

ГФБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней №4

АТЕРОСКЛЕРОЗ

(методическое пособие для студентов V – VI курсов лечебного факультета,
клинических ординаторов и аспирантов)

Владикавказ 2017 г.

Исполнители:

проф. З.Т.Астахова, д.м.н. Ремизов О.В., д.м.н. Бутаев Т.М.,
доц. Тогузова З.А, доц. Кулова Ж.А., доц. Дзукаева З.З., доц. Туаева И.Б.,
к.м.н. Канукова Ф.У., к.м.н. Бесаева М.М.,к.м.н. Айдарова В.А.,
к.м.н. Загалова Д.С.

.....

Для изучения клинико-морфологических проявлений атеросклероза, периодов развития, диагностики и лечения данного заболевания необходимы знания в области фундаментальных дисциплин – нормальной анатомии, нормальной физиологии, патологической физиологии, биохимии, клинической фармакологии и др. (табл №1).

Атеросклероз (от греч. “athere” — каша и “skleros” — твердый) это хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих физиологические функции пораженных артерий, что приводит к органным и общим расстройствам кровообращения. Термин “атеросклероз” введен в употребление в 1904 г. F. Marchand. За последние полстолетия мы являемся свидетелями значительного ускорения темпов развития атеросклероза и утяжеления его форм.

Основные заболевания, определяющие высокий уровень смертности населения от ССЗ — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), удельный вес которых в структуре смертности от ССЗ составляет соответственно 49,3 и 35,3%. Атеросклероз – вот главная причина этих заболеваний.

Длительное время он протекает скрытно, пока не приводит к таким осложнениям, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть, либо к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся хромоте. В результате атеросклероза происходит постепенное локальное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек.

Атеросклероз является полиэтиологическим заболеванием, в возникновении и прогрессировании которого имеют значение многие внешние и внутренние факторы, называемые факторами риска (ФР).

В настоящее время известно более 30 факторов, действие которых увеличивает риск возникновения и развития атеросклероза и его осложнений.

Наиболее значимыми из них являются следующие.

1. Немодифицируемые (неизменяемые) ФР:

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

2.Модифицируемые (изменяемые):

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

На протяжении столетия выдвигались различные теории развития атеросклероза. На данный момент единой теории возникновения данного заболевания нет. Выдвигаются следующие варианты, а также их сочетания:

- теория холестериновой инфильтрации была предложена в 1912г Аничковым Н.Н. и Халатовым С.С.— первично накопление липопротеидов в сосудистой стенке,
- теория дисфункции эндотелия - первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов. В основе её лежит инфильтрационная теория Пейджа о прохождении липопротеидов через сосудистую стенку.
- теория иммунных механизмов — первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки,

-моноклональная — первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток. Согласно теории, каждая атеросклеротическая бляшка – доброкачественное образование, происходящее из такого клона

-инфекционная теория отводит важную роль в атерогенезе микроорганизмам (вирусы герпеса, цитомегаловирус и др., хламидии, в основном, *Chlamydia pneumoniae*).

-Митогенная – митогенный фактор тромбоцитов вместе с другими элементами плазмы стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток

-перекисная — первично нарушение антиоксидантной системы,

- генетическая — первичен наследственный дефект сосудистой стенки,

Липиды и липопротеиды плазмы.

Главной и часто встречающейся причиной дисфункции эндотелия является именно гиперхолестеринемия. Иначе говоря, гиперхолестеринемия — этиологический фактор атеросклероза; она запускает механизм атерогенеза, началом которого является дисфункция эндотелия с последующим каскадом событий в структуре артерий.

Основными липидами, участвующими в патогенезе Ат., являются холестерин, триглицериды и фосфолипиды.

Холестерин – это сложное органическое соединение, относящееся к классу жиров. Холестерин является важным компонентом организма человека. В нашем организме холестерин выполняет важные физиологические функции: является пластическим материалом клетки, используется для синтеза желчных кислот, служит предшественником стероидных и половых гормонов.

Наш организм получает холестерин двумя путями:

С пищей – холестерин содержится во многих продуктах животного происхождения. Особенно много холестерина в животных жирах, яйцах, печени. Попадая в кишечник с пищей, холестерин всасывается и в составе

хиломикронов поступает во все органы нашего тела, которые используют его для роста или синтеза определенных химических веществ. Однако основная часть холестерина захватывается печенью, в которой из холестерина синтезируются желчные кислоты. Желчные кислоты входят в состав желчи, которая поступает в кишечник при каждом приеме пищи. При воздействии желчи и пищеварительного сока на пищу происходит ее переваривание.

Внутренний синтез холестерина – происходит в случае, когда организму нужны большие количества холестерина, чем те, что поступают с пищей.

Холестерин образуется из продуктов распада жиров, поэтому употребление жирной пищи способствует увеличению производства холестерина.

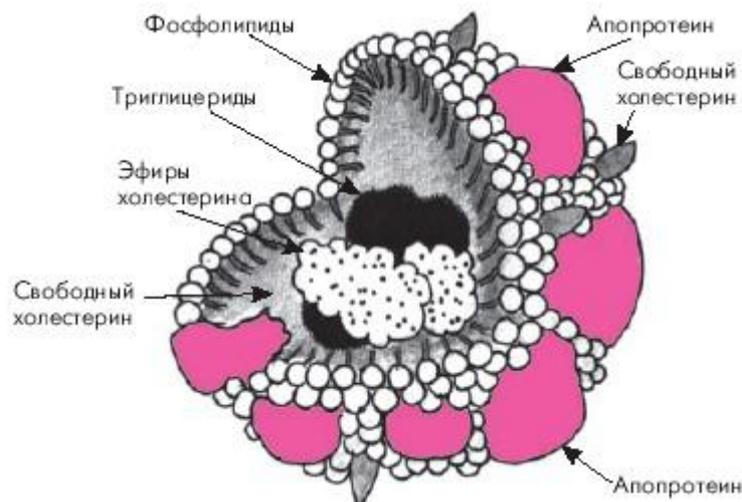
Триглицериды являются эфирами трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. Физиологическая роль ТР очень велика, так как в результате их расщепления образуются жирные кислоты, которые подвергаются в дальнейшем β - окислению с образованием энергии. Следовательно, триглицериды являются в конечном итоге источником энергии для скелетной мускулатуры и миокарда

Жиры, как известно, не растворимы в воде, а кровь более чем на 90% процентов состоит из воды, поэтому для транспортировки с током крови жиры упаковываются в специальные комплексы называемые липопротеидами. В состав липопротеидов кроме жиров входят еще белки (отсюда и происходит название липопротеидов: липо-«жир», протео-«белок»). Белки (апопротеины) стабилизируют жировые комплексы и позволяют им растворяться в плазме крови.

Все ЛП имеют сходную структуру. Они состоят: 1) из центральной части («ядра»), содержащей нерастворимые в воде липиды (эфиры ХС, ТГ, жирные кислоты) и 2) из оболочки, состоящей из особых белковых молекул (апопротеинов) и растворимых в воде липидов — неэстерифицированного ХС и ФЛ. Молекулы апопротеинов играют роль своеобразного детергента. Они имеют неполярный гидрофобный участок, который связан с липидами, и

полярный гидрофильный участок, расположенный на поверхности сферической частицы ЛП и обращенный к окружающей липопротеин водной среде (плазме крови). Гидрофильный участок апопротеина образует водорастворимые связи с молекулами воды. Такая структура ЛП определяет их свойство быть частично водорастворимыми, а частично — жирорастворимыми.

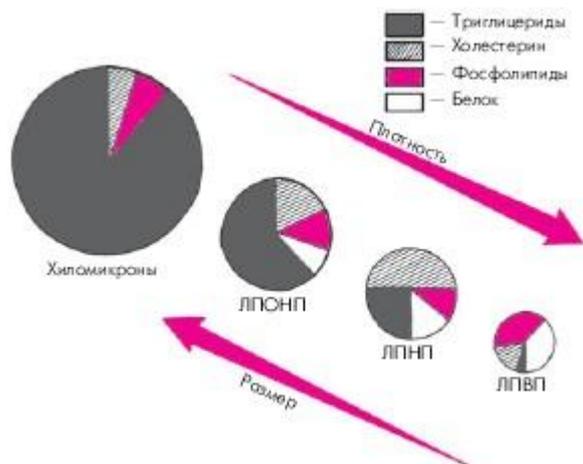
Структура липопротеинов (по Mc.Intyre, Harry, 1991).



Следует подчеркнуть, что апопротеины, входящие в состав оболочки ЛП, играют важную роль не только в транспорте липидов к местам их утилизации, но и во многом определяют весь сложный метаболизм липидов. Так, апопротеины В и Е, входящие в состав оболочки атерогенных ЛП низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП), распознаются специфическими рецепторами гепатоцитов, которые осуществляют захват и поглощение этих липидных частиц. Апопротеины А-I и С-II, локализуясь на поверхности ЛВП, ЛОНП и хиломикронов (ХМ), активируют некоторые ключевые ферменты липидного обмена, например липопротеинлипазу, которая гидролизует ТГ хиломикронов, ЛОНП и т.д.

В зависимости от плотности и размеров частиц ЛП различают несколько их классов.

Состав, размер и плотность частиц основных классов липопротеинов.



Исходя из молекулярной массы, химического состава и плотности, выделяем несколько классов липопротеинов:

Хиломикроны – это основная форма переноса жиров поступающих с пищей, перевариваемой в кишечнике. Хиломикроны содержат 90-95% триглицеридов – обычных жиров, которые используются различными тканями для получения энергии. Остатки хиломикронов захватываются печенью и перерабатываются.

Липопротеины очень низкой плотности (ЛНВП) – это жировые комплексы, которые состоят из жиров синтезированных в печени. В состав ЛНВП кроме обычных жиров входит и холестерин (до 20%). Этот класс липопротеинов также предназначен для снабжения жирами тканей всего организма. По мере истощения запасов обычных жиров (триглицеридов) ЛНВП превращаются липопротеины низкой плотности.

Липопротеины низкой плотности (ЛНП) содержат максимальное количество холестерина (до 50%). Этот тип липопротеинов (наравне со свободным холестерином) представляет наибольшую опасность для развития атеросклероза. Известно, что этот класс жиров крови может подвергаться

окислению и затем откладываться в стенках артерий, что, как мы уже говорили в других наших статьях посвященных теме Атеросклероз, является первичным механизмом образования атеросклеротической бляшки. Таким образом, повышение концентрации ЛНП в крови является факторов повышенного риска развития атеросклероза.

Липопротеины высокой плотности (ЛВП) содержат лишь небольшое количество холестерина и значительные количества белков, способных связывать холестерин. Основная роль ЛВП заключается в переносе холестерина из тканей обратно в печень, где он превращается в желчь и выводится из организма. ЛВП – это важный фактор защиты организма от атеросклероза и потому снижение концентрации этой фракции жиров в крови, также как и повышение концентрации ЛНП, рассматривается как феномен, способствующий развитию атеросклероза. Снижение концентрации ЛВП в крови характерно для мужчин, лиц страдающих диабетом и ожирением, курящих.

В исследованиях последних лет показано, что высокий (более 20-30 мг/дл) уровень **липопротеида а — ЛП (а)** близок по своим физико-химическим свойствам к ЛНП, отличаясь от них наличием в оболочке дополнительного белка — апопротеина а. Последний близок по своим свойствам к плазминогену и поэтому может конкурировать с плазминогеном за места связывания на фибрине и, таким образом, ингибировать фибринолитическую активность крови. ЛП (а) относятся к числу атерогенных ЛП: их повышенный уровень в крови почти всегда ассоциируется с развитием атеросклероза и ИБС, а также с высоким риском тромботических осложнений.

Решающее значение для возникновения и прогрессирования атеросклероза имеет соотношение липопротеинов различных классов: ЛНП, ЛОНП и ЛП (а) обладают отчетливым атерогенным, а ЛВП — антиатерогенным действием. Наиболее высокий риск развития атеросклероза наблюдается у лиц с

высоким содержанием ЛНП и ЛОНП и низким — ЛВП. Повышение уровня ЛНП и ЛП (а) и их атерогенности обусловлены: нарушением синтеза специфических ЛНП-рецепторов гепатоцитов, что препятствует элиминации ХС печеночными клетками; нарушением структуры и функции апопротеинов, например дефектом апо-В (снижение возможности захвата ЛНП гепатоцитами) или дефицитом апо-А и апо-СII (уменьшение активности липопротеинлипазы) и т.п.; увеличением синтеза эндогенного ХС; увеличением количества модифицированных (окисленных) форм ЛНП и ЛП (а), образующихся, например в результате перекисного окисления липидов.

Снижение уровня ЛВП ассоциируется с несколькими причинами: принадлежностью к мужскому полу; преклонным возрастом больных; наличием сопутствующего ожирения и гипертриглицеридемии; высоким потреблением углеводов и наличием диабета взрослых; курением.

Патогенез

Как показывают последние крупные трайлы (исследования), главным, пусковым фактором в генезе атеросклероза становится дисфункция эндотелия. Восстановление функции эндотелия (или уменьшение степени дисфункции) приводит ко всем известным положительным результатам в программах первичной и вторичной профилактики.



↓ Продукты окисления

^←←←

Химическая модификация липопротеинов
(например, окисление, гликозилирование)

↓

Привлечение моноцитов в стенку сосуда I

↓

Превращение в макрофаги с рецепторами
к модифицированным ЛНП

I →↓

Нерегулируемый захват макрофагами модифицированных ЛНП

↓

Пенистые клетки (жировые полоски)

Модифицированная гипотеза развития атеросклероза в ответ на повреждение

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции
сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott R.F. и Zawadzki J.V.,

Таблица . **Функции** клеток эндотелия (Lilly L.S., 2003)

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

опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Последующие исследования доказали, что эндотелий — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность.

В таблице представлены основные функции артериального эндотелия. Это — барьерная, антитромботическая, вазодилатирующая функции и способность к активации гладкомышечных клеток. Как видно, эндотелий обладает способностью влиять на ключевые факторы патогенеза атеросклероза (барьерная функция, воздействие на гладкомышечные клетки) в самом начале его развития, а также на основные факторы в патогенезе ИБС и его осложнений.

Недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящие к инфаркту миокарда, отнюдь не всегда происходят в зоне максимального стенозирования коронарной артерии, напротив, зачастую они случаются в местах небольших сужений — менее 50 % по данным ангиографии. Изучение многогранной роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к пониманию того, что восстановление нарушенных функций эндотелия, должно стать одним из основных направлений профилактики и лечения патологических процессов при различных ССЗ.

Следующий этап после повреждения эндотелия – аккумуляция липопротеидов в субэндотелиальном пространстве. Если бы весь процесс атерогенеза заключался только в этой аккумуляции при периодических подъемах уровня холестеринемии, течение атеросклероза было бы крайне медленное, спокойное, без драматических эксцессов, развивающихся в настоящее время очень часто и в раннем возрасте больных. Рецепторный механизм захвата избытков атерогенного холестерина, связанного биологической обратной связью с печеночным синтезом холестерина, вполне справился бы с доброкачественной гиперхолестеринемией. Но следует обратить внимание на среднюю часть схемы, заключенную в незамкнутую рамку с надписью «продукты окисления». Здесь действует наиболее сильный компонент атерогенеза, заключающийся в том, что липидный компонент атеросклероза неестественным образом из доброкачественного преобразуется в злокачественный. Различные компоненты внешней (например, употребление трансжирных кислот, курение и др.) и, особенно, внутренней среды организма (десалирирование, воздействие активных форм кислорода и других радикалов, гликозилирование при СД и т.д.) превращают холестерин из вредного, но довольно спокойного субстрата в неумолимого «злодея-оборотня». Перекисное окисление и другие формы модификации ХС ЛНП приводят к двум крайне негативным явлениям: 1) биофизические параметры ЛНП под влиянием указанных факторов меняются настолько, что рецепторы клеток гепатоцитов становятся неспособными распознавать их и, следовательно, схватывать для метаболизации, 2) под влиянием дисфункции эндотелия у макрофагов, активизированных опять же эндотелиального происхождения субстанциями, появляются рецепторы-«мусорщики», превосходящие по своей активности печеночные рецепторы захвата ХСЛНП. Холестериновая составляющая атерогенеза многократно ускоряется, приводя уже не просто к новым «спокойным» бляшкам, но формируя новое состояние

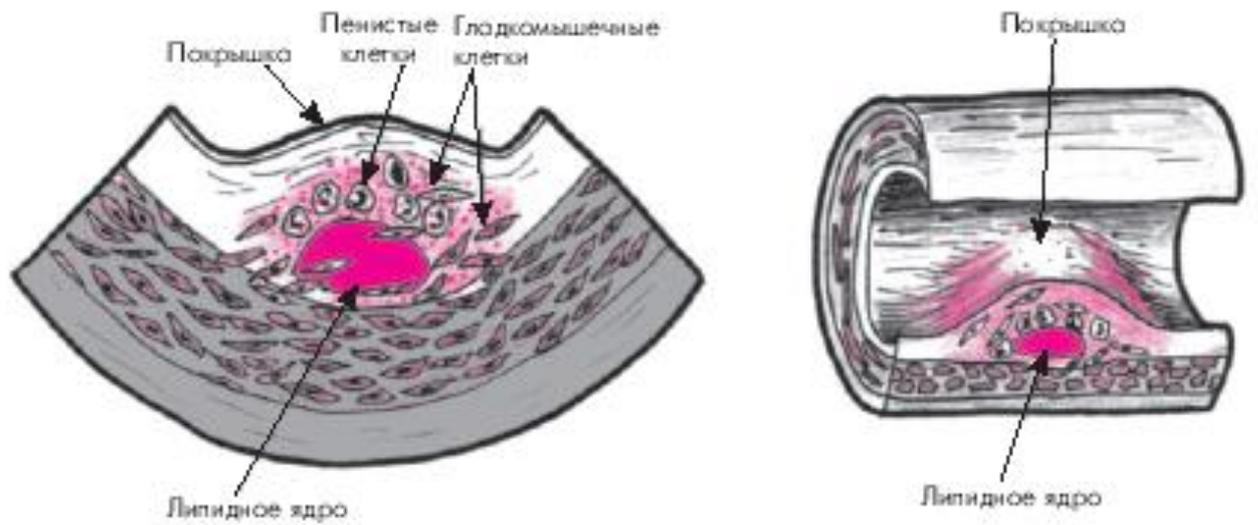
бляшек, которые называются по-разному: нестабильные, ранимые, уязвимые. Как бы эти бляшки ни назывались, суть их заключается в том, что они являются источником и причиной наиболее опасных для жизни осложнений — внезапной смерти, острого ИМ, нестабильной стенокардии (иначе говоря, острого коронарного синдрома ОКС), инсульта и других осложнений.

По современным представлениям, в основе развития атеросклероза лежит последовательное взаимодействие многих патогенетических факторов, ведущие в конечном счете к образованию фиброзной бляшки (неосложненной и осложненной).

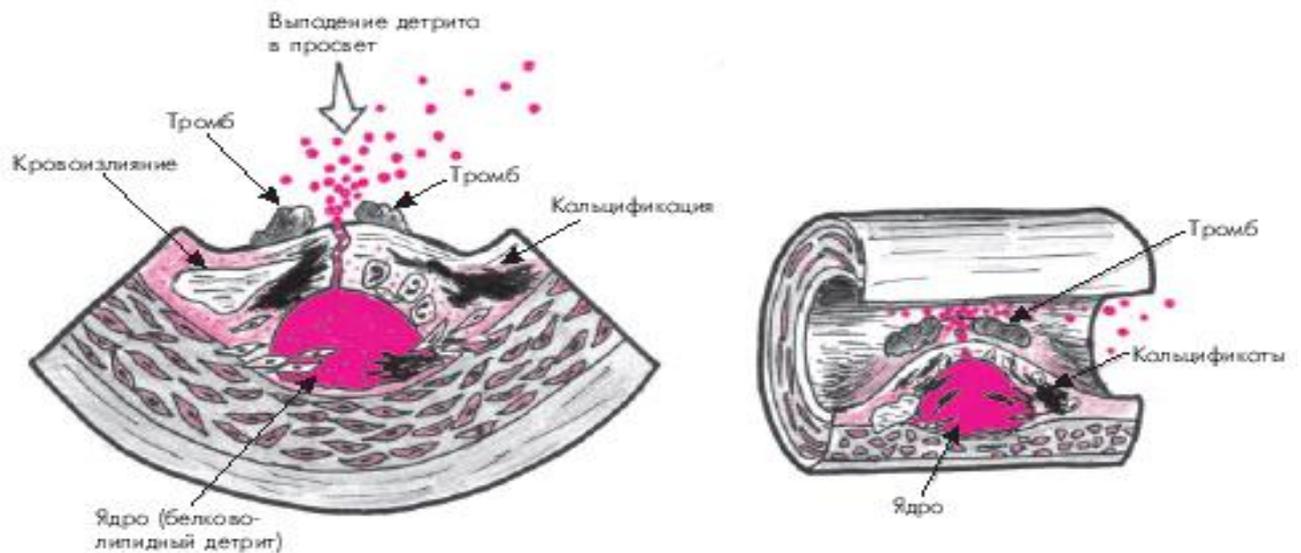
Различают три основные стадии формирования атеросклеротической бляшки (атерогенез):

- образование липидных пятен и полосок (стадия липоидоза);
- образование фиброзной бляшки (стадия липосклероза);
- формирование осложненной атеросклеротической бляшки.

Итак, основным элементом атеросклеротического поражения является атеросклеротическая бляшка, которая, выступая в просвет сосуда, вызывает его сужение и затрудняет нормальный кровоток. Бляшка состоит из скопления внутриклеточных и внеклеточных липидов, фибрина, гладкомышечных клеток, соединительной ткани, промежуточного вещества (гликозаминогликанов и др.) и кальция.



Атеросклеротическая бляшка, увеличиваясь в размерах и изъязвляясь, может задерживать на своей поверхности кровяные элементы и сгустки крови, пропитываться солями кальция, а при ее разрыве содержимое бляшки может попасть в кровь и стать причиной тромбоза артерий сердца, мозга и других органов.



Атеросклероз поражает средние и крупные артерии. Атеросклеротические поражения коронарных артерий, которые могут привести к инфаркту миокарда, развиваются во внутреннем слое артерий — интима, в последующем захватывая и медию. Этому способствует и то обстоятельство, что в коронарных артериях с возрастом происходит значительное утолщение интимы. Интима, а также внутренняя часть средней оболочки артерий, не имеют нервных окончаний, поэтому развитие атеросклеротических поражений протекает сначала бессимптомно, пока не появляются в дальнейшем клинические признаки, обусловленные значительным сужением сосудистого русла.

Атеросклеротические бляшки чаще всего образуются в тех участках аорты и артерий, где отмечаются наиболее выраженные механические воздействия на сосудистую стенку со стороны крови — в местах отхождения крупных боковых ветвей — в области дуги аорты и ее брюшного отдела, в подвздошных, бедренных, почечных, сонных, мозговых и, особенно, в коронарных артериях (где как раз много изгибов и ответвлений).

Атеросклероз является хроническим, длительным заболеванием, развивающимся в течение десятилетий.

Для атеросклероза характерна волнообразность течения, в котором выделяют фазы прогрессирования, стабилизации и даже регрессии (обратного развития).

В клинической картине течения атеросклероза А.Л. Мясников (1965) выделял начальный (доклинический) его период и период клинических проявлений.

Последний включает в себя три стадии: ишемическую, тромбонекротическую и склеротическую. Приведенные названия стадий характеризуют собой не этапы патологии в стенках самих артерий, а изменения в соответствующих органах, возникающие в результате нарушения их кровоснабжения. Таким образом, применительно к атеросклерозу коронарных артерий стенокардия является отражением его

ишемической стадии, инфаркт миокарда — тромбонекротической, а кардиосклероз — склеротической. В приведенной градации течения атеросклероза безусловно имеются элементы условности.

В происхождении таких осложнений ИБС, как внезапная смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт большая роль принадлежит функциональным компонентам (сосудистым спазмам, нарушениям текучести, свертывания крови и микроциркуляции), ведущим к «нестабильности» атеросклеротической бляшки. Склонные к разрыву атеросклеротические бляшки имеют большое липидное ядро, тонкую фиброзную покрывку из дезорганизованных коллагеновых волокон, содержат мало гладкомышечных клеток, много макрофагов и высокую концентрацию тканевого фактора. Липидные ядра «ранимых» (подверженных разрыву) бляшек характеризуются высоким содержанием эфиров холестерина и большой долей полиненасыщенных жирных кислот. В качестве провоцирующих функциональных факторов могут выступать физические перегрузки, эмоциональный стресс, охлаждение, переизбыток, прием алкоголя, резкий подъем артериального давления (АД) или его падение, тахикардия и другие. Широко обсуждается проблема атеротромбоза, под которым подразумевают образование тромбов в различных сосудистых областях при атеросклерозе в связи с распадом или разрывом атеросклеротических бляшек. Тромбообразование начинается в месте разрыва бляшки или ее эрозии. Оно может привести к быстрому изменению степени сужения просвета, полной или неполной (субтотальной) окклюзии сосуда. Результаты фундаментальных исследований подтвердили значимость в возникновении тромбозов индукторов агрегации тромбоцитов, продуцируемых поврежденной стенкой сосудов. Среди них в последнее время придается большое значение состоянию фосфолипазы А₂ и молекул адгезии МАС-1 и МАС-2.

Не возникает сомнения в роли агрегационной активности тромбоцитов и стенки сосуда, и в первую очередь ее эндотелия, в формировании тромба в атеросклерозированных сосудах. Все больше и больше накапливается данных, указывающих на значение воспалительного процесса в сосудистой стенке как фактора формирования атеросклероза и возможного тромбоза. Однако определить, какой фактор у конкретного больного сыграл ведущую роль в возникновении тромбоза степень выраженности атеросклероза, характер воспалительных изменений в стенке сосуда, состояние коагулирующих свойств или низкая фибринолитическая активность, очень трудно. Атеросклеротический процесс многогранен, сопровождается нарушениями функции целого ряда органов и систем, приводящими к изменениям стенки сосудов, причем не только коронарных, но и мозговых, периферических, почечных, где нередко возникают тромбозы. Однако эти нарушения сами по себе еще не определяют формирование тромба. Лишь их сочетание с нарушениями коагулирующих и антисвертывающих систем, в том числе тромбоцитов, в первую очередь их активаторов, приводит к образованию тромба в разных сосудистых областях. В этих случаях речь идет об осложнениях в течение атеросклероза (Чазов Е.И., 2001). Таким образом, тромбообразованию способствуют: гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия, нарушения фибринолиза, специфическое асептическое воспаление атероматозной бляшки и прилегающей к ней интимы.

Типы развития атеросклеротического процесса различны: это либо диффузный «дилатирующий» атеросклероз, который характеризуется медленным постепенным ростом атеромы и эффективным компенсаторным расширением сосуда; либо это фокальный (очаговый) стенозирующий атеросклероз, характеризующийся относительно быстрым ростом (развитием) и неэффективным ремоделированием (изменением геометрии) сосуда.

В **таблице** представлены осложненные формы атеросклероза.

Осложненные формы атероматоза

Осложнения	Патофизиологический механизм поражения органа	Примеры клинических форм
Сужение икальцификации сосуда	Прогрессирующий фиброзной бляшки Организация микротромбов внутри бляшки Кровоизлияние в бляшку	Ишемия миокарда (стенокардия) Кардиосклероз Снижение сократительной способности миокарда Аритмии
Тромбообразование с окклюзией просвета	Кровоизлияние в «уязвимой» бляшке с ее разрывом и изъязвлением	Инфаркт миокарда Нестабильная стенокардия Внезапная смерть Инфаркт мозга (тромботический инсульт) Перемежающаяся хромота
Периферические эмболии	Фрагментация и перемещение фрагментов бляшки из больших проксимальных в	Эмболический инсульт Атероэмболическая почечная недостаточность

	меньшие периферические сосуды	
Слабость сосудистой стенки	Давление на прилежащую медию вызывает атрофию мышечных клеток и потерю эластической ткани	Аневризма аорты

Факторы риска атеросклероза

Одним из наиболее эффективных достижений современной кардиологии является учение о факторах риска атеросклероза и ИБС. Понятие «факторы риска» (ФР) появилось в конце 50-х годов прошлого века по первым результатам Фремингемского исследования, организованного в США Институтом сердца, легких и крови. ФР были названы некоторые параметры внешней и внутренней среды организма, которые тесно коррелировали со смертностью от ССЗ и теперь хорошо известны не только врачам, но и населению многих стран мира.

Факторами риска называют особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска (повышению вероятности) возникновения заболевания. Таким образом, под факторами риска понимают характеристики, способствующие развитию и прогрессированию ИБС.

Выявление ФР позволяло определить отдельные популяции людей, угрожаемых в отношении смерти и серьезных сердечно-сосудистых происшествий нефатального характера. Достоверность значимости учета ФР была подтверждена многочисленными крупными трайлами, успешным

опытом первичной и вторичной профилактики многих государств (США, скандинавских стран, некоторых стран Западной Европы).

Таким образом, правильность и эффективность учения о ФР была подтверждена методом от обратного: утверждение о том, что ФР являются одной из главных причин ССЗ и смертности от них находило свое подтверждение результатами работ по воздействию на эти факторы, приводившему к уменьшению заболеваемости и смертности.

Липиды и атеросклероз. Развитие атеросклероза связывают с проникновением из плазмы крови в артериальную стенку холестерин-белково-липидных комплексов — липопропротеидов.

Под дислипидемиями (или дислипидемиями) понимают любые нарушения состава липопропротеидов. Обычно речь идет о гиперлипидемиях (ГЛП). В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры ГЛП используется классификация Фредриксона (Fredrickson DS) 1965, утвержденная ВОЗ в качестве международной в 1970г. Она выделяет 6 типов ГЛП (таблица 1 легко дифференцируемые по уровню холестерина и триглицеридов.). В повседневной практике врач чаще имеет дело ГЛП IIa, IIb и IV типов. ГЛП I, III и V типов встречаются редко.

Классификация гиперлипидемий по ВОЗ

Фенотип	Общий холестерин (ОХС)	Холестерин-ЛПНП	Триглицериды (ТГ)	Липопротеиды (ЛП)	Атерогенность
I	Повышен	Понижен или в норме	Повышены или в норме	Хиломикронны (ХМ)	Неатерогенная
IIa	Повышен	Повышен	В норме	ЛПНП	Высокая
IIb	Повышен	Повышен	Повышены	ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	ЛППП	Высокая
IV	Чаще в норме	В норме	Повышены	ЛПОНП	Умеренная
V	Повышен	В норме	Повышены	ХМ и ЛПОНП	Низкая

Гиперхолестеринемия — повышенное содержание холестерина в крови, при этом в крови накапливаются главные переносчики холестерина — липопротеиды низкой плотности.

Возраст является основным фактором риска развития ИБС. В пожилом возрасте более вероятно бессимптомное течение ИБС (острого инфаркта миокарда, немой ишемии миокарда, эквивалентов стенокардии в виде одышки при нагрузке, хронической усталости или нарушений ритма).

Возраст, пол и некоторые генетические характеристики также относятся к факторам риска, но они не поддаются изменениям и используются в основном при определении прогноза возникновения заболевания.

ФР, не поддающиеся коррекции (возраст, пол, генетическая предрасположенность), требуют более тщательного и настойчивого воздействия на другие ФР, поддающиеся модификации (гипер- и дислипидемии, гипертония, курение, избыточный вес, гиподинамия).

Артериальная гипертония. Каждый четвертый взрослый имеет повышенные цифры артериального давления. Обычно у АГ не бывает заметных проявлений, поэтому многие пациенты не знают о ее наличии. Повышенное артериальное давление является фактором риска ИБС, мозгового инсульта и сердечной недостаточности. Если для популяции США наиболее патогенным ФР является гиперхолестеринемия, а гипертония выступает следующей по важности, то в России наиболее опасным ФР выступает гипертония. Высокое артериальное давление увеличивает нагрузку на так называемые органы-мишени: сердце, кровеносные сосуды, мозг, почки, глаза. Если повышенное давление не контролировать, то в органах-мишенях могут произойти необратимые изменения. У мужчин и женщин отмечается отчетливое увеличение распространенности АГ с возрастом. В российской популяции до 40 лет АГ преобладает среди мужчин 10,0 % (в возрасте 20-29 лет) и 22,6 % (в возрасте 30-39 лет) против соответственно 8,75 % и 16,9 % у женщин. После 50 лет этот показатель существенно выше среди женского населения, достигая 86,1 % среди женщин 90 лет и старше против 81,0 % у мужчин соответствующего возраста

Сахарный диабет существенно повышает риск развития ИБС, мозгового инсульта и заболеваний периферических сосудов, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения к 2025 году ожидается увеличение числа больных сахарным диабетом до 300 млн человек. При этом уже сегодня сахарный диабет является четвертой по значимости причиной смертности во всех странах мира. По данным ряда авторов распространенность сахарного диабета среди лиц старше 65 лет достигает 20 %. С увеличением уровня

холестеринемии она возрастает еще в большей степени. Даже при нормальной холестеринемии она у больных СД 2 типа превышает показатели у лиц без диабета в 3 раза.

Малоподвижный образ жизни и переедание приводят к развитию ожирения, усугубляют имеющуюся инсулинорезистентность и способствуют реализации генетических дефектов, ответственных за развитие сахарного диабета II типа.

Диабет характеризуется повышенной концентрацией сахара крови > 140 мг/% ($> 7,7$ ммоль/л). Целевые уровни глюкозы крови — менее $6,1$ ммоль/л (100 мг/дл) до еды и менее 10 ммоль/л (180 мг/дл) после еды. Даже на ранних стадиях нарушения толерантности к углеводам, выявляющегося с помощью углеводной нагрузки, у пациентов повышается распространенность других факторов риска (избыточной массы тела, артериальной гипертензии, дислипидемии). Сочетание сахарного диабета и не леченной артериальной гипертензии является наиболее неблагоприятным фактором развития ИБС, инсульта, сердечной и почечной недостаточности. В связи со всем этим СД II типа признан эквивалентом КБС и считается заболеванием с высоким риском смерти или других серьезных событий.

Алкоголь. Зависимость между потреблением алкоголя и смертностью от ИБС имеет J-образный характер: у непьющих и пьющих риск много выше, чем у пьющих умеренно (до 30 г в день в пересчете на чистый этанол).

Статус потребления алкоголя в эпидемиологических исследованиях оценивается по следующим критериям: никогда не употреблявшие (в течение последнего года), для мужчин — мало или умеренно пьющие — не более 168 г этанола в неделю, много пьющие — более 168 г этанола в неделю; для женщин — мало и умеренно пьющие — не более 84 г этанола в неделю, много пьющие — более 84 г этанола в неделю. Несмотря на то что умеренные дозы алкоголя благоприятно влияют на риск, другие эффекты алкоголя на здоровье (повышение АД, риск развития мозгового инсульта и

внезапной смерти, влияние на психосоциальный статус) не позволяют рекомендовать алкоголь для профилактики ИБС. Под умеренным потреблением алкоголя понимают потребление не более 1 унции (28,41 мл) чистого этилового спирта в сутки, что равно примерно двум стандартным дозам спиртных напитков. Умеренное потребление алкоголя снижает риск ИБС, отчасти благодаря влиянию на содержание липидов крови, включая повышение уровня холестерина ЛВП. Однако хроническое потребление алкоголя представляет серьезную угрозу здоровью, значительно повышая риск тяжелого поражения печени, некоторых раковых заболеваний, травм, нарушений питания, поражений головного мозга, панкреатита, импотенции и других болезней. Хроническое потребление алкоголя связано с рядом других поражений сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертонию, высокий уровень триглицеридов, инсульт, нарушения сердечного ритма, сердечную недостаточность и внезапную смерть от инфаркта миокарда, а также вторичную кардиомиопатию.

У российских мужчин и женщин, употребляющих алкоголь в малых и умеренных дозах, выявляется наилучшая выживаемость по сравнению с никогда не пьющими и употребляющими алкоголь в больших количествах. Никогда не употребляющие алкоголь мужчины живут на 6,2 года меньше, а много пьющие мужчины на 5,6 года меньше, чем пьющие мало и умеренно. Аналогичные различия для женщин составляют 3,2 года и 23,8 года соответственно. Этот анализ демонстрирует большую уязвимость женщин для значительных доз алкоголя. Никогда не пьющие женщины живут на 3 года дольше, чем мужчины аналогичной группы (Щальнова С,А., 1999).

Контрацептивные гормоны. Имеются данные, что прием гормональных контрацептивов увеличивает риск развития ИБС, особенно у курящих женщин старше 35 лет. Поэтому женщины, у которых имеются другие факторы риска ИБС (дислипидемия, артериальная гипертония, сахарный

диабет), должны вместе с врачом тщательно оцепить возможный риск приема контрацептивов,

Курение. Курение влияет на развитие атеросклероза, процессы тромбообразования и несомненно связано с развитием ИБС. Мужчины начинают курить примерно на 5 лет раньше, чем женщины, и во втором десятилетии жизни распространенность этого показателя у них увеличивается с 40 % до 65 %, достигая максимума (72 %) к 30 годам. Вклад заболеваний, обусловленных курением, в смертность от всех причин достигает для мужчин и женщин соответственно 30 и 4 %, от сердечно-сосудистых заболеваний — 29 и 3 %, от злокачественных новообразований — 52 и 51 %.

По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, число курящих женщин в последние годы увеличилось до 22 %. Это подтверждают и результаты выборочных обследований в ряде городов России, проведенных в рамках программы СИИДИ (интегрированная профилактика инфекционных заболеваний).

Все это свидетельствует о том, что курение в Российской Федерации - один из основных факторов, приводящих к серьезным заболеваниям, включая инфаркт миокарда, внезапную смерть, инсульт и заболевания периферических артерий.

Гомоцистеин. Гомоцистеин - серосодержащая аминокислота. Недавние эпидемиологические исследования подтверждают, что гипергомоцистеинемия (уровень более 10-15 мкмоль/л) может быть независимым фактором риска преждевременного развития сердечно-сосудистых, церебральных, периферических и атеротромботических заболеваний. Предполагается, что гомоцистеин оказывает прямое действие на сосуды, ухудшая функцию эндотелия.

Гемостатические факторы. Некоторые факторы, участвующие в процессе свертывания крови, повышают риск развития ИБС. К ним относятся:

повышенный уровень в плазме фибриногена и VII фактора свертывания, повышенная агрегация тромбоцитов, сниженная фибринолитическая активность. Однако эти факторы пока рутинно не используются для определения риска развития ИБС.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) плазмы длительное время считался классическим лабораторным маркером воспалительного процесса. В настоящее время имеются веские основания полагать, что хроническое субклиническое воспаление сосудистого эндотелия, маркером которого является повышение этого показателя, играет существенную роль в развитии атеросклероза. Определение уровня СРБ плазмы может быть рекомендовано в качестве дополнительного параметра скрининговой оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (ЕОК, 2006).

В амбулаторной практике уровень СРБ плазмы принято рационально определять вместе с липидограммой. Предварительного голодания перед определением СРБ не требуется. Следует использовать высокочувствительный метод определения СРБ. Прогностической ценностью у лиц без признаков ИБС и со стабильными формами заболевания обладают значения СРБ от 3 до 10 мг/л. При СРБ > 10 мг/л следует заподозрить активное инфекционное воспалительное заболевание или недавнюю травму и повторить исследование через 4 недели (или после клинической стабилизации заболевания). При сохранении высокого уровня СРБ > 10 мг/л следует исключить этот показатель из числа хронических маркеров у данного больного и заподозрить хроническое инфекционное или системное воспалительное заболевание - бронхит, гингивит, эндокардит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, болезнь К

Низкий образовательный уровень. Лица с низким образовательным уровнем чаще болеют, плохо соблюдают предписания врача, у них чаще отсутствует мотивация к проведению длительной и постоянной терапии,

плохой комплайнс, недостижение различных целевых уровней (АД, ЧСС, липидов крови и др.).

Семейный анамнез. Его значение в первую очередь важно для демонстрации значения генетического фактора в развитии дислипидемии.

Факторы риска, связанные с поведением людей, социальными условиями и окружающей средой, взаимодействуя с генетическими факторами (возраст, пол, семейная предрасположенность к заболеванию) приводят к появлению биологических факторов риска. Все вместе они способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛИНИКА

Клиническая картина атеросклеротического поражения артерий зависит от преимущественной локализации процесса, а также степени и характера возникающих при этом гемодинамических нарушений. В клинической практике наиболее часто встречаются следующие локализации атеросклероза:

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

Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются брюшная и грудная аорта, венечные сосуды сердца и церебральные сосуды. Каждый из приведенных вариантов преимущественной локализации атеросклеротических поражений отличается собственной клинической симптоматикой, обусловленной нарушением кровоснабжения и изменением структуры и функции того или иного органа. Например, атеросклероз коронарных артерий проявляется специфической симптоматикой ИБС; поражение брюшной аорты и ее ветвей — клинической картиной абдоминального атеросклероза или перемежающейся хромотой; экстракраниальных сосудов — клиникой ишемической болезни мозга (ИБМ) и т.

Клинические проявления атеросклероза

Локализация поражения	Тип нарушения кровообращения	Основные клинические проявления	Состояния и заболевания
Сосуды головного мозга	Острое	Головная боль, нарушение сознания, затруднение или отсутствие речи, движений в конечностях, нарушение чувствительности, повышение АД	<i>Инсульт, субарахноидальное кровоизлияние</i>

	Хроническое	Периодическая головная боль, нарушение памяти, снижение устойчивости к умственной нагрузке, перепады артериального давления	<i>Хроническое нарушение мозгового кровообращения</i>
Сонные артерии	Острое	См. инсульт	<i>Инсульт</i>
	Хроническое	Повышение артериального давления, остальные проявления неспецифичны	<i>Вторичная артериальная гипертензия</i>

Коронарные артерии	Острое	Резкая сжимающая боль за грудиной, вызванная физической нагрузкой, стрессом, нитроглицерин, валидол не помогают, сопровождается страхом, холодным липким потом, нередко падением артериального давления, учащенным сердцебиением, в крайнем случае, остановкой сердца	<i>Инфаркт миокарда, внезапная смерть</i>
-------------------------------	--------	---	---

	Хроническое	Боль соответствует таковой при инфаркте, но устраняется прекращением физической нагрузки или приемом нитроглицерина под язык в течение первых 5 минут, перебои в работе сердца. Чувство страха, потливость, снижение артериального давления не специфично	<i>Стенокардия («грудная жаба»), нарушения сердечного ритма, как проявления ишемической болезни сердца</i>
--	-------------	---	--

Аорта	Острое	Интенсивная боль в груди, в верхней части живота (брюшной отдел), не чувствительная к лекарствам, падение артериального давления, бледность, липкий пот, учащенное сердцебиение	<i>Расслаивающаяся аневризма аорты</i>
	Хроническое	Жалоб может не быть, иногда выслушивается шум над аневризмой	<i>Аневризма аорты</i>
Почечные артерии	Острое	Боль в спине, моча цвета «мясных помоев» из-за большого содержания в ней эритроцитов - макрогематурия	<i>Инфаркт почки</i>
	Хроническое	Симптомы и синдромы артериальной гипертензии	<i>Почечная артериальная гипертензия</i>

Мезентериальные сосуды	Острое	Резкая боль в животе, липкий пот, прекращения перистальтики (движений кишечника)	<i>Ишемия и некроз отрезка кишечника</i>
	Хроническое	Неопределенные боли в животе, чаще через несколько часов после еды, эффективен нитроглицерин (см. стенокардию)	<i>Хроническая ишемическая болезнь кишечника</i>
Артерии нижних конечностей	Острое	Резкая боль в пальцах ног, кожа бледная холодная на ощупь, пульс на артериях стопы, лодыжечной или подколенной не прощупывается	<i>Острая ишемия и гангрена конечностей</i>

	Хроническое	Провоцируемый ходьбой болевой синдром в ногах – прекращение ходьбы – устраняет боль («перемежающаяся хромота»)	<i>Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей</i>
Артерии глазного дна	Острое	Внезапное выпадение поля зрения (пятно перед глазами)	<i>Кровоизлияние или тромбоз артерий глазного дна</i>
	Хроническое	Может протекать бессимптомно	<i>Ангиопатия сетчатой оболочки</i>

Несмотря на выраженную неравномерность атеросклеротического поражения отдельных сосудистых областей, у большинства больных патологический процесс носит все же более или менее распространенный системный характер и может быть верифицирован с помощью современных инструментальных методов исследования даже при отсутствии явных клинических проявлений атеросклероза.

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Скрининг с целью выявления ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет, у всех женщин старше 50 лет. Уже на этапе скрининга нужно выявить основные факторы риска развития атеросклероза и его осложнений.

На первом этапе обследования собирается анамнез, во время которого выясняется наличие у пациента ИБС, АГ, СД, атеросклероза периферических артерий, СГХС, МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза, особое внимание должно уделяться раннему проявлению ССЗ у родственников пациента 1-ой линии родства (мужчины моложе 55 лет, женщины 65 лет). Физикальное обследование включает в себя: осмотр (липоидная дуга роговицы у лиц моложе 60 лет, ксантелазмы, ксантомы); пальпация основных магистральных артерий верхних и нижних конечностей, сонных артерий; определение характера пульса; аускультация сердца и магистральных сосудов; измерение АД; измерение окружности талии; регистрация ЭКГ в покое. Лабораторное обследование включает в себя: Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (ОХС, глюкоза, креатинин).

На этом этапе врач проводит предварительную оценку уровня ССР по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) и определяет, к какой категории риска относится пациент. Настоящая шкала применяется в странах с высоким уровнем смертности от ССЗ (куда относится и Россия) и включает в себя оценку следующих факторов: возраст, пол, курение, уровни систолического АД и ОХС.

У больных ИБС и другими ССЗ шкалу SCORE для оценки ССР применять не нужно, поскольку эти больные априорно относятся к категории очень высокого риска!

Категории риска. Оценка категории риска важна для выработки оптимального ведения пациента и для назначения адекватной терапии. В Европейских странах и в России выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск.

К категории очень высокого риска относятся пациенты: а) больные с ИБС и/или атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, подтвержденными диагностическими методами (коронароангиография, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий, МСКТ). б) пациенты, страдающие СД 2 или 1 типа с повреждением органов- мишеней и с микроальбуминурией. в) пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек - скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73м²). г) пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE $\geq 10\%$.

К категории высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний: а) значительное повышение одного из факторов риска, например, выраженная ГХС или высокая АГ. б) с ССР по шкале SCORE - $\geq 5\%$ и $< 10\%$.

К категории умеренного риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$. Большинство людей среднего возраста в популяции относятся к этой группе. Именно у них чаще всего возможна либо переоценка, либо недооценка ССР. При оценке риска в этой группе необходимо учитывать такие факторы, как преждевременное развитие ССЗ в семье пациента, низкий уровень физической активности, абдоминальный тип ожирения, низкий уровень ХС ЛВП, повышенные уровни ТГ, вчСРБ, Лп(а), апо В. В этой группе, в первую очередь показано проведение дополнительных инструментальных методов обследования для выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений.

К категории низкого риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE $< 1\%$. Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной

наследственности и в большинстве случаев не нуждающиеся в проведении специальных дополнительных методов обследования. Для более точной оценки риска в сомнительных случаях рекомендуется провести дополнительные биохимические методы обследования.

У пациентов, у которых при первичном обследовании выявлены повышенные цифры ОХС необходимо определить развернутый липидный профиль, который включает в себя помимо ОХС ТГ, липопротеиды низкой и высокой плотности и Лп(а). Определение липидного профиля позволит получить представление о типе гиперлипидемии у конкретного пациента. Классификация ВОЗ не служит инструментом для постановки диагноза, но позволяет врачу определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии. Так IIa, IIb и III типы являются «атерогенными», в то время как I, IV и V типы, чаще встречаются у лиц с СД 2 типа, МС и поэтому считаются относительно атерогенными.

Выраженная ГТГ (> 10 ммоль/л) опасна развитием острого панкреатита. В таких случаях первостепенной задачей является снижение уровня ТГ.

Определение коэффициента атерогенности

Не меньшее значение для атерогенеза имеет содержание в плазме ЛПП высокой плотности (ЛВП), обладающих антиатерогенным действием. Их содержание обратно пропорционально скорости развития раннего атеросклероза. Чем ниже концентрация в плазме ЛВП, тем выше риск развития атеросклероза. В целом риск развития атеросклероза во многом определяется соотношением атерогенных и неатерогенных ЛП в крови.

Для ориентировочной количественной оценки степени риска атеросклероза А.Н. Климовым в 1977 г. был предложен так называемый холестеринный коэффициент атерогенности ($K_{ХС}$), представляющий собой разницу между общим ХС ($ХС_{общий}$) и ХС ЛВП, коэффициент атерогенности можно рассчитать на основании определения только двух показателей — общего ХС и ХС ЛВП:

$$K_{ХС} = \frac{ХС_{общий} - ХС \text{ ЛВП}}{ХС \text{ ЛВП}}$$

В норме у мужчин в возрасте 40–60 лет без клинических и других проявлений атеросклероза $K_{ХС}$ не превышает 3,0–3,5. Вероятность развития атеросклероза относительно невелика при $K_{ХС}$ менее 3,0. Коэффициент атерогенности в пределах 3,0–4,0 ассоциируется с умеренным, а больше 4,0 — с высоким риском атеросклероза.

Рис. Шкала оценки риска SCORE. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет



Неинвазивные инструментальные методы выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений, включают в себя:

- ультразвуковое определение толщины ТИМ сонных артерий;
- выявление АСБ в сонных артериях;
- определение жесткости сосудистой стенки с помощью таких параметров как ЛПИ и скорость пульсовой волны;
- определение коронарного кальция методом МСКТ.

Ультразвуковое исследование сонных артерий. В последние годы эту методику используют в качестве скринингового метода для выявления ранних изменений артериальной стенки, обусловленных атеросклерозом. Метод позволяет оценить структуру стенки и состояние просвета сосуда, измерить *толщину слоя “интима–медиа” (ТИМ)*, которая хорошо коррелирует с данными, получаемыми при аутопсии (Ж.Д. Кобалаева с соавт.). Многочисленные клинические исследования, проведенные с применением этой методики, также свидетельствуют о высокой корреляции этого показателя с риском развития коронарных и цереброваскулярных осложнений атеросклероза.

Исследование проводят в В-режиме. Толщину слоя “интима–медиа” (ТИМ) измеряют на уровне общей сонной артерии (СА) и ее бифуркации. В норме ТИМ не превышает 1,0 мм. ТИМ от 1,0 до 1,3 мм расценивают как утолщение стенки артерии, а значения этого показателя, превышающие 1,3 мм, - как ультразвуковой признак атеросклеротической бляшки. Диагноз атеросклероза считают достоверным при обнаружении утолщения стенки артерии или/и наличии фиброзной бляшки.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) является достаточно простым методом раннего выявления облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, который также дает возможность оценки тяжести этого поражения. Определение ЛПИ осуществляется путем измерения уровня САД при доплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерии стопы. Наиболее высокий уровень САД на одной из четырех артерий стопы

должен быть разделен на максимальное САД, измеренное на плечевых артериях. Полученная величина и является значением ЛПИ.

ЛПИ = САД на лодыжке/САД на плече

(например, САД на лодыжке равно 140 мм рт.ст., а на плечевой артерии – 110 мм рт.ст., следовательно, ЛПИ = 140/110 = 1,27)

Величина ЛПИ от 1,0 до 1,3 считается нормальной.

ЛПИ > 1,3 указывает на кальцинированность артерии нижних конечностей (артерия плохо поддается компрессии).

ЛПИ < 0,9 (с чувствительностью 95 % и специфичностью 100 %)

свидетельствует о стенозе сосудов нижней конечности (подтверждаемом ангиографией), при этом, как правило, имеется стенозирование одного или нескольких сосудов более чем на 50 %. ЛПИ от 0,4 до 0,9 наблюдается при такой степени обструкции кровотока, которая уже имеет клинические проявления в виде перемежающейся хромоты.

ЛПИ менее 0,4 свидетельствует о тяжелой ишемии конечности.

Снижение ЛПИ является ФР ИБС, инсульта, тран-зиторных ишемических атак, почечной недостаточности и общей смертности. Именно поэтому поражение артерий нижних конечностей в настоящее время рассматривается как эквивалент ИБС и требует агрессивного подхода к лечению. Выявление бессимптомного облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей важно с точки зрения ассоциации с проявлениями атеросклероза в других сосудистых бассейнах.

Кальцификация коронарных артерий является неотъемлемой частью атеросклеротического процесса. Включения кальция обнаруживаются практически исключительно в пораженных атеросклерозом артериях и не встречаются в интактных сосудах. Небольшое количество коронарного кальция можно обнаружить уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, однако он наиболее характерен для сформировавшихся бляшек.

Несмотря на то, что отмечается положительная корреляция между количеством коронарного кальция и степенью сужения просвета артерии, эта зависимость носит нелинейный характер. Вследствие процесса ремоделирования артериальной стенки кальций не концентрируется исключительно в области значимого стенозирования. На данный момент нет данных о взаимосвязи между кальцификацией коронарных артерий и вероятностью ее разрыва.

В настоящее время основными методами оценки коронарного кальция являются электронно-лучевая компьютерная томография (ЭЛКТ) и МСКТ. Методика его количественного подсчета основана на коэффициенте ослабления рентгеновского излучения, который выражается в единицах Хаунсфилда. Чувствительность коронарного кальция в отношении гемодинамически значимого атеросклероза очень высока (95–98 %), однако специфичность этой методики значительно ниже. Основными показаниями к определению коронарного кальция в настоящее время являются необходимость исключения ИБС у пациентов с не вполне типичным болевым синдромом в грудной клетке и уточнение риска ССЗ у пациентов с промежуточным суммарным риском. Современные рекомендации не поддерживают дополнительного определения коронарного кальция в группах с низким и высоким суммарным риском.

ЛЕЧЕНИЕ

Коррекция ФР и терапия ДЛП включают немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза и медикаментозную терапию. Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза предусматривают диету, коррекцию МТ, увеличение ФА, прекращение курения.

Диета

Количество потребляемых с пищей калорий должно быть таким, чтобы поддерживать идеальный для больного вес тела. Рекомендуется ограничить

потребление жиров животного происхождения:

количество жира (включая растительные жиры), содержащегося во всех потребляемых в течение суток продуктах, не должно превышать 30% от их общей калорийности, причем на долю насыщенных жиров должно приходиться не более 7% от этого количества;

- у лиц без ДЛП, атеросклероза и высокого 10-летнего риска смерти от ССЗ поступление ХС с пищей не должно превышать 300 мг в сутки. При наличии этих состояний суточное потребление пищевого ХС следует ограничить до 200 мг. Целесообразно не преувеличивать ограничение в потреблении яиц, поскольку они служат дешевым и ценным источником многих пищевых веществ. (для сравнения — в одном яйце содержится 200-250 мг ХС).

Разнообразные свежие фрукты и овощи необходимо употреблять несколько раз в день в общем количестве не менее 400 г, не считая картофеля. Мясо и мясные продукты с высоким содержанием жира целесообразно заменить заменять бобовыми, рыбой, птицей или тощими сортами мяса. Молоко и молочные продукты с низким содержанием жира и соли (кефир, кислое молоко, сыр, йогурт) следует потреблять ежедневно. Доля сахара в суточном рационе, в т.ч. сахара, содержащегося в продуктах питания, не должна превышать 10% общей калорийности. Общее потребление соли, включая соль, содержащуюся в хлебе, консервированных продуктах и пр., не должно превышать 6 г (1 чайная ложка) в сутки. Эта рекомендация особенно важна для больных А Г

Жирную морскую рыбу (лосось, тунец, скумбрия) следует употреблять не реже 2 раз в неделю. В этих сортах рыбы содержится необходимое количество ω -3 ПНЖК, которые играют важную роль в профилактике атеросклероза.

Добавлять в пищевой рацион растительные стеролы/станолы (2 г/сут.), которые конкурентно блокируют всасывание ХС в кишечнике Па (В). Эти вещества в концентрированном виде содержатся в маргарине «Бене-кол» и

молочном продукте «Дана-кор». Необходимое количество маргарина «Бенекол» для снижения уровня ХС — 2 столовые ложки или 2 бутерброда. принимаемой пищи с учетом рекомендаций следующих: белки - 15%, жиры - 30%, сложные углеводы - 55% общей калорийности.

В случаях выраженной ГЛП и сопутствующего СД или МС в сочетании с ожирением требуется консультация врача-диетолога.

Коррекция веса

Снижение избыточного веса является необходимым условием терапии ДЛП и профилактики ССО. Снижение МТ достигается назначением диеты с низким содержанием жира и регулярным выполнением физических упражнений.

Больному рекомендуется:

снизить МТ до оптимальной; для оценки следует использовать показатель ИМТ=вес в кг/рост м². Нормальный ИМТ находится в пределах 18,5-25 кг/м²; в настоящее время для оценки избыточной МТ или ожирения прибегают к измерению ОТ. В норме у мужчин она не должна превышать 94 см, у женщин 80 см. ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см - показатель АО, что ассоциируется с повышенной частотой ССО.

Физическая активность

Всем пациентам с нарушениями липидного обмена, избыточной МТ и другими ФР рекомендуется повысить повседневную ФА с учетом возраста, состояния сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, других органов и систем. Лицам без клинических симптомов ИБС можно рекомендовать удобный и привычный для них вид ФА. Наиболее безопасное и доступное практически для всех аэробное физическое упражнение - ходьба. Заниматься следует 4-5 раз в неделю не менее 30-45 минут с достижением ЧСС = 65-70% от максимальной для данного возраста. Максимальная ЧСС рассчитывается по формуле:

220 — возраст (лет)

Больным ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой тренировочных нагрузок подбирается индивидуально с учетом результатов нагрузочного теста (велоэргометрия или тредмил).

Прекращение курения

Врач должен убедить больного прекратить курение в любой форме. Установлен вред не только активного, но и пассивного курения, поэтому отказ или сокращение курения должны быть рекомендованы всем членам семьи больного ИБС. В настоящее время разработан алгоритм программы отвыкания от курения, который состоит из следующих 5 принципов: систематическое выявление курильщиков; оценка степени привычки и готовности избавиться от нее; объяснение вредных последствий привычки и рекомендация прекратить курение; при необходимости врачебная помощь, включающая никотин-заместительную терапию или фармакологические средства; длительный контроль, предполагающий регулярное наблюдение врачом пациента-курильщика.

Употребление алкоголя

Ряд экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований показал, что потребление небольших доз алкоголя может уменьшить смертность от ИБС. Механизмы защитного действия алкоголя связаны главным образом с его возможностью повышать уровень ХС ЛВП, снижать прокоагулянтный потенциал плазмы крови и рядом других эффектов. Однако зависимость между количеством потребляемого алкоголя и смертностью имеет «J-образную» кривую. Это означает, что абсолютно непьющие имеют высокий риск умереть, который снижается у умеренно пьющих и достигает наиболее высоких значений у тех, кто злоупотребляет алкоголем. По данным английского информационного центра по качеству здоровья безопасное для здоровья потребление алкоголя предполагает употребление не более 210 мл

чистого алкоголя в неделю для мужчин и 140 мл для женщин при условии суточного употребления не более 30 г для мужчин и 20 г для женщин.

Потребление алкоголя не рекомендовано больным АГ, подагрой, с ожирением.

Злоупотребление алкоголем может спровоцировать миопатию или рабдомиолиз у пациентов, принимающих статины.

По мнению экспертов ВНОК, рекомендовать употребление даже умеренных доз алкоголя с целью профилактики атеросклероза в России нецелесообразно, т. к. риск возможных осложнений (алкогольная зависимость) значительно превышает весьма сомнительную пользу.

Медикаментозная терапия нарушений липидного ОБМЕНА

Медикаментозную терапию ДЛП следует начинать у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозными мерами профилактики; 1 (А). У больных с умеренным и низким риском можно ограничиться назначением немедикаментозной терапии с последующими визитами пациента 1 раз в год. Однако при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии для достижения целевых уровней липидов необходимо рассмотреть возможность назначения медикаментозных липид-корректирующих средств.

К медикаментозным средствам, влияющим на липидный обмен, относятся: - ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины);

- ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб);

- СЖК (ионно-обменные смолы);

- производные фиброевой кислоты (фибраты);

- НК (ниацин); -

-w-3 ПНЖК.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы(статины)

В настоящее время статины являются наиболее распространенными препаратами в лечении ГЛП IIa, IIb, III типов.

Результаты клинических исследований статинов последних лет продемонстрировали их эффективность и безопасность у больных АГ, СД 2 типа, ОКС. В настоящее время на фармацевтическом рынке России имеются все препараты группы статинов: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин. Первые статины (ловастатин, симвастатин и правастатин) были выделены из культуры грибов *Aspergillus terreus*; флувастатин, аторвастатин, розувастатин - синтетические препараты. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам: симвастатин и ловастатин - более липофильны; аторвастатин, розувастатин и правастатин - менее липофильны; флувастатин - относительно липофилен. Эти свойства обеспечивают различную проходимость препаратов через клеточные мембраны, в частности печеночных и мышечных клеток. Период полувыведения большинства статинов колеблется в пределах 2-3 часов, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых превышает 12 часов, что, вероятно, объясняет их более высокую гиполипидемическую активность. С учетом этих различий врач может выбирать статин в зависимости от уровня липидов и сопутствующей патологии.

Механизм действия. Все статины являются ингибиторами ГМГ-КОА редуктазы, основного фермента ранней стадии синтеза ХС. В результате развивающегося дефицита внутриклеточного ХС, печеночная клетка увеличивает количество специфических рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС ЛНП и таким образом снижают его концентрацию в крови. Наряду с этим статины обладают плеiotропными (нелипидными) эффектами, которые реализуются в улучшении функции эндотелия, подавлении воспаления в сосудистой стенке, снижении агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности ГМК, ряде других свойств, механизм которых недостаточно изучен.

Назначение и дозировка. Как правило, статины назначают однократно, обычно перед сном, ввиду того что синтез ХС наиболее интенсивно происходит в ночное время. Аторвастатин, розувастатин можно применять в любое время суток. Однако при назначении высокой дозы ее можно разбить на два приема (утро и вечер). Все статины производятся и применяются в таблетированной форме.

Общие замечания по назначению статинов. К назначению максимальной суточной дозы статинов обычно прибегают в случаях, когда пациент относится к категории о высокого риска развития атеросклероза и/или у него высокие уровни ОХС и ХС ЛНП. По данным завершенных клинических исследований, прием статина в высокой дозе связан с более частым развитием побочных эффектов (гиперферментемия, миопатия, рабдомиолиз). Статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, ТГ на 10-20% и повышают уровень ХС ЛВП на 5-15%. Длительное применение статинов (не менее 5 лет), уменьшает частоту осложнений от ИБС и других ССЗ на 25-40%. Максимальный гиполипидемический эффект при назначении статинов наступает через 2-3 недели от начала лечения. Однако результаты терапии по снижению ССО начинают проявляться не ранее 6-9 месяцев от начала приема статинов.

Переносимость и побочные эффекты лечения статинами. По данным завершенных клинических исследований, статины относятся к одним из самых безопасных классов лекарственных средств. Прием статинов изредка может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, запорами. Повышение активности печеночных ферментов АЛТ, АСТ наблюдается у 1 - 5% больных. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза ВГН, прием статина нужно прекратить. В случаях умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого

времени уровни ферментов возвращаются к норме, и лечение возобновляют либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином.

Согласно Report of NLA Task Force on Statin Safety, 2006, терапия статинами может быть рекомендована пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени. При этом требуется тщательный контроль за уровнем активности печеночных ферментов.

В 0,1-3% случаев при приеме статинов наблюдаются миалгия и миопатия. Выраженная миопатия проявляется болями в мышцах или мышечной слабостью и повышением активности КФК в 5 раз превышающим ВГН.

Самое тяжелое осложнение при терапии статинами - рабдомиолиз (распад поперечнополосатой мышечной ткани) возникает, если своевременно не диагностировать миопатию и продолжить лечение статином. Рабдомиолиз - тяжелое, • жизнеугрожающее осложнение, проявляющееся миалгией, миопатией, мышечной слабостью, повышением активности КФК более 10 ВГН, повышением креатинина и миоглобинурией. Рабдомиолиз требует срочной госпитализации.

Для лечения рабдомиолиза используют экстракорпоральные методы очистки крови - плазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаще наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостати-ками, антибиотиками-макролидами. Причина более частого возникновения осложнений при таком сочетании обусловлена тем, что метаболизм ловастатина, симвастатина, аторвастатина происходит через систему цитохрома Р-450 и ее изоформы 3А4. Конкурентное связывание фермента ведет к повышению концентрации статинов в плазме крови и, следовательно, к увеличению их миотоксических свойств.

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб)

Эзетимиб относится к новому классу гаподилидемических средств, блокирующих абсорбцию ХС в эпителии тонкого кишечника. Со времени регистрации в РФ 2004г значительно вырос опыт применения эзетимиба, поэтому в настоящей версии рекомендаций о нем представлена более подробная информация.

Механизм действия. После приема per os эзетимиб подвергается в стенке кишечника быстрой глюкуронизации и в виде глюкуронида начинает циркулировать по enteroпеченочному пути. Период полужизни эзетимиба в плазме крови достигает 22 часов, поэтому препарат вполне достаточно назначать один раз в сутки. Основным местом действия эзетимиба и его глюкуронида является ворсинчатый эпителий тонкого кишечника.

Ингибирование эзетимибом абсорбции ХС вызывает снижение содержания ХС в гепацитах, что усиливает процесс внутриклеточного синтеза ХС, повышает число рецепторов к ХС ЛНП на поверхности мембран печеночных клеток.

Эзетимиб не влияет на абсорбцию ЖК, ТГ и жирорастворимых витаминов. Предварительные исследования, проведенные за рубежом и в РФ, показывают, что при монотерапии эзетимиб в дозе 10 мг/сут. снижает уровень ХС ЛНП на 17-19%, повышает содержание ХС ЛВП на ~ 1,5%.

Однако, основная сфера применения эзетимиба - комбинированная терапия с невысокими дозами различных статинов.

Клинические исследования, проведенные в т.ч. в России (Исследование Двух Столиц), показали, что добавление 10 мг/сут. эзетимиба к любому из статинов в любой дозе дает дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25-30% по сравнению с монотерапией статинами. Терапия симвастатином в дозе 10 мг/сут. в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут. позволяет снизить содержание ХС ЛНП так же, как монотерапия симвастатином в дозе 80 мг/сут. Очевидно, что комбинация статинов с эзетимибом открывает новые

возможности в достижении целевых уровней ХС ЛНП и снижении побочных явлений, наблюдаемых при монотерапии статинами в высоких

Назначение и дозировка. Эзетимиб назначается в таблетках в дозе 10 мг/сут. один раз вне зависимости от приема пищи и времени суток. Монотерапия эзетимибом используется редко ввиду низкой эффективности в снижении ХС и ТГ. Эзетимиб рекомендуется комбинировать со статинами, которые назначают в подобных случаях в начальных дозах (10-20 мг/сут.). Препараты можно назначать одновременно или порознь.

Побочные эффекты. Эзетимиб хорошо переносится, редко его прием может сопровождаться болями в спине, артралгией, слабостью, повышением активности сывороточных трансаминаз. Эзетимиб нельзя назначать и комбинировать со статинами у больных с уровнем активности печеночных ферментов в 3 раза, превышающим ВГН и при острых заболеваниях печени. Одновременный прием циклоспорина может существенно повысить концентрацию эзетимиба в плазме, поэтому такое сочетание не рекомендуется.

Секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы)

СЖК используют в качестве гиполипидемических средств ~ 30 лет. В клинических исследованиях была доказана их эффективность по снижению частоты ССО. Вероятно, с появлением статинов, обладающих более выраженным гиполипидемическим эффектом, СЖК исчезли с аптечных прилавков России. Однако в большинстве стран Европы и в США СЖК в настоящее время назначают в качестве дополнительных средств к основной терапии статинами больным с СГХС. СЖК не всасываются в кровь и лишены системного действия, поэтому они могут быть препаратами выбора, например у беременных или детей с СГХС.

Механизм действия. СЖК, являясь сложными полимерными соединениями, связывают желчные кислоты, содержащие ХС, в просвете тонкого

кишечника и усиливают их экскрецию с фекалиями. В результате уменьшения всасываемости желчных кислот в печеночных клетках развивается дефицит ХС, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛНП, обеспечивающих дополнительный клиренс ХС ЛНП из плазмы крови. СЖК назначают больным с Pa типом ГЛП. Представителями смол являются холестирамин, колестипол и

Назначение и дозировка. Холестирамин назначают в дозе 8-24 г/сут., колестипол — в дозе 5-30 г/сут. в виде порошка, который растворяют в жидкости (чай, кисель), колесевелам - в дозе 3,750 мг/сут. в виде таблеток (в одной таблетке содержится 625 мг). СЖК снижают уровень ОХС и ХС ЛНП на 15-30% и повышают концентрацию ХС ЛВП на 5%. Они противопоказаны при III и PV типах ГЛП, в виду того, что повышают уровень ТГ.

Побочные эффекты. СЖК в 50% случаев вызывают запоры, метеоризм и диспепсию; многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. СЖК могут снизить всасываемость других препаратов при их совместном назначении, поэтому их принимают за 1-2 ч до или 4 ч спустя после приема других лекарств.

Производные фибровой кислоты (фибраты)

К фибратам относятся клофибрат, гем-фиброзил, безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат. Из перечисленных препаратов клофибрат не используется из-за высокой частоты осложнений, в частности, холели-тиаза.

Механизм действия. Фибраты являются агонистами подкласса ядерных рецепторов - PPARs- α , внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление ЖК. Реализация этих механизмов активизирует постгепариновую и печеночные липопротеидлипазы, ферменты, регулирующие гидролиз ХМ, ЛОНП, ЛПП.

Терапия фибратами сопровождается достоверным повышением концентрации ХС ЛВП вследствие усиления синтеза апо А-I.

Назначение и дозировка. Фибраты назначают в следующих дозах:

гемфиброзил — 600 мг 2 раза в сутки (в настоящее время 200 мг 2-3 раза в сутки (в РФ отсутствует), ципрофибрат (Липанор®) — 100 мг 1-2 раза в сутки, фенофибрат (Трайкор 145, Липантил® 200 М) - 145, 200 мг 1 раз в сутки, соответственно. Фибраты лучше принимать с утренним приемом пищи, т. к. синтез липопротеидов, богатых ТГ, происходит более интенсивно в утренние часы.

Фибраты снижают содержание ТГ на 30-50%, ХС ЛНП на 10-15% и повышают уровень ХС ЛВП на 10-20%. Следовательно, основные показания для назначения фибратов - изолированная ГТГ (ГЛП IV типа) в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Если у больного уровень ТГ > 5,6 ммоль/л (500 мг/дл), то у него существует реальная опасность развития острого панкреатита, и первоочередная задача врача заключается в его предупреждении. Фибраты в такой ситуации наряду с НК, являются препаратами выбора. Существуют данные, что фибраты обладают плеiotропными свойствами, в частности, они подавляют агрегацию тромбоцитов, улучшают функцию эндотелия, снижают уровень фибриногена.

В случаях комбинированной ГЛП (типы Iib, III) возможна комбинация фибратов со статинами (флувастатин, симвастатин).

Сочетанная терапия обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП, ТГ и более выраженное повышение ХС ЛВП (синергический эффект фибратов и статинов).

Побочные эффекты. Фибраты хорошо переносятся, однако у 5-10% больных возможны побочные эффекты в виде болей в животе, запоров, диареи, метеоризма, а также сыпи, зуда, головных болей, бессонницы. Как правило, эти симптомы не тяжелые и не требуют прекращения лечения.

Фибраты лучше принимать с утренним приемом пищи, т. к. синтез липопротеидов, богатых ТГ, происходит более интенсивно в утренние часы. Фибраты снижают содержание ТГ на 30-50%, ХС ЛНП на 10-15% и повышают уровень ХС ЛВП на 10-20%. Следовательно, основные показания для назначения фибратов - изолированная ГТГ (ГЛП IV типа) в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Если у больного уровень ТГ > 5,6 ммоль/л (500 мг/дл), то у него существует реальная опасность развития острого панкреатита, и первоочередная задача врача заключается в его предупреждении. Фибраты в такой ситуации наряду с НК, являются препаратами выбора. Существуют данные, что фибраты обладают плеiotропными свойствами, в частности, они подавляют агрегацию тромбоцитов, улучшают функцию эндотелия, снижают уровень фибриногена.

В случаях комбинированной ГЛП (типы Iib, III) возможна комбинация фибратов со статинами (флувастатин, симвастатин).

Сочетанная терапия обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП, ТГ и более выраженное повышение ХС ЛВП (синергический эффект фибратов и статинов).

__При сочетании фибратов со статинами возрастает риск развития миопатии. При необходимости такого сочетания нужно" контролировать показатели печеночных ферментов и КФК не реже 1 раза в месяц. Есть сообщения о редких случаях повышения уровня креатинина, развития панкреатита, тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у больных СД, находящихся на длительном лечении фенофибратом.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Назначение и дозировка. НК назначают в дозе 2-4 г/сут. (в 2-3 приема), что ведет к снижению уровня ХС ЛНП на 10-20%, ТГ на 20-30%, повышению концентрации ХС ЛВП на 15-20%. В РФ зарегистрирована пролонгированная форма НК - Эндурацин, в которой активное вещество фиксировано на

восковидной матрице, что обеспечивает медленное высвобождение активной субстанции и постепенное нарастание концентрации препарата в крови.

Эндурацин назначают в дозе по 0,5 г 3 раза в сутки. Эндурацин не оказывает такого выраженного действия на липиды крови, как кристаллическая форма НК. Основное показание для применения НК - комбинированная ГЛП (тип lib), а также ГТГ в сочетании с низким содержанием ХС ЛВП.

Побочные эффекты НК. Прием НК часто сопровождается побочными явлениями в виде гиперемии лица и верхней половины туловища с чувством жара и приливов. Реакция обусловлена активным высвобождением простагландинов под влиянием препарата. Побочные эффекты НК можно ослабить постепенным титрованием дозы и назначением 250 мг аспирина за полчаса до ее приема. Принимать НК рекомендуется одновременно с приемом пищи. При приеме Эндурацина побочные реакции возникают реже. Из других побочных явлений возможны боли в животе, на которые жалуются до 5% больных, и которые могут быть связаны с обострением гастрита. Очень редко при приеме НК развивается печеночная недостаточность, которая проявляется внезапным падением уровня ОХС, выраженным повышением печеночных ферментов и клиникой печеночной комы. Лучшая профилактика этого осложнения - периодический контроль ферментов АЛТ, АСТ. Не рекомендуется без перерыва переходить с приема кристаллической формы НК на прием формы замедленного высвобождения и наоборот. Особую осторожность следует соблюдать при комбинировании НК со статинами или фибратами. У 5-10% больных подагрой возможно обострение основного заболевания, у них следует избегать применения любых форм НК. Назначение НК не рекомендуется больным СД и с МС из-за возможного развития гипергликемии или повышения толерантности к глюкозе.

ω 3 полиненасыщенные жирные кислоты

в дозе 3-4 г/сут. используют для лечения ГТГ (ГУ-Утипы ГЛП). В 1999г были опубликованы результаты многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione

(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico Prevenzione), в котором сравнивали высоко-очищенные со-3 ПНЖК, содержащие 84% ЭПК и ДГК, витамин Е и плацебо у больных, с недавно перенесенным ИМ. В исследование были включены > 11 тыс. больных, перенесших ИМ. Результаты исследования показали, что терапия со-3 ПНЖК сопровождалась снижением общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 30% и риска ВС на 45%. Концентрация ТГ при этом существенно не изменялась. В настоящее время один из препаратов (Омакор), содержащий 84% высокоочищенных со-3 ПНЖК, зарегистрирован в России.

Основное показание для препаратов со-3 ПНЖК - вторичная профилактика сердечно-сосудистой смерти и ВС у пациентов, перенесших ИМ, в дополнение к стандартной терапии: статинами, ИАПФ, аспирином, Р-АБ. Для коррекции ГТГ со-3 ПНЖК необходимо назначать в дозе 2-4 г/сут. Монотерапия ГТГ препаратами ®-3 ПНЖК с точки зрения соотношения стоимость/эффективность лечения не является оптимальной; длительная терапия чревата повышенным риском диареи и желудочных кровотечений.

Комбинированная терапия нарушений липидного обмена позволяет решить задачи, которые не под силу монотерапии. Каждое из гиполипидемических средств влияет преимущественно на определенное звено метаболизма липидов и липопротеидов. Статины и комбинация статинов с эзе-тимибом преимущественно снижают ХС ЛНП, мало влияют на концентрацию ТГ и умеренно повышают содержание ХС ЛВП. Фибраты снижают уровень ТГ и повышают ХС ЛВП, почти не оказывая влияния на ХС ЛНП. НК действует умеренно на все звенья метаболизма липидов, однако ее применение ограничено из-за высокой частоты побочных эффектов. В настоящее время наметилась отчетливая тенденция к более широкому назначению комбинированной гиполипидемической терапии. Созданы

фиксированные комбинации различных препаратов. В РФ в 2008г будет зарегистрирован комбинированный препарат «Инеджи», который содержит фиксированные дозы симвастатина (10, 20, 40, 80 мг) и эзетимиба (10 мг). Комбинации статинов с фибратами все чаще прибегают у больных СД 2 типа и с МС при выраженной ГТГ. Основная идея такой комбинации состоит в том, что статины более эффективно предупреждают развитие макрососудистых осложнений - ИМ, стенокардия, МИ, а фибраты предупреждают развитие диабетической микроангиопатии: диабетическая ретинопатия, диабетическая стопа.

Результаты клинических испытаний гиполипидемических препаратов позволяют прогнозировать, что снижение уровня ХС ЛПН на 55-60% за счет применения высоких доз статинов или комбинации статинов с эзетимибом может привести к двукратному уменьшению числа коронарных событий у больных с высоким риском смерти от ССЗ.

Еще раз необходимо подчеркнуть, что комбинированная терапия требует более тщательного наблюдения за больными и более частого анализа активности печеночных ферментов и КФК.

Экстракорпоральные методы лечения

В случаях, когда гиполипидемическая медикаментозная терапия не достаточно эффективна и/или не может быть назначена, прибегают к инвазивному лечению ДЛП, которое проводят в специализированных клиниках. К инвазивной терапии ДЛП относятся методы терапевтического афереза - плазмаферез и ЛНП аферез. ЛНП аферез - это совокупность экстракорпоральных методов лечения, таких как каскадная плазмафильтрация, плазма и гемосорбция на ионообменных или иммунных сорбентах. ЛНП аферез показан больным гомозиготной и тяжелой формой гетерозиготной наследственной ГХС, больным резистентным к лекарственной гиполипидемической терапии, а также пациентам с тяжелой ГЛП, перенесшим операцию реваскуляризации миокарда или ангиопластику

с целью предотвращения образования рестенозов, связанных с повторным образованием липидных бляшек. В РФ в ряде клиник осуществляется процедура иммуносорбции Лп (а) при его выраженной концентрации и высокого риска смерти от ССЗ.