискоидных ЛПВП в комплексе с фосфолипидами, содержащих неизмененный человеческий ApoA-I.**
- **Инфузии реконструированных дискоидных ЛПВП в комплексе с фосфолипидами, содержащих ApoA-I Milano.**
- **Получение дискоидных ApoA-I ЛПВП путем делипидации плазменных ЛПВП.**
- **Данный подход показал регресс атеросклероза коронарных артерий, определенный методом УЗИ.**
- **Однако в настоящее время пока не показан эффект инфузий ЛПВП на регресс частоты развития сердечно-сосудистых событий.**
- **Проведение данного исследования планируется в 2014 году.**

Хирургическая коррекция

Операции на артериях могут быть:

- **открытыми (эндартеректомия)** - удаление бляшки или выпрямление извитости производится с помощью открытой операции,
- **эндоваскулярными** - дилатация артерии с помощью баллонных катетеров с размещением на месте сужения артерии стентов, препятствующих реокклюзии сосуда (**транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование артерии**).

Выбор метода зависит от места и распространенности сужения или закрытия просвета артерии.

Список используемой литературы

- Энциклопедический словарь медицинских терминов. Том 1.-Москва:Советская энциклопедия,1982
- Большая медицинская энциклопедия. Том 2.-Москва: Советская энциклопедия,1975
- Кардиология в схемах и таблицах.-Москва:Практика,1996
- Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Выпуск 2.-Москва,2001
- Внутренние болезни по Тинсли и Харри. Том 2.-Москва: Практика,2002
- Облитерирующий тромбоангиит. И. И. Затевахин,Р. Ю. Юдин.-Москва,2002
- Атеросклероз/А. Л. Раков, В. Н. Колесников//Новая аптека.-2002.-№ 6
- Антиатеросклеротические лекарственные средства/Н. Г.

