Современное приставления атеросклероза в мировом медицине.

Атеросклероз (от греч. ἀθέρος, "мякина, кашица" и σκληρός, "твёрдый, плотный") хроническоезабо
левание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие
нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракцй
липопротеидов в интиме сосудов. Отложения формируются в виде атероматозных бляшек. Послед
ующее
разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки сосуда приводят к деформ
ации и сужению просвета вплоть до облитерации (закупорки). Атеросклероз
Изменения в сосуде (процесс развития атеросклероза)

•1 Эпидемиология

•2 Этиология

•3 Факторы риска

•4 Патогенез

•4.1 Накопление и модификация липопротеидов

•4.2 Миграция лейкоцитов и образование ксантомных (пенистых) клеток

•4.3 Про- и антиатерогенные факторы

•4.4 Участие гладкомышечных клеток

•4.5 Развитие осложнённой бляшки

•5 Клиника

•6 Диагностика

•7 Лечение

•7.1 Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемии

•7.2 Медикаментозная терапия

•7.2.1 Первая группа

•7.2.2 Вторая группа

•7.2.3 Третья группа

•7.2.4 Четвёртая группа
•7.3 Хирургическая коррекция

•8 История

•9 Литература

•10 Примечания

•11 Ссылки

Эпидемиология
Наиболее изучены показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как проявление генерализованного атеросклероза. В Российской Федерации в 2000г. стандартизованный показатель смертности от болезней системы кровообращения
составил 800,9 на 100 000 населения. Для сравнении
во Франции этот показатель 182,8 (самый низкий в Европе), в Японии 187,4. Доказано, что снижени е риска сердечно-
сосудистых заболеваний в этих странах связано не столько с качеством медицинской помощи, сколько с образом жизни и особенностями питания.
Этиология
На данный момент единой теории возникновения данного заболевания нет. Выдвигаются следующие
варианты, а также их сочетания:
•теория липопротеидной инфильтрации первично накопление липопротеидов в сосудистой стенке,
•теория дисфункции эндотелия первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов,
•аутоиммунная первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки,
•моноклональная первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток,
•вирусная первично вирусное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.),
•перекисная первично нарушение антиоксидантной системы,
•генетическая первичен наследственный дефект сосудистой стенки,
•хламидиозная первичное поражение сосудистой стенки хламидиями, в основном, Chlamydia pneumoniae.

•гормональная возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов приводит к повышеному синтезу строительного материала для гормонов-холестерина.

Факторы риска

•курение (наиболее опасный фактор)

•гиперлипопротеинемия (общий холестерин > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л, ЛП(а) > 50 мг/дл)

•артериальная гипертензия (систолическое АД > 140 мм рт.ст. диастолическое АД > 90 мм рт.ст.)

•сахарный диабет

•ожирение

•малоподвижный образ жизни

•эмоциональное перенапряжение

•употребление больших количеств алкоголя[источник не указан 165 дней] (умеренное употребление, напротив, снижает риск заболевания[1])

•неправильное питание

•наследственная предрасположенность

•постменопауза

•гиперфибриногенемия

•гомоцистеинурия

Согласно Европейскому руководству по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention) оценка ведущих факторов риска проводится на основании шкалы SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation) Сейчас на сайте Европейского кардиологического общества (ESC) доступна для использования русифицированная программа расчёта риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенез

Атеросклеротическое поражение аорты. Патогенез атеросклероза называют атерогенезом. Он происходит в несколько этапов. Развитие атеросклеротического поражения это совокупность процессов поступления в интиму и выхода из нее липопротеидов и лейкоцитов, пролиферации и гибели клеток, образования и перестройки межклеточного вещества, а также разрастания сосудов и обызвествления. Эти процессы управляются множеством сигналов, часто разнонаправленных. Накапливается все больше данных о сложной патогенетической связи между изменением функции клеток сосудистой стенки и мигрировавших в нее лейкоцитов и факторами риска атеросклероза.

Накопление и модификация липопротеидов

В норме интима артерий образована одноклеточным эндотелиальным слоем, под которым находятся гладкомышечные клетки, погруженные в межклеточное вещество. Первые проявления болезни так называемые липидные пятна. Их появление связано с местным отложением липопротеидов в интиме. Атерогенными свойствами обладают не все липопротеиды, а только низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Изначально они накапливаются в интиме преимущественно за счет связывания с компонентами межклеточного вещества протеогликанами. В местах образования липидных пятен большую роль играет преобладание гепарансульфатов над двумя другими гликозаминогликанами кератансульфатами и хондроитинсульфатами. В интиме липопротеиды, особенно связанные с протеогликанами, могут вступать в химические реакции. Основную роль играют две: окисление и неферментативное гликозилирование. В интиме в отличие от плазмы содержится мало антиоксидантов. Образуется смесь окисленных ЛПНП, причем окисляются как липиды, так и белковый компонент. При окислении липидов образуются гидроперекиси,

лизофосфолипиды, оксистерины и альдегиды (при перекисном окислении жирных кислот). Окисл ение

апопротеинов ведет к разрыву пептидных связей и соединению боковых цепей аминокислот (обыч но β-

аминогруппы лизина) с продуктами расщепления жирных кислот (4-гидроксиноненалем и малоновым

диальдегидом). Стойкая гипергликемия при сахарном диабете способствует неферментативному

гликозилированию апопротеинов и собственных белков интимы, что тоже нарушает их функции и у скоряет

атерогенез.

Миграция лейкоцитов и образование ксантомных (пенистых) клеток Кальцификация стенки сосуда.

Миграция лейкоцитов, в основном моноцитов и лимфоцитов, вторая стадия развития липидного пя тна. Их миграцию в интиму обеспечивают расположенные на эндотелии рецепторы молекулы адгезии. Ос обого внимания заслуживают молекулы VCAM-1 и ICAM-1 (из суперсемейства иммуноглобулинов) и Р-селектины.

Синтез молекул адгезии могут увеличивать цитокины. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей

(ФНОα) вызывают или усиливают синтез эндотелиальными клетками VCAM-1 и ICAM-1. В свою очередь,

выброс цитокинов клетками сосудистой стенки стимулируется модифицированными липопротеид ами.

Образуется порочный круг. Играет роль и характер тока крови. В большинстве участков неизменен ной

артерии кровь течет ламинарно, и возникающие при этом силы снижают экспрессию (проявление) на

поверхности эндотелиальных клеток молекул адгезии. Также ламинарный кровоток способствует

образованию в эндотелии окиси азота NO. Кроме сосудорасширяющего действия, в низкой концентрации,

поддерживаемой эндотелием, NO обладает противовоспалительной активностью, снижая, например, синтез

VCAM-1. Но в местах ветвления ламинарный ток часто нарушен, именно там обычно возникают

атеросклеротические бляшки. После адгезии лейкоциты проходят через эндотелий и попадают в интиму.

Липопротеиды могут непосредственно усиливать миграцию: окисленные ЛПНП способствуют хемотаксису

лейкоцитов. К дальнейшему образованию липидного пятна причастны моноциты. В интиме моноциты

становятся макрофагами, из которых за счет опосредованного рецепторами эндоцитоза липопротеидов

возникают заполненные липидами ксантомные (пенистые) клетки. Раньше предполагали, что в эндоцитозе

участвуют хорошо известные рецепторы ЛПНП, но при дефекте этих рецепторов как у экспериментальных

животных, так и у больных (например, при семейной гиперхолестеринемии) все равно имеются

многочисленные ксантомы и атеросклеротические бляшки, заполненные ксантомными клетками. Кроме того,

экзогенный холестерин тормозит синтез этих рецепторов, и при гиперхолестеринемии их мало. Теперь

предполагается роль скэвенджер-
рецепторов макрофагов (связывающих в основном модифицированные

липопротеиды) и других рецепторов для окисленных ЛПНП и мелких атерогенных ЛПОНП. Некоторые

ксантомные клетки, поглотившие липопротеиды из межклеточного вещества, покидают стенку ар терии,

препятствуя тем самым накоплению в ней липидов. Если же поступление липопротеидов в интиму

преобладает над их выведением с макрофагами (или другими путями), липиды накапливаются и в итоге

образуется атеросклеротическая бляшка. В растущей бляшке некоторые ксантомные клетки подв ергаются

апоптозу или некрозу. В результате в центре бляшки образуется полость, заполненная богатыми ли пидами

массами, что характерно для поздних стадий атерогенеза.

Про- и антиатерогенные факторы

При поглощении модифицированных липопротеидов макрофаги выделяют цитокины и факторы ро ста,

способствующие развитию бляшки. Одни цитокины и факторы роста стимулируют деление гладко мышечных

клеток и синтез межклеточного вещества, которое накапливается в бляшке. Другие цитокины, осо бенно

интерферон-γ из активированных Т-
лимфоцитов, тормозят деление гладкомышечных клеток и синтез

коллагена. Такие факторы, как ИЛ-
1 и ФНОα, вызывают выработку в интиме тромбоцитарного фактора роста и
фактора роста фибробластов, которые играют роль в дальнейшей судьбе бляшки. Таким образом, происходит

сложное взаимодействие факторов, как ускоряющих, так и тормозящих атерогенез. Велика роль и

небелковых медиаторов. Активированные макрофаги и клетки сосудистой стенки (эндотелиальн ые и

гладкомышечные) вырабатывают свободные радикалы кислорода, которые стимулируют пролиферацию

гладкомышечных клеток, усиливают синтез цитокинов, а также связывают NO. С другой стороны,

активированные макрофаги способны к синтезу индуцируемой NO-синтазы. Этот высокоактивный фермент

вырабатывает NO в высоких, потенциально токсичных концентрациях в отличие от небольшой концентрации

NO, создаваемой конститутивной формой фермента эндотелиальной NO-синтазой. Помимо макрофагов, в

удалении холестерина из пораженной интимы участвуют липопротеиды высокой плотности (ЛПВП),

обеспечивающие так называемый обратный транспорт холестерина. Доказана четкая обратная зависимость

между концентрацией холестерина ЛПВП и риском ИБС. У женщин детородного возраста концентрация

холестерина ЛПВП выше, чем у сверстников-мужчин, и во многом благодаря этому женщины реже страдают

атеросклерозом. В эксперименте показано, что ЛПВП способны удалять холестерин из ксантомных клеток.

[править] Участие гладкомышечных клеток

Атеросклеротическая бляшка развивается из липидного пятна, но не все пятна становятся бляшками. Если

для липидных пятен характерно накопление ксантомных клеток, то для бляшек фиброз. Межклеточное

вещество в бляшке синтезируют в основном гладкомышечные клетки, миграция и пролиферация которых

вероятно, критический момент в образовании фиброзной бляшки на месте скопления ксантомных клеток.

Миграцию в липидное пятно гладкомышечных клеток, их пролиферацию и синтез межклеточного в ещества

вызывают цитокины и факторы роста, выделяемые под влиянием модифицированных липопротеи дов и других

веществ макрофагами и клетками сосудистой стенки. Так, тромбоцитарный фактор роста, выделя емый

активированными эндотелиальными клетками, стимулирует миграцию гладкомышечных клеток и з медии в

интиму. Образуемые локально факторы роста вызывают деление как собственных гладкомышечн ых клеток

интимы, так и клеток, пришедших из медии. Один из мощных стимуляторов синтеза этими клеткам и

коллагена трансформирующий фактор роста р. Кроме паракринной (факторы поступают от соседн их клеток)

происходит и аутокринная (фактор вырабатывается самой клеткой) регуляция гладкомышечных к леток. В

результате происходящих с ними изменений ускоряется переход липидного пятна в атеросклерот ическую

бляшку, содержащую много гладкомышечных клеток и межклеточного вещества. Как и макрофаги , эти клетки

могут вступать в апоптоз: его вызывают цитокины, способствующие развитию атеросклероза.

[править] Развитие осложнённой бляшки

Кроме обычных факторов риска и описанных выше цитокинов на поздних стадиях развития атероск лероза

важная роль принадлежит изменениям в свертывающей системе крови. Для появления липидных пятен не

требуется повреждения или слущивания эндотелия. Но в дальнейшем в нем могут возникать

микроскопические разрывы. На обнаженной базальной мембране происходит адгезия тромбоцитов, и в этих

местах образуются мелкие тромбоцитарные тромбы. Активированные тромбоциты выделяют ряд веществ,

ускоряющих фиброз. Кроме тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста р на

гладкомышечные клетки действуют низкомолекулярные медиаторы, например серотонин. Обычно эти

тромбы растворяются, не вызывая никаких симптомов, и целость эндотелия восстанавливается. По мере

развития бляшки в нее начинают обильно врастать vasa vasorum (сосуды сосудов). Новые сосуды влияют на

судьбу бляшки несколькими путями. Они создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов как

внутрь бляшки, так и из нее. Кроме того, новые сосуды источник кровоизлияния в бляшку: как и при

диабетической ретинопатии, они ломкие и склонны к разрыву. Возникающее кровоизлияние ведет к тромбозу,

появляется тромбин. Он не только участвует в гемостазе, но и влияет на клетки интимы: стимулирует деление

гладкомышечных клеток и выработку ими цитокинов, а также вызывает синтез эндотелием факторов роста. В

результате кровоизлияний бляшки часто содержат фибрин и гемосидерин. Атеросклеротические бляшки

часто обызвествляются. В бляшках содержатся кальцийсвязывающие белки остеокальцин и остеопонтин и

некоторые другие белки, характерные для костной ткани (в частности, белки регуляторы морфогенеза кости).

литература;Fuster V: Mechanisms leading to myocardial infaction: Insights from vascular biology. Circulation 90:2126, 1994

Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 91:2844, 1995

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature 362:801, 1993

Steinberg D et al: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915, 1989Berliner J et al: Atherosclerosis: Basic mechanisms-oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 91:2488-2496, 1995

Davies MJ: A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 82:1138, 199.