

АТЕРОСКЛЕРОЗ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Профессор В.И. ВОЛКОВ, к.м.н. В.И. СТРОНА

Институт терапии АМН Украины, Харьков

Проведен анализ факторов риска развития атеросклероза, дана оценка ряда теорий, объясняющих появление атеросклеротических изменений коронарных артерий. Подчеркивается роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании и обострении сердечно-сосудистых заболеваний. Проанализированы современные подходы к лечению атеросклероза.

С тех пор, как было введено понятие атеросклероза, и по настоящий момент вопрос о причинах развития этого заболевания остается во многом неясным и противоречивым, несмотря на интенсивное его изучение, особенно в последние десятилетия.

В последние десятилетия течение атеросклероза существенно изменилось, его развитие значительно ускорилось. Сопоставление данных патологоанатомических исследований показывает, что даже за вторую половину XX в. в худшую сторону изменились и темп последовательного развития атеросклероза (от липидных пятен до окклюзирующей бляшки), и хронопатология поражения органов-мишеней [1]. Поражение жизненно важных органов не только стало угрожающе частым у лиц среднего и пожилого возраста, не только у мужчин, но и стремительно возросло у лиц молодого возраста и женщин.

По выражению А.М. Вихерта [2], «...атеросклероз является как бы платой за неразумное использование возможностей современной жизни, за переоценку собственных биологических возможностей и забвение биологических потребностей человека».

Большинство исследователей считает атеросклероз полиэтиологическим заболеванием, отмечая при этом, что в его возникновении повинны алиментарные, гормональные, нейрогенные, генетические и различные другие факторы.

Основной концепцией профилактики развития атеросклероза в настоящее время является концепция факторов риска. Она позволяет предсказать вероятность заболевания или смерти среди популяций — популяционный риск, а также для отдельного пациента — индивидуальный риск [3]. Все факторы риска для сердечно-сосудистых заболеваний могут быть разделены на две группы:

А. Немодифицируемые факторы:

- принадлежность к более старшим возрастным группам;
- период постменопаузы у лиц женского пола;
- семейная предрасположенность к ИБС (наличие у одного или обоих родителей и/или у братьев и сестер случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта в возрасте до 55 лет).

В. Модифицируемые факторы:

- курение;
- наличие артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм рт.ст.);

недостаточная физическая активность (отсутствие активных физических упражнений, по крайней мере 3 раза в неделю по 30 мин);

избыточная масса тела (превышение на 20% от идеальной);

наличие хронических заболеваний, ведущих ко вторичной дислипидемии:

- а) сахарный диабет I и II типа;
- б) нефротический синдром;
- в) хроническая почечная недостаточность;
- г) гипотиреозидизм.

Несмотря на то что названо уже более 250 факторов, способных повлиять на возникновение и течение атеросклероза, основными считаются артериальная гипертензия, курение и гиперхолестеринемия («большая тройка»). При комбинации у больного всех трех указанных факторов риск умереть от коронарной катастрофы возрастает в 8 раз, при комбинации двух факторов — в 4 раза и при наличии одного из них — в 2 раза по сравнению с таковым у людей того же возраста без упомянутых факторов риска.

В настоящее время выделен также целый комплекс факторов, которые позволяют врачу судить о прогрессировании атеросклеротического процесса, его активности. Это гиперхолестеринемия, триглицеридемия; повышение содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП); повышение содержания апоБелков В, Е, а, понижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4].

Таким образом, на сегодняшний день вся практика профилактики и лечения атеросклероза основывается на классической концепции: «Нет атеросклероза без холестерина».

Надо признать, что липидная теория атеросклероза, впервые экспериментально обоснованная русским ученым Аничковым в начале XX в., в последние 40–50 лет получила твердые клинические доказательства. Многочисленные исследования продемонстрировали линейную зависимость между уровнем холестерина (ХС) плазмы и заболеваемостью и смертностью от ИБС.

Зарегистрированное в США снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний более чем на 50% за 20 лет шло параллельно снижению среднего уровня ХС в крови у взрослого населения (20 лет и старше) с 220 мг/дл в 1960–1962 гг. до 205 мг/дл в 1988–1991 гг. Общая разница составила 15 мг/дл за 20 лет. Таким образом, согласно данным второго отчета Национальной

службы США по здоровью и питанию взрослого населения [5] снижение среднего уровня ХС крови у жителя страны на 1% приводило к сокращению смертности от кардиальных причин на 3% и более.

Липидная теория атерогенеза была подтверждена и рядом клинических исследований, проведенных у больных с достаточно редко встречающимися семейными вариантами гиперхолестеринемии. Так, была выявлена высокая заболеваемость ИБС у больных с гетерозиготным вариантом семейной гиперхолестеринемии, при котором уровень ХС плазмы крови примерно в два раза превышает границу нормы (5,2 ммоль/л).

В то же время еще в 1969 г. А.Л. Мясников отмечал, что в изучении атеросклероза доминируют три направления: анализ нарушений обмена липидов и механизмов его регуляции; изучение характера метаболических и структурных изменений в сосудистой стенке; выяснение роли тромбообразования и состояния гуморальных систем, ответственных за свертывание крови.

Подтверждением слов великого ученого является наиболее популярная в настоящее время теория, в соответствии с которой атеросклероз рассматривается как реакция на повреждение сосудистой стенки, прежде всего эндотелия. В атерогенезе эндотелий является одновременно медиатором и «мишенью» патологического процесса. В норме липиды не проникают через сосудистую интиму. Однако свойства эндотелия, в том числе его барьерная функция, изменяются под воздействием целого ряда классических патологических факторов риска — курения, гиперхолестеринемии, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, старения, менопаузы, а также, вполне вероятно, и под влиянием интенсивно изучаемых в настоящее время системных и локальных медиаторов воспаления, вырабатываемых как самим эндотелием, так и активированными лейкоцитами, тромбоцитами, клетками печени [6]. Однако в качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия. Показано, что при гиперхолестеринемии изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание ХС и соотношение ХС/фосфолипиды в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для ЛПНП.

Следующим этапом атерогенеза является инфильтрация интимы циркулирующими моноцитами, которые трансформируются в макрофаги, осуществляющие захват окисленных ЛПНП с их последующей деструкцией. Вследствие этого в макрофагах накапливаются эфиры ХС и они перерождаются в так называемые пенные клетки, которые дают начало липидным полоскам — первой морфологической стадии атеросклеротической бляшки. Однако этим роль макрофагов далеко не исчерпывается. Они секретируют биологически активные соединения, включая хемокины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из интимы гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани.

Понимание многоплановой роли эндотелия на качественно новом уровне вновь приводит к достаточно известной, но хорошо забытой формуле — «здоровье человека определяется здоровьем его сосудов».

В основе прогрессирования и обострения атеросклероза лежит ряд хронических и острых процессов. При хроническом течении постепенно увеличиваются размеры липидных бляшек, появляются новые бляшки в ранее не измененных артериях. Острый коронарный синдром (ОКС), нестабильная стенокардия и ИМ возникают лишь при повреждении и разрыве этих бляшек с последующим внутрисосудистым тромбообразованием, которое в свою очередь также участвует в формировании атеросклеротической бляшки и может привести к внезапной окклюзии сосуда.

Степень выраженности атеросклеротического стеноза коронарных сосудов не имеет прямой корреляционной связи с клиническими проявлениями ИБС и риском развития ОКС. Отсутствие данной корреляции подтверждается гистологическими исследованиями, а также результатами метаанализа, показавшими, что только у 14% больных с ОКС имеется стеноз коронарных артерий более 70% [7].

В последние годы новую жизнь обрела и воспалительная теория атеросклероза, выдвинутая еще в середине XIX в. Воспалительные процессы играют существенную роль как в формировании самой атеросклеротической бляшки, так и в повреждении стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Так, обнаружено прямое стимулирующее влияние СРБ на ключевые процессы инициации атеросклеротического повреждения сосудов — активацию макрофагов, выработку сосудистым эндотелием молекул клеточной адгезии [8]. Весьма вероятно, что маркеры и медиаторы воспаления опосредуют патогенетическое значение таких факторов риска атеросклероза, как ожирение и гиперинсулинемия. Установлено, что лабораторные признаки активной воспалительной реакции означают неблагоприятный прогноз у здоровых лиц среднего и пожилого возраста, а также у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Поскольку некоторые из маркеров и медиаторов воспаления (СРБ, сывороточный амилоид А) имеют самостоятельное прогностическое значение, рассматривается возможность включения их в перечень «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [9]. Помимо диагностики и прогнозирования, механизмы воспаления являются еще одной перспективной «мишенью» для воздействия лекарственных средств. Противовоспалительные свойства статинов — один из факторов, объясняющий их гораздо более выраженное, чем ожидалось, положительное влияние на клиническое течение и прогноз атеросклеротического поражения сосудов, доказанное в проспективных исследованиях.

Основным принципом лечения дислипидемий является достижение тех уровней липидов, которые способствуют профилактике или даже обратному развитию атеросклероза, так называемых целевых уровней. У взрослых людей уровень ХС должен быть ниже 5 ммоль/л. При назначении лечения дислипидемии рекомендуется учитывать как ее вид и выраженность, так и общий (или суммарный) риск, который определяется у конкретного пациента суммарным действием всех имеющихся у него фак-

торов риска ИБС и других атеросклеротических заболеваний.

Целевые уровни липидов различны в зависимости от степени общего риска [10]:

лицам без ИБС, имеющим один фактор риска (лица низкого риска), необходимо снизить уровень ХС ЛПНП < 160 мг/дл;

лицам без ИБС, но с двумя или более факторами риска (лица среднего риска) необходимо снизить уровень ХС ЛПНП < 130 мг/дл;

больным ИБС или любыми другими атеросклеротическими заболеваниями (лицам высокого риска) необходимо снизить уровень ХС ЛПНП до 100 мг/дл.

Говоря о подходах к лечению дислипидемий, надо подчеркнуть, что первые дискуссии о необходимости медикаментозного снижения повышенного уровня ХС возникли еще в середине прошлого века в Великобритании. Длительное время в первичной и вторичной профилактике атеросклероза внимание уделялось диете. Наиболее показательным в этом плане было исследование по первичной профилактике ИБС у мужчин (Oslo Study), в котором соблюдение гиполипидемической диеты и отказ от курения в течение 5 лет способствовали снижению риска инфарктов на 45%.

Целый ряд так называемых регрессионных исследований подтвердил целесообразность медикаментозной коррекции гиперлипидемии. В 1967 г. впервые была доказана регрессия атеросклероза в периферических артериях по данным количественной ангиографии у человека на фоне лечения высокими дозами никотиновой кислоты. В конце 70-х годов в Великобритании G.R. Thompson была получена регрессия атеросклероза в коронарных артериях при агрессивном снижении липидов процедурами плазмафереза у больных с наследственной гиперхолестеринемией [11].

Клиническая польза при снижении ХС ЛПНП по принципу «чем ниже, тем лучше» была неоднократно подтверждена в серии ангиографических или «регрессионных» исследований на протяжении середины 80-х — конца 90-х годов. Ретроспективный анализ результатов этих исследований показал, что снижение количества серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне гиполипидемической терапии достигало 25–30%, несмотря на незначительный положительный эффект в коронарных артериях (увеличение среднего диаметра стеноза всего лишь на сотые доли миллиметра) [11]. Наряду с этим было установлено, что процент снижения уровня ХС ЛПНП является лучшим предиктором остановки/регрессии атеросклероза в коронарном русле, чем абсолютные уровни ХС и ХС ЛПНП.

Эффективность гиполипидемической терапии с целью первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС в последние годы была подтверждена данными больших многоцентровых исследований. После публикации их результатов закончился, наконец, период сомнений в целесообразности и безопасности применения гиполипидемических средств у больных ИБС, в том числе при нормальном уровне холестерина в крови.

Особенно важное значение гиполипидемической терапии при ведении пациентов,

относящихся к категории наиболее высокого риска: больных ИБС или другими формами атеросклероза (поражением сонных артерий или артерий нижних конечностей). Известно, что риск развития инфаркта миокарда и вероятность смерти у больных с документированной ИБС в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. Достаточно распространенное мнение о том, что у больных ИБС момент для начала гиполипидемической терапии уже упущен, абсолютно неверно. Наиболее значительное улучшение прогноза ИБС способна обеспечить именно гиполипидемическая терапия, тогда как возможности антиангинальной терапии в основном исчерпываются повышением качества жизни. Проведенными за последние годы крупными исследованиями по вторичной профилактике убедительно доказано, что комбинированная диетическая и медикаментозная гиполипидемическая терапия замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза и даже вызывает у части больных обратное его развитие, способствует стабилизации атеросклеротических бляшек и значительно снижает заболеваемость инфарктом миокарда и уровень коронарной и общей смертности.

Пути снижения концентрации атерогенных липидов в крови могут быть различными [12]:

1) предотвращение поступления ХС и насыщенных жиров с пищей вследствие диетических мероприятий;

2) искусственное создание условий для неусвоения жиров, поступающих с пищей, путем назначения секвестрантов желчных кислот, различных волокон и целлюлозы, а также с помощью частичного шунтирования тонкого кишечника, где и происходит всасывание жиров;

3) получивший наибольшее распространение метод угнетения синтеза ХС (с помощью статинов);

4) удаление липидов из кровотока с помощью афереза липидов (применяется при семейной гомозиготной гиперхолестеринемии);

5) наиболее известный путь разрушения липидов с помощью их специфических ферментов — липаз (на этом основан механизм гиполипидемического действия никотиновой кислоты);

6) генная терапия (возможно, в ближайшей перспективе).

Разумеется, наиболее эффективным методом лечения дислипидемии в настоящее время признается применение статинов. Этот класс препаратов приводит к достоверному снижению риска развития атеросклероза у здоровых лиц и предотвращает многие сосудистые осложнения при различных формах ИБС. В настоящее время проходят заключительные клинические испытания новые «суперстатины» — росувастатин и питавастатин. Эти новые статины способны снижать ХС ЛПНП до 50–65% от исходного уровня, что сопоставимо с эффектом экстракорпоральных процедур; при этом их переносимость и безопасность сопоставима с классическими статинами.

Результаты исследований последних лет подтверждают целесообразность применения в комплексной терапии со статинами незаслуженно забытых фибратов. В частности, фенофибрат способствует замедлению

прогрессирования коронарного атеросклероза по данным исследования DAIS с повторной коронарной ангиографией. Несомненные перспективы лечения фибратами связаны с открытием механизма действия этих препаратов через активацию пероксомальных пролифератор-активируемых нуклеарных рецепторов альфа, бета и гамма (PPARS) [12]. В ряде исследований была показана важная роль PPARS-рецепторов в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, в регуляции факторов воспаления, стимуляции липопротеиновой липазы и многих других важных метаболических процессах. В частности, установлено, что активаторы PPARS-рецепторов являются ключевым звеном в механизме действия фибратов и оказывают стимулирующее действие на продукцию апобелка апо-А-1 (основного белка ЛПВП) [13].

Особого внимания заслуживают экспериментальные работы, позволившие открыть рецепторы к ЛПВП (скевенджер-рецептор SR-BI (Scavenger Receptor class B type I) и трансмембранный белок ABC-1 (Adenosin triphosphate Binding Cassette transporter I) [14], исследования на трансгенных животных и создание

принципиально новых классов гиполипидемических препаратов.

Клинические испытания проходят новые препараты из класса секвестрантов желчных кислот — колестемид (colestemid) и колесевелам (colesevelam hydrochloride) [15]. Эти препараты действуют в просвете кишечника, связывая холестерин, поступающий с пищей. Новые секвестранты, по данным литературы, лучше переносятся и обладают более выраженным гиполипидемическим эффектом.

Таким образом, в лечении гиперлипидемий в последние годы достигнут большой прогресс. Совершен ряд фундаментальных открытий, позволивших разработать принципиально новые фармакологические подходы в лечении гиперлипидемий и атеросклероза. Завершенные контролируемые исследования с использованием статинов впервые показали возможность снижения не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности (симвастатин, правастатин).

Следовательно, на вопрос: «Надо ли лечить атеросклероз?» — может быть дан однозначный утвердительный ответ.

Л и т е р а т у р а

1. Аронов Д.М. Социальные аспекты атеросклероза и методы его лечения // Рус. мед. журн.— 2000.— Т. 8, 7.— С. 276–283.
2. Вихерт А.М. Атеросклероз // Руковод. по кардиологии / Под ред. Е.И. Чазова.— М., Медицина, 1982.— С. 417–443.
3. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in Air Force / A.M. Gotto, E. Whietney, E.A. Stein et al. Texas Coron. Atheroscl. Prevent. Study (AFCAPS/TexCAPS)// Circulation.— 2000.— Vol. 101.— P. 477–478.
4. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн.— 2001.— 3.— С. 3–8.
5. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the national cholesterol education program adult treatment panel / Ch.T. Sempos, J.L. Cleeman, M.D. Carroll et al. // JAMA.— 1993.— Vol. 269 (23)— P. 3009–3014.
6. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск // РМЖ.— 2001.— Т. 9, 9.— С. 352–357.
7. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease / B.D. Horne, J.B. Muhlestein, J.F. Carlquist et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 36 (6)— P. 1774–1780.
8. For the PRINCE investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomised trial and cohort study / M.A. Albert, E. Daneilson, N. Rifai et al. // JAMA.— 2001.— Vol. 286.— P. 64–70.
9. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // Circulation — 2000.— Vol. 102.— P. 2165–2168.
10. Аронов Д.М. Профилактика атеросклероза у лиц с факторами риска и у больных ишемической болезнью сердца // РМЖ.— 2000.— Т. 8, 8.— С. 351–358.
11. Thompson G.R. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary heart disease? // Atheroscl.— 1997.— Vol. 131.— P. 1–5.
12. Scavenger receptor BI- a cell surface receptor for high density lipoprotein / A. Rigotti, B. Trigatti, J. Babitt et al. // Current Opinion in Lipidology.— 1997.— Vol. 8.— P. 1881–1882.
13. Сусков А.В. Гиперлипидемия — современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // РМЖ.— 2003.— Т. 11, 5.— С. 267–270.
14. Molecular cloning of the human ATP binding cassette transporter 1 (hABC-1): evidence for sterol-dependent regulation in macrophages / T. Langmann, J. Klucken, M. Reil et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1999.— Vol. 257.— P. 29–33.
15. Thompson G.R., Naoumova R. Novel lipid-regulating drugs // Exp. Opin. Invest. Drugs.— 2000.— Vol. 9 (11)— P. 1–10.

Поступила 18.11.2003

ATHEROSCLEROSIS: PATHOGENETIC MECHANISMS AND TREATMENT PRINCIPLES

V.I. Volkov, V.I. Strona

S u m m a r y

Risk factors of atherosclerosis development are described, a number of theories explaining atherosclerotic changes appearance in the coronary arteries are analyzed critically. The role of endothelial dysfunction in progress and exacerbation of cardiovascular diseases is emphasized. Contemporary approaches to atherosclerosis treatment are discussed.