

**Атеросклероз.
Внешние признаки атеросклероза.**



Атеросклероз

— хроническое

заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в просвете сосудов.

Отложения формируются в виде атероматозных бляшек.

Этиология

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,
- 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.

Факторы риска

- 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 (гиподинамия)
- эмоциональное перенапряжение
- неправильное питание
- наследственная предрасположенность
- постменопауза
- гиперфибриногенемия
- гомоцистеинурия и гомоцистеинемия
- гипотиреоз

Согласно Европейскому руководству по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention) оценка ведущих факторов риска проводится на основании шкалы SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation).

Инструкция:

выберите ту часть шкалы, которая соответствует полу, возрасту и статусу курения пациента. Далее внутри таблицы следует найти клетку, наиболее соответствующую индивидуальному уровню измеренного САД (АД мм рт.ст.) и общего холестерина (ммоль/л). Цифра в найденной клетке, показывает 10-летний суммарный СС риск данного пациента.

Систолическое АД, мм рт. ст.

	Женщины										Возраст	Мужчины									
	Некурящие					Курящие						Некурящие					Курящие				
	180	160	140	120		13	15	17	19	22		14	16	19	22	26	26	30	35	41	47
65	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47	
60	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34	
55	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11	6	8	9	11	13	13	15	17	20	24	
50	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17	
40	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33	
35	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	9	10	12	12	14	17	20	24	
30	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	8	10	12	14	17	
25	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12	
20	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22	
15	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	4	5	6	7	8	8	9	11	13	16	
10	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	5	6	8	9	11	
5	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8	
0	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14	
0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10	
0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7	
0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	

Концентрация общего холестерина в крови, ммоль/л

15% и выше; 10-14%; 5-9%; 3-4%; 2%; 1%; < 1%.

SCORE - Градация суммарного сердечно-сосудистого риска

Сравнение рисков

Рисунок 1. Шкала SCORE: 10-летний абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (суммарный сердечно-сосудистый риск) для граждан в возрасте от 40 до 65 лет (преобразование ммоль / л → мг / дл: 8 = 310, 7 = 270, 6 = 230, 5 = 190, 4 = 155).

риск) для граждан в возрасте от 40 до 65 лет (преобразование ммоль / л → мг / дл: 8 = 310, 7 = 270, 6 = 230, 5 = 190, 4 = 155).

Уровень суммарного СС риск по шкале SCORE:

менее 1% - низким.

от >1 до 5% - средний или умеренно повышенный.

от >5% до 10% - высокий.

>10% - очень высокий.

Патогенез

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

Накопление и модификация липопротеидов

Первые проявления болезни — так называемые **липидные пятна**. Их появление связано с местным отложением липопротеидов в интиме.

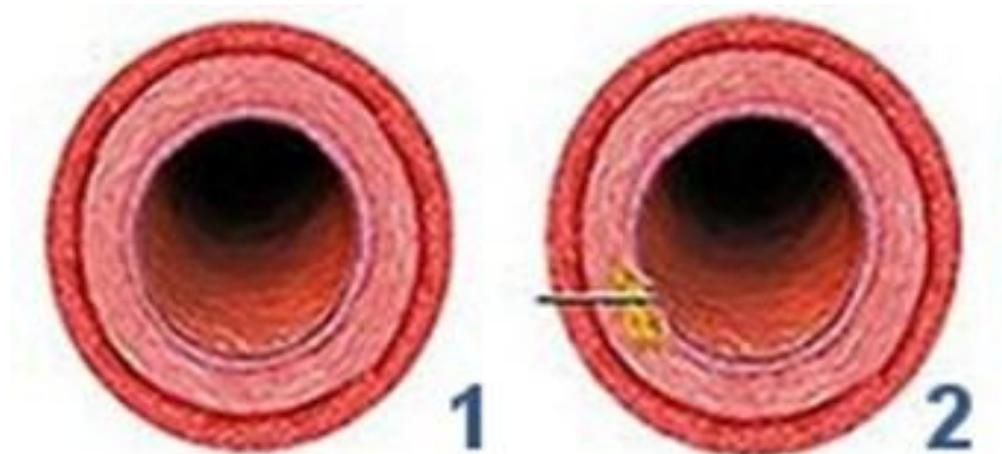
Атерогенными свойствами обладают не все липопротеиды, а только низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП).

Изначально они накапливаются в интиме преимущественно за счёт связывания с компонентами межклеточного вещества — протеогликанами.

В интиме липопротеиды, особенно связанные с протеогликанами, могут вступать в химические реакции. Основную роль играют две: окисление и неферментативное гликозилирование. В интиме в отличие от плазмы содержится мало антиоксидантов.

Образуется смесь окисленных ЛПНП, причём окисляются как липиды, так и белковый компонент. При окислении липидов образуются гидроперекиси, лизофосфолипиды, оксистерины и альдегиды

При окислении липидов образуются гидроперекиси, лизофосфолипиды, оксистерины и альдегиды (при перекисном окислении жирных кислот). Окисление апопротеинов ведёт к разрыву пептидных связей и соединению боковых цепей аминокислот (обычно β -аминогруппы лизина) с продуктами расщепления жирных кислот



Миграция лейкоцитов и образование ксантомных (пенистых) клеток

Миграция лейкоцитов, в основном моноцитов и лимфоцитов, — вторая стадия развития липидного пятна.

Их миграцию в интиму обеспечивают расположенные на эндотелии рецепторы — молекулы адгезии.

Особого внимания заслуживают молекулы VCAM-1 и ICAM-1 (из суперсемейства иммуноглобулинов) и P-селектины. Синтез молекул адгезии могут увеличивать цитокины.

Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей (ФНО α) вызывают или усиливают синтез эндотелиальными клетками VCAM-1 и ICAM-1. В свою очередь, выброс цитокинов клетками сосудистой стенки стимулируется модифицированными липопротеидами. Образуется порочный круг.

Играет роль и характер тока крови.

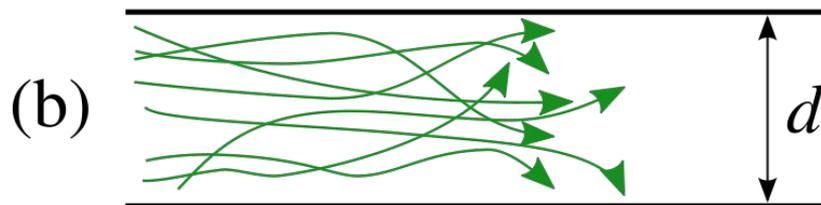
В большинстве участков неизменной артерии кровь течет ламинарно, и возникающие при этом силы снижают экспрессию (проявление) на поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии.

Также ламинарный кровоток способствует образованию в эндотелии оксида азота NO. Кроме сосудорасширяющего действия, в низкой концентрации, поддерживаемой эндотелием, NO обладает противовоспалительной активностью, снижая, например, синтез VCAM-1.

Но в местах ветвления ламинарный ток часто нарушен, именно там обычно возникают атеросклеротические бляшки.



Ламинарное течение



Турбулентное течение

К дальнейшему образованию липидного пятна причастны моноциты.

В интиме моноциты становятся макрофагами, из которых за счёт опосредованного рецепторами эндоцитоза липопротеидов возникают заполненные липидами ксантомные (пенистые) клетки.

предполагается роль скэвенджер-рецепторов макрофагов (связывающих в основном модифицированные липопротеиды) и других рецепторов для окисленных ЛПНП и мелких атерогенных 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 выведением с макрофагами (или другими путями), липиды накапливаются и в итоге образуется атеросклеротическая бляшка.

В растущей бляшке некоторые ксантомные клетки подвергаются апоптозу или некрозу. В результате в центре бляшки образуется полость, заполненная богатыми липидными массами, что характерно для поздних стадий атерогенеза.

Про- и антиатерогенные факторы

При поглощении модифицированных липопротеидов макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, способствующие развитию бляшки.

Одни цитокины и факторы роста стимулируют деление гладкомышечных клеток и синтез межклеточного вещества, которое накапливается в бляшке. Другие цитокины, особенно интерферон- γ из активированных Т-лимфоцитов, тормозят деление гладкомышечных клеток и синтез коллагена.

Такие факторы, как ИЛ-1 и ФНО α , вызывают выработку в интиме тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов, которые играют роль в дальнейшей судьбе бляшки.

Таким образом, происходит сложное взаимодействие факторов, как ускоряющих, так и тормозящих атерогенез.

Велика роль и небелковых медиаторов.

Активированные макрофаги и клетки сосудистой стенки (эндотелиальные и гладкомышечные) вырабатывают свободные радикалы кислорода, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, усиливают синтез цитокинов, а также связывают NO.

Помимо макрофагов, в удалении холестерина из поражённой интимы участвуют липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), обеспечивающие так называемый обратный транспорт холестерина. Доказана чёткая обратная зависимость между концентрацией холестерина ЛПВП и риском ИБС.

У женщин детородного возраста концентрация холестерина ЛПВП выше, чем у сверстников-мужчин, и во многом благодаря этому женщины реже страдают атеросклерозом. В эксперименте показано, что ЛПВП способны удалять холестерин из ксантомных клеток.

Участие гладкомышечных клеток

Атеросклеротическая бляшка развивается из липидного пятна, но не все пятна становятся бляшками. Если для липидных пятен характерно накопление ксантомных клеток, то для бляшек — фиброз.

Межклеточное вещество в бляшке синтезируют в основном гладкомышечные клетки, миграция и пролиферация которых — вероятно, критический момент в образовании фиброзной бляшки на месте скопления ксантомных клеток.

Миграцию в липидное пятно гладкомышечных клеток, их пролиферацию и синтез межклеточного вещества вызывают цитокины и факторы роста, выделяемые под влиянием модифицированных липопротеидов и других веществ макрофагами и клетками сосудистой стенки.

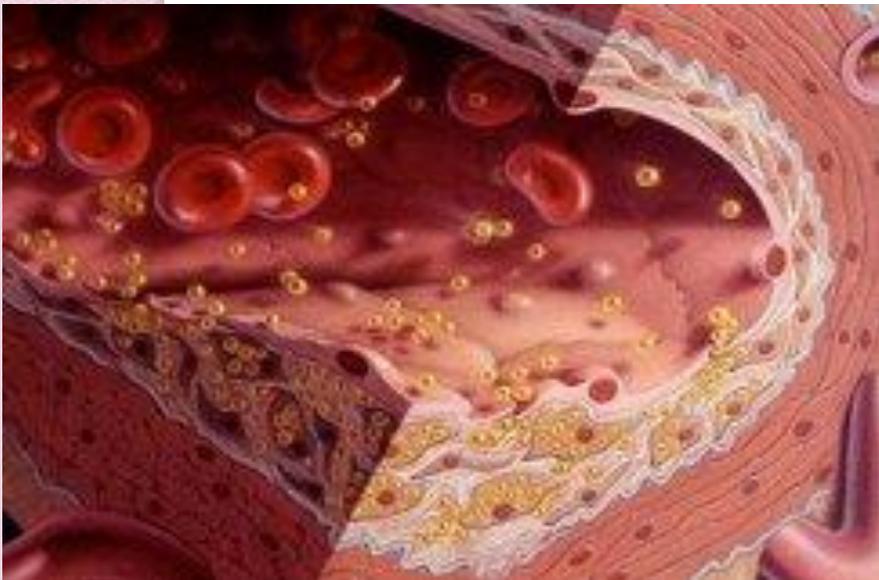
Так, тромбоцитарный фактор роста, выделяемый активированными эндотелиальными клетками, стимулирует миграцию гладкомышечных клеток из медиа в интиму.

Образуемые локально факторы роста вызывают деление как собственных гладкомышечных клеток интимы, так и клеток, пришедших из меди.

Один из мощных стимуляторов синтеза этими клетками коллагена — трансформирующий фактор роста ρ .

Кроме паракринной (факторы поступают от соседних клеток) происходит и аутокринная (фактор вырабатывается самой клеткой) регуляция гладкомышечных клеток.

В результате происходящих с ними изменений **ускоряется переход липидного пятна в атеросклеротическую бляшку**, содержащую много гладкомышечных клеток и межклеточного вещества.



Развитие осложнённой бляшки

Важная роль принадлежит изменениям в свертывающей системе крови.

Для появления липидных пятен не требуется повреждения или сдуцивания эндотелия. Но в дальнейшем в нём могут возникать микроскопические разрывы

На обнаженной базальной мембране происходит адгезия тромбоцитов, и в этих местах образуются мелкие тромбоцитарные тромбы.

Активированные тромбоциты выделяют ряд веществ, ускоряющих фиброз.

Кроме тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста ρ на гладкомышечные клетки действуют низкомолекулярные медиаторы, например серотонин.

Обычно эти тромбы растворяются, не вызывая никаких симптомов, и целостность эндотелия восстанавливается.

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

Новые сосуды влияют на судьбу бляшки несколькими путями:

- Они создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов как внутрь бляшки, так и из неё.
- новые сосуды — источник кровоизлияния в бляшку-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 гладкомышечных клеток и выработку ими цитокинов, а также вызывает синтез эндотелием факторов роста.

Атеросклеротические бляшки часто обызвествляются. В бляшках содержатся кальцийсвязывающие белки остеокальцин и остеопонтин и некоторые другие белки, характерные для костной ткани (в частности, белки — регуляторы морфогенеза кости).



разрыв
артериальной
стенки

макрофаг

отложения
холестерина

эритроцит

пенистая
клетка

отложения
жира

Клиника

Поражение коронарных артерий постепенно приводит к коронарной недостаточности, проявляющейся ишемической болезнью сердца.

Атеросклероз церебральных артерий вызывает либо преходящую ишемию мозга либо инсульты.

Поражение артерий конечностей — причина перемежающейся хромоты и сухой гангрены.

Атеросклероз брыжеечных артерий ведёт к ишемии и инфаркту кишечника (мезентериальный тромбоз).

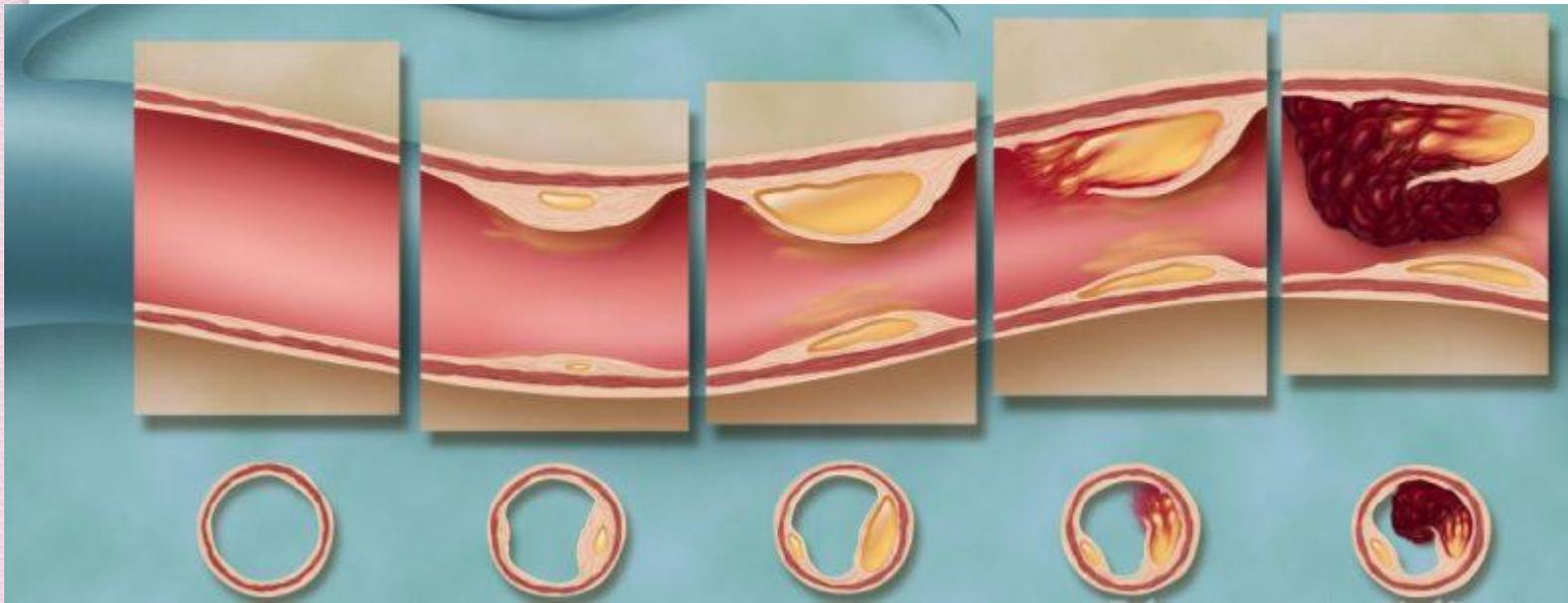
Также возможно поражение почечных артерий с формированием почки Голдблатта.

Так, в сосудах сердца окклюзия наиболее часто возникает в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

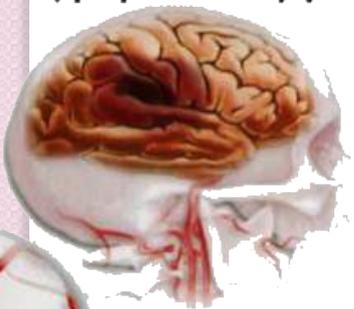
Другая типичная локализация — проксимальный отдел почечной артерии и бифуркация сонной артерии.

Некоторые артерии, например внутренняя грудная, поражаются редко, несмотря на близость к коронарным артериям и по расположению, и по строению.

Атеросклеротические бляшки часто возникают в бифуркации артерий — там, где кровоток неравномерен; иными словами, в расположении бляшек играет роль локальная гемодинамика (см. патогенез).

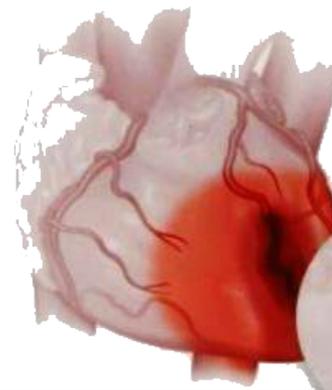


**Ишемия
и церебральный инфаркт**



**Внутренняя
сонная артерия**

Инфаркт миокарда



**Передняя
нисходящая
коронарная
артерия**

Переменная хромота

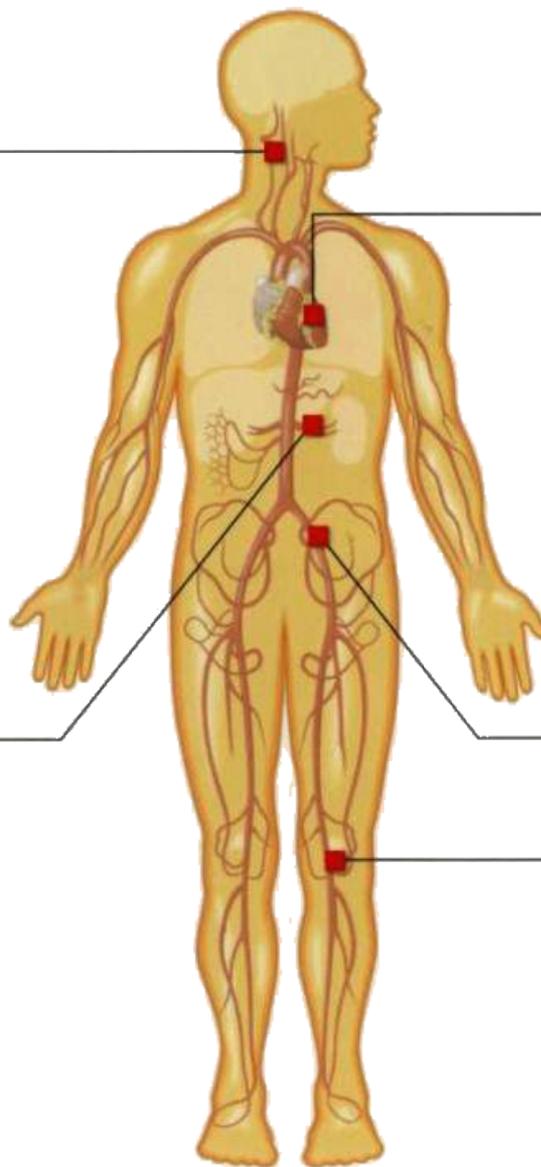


**Бедренная
артерия**

Почечная ишемия



**Почечная
артерия**



Ксантомы

проявление нарушения липидного обмена (первичных или вторичных липопротеинемий).

Возникают в результате отложения в коже липидов при повышении в крови уровня холестерина более 6,24 ммоль/л (240 мг%) или триглицеридов более 2,2 ммоль/л (200 мг%), а также при гистиоцитозах (заболеваниях, обусловленных пролиферацией гистиоцитов, то есть оседлых макрофагов) или без видимых причин (по-видимому, в результате местных нарушений функции макрофагов).

Хотя патогенез многих форм гиперлипидемии известен, механизм формирования ксантом остается неясным.

Клинически различают пять вариантов ксантом.

Плоская ксантома представлена небольшими плоскими или слегка выпуклыми мягкими множественными папулами желтого цвета округлой или овальной формы, располагающимися в области кожных складок, особенно ладоней и подошв. Они встречаются у пожилых людей, страдающих атеросклерозом, нарушениями липидного обмена, заболеваниями печени.

Диффузные плоские ксантомы проявляются довольно четко отграниченными очагами желто-красной гиперпигментации (*xanthoma planum*) или множественными сгруппированными папулами и плохо отграниченными желтоватыми бляшками у людей с нормолипидемией, парапротеинемией, лимфомой, миеломной болезнью или лейкозом (иногда за много лет до развития других проявлений).



Интертригинозные плоские ксантомы обычно развиваются при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Ладонные ксантомы представлены бляшками, которые распространяются за пределы кожных складок ладоней. Они появляются при семейной дисбеталипопротеинемии. Помимо плоских ксантом на ладонях при семейной дисбеталипопротеинемии появляются туберозные ксантомы, эруптивные ксантомы и ксантелазмы.

Эруптивные плоские ксантомы имеют вид множественных папулезных элементов, обычно возникающих при нарушении липидного обмена общего или местного характера.



Ксантелазмы

Ксантелазмой называют характерные желтоватые бляшки на веках и вокруг глаз.

Гистологически эти поражения сходны с ксантомами.

Однако ксантелазма, в отличие от последних, редко сопровождается повышением уровня триглицеридов.

Чаще всего в крови обнаруживается нормальный уровень липидов с последующим небольшим повышением концентрации холестерина.



Старческая корнеальная дуга

наблюдается у людей пожилого возраста, клинически проявляется в виде кольца или полукольца по периферии роговицы шириной до 1,5 мм.

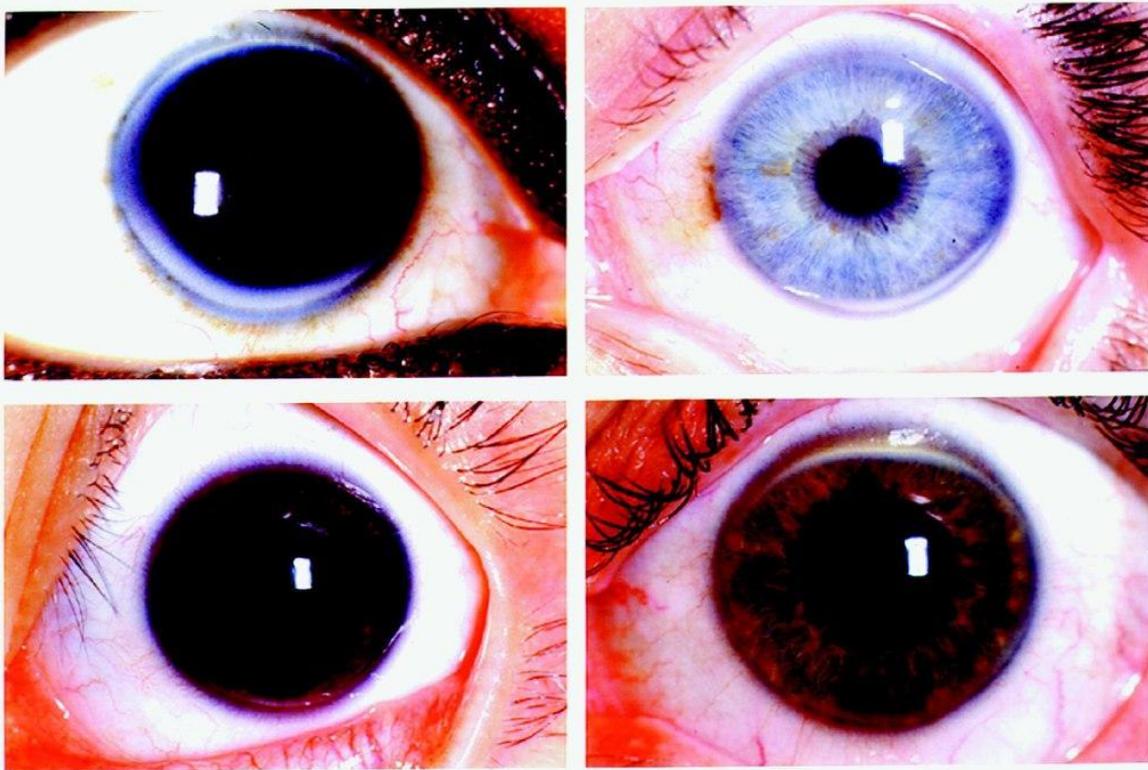
При этом нарушений зрительных функций нет.

Лечению не подлежит



Обычно отложения начинаются на верхней и нижней точках роговицы, постепенно распространяясь и сливаясь в кольцо. Между дугой и роговичным лимбом — узкая полоска без отложений, так называемый просвет Вогта.

Из статьи Zech и Ноег, 2008.



Четыре примера роговичных дуг.

Диагностика

- **Диагностика заболеваний связанных с атеросклерозом включает:**
- Опрос больного и выяснение симптомов болезни: симптомы ишемической болезни сердца, симптомы нарушения мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, симптомы брюшной жабы и пр;
- Общий осмотр больного: признаки старения организма, выслушивание систолического шума в очаге аорты; обязательно пальпация всех артерий, доступных к пальпации: аорта, наружные подвздошные артерии, общие бедренные артерии, подколенные артерии, артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии, лучевой и локтевой артерий, сонных артерий.
- определение систолического шума над аускультативными точками артерий.
- при подозрении на поражение артериального русла нижних конечностей — определение капиллярного ответа.

- Определение концентрации холестерина в крови и определение липидного баланса крови;
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, рентгенэндоваскулярные методы обследования;
- Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Доплерография сосудов конечностей или, что может быть лучше, ультразвуковое дуплексное и триплексное сканирование артерий брахиоцефального отдела, артерий нижних конечностей, аорто-подвздошного сегмента, а также транскраниальный доплер.
- диагностика жёсткости артериальной стенки, в том числе методом объемной сфигмографии и определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)

Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемии

1. Для достижения адекватного эффекта продолжительность такого лечения должна быть **не менее 6 месяцев**. В схеме терапии ключевыми являются следующие моменты:
2. **отказ от курения**
3. **умеренное потребление алкоголя**^[5]
4. **антиатеросклеротическая диета**
5. **активный образ жизни** — регулярные дозированные физические нагрузки.
6. **поддержание психологического и физического комфорта**
7. **снижение массы тела**

Медикаментозная терапия

Включает в себя коррекцию артериальной гипертензии (особенно систолического АД), сахарного диабета, метаболического синдрома. Однако наиболее значимым является нормализация липидного спектра.

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