

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная
медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №4

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ
УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ КАРДИОЛОГИЯ
ПО НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ 3.1.20 КАРДИОЛОГИЯ
ДЛЯ АСПИРАНТОВ**

**АТЕРОСКЛЕРОЗ.
МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ.
КЛАССИФИКАЦИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ.
ГРУППЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАНЯТИЯ 8 ЧАСОВ

г. Владикавказ, 2022

Мотивация и актуальность темы: Атеросклероз – это прогрессирующее поражение крупных артерий эластического и мышечного типа, которое возникает в результате воздействия многих факторов и характеризуется накоплением в определенных участках стенки артерии липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток, появлением макрофагов и образованием большого количества матрикса соединительной ткани. Один из наиболее атерогенных липидов - ХЛ, в физиологических концентрациях абсолютно необходим для нормального функционирования организма, т.к. является главным компонентом мембраны клеток, а так же предшественником желчных кислот и стероидных гормонов. В эпидемиологических и клинических исследованиях показано, что повышение уровня холестерина (выше 5,2 ммоль/л) и холестерин ЛПНП является основными факторами риска ИБС и лежит в основе поражения коронарных сосудов, сосудов головного мозга, почек, конечностей и д., часто является причиной развития жизненно опасных заболеваний – ишемическая болезнь сердца и мозга, инфаркт миокарда, инсульта, облитерирующего эндоартериита. Даже сейчас, когда в арсенале медиков имеется достаточное количество мощных гиполипидемических средств уровень распространения атеросклероза имеет характер пандемии и остается важнейшей медико-социальной проблемой. Согласно современным международным рекомендациям пациентам с ИБС и ее эквивалентами требуется агрессивное снижение уровня холестерина гиполипидемическими средствами, которые не только тормозят прогрессирование атеросклероза, но и положительно влияют на функциональные свойства эндотелия.

Цель занятия: на основе теоретических знаний о разнообразии клинических проявлений аспирант должен **знать:**

основные липиды и липопротеиды сыворотки крови (свободные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, холестерин, хиломикрон, ЛПОНП – пре-β-липопротеины, ЛПНП, ЛПНП-β-липопротеины, ЛПВП-α-липопротеины, ЛП-α); принципы транспорта липидов (все липиды, за исключением свободных жирных кислот попадают в плазму в виде липопротеидов, которые состоят из специфических аполипопротеидов (или апопротеидов), взаимодействующие с фосфолипидами и свободным холестерином и образующие полярную наружную оболочку, которая экранирует неполярные ТГ и эфиры ХЛ расположенные внутри.

типы дислипидемий (I тип – избыток хиломикрон, повышение ХЛ и ТГ, понижение ХЛ ЛПНП; II а – избыток ЛПНП, ХЛ ЛПНП – повышен, ХЛ – повышен или в норме, ТГ – норма, II б – избыток ЛПНП и ЛПОНП, ХЛ, ТГ и ХС ЛПНП – повышены; III тип - избыток ремнантов, хиломикрон и ЛПНП, ТГ и ХЛ – повышены, ХС ЛПНП понижен или в норме; IV тип - избыток ЛПОНП, ХС повышен или в норме, ТГ – повышены, ХС ЛПНП – норма; V тип – избыток хиломикрон и ЛПОНП, ХС и ТГ –повышены, ХС ЛПНП – в норме)

определение понятия атеросклероза;

этапы формирования атеросклеротической бляшки (гипотеза реакции на повреждение – первоначально на фоне гиперхолестеринемии в интиму сосуда проникают моноциты и, накапливая липиды, образуют пенистые клетки, т.е. макрофаги содержащие большое количество эстерифицированного холестерина, видимые невооруженным глазом как липидные полосы, затем - повреждение эндотелия - прилипание тромбоцитов к артериальной стенке – активация тромбоцитарного фактора роста, пролиферация гладкомышечных клеток, их миграция в интиму и, наконец превращение липидной полосы в пролиферирующую бляшку;

строение атеросклеротической бляшки (покрывка – коллаген, гладкомышечные клетки, ядро – пенистые клетки и кристаллы холестерина);

основные группы гиполипидемических средств (снижающие преимущественно уровень ТГ - фибраты, препараты никотиновой кислоты, рыбий жир; снижающие преимущественно уровень ХС – анионообменные смолы, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, пробукол, неомидин) и механизмы их действия.

понятие первичной и вторичной профилактики атеросклероза, агрессивная гиполипидемическая терапия.

уметь самостоятельно собрать жалобы и анамнез у больного, провести осмотр больного (обратить внимание на возраст, вес, пол, особенности питания, наследственные факторы, объективные данные - наличие ксантелом на сухожилиях разгибателей пальцев рук и ахилловом сухожилии, липоидной дуги, бугристости на передней поверхности большой берцовой кости, желтоватых стрий ладоней, ксантелазм и т.д.), обратить внимание на признаки атеросклеротического кардиосклероза в виде аритмий и признаков сердечной недостаточности, предположить дислипидемию, определить необходимый объем исследований (определение уровня ОХС, ЛПНП, ХС ЛПНП, ТГ, ЛПВП и ХЛ ЛПВП и др., ЭКГ, доплеровское исследование сосудов головы и нижних конечностей, реография сосудов головы, ЭхоКГ, по возможности генетическое исследование).

владеть навыками физикального исследования, уметь интерпретировать данные дополнительных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии, лабораторные).

План изучения темы: Контроль исходного уровня знаний – 20 мин. Самостоятельная работа у постели больного, запись в историю болезни – 60 мин. Разбор курируемых больных с преподавателем – 70 мин. Решение ситуационных задач – 20 мин.

Основные понятия и положения темы

Атеросклероз остается одной из важных проблем внутренней медицины, и характеризуется поражением сосудов преимущественно эластического типа и клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, мозга и сосудов конечностей. В настоящее время в практической практике актуально и необходимо применение как немедикаментозных, так и медикаментозных методов коррекции дислипидемий, лежащих в основе атеросклеротического процесса.

Факторы развития атеросклероза

Факторы, влияющие на развитие атеросклероза, разделяются на три группы: неустраняемые, устранимые и потенциально устранимые.

К неустраняемым факторам относятся те, которые нельзя исключить с помощью волевого или медицинского воздействия. В их число входят:

- **Возраст.** С возрастом риск развития атеросклероза возрастает. Атеросклеротические изменения сосудов в той или иной мере наблюдаются у всех людей после 40-50 лет.
- **Пол.** У мужчин развитие атеросклероза происходит на десять лет раньше и превышает показатель заболеваемости атеросклерозом среди женщин в 4 раза. После 50-55 лет уровень заболеваемости атеросклерозом среди женщин и мужчин выравнивается. Это объясняется снижением продукции эстрогенов и их защитной функции у женщин в период менопаузы.
- **Отягощенная семейная наследственность.** Нередко атеросклероз развивается у пациентов, чьи родственники страдают этой болезнью. Доказано, что наследственность по атеросклерозу способствует раннему (до 50 лет) развитию заболевания, в то время как после 50 лет генетические факторы не оказывают ведущей роли в его развитии.

Устранимыми факторами атеросклероза считаются те, которые могут быть исключены самим человеком посредством изменения привычного образа жизни. К ним относятся:

- **Курение.** Его влияние на развитие атеросклероза объясняется отрицательным воздействием никотина и смол на сосуды. Многолетнее курение в несколько раз увеличивает риск гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ИБС.
- **Несбалансированное питание.** Употребление в пищу большого количества жиров животного происхождения ускоряет развитие атеросклеротических изменений сосудов.
- **Гиподинамия.** Ведение малоподвижного образа жизни способствует нарушению жирового обмена и развитию ожирения, сахарного диабета, атеросклероза сосудов.

К потенциально и частично устранимым факторам риска относят те хронические нарушения и заболевания, которые возможно скорректировать посредством назначенного лечения. Они включают:

- **Артериальную гипертонию.** На фоне повышенного артериального давления создаются условия для повышенного пропитывания сосудистой стенки жирами, что способствует формированию атеросклеротической бляшки. С другой стороны, снижение эластичности артерий при атеросклерозе способствует поддержанию повышенного кровяного давления.
- **Дислипидемия.** Нарушение жирового обмена в организме, проявляющееся повышенным содержанием холестерина, триглицеридов и липопротеидов, играет ведущую роль в развитии атеросклероза.
- **Ожирение и сахарный диабет.** Повышают вероятность атеросклероза в 5-7 раз. Это объясняется нарушением жирового обмена, лежащего в основе данных заболеваний и являющегося пусковым механизмом атеросклеротического поражения сосудов.
- **Инфекции и интоксикации.** Инфекционные и токсические агенты оказывают повреждающее воздействие на сосудистые стенки, способствуя их атеросклеротическим изменениям.

Знание факторов, способствующих развитию атеросклероза, особенно важно для его профилактики, т. к. влияние устранимых и потенциально устранимых обстоятельств можно ослабить или совсем исключить. Устранение неблагоприятных факторов позволяет существенно замедлить и облегчить развитие атеросклероза.

Симптомы атеросклероза

При атеросклерозе чаще страдают грудной и брюшной отделы аорты, коронарные, мезентериальные, почечные сосуды, а также артерии нижних конечностей и головного мозга.

В развитии атеросклероза различают доклинический (бессимптомный) и клинический периоды. В бессимптомном периоде в крови обнаруживается повышенное содержание β -липопротеидов или холестерина при отсутствии симптомов заболевания.

Клинически атеросклероз начинает себя проявлять, когда происходит сужение артериального просвета на 50% и более. В течении клинического периода выделяют три стадии: ишемическую, тромбонекротическую и фиброзную.

В стадии ишемии развивается недостаточность кровоснабжения того или иного органа (например, ишемия миокарда вследствие атеросклероза коронарных сосудов проявляется стенокардией). В тромбонекротической стадии присоединяется тромбоз измененных артерий (так, течение атеросклероза коронарных сосудов может осложниться инфарктом миокарда). На стадии фиброзных изменений происходит разрастание соединительной ткани в плохо кровоснабжаемых органах (так, атеросклероз коронарных артерий приводит к развитию атеросклеротического кардиосклероза).

Клинические симптомы атеросклероза зависят от вида пораженных артерий. Проявлением атеросклероза коронарных сосудов служат стенокардия, инфаркт миокарда и кардиосклероз, последовательно отражающие стадии недостаточности кровообращения сердца.

Течение атеросклероза аорты длительное и долгое время бессимптомное, даже в тяжелых формах. Клинически атеросклероз грудной аорты проявляется аорталгией – давящими или жгучими болями за грудиной, иррадиирующими в руки, спину, шею, верх живота. В отличие от болей при стенокардии аорталгия может длиться по несколько часов и дней, периодически ослабевая или усиливаясь. Снижение эластичности стенок аорты вызывает усиление работы сердца, приводя к гипертрофии миокарда левого желудочка.

Атеросклеротическое поражение брюшной аорты проявляется болями в области живота различной локализации, метеоризмом, запорами. При атеросклерозе бифуркации брюшной аорты наблюдается онемение и похолодание ног, отек и гиперемия стоп, некрозы и язвы пальцев ног, перемежающаяся хромота.

Проявлениями атеросклероза мезентериальных артерий служат приступы «брюшной жабы» и нарушение пищеварительной функции вследствие недостаточности кровоснабжения кишечника. У пациентов отмечается появление резких болей спустя несколько часов после еды. Боли локализуются в области пупка или верхних отделах живота. Продолжительность болевого

приступа от нескольких минут до 1-3 часов, иногда болевой синдром купируется приемом нитроглицерина. Появляются вздутие живота, отрыжка, запор, сердцебиение, повышение артериального давления. Позднее присоединяются зловонные поносы с фрагментами непереваренной пищи и неувоенным жиром.

Атеросклероз почечных артерий ведет к развитию вазоренальной симптоматической артериальной гипертензии. В моче определяются эритроциты, белок, цилиндры. При одностороннем атеросклеротическом поражении артерий отмечается медленное прогрессирование гипертонии, сопровождающееся стойкими изменениями в моче и стойко высокими цифрами АД. Двустороннее поражение почечных артерий вызывает злокачественную артериальную гипертонию.

При атеросклерозе артерий головного мозга отмечается снижение памяти, умственной и физической работоспособности, внимания, интеллекта, головокружение, нарушения сна. В случаях выраженного атеросклероза сосудов мозга изменяется поведение и психика пациента. Атеросклероз артерий мозга может осложняться острым нарушением мозгового кровообращения, тромбозами, кровоизлияниями.

Проявлениями облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей служат слабость и боли в икроножных мышцах голени, онемение и зябкость ног. Характерно развитие синдрома «перемежающей хромоты» (боли в икроножных мышцах возникают при ходьбе и стихают в покое). Отмечаются похолодание, бледность конечностей, трофические нарушения (шелушение и сухость кожи, развитие трофических язв и сухой гангрены).

Осложнения атеросклероза

Осложнениями атеросклероза служат хроническая или острая сосудистая недостаточность кровоснабжаемого органа.

Развитие хронической сосудистой недостаточности связано с постепенным сужением (стенозом) просвета артерии атеросклеротическими изменениями – стенозирующим атеросклерозом. Хроническая недостаточность кровоснабжения органа или его части ведет к ишемии, гипоксии, дистрофическим и атрофическим изменениям, разрастанию соединительной ткани и развитию мелкоочагового склероза.

К возникновению острой сосудистой недостаточности приводит острая закупорка сосудов тромбом или эмболом, что проявляется клиникой острой ишемии и инфаркта органов. В ряде случаев может происходить разрыв аневризмы артерии с летальным исходом.

Диагностика атеросклероза

Первоначальные данные за атеросклероз устанавливаются путем выяснения жалоб пациента и факторов риска. Рекомендована консультация кардиолога.

При общем осмотре выявляются признаки атеросклеротического поражения сосудов внутренних органов: отеки, трофические нарушения, снижение веса, множественные жировики на теле и др. Аускультация сосудов сердца, аорты выявляет систолические шумы. За атеросклероз свидетельствуют изменение пульсации артерий, повышение АД и т. д.

Данные лабораторных исследований указывают на повышенный уровень холестерина крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов.

Рентгенологически на аортографии выявляются признаки атеросклероза аорты: ее удлинение, уплотнение, кальциноз, расширение в брюшном или грудном отделах, наличие аневризм. Состояние коронарных артерий определяют путем проведения коронарографии.

Нарушения кровотока по другим артериям определяется проведением ангиографии – контрастной рентгенографии сосудов. При атеросклерозе артерий нижних конечностей по данным ангиографии регистрируется их облитерация.

С помощью УЗДГ сосудов почек выявляется атеросклероз почечных артерий и соответственные нарушения функции почек.

Методы ультразвуковой диагностики артерий сердца, нижних конечностей, аорты, сонных артерий регистрируют снижение магистрального кровотока по ним, наличие атероматозных бляшек и тромбов в просветах сосудов. Снижение кровотока может быть диагностировано при помощи реовазографии нижних конечностей.

К назначению гиполипидемической терапии пациентам необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) или основных ее факторов риска. По мнению Американской диабетической ассоциации, предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует ИБС, невозможно добиться большого успеха в увеличении выживаемости таких больных (S.Appel и соавт., 1995; J.Best и соавт., 1996).

Назначение гиполипидемической терапии показано при неэффективности диетических мероприятий и уровне ХС ЛПНП более 3,35 ммоль/л (C.Gardner и соавт., 1996). Целью терапии является достижение уровня ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) выше 1,15 ммоль/л. Поскольку уровень ТГ является независимым фактором риска ИБС, рекомендуется назначать гиполипидемическую терапию у больных ИБС при уровне ТГ выше 2,3 ммоль/л, а у лиц с наличием подтвержденного атеросклероза гиполипидемическую терапию рекомендуется начинать при уровне ТГ выше 1,7 ммоль/л (M.Austin и соавт., 1998; A.Fontbonne и соавт., 1989).

Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики у пациентов с дислипидемией (R.Collins, S.Yusuf, 2001). Достоверно снизилось число случаев сердечно-сосудистых событий: острых инфарктов миокарда, инсультов, операций реваскуляризации сердца.

Существует 5 основных групп гиполипидемических препаратов: статины – ингибиторы гидроксиметил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, фибраты – производные фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, пробуккол, никотиновая кислота и ее производные.

Результаты исследований SENDCAP (R.Elkeles и соавт., 1998) и VA-HIT (B.Howard, 1997) показали, что применение **фибратов** привело к значительному снижению риска инфарктов, инсультов и смерти, связанной с ИБС. Способность фибратов

снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП, активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при МС. Однако фибраты в меньшей степени, чем статины, снижают уровень ХС ЛПНП. (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил.

Клофибрат обладает множественным фармакологическим действием, в том числе стимулирует липолиз путем активации липопротеинлипазы, локализованной в жировой ткани. Мобилизация тканевого холестерина под действием клофибрата сопровождается усилением экскреции желчных кислот и возрастанием количества нейтральных стероидов в каловых массах., что сопровождается появлением желчных камней.

Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с инсулинорезистентностью в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты обусловлено уменьшением скорости синтеза ЛПОНП и не сопровождается интенсификацией превращения ЛПОНП в ЛПНП. Скорость синтеза ЛПОНП снижается из-за уменьшения количества СЖК, поступающих из жировой ткани, что отражает антилипидное действие лекарства. В результате падает уровень ХЛ ЛПНП. С другой стороны НК повышает уровень ХЛ ЛПВП. Серьезным побочным эффектом НК является расширение сосудов кожи.

Анионообменные смолы представляют собой нерастворенные соединения, механизм действия которых заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника, что препятствует их реабсорбции и усиливает их фекальную экскрецию. В результате заметно активируется синтез желчных кислот, а следовательно и увеличиваются потребности клеток печени в ХЛ, что приводит к возрастанию количества поверхностных рецепторов ЛПНП, повышению скорости удаления ЛПНП из плазмы и в конечном итоге к уменьшению уровня холестерина ЛПНП. (холестирамин, колестипол гидрохлорид)

Пробукол обладает умеренной активностью в отношении содержания холестерина и оказывает очень незначительное действие на уровень сывороточных триглицеридов. Падение уровня сывороточного ХЛ, является следствием снижения содержания, как ХЛ ЛПНП, так и ХЛ ЛПВП, механизмы происходящего пока не ясны. Пробукол обладает так же выраженным антиоксидантным действием.

В настоящее время гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний больных МС являются **статины**. Их широкое применение при лечении ДЛП у этих больных оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и лучше переносятся больными. Они не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС, и общую смертность, как продемонстрировано результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1997). Статины положительно зарекомендовали себя в качестве препаратов, позволяющих снизить риск осложнений от ИБС и смертность у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе.

Гипохолестеринемическое действие статинов основано на их способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы (E.Stein и соавт., 1998). Превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту является ключевым этапом синтеза эндогенного ХС. Подавление синтеза ХС ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы способствует снижению количества внутриклеточного ХС. Это приводит к повышению количества высокоспецифических рецепторов к ЛПНП, которые осуществляют захват ЛПНП из крови. Снижение уровня ХС может быть обусловлено также свойством ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подавлять синтез в печени липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), являющихся предшественниками ЛПНП, что приводит к снижению образования последних.