

КАЗАНСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Латфуллин И.А.

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА:
ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, ЛЕЧЕНИЕ**

**КАЗАНЬ
2017**

УДК 616.12

ББК 54.101

Л 27

*Печатается по рекомендации учебно-методической комиссии
Института физики Казанского федерального университета*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор **Ю.А. Челышев**

кандидат медицинских наук, доцент **З.Ф. Ким**

Латфуллин И.А.

Л 27 Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение /
И.А. Латфуллин. – 2-е изд., оп. и перераб. – Казань: Изд-во Казан. ун-та,
2017. – 426 с.

ISBN 978-5-00019-840-7

Прошло много лет после первого издания этой книги, но для отечественного здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему актуальна из-за сохраняющейся распространённости, а также потери трудоспособности и высокой смертности среди населения. В то же время развитые страны достигли значительного успеха в снижении заболеваемости ИБС, в первую очередь благодаря стратегии, направленной на снижение воздействия факторов риска развития этой патологии. Наши врачи в своей практической деятельности также стремятся руководствоваться рекомендациями коллег мирового сообщества, но результаты остаются неудовлетворительными по причине несвоевременного обращения за медпомощью, её неправильной организации и низкой приверженности лечению. Это влияет на показатели: по данным Росстата за январь–март 2015 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России выросла на 5,2 % по сравнению с тем же периодом 2014 г. А в Европе количество подобных смертей неуклонно снижается из года в год. Полагаю, и мы сможем изменить ситуацию, если повысим готовность и желание больных сотрудничать с врачом. Будем помнить (перефразируя Вергилия), что пациент, «выбирая *врача* (у Вергилия – богов), выбирает *здоровье* (судьбу)». Работа врача заставляет держать «руку на пульсе», постоянно прорабатывая последние публикации ибо, «...время уносит всё» (Платон), в данном случае – и о факторах риска ИБС. Быть в курсе новых задач целевой профилактики и лечебной тактики у больных с этим заболеванием – повседневные требования практического здравоохранения. Попытке изложить эти положения и посвящена новая редакция книги.

Книга предназначена для врачей, студентов, аспирантов и преподавателей медицинских вузов, факультетов и институтов медицинского профиля классических университетов.

Автор благодарит инженера кафедры медицинской физики Н.Ф. Галиуллина за помощь в оформлении работы.

УДК 616.12

ББК 54.101

ISBN 978-5-00019-840-7

© Латфуллин И.А., 2017

© Издательство Казанского университета, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	8
ВВЕДЕНИЕ	10
1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	17
1.1. Определение	18
1.2. Возможные причины ИБС	19
1.2.1. Причины внутри сосуда	20
1.2.2. Причины вне сосуда	26
1.3. Классификация ИБС	36
1.3.1. Клинические формы ИБС	38
1.4. Уровень сердечно-сосудистых заболеваний в мире и меры профилактики	40
2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИБС И ФАКТОРЫ РИСКА	46
2.1. Факторы риска	49
2.1.1. Критерии факторов риска	49
2.1.2. Немодифицируемые факторы риска	52
2.1.3. Основные модифицируемые факторы риска	55
2.1.3.1. Курение	58
2.1.3.2. Липиды и их роль в развитии поражения сердечно-сосудистой системы	79
2.1.3.2а. Дислипидемия	89
2.1.3.3. Роль основных липидов плазмы в организме человека	103
2.1.3.3.1. Жирные кислоты	104
2.1.3.3.2. Триглицериды	104
2.1.3.3.2а. Гипертриглицеридемия	106
2.1.3.3.3. Фосфолипиды	107
2.1.3.3.4. Холестерин	109
2.1.3.3.4а. Регуляция синтеза холестерина в организме	112

2.1.3.3.4б. Какой уровень холестерина в организме в норме?	113
2.1.3.3.4в. Функции холестерина	119
2.1.3.3.5. <i>Липиды, ассоциируемые с заболеваниями сердечно-сосудистой системы</i>	126
2.1.3.3.5а. Гипоальфопротеинемия (гипо- α -ЛПВП)	126
2.2. Изменение сосудистой стенки	128
2.2.1. Структура нормальной артерии	128
2.3. Теории развития атеросклероза	134
2.3.1. Липидно-инфильтрационная теория	137
2.3.2. Тромбогенная и тромболипидная теории	140
2.3.3. Воспалительная и инфекционная теории	141
2.3.4. Эмоционально-стрессовая теория	142
2.3.5. Аутоиммунная теория	142
2.3.6. Перекисная теория	143
2.3.7. Мембранная теория	144
2.3.8. Моноклональная теория	144
2.3.9. Наследственный генетический фактор	146
2.3.9.1. <i>Метаболический синдром</i>	148
2.3.10. Нанобактерии	150
2.4. Классификация атеросклеротических поражений	153
2.4.1. Факторы риска развития атеросклероза	165
2.4.2. Диагностика атеросклероза, локализация в сосудах и клиника	166
2.4.2.1. <i>Топическая диагностика атеросклероза или диагностика местоположения патологического процесса</i>	172
2.4.2.2. <i>Атеросклероз восходящего отдела аорты</i>	173
2.4.2.3. <i>Атеросклероз грудного отдела аорты</i>	174
2.4.2.4. <i>Атеросклеротическое поражение артерий шеи и головного мозга</i>	174
2.4.2.5. <i>Атеросклероз лёгочных артерий</i>	175

2.4.2.6. Брюшная аорта	175
2.4.2.6.1. Атеросклероз брюшного отдела аорты	175
2.4.2.6.2. Поражения участков отхождения от аорты её ветвей	177
2.4.2.7. Атеросклероз коронарных артерий	177
2.4.2.8. Лечение	183
2.4.2.8.1. Статины	187
2.4.8.2. Особенности классификации статинов и их эффективность	192
2.4.8.3. О пользе применения статинов пожилыми людьми	196
2.4.8.4. Побочные эффекты статинов	199
2.4.8.5. Новости о гиполипидемической терапии	201
2.4.8.6. О скептиках	202
2.4.8.7. Выводы о статинах	206
2.4.8.8. Другие возможности лекарственной гиполипидемической терапии	207
2.4.8.8а. Никотиновая кислота	208
2.4.8.8б. Производные фибровой кислоты	210
2.4.8.9. Воздействие на катаболизм ХС в печени и выведение продуктов распада ХС из печени	211
2.4.8.9.1. Гуарем	212
2.4.8.9.2. О пользе здорового питания	213
2.4.8.10. О других механизмах антисклеротического воздействия	216
2.4.8.11. Рекомендации Американской ассоциации сердца по снижению риска атеросклероза коронарных и других артерий	216
2.4.8.12. Послесловие к разделу «Лечение»	220
2.5. Артериальная гипертензия / гипертония	223
2.5.1. Определение артериального давления	230

2.5.1.1. <i>Определение пульса («слушать» пульс) с помощью стетоскопа</i>	232
2.5.2. <i>Нормы давления</i>	233
2.5.2.1. <i>Давление в венах</i>	236
2.5.3. <i>О терминологии</i>	237
2.5.4. <i>Диагностика артериальной гипертонии</i>	239
2.5.5. <i>Эпидемиология артериальной гипертонии</i>	243
2.5.5.1. <i>Распространённость артериальной гипертонии</i>	244
2.5.6. <i>Классификация артериальной гипертонии</i>	248
2.5.7. <i>Заболеваемость артериальной гипертонией</i>	250
2.5.8. <i>Осведомлённость больных, лечение и контроль артериальной гипертонии</i>	251
2.5.8.1. <i>Клиническое значение уровней артериальной гипертонии</i>	252
2.5.9. <i>Лечение артериальной гипертонии</i>	256
2.5.9.1. <i>Неконтролируемая артериальная гипертония</i> ...	257
2.5.9.2. <i>Антигипертензивная терапия</i>	258
2.5.10. <i>Гипертония пожилых людей, или изолированная систолическая артериальная гипертония</i>	266
2.5.10.1. <i>Особенности лечения гипертонии пожилых людей</i>	273
2.5.11. <i>Выдержки Седьмого доклада Объединённого Национального комитета США по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления</i>	284
2.5.11.1. <i>Резюме</i>	290
2.5.12. <i>Нерешённые положения</i>	292
2.5.13. <i>Лечение тяжёлой АГ и злокачественного синдрома АГ</i>	294
2.5.14. <i>Неотложные состояния, связанные с артериальной гипертонией</i>	296
2.6. Сахарный диабет	302
2.6.1. <i>История сахарного диабета</i>	303

2.6.2. Заболеваемость сахарным диабетом	304
2.6.3. Сахарный диабет как обменно-сосудистое заболевание .	308
2.6.3.1. <i>Прочие факторы риска развития</i>	
<i>сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете</i>	309
2.6.4. Патология сердечно-сосудистой системы при сахарном	
диабете	312
2.6.5. Особенности лечения больных сахарным диабетом	
в сочетании с ИБС	314
2.6.5.1. <i>Диетотерапия</i>	319
2.6.5.2. <i>Лекарственная терапия больных сахарным</i>	
<i>диабетом</i>	321
2.6.5.2.1. <i>Инсулинотерапия</i>	324
2.6.5.3. <i>Лечение ИБС у больных сахарным диабетом</i>	331
2.7. Избыточный вес/ожирение. Гиподинамия	335
2.7.1. Эпидемиология и связь ожирения	
с сердечно-сосудистыми заболеваниями	337
2.7.1.1. <i>Семь «золотых» правил диеты в борьбе</i>	
<i>с нарушениями обмена липопротеинов</i>	341
2.7.1.2. <i>Двигательная активность</i>	342
2.7.1.2.1. <i>Объём двигательной активности</i>	342
2.7.1.2.2. <i>Критерии оптимальности уровня нагрузки</i>	
<i>и тренировочного режима</i>	345
2.7.1.2.3. <i>Влияние двигательной активности</i>	
<i>на организм</i>	347
2.8. Алкоголь и ИБС	350
2.8.1. Употребление алкоголя	353
2.8.1.1. <i>Вредные вещества, содержащиеся в алкоголе</i>	357
2.8.1.2. <i>Надежда на трезвый образ жизни</i>	359
ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ	361
Приложения	364
ЛИТЕРАТУРА	395

Список сокращений

- GP – Гликопротеин
HLA – Антигены гистосовместимости человека
Ig G – иммуноглобулин G
АГ – Артериальная гипертензия
АД – Артериальное давление
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГЛП – Гиперлипопротеинемия
ГМ – Гипертрофия миокарда
ГМГ-КоА-3 – 3-гидрокси 3-метил-глутарил коэнзим А
ГМК – Гладкомышечная клетка
ГМО – Генетически модифицированные организмы
ГНИЦ ПМ РФ – Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины РФ
ДАД – Диастолическое артериальное давление
ДТП – Дорожно-транспортные происшествия
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
ИАПФ – Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИМ – Инфаркт миокарда
ЛП – Липопротеины
ЛПВП – Липопротеины высокой плотности
ЛПНП – Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – Липопротеины очень низкой плотности
ЛППП – Липопротеины промежуточной плотности
ЛХАТ – Лецитинхолестеринацетилтрансфераза
МКБ – Международная классификация болезней
МРТ – Магнитно-резонансная томография
НЖТ – Наджелудочковая тахикардия
ОКС – Острый коронарный синдром
ПОЛ – Перекисное окисление липидов
РААС – Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКНПК МЗ РФ – Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ
РФ – Российская федерация
САД – Систолическое артериальное давление
СД – Сахарный диабет
СЖК – Свободные жирные кислоты
СиАД – Системное артериальное давление
ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания
ССО – Сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – Триглицериды
ТФР – Тромбоцитарный фактор роста
ФЛ – Фосфолипиды
ФР – Фактор риска
ХМ – Хиломикроны
ХС – Холестерин
ц-АМФ – Циклический аденозинмонофосфат
ЧСС – Частота сердечных сокращений
ЭД – Эндотелиальная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

По данным доклада экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], подтверждённым статистическим анализом, в течение многих лет основной причиной заболеваемости* и смертности населения во всём мире (составляя 55 % от общей популяции) являются обусловленные атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), более 2/3 которых составляют ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и заболевания периферических артерий.

В 2012 г. [1, 2] от ССЗ умерло 17,5 млн человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ИБС и 6,7 млн человек в результате инсульта. Старение населения и изменение образа жизни приводят к тому, что ССЗ всё больше захватывают развивающиеся страны (до 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода населения), и демографы, экстраполируя данные ВОЗ, отмечают зловещую тенденцию нарастания её летальности: предполагается, что в 2020 г. от ССЗ могут умереть 22–25 млн человек, почти половину из них составит смертность от ИБС. Сделан вывод, что человечество стоит на пороге новой неинфекционной пандемии третьего тысячелетия.

* Термин «первичная заболеваемость» не идентичен термину incidence, используемому в эпидемиологических исследованиях. Incidence (заболеваемость, частота новых случаев) – это доля лиц в группе обследованных, у которых возникли новые случаи изучаемого заболевания (исхода) в течение установленного срока. Термин «распространённость» (prevalence) применяется для оценки распространённости болезни при проведении эпидемиологических исследований и отражает все случаи, выявленные при однократном обследовании конкретной группы - популяции (популяция – группа лиц, объединённых по любому общему признаку, например, территориальному). При этом до начала выполнения эпидемиологического исследования составляется протокол, где указывают критерии случая болезни, и все исследователи (врачи) руководствуются именно этими критериями. Таким образом, распространённость – это доля пациентов, имеющих изучаемое заболевание (исход) в данный момент времени. Следует отметить, что на оценку распространённости патологии могут существенно влиять используемые критерии диагностики, методы диагностики, методика сбора информации.

В Российской Федерации (РФ) в общей структуре заболеваемости также доминирует сердечно-сосудистая патология, от которой в год умирает более 1 млн человек, что в 6 раз больше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [их доля у нас 56,4 %, и 85,5 % связаны с ишемической болезнью сердца (46,8 %) и цереброваскулярными заболеваниями (38,7 %)], смертность от которой на 2011 г. составляла 55,9 % (в Европе – 47%) [3], а среди трудоспособного населения – 38 % (мужчин 37,7 %, женщин 40,1 %) [4, 5]. Поэтому при создании программ профилактики ССЗ именно этим двум видам патологии, во многом обусловленных атеросклерозом (от 96 до 99 % случаев ИБС), и отдаётся приоритет.

Что сегодня классифицируют как сердечно-сосудистые заболевания?

Сердечно-сосудистые заболевания [2] представляют собой группу болезней сердца и кровеносных сосудов, в которую входят:

- ишемическая болезнь сердца – болезнь кровеносных сосудов, снабжающих кровью сердечную мышцу;
- болезнь сосудов головного мозга – болезнь кровеносных сосудов, снабжающих кровью мозг;
- болезнь периферических артерий – болезнь кровеносных сосудов, снабжающих кровью руки и ноги;
- ревмокардит – поражение сердечной мышцы и сердечных клапанов в результате ревматической атаки, вызываемой стрептококковыми бактериями;
- врождённый порок сердца – существующие с рождения деформации строения сердца;
- тромбоз глубоких вен и эмболия лёгких – образование в венах нижней конечности сгустков крови, которые могут смещаться и двигаться к сердцу и лёгким.

Помимо классификации ССЗ, существует и «Теория единого сердечно-сосудистого континуума, или непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний – от факторов риска до гибели пациента» [6] (рис. 1).

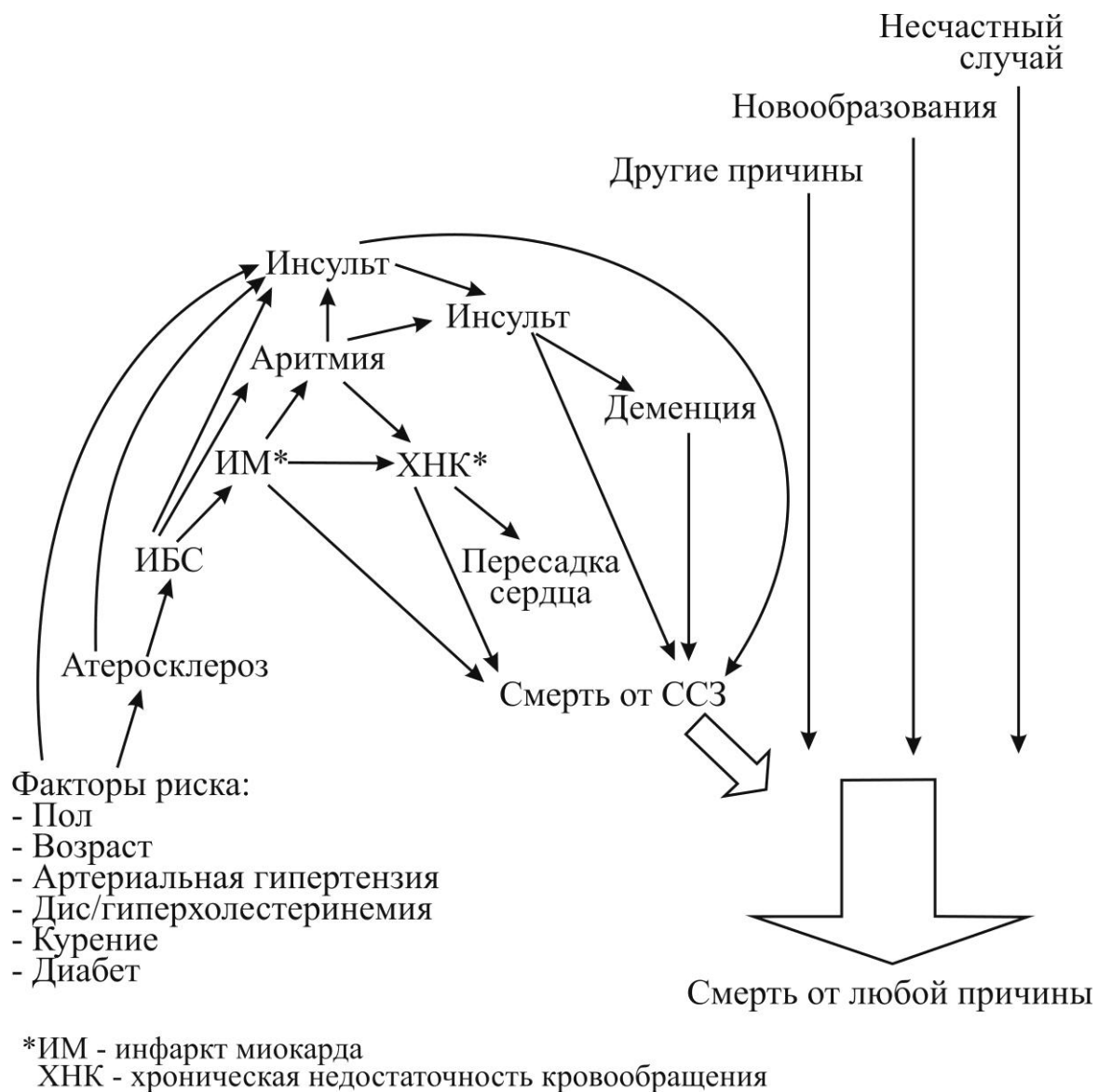


Рис. 1. Сердечно-сосудистый континуум и другие причины смерти (V. Dzan, E. Braunwald, 1992)

Основные причины сердечно-сосудистых катастроф две: атеротромбоз и артериальная гипертензия (АГ), однако последовательность возникновения сердечно-сосудистых осложнений из-за этих причин несколько различаются. Так, если наиболее частыми осложнениями АГ являются нарушения мозгового кровообращения и заболевания периферических артерий (это мишени АГ), то атеротромбоз (следствие атеросклероза) чаще проявляется в виде острого коронарного синдрома (ОКС). Совершенствование диагностических возможностей позволяет неинвазивными методами выявлять субклиниче-

ские маркёры повышенного риска, связанные и с атеросклерозом, и с АГ: стресс-тесты; толщина комплекса интима-медиа сонных («дуплекс брахиоцефалов») артерий (толщину сосудистой стенки – «узи сосудов шеи»); метод позволяет выяснить биологический возраст); кальцификация коронарных артерий; гипертрофия левого желудочка; индекс лодыжка-плечо; бляшки в сонных или периферических артериях; каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; скорость клубочковой фильтрации; альбуминурия и др. [5, с доп. автора]. Предполагается, что субклинические маркёры лучше, чем **факторы риска***, прогнозируют возможность выявления первых признаков заболевания, позволяют лучше классифицировать пациентов по степени риска и более обоснованно подойти к выбору профилактики и лечения.

Как было отмечено, в структуре ССЗ основную часть составляет ишемическая болезнь сердца. ИБС неравномерно распространена в разных странах даже с одинаковым уровнем экономического развития. Начало её роста приходится на период после Второй мировой войны и во многих странах длится до сих пор. Течение ИБС принято считать необратимым – это одно из самых смертоносных заболеваний планеты: согласно статистике, девять из десяти внезапных смертей связаны именно с ишемической болезнью сердца, хотя это и не означает, что не существует средств, помогающих больным сохранять определённое качество жизни. В 2007 г., по данным Минздравсоцразвития России, зарегистрировано 7 155 210 случаев ИБС [5]. В настоящее время в РФ ИБС страдают 15–17 % взрослого населения и после 30 лет выявляются у 70 % мужчин и 84 % женщин, при этом врачи хорошо знают, что чем позже больной обращается за помощью, тем сложнее остановить развитие его болезни. По данным [6–9], распространению ИБС во многом способствуют факторы, ассоциированные

* Эпидемиологический термин **фактор риска** (ФР) используется для обозначения клинического или биохимического признака, связанного со статистическим повышением вероятности развития определённого заболевания. Понятие «ФР» было введено в 40-е годы XX века в США.

с повышенными требованиями к адаптивным возможностям личности. К таким факторам можно отнести социально-экономический статус, уровень личной тревожности* и тип поведения, информированность о своём здоровье и отношение к нему. Долгое время ИБС считалась заболеванием, как правило, характерным для мужчин среднего возраста, и ещё не более полувека назад не только среди широкой общественности, но и среди клиницистов, ИБС рассматривалась как мужская проблема. Риск развития ИБС у женщин долгое время недооценивался из-за бытующего мнения о гормональной защищённости их от ССЗ. Но совершенно очевидно, что для **снижения бремени болезней сердца** среди всего населения необходимо лучше понимать особенности распространённости ССЗ в различных популяционных группах.

В одной из первых работ, опубликованных в 1936 г. и посвящённых проблеме ССЗ у женщин, Н. Levy и Е. Voas отмечали, что, несмотря на относительную редкость ишемической болезни сердца у женщин, требуется увеличить настороженность врачей по отношению к вероятным симптомам ишемии миокарда в женской популяции. Бытующее среди населения мнение, что ИБС – прерогатива мужчин, часто приводит к недооценке риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин, как самими пациентками, так и врачами. По данным исследования, проведённого в США L. Mosca и соавт., медицинские работники за последние годы стали более осведомлёнными об особенностях течения ИБС у женщин, однако только 8% врачей первичного звена знали, что ежегодно от заболеваний сердца умирают больше женщин, чем мужчин [10]. Такая недостаточная осведомлённость приводит к неполноценному обследованию, неадекватному лечению и, в конечном счёте, к трагическому исходу. Темпы роста ССЗ у женщин значительно превосходят таковые у мужчин: число новых случаев ССЗ в старших возрастных группах больше, чем

* Этот фактор относится не только к ИБС. Врачам будет полезна книга Давида Сервана-Шребера, врача нейропсихиатра и психолога «Антирак. Новый образ болезни» / М.: РИПОЛ Классик, 2015. 496 с.

в молодом возрасте, у мужчин – в 6 раз, а у женщин – в 40 раз (цит. по [11]), но уровень смертности мужчин в целом от болезней системы кровообращения превышает уровень смертности женщин в 4,7 раза, от ИБС – в 7,2 раза, от инфаркта миокарда – в 9,1 раза и от цереброваскулярных болезней – в 3,4 раза [12]. Однако смертность в течение 6 месяцев после перенесённого инфаркта миокарда у мужчин составляет 7,9 %, а у женщин – 22,8 % [13]. В то же время, в развитых странах, а в последние годы и в России, наблюдается снижение смертности, но ситуация в нашей стране остаётся чрезвычайно серьёзной (сведения Минздрава, рис. 2), что подчёркивается в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях [14–18].

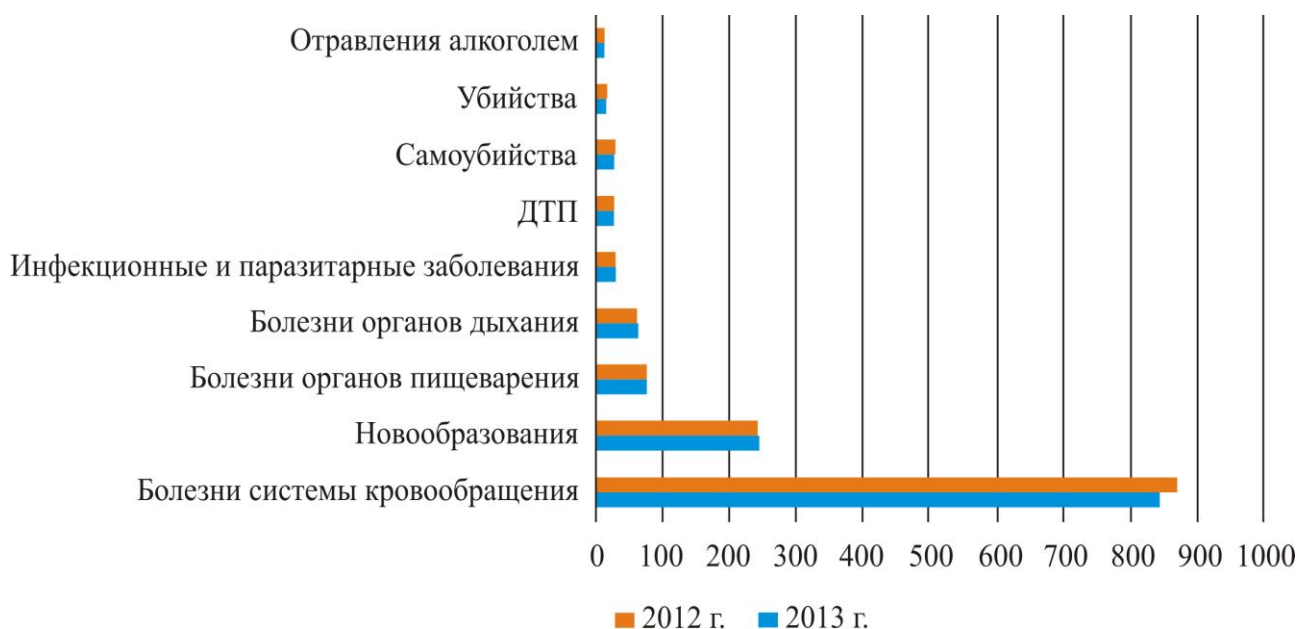


Рис. 2. Распределение умерших по причинам смерти в РФ 2012–2013 гг. (тыс. человек)

В России, по данным Минздрава, среди всех причин смертности болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции, опережая новообразования, болезни органов пищеварения и дыхания. В структуре смертности заболеваний системы кровообращения ведущими причинами являются ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная патология. Доля ИБС в структуре смертности от сер-

дечно-сосудистых заболеваний составляет у мужчин 56,6 %, у женщин – 40,4 %. Эти данные позволяют назвать лечение ИБС важнейшей задачей современной кардиологии.

1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца – это тяжёлое заболевание, объединяющее кардиосклероз атеросклеротический, стенокардию и инфаркт миокарда. Причиной этой патологии выступает пониженное, недостаточное кровоснабжение артерий сердца из-за резкого сужения их просвета. *Факторы риска, вариабельность клиники, осложнения, лечение и профилактические мероприятия, способствующие хоть какому-то уменьшению этой неинфекционной патологии XX в. и перешедшей, несмотря на большие достижения в лечении, в век XXI, по-прежнему широко освещаются в печати, и не только медицинской.*

Знания об ИБС постоянно пополняются, врачам предлагаются и новые диагностические подходы (*благодаря современным техническим возможностям и достижениям*), и новая тактика лечения. Информация обширная, источники разноязычные, подчас не всем доступные, но ориентироваться в потоке публикаций о современных достижениях / воззрениях профессионально необходимо. А это означает: несмотря на сложности, врач должен овладевать соответствующими знаниями [жёстко, но *«... всегда имейте мужество сказать себе: «Я – невежда», акад. И.П. Павлов*]. В актёрской среде бытует мнение: «Научить нельзя – научиться можно». Стремление учиться правильно оценивать клинику, правильно врачевать без скидок на плохое оснащение или отдалённость от центра должно быть главным в нашей профессиональной деятельности. *«Выбирая врача (у Вергилия – богов), мы выбираем здоровье (судьбу)»*. Единое понимание основ развития ИБС и унифицированные, программные – в масштабах всей страны – лечебные мероприятия, как показывает опыт других государств (например, Финляндии), способствует уменьшению смертности от ИБС и частоты такого грозного её осложнения, как инфаркт миокарда. Попытке держать *«руку на пульсе»* и ознакомить врачей, по возможности, с последними доказательными сведениями (ибо *«... время уносит всё»* – Платон) о факторах риска ИБС, проведе-

нии при этом целевой профилактики и лечебной тактики у больных с этим заболеванием и посвящена новая редакция книги.

1.1. Определение

Термин «ишемическая болезнь сердца» был предложен Комитетом экспертов ВОЗ в 1962 г. для обозначения острых и хронических заболеваний сердца, обусловленных коронарной недостаточностью (несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и величиной коронарного кровотока), вызванной недостаточным снабжением миокарда кровью. Российские клинические рекомендации [18] (по поручению Минздрава, Москва, 2013 г.) определяют ИБС как поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. Основными патогенетическими механизмами ИБС являются:

- **органический** стеноз [сужение коронарной артерии вследствие коронарного атеросклероза (по данным А.М.Вихерта до 96%) и других (редких) причин (коронарит: при сифилисе, диффузных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах; амилоидоз; расслаивающаяся аневризма аорты; врождённые аномалии артерий: ответвление левой коронарной артерии от лёгочной, артериовенозные свищи; эмболии венечных артерий)] – необратимый процесс;
- **коронароспазм** – спазм **функциональный** – *состояние преходящее* (преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз);
- **нарушение микроциркуляции; коронаротромбоз.**

Понятие «ИБС» (в англоязычной литературе чаще - Коронарная БС) включает острые и хронические патологические состояния. Усовершенствование медицинского оборудования, повышение точности исследования, например, визуализации способствуют повышению диагностических возможностей и позволяют неинвазивным путём

обнаружить субклинические **маркёры** повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, связанных с атеросклерозом и артериальной гипертонией. К этим маркёрам относятся [5]:

- кальцификация коронарных артерий;
- бляшки в сонных и периферических артериях;
- каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны;
- скорость клубочковой фильтрации;
- гипертрофия левого желудочка;
- индекс лодыжка-плечо;
- жёсткость аорты;
- микроальбуминурия, протеинурия;
- стресс-тесты.

По современным данным, по меньшей мере треть случаев «преждевременного» возникновения ишемической (коронарной) болезни сердца может быть предотвращена с помощью известных в настоящее время профилактических мер воздействия на факторы риска этой патологии.

В России основная часть нагрузки по выявлению заболеваемости ИБС ложится на амбулаторно-поликлинические учреждения. Поэтому особую актуальность приобретает просветительская работа с населением и обеспечение его эффективными препаратами для лечения ИБС.

1.2. Возможные причины ИБС

Ишемическая болезнь сердца (ИБС; лат. *morbis ischaemicus cordis*; от др.-греч. ἴσχω – «задерживаю, сдерживаю» и αἷμα – «кровь») – собирательный диагноз. Заболевания, относящиеся к ИБС, включают в себя целую группу патологических состояний, объединённых единым механизмом развития – недостаточным поступлением кислорода с кровью в миокард (сердечную мышцу) или недостаточным

обогащением его кислородом, и характеризующихся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения сердечной мышцы вследствие поражения коронарных сосудов. В течение жизни и под воздействием различных провоцирующих факторов (курение, высокий уровень холестерина крови и множества других) в артериальных сосудах образуются отложения, получившие название холестериновые – истоки развития атеросклероза. Из года в год эти морфологические проявления атеросклеротического процесса становятся всё более значительными, постепенно сужают просвет сосуда, что и сказывается на функционировании органа. Касательно сердца – возникающая при этом ишемия (из-за недостаточного кровоснабжения) может быть как хронической (периодические приступы стенокардии), так и острой (инфаркт миокарда) в результате нарушения целостности атеросклеротической бляшки («ранимая» бляшка) и образовании на поверхности такой бляшки тромба, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда.

Таким образом, нарушение баланса между реальным кровоснабжением миокарда и потребностями его в кровоснабжении может произойти из-за следующих обстоятельств.

1.2.1. Причины внутри сосуда

Причины ИБС внутри сосуда:

- атеросклеротическое сужение просвета венечных артерий;
- спазм венечных артерий;
- тромбоз и тромбоэмболия венечных артерий (рис. 3, 4).

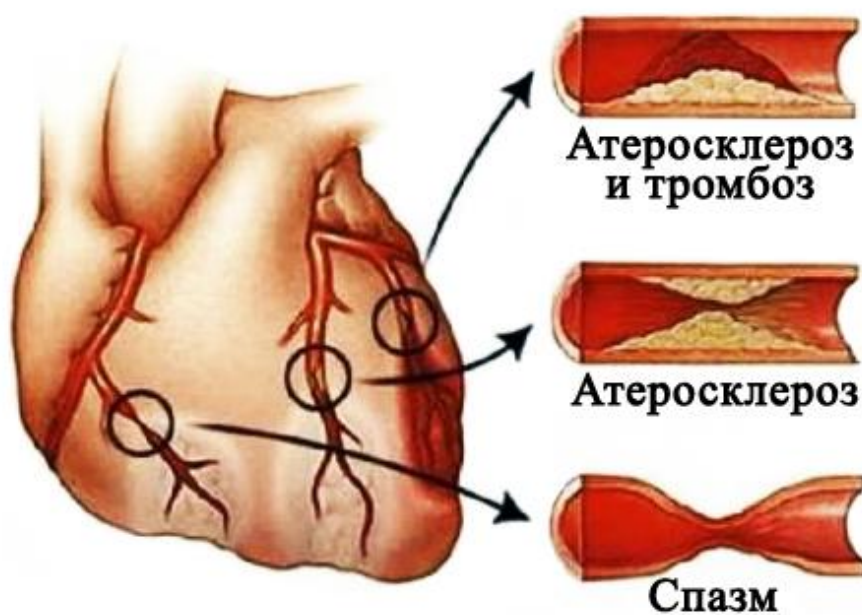


Рис. 3. Сердце и эпикардиальные сосуды (схема). Представлены возможные внутрисосудистые причины ИБС

Атеросклеротическое сужение просвета венечных/коронарных артерий (артерии покрывают всю поверхность сердца и образуют как бы **корону**, поэтому и называются коронарными сосудами или – **венец** – венечными сосудами). Эпикардиальные сегменты венечных артерий являются излюбленной локализацией атеросклеротических бляшек (рис. 3). Поражение коронарной артерии в дистальной трети (микроваскулярная) случается редко (*так полагали до недавнего времени!*) и преимущественно в случае сочетания атеросклероза с сахарным диабетом (*характерную для диабета микро- и макроангиопатию можно считать катализатором поражения сосудов – многими исследователями и врачами-практиками неоднократно отмечалась связь атеросклеротических процессов с инсулиновой резистентностью*). Однако, учитывая рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особенно типа 2 (анализ данных о заболеваемости СД 2 свидетельствует о том, что в первой четверти XXI века популяция больных СД 2 в мире возрастет более чем в 2 раза и достигнет 200–300 млн человек [19]), это положение требует уточнения:

у страдающих диабетом людей симптомы атеросклероза* проявляются на восемь-девять лет раньше, чем у их здоровых сверстников, и логично предположить развитие и преждевременной (*из-за более ранней по возникновению*) микроангиопатии.

Тем не менее, не всё так просто. Например, доказано (*речь идёт о компенсаторных возможностях организма!*), что при прогрессирующем сужении просвета артерии участок, расположенный дистальнее места стеноза, расширяется, что способствует увеличению градиента давления в месте сужения и благодаря этому обеспечивает (*понятно, до поры - до времени*) сохранение адекватного поступления крови к миокарду. Но с увеличением стеноза растёт и выраженность дилатации. В конечном итоге исчерпание возможности расширения

* Дислипидемия (раздел представлен ниже) является одним из наиболее важных факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД 2. Практически все пациенты с СД 2 имеют какие-либо нарушения липидного обмена. Для них характерно повышение уровня триглицеридов (ТГ), которые в большом количестве депонируются в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), и снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с СД 2 и без этой патологии достоверно не отличаются, однако различия в том, что у первых преобладают мелкие плотные частицы ЛПНП, обладающие высоким атерогенным потенциалом [20]. В проведённых недавно исследованиях убедительно показано, что даже незначительное повышение таких ЛПНП значительно повышает общий сердечно-сосудистый риск. Так, у пациентов с СД 2 повышение указанных ЛПНП на каждые 10 мг/дл приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 12 % [21]. Следует особо подчеркнуть, что подобная закономерность начинает проявляться уже при значениях ЛПНП 70 мг/дл. Таким образом, характерной особенностью нарушений липидного обмена при СД 2 являются: повышение уровня ТГ, снижение уровня ЛПВП, преобладание в крови мелких плотных частиц ЛПНП и их погранично высокий уровень (130–159 мг/дл) – так называемая диабетическая дислипидемия [22]. Последняя представляет собой специфический вариант атерогенной дислипидемии, способствующей развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего холестерина и общей фракции ЛПНП. Диабетическая дислипидемия соотносится с риском развития ИБС так же, как и изолированная умеренная гиперхолестеринемия – уровень ЛПНП 160–220 мг/дл (S. Grundy, 1997 [23]). Установлено, что снижение ЛПВП менее 35 мг/дл у больных ИБС сопровождается повышением риска коронарной смерти на 30 %, а у больных СД 2 этот риск повышается приблизительно в 2 раза [24].

коронарного резерва и приводит к развитию несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что обычно наблюдается при уменьшении просвета артерии до 70 % и более (считается, что клиника ИБС, например стенокардии напряжения, манифестирует при уменьшении просвета коронарной артерии на 75 и более процентов).

Значительное постепенное сужение коронарной артерии и эпизоды ишемии миокарда способствуют раскрытию нефункциональных и образованию новых прекапиллярных анастомозов - коллатералей (между/вокруг коронарной артерии), обеспечивающих минимальный кровоток для сохранения жизнеспособности скомпрометированного участка миокарда в состоянии покоя. Не предотвращая развития ишемии миокарда или последующего инфаркта миокарда в условиях повышенной его потребности в кислороде, коллатерали, тем не менее, способствуют уменьшению очагов некроза и улучшению выживаемости больных.

Спазм венечных артерий (коронароспазм). Хотя большинство бляшек обызвествляются и становятся жёсткими («стабильные» бляшки), они редко когда имеют кольцевидную форму (см. далее – рис. 46, с.164). В 80 % случаев такие бляшки выстилают лишь одну стенку сосуда, а свободная от бляшки часть сосуда может спазмироваться, усугубляя ишемию миокарда. Ангиокардиографические исследования позволили убедительно доказать роль спазма в патогенезе всех форм ИБС – различных вариантов стенокардии покоя и напряжения, инфаркта миокарда с внутрикоронарным тромбозом и без него и внезапной смерти.

Преходящий коронароспазм, обычно устраняется нитроглицерином, регистрируют во время проведения коронарографии (инвазивное исследование) почти в 5 % случаев. У большинства больных морфологическим субстратом такого спазма является атеросклероз (отмечалось), особенно если стеноз имеет эксцентричный характер, что и приводит к нарушению целостности эндотелия, агрегации тромбоцитов и в некоторых случаях – к тромбозу. Спазм возможен и

при отсутствии видимого стеноза коронарной артерии, но в этом случае – чаще – в месте повреждения интимы.

Возможными механизмами спазма являются:

- повышенная реактивность поражённого участка коронарной артерии на сосудосуживающее влияние;
- местное уменьшение выделения эндотелием гуморальных веществ с сосудорасширяющими и антиагрегантными свойствами (простациклина, NO-эндотелиального фактора релаксации) вследствие повреждения атеросклерозом;
- освобождение от тромбоцитарных агрегатов, образующихся на поверхности повреждённого эндотелия (вазоконстриктора и проагрегата тромбоксана А₂), а также серотонина;
- гипервентиляция во время физической нагрузки вследствие уменьшения концентрации Н⁺, которые действуют как антагонисты кальция;
- изменение физиологических свойств мембраны «невостребованных» мышечных клеток в среде с высоким содержанием холестерина.

Следующий механизм (как следствие коронароспазма) – **нарушение микроциркуляции**. Критическое сужение просвета субэпикардальной коронарной артерии с развитием эпизодов ишемии миокарда может возникать вследствие образования неустойчивых тромбоцитарных агрегатов, подвергающихся спонтанной дезагрегации. Такие агрегаты увеличиваются в размерах вследствие выделения тромбоксана А₂. Этому способствуют стенозирование сосуда атеросклеротической бляшкой и её спазм.

И, наконец, **коронаротромбоз**. Тромб в основном образуется в области относительно небольшого, гемодинамически незначимого (менее 50 %) стеноза коронарной артерии, спровоцированного бляшкой с изъязвленной поверхностью (рис. 4). Пусковыми механизмами являются: а) активация и агрегация тромбоцитов; б) выделение тканевого фактора, инициирующего свёртывание крови. Устойчивость

тромба в значительной степени зависит от выраженности характерных для атеросклероза гиперкоагуляционных изменений плазменно-тромбоцитарного гемостаза. Особенно важное значение имеет местная активность фибринолитической системы, то есть баланс между тканевыми активаторами плазминогена и его ингибиторами. Если фибринолитическая активность сохранена, спонтанный тромболитизис (наблюдается примерно в 32 % случаев) и реперфузия наступают быстро, до развития необратимой ишемии миокарда и некроза.

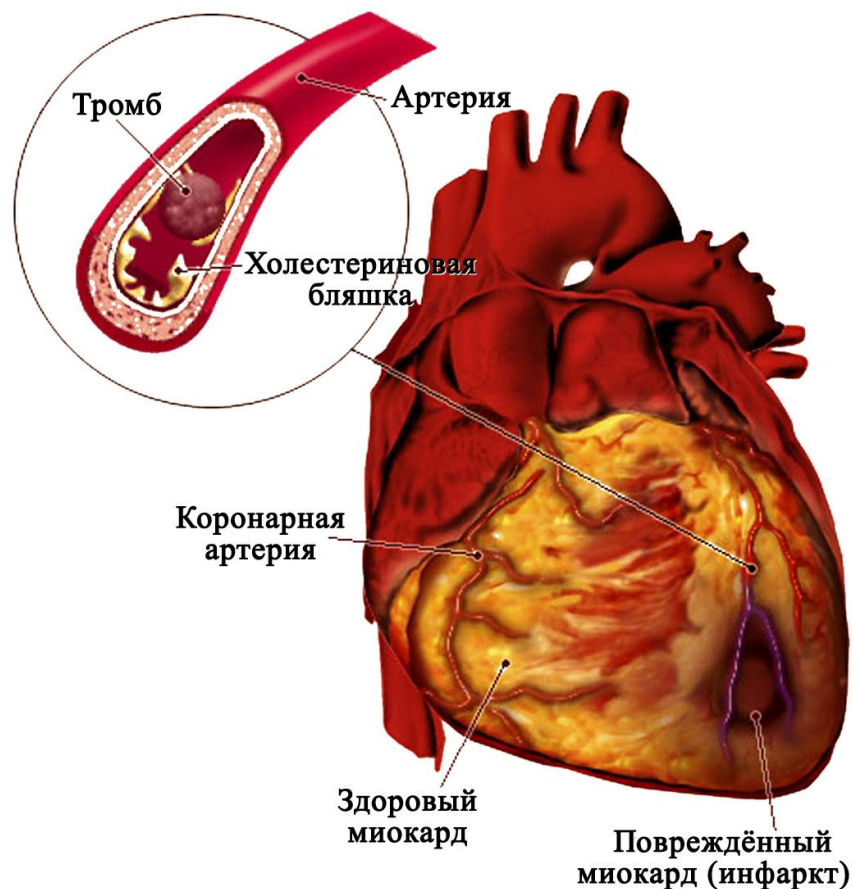


Рис. 4. В результате тромбоза коронарной артерии развился инфаркт миокарда (dying muscle)

Представленные основные патогенетические механизмы ИБС находятся в тесной взаимосвязи. Коронарспазм, преходящие нарушения микроциркуляции и коронаротромбоз с ранним спонтанным фибринолизом обуславливают образование и так называемого дина-

мического, т.е. неустойчивого, обратимого, стеноза венечных артерий. Динамическому стенозу принадлежит не менее важная роль в патогенезе ИБС, чем органическому.

1.2.2. Причины вне сосуда

Причины вне сосуда:

- тахикардия;
- гипертрофия миокарда;
- артериальная гипертензия

(http://www.24farm.ru/kardiologiya/ischemicheskaya_bolezn_serdca/).

Тахикардия (не является самостоятельным заболеванием, а лишь отдельным проявлением, симптомом; подробно освещён в литературе). **Тахикардией** называется учащенное сердцебиение, когда пульс достигает значения 90 и более ударов (возбуждение предсердий и/или желудочков) в минуту. Достаточно всего трёх подряд возбуждений одной камеры сердца (волн, зубцов или комплексов на ЭКГ), чтобы определить тахикардию. Условно выделяют два типа тахикардии:

- физиологический (может быть лишь свидетельством сильного эмоционального или физического напряжения. Чаще всего это естественная реакция организма на различные внешние раздражители, способствующие повышению / улучшению кровотока к определённым органам),
- патологический (причиной могут быть сердечно-сосудистые заболевания или нарушения функциональности других систем организма, например, вегетативной, эндокринной).

Клиническое значение тахикардии определяется в первую очередь повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое не всегда регистрируется при наджелудочковых аритмиях. Клиническое значение тахикардии определяется её опасностью для жизни пациента, страданиями, снижением трудоспособности и другими ограниче-

ниями. Важным фактором, определяющим клинику тахикардии, является нарушение системной гемодинамики, которое чаще всего обусловлено снижением сердечного выброса при высокой ЧСС. Кроме того, адекватное кровоснабжение жизненно важных органов зависит от состояния периферического сосудистого тонуса, системы локальной ауторегуляции кровотока и других факторов. Например, у молодых людей при наджелудочковой тахикардии (НЖТ) с ЧСС > 200 в мин значительное снижение мозгового кровотока и обмороки наблюдаются нечасто, а у пожилых пациентов тахикардия с ЧСС 150–170 в мин может привести к нарушению сознания.

В некоторых случаях повышение ЧСС с относительно сохранённым ударным объёмом приводит к увеличению сердечного выброса и повышению артериального давления (АД). (Источник: <http://www.medn.ru/statyi /taxikardiya-simptomy-i-lechenie.html>). Ассоциация ЧСС с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) представлена на рис. 5.

Тахикардия у беременных. Тахикардия – одна из наиболее часто встречающихся патологий у беременных женщин. Основной причиной этого состояния являются изменения в сердечно-сосудистой системе. На сегодняшний день научно обоснованы ещё несколько причин тахикардии у беременных:

- анемия,
- ожирение,
- передозировка витаминных и лекарственных препаратов,
- бронхиальная астма,
- лёгочная инфекция,
- патологии щитовидной железы,
- повышение температуры,
- внематочная беременность,
- обезвоживание организма,
- сердечная недостаточность и другие заболевания сердечно-сосудистой системы,
- кровопотеря,

- отслойка плаценты,
- травма,
- сепсис.

Спровоцировать приступ тахикардии может также постоянное чувство тревоги, стресс. Тахикардия беременных может быть связана с вредными привычками – курение, алкоголь, содержащие кофеин напитки (<http://bezboleznej.ru/tahikardiya>).

ЧСС 75 уд./мин ассоциируется с большим риском ССО у пациентов с ИБС и гипертензией



Рис. 5. ЧСС и риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и АГ (ССО – сердечно-сосудистые осложнения)

Гипертрофия миокарда. Гипертрофией миокарда (ГМ) называют патологическое увеличение мышцы сердца. Это опасное состояние, как правило, не является самостоятельной формой болезни, развивается как синдром какой-либо сердечной патологии и может ухудшать прогноз основного заболевания. Чаще всего встречается гипертрофия миокарда левого желудочка, хотя возможно увеличение

и правого желудочка, а также сразу обоих. Статистика показывает, что ГМ становится причиной смерти людей с болезнями сердца в 80 % случаев и в 4 % случаев из них приводит к внезапной смерти. Источник: <http://serdec.ru/bolezni/gipertrofiya-miokarda-pravogo-levogo-zheludochkov>.

Артериальная гипертензия / давление. Колебания артериального давления происходят у большинства людей независимо от того, нормальное оно или повышенное. Для больных, страдающих лабильной гипертензией, характерна умеренная, часто возникающая и легко купируемая гипертензия. Их нередко рассматривают как больных с пограничной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия широко распространена среди населения, протекает практически бессимптомно, легко диагностируется и обычно хорошо поддается коррекции, но часто сопровождается потенциальной опасностью для жизни больного, если остаётся без внимания. Но ситуация меняется: в результате проведения широких просветительных программ в конце 60–70-х годов XX века, в которых участвовали как частные, так и государственные организации, число недиагностированных случаев заболевания, а, следовательно, и пациентов, не получавших лечения, значительно уменьшилось (Gordon H. Williams, Eugene Braunwald. <http://www.med2000.ru/harisson2/gipersosud.htm>). Открытие роли эндотелия, что впервые было заявлено в статье [25], положило начало последующим исследованиям по изучению сосудистых нарушений, в том числе связанных и с АД. Сегодня термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ [26]. Под термином «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается патологическое состояние, в основном характеризующееся дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [27] и веществами с сосудосуживающими протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [28]. С эндотелиальной дис-

функцией связывают подавляющее большинство сердечно-сосудистых факторов риска [29], и за последние 25 лет были разработаны методические подходы к оценке функции эндотелия у человека [30]. В результате возникла теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований, в частности и изучения роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума (ССК) (рис. 1), обозначающая непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от исходных факторов риска до конечной стадии заболеваний сердца, [в оригинале по авторам ССК на рис. – 6, 7] с указанием на **важность эндотелиальной дисфункции.**



Рис. 6. Сердечно-сосудистый континуум: всё начинается с факторов риска и развития эндотелиальной дисфункции (так в оригинале рис. 7), а далее – атеросклероз, ИБС и т.д., т.е. непрерывная цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска [6] (V. Dzau и E. Braunwald, 1991, С.7)

Важно: между воздействием факторов риска и развитием атеросклероза находится так называемая эндотелиальная дисфункция (рис. 7).

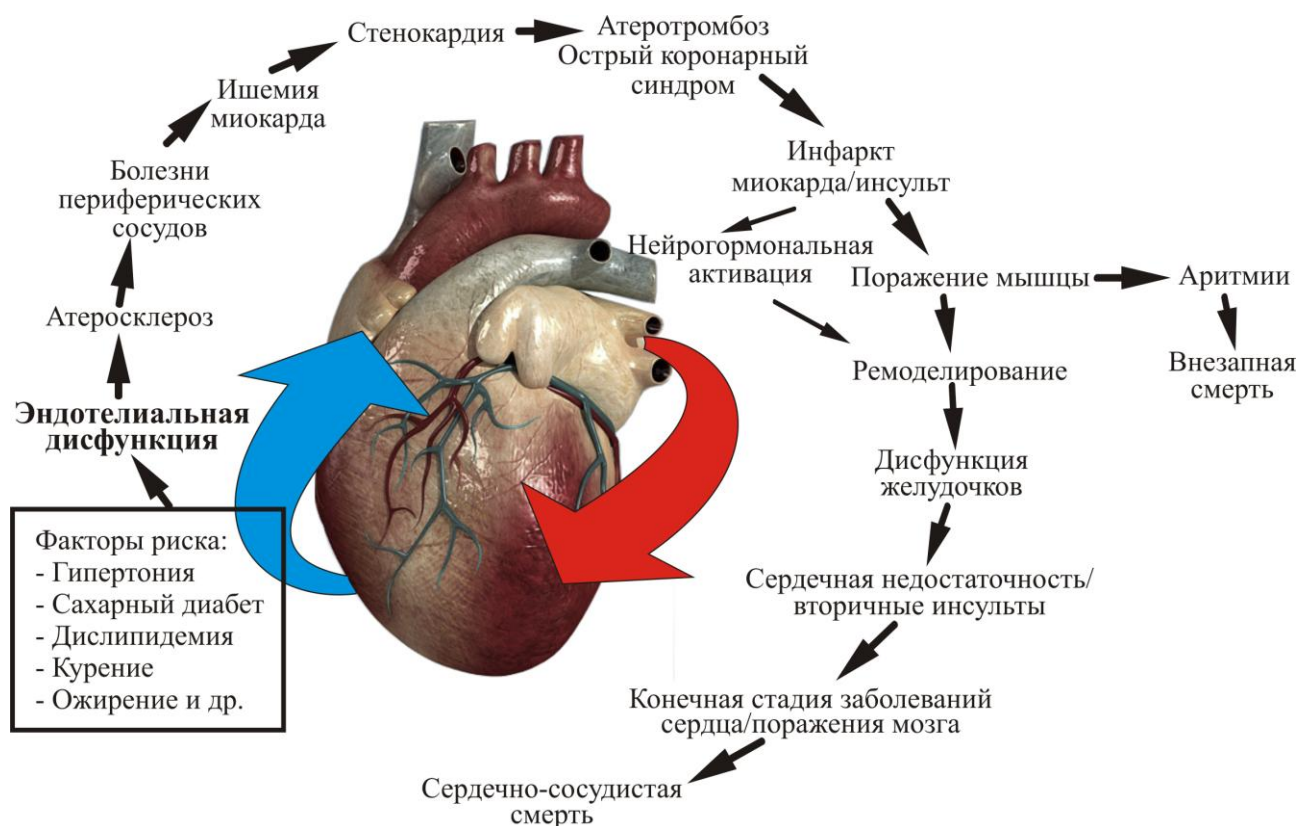


Рис. 7. Сердечно-сосудистый континуум [6]: здесь представлена роль эндотелиальной дисфункции (endothelial dysfunction) – от факторов риска (артериальное давление, гиперлипидемия, сахарный диабет и т.д.) к поступательному развитию атеросклероза

Что понимают под «эндотелиальной дисфункцией»? Можно сказать, что эндотелий – самая большая железа внутренней секреции в человеческом организме, её масса 1,5–2 кг. Общая площадь поверхности эндотелия у человека весом 70 кг примерно соответствует площади поверхности футбольного поля. Эндотелием называется внутренняя оболочка сосудов и капилляров. Клетки эндотелия находятся повсюду, где есть капилляры. Эндотелий выделяет ряд биологически активных веществ [основным из них является оксид азота двухвалентный (NO)], которые регулируют деятельность соседних

клеток (рис. 8). Эндотелиальная дисфункция – это постоянное и прогрессирующее повреждение внутреннего слоя клеток (эндотелия) сосудов/капилляров. Этот слой клеток очень тонкий, клетки гладкие, что позволяет крови свободно циркулировать по венам и артериям. При повреждении эндотелиальных клеток стенки сосудов начинают терять свою прочность и эластичность. Они становятся либо очень проницаемыми, что вызывает кровотечение, либо твёрдыми и толстыми, что замедляет циркуляцию крови. Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением кровообращения, затруднением доставки крови и кислорода в ткани, что, в свою очередь, может вызвать серьёзные заболевания сердечно-сосудистой системы.

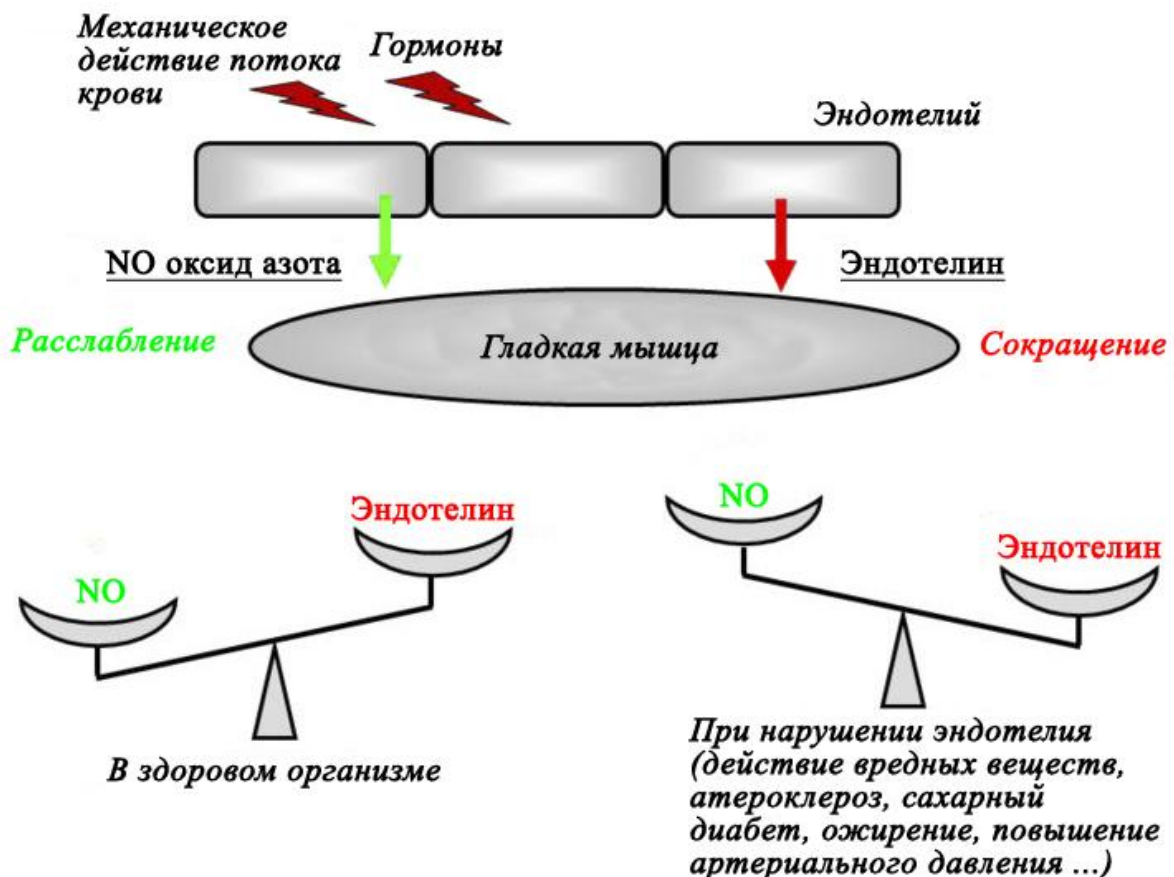


Рис. 8. Эндотелий – железа внутренней секреции
 (<http://900igr.net/prezentacija/fizika/mudrost-tela-cheloveka-i-serdechno-sosudistaja-sistema-205878/endotelij-zheleza-vnutrennej-sekretsii-40.html>)

Эндотелиальная дисфункция – это ещё и дисбаланс между субстанциями, вырабатываемыми в эндотелии, которые отвечают за сужение и расширение сосудов. Также данное явление характеризуется снижением биохимической активности **оксида азота**. Помимо того, что наблюдается дефицит оксида азота, в эндотелии также появляются нежелательные субстанции, которые вредят стенкам сосудов. Эндотелий – важная составляющая сосудов, он отвечает за свёртываемость крови, нормальную работу иммунной системы, за контроль количества и содержания электролитов, а также адгезию тромбоцитов. Данные функции выполняются правильно, если эндотелий находится в здоровом состоянии. При сбое в его работе сосуды не могут правильно работать, сужаться и расширяться. И самым главным следствием подобного сбоя становится атеросклероз.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) может значительно усилить симптомы атеросклероза на ранних этапах его развития. Именно сбой в работе эндотелия становится предвестником многих сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому пациенты, страдающие эндотелиальной дисфункцией, относятся к группе риска, состоят на учёте у кардиолога, так как могут быть подвержены инфарктам и инсультам. Доказано также, что эндотелиальная дисфункция является ключевой причиной, влияющей на развитие васкулярных осложнений при диабете. Помимо того, что подобный сбой в работе эндотелия является следствием атеросклероза, он может быть спровоцирован курением, повышенным содержанием холестерина в крови, возрастными проблемами, в том числе менопаузой, диабетом, сердечной недостаточностью, гипертонией, ожирением, оксидативным стрессом. Группой риска являются люди старше

40 лет, в основном женщины^{*}. Эта дисфункция поддается лечению, потому при первых же её признаках следует обратиться к врачу.

Для диагностики эндотелиальной дисфункции существует ряд методик. Определение степени поражения сосудов зависит от объёма продуцируемого **оксида азота**^{**} и расширения сосудов при этом. Соотношение процента расширения сосудов и их исходного уровня характеризует способность эндотелия к функционированию. Симптомы подобного расстройства следующие: боли в груди при выдохе и вдохе, ощущение давления в груди, тошнота, потливость, слабость, головокружения.

Если вести здоровый образ жизни, то нормализовать состояние эндотелия довольно просто. Нормализация состояния сосудов

* Гендерная кардиология – проблема чрезвычайно актуальная. Хорошо известные «половые особенности» сердечно-сосудистой системы – женское сердце меньше мужского, в том числе и по толщине миокарда – на 10 %, бьётся чаще – в среднем на 8–10 ударов, – приобретают и особенности клинического течения: в возрасте 45–65 лет одной из форм ССЗ страдает каждая 9-я женщина, а после 65 лет – каждая 3-я. У женщин труднее диагностировать ИБС – чаще наблюдаются нетипичные симптомы стенокардии: по данным исследования Myocardial Infarction Triade and Intervention Registry первыми симптомами ИБС у них были: признаки усталости – 71 %, нарушения сна – 48 % и одышка – 42 %. Есть мнение, что существуют половые различия состава бляшки: у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная [31]. Вполне очевидно, что гендерные особенности болезней требуют и соответствующей коррекции лечения.

** В норме **оксид азота** постоянно выделяется клетками эндотелия. Оксид азота расслабляет стенку сосуда, препятствует росту клеток в атеросклеротической бляшке, препятствует образованию тромбов в просвете сосуда, приостанавливает запрограммированную в генах гибель клеток (апоптоз), а, значит, приостанавливает процессы старения организма, переносит импульсы в периферической нервной системе, стимулирует рост нервных клеток и синаптических связей. Однако оксид азота чрезвычайно быстро разрушается, поэтому он может действовать только на соседние клетки, но его синтез и эффекты преобладают над синтезом факторов, которые запускают прямо противоположные процессы, такие как спазм сосудов с повышением давления, стимуляция роста клетки внутри атеросклеротической бляшки, усиление процессов тромбообразования в кровяном русле и усиление апоптоза – запрограммированной гибели клеток (рис. 9). См. основополагающую работу [25].

является мерой профилактики многих серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В первую очередь следует нормализовать питание: в рационе должно быть меньше высоконасыщенных жиров, присутствовать больше овощей, фруктов. Хорошим антиоксидантным действием обладают натуральный кофе и зелёный чай. Рекомендуются общеукрепляющие препараты, сосудоукрепляющие упражнения. Если имеются проблемы с давлением, уровнем глюкозы и холестерином, то назначается соответствующая корригирующая терапия.

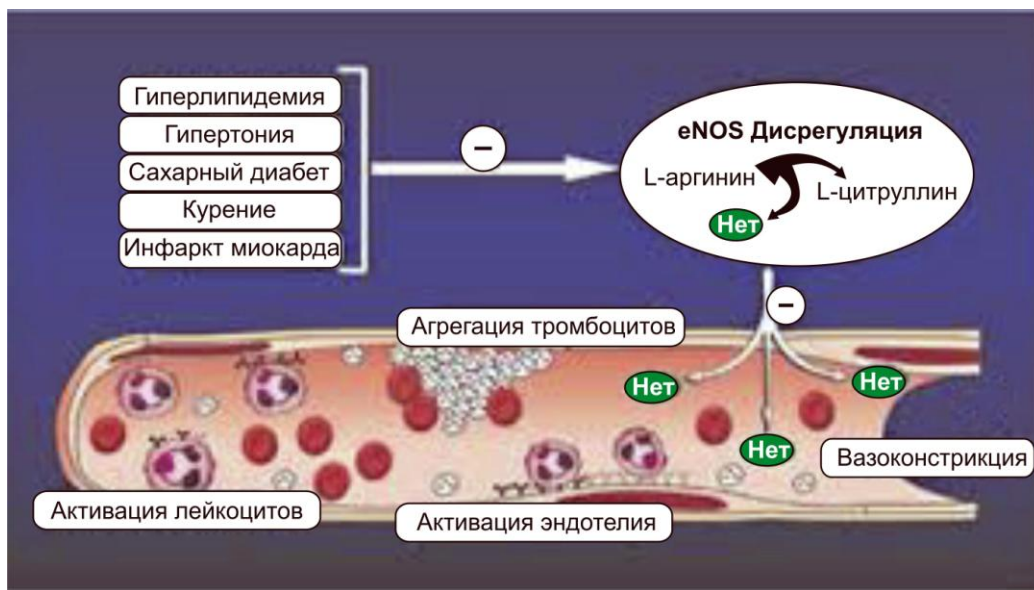


Рис. 9. Представлены влияние некоторых факторов риска развития атеросклероза: гиперлипидемия, высокое АД, сахарный диабет (обычно типа 2), курение (можно ещё выделить малоподвижный образ жизни, избыточное отложение жира в области живота) на выработку оксида азота и активацию эндотелия

На рис. 10 (схема) представлено поражение сосуда атеросклерозом – возрастное, при участии эндотелиальной дисфункции (постепенное сужение просвета сосуда и окклюзия).

Следствия дисфункции эндотелия



Рис. 10. Эндотелиальная дисфункция и возрастное (от 40 лет и старше...) поражение сосуда атеросклерозом (Примечание: *ГМК – гладкомышечная клетка)

1.3. Классификация ИБС

На сегодняшний день единой классификации заболевания не существует. Во-первых, быстро меняются представления о развитии недостаточности коронарных артерий. Во-вторых, существует общий морфологический субстрат разных форм заболевания и его способность к быстрому и часто непредсказуемому переходу клинических форм из одной в другую. И, в-третьих, возможность возникновения у одного больного двух и даже более форм ИБС (постинфарктный кардиосклероз + стенокардия + безболевая ишемия миокарда). Причём механизмы, которые определяют скорость, тяжесть и прогнозы течения заболевания, многообразны.

В медицинских учреждениях Российской Федерации и Республики Беларусь статистический учёт заболеваний производится по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ–10). Ниже приводится современная классификация ИБС с дополнениями из Приказа № 54 МОЗ Украины (2001) в интерпретации автора. В представленной классификации не выделены основные варианты нестабильной стенокардии. Она расположена как бы в промежуточном положении между стабильной стенокардией напряжения и инфарктом миокарда и отличается повышенным риском инфаркта и смертностью в 10–20 % в год (3–4 % – со стабильной стенокардией напряжения). Важно, с точки зрения практики, что в данной классификации выделены в особой рубрике случаи безболевого ишемии миокарда, диагностируемые современными методами инструментальных функциональных исследований сердца (тесты под нагрузкой, суточный мониторинг ЭКГ и др.), но без сопровождающих, характерных для ишемической болезни приступов стенокардии в напряжении либо в покое. Разумеется, что данная ишемия подразумевает и подтверждённые случаи ИБС, проявляющиеся только в виде неспецифических «застывших» изменений на ЭКГ, которые раньше объяснялись проявлениями «атеросклеротического диффузного кардиосклероза».

В классификацию включено понятие микроваскулярной стенокардии (или синдрома X), так как клиницисты воочию стали убеждаться, что методика коронароангиографии позволяет выявить больных ИБС без значимых в гемодинамике сужений коронарных артерий, число которых, видимо, будет постоянно расти. Не выделено понятие «острый коронарный синдром» (ОКС – в Приложении 2), а ведь это состояние подчёркивает необходимость уделения особого внимания в любых проявлениях нестабильного кровотока в коронарных артериях, которое может завершиться восстановлением прежнего коронарного кровообращения (лечением!) или перейти в развитие инфаркта миокарда, или закончиться внезапной сердечной смертью (<http://kardiolog-online.com/ishemicheskaya-bolezn-serdcza/>

1450-sovremennaya-klassifikacziya-ibs.html).

Исходя из вышеизложенного, в приведённой классификации, назовём её рабочей, отчётливо просматривается практическая направленность с подчёркнутой необходимостью разделения пациентов на группы с разными механизмами патогенеза и формированием коронарной недостаточности (Лекарства и медицина: <http://lekmed.ru/spravka/>).

1.3.1. Клинические формы ИБС

Клинические формы ИБС:

1. Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца):

- внезапная коронарная смерть с успешной реанимацией;
- внезапная коронарная смерть (летальный исход).

2. Стенокардия:

- стенокардия напряжения;
- впервые возникшая (de novo);
- стабильная с указанием функционального класса (от I до IV – Канадская ассоциация кардиологов) [здесь можно выделить и стабильную стенокардию напряжения при ангиографически интактных сосудах (коронарный синдром X)]. См. Приложение 2.
- прогрессирующая стенокардия напряжения (в настоящее время классифицируется по Ю. Браунвальду, Приложение 2);
- спонтанная (вазоспастическая) стенокардия (есть вариант как ангиоспастической; вариантная Принцметала).

3. Инфаркт миокарда:

- с зубцом Q (крупноочаговый, трансмуральный)
- без зубца Q (мелкоочаговый, интрамуральный, субэндокардиальный). Указывают и локализацию.

Выделяют острый инфаркт миокарда неопределённый, рецидивирующий (от 3 до 28 дня), повторный (после 28 дня), острую коронарную недостаточность.

4. Кардиосклероз постинфарктный.
5. Нарушения сердечного ритма (могут быть дебютом болезни и одним из осложнений).
6. Недостаточность кровообращения (ишемическая кардиопатия) – сердечная недостаточность.
7. Безболевая («немая») ишемия (проявлений болезни нет, выявляется только при обследовании, см. Приложение 2).
8. Микроваскулярная (дистальная) ИБС.
9. Новые ишемические синдромы («оглушение» миокарда, «гибернация» миокарда, ишемическое повреждение миокарда).

Примечание: стенокардия впервые возникшая, прогрессирующая и спонтанная являются формами **нестабильной** стенокардии* (<http://lekmed.ru/spravka/serdechno-sosudistaya-sistema/klassifikaciya-ishemicheskoy-bolezni-serdca.html>).

Недопустимо формулировать диагноз ИБС без расшифровки формы, поскольку в таком общем виде он не даёт реальной информации о характере заболевания. В правильно сформулированном диагнозе конкретная клиническая форма заболевания следует за диагнозом ИБС через двоеточие, например: «ИБС: впервые возникшая стенокардия напряжения»; при этом клиническая форма указывается в обозначении, предусмотренном классификацией данной формы (функциональные классы I-IV). Очевидно, следует выделить и основные осложнения инфаркта миокарда (с указанием времени возникновения): острая сердечная недостаточность (классы по Т. Killip I-IV, Приложение 2), нарушение сердечного ритма и проводимости, разрыв сердца внешний (с гемоперикардом, без гемоперикарда) или внутренний (дефект межжелудочковой перегородки, дефект меж-

* Нестабильная стенокардия – любой приступ стенокардии, заметно превосходящий по силе предыдущие или сопровождающийся новыми симптомами. Такие усиливающиеся приступы свидетельствуют об ухудшении течения болезни и могут быть предвестниками инфаркта миокарда (Л.А. Бокерия. <http://medinfoleo-byanshi.blog-smi.ru>).

предсердной перегородки, разрыв сухожильной хорды, разрыв сосочковой мышцы), тромбоэмболии различной локализации, острая аневризма сердца, синдром Дресслера, постинфарктная стенокардия (возникновение после 3-х до 28-х суток).

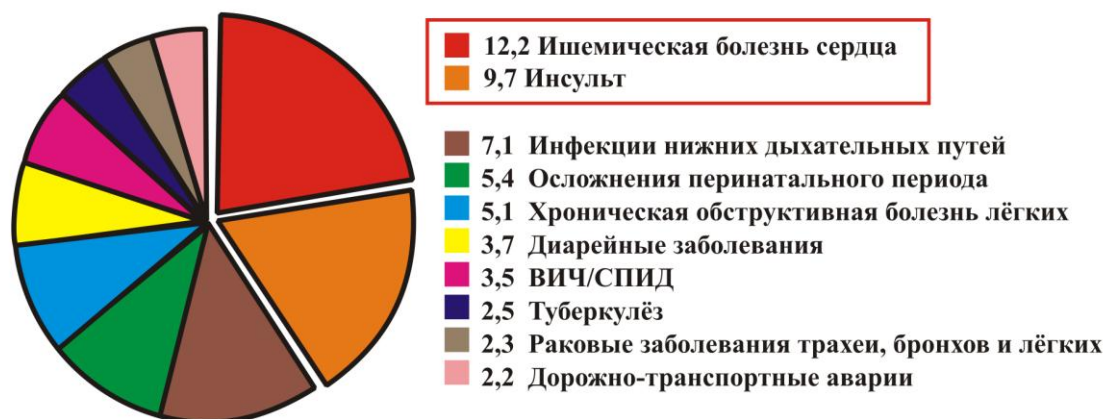
Справедливо отметить и существующие половые различия в частоте выявления различных форм ИБС. Так, инфаркт миокарда с болевым синдромом в 2,4 раза чаще встречается у мужчин, а безболезненные формы – в 1,7 раза чаще у женщин. Различия в структуре ИБС имеются и в зависимости от возраста – максимальный рост распространённости ИБС определяют у лиц в возрасте 50–59 лет: в этом возрасте частота инфаркта миокарда втрое выше, чем в 40–49 лет, и в 9 раз выше, чем в 30–39 лет; в этом же возрасте в 2,5 раза увеличивается частота безболезненных форм ИБС [32].

1.4. Уровень сердечно-сосудистых заболеваний в мире и меры профилактики

Статистика ВОЗ по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний представлена на рис. 11 (а, б).

Первое место среди причин смерти пациентов трудоспособного возраста занимает ишемическая болезнь сердца, далее – мозговые инсульты и инфаркты миокарда. Наиболее распространённой формой ишемии является стенокардия напряжения. Частота её возникновения колеблется от 1,8 до 6,5% в разных регионах. Неблагоприятным критерием считается факт увеличения случаев с изменениями на ЭКГ при отсутствии болевого синдрома у пациента. Данные официальной статистики отображают уровень распространённости и заболеваемости лишь по обращаемости населения, поэтому, к сожалению, не свидетельствуют об истинном масштабе существующей патологии. Многие больные даже не знают о наличии нарушений со стороны сердца и далеко не всегда обращаются за медицинской помощью. Отсюда, отсутствие своевременной и адекватной терапии обуславливает возникновение тяжких осложнений и внезапную смерть.

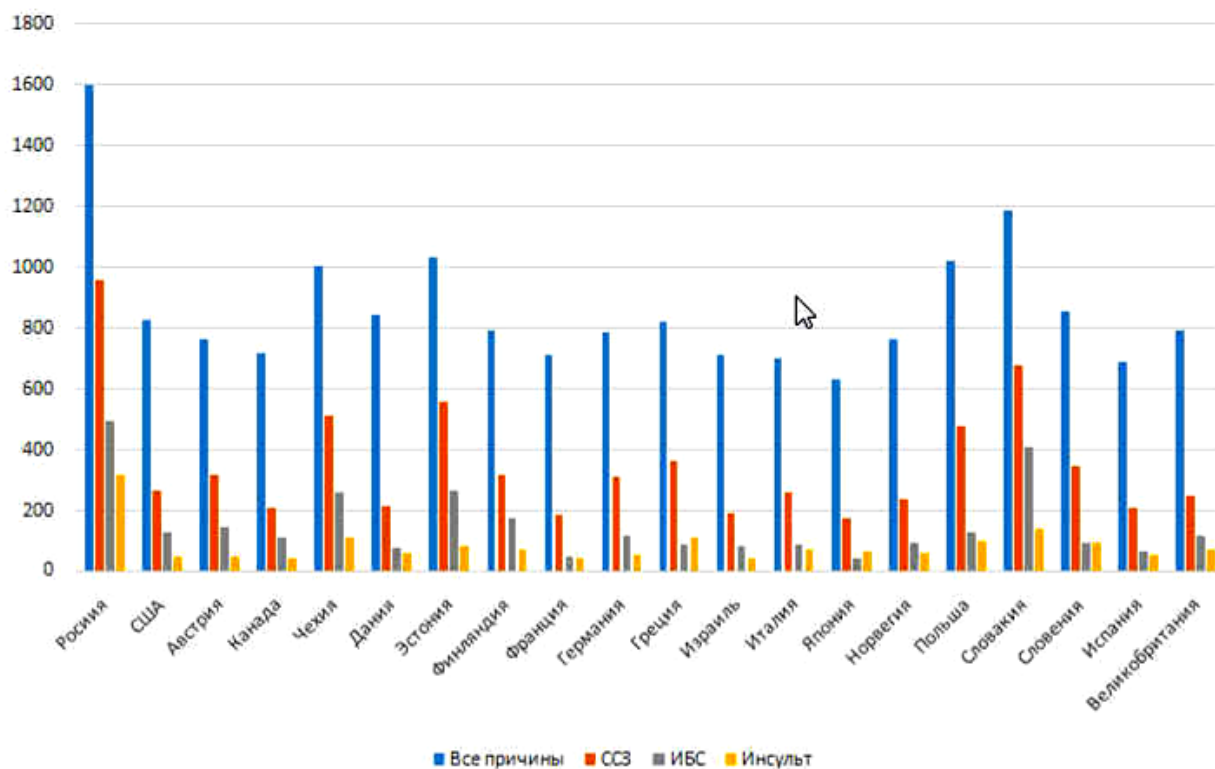
Десять ведущих причин смерти в мире по данным Всемирной организации здравоохранения



Итого **21,9%** случаев составляют болезни сердечно-сосудистой системы

а

Смертность от ССЗ в 2011 году (на 100 тыс. человек)



б

Рис. 11 (а и б). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в мире в 2011 году (данные ВОЗ)

В Российской Федерации также наибольшую проблему представляют нарушения системы кровообращения, смертность от которых опережает среднеевропейский показатель в 2 раза, а в сравнении с отдельными странами мира – в 3,5 раза.

Но возможно ли предотвратить такое грозное заболевание, как ИБС, которое, по образному выражению известного американского эпидемиолога Дж. Стамлера (J.Stamler,1969), как «айсберг выходит на поверхность клинических проявлений лишь в 5–10 % всех случаев»? Для ответа (кроме указанных выше) приводим дополнительные сведения экспертов ВОЗ [1]:

- Более 75 % случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода.
- Из 16 миллионов случаев смерти от неинфекционных заболеваний в возрасте до 70 лет 82 % случаев приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а причиной 37% смерти являются ССЗ.

Итак, ВОЗ хорошо известно, что, **как минимум, 75 % случаев смерти от ССЗ в мире** приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. Почему же сердечно-сосудистые заболевания доминируют в таких странах? Вот ответы.

- Люди в странах с низким и средним уровнем дохода нередко не могут пользоваться преимуществами программ по оказанию комплексной первичной медико-санитарной помощи для раннего выявления и лечения лиц с факторами риска, в отличие от людей в странах с высоким уровнем дохода.
- Люди в странах с низким и средним уровнем дохода, страдающие от ССЗ и других неинфекционных болезней, имеют меньший доступ к эффективным и справедливым медико-санитарным службам, отвечающим их потребностям (включая службы раннего выявления). В результате многие люди умирают в более молодом возрасте от ССЗ и других неинфекционных заболеваний, часто в самые продуктивные годы жизни.

- *В странах с низким и средним уровнем дохода особенно страдают самые бедные люди. На уровне отдельных семей появляется достаточно фактических данных, свидетельствующих о том, что ССЗ и другие неинфекционные заболевания способствуют дальнейшему обнищанию семей из-за катастрофических расходов на медицинскую помощь и высокой доли расходов из собственных средств.*
- *На макроэкономическом уровне ССЗ накладывают тяжёлое бремя на экономику стран с низким и средним уровнем дохода. Эксперты ВОЗ считают, что:*
 - Большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путём принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное употребление алкоголя, с помощью стратегий, охватывающих всё население.
 - Люди, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску таких заболеваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, таких как повышенное кровяное давление, диабет, гиперлипидемия или уже развившегося заболевания), нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путём консультирования и, при необходимости, приёма лекарственных средств.

Поэтому для **профилактики** сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними ВОЗ [2] определила ряд «наиболее выгодных» или высокоэффективных с точки зрения затрат мероприятий, практически осуществимых даже в условиях низкой обеспеченности ресурсами. Профилактические вмешательства включают 2 вида мер – для всего населения и индивидуальные меры, которые могут использоваться в сочетании друг с другом для снижения сердечно-сосудистых заболеваний.

Примерами таких рекомендаций ВОЗ [2], которые могут осуществляться для снижения ССЗ на общенациональном уровне, являются:

- всесторонняя политика борьбы с табакокурением;
- налогообложение с целью снижения потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли;
- строительство пешеходных и велосипедных дорожек для повышения уровня физической активности;
- стратегии, направленные на снижение вредного употребления алкоголя;
- обеспечение правильного (с научных позиций - здорового) питания детей в школах.

Для вторичной профилактики ССЗ у лиц с уже имеющимся заболеванием, включая сахарный диабет, необходимо проведение лечения с использованием следующих (своеобразный стандарт) лекарственных средств:

- аспирин;
- бета-блокаторы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (женщинам до 55, мужчинам до 60 лет – рекомендации исследования ALLHAT - прим. автора);
- статины.

Положительные результаты вторичной профилактики получены, в основном, не в связи друг с другом, однако если бы они применялись в сочетании, например, с прекращением курения, то можно было бы предотвратить почти 75% (!) повторных сосудистых нарушений. К сожалению, имеются значительные недостатки в осуществлении этих мер, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи.

Кроме того, для лечения ССЗ иногда требуются дорогостоящие хирургические операции. К ним относятся:

- аортокоронарное шунтирование;
- баллонная ангиопластика (при которой через артерию вводится небольшой баллонный катетер для восстановления просвета закупоренного сосуда) и стентирование;
- пластика и заплаты для закрытия отверстия в сердце;
- замена клапана (-ов);

- кардиостимуляторы;
- пересадка сердца;
- операции с использованием искусственного сердца.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИБС И ФАКТОРЫ РИСКА

«Никогда не думайте, что вы уже всё знаете»...

*академик И.П. Павлов,
первый российский лауреат Нобелевской премии
по физиологии и медицине (1904 г.).*

Эпидемиология* является одним из основных направлений профилактической медицины, включающей в себя и профилактическую кардиологию.

Первые попытки изучения эпидемиологии ишемической болезни сердца (ИБС) были предприняты в США (г. Фремингем, штат Массачусетс, 1948–1949 гг.), когда началось проспективное исследование с участием 5209 жителей города в возрасте от 20 до 69 лет, продолжающееся до сих пор. Обследование населения проводится каждые 2 года. Основная его цель – оценка значения коронарных факторов риска.

Причины развития ИБС до сих пор полностью не раскрыты, но эпидемиологические исследования показали определённую связь между её возникновением и рядом факторов внешней и внутренней среды. Так, одним из доказательств влияния внешней среды на развитие ИБС явилось исследование, проведённое в семи европейских странах в течение 15 лет, в ходе которого был обнаружен рост смертности от ИБС в направлении с юга на север – с наименьшим уровнем смертности на острове Крит и наибольшим – в Финляндии. Естественно возникал вопрос: «Так что же, проживание на севере – угроза преждевременной смерти от ИБС»? Оказалось, что нет, и опыт Севе-

* Раздел медицины, изучающий причины и закономерности возникновения, массового распространения болезней и методы борьбы с ними; настоящая эпидемиология возникла лишь в 1967 г., когда ВОЗ разработала единые методы сбора и оценки информации; эпидемиологические исследования распространённости ССЗ стали одним из важных направлений изучения причин их роста.

ро-Карельского эксперимента (1972–1977 гг.), проведённый вскоре после европейского исследования, а в Финляндии перенесённый и на национальный уровень с активным оздоровлением образа жизни всего населения и широким использованием пищевых продуктов, снижающих уровень холестерина благодаря включению в них эфиров растительных станолов^{*}, привёл к снижению смертности от ССЗ на 75% – рис. 12.

^{*} Стерины и станолаы – вещества растительного происхождения (фитостерины и фитостанолаы), по своим структуре и функциям близки к холестерину (ХС) – веществу исключительно животного происхождения (рис.13) – обладают способностью снижать всасывание ХС из просвета кишечника энтероцитами [энтероциты (лат. enterocytus) – общее название ряда клеток эпителия кишечника. Различают следующие типы энтероцитов: каёмчатые энтероциты, бокаловидные энтероциты (бокаловидные клетки), энтероциты ацидофильные (клетки Панета)]. Станолаы обладают преимуществом перед стеринами, поскольку сами они минимально абсорбируются в кишечнике. Станолаы и стерины получают в основном из растительных масел и обогащают ими различные продукты (спрэды, йогурты, молоко, сыры, майонезы). Используют их в виде эфиров с ненасыщенными жирными кислотами, что придаёт им хорошую растворимость в жиросодержащих продуктах. Продукты, обогащённые растительными стеринами, получили название «функциональных» и могут употребляться как для немедикаментозного снижения умеренно повышенного уровня ХС, так и в комплексе с медикаментозными препаратами, снижающими синтез ХС (например, со статинами), доза которых при этом может быть уменьшена.



Рис. 12. Снижение смертности от ССЗ на 75 % при проведении национальной образовательной профилактической программы в Финляндии [Puska P. // Zdrav Var. 2003. P.191–196]

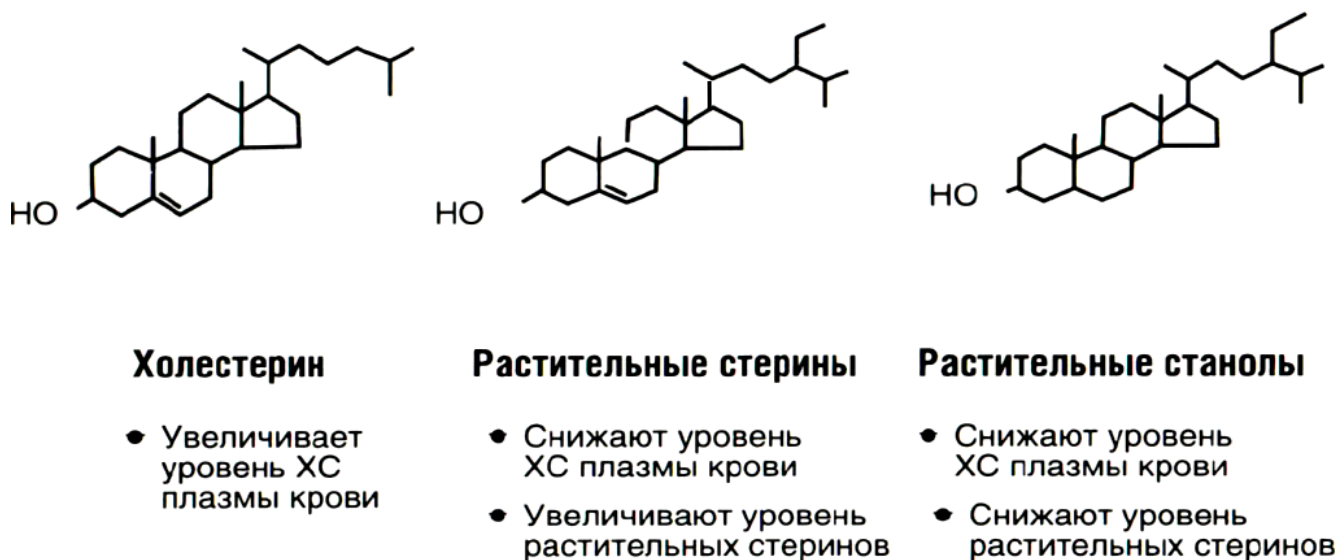


Рис. 13. Пищевые стерины и станолаы: структура и функции (цит. по [33])

2.1. Факторы риска

Известно, что до 60 % сердечно-сосудистой смертности зависит от распространённости в популяции так называемых факторов риска (ФР). Понятие «факторы риска» было введено в практику научных исследований в конце 40-х годов (США) и в настоящее время стало общепринятым. В связи с независимым влиянием на заболеваемость и смертность необходимо изучение этих факторов и контроль над ними на локальном, региональном и национальном уровнях в силу особенностей каждого из уровней. *Факторы риска — особенности организма, внешние воздействия и/или их взаимодействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания, его прогрессированию и неблагоприятному исходу.* Сейчас известно более 300 факторов риска ССЗ, включая как классические, причинно связанные с заболеванием, так и новые. **Факторы риска (ФР) – ещё не причины заболевания. Возможно, они отражают какую-то не известную на данном этапе развития науки связь с более определёнными причинными факторами. И связь эта такая тесная, что, устраняя фактор риска или ослабляя его действие, мы делаем реальный шаг в профилактике.**

2.1.1. Критерии факторов риска

Под термином «факторы риска» (со временем, по мере накопления фактов, их стали подразделять на **немодифицируемые** и **модифицируемые**) понимают различные характеристики, способствующие возникновению, развитию и осложнению определённого заболевания. ФР могут накапливаться у одного человека и взаимодействовать друг с другом, оказывая множественный эффект. Наличие нескольких факторов риска особенно характерно для лиц с низким социальным статусом. У таких людей в 5–7 раз возрастает вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии факторов риска (по отчёту [1]):

- высокая распространённость в большинстве популяций;
- достоверный независимый вклад в риск развития ССЗ;
- снижение риска при контроле этих факторов.

Неопровержимые научные доказательства, в том числе и результаты исследований больных ИБС (заключение согласительной комиссии группы экспертов Американской ассоциации сердца, 1995 г.), свидетельствуют, что энергичное воздействие на факторы риска увеличивает общую выживаемость, улучшает качество жизни, уменьшает необходимость в инвазивных процедурах (коронарная ангиопластика и операции шунтирования коронарных сосудов), снижает частоту повторных инфарктов миокарда. Согласно результатам современных клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины, устранение или коррекция некоторых факторов риска позволяет снизить заболеваемость и смертность при ИБС. Длительное время наиболее известной и популярной оставалась концепция факторов риска, разработанная Американским кардиологическим колледжем (АСС) в 1996 г. Выделялись 4 категории факторов риска:

категория 1 – факторы, устранение которых достоверно уменьшает риск развития ИБС;

категория 2 – факторы, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск развития ИБС;

категория 3 – факторы, коррекция (модификация) которых с меньшей вероятностью снижает риск развития ИБС;

категория 4 – факторы, которые не могут быть модифицированы (корригированы), или воздействие на которые не приводит к снижению риска развития ИБС.

Факторы риска всех 4-х категорий ассоциированы с риском развития ИБС, но наиболее чётко они выражены в первых трёх категориях.

Более современной является классификация факторов риска, принятая в 2008 г. в Мюнхене Европейским саммитом по профилак-

тике сердечно-сосудистых заболеваний и рекомендаций Объединённой 4-й рабочей группы по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 1).

Таблица 1

Категории факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
(Мюнхен, 2008)

Факторы			
Биологические	Образа жизни	Общие	
		Фиксированные	Модифицируемые
Повышенное АД	Курение	Возраст	Доход
Повышение глюкозы крови	Нерациональное питание	Пол	Образование
Повышение ХС крови	Злоупотребление алкоголем	Генетические факторы	Условия жизни
Избыточная масса тела /ожирение	Низкая физическая активность	Этническая принадлежность	Условия работы

Кроме представленных факторов, традиционно выделяют факторы экзогенные (внешнесредовые), эндогенные (наследственные) и социальные.

В то же время на распространение ССЗ влияют образ жизни и физиологические особенности человека. Большинство ССЗ можно предотвратить принятием мер в отношении таких ФР, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное потребление алкоголя, т.е. с помощью стратегий, охватывающих всё население.

Памятуя об этом, наши врачи, по долгу своего призвания, могут внести (исходя из позитивного зарубежного опыта) существенный вклад в большую профилактическую работу по сохранению и укреп-

лению здоровья соотечественников и изменить ситуацию с ССЗ, повысив готовность и желание больных сотрудничать с врачом. И прежде всего, они должны помочь своим пациентам избрать здоровый образ жизни – это не требует каких-либо особых материальных затрат, а в случае необходимости провести своевременную коррекцию имеющихся у пришедшего на приём пациента наиболее значимых факторов риска, способствующих развитию этой патологии.

В России по причине преждевременной смерти от болезней сердца и сосудов населения трудоспособного возраста ежегодно утрачивается примерно 2 млн лет потенциальной эффективной жизни. Мировой опыт доказывает, что профилактическая работа более эффективна, чем клинический подход к решению проблем. Именно поэтому государственная поддержка крайне важна для предотвращения смертности и инвалидности трудоспособного населения страны вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Несомненно, для реализации профилактических мероприятий требуются большие материальные ресурсы, однако в любом случае это значительно меньше, чем тот ущерб, который наносит рост заболеваемости нашему обществу. В конце XX века в России на основе эпидемиологических исследований также была разработана концепция факторов риска. В результате выяснилось, что эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний в основном связана с особенностями **образа жизни** нашего населения, и стало понятно, что болезни кровеносной системы можно не только остановить, но и предупредить. Данная концепция легла в основу профилактики болезней сердечно-сосудистой системы.

2.1.2. Немодифицируемые факторы риска

К немодифицируемым ФР относятся:

- пол (выделяют мужской);
- возраст (старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин);
- отягощённый наследственный анамнез (раннее начало ИБС у ближайших родственников, инфаркт).

Повлиять на немодифицируемые факторы нельзя, однако, изменяя условия окружающей среды и образ жизни человека, можно существенно снизить их негативную составляющую [8].

Наследственные факторы. Давно замечено, что ИБС и инфаркт миокарда часто встречаются у близких родственников. Известны случаи, когда инфаркт миокарда являлся причиной смерти у трёх поколений родственников: от деда до внуков. По наследственной линии может, прежде всего, передаваться тот или иной тип нарушения липидного обмена, проявляющийся в увеличении уровня атерогенных липопротеинов в крови, например, липидов низкой плотности или триглицеридов, или обоих этих компонентов одновременно. В основе такой патологии в большей части случаев лежит генетический (наследственный) ферментативный дефект, как, например, при I типе гиперлипопротеинемии (отсутствует фермент липопротеиновая липаза, которая расщепляет самые крупные жировые частицы крови – хиломикроны). [Классификация липопротеинемий представлена ниже].

В других случаях может быть унаследован иной тип нарушения обмена, при котором с раннего возраста устанавливается очень высокий уровень холестерина и переносящих его липопротеиновых частиц. Причина такого нарушения связана с генетически обусловленным дефицитом специфических для бета-липопротеинов (или липопротеинов низкой плотности) рецепторов, обычно локализованных на наружной поверхности клеточных мембран ряда органов и тканей. В результате такого наследственного дефицита бета-липопротеины не могут в достаточном количестве связываться с имеющимися рецепторами и проникать внутрь клеток для последующего распада, что приводит к нарастанию их концентрации, а также и холестерина в крови.

Эти сведения побудили нас [34] проверить HLA-ассоциированность инфаркта миокарда среди жителей Казани [*на цитоплазматических мембранах практически всех клеток макроорганизма обнаруживаются антигены гистосовместимости. Большая часть из них относится к системе главного комплекса гистосовместимости, или МНС (аббр. от англ. Major histocompatibility*

complex). МНС имеет сложную структуру и высокую полиморфность. По химической природе антигены гистосовместимости представляют собой гликопротеиды, прочно связанные с цитоплазматической мембраной клеток.

В настоящее время у человека различают более 200 различных вариантов антигенов (HLA) I класса. Они кодируются генами, картированными в трёх основных сублокусах 6-й хромосомы и наследуются и проявляются независимо: HLA-A, HLA-B, HLA-C. Локус A объединяет более 60 вариантов, B – 130, а C – около 40. Учитывая независимое наследование генов сублокусов, в популяции формируется бесконечное множество неповторяющихся комбинаций HLA I класса. Поэтому каждый человек строго уникален по набору антигенов гистосовместимости, исключение составляют только однояйцовые близнецы, которые абсолютно похожи по набору генов. Основная биологическая роль HLA I класса состоит в том, что они определяют биологическую индивидуальность («биологический паспорт»), ибо являются генетически кодируемыми аллоантигенами].

Значимые различия были обнаружены в отношении антигена Cw-4. Повышение частоты антигена Cw-4 у больных инфарктом миокарда описывалось и ранее. Как и в большинстве других работ, в нашем исследовании достоверность данной ассоциации значительно уменьшилась после её коррекции по числу тестируемых антигенов HLA ($p < 0,235$). Необходимо заметить, что это не всегда свидетельствует об отсутствии HLA – ассоциированности заболевания – данный факт может быть связан как с малочисленностью обследуемых (в нашем случае), так и со вторичным характером вклада генетических механизмов HLA в развитие заболевания, носящего аддитивный характер. Окончательному ответу, очевидно, может способствовать расширение выборки обследуемых лиц или проведение семейных исследований (мы не смогли продолжить свою работу), верифицирующих передачу определённых гаплотипов HLA у экспрессирующих заболевание лиц.

Известны и такие случаи, когда наследственный дефект, приводящий к гиперхолестеринемии, связан с недостаточной скоростью расщепления холестерина в организме.

Какова бы ни была причина, наследственная гиперхолестеринемия, особенно гомозиготная (переданная от обоих родителей), – чрезвычайно тревожное явление. Уровень холестерина в крови при гомозиготной гиперхолестеринемии может достигать исключительно высоких величин – 700–800 мг% (в норме не выше 200 мг%). Это очень высокий ФР. Однако появилась и надежда на борьбу с семейной гиперхолестеринемией – в США одобрен препарат кинамро (мипомерсен) как раз для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (<http://clinical-pharmacy.ru/digest/new-lekarstva/2709-v-ssha-odobren-preparat-kinamro-mipomersen-dlya-lecheniya-gomozigotnoy-semeynoy-giperholesterinemii.html>).

Иначе обстоит дело с **модифицируемыми факторами риска** (поддающимися коррекции), такими как курение сигарет, гиперхолестеринемия, повышенное АД, воздействовать на которые потенциально вполне возможно.

Например: если не удаётся добиться нужного контроля АД, то риск ССЗ можно снизить путём прекращения курения или дополнительного снижения уровня холестерина.

2.1.3. Основные модифицируемые факторы риска

К основным модифицируемым ФР относятся:

1. курение;
2. дислипидемия;
3. артериальная гипертония;
4. нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа;
5. абдоминальное ожирение;
6. употребление алкоголя;
7. низкая физическая активность;
8. низкий социальный и образовательный статус;

9. психосоциальный стресс (мозг счастливых людей на МРТ – магнитно-резонансная томография – выглядит иначе, чем мозг тех, кто не считает себя счастливым).

К таким выводам пришли учёные из Университета Киото (Kyoto University) во главе с профессором Wataru Sato (Wataru Sato). Счастье продлевает жизнь. Об этом сообщили исследователи из Университета Северной Каролины (University of North Carolina). Они провели масштабное исследование, длившееся 30 лет. В нём приняли участие 30000 добровольцев, которых исследователи попросили ответить на вопрос, счастливы ли они. С психологической точки зрения люди, испытывающие множество положительных эмоций и чувствующие себя удовлетворёнными жизнью, считаются счастливыми. Однако связано ли ощущение счастья с особенностями строения головного мозга, до последнего времени не имело доказательств. Исследователи из Университета Северной Каролины всем участникам эксперимента предложили ответить на вопросы, насколько они довольны своей жизнью и как часто испытывают положительные эмоции. После этого все они прошли процедуру МРТ.

Изучение полученных сканов показало, что в головном мозге тех, кто считал себя счастливым, было увеличено количество серого вещества в области предклинья полушарий головного мозга. Интересно, что результаты некоторых других исследований показали, что доля серого вещества в предклинье может увеличиваться и у тех, кто практикует регулярные медитации. (<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/12/02/448brain/>).

Д.Д. Плетнёв (1872–1941), терапевт, один из основателей кардиологии в СССР, автор более 50 научных работ по вопросам кардиологии и изучения вегетативной нервной системы и мн. др., писал: «...нет соматических болезней без психических из них вытекающих отклонений». А это означает, что атеросклероз «деформирует» психический статус, и в этих деформациях нужно тщательно «копаться», где и как они с атеросклерозом связаны (например, атеросклеротическое слабоумие – прим. автора).

На развитие и течение атеросклероза оказывает неблагоприятное влияние также внутреннее переживание отрицательных эмоций.

Выделяют особый стрессорный тип А личности, предрасположенный к развитию ИБС. Лица с данным типом характеризуются агрессивностью, повышенным честолюбием, властностью, подозрительностью, постоянным внутренним напряжением, чувством нехватки времени и спешкой (ощущают постоянный дефицит времени и неудовлетворённость, даже во время отдыха), подстёгиванием себя на выполнение всё новых, чётко осознанных нескольких задач (не завершив предыдущих). Такие личности «горят» на работе и часто «сгорают» раньше времени.

Примерно половине населения России требуется изменить пищевые пристрастия, ограничить влияние факторов среды, ускоряющих развитие атеросклероза. Отсрочка или медлительность в этом приведёт к тому, что уже в недалёком будущем проблема атеросклероза может стать тормозом в решении важнейших экономических, социальных и демографических задач новой России [35].

Другие ФР (например, воспаление, инфекции различной этиологии) также могут быть значимы.

Эти факторы риска возникновения ИБС не должны были рассматриваться как «имеющие небольшую предсказательную точность в отношении прогноза жизни» [36], что позднее и подтвердилось в новом масштабном эпидемиологическом исследовании (S.Yusuf et al., 2004 [37]), охватившем 30000 участников из 52 стран (the INTERHEART Study) и направленном на выявление показателей риска для сердечно-сосудистых заболеваний. В результате: риск возникновения инфаркта миокарда (эта болезнь – следствие ИБС) увеличивается при следующих факторах:

- курение;
- плохой липидный профиль [группа тестов крови, измеряющих общий холестерин, высокоплотный липопротеиновый холестерин (хороший) и низкоплотный липопротеиновый холестерин

(плохой) и триглицериды];

- высокое давление;
- диабет;
- абдоминальное (брюшное) ожирение (отношение измерения талии к бедрам);
- психологический стресс.

А вот что помогает снизить риск ИБС:

- регулярное употребление фруктов и овощей;
- регулярная физическая активность;
- умеренное потребление алкоголя (но об этом следует поговорить особо!).

Рассмотрим основные модифицируемые факторы риска.

2.1.3.1. Курение

«...Не огорчайте ваше сердце табачищем».

Академик И.П. Павлов

Курение, по-видимому, самый распространённый из всех факторов риска ИБС, и этот риск можно нивелировать. Снижение частоты ИБС в 25% случаев учёные объясняют отказом от курения [38, 39]. Успех развернувшейся в Европе борьбы с курением заставит замолчать тех, кто сомневается в эффективности мероприятий, имеющих целью уменьшить фактор риска для здоровья, связанный с этой вредной привычкой.

Академик Иван Петрович Павлов говорил: «Не пейте вина, не огорчайте ваше сердце табачищем – и проживете столько, сколько жил Тициан» (Тициан, гениальный итальянский художник, прожил 99 лет и умер от заболевания чумой). Сам Павлов прожил 87 лет.

Курение несовместимо со здоровым образом жизни. Каждый курильщик, потребляющий в день 20 сигарет, добровольно сокращает свою жизнь на пять лет, каждая выкуренная сигарета «стоит» ему пять с половиной минут жизни. Смертность среди курильщиков в

среднем на 50% выше, чем среди некурящих. Очень даже странно: курильщик на свои кровные сам себе покупает болезни... По данным Всемирной Организации Здравоохранения на сегодняшний день 1,3 миллиарда населения нашей планеты находится в зависимости от табака. Статистика курения в мире заставляет задуматься о том, сколько человек ежегодно добровольно отправляют себя на кладбище таким достаточно изощрённым способом (рис. 14). В настоящее время эта цифра умирающих от воздействия курения вплотную подкралась к семи миллионам человек. На данный момент Россия занимает первое место по потреблению табака в мире, а также первое место по подростковому курению. Согласно последним данным Всемирной Организации Здравоохранения, курение в России ежегодно убивает 332.000 человек и, как свидетельствует статистика, является бóльшим злом по сравнению с несчастными случаями, вроде авиа- или автокатастроф (<http://ne-kurim.ru/articles/stat/>).

К огромному сожалению, курение настолько вошло в обыденную жизнь, что воспринимается большинством если не как привычная составляющая антуража, то как вполне рядовое событие, не привлекающее внимания. Табачный дым – вероломный враг человечества – начинает атаку на самое дорогое и беззащитное: женщин и детей. По последним данным ВОЗ, на нашей планете курят 12% женщин. В табачном дыму ежегодно гробят здоровье всё новые и новые подростки и даже дети: последние исследования утверждают, что курить начинают уже в 10-12-летнем возрасте, а первый опыт «пробы» сигарет и того раньше – до семи лет. В России также всё более остро встаёт проблема подросткового курения.



Рис. 14. Курение и смертность от рака лёгкого

Один из первых наркомов здравоохранения Н.А. Семашко призывал: «Всякий курящий должен знать, что он отравляет не только себя, но и других». Возможно, потому, что «табак приносит вред телу, разрушает разум, отупляет целые нации», – О. Бальзак. На рис. 15 и 16 показаны последствия от курения, в том числе и пассивного.

Курение - одна из наиболее распространённых привычек, наносящих урон здоровью человека и целому обществу

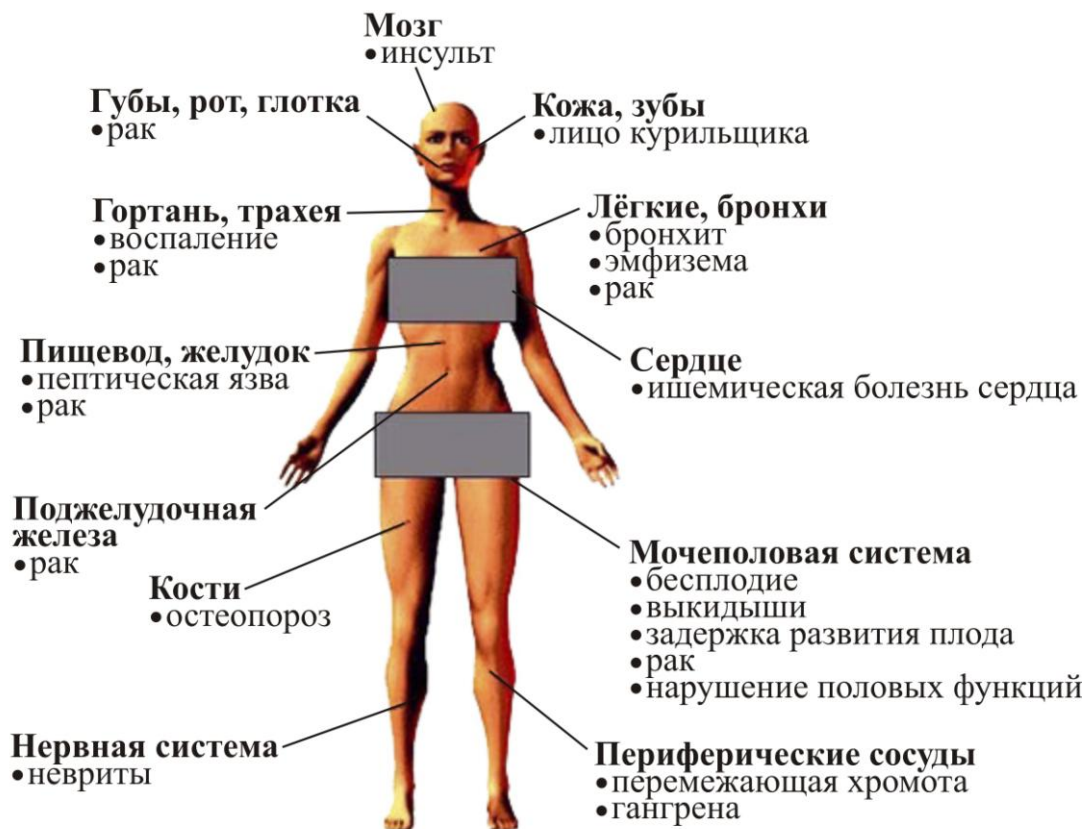


Рис. 15. О вреде курения. Скажи курению НЕТ!

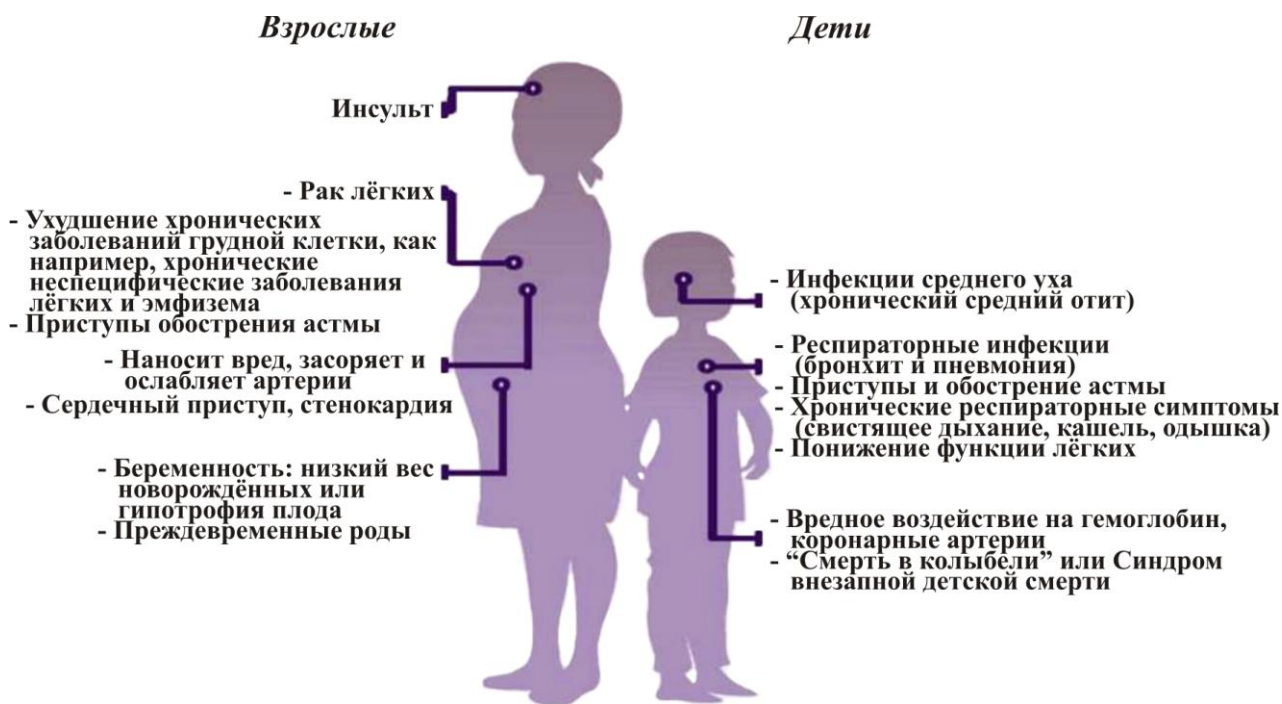


Рис. 16. Вред от пассивного курения

Краткая история открытия табака и распространения табакокурения

Знакомство человека с табаком произошло задолго до открытия Америки. Так, в Египте при раскопках усыпальниц фараонов, относящихся к XXI-XVIII вв. до н. э., были найдены глиняные курительные трубки. Геродот*, рассказывая о скифах, упоминал о том, что они вдыхали дым сжигаемых растений. В древних китайских источниках также можно найти свидетельства о курении табака. Изображение трубок сохранилось и на старых индийских картинах. Есть сведения, что курение в древности имело место и в других странах Азии, но в те времена это было делом посвящённых (шаманов, вождей, жрецов). Однако большинство народов узнало о табаке после открытия Колумбом Америки в 1492 г.

Распространение табака в Европе произошло после второго посещения Колумбом Америки в 1496 г. Его спутник, Роман Пано, вывез из провинции Табаго на острове Гаити семена табака и впервые посеял их в Испании как декоративное растение. Существует версия, что куст табака подарил испанскому королю Карлу V завоеватель Мексики Эрнан Кортес. Из Испании табак попал в Португалию. Затем плантации табака появились в ряде южных стран. В качестве курительных приспособлений на Востоке использовались так называемые кальяны, онтология и этимология которых более чем феноменальна. В некоторых цивилизациях нередко пользовались трубками Мира, которые назывались калуметами (обращает на себя внимание явное родство этого индейского слова с арабским кальяном).

Несмотря на запреты инквизиции, европейцы начали культивировать табак. Посол Франции при португальском дворе Жан Нико в 1560-м году отправил измельчённые в порошок листья табака королеве Екатерине Медичи, рекомендуя его как нюхательное средство от мигрени. Вскоре после этого мода на

* Геродот Галикарнийский (родился в 484 г., Галикарнас, Кария, Анатолия, Держава Ахеменидов; умер в 425 г., Сибарис, Калабрия или Пелла, Древняя Македония. Родители: Ликс, Ловелия) – древнегреческий историк, по крылатому выражению Цицерона «отец истории» – автор первого сохранившегося значительного трактата «История», описывающего греко-персидские войны и обычаи многих современных ему народов. Труды Геродота имели огромное значение для античной культуры. Цитата: «Я обязан передавать всё, что рассказывают мне, но верить всему не обязан».

нюхательный табак распространилась по всей Франции. В честь Нико растение впоследствии получило латинское название *Nicotina*, а выделенный из него в начале XIX в. алкалоид – соответственно «никотин».

Первое время курение преследовалось, и курильщиков жестоко наказывали. В Англии они подвергались суровым наказаниям, вплоть до смертной казни. Голова с трубкой во рту выставлялась на площадях. Король Англии Джеймс I ещё в начале XVII в. неоднократно выступал против курения, считая эту привычку вредной для здоровья, играющей на руку испанской торговле, и, что особенно справедливо, вводящей людей в умиротворённое состояние, и тем самым ослабляющей военную мощь страны. Он ввёл пошлину на ввоз табака в Англию, а во Франции примерно в то же время такую же пошлину предпринял кардинал Ришелье.

Это, конечно, не остановило распространение табака, а лишь способствовало процветанию контрабандного ввоза. А вот на Востоке, особенно там, где из-за жаркого климата курение часто становилось причиной пожаров, за него полагались гораздо более суровые кары. В Турции курильщиков подвергали телесным наказаниям, позорным церемониям и даже приговаривали к смертной казни – сажали на кол. В Японии за курение можно было угодить в тюрьму, а у нас в России – подвергнуться пыткам и увечьям. В Италии римский папа Урбан VII отлучал от церкви католиков, курящих или нюхающих табак.

История точно установила обстоятельства, при которых население Европы познало «сладость» курения табака. В 1497 г. Роман Пано в своём повествовании о втором путешествии Колумба в Америку сообщает вполне определённые подробности о распространении обычая курить табак. Ещё в первое путешествие Колумба в 1492 г. жители Антильских островов предстали перед ним в дыму табака. Табак они заворачивали в маисовый лист и придавали ему форму, напоминающую современную сигару. Последующие путешественники выяснили, что курение табака в трубках широко распространено по всей Америке и лишь в некоторых частях восточного побережья Южной Америки заменяется жеванием табака.

В 1585г. высадившаяся в Испании и Португалии партия солдат продемонстрировала европейцам диковинное зрелище – людей, пускающих дым изо рта и носа. Это произвело ошеломляющее впечатление и вызвало разную реакцию. В Германии выражение Гёте «образованный человек не курит» быстро было опровергнуто повседневной жизнью. Английский король Джеймс в 1604 г. сочинил свою «контропозицию» табаку, в которой охарактеризовал курение как обычай, отвратительный для глаза, ненавистный для носа, вредный для гру-

ди, опасный для лёгких, а в чёрном дыме он увидел ближайшее сходство с дымом преисподней ([http://www.ikt.oblclit.ru/239 /chernyavskaya/p3aa1.html](http://www.ikt.oblclit.ru/239/chernyavskaya/p3aa1.html)).

После ядерной войны, голода и чумы самая большая опасность для здоровья людей – это курение, – так определяет вредную привычку человечества в своём сообщении Комитету экспертов ВОЗ К. Балл (1985), один из известных исследователей этой проблемы. Многолетние исследования, проведённые в Англии, свидетельствуют, что среди курящих почти половина умирают вследствие прямых и побочных эффектов курения. В России за 10 лет (1984–1994) число курильщиков увеличилось на 14 %. За период 1985–1990 гг. 42 % мужчин и 7% женщин в возрасте от 35 до 69 лет умерли от болезней, вызванных табакокурением. Смертность курильщиков от ИБС превышает таковую у лиц, никогда не куривших – соответственно $3,64 \pm 0,66$ и $1,18 \pm 0,59$ случая на 1000 человеко-лет; $p < 0,01$; относительный риск 3,1 [40]. Причём показатели заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности увеличиваются по типу соотношения доза-действие (по мере увеличения количества выкуренных сигарет): у курящих 1-2 пачки сигарет в день смерть от атеросклероза регистрируется почти в 2 раза чаще, чем у некурящих; особенно важен этот фактор для развития атеросклероза венечных артерий и связанной с ним ишемической болезни сердца. Смертность от ИБС среди мужчин моложе 45 лет, ежедневно выкуривающих больше 25 сигарет, в 15 раз выше, чем среди некурящих мужчин того же возраста [41]. В группе мужчин 40–49 лет, которые выкуривают в среднем от 20 до 39 сигарет в день, относительный риск смерти от ИБС составляет 3,76, а у выкуривающих ежедневно 40 сигарет и более он достигает 5,51. В группе женщин 50–59 лет относительный риск колеблется от 2,68 в подгруппе выкуривающих в среднем 20-39 сигарет в день и более. Установлена и чёткая связь зависимости как смертности от ИБС, так и общей смертности от образования, причём связь является обратной: с повышением уровня образования смертность снижается [40].

В 1964–1965 гг. в США был опубликован отчёт генерального хирурга Уоррена «Курение и здоровье», в котором резюмировались все имевшиеся к тому времени сведения о связи между курением и здоровьем. Абсолютно непреложным выводом этой большой работы явилось заключение о том, что курение является фактором, способствующим возникновению ИБС, рака различной локализации, хронических заболеваний лёгких и ряда других болезней. Основная рекомендация в итоге проведённого анализа – необходимо отказаться от курения, чтобы укрепить здоровье, избежать заболеваний (*отмечу, отчёт актуален и сегодня!*).

Отчёт генерального хирурга существенно повлиял на американскую публику: если в 1963 г. в США потребление табака составляло 217 пачек на человека (по данным статистики, это были самые высокие цифры), то с 1964 г. началось уменьшение потребления сигарет, сокращение числа курящих. Этот процесс продолжается и в настоящее время. В 1990 г. в США потребление сигарет на каждого взрослого жителя старше 18 лет снизилось до 20 пачек в год. Но не дремлют производители сигарет: в США срочно ищут выход из положения и находят: продают больше за границу – например, в 1989 г. за рубеж было отправлено табачных изделий на 17 % больше, чем в 1988 г. На сигаретных пачках из США, в частности, экспортируемых в Россию, нередко есть пометка о занижении их продажи в США, поскольку они содержат бóльшее, чем допустимо для продажи у себя дома, количество вредных веществ.

Во Франции в 1953 г. курили 77 % мужчин, в 1986 г. – 46 %. В 1977 г. среди молодых людей курили чуть меньше половины, а в 1986 г. – 35 %. Однако наметилась такая тенденция: курильщиков становится меньше, но те, кто курит, стали курить больше, а это уже прямо влияет на число смертельных случаев («доза–действие»). Если в 1966 г. от заболевания, вызванного курением (как прямой причины), умерло 10 тыс. человек, то в 1986 г. погибло уже 20 тыс., а в 1990 г. их число приблизилось к 30 тыс.

Механизм этого фатального действия до сих пор неясен. Однако установлено, что у курильщиков обнаруживается более высокий уровень триглицеридов ($1,04 \pm 0,12$ по сравнению с $0,80 \pm 0,05$ ммоль/л у некурящих; $p < 0,07$), который основывается исключительно на более высоком содержании триглицеридов во фракции липидов-липопротеинов очень низкой плотности. Собственный уровень ХС очень низкой плотности («плохого») также значительно повышен ($0,45 \pm 0,06$ против $0,23 \pm 0,04$ ммоль/л у некурящих; $p < 0,05$), а уровень ХС высокой плотности («хорошего») существенно снижен ($1,16 \pm 0,05$ по сравнению с $1,41 \pm 0,08$ ммоль/л у некурящих; $p < 0,001$). Коэффициент общего ХС у курящих много выше, чем у некурящих ($4,03 \pm 0,28$ по сравнению с $3,08 \pm 0,15$; $p < 0,005$) [42]. (Не в этой ли заметной дислипидемии с повышенной атерогенностью скрывается последующий механизм фатального действия?)*.

Анализ, проведённый по заданию Фонда исследований крови [43], показал, что у курящих и в возрастной группе от 8 до 19 лет по сравнению с некурящими того же возраста гораздо выше уровень триглицеридов (+ 11,8 %), холестерина ЛПОНП (+ 12,4 %) и холестерина ЛПНП (+ 4,1 %), а также значительно ниже уровень альфа-монопотеинхолестерина (- 8,5 %) и общий уровень ХС (- 3,7 %) в сыворотке крови. Такие показатели связывают с развитием атеросклероза (прежде всего в венечных сосудах) и потому наибольший вред курение наносит сердечно-сосудистой системе (рис. 17), дыхательной (рис. 18) и, наконец, является фактором, провоцирующим появление раковых опухолей.

* О роли и значимости липидов см. соответствующий раздел.

Стенокардия, инфаркт миокарда.

Сердце курящего человека делает за сутки 12-15 тысяч сокращений, больше, чем сердце некурящего. Сердечная мышца изнашивается



Закупоренные коронарные артерии

Рис. 17. Курение и сердце

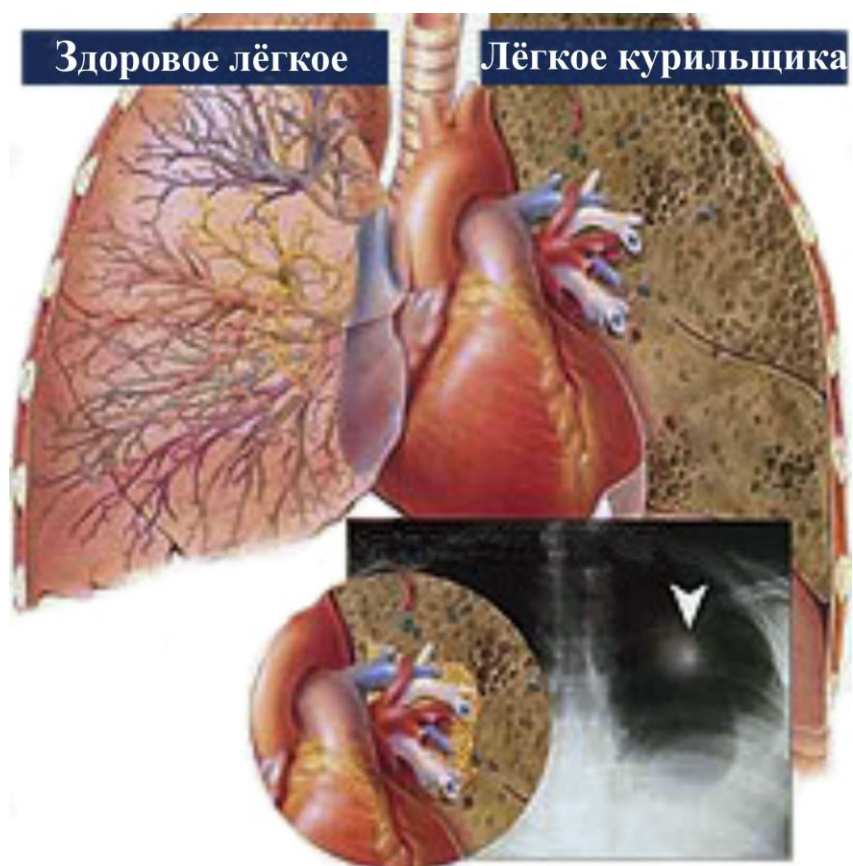


Рис. 18. Поражение лёгких при курении

В то же время хорошо известно, что масса тела курильщиков в среднем на 2-3 кг ниже, чем у некурящих того же возраста и пола. Среди причин упоминаются усиление липолиза (посредством повышения активности симпатической нервной системы), угнетение продукции инсулина и активности липопротеиновой липазы, подавление аппетита и др. Казалось бы, это весьма благоприятный факт, так часто используемый курильщиками в защиту своей привычки. Однако в последние годы выявились два существенных обстоятельства. Первое – снижение массы тела под влиянием курения – важный фактор, «затеняющий» истинную природу связи между весом тела и уровнем смертности в популяции. Второе – снижение массы тела сочетается у курильщиков с возрастанием величины отношения «окружность талии – окружность бёдер» (главным образом за счёт увеличения первого показателя). То есть, наряду с общим снижением массы тела, у курящих отмечается перераспределение жировых отложений – преимущественное накопление жира в верхней части туловища. Существенно, что именно данный тип жировотложения характеризуется выраженными эндокринно-обменными нарушениями, гораздо реже наблюдаемыми у людей с отложением жира на бёдрах. Именно изменение соотношения объёма талии и объёма бёдер относится к фактору риска ИБС, изменений сосудистой стенки: увеличение соотношения объёма талии и объёма бёдер в 0,07 единицы приводит к утолщению стенки сонной артерии на 0,02 мм у женщин и соответственно на 0,03 мм у мужчин [44].

Никотин способен вызывать спазм коронарных артерий, нарушать микроциркуляцию сосудистой стенки, приводя её к ишемии. Никотин способствует снижению антиатерогенных ЛПВП и фибринолитической активности; повышению уровня ЛПНП, процессов пе-

реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ)*, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию в коронарных артериях; может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и формирование атеросклеротических бляшек на ранних этапах заболевания (у курильщиков первые проявления атеросклероза возникают раньше, чем у некурящих) и их разрыв.

Установлено, что если после еды выкуриваются 1–2 сигареты, то в крови курильщика более значительно и на более продолжительный срок повышается содержание холестерина (ХС) и атерогенных ЛПНП. Между ИБС и курением имеется сильная зависимость доза-реакция. Так, риск инфаркта миокарда (ИМ) прямо пропорционален количеству выкуриваемых в день сигарет. В целом риск кардиальной смерти у курящих в 2–4 раза выше, чем у некурящих.

В России неуклонно растёт смертность от курения среди женщин. Особенно большую опасность в отношении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний представляет курение сигарет для молодых женщин, если к тому же они длительное время применяют пероральные противозачаточные средства, содержащие эстрогены: ИБС встречается у них в 10 раз чаще, чем у некурящих женщин, которые никогда не пользовались пероральными

* Реакции перекисного окисления липидов усиливаются при длительном табакокурении. В связи с этим необходимо помнить, что со значительного усиления перекисного окисления липидов начинается инфаркт миокарда. Усиление ПОЛ в зоне ишемии и формирующегося инфаркта вызывается комплексом явлений. Во-первых, по краю области ИМ образуется зона, куда продолжают поступать кровь и кислород, но клетки не способны использовать его для своего дыхания из-за снижения активности необходимых для этого ферментов. Во-вторых, в краевую зону инфаркта проникают нейтрофилы. Они усиленно продуцируют активные формы кислорода, легко вступающие в химические реакции и являющиеся мощным стимулятором ПОЛ. Возникающее при этом повреждение клеточных мембран затрагивает многие ткани и органы и может привести к изменению как функции некоторых желез внутренней секреции, так и процесса передачи гормонального сигнала в клетку и гормональной рецепции.

противозачаточными средствами [45]. У курящих женщин менопауза наступает в среднем на 1–2 года раньше, что также является дополнительным риском развития ИБС. Крайне отрицательно влияет курение и на развитие плода: имеется количественная связь между интенсивностью курения и его угнетающим воздействием на внутриутробное развитие плода и массу тела при рождении. Это один из ФР развития ИБС. Чем интенсивнее курение, тем хуже развивается плод и меньше его масса тела при рождении, что, как известно, связано с последующей смертностью. По данным J. Nora [45], в пупочных артериях новорождённых, матери которых курят, обнаруживаются изменения интимы, которые могут служить косвенным указанием на изменения в других артериях ребенка и, возможно, представляют собой очаги, где в дальнейшем появятся атеросклеротические поражения – ранние, преждевременные атеросклеротические поражения, несомненно способствующие возникновению ИБС, а значит, и острых её форм. У меня нет пока доказательств, но думаю, что значительное «омоложение» инфаркта миокарда (в нашей клинике лечились ещё совсем молодые люди в возрасте 24, 26, 32, 36 лет), возможно, связано с теми изменениями сосудов, которые «подарили» им ещё во внутриутробном периоде их курящие мамы. Эти пациенты выжили, но ведь дамоклов меч всё время над ними – эти люди навсегда остаются с диагнозом «ИБС: постинфарктный кардиосклероз». Статистика курения по возрастам в РФ представлена на рис. 19.



Рис. 19. Курение по возрастам в России

(http://www.tadviser.ru/index.php/Файл:Курение_в_России_2006-2011.JPG)

В нашем исследовании среди 196 мужчин, больных острым инфарктом миокарда, курильщиков оказалось 134 (68,3 %), при этом выявлен особенно высокий процент курильщиков в возрастных группах до 44 лет и в группе 45–59 лет (соответственно 87,8 % и 83,7 %). Примечательно, что длительно (более 20 лет) и интенсивно (20 и более сигарет в день) курили 93,7 % всех курильщиков [46].

При анализе результатов коронарографии нескольких тысяч больных с болевым синдромом в грудной клетке R. Vliestra и соавт. [47] обнаружили положительную корреляционную связь между курением сигарет и наличием атеросклеротических поражений коронарных артерий. По данным W. Weintraub и соавт. [48], риск развития атеросклеротических поражений коронарных артерий зависит от

общего количества сигарет, выкуренных больным в течение всей его жизни. В то же время J. Barboriak и соавт. [49] установили тесную положительную корреляцию между распространённостью стенозирующих поражений коронарных артерий и средним числом ежедневно выкуриваемых сигарет.

Что же всё-таки определяет влияние курения на развитие ИБС? К сожалению, механизмы действия курения сигарет, увеличивающие риск возникновения ИБС, до конца не выяснены. Отметим, что прежде всего имеет значение способ курения (сигареты, сигары, трубка). При курении сигар и трубки обычно не «затягиваются» и, следовательно, вдыхают меньше вредных веществ, которых в табачном дыме содержится до 4000 (данные английских исследователей, 1976, 1982). Наиболее изученными из них (рис. 20) являются ядовитые газы – угарный, сернистый, окись и двуокись азота; кислоты – синильная, цианистая, масляная, уксусная и муравьиная; кроме того, аммиак, мышьяк, ртуть, свинец, висмут, радиоактивный кобальт и полоний 210 (последний имеет и весьма опасные альфа-частицы); различные вредные смолы, особо опасные 40 канцерогенов (в том числе бензпирен); 12 коканцерогенов, усиливающих ракообразующее действие канцерогенов, а также алкалоиды, среди которых главный яд – никотин. 25% этих веществ сгорает в процессе курения, столько же сразу втягивает в себя курильщик («затягивающийся»), и 50 % уходят в воздух, которым дышит тот, кто курит, и тот, кто находится рядом. Ежегодно на планете умирает от «табачных» болезней 5,4 млн человек (каждые 6 секунд табак уносит одну жизнь), к 2030 г. количество смертей вследствие курения увеличится до 10 млн человек в год (<http://ne-kurim.ru/articles/stat/>).



Рис. 20. Вредные вещества курения

(<http://www.shop-natr.ru/blog/Дыхательная+система+/vitkur>)

Не вызывает сомнений, что у хронических курильщиков часто наблюдается полицитемия, повышены содержание гемоглобина и гематокрит. Это, естественно, отражается на реологических свойствах крови и не может не быть причиной проявлений клинических форм ИБС. У курильщиков нередко обнаруживаются более высокие, чем у некурящих, уровни глюкозы и свободных жирных кислот в крови [50], которые также рассматриваются предикторами атеросклероза и ИБС. Выше приводились сведения, что курение сигарет сопровождается и значительными сдвигами в липидном составе крови. Набираю смелости привести доказательные эпидемиологические исследования [51-54], в которых было показано, что концентрация ЛПВП в плазме крови у курильщиков достоверно ниже, чем у некурящих; кроме того, у курильщиков обнаружены более высокие уровни ХС ЛПНП.

Приведённые данные свидетельствуют, что курение сигарет вызывает сдвиги в липидном составе крови, которые рассматриваются как атерогенные; это воздействие курения в основном объясняется эффектом никотина. Однако противоречий в объяснении механизма воздействия курения на организм человека много, и поэтому требуется дальнейшее изучение проблемы.

Другой возможный атерогенный эффект курения сигарет – влияние на функциональную активность тромбоцитов и состояние свёртывающей и фибринолитической систем крови. По данным вышеприведённых исследований, курение сигарет повышает агрегационную активность тромбоцитов и тем самым способствует образованию в кровеносном русле микроагрегатов, стимулирует высвобождение из тромбоцитов целого ряда биологически активных веществ (тромбоксана A_2 , серотонина, бета-тромбоглобулина). Согласно одной из сформулированных в последние годы концепций атерогенеза «как местной реакции на повторное повреждение эндотелия» [55, 56], ведущую роль в развитии атеросклеротических поражений артериального русла может играть образующийся избыток агрегатов тромбоцитов (тромбоксан A_2 является мощным вазоконстриктором, т.е., уменьшая просвет сосуда усиливает ишемию тканей) и последующее замедление их удаления из кровеносного русла, тем более, что это процесс аутокаталитический [57]. Предполагают, что из многочисленных биологически активных веществ, которые высвобождаются при активации тромбоцитов, особо важное значение в атерогенезе принадлежит тромбоцитарному фактору роста (ТФР) (platelet derived growth factor), который обладает способностью стимулировать миграцию гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки, захват липопротеинов, внутриклеточный синтез ХС и процессы его этерификации. В этих условиях эндотелиальная клетка становится неспособной синтезировать простаглицлин (J_2) в количествах, необходимых для подавления индуцированной тромбоцитной агрегации тромбоцитов и защиты самих эндотелиальных клеток от прилипания тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов и прилипание

их к поверхности эндотелиальных клеток сопровождается высвобождением из тромбоцитов ряда биологически активных веществ (тромбоксана А₂, тромбоцитарного фактора роста, тромбоцитарного фактора 4, бета-тромбоглобулина и др.), которые могут вызвать значительные изменения в структуре и функции артериальной стенки. Следовательно, вызывая повторную активацию тромбоцитов и высвобождение биологически активных веществ с потенциально тромbogenными и атерогенными свойствами, курение сигарет может ускорять возникновение и прогрессирование атеросклероза.

Помимо прямого воздействия на активность тромбоцитов, курение сигарет может способствовать образованию тромбов в сосудистом русле, снижая фибринолитическую активность крови [58, 59] и подавляя синтез и (или) высвобождение в кровотоки простациклина, который служит естественным ингибитором агрегации тромбоцитов [60, 61]. Косвенным образом курение может повышать риск тромбообразования, усиливая активность симпатико-адреналовой системы. Как известно, никотин, содержащийся в сигаретном дыме, является сильным стимулятором симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников: усиливает высвобождение в кровотоки катехоламинов (доказано исследованием тепловизором верхних конечностей, они бледнеют из-за спазма сосудов – описано как «симптом перчаток»), которые наряду с гемодинамическими сдвигами способны активировать тромбоциты и свёртывающую систему крови. Обнаружено также, что в табачном дыме в больших или меньших количествах содержатся вещества, которые могут активировать фактор XII свёртывающей системы крови, обладают аллергенными, митогенными и токсическими свойствами, могут оказывать прямое или косвенное воздействие на процессы атерогенеза [50, 56].

Курение сигарет ухудшает прогноз при всех клинических формах ИБС. У больных ИБС со стабильной стенокардией курение увеличивает опасность возникновения острого ИМ, предрасполагает к развитию нарушений сердечного ритма, в том числе фатальной фибрилляции желудочков [62, 63]. По данным R.Mulcahy [63], курение

сигарет способствует развитию нестабильной стенокардии у больных ИБС, причём у курильщиков ведущим патогенетическим фактором нестабильной стенокардии является, по-видимому, не тяжесть и распространённость коронарного атеросклероза, а спазм коронарных артерий. Имеется и другая опасность. Исследование американских учёных показало [64], что боли в сердце, которые могли бы сигнализировать об инфаркте, часто не воспринимаются курильщиками. Соответственно они не принимают мер и не получают своевременного лечения, что вызывает более тяжёлые последствия при развившемся ИМ (уходит время оказания помощи). Курение сигарет не только предрасполагает к возникновению острого ИМ у больных ИБС [65], но и отягощает его течение. Отмечено, что постинфарктная стенокардия среди курильщиков встречается в 1,23 раза чаще, чем среди больных, которые после перенесённого ИМ прекратили курить [63]; показатель относительного риска возникновения повторного ИМ составляет 1,70 (по сравнению с некурящими), смерти от ИБС – 1,25 и внезапной сердечной смерти – 1,33. Справедливости ради следует указать, что для больных ИБС, которые не могут полностью отказаться от курения сигарет, переход на курение трубки может быть менее опасным в отношении риска смерти, чем продолжение курения сигарет.

Результаты сравнительных исследований, касающиеся прогноза ИБС у больных, которые перенесли ИМ, служат наиболее убедительным доказательством пагубного влияния курения сигарет на течение и исход заболевания. Доказано, что прекращение курения сигарет после ИМ значительно увеличивает работоспособность больных и улучшает прогноз [66, 67]. Так, в зависимости от сроков наблюдения (от 2 до 15 лет) относительный риск смерти от ИБС снижается в 1,8–2,3 раза в группе больных, прекративших курить после первого ИМ, – по сравнению с больными, которые продолжают курить. Прекращение курения у больных ИБС приводит также к снижению общей смертности, частоты повторных нефатальных ИМ, а также к значительному увеличению продолжительности жизни. Снижение риска

возникновения ИБС или смерти от ИБС у лиц, прекративших курение, может служить доказательством того, что эта связь носит причинный характер, хотя, повторяюсь, вопрос о механизмах действия сигаретного дыма на сердечно-сосудистую систему требует дальнейшего изучения. Отказ от курения сигарет, безусловно, полезен с точки зрения как первичной, так и вторичной профилактики ИБС, и борьба с курением должна стать первоочередной задачей врачей.

Ещё одним доводом в пользу отказа от курения могут быть результаты исследований, опубликованные в «Журнале Американской медицинской ассоциации» (1996): У людей, выкуривающих одну или несколько пачек сигарет в день (напомню: американцы курят более безвредные сигареты, чем мы, а экспортируемая в нашу страну табачная продукция более ядовита), в два с лишним раза повышается вероятность дегенерации жёлтого пятна – наиболее распространённой причины слепоты после 65 лет. Как правило, этот недуг не поддаётся лечению. При прогрессирующей дегенерации жёлтого пятна происходит разрушение центральной части поля зрения и образуется концентрическая область слепоты, которая постепенно растёт. Эту болезнь вызывает повреждение жёлтого пятна в центре сетчатки в результате разрушения прослойки между сетчаткой и питающими её кровеносными сосудами. Курение способно ускорить этот процесс, увеличивая содержание вредных химических соединений и сокращая приток крови и кислорода к глазам.

Совет врача больному прекратить курение может иметь решающее значение. По данным всё тех же американских исследований, через год после совета врача не курят 3–13 % пациентов, однако эти цифры могут значительно возрасти при большей настойчивости врача, его предупреждении о высоком риске развития атеросклероза и ИБС, констатации симптомов ИБС или развития ИМ. Не припомню случая, чтобы больной в острой фазе ИМ попросил закурить. Однако по мере того, как отдаляются грозные признаки болезни, возвращаются силы, некоторые из пациентов вновь тянутся к сигаретам. Да, действительно, некоторым трудно бросить курить. В таких случаях

помимо убеждения могут помочь жевательные резинки и пластыри с никотином. Есть и специальные антеникотинные капли. Последнее время используются и возможности иглорефлексотерапии, курсы которой повторяют при появлении желания курить. И, конечно же, не должен курить сам врач. Сохраняйте своё здоровье (рис. 21).

Здоровье - это главное достояние человека и им надо дорожить. Делайте всё, чтобы сохранить здоровье: занимайтесь спортом, правильно питайтесь, соблюдайте режим дня. Не курите, не употребляйте алкоголь, наркотики.



Рис. 21. Цените принципы здорового образа жизни

Вот несколько выдержек (в помощь врачу), свидетельствующих о пользе организму при отказе от курения:

Через 20–30 минут после того, как была выкурена последняя сигарета, артериальное давление снижается, а вместе с ним нормализуется пульс, улучшается кровообращение. Уже через восемь часов ваши лёгкие начинают очищаться от негативных последствий курения. Из организма выводится углекислый газ, что дает лёгким возможность избавляться от слизи по мере повышения показателей кислорода.

Через 48 часов у бывшего курильщика улучшаются чувства обоняния и осязания. **72 часа спустя** преимущества для здоровья становятся ещё более очевидными, так как бронхиолы в лёгких начинают расслабляться, что облегчает дыхание. Если вы сможете держать себя в руках и не курить в течение нескольких месяцев, это положительно повлияет на кровообращение и функции лёгких – они будут ещё более эффективно очищаться от слизи.

Через девять месяцев вы отметите, что стали реже болеть инфекционными заболеваниями, а происходит это за счёт улучшения работы лёгких. Ближе к году после отречения от зависимости почувствуете прилив энергии, плюс к этому моменту риск болезней сердца снизится уже наполовину.

Через пять лет опасность возникновения инсульта у бывшего курильщика не будет превышать аналогичной опасности у некурящих. Наполовину снизится риск рака полости рта и пищевода, а также опухолей шейки матки.

Через 10 лет после отказа от курения риск рака лёгких по сравнению с действующими курильщиками снижается наполовину.

Наконец, **через 15 лет** после отказа от курения риск болезней сердца также соответствует аналогичному показателю у некурящих. В этот же период падает и опасность преждевременной смерти.

2.1.3.2. Липиды и их роль в развитии поражения сердечно-сосудистой системы

Основными липидами плазмы крови человека являются триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ), эфиры холестерина (ЭХС) и жирные кислоты. Первые три соединения представляют собой эфиры длинноцепочечных жирных кислот и в качестве *липидного* компонента входят все вместе в состав *липопротеинов* (ЛП) (схематично ЛП представлен на рис. 22).

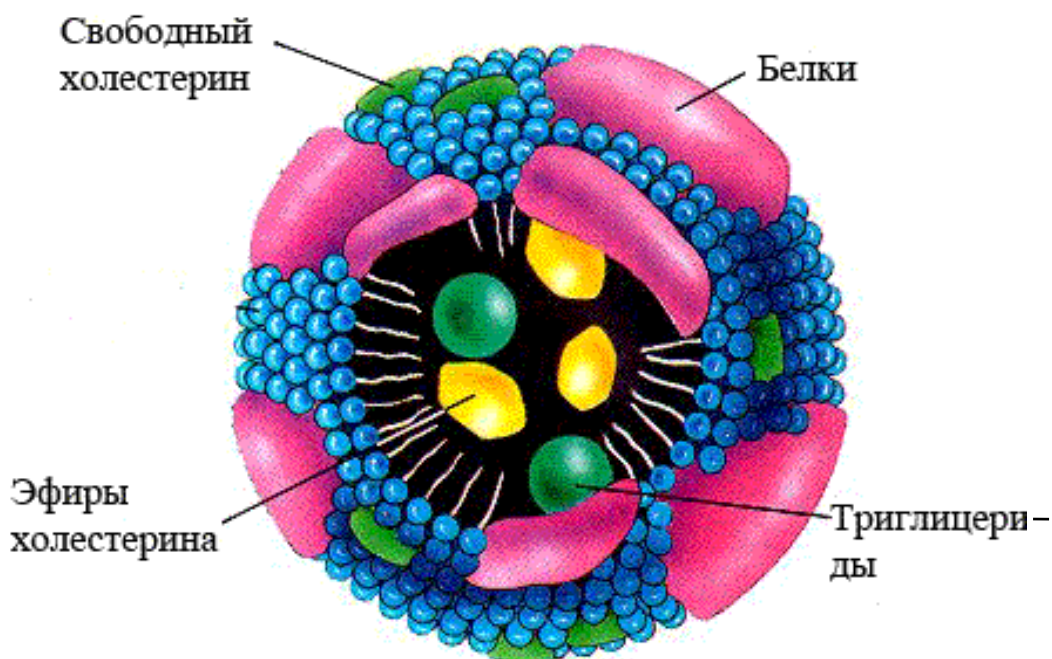


Рис. 22. Схема липопротеина – сферической частицы

Липопротеины (ЛП) или липопротеиды – оба названия равноценны [греч. *lipos* – жир, *protos* – первый и лат. *-in(e)* – суффикс, обозначающий «подобный»] – высокомолекулярные водорастворимые комплексы липидов с белками (аполипопротеинами), входящие в состав различных морфологических компонентов клеток (в частности, мембран); выполняют функцию транспорта липидов в организме и ряд других функций. ЛП подразделяют на свободные, или растворимые в воде (ЛП плазмы крови, молока, желтка яиц и др.), и нерастворимые в воде структурные (ЛП мембраны клеток, миелиновой оболочки нервных волокон, хлоропластов растений).

Липопротеины – сферические частицы, в которых можно выделить гидрофобную сердцевину, состоящую из триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХС), и амфифильную оболочку, в составе которой – фосфолипиды, гликолипиды и белки. Белки оболочки – апо-белки. Холестерин (ХС) обычно занимает промежуточное положение между оболочкой и сердцевиной. Компоненты частицы связаны слабыми типами связей и находятся в состоянии постоянной диффузии –

способны перемещаться относительно друг друга. Основная роль липопротеинов – транспорт липидов, поэтому обнаружить их можно в биологических жидкостях. Липиды плазмы крови можно разделить на группы, так как они отличаются друг от друга по соотношению компонентов. У разных липопротеинов наблюдается различное соотношение липидов и белка в составе частицы, поэтому различна и их плотность (рис. 23). По физико-химическим свойствам липопротеины делят на четыре класса (таблица 2): хиломикроны, ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП высокой плотности (ЛПВП). Но существуют ещё ЛП промежуточной плотности (короткоживущие, в крови здоровых людей не обнаруживаются), ЛП мембран клеток, миелиновой оболочки нервов и др.

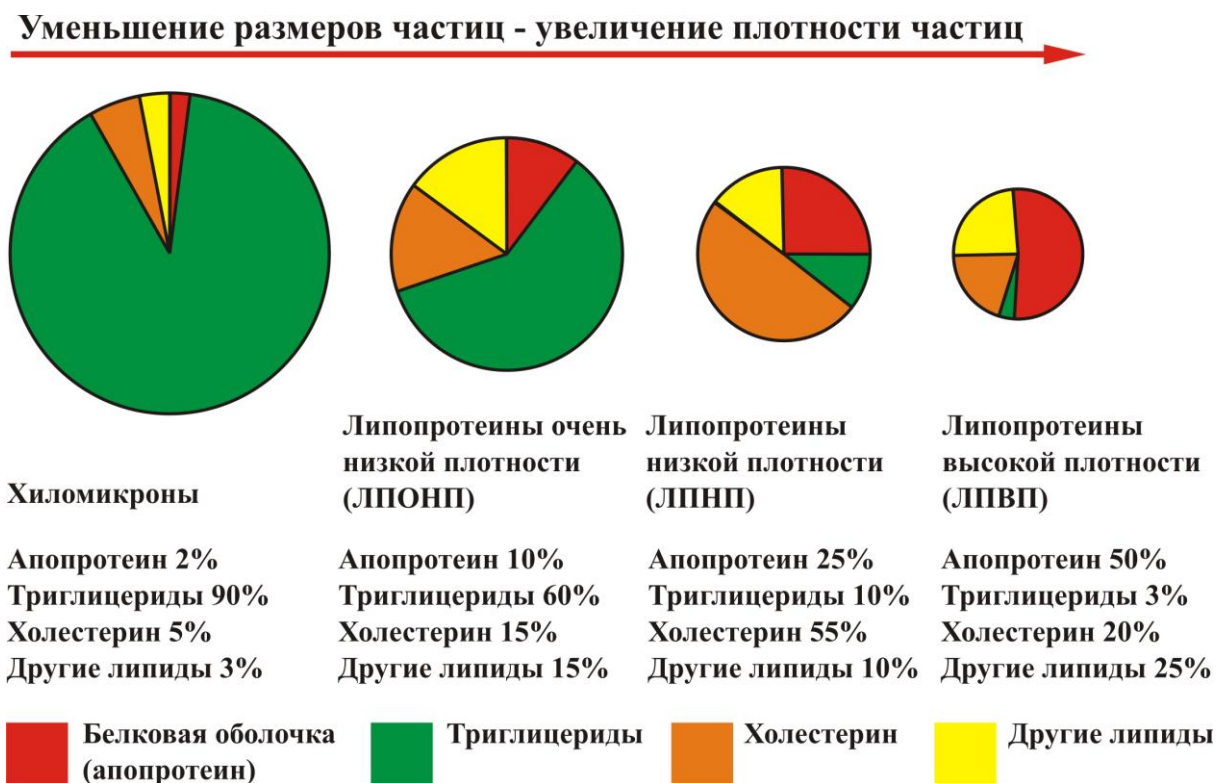


Рис. 23. Условные размеры (слева-направо, уменьшение) частиц циркулирующих липопротеинов и увеличение их плотности (ЛП различаются по участию в атерогенезе – т.е. по степени причастности к возникновению атеросклероза и это, в определённой мере, зависит от размера их частиц)

Показатели, характеризующие некоторые физико-химические свойства липопротеинов плазмы крови человека

Показатель	Хиломик- роны	Липопротейны очень низкой плотности	Липопротейны низ- кой плотно- сти	Липопротейны высо- кой плотно- сти
Плотность (г/л)	930	970	1035	1130
Молекуляр- ная масса (дальтоны)	500 млн	20 млн	2,5 млн	0,25 млн
Диаметр частиц (нм)	более 120	30-100	21-25	7-15

Одним из характерных свойств ЛП является их гетерогенность. В связи с этим следует отметить, что в настоящее время единая классификация ЛП отсутствует. В основу существующих классификаций легли такие свойства ЛП как: их плавучая плотность при ультрацентрифугировании, электрический заряд частиц и состав белковых компонентов, так называемых апопротеинов, или, правильнее, аполипопротеинов (апо ЛП) [68].

По классификации, основанной на разделении ЛП методами ультрацентрифугирования в градиентах плотности солевых растворов, выделяют: хиломикроны (ХМ) с плотностью менее 0,950 г/мл, ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) с плотностью 0,950–1,006 г/мл, ЛП низкой плотности (ЛПНП) с плотностью 1,006–1,063 г/мл и ЛП высокой плотности (ЛПВП) с плотностью 1,063–1,210 г/мл [68].

Согласно другой классификации, основанной на разделении ЛП методами электрофореза, выделяют ХМ, пре-бета-ЛП (ЛПОНП), бета-ЛП (ЛПНП) и альфа-ЛП (ЛПВП). ЛП указаны в порядке повышения электрофоретической подвижности в полиакриламидном геле, в котором разделение происходит не только по заряду,

но и по размеру частиц (определяют их причастность к возникновению атеросклероза). Характер разделения ЛП при электрофорезе на бумаге, агарозе или ацетатцеллюлозе несколько иной [68].

Как видно из таблицы 2, циркулирующие липопротеины/липопротеиды (названия идентичны) имеют различную величину и плотность, которая определяется различным соотношением в них белков и липидов (рис. 23). Хиломикроны и небольшая часть липопротеинов низкой и очень низкой плотности образуются в клетках эпителия слизистой оболочки тонкой кишки; липопротеины очень низкой плотности и липопротеины высокой плотности синтезируются главным образом в печени; липопротеины низкой плотности образуются в крови в результате действия фермента липопротеинлипазы на липопротеины очень низкой плотности. Период полужизни хиломикронов меньше 1 ч, липопротеинов очень низкой плотности – 2–4 ч, липопротеинов низкой плотности – 2–4 суток, липопротеинов высокой плотности – 5 суток.

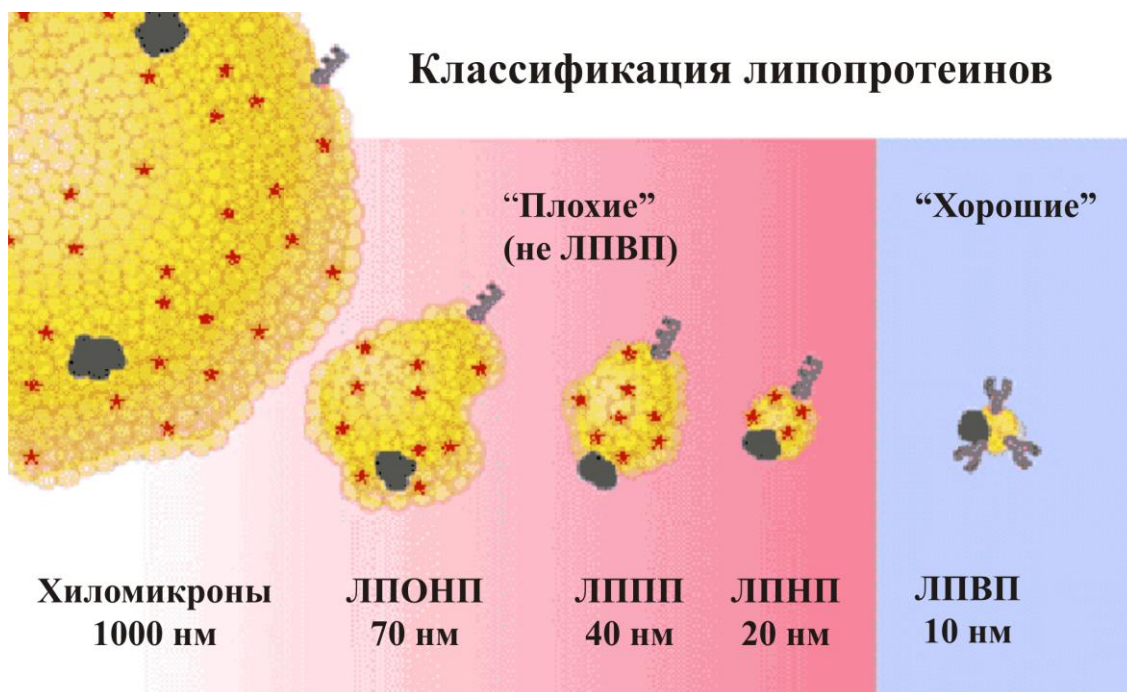


Рис. 24. Современная классификация липопротеинов, включающая и ЛППП. Представлены и размеры

В последнее время (рис. 24) в зависимости от плотности выделяют 5 классов липопротеинов: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

1. ХМ – наиболее крупные частицы. Образуются в энтероцитах тонкой кишки [**энтероциты** (enterocyte) – виды клеток эпителия тонкой кишки. Их другое название – абсорбирующие, **всасывающие клетки** (absorptive cells)]. Содержат преимущественно экзогенные (пищевые) триглицериды, небольшое количество холестерина и апо-48 (основной апопротеин, осуществляющий транспорт экзогенных липидов/жиров из кишки в кровь), а также апоЕ, апоС.
2. ЛПОНП состоят преимущественно из триглицеридов и холестерина (содержат 10–15 % циркулирующего холестерина), содержат апоЕ, апоС и апоВ-100. Осуществляют транспорт липидов, которые синтезируются в печени.
3. ЛППП образуются из ЛПОНП, состоят примерно из равного количества холестерина (преимущественно эфиров) и триглицеридов, а также апоВ-100 и апоЕ.
4. ЛПНП состоят преимущественно из эфиров холестерина и апоВ-100. Переносят около 70 % циркулирующего холестерина. Отмечается наиболее выраженная корреляция с атеросклерозом. Ещё большей атерогенностью обладают модифицированные ЛПНП – окисленные, ацетилированные, а также липопротеин-а (образующийся при приёме богатой холестерином пищи), и комплексы ЛПНП с иммуноглобулинами, образующимися при гиперлипидемии.
5. ЛПВП – самые мелкие частицы, содержат 20-25% циркулирующего холестерина в виде его эфиров с ненасыщенными жирными кислотами, фосфолипиды и апоА (ключевой апопротеин ЛПВП), апоС и апоЕ (наибольшее значение имеют апоА-1, апоС-2, апоЕ, апоВ- 48, апоВ-100). Осуществляют «откачку» из-

лишков холестерина из клеток в виде эфиров и передачу его на ЛППП. Кроме того, в печёночных клетках ЛПВП стимулируют выведение холестерина в виде желчных кислот.

Лipoproteины имеют мицеллярное строение. Мицеллы, по-видимому, состоят из ядра, образованного гидрофобными компонентами липидов, и наружного слоя, состоящего из белка и полярных групп фосфолипидов (рис. 25).

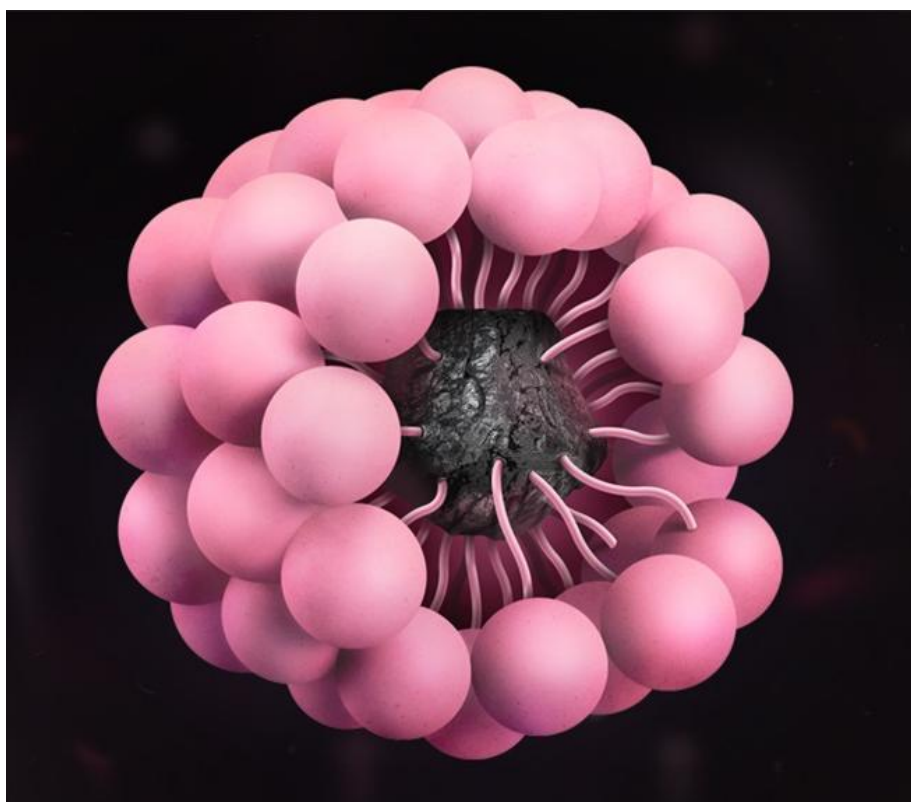


Рис. 25. Мицелла. Сферы соответствуют гидрофильным «головкам», а связи – гидрофобным компонентам фосфолипидов

Функции липопротеинов в организме разнообразны, например, различаются по участию в атерогенезе – то есть по степени причастности к возникновению атеросклероза, и это в определённой мере зависит от размера частиц: хиломикроны осуществляют транспорт жиров пищи, липопротеины очень низкой плотности переносят к месту утилизации триглицериды эндогенного происхождения, а липопротеины низкой плотности доставляют в клетки холестерин (транспор-

тируют примерно две трети общего холестерина плазмы крови, и именно они в наибольшей степени участвуют в процессах накопления ХС в клетках артериальной стенки) – т.е., иными словами, *ЛП низких плотностей имеют повышенные атерогенные свойства (речь идёт о модифицированных липопротеинах)**.

* Значение модифицированных липопротеинов в патогенезе атеросклероза.

В клинических, экспериментальных и морфологических исследованиях было неоднократно показано, что некоторые проатерогенные характеристики ЛПНП присущи в большей степени их химически модифицированным, в частности, окисленным формам. Окислительная модификация ЛПНП включает перекисное окисление липидов, образование конъюгированных диенов, модификацию АпоВ-100 и энзиматическое превращение фосфолипазой фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин [69].

Окисленные ЛПНП (ок-ЛПНП) стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК), пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелий с последующим превращением их в макрофаги; увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора и подавляя фибринолиз [70]. Исследования показали, что ок-ЛПНП подавляют синтез NO в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию, образование тромбксана А₂ и серотонина [71]. Выявлена зависимость экспрессии NO-синтазы от степени окисления ЛПНП [72]. Экспериментальные данные позволили предположить, что механизм ингибирования образования NO окисленными ЛПНП основан на транслокации эндотелиальной NO-синтазы из плазматической мембраны в другие субклеточные фракции. Существуют свидетельства, что проатерогенные эффекты ок-ЛПНП проявляются после проникновения нативных ЛПНП в стенку сосудов, где они подвергаются переокислению [73, 74]. В литературе [75] имеются данные, что ок-ЛПНП играют существенную роль в активации системного воспаления, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Проатерогенное действие ок-ЛПНП неоднократно подтверждено в клинических исследованиях. Показано, что уровень ок-ЛПНП в крови является независимым предиктором развития инфаркта миокарда (ИМ). Так, в исследовании с участием более трёх тысяч пациентов риск ИМ у лиц с повышенным уровнем ок-ЛПНП в крови был увеличен в среднем в 2 раза, а в верхнем квантиле их содержания риск развития ИМ был повышен почти в 6 раз [76]. Опубликованы данные о наличии высоко достоверной положительной корреляции между способностью к окислительной модификации ЛПНП больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, и выраженностью коронарного атеросклероза [77]. В более поздних работах японских авторов [78] продемонстрирована положительная корреляция уровня ок-ЛПНП с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных сосудов при остром коронарном синдроме (ОКС). Считается, что резкий подъём содержания ок-ЛПНП в крови при ОКС отражает нестабильность атеросклеротической бляшки и её деструкцию [79]. Тем не менее, в крови постоянно при-

Функции липопротеинов высокой плотности пока полностью не выяснены, однако многие [85-89] отмечают их антиатерогенные свойства.

Известно, что ЛПВП играют ведущую роль в удалении тканевого холестерина, т.к. обладают способностью забирать свободный холестерин из других ЛП и различных тканей, включая, по-видимому, и артериальную стенку. Этот холестерин впоследствии подвергается этерификации при участии фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) и снова направляется в кровяное русло через лимфатическую систему. Таким образом, общий поток холестерина внутрь сосудистой стенки и из неё определяется соотношением частиц ЛПНП и ЛПВП в межклеточной жидкости.

Гемодинамические факторы способствуют локализации атеросклероза в определённых местах (рис. 26, цит. из [90] и рис. 27), специфически влияя на приток и отток липопротеинов. [Одним из таких факторов может быть артериальная гипертензия, характеризующаяся (в генезе) изменением гемодинамики и развитием дисфункции эндотелия** (вследствии гидравлического удара потока крови по эндотелиальному слою в местах бифуркации, изгибов, сужений, ветв-

сутствуют минимально модифицированные ЛПНП (мм-ЛПНП). Их концентрация в норме составляет около 0,02 % от общего количества ЛПНП, но в условиях оксидативного стресса может возрасти до 5 % [80, 81].

Повреждающее действие мм-ЛПНП предупреждается за счёт быстрого захвата макрофагами и продукцией специфических антител (АТ). Однако в результате этого в стенке сосуда может развиваться локальная воспалительная реакция, способствующая дестабилизации атеросклеротической бляшки [81, 82]. А.Д. Денисенко [83] выделил наиболее значимые проатерогенные свойства ок-ЛПНП: 1) повышенный захват макрофагами, приводящий к их трансформации в пенные клетки, 2) хемотоксичность в отношении моноцитов, что способствует привлечению новых клеток моноцитарно-макрофагального ряда в зону атеросклеротического поражения, 3) прямая цитотоксичность в отношении клеток эндотелия, ингибирование эндотелий-зависимой релаксации артерий, 4) увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, активация тромбообразования и подавление фибринолиза, 5) индукция аутоиммунного ответа с образованием АТ к ок-ЛПНП (подробнее – в статье [84]).

** Повышенное давление травмирует сосудистую стенку, в ней начинает откладываться холестерин, что приводит к быстрому поражению сосудов атеросклерозом. Примером может быть болезнь/синдром Лериша.

лений артерий) и отложению здесь атероматозных бляшек]. Избирательность локализации атеросклеротической бляшки в определённых сосудистых областях (коронарные, подвздошные, бедренные, почечные артерии и аорта), вероятно, и объясняется особенностями кровотока в этих артериях. Возможно, имеют значение как скорость прохождения крови, так и характер потока крови. Последующее влияние атеросклероза на гемодинамику зависит от его морфологической стадии. В период липоидной инфильтрации гемодинамика грубо не страдает. При появлении фиброзных бляшек могут появляться спазмы поражённых сосудов и, соответственно, ишемия органов.

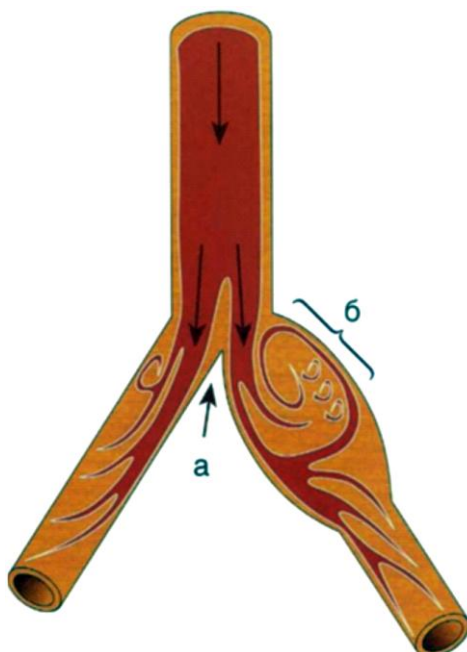


Рис. 26, схема. Распределение внутрисосудистого давления крови в участках бифуркации артерии, рассекающей поток крови на два русла: в зоне (а) сосудистая стенка испытывает наибольшее давление и создаётся максимальное напряжение сдвига; у противоположной стенки сосуда (б) создаётся завихрение потока, скорость движения крови снижается, напряжение сдвига минимальное

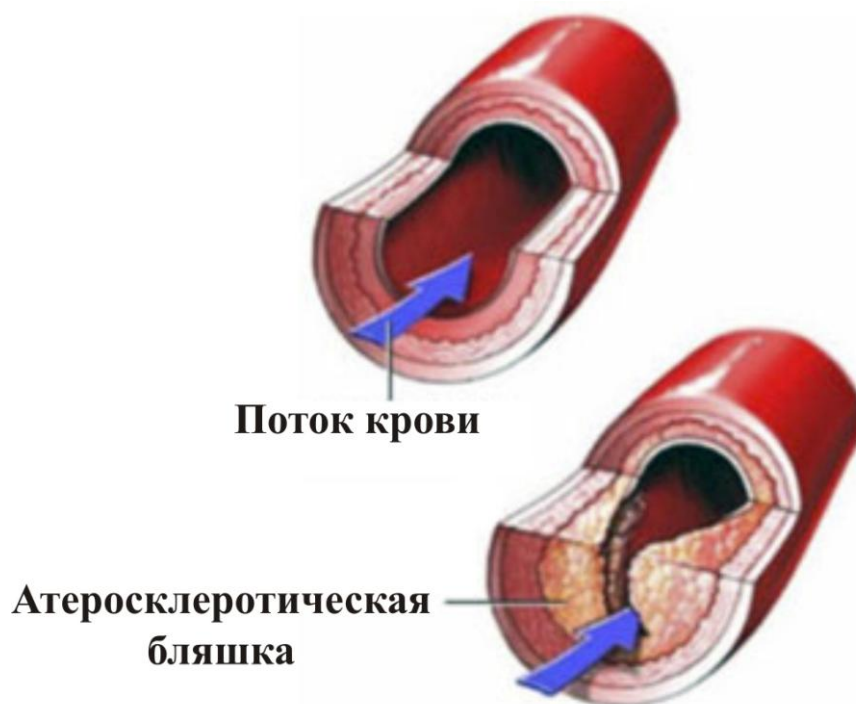


Рис. 27. Холестериновые отложения сужают сосудистый просвет и нарушают нормальное кровообращение. Части бляшек периодически отрываются и вместе с током крови начинают двигаться по кровеносной системе. Там, где просвет сосуда оказывается недостаточно большим, происходит внезапная закупорка. Кровь перестаёт поступать к тканям и органам, наступает их омертвление (некроз). Так формируются сердечные приступы (если закупорка произошла в кровеносном сосуде) или сухие диабетические гангрены (если закупоренными оказались сосуды конечностей)

2.1.3.2a. Дислипидемия

В настоящее время одно из звеньев патогенеза атеросклероза (рис. 28) объясняют нарушением обмена липидов, в значительной мере зависящего от наследственности, особенностей питания, образа жизни, профессиональной деятельности.



Рис. 28. Патогенез атеросклероза

Дислипидемия (по МКБ-10 код E78, что означает её принадлежность IV классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обменных процессов») – это врождённая или приобретённая патология обмена липидов/жиров, которая сопровождается нарушением синтеза, транспорта и выведения жиров из крови. Именно по этой причине, наблюдается повышенное их содержание в

циркулирующей крови. Жироподобные вещества участвуют в процессах формирования клеток и энергетического обмена. Кроме этого они отвечают за гормональный фон и состояние сосудистых стенок. Дислипидемия определяется только показателями лабораторных исследований («лабораторный диагноз»), и врачи не рассматривают её как самостоятельное заболевание, но всем хорошо известно, что это патологическое состояние лежит, например, в основе атеросклеротического поражения сосудов. При этом, даже только для предположения об атеросклерозе, самым приоритетным лабораторным анализом, на данные которого опирается врач, является так называемый «липидный профиль пациента» или липидограмма. Под липидограммой подразумевается определение концентраций общего уровня холестерина и различных его фракций - липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП); триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности пациента. Вычислить коэффициент атерогенности можно по формуле: $ИА = (ОХС/ЛПВП) - 1$, где: ИА – индекс атерогенности, ОХС – количество общего холестерина, ЛПВП – количество липопротеинов высокой плотности. В норме ИА не должен превышать 3,0. Если этот показатель значительно превышает норму, то это значит, что в организме происходит прогрессирование атеросклероза и развитие осложнений данного заболевания. Ю. Браунвальд (США) полагает, что гиперхолестеринемия является важным фактором атерогенеза примерно у 50 % пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, но необходимо принимать во внимание и другие известные факторы риска. Диагноз «дислипидемия» обычно устанавливается только при продолжительном повышении показателей холестериновых фракций в крови, несмотря на то, что данной патологией страдает значительная часть населения во всём мире. Назвать одну причину, которая вызывает это заболевание, невозможно. У взрослых дислипидемия развивается обычно в силу вторичных причин – частое переизбыток, злоупотребление жирной пищей, в большом количестве содержащей

трансжирные кислоты, холестерин и насыщенные жиры. Способствует развитию заболевания также малоподвижный образ жизни. Из других причин следует выделить злоупотребление алкоголем и ряд первичных заболеваний – сахарный диабет (наиболее часто дислипидемия прогрессирует на фоне сахарного диабета 2 типа), холестатические заболевания печени, хроническая почечная недостаточность и др. Развитие патологии также может быть спровоцировано приёмом некоторых медикаментов, таких, как высокоактивные противоретровирусные препараты, эстроген, прогестерон, тиазиды, ретиноиды, блокаторы и глюкокортикоиды. Диагноз «дислипидемия» ставится на основании измерений уровня сывороточных липидов: определяются уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП. Существует прямая связь между высокой концентрацией липидов низкой плотности (хиломикроны, липопротеины промежуточной плотности, липопротеины очень низкой плотности и липопротеины низкой плотности – для простоты последний называют «плохой холестерин», и он действительно самый вредный) и риском развития сердечно-сосудистых патологий. *Для получения максимально точных результатов исследования проводятся натоцак.*

Итак, в зависимости от механизма развития (не существует естественного разделения липидов на нормальные и ненормальные), причинами дислипидемии (собственных симптомов не имеет, но может распознаваться по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, включая, например, ИБС и облитерирующий атеросклероз сосудов конечностей) могут быть следующие факторы:

1. Первичная дислипидемия. Возникает в результате патологии генов (генетически детерминированная) одного или обоих родителей и передается наследственно – соответственно гетерозиготная и гомозиготная, и различают *моногенную* – возникает в результате передачи дефектного гена от одного или обоих родителей, страдающих данной патологией, и *полигенную* – развитие патологии обусловлено не толь-

ко передачей дефектного гена, но и негативным влиянием окружающей среды.

2. Вторичная дислипидемия (спровоцирована внешними факторами). Её причинами могут быть:

- эндокринные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет);
- обструктивные заболевания гепатобилиарной системы (например, желчнокаменная болезнь);
- длительный приём медикаментозных препаратов (мочегонные, иммунодепрессанты, бета-адреноблокаторы).

3. Алиментарная дислипидемия – возникает из-за нарушения сбалансированного питания, то есть избыточного употребления в пищу животных жиров. Под неправильным питанием подразумевается рацион с преобладанием животных жиров, а также углеводов. Не случайно процент лиц, страдающих от данного заболевания, гораздо выше в тех странах, где потребление так называемого «фаст-фуда» считается в порядке вещей.

Этот вид дислипидемии/заболевания может быть:

- транзиторным – возникает после употребления обильной и жирной пищи на следующие сутки (ещё не заболевание);
- постоянным – наблюдается у лиц, регулярно употребляющих жирную пищу (*по наиболее принятой версии развития атеросклероза этот вид способствует возникновению заболевания*).

Дислипидемию традиционно принято классифицировать по схеме Д. Фредриксона и соавт. (1967, серия из 5 статей) [91], однако впоследствии специалисты ВОЗ [92] переработали эту классификацию (таблица 3), добавив дополнительный фенотип: тип II разделили на подтипы IIa и IIb, как выяснилось, способствующие развитию атеросклероза – самостоятельной нозологической патологии, т.е. заболевания, имеющего свою этиологию, патогенез и достаточно чётко очерченную клиническую картину, которая зависит от стадии и преимущественной локализации атеросклеротического процесса.

Классификация гиперлипопротеинемий (ГЛП), принятая ВОЗ [92]

Тип ГЛП	ХС плазмы	ХС ЛПНП	ТГ плазмы	Нарушения ЛП обмена
I	повышены	понижены или нормальные	повышены	Избыток хиломикрон
II A	повышены или нормальные	повышены	нормальные	Избыток ЛПНП
II B	повышены	повышены	повышены	Избыток ЛПНП, ЛПОНП
III	повышены	понижены или нормальные	повышены	Избыток ремнантов, хиломикрон, ЛПНП
IV	повышены или нормальные	нормальные	повышены	Избыток ЛПОНП
V	повышены	нормальные	повышены	Избыток хиломикрон, ЛПОНП

При I типе (гиперхиломикронемия) наблюдается постоянное и высокое содержание в крови хиломикронов, резкое повышение концентрации ТГ и нормальное или слегка повышенное количество ХС. В основе этого типа лежит недостаточность фермента липопротеин-липазы, очевидно, наследственного генеза. Клинически уже в раннем детском возрасте этот тип проявляется отложением липидов в коже – ксантом (выбухающие на поверхности желтоватые пятна), в печени и селезенке (гепатоспленомегалия), приступами кишечной колики. Встречается крайне редко, носит семейный характер и для него не характерно развитие атеросклероза (не атерогенен по Фредриксону).

II тип – гипер- β –липопротеинемия делится на 2 подтипа: II A – с высоким содержанием в крови ЛПНП, и II B – с высоким содержанием двух классов ЛП – ЛПНП и ЛПОНП. При II типе отмечается высокое (иногда очень) содержание ХС в крови, иногда – отложение ХС в кожу в виде ксантом, а также в сухожилия и роговицу глаза (липоидная дуга роговицы). При II A типе уровень ТГ в плазме крови нормальный, при II B – повышенный. Ко II типу относят семейную (наследственную) гиперхолестеринемия, при этом типе развивается ИБС (атерогенен).

III тип – дис- β -липопротеинемия встречается редко и преимущественно у взрослых. При этом типе нарушено превращение пре- β -ЛП (ЛПОНП) в β -ЛП (ЛПНП), вследствие чего эти патологические ЛП накапливаются в крови. Содержание ХС и ТГ повышено в одинаковой степени. Нередко наблюдается патологическая толерантность к углеводам, когда углеводная диета ведёт к нарастанию ТГ в крови. Часто возникают различные проявления атеросклероза, в том числе ИБС и поражение сосудов нижних конечностей (атерогенен, встречается редко).

IV тип – гиперпре- β -липопротеинемия характеризуется высокой концентрацией ЛПОНП и ТГ при нормальном или невысоком уровне ХС. У части больных отмечается такое же снижение толерантности к углеводам, как при III типе, но выраженное в меньшей степени. Клинически проявляется ИБС, а у ряда больных сочетается с ожирением и сахарным диабетом. При очень высокой концентрации ТГ в крови липиды могут откладываться в коже в виде ксантом. IV тип развивается преимущественно у взрослых людей и является весьма распространённым (атерогенен).

V тип – смешанная гиперлипидемия отличается повышенной концентрацией хиломикронов и ЛПОНП вследствие пониженной активности липопротеинлипазы. Содержание ТГ в крови повышено (иногда до очень высоких цифр), концентрация ХС в норме или умеренно повышена. Клинически V тип проявляется теми же симптомами, что и I тип, может сочетаться с умеренно выраженным сахарным диабетом. ИБС возникает редко (практически не атерогенен).

В настоящее время подчеркивается взаимосвязь повышения уровня общего ХС сыворотки крови и/или нарушения соотношения его отдельных фракций с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистой патологии. Повышенный уровень холестерина крови всегда ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимальный уровень ХС – до 5,2 ммоль/л (200 мг/л)!, но уже начиная с уровня холестерина 4,65 ммоль/л дальнейший его рост непрерывно и пропорционально коррелирует с час-

тотой осложнений ИБС, цереброваскулярных катастроф, особенно у лиц молодого и среднего возраста [93], а также прогрессированием у них же облитерирующих артериопатий нижних конечностей. Доказательством этому служит положительное влияние липиднормализующей терапии на общее течение атеросклеротического процесса, снижение летальности и инвалидизации в общей популяции. Применение гиполипидемических средств (ГЛС), в первую очередь, статинов, в группах риска позитивно влияет на свёртывающую систему крови, стабилизирует фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки, повышает её сопротивляемость разрыву и препятствует локальному тромбозу [94].

Каждый из названных фенотипов (таблица 4) может быть как первичным, так и вторичным. Эта классификация удобна тем, что описывает весь спектр липопротеинов при наиболее распространённых гиперлипидемиях. Нужно также помнить, что тип гиперлипидемии у пациента может измениться с одного на другой под влиянием диеты, изменения массы тела и лечения. Недостаток классификации – она ещё не учитывала (не знали об этом) значения ЛПВП – сегодня этот показатель существенно влияет на вероятность развития ИБС у пациента с гиперлипидемией. Попытки упрощения классификации не встретили большой поддержки и, несмотря на её несовершенство, рекомендация ВОЗ (таблица 4) до сих пор широко используется.

Этиология фенотипов липопротеинов

Тип	Первичные причины	Вторичные причины
I	Дефицит липопротеинлипазы, дефицит апо С-2	Системная красная волчанка (редко)
IIa	Семейная гиперхолестеринемия	Пониженная функция щитовидной железы
IIб	Комбинированная семейная гиперхолестеринемия	Диабет, нефротический синдром, анорексия невротическая
III	Семейная гиперхолестеринемия	Пониженная функция щитовидной железы, диабет, ожирение
IV	Комбинированная семейная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия	Диабет, хронические заболевания почек
V	Семейная гипертриглицеридемия, недостаток апо С-2	Алкоголь, диуретики, бета-блокаторы, противозачаточные таблетки

К группе атерогенных дислипидемий согласно рекомендации Европейского общества по изучению атеросклероза [95] относятся: гиперхолестеринемия умеренная (200 мг/дл), выраженная (250 мг/дл); гипертриглицеридемия (к 200 мг/дл); гипоальфахолестеринемия (< 35 мг/дл).

Одной из ключевых характеристик при фенотипировании липопротеинов является уровень ХС ЛПНП. Так, в США концентрацию ХС ЛПНП больше 4,1 ммоль/л, независимо от возраста, считают фактором высокого риска ССЗ [96].

Следует также отметить, что в развитии атеросклероза помимо пищевого источника ХС важное значение имеет отношение полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным (П:Н) в триглицеридах, которые содержатся в тех же продуктах (мясо и молочные продукты имеют низкие значения П:Н, а морская рыба и растительные масла – высокие). Изъятие из рациона 1 усл. ед. насыщенных жиров вызывает

примерно такое же снижение уровня ХС, как и добавление в пищу 2 усл. ед. полиненасыщенных жиров.

Практическим кардиологам и терапевтам важно знать: утверждение о том, что низкий уровень ХС вреден для больного, что он якобы может пострадать от недостатка ХС в пище – неверно. Экспериментальные и клинические исследования показали, что даже при минимальном поступлении в организм ХС с пищей – в пределах 300 мг в сутки (соответствует содержанию ХС в одном курином яйце), отрицательного действия не происходит. К сожалению, и сегодня некоторые крупные клиницисты продолжают утверждать, что ограничение поступления ХС с пищей может быть вредным, может пострадать умственная деятельность, развиться половая слабость, поскольку половые гормоны образуются из ХС. К счастью, это не так. Хорошо известно, что и в условиях минимального поступления в организм экзогенного ХС (с пищей) около 2/3 его синтезируется в печени, и синтезированного ХС в десятки (возможно, и в сотни) раз больше, чем требуется для нормального функционирования органов и тканей.

Количество ХС в пределах 5,2–6,2 ммоль/л является тем уровнем, при котором врач должен определить тактику дальнейшего ведения больного. Если этот уровень выявлен при диспансерном обследовании у человека, не предъявляющего каких-либо жалоб, без признаков ИБС, то необходимо попытаться выявить другие факторы риска (особенно курение, повышенное АД, сахарный диабет и др.). Если кроме указанного уровня ХС (5,2–6,2 ммоль/л) имеются два других фактора риска, то должен ставиться вопрос о проведении гиполипидемических воздействий. При анализе липидного спектра как с диагностической целью, так и для оценки эффективности лечения, необходимо учитывать все известные на сегодняшний день факторы, влияющие на уровень липопротеинов в крови: характер питания (насыщенные жиры, избыточный алкоголь), возраст, пол, ожирение, лекарственные препараты (тиазиды, бета-блокаторы, стероиды, пробуккол, гормональные препараты), сахарный диабет, функциональное

состояние щитовидной железы, болезни печени, почек, курение, клиническое состояние человека во время обследования [97]. Практическую значимость имеют рекомендации В.А.Крыжановского (1995): поскольку в течение 24 ч со времени развития инфаркта миокарда липидный спектр не успевает измениться, полученным в это время данным можно доверять, но позже этого срока уровень ХС обычно снижается, поэтому исследование липидного спектра рекомендуется проводить лишь спустя 2 мес. Не следует определять концентрацию липидов в крови на фоне острой вирусной или бактериальной инфекции. Существует клиническая классификация гиперлипидемий (таблица 5).

Таблица 5

Клиническая классификация гиперлипидемий
(в соответствии с рекомендациями Европейского общества
по изучению атеросклероза, 1992) [95]

Форма гиперлипидемии	Лipoproteины*	Липиды плазмы*
Гиперхолестеринемия	ЛПНП	Холестерин
Смешанная форма	ЛПНП+ЛПОНП	Холестерин и триглицериды
Гипертриглицеридемия	ЛПОНП	Триглицериды**

* Их концентрация повышена.

** При тяжёлых гипертриглицеридемиях концентрация холестерина в плазме также повышается, хотя и в незначительной степени – за счёт ХС, который содержится в богатых триглицеридами липопротеинах.

Гиперлипидемии чрезвычайно разнообразны. Они могут быть первичными и вторичными. **Первичные гиперлипидемии** не связаны с другой соматической патологией (сахарный диабет, нефротический синдром и др. – **вторичные гиперлипидемии**). В основе первичных гиперлипидемий – как генетическая (наследственная – может быть обусловлена дефектом одного гена или полигенной; семейная)

патология, так и (чаще встречается) нарушения обмена липидов, связанные с воздействием факторов внешней среды, в частности, избыточным поступлением жиров с пищей. Учитывая, что только транспорт липидов регулируется 100 генами (координирующими апо-рецепторы, апропротеины и их лиганды, ферменты и пр.), можно представить всё многообразие возможных форм первичных гиперлипидемий. В рассмотренной выше классификации типов (их пять) семейных гиперлипидемий (гиперхолестеринемий), характеризующихся различным атерогенным потенциалом, наиболее хорошо изучена первичная семейная гипер-В-липротеинемия (тип 2А), связанная с наследственным дефектом ЛПНП-рецептора (см. ниже, где рассматривается регулируемый и нерегулируемый эндоцитоз). Болезнь проявляется полной или частичной утратой способности клеток (прежде всего гепатоцитов) удалять из кровотока ЛПНП, что приводит к значительному увеличению их уровня в крови и высокому риску развития атеросклероза (часто с детского возраста). Исследование этого типа семейной гиперлипидемии, выяснение роли ЛПНП-рецепторов в её генезе явились важной вехой в изучении атеросклероза. Неудивительно, что за доказательство рецепторной теории некоторых форм ускоренного атеросклероза американские исследователи Д. Гольдштейн и М. Браун в 1985 г. были удостоены Нобелевской премии [116].

К счастью, наследственные гиперлипидемии встречаются относительно редко. Для клиницистов ещё раз выделим: для этих гиперлипидемий характерно наличие заболевания в семейном анамнезе; раннее развитие ИБС у больного и(или) в семье; объективные изменения в виде ксентом, старческой дуги на радужке (*arcus senilis*), ликемии сетчатки и др.; выраженность (тяжесть) гиперлипидемий.

При **вторичных гиперлипидемиях** нарушения обмена липидов – вторичный синдром при той или иной основной соматической патологии (таблица 6). Лечение основного заболевания позволяет нормализовать и изменения липидного спектра.

Некоторые причины вторичных гиперлипидемий [98]

Причины, вызывающие повышение в крови концентрации:	
холестерина	триглицеридов
Гипотиреозидизм	Гипотиреозидизм
Нефротический синдром	Панкреатит
Хроническая патология печени (преимущественно первичный билиарный цирроз)	Дисглобулинемия
Дисглобулинемия	Нарушение процесса отложения гликогена
Болезнь (синдром) Иценко-Кушинга	Липодистрофия
Гиперпаратиреозидизм	Порфирии
Порфирии (нарушение обмена порфинов)	Беременность
Алкоголизм	Стресс
Сахарный диабет	Уремия
Ожирение	
Хроническая почечная недостаточность	
Гипофизарная недостаточность	
Приём бета-блокаторов, глюкокортикоидов, диуретиков, эстрогенов	

В настоящее время приняты три градации уровня ХС в крови: желательный – до 200 мг/дл (5,2 ммоль/л), умеренно повышенный – до 240-250 мг/дл (6,0-6,4 ммоль/л) и высокий – 250 мг/дл (6,4 ммоль/л) и выше. (Чтобы перевести мг/дл в ммоль/л, необходимо: в случае ХС – разделить величину в мг/дл на 38,7; в случае триглицеридов – разделить величину в мг/дл на 88,5. Для перевода ммоль/л в мг/дл следует: в случае ХС умножить величину в ммоль/л на 38,7; в случае триглицеридов – умножить величину в ммоль/л на 88,5). Знание этих показателей необходимо для определения врачебной тактики. Конечно, в условиях практики невозможно обеспечить детальный анализ липидного спектра. Поэтому во всём мире пришли к необхо-

димости выполнения триады анализов для того, чтобы рассчитать не только общее количество ХС, но и его транспорт – количество ХС, приносимого липопротеинами в ткани, а также количество ХС в липопротеинах, выносящих его из тканей. Самыми главными в доставке ХС в клетки являются липопротеины низкой плотности. Такое же действие оказывают липопротеины очень низкой плотности.

Следующий этап – определение уровня триглицеридов. Для того чтобы рассчитать содержание ЛПНП, необходимо величину, характеризующую уровень триглицеридов в крови, разделить на 5. И, наконец, определение уровня ХС, содержащегося в липопротеинах высокой плотности, которые обеспечивают его отток из тканей.

Таким образом, необходимо знать следующие величины: количество общего ХС, триглицеридов и ХС в липопротеинах высокой плотности (или α -ХС). Эти величины определяются просто. В результате проведения указанных анализов удаётся определить количество ХС в ЛПНП путём вычисления разницы между содержанием общего ХС и ХС высокой плотности ($\text{ХС}_{\text{общ}} - \text{ХС ЛПВП} = \text{ХС ЛПНП}$). В качестве дополнительных методов исследования может быть использовано определение содержания апо-А- и апо-В-белков. Это тем более важно, что последние, по данным Д.М. Аронова и соавт. [99], являются биохимическими маркерами коронарного атеросклероза. Отношение апо-В/апо-А $\geq 1,0$ оказалось наилучшим биохимическим маркером, позволяющим разграничивать больных с коронарным атеросклерозом даже с минимальными проявлениями в виде единичных стенозов меньше 60% просвета артерии от лиц без коронарного атеросклероза независимо от наличия клинических проявлений ИБС.

Апопротеины семейства А апо-А-1 и апо-А-2 – основные белковые компоненты ЛПВП. Существуют данные, что когда оба апопротеина А находятся рядом, как это бывает, например, в ЛПВП, апо-А-2 усиливает липидсвязывающие свойства апо-А-1 – возможно, за счёт белок-белкового взаимодействия.

Апопротеин-В, или апо-В, отличается гетерогенностью и в зависимости от молекулярного веса обнаруживается либо в хиломикронах ЛПОНП и ЛПНП (апо-В₁₀₀), либо только в хиломикронах в виде апо-В₄₈.

Условно весь транспорт ХС в организме можно разделить на три звена. *Первое* – повышенное поступление ХС с пищей. При известном упрощении, именно этот ХС оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку – проникает и инфильтрирует её. *Второе* – транспорт ХС в плазме крови. В транспорте липопротеинов в крови участвует два типа белков – апо-А и апо-В. Если липопротеины, содержащие апо-В, доставляют ХС в клетки и ткани, то липопротеины, содержащие апо-А, уносят ХС из клеток, причём не только из них, но и из апо-В-содержащих липопротеинов. *Третье звено* – распад и метаболизм ХС в клетках печени, выведение продуктов его распада по желчным путям. На этих этапах транспорта ХС могут действовать различные факторы, но результат может быть один – повышение уровня ХС в крови. Патологические процессы могут происходить как на уровне поступления повышенного количества ХС с пищей, так и на разных уровнях транспорта ХС липопротеинами в крови. Частой причиной повышения уровня ХС может быть изменение рецепторного аппарата клеток, когда ХС-липопротеиновые комплексы не захватываются печёночными клетками.

2.1.3.3. Роль основных липидов плазмы в организме человека

Липиды плазмы имеют своим источником пищу (экзогенные) или синтезируются в организме (эндогенные). Основными липидами являются триглицериды (отвечают за хранение энергии и её производство), фосфолипиды (обеспечивают структуру и функцию клеточных мембран), эфиры холестерина (ответственны за синтез стероидных гормонов, выработку жирных кислот и структуру клеточных мембран) и жирные кислоты.

2.1.3.3.1. *Жирные кислоты*

Жирные кислоты присутствуют в плазме в свободной (неэтерифицированной) форме [100]. Хранятся они в жировой ткани, а утилизируются в печени и мышцах, куда транспортируются в форме свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты (СЖК), представляя собой легко доступный источник энергии, в значительной степени удовлетворяют энергетические потребности организма. В норме концентрация СЖК в плазме человека колеблется в пределах от 0,4 до 0,8 ммоль/л. Скорость обмена СЖК очень высока: каждую минуту утилизируется 20–40 % СЖК, попадающих в плазму, – они окисляются, реэтерифицируются или превращаются в другие жирные кислоты. В состоянии покоя окисление происходит, в основном, в печени (большинство СЖК, захваченных клетками печени, реэтерифицируется с образованием главным образом триглицеридов, а также фосфолипидов, для синтеза которых используется, как правило, линоленовая кислота* [100]).

2.1.3.3.2. *Триглицериды*

Триглицериды – ТГ – (триацилглицерины) или нейтральные жиры, находящиеся в крови, ближе всего подходят к обычному определению «жир», например к жиру сливочного или растительного масла, что и предопределило их название (состоят из глицерина, каждая молекула которого этерифицирована тремя жирными кислотами, т.е. представляют собой эфиры жирных кислот и глицерина). ТГ нерастворимы в воде и имеют двоякое происхождение: часть их синтезируется в кишечной стенке из продуктов распада пищевых жиров, другая – в печени, а затем уже поступает в кровь. Синтез ТГ в печени и жировой ткани осуществляется по глицерофосфатному пути [101],

* Линоленовая кислота не синтезируется в организме животных и поэтому является незаменимой жирной кислотой, равно как и продукт её метаболизма – арахидоновая кислота.

тогда как в тонком кишечнике ТГ образуются, в основном, за счёт непосредственной этерификации всасываемых из пищи моноглицеридов [102]. Ресинтезируемые в клетках тонкого кишечника «пищевые» ТГ выходят в кишечные лимфатические сосуды в форме хиломикрон, а затем через грудной лимфатический проток поступают в кровотока. Для транспорта триглицеридов наиболее важное значение имеют липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), транспортирующие эндогенные триглицериды от печени к клеткам, и хиломикроны, транспортирующие экзогенные (алиментарные) триглицериды от кишечника. В норме всасывается свыше 90 % ТГ. Это означает, что ежедневно в кровь попадает около 80–170 ммоль (70–150 г) экзогенных триглицеридов. В тонком кишечнике происходит образование и так называемых эндогенных ТГ (то есть тех, которые синтезируются из эндогенных жирных кислот), однако их главным источником является печень, откуда они секретируются в форме липопротеинов очень низкой плотности.

Время полужизни ТГ в плазме относительно невелико – они быстро гидролизуются и захватываются различными органами, большей частью жировой тканью. Эти процессы протекают с участием липолитических ферментов. Приём жирной пищи всегда сопровождается кратковременным (в течение 12 часов) повышением уровня ТГ в крови, но в организме человека легко подвергаются окислению и затем (в норме) все ТГ должны быть удалены из кровотока. Таким образом, измерение уровня ТГ натощак отражает количество эндогенных ТГ, находящихся в плазме. Нормальное содержание ТГ у взрослых мужчин составляет 0,5-2 ммоль/л, у женщин наибольшее значение равно 1,5 ммоль/л и достигается в период, предшествующий менопаузе.

Триглицериды не являются общепризнанным фактором риска ИБС; исключением является очень высокий уровень ТГ, когда необходимо снизить риск развития панкреатита. Однако в Германии на основании результатов большого проспективного исследования PROCAM [103] пришли к практически важному выводу: концентра-

ция ТГ, превышающая 200 мг/дл (2,3 ммоль/л), на фоне соотношения ЛПНП / ЛПВП > 5 , сопровождается высоким риском развития нефатального инфаркта миокарда, а также – смерти от ИБС.

2.1.3.3.2а. Гипертриглицеридемия

Уровень триглицеридов в крови подвержен значительным индивидуальным колебаниям. Поэтому до последнего времени было трудно точно определить те границы, за которыми следуют величины, характеризующиеся как «повышенный уровень». Но благодаря Канадской национальной образовательной программе по ведению взрослых пациентов по холестерину уровень ТГ в контексте определения риска сердечно-сосудистых заболеваний разделили на четыре группы:

- нормальный ($< 1,7$ ммоль/л)
- пограничный ($1,7-2,3$ ммоль/л)
- высокий ($2,3-5,6$ ммоль/л)
- очень высокий ($> 5,6$ ммоль/л)

Нередко подъём концентрации триглицеридов сопровождается одновременно и подъёмом уровня холестерина, но чаще бывают случаи «чистой» гипертриглицеридемии. В этом случае в крови накапливаются главные носители триглицеридов – пре-бета-липопротеины (ЛПОНП), обладающие, как и богатые холестерином бета-липопротеины (ЛПНП), атерогенными свойствами, хотя атерогенность их несколько слабее. Тем не менее, клинические наблюдения подтверждают, что высокий уровень триглицеридов в крови часто сопровождается развитием атеросклероза и ИБС, преимущественно у людей в возрасте старше 45 лет.

Гипертриглицеридемия может быть разделена на:

- первичную (наследственная)
- вторичную (связанная с некоторыми метаболическими состояниями: ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, чрезмерное употребление алкоголя).

Эта триада – ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 20 раз.

ТГ могут откладываться «про запас», например в жировой ткани в качестве резервного энергетического материала. В составе подкожной жировой клетчатки ТГ выполняют термозащитную роль, а также предохраняют внутренние органы и ткани от возможных механических повреждений. У тучных людей такие запасы могут достигать значительных размеров. Поэтому лица, у которых определяется увеличенное содержание висцеральной жировой ткани, имеют повышенный уровень триглицеридов и пониженный уровень ХС ЛПВП. Приблизительно у 80 % мужчин с окружностью талии > 90 см и уровнем триглицеридов плазмы крови ≥ 2 ммоль/л отмечается метаболическая триада нетрадиционных маркёров сердечно-сосудистых заболеваний:

- гиперинсулинемия
- увеличенные уровни апо-В
- ЛПНП.

Причиной гипертриглицеридемии является нарушение обмена триглицеридов в организме, которое может провоцироваться или усугубляться неправильным, нерациональным питанием, употреблением алкоголя, у женщин – употреблением контрацептивных гормональных препаратов и другими причинами. Высокий уровень триглицеридов в крови отмечается при ряде заболеваний: диабете, нефротическом синдроме, гипотиреозидизме, подагре и др.

2.1.3.3.3. Фосфолипиды

Фосфолипиды (ФЛ) – являются сложными липидами, напоминающими триглицериды, но отличаются от последних тем, что в их молекуле одна из трёх частиц жирной кислоты заменена фосфорной кислотой (отсюда и название – фосфолипиды), связанной с азотистым

основанием. В плазме присутствуют два основных фосфолипида: фосфатидилхолин (лецитин)* и сфингомиелин. Синтез ФЛ происходит почти во всех тканях, но главным их источником является печень. Тонкий кишечник также поставляет в плазму фосфолипиды, а именно лецитин, в составе хиломикрон (содержат преимущественно ТГ) – как отмечалось, самых крупных липопротеиновых частиц. ФЛ – неотъемлемые компоненты всех клеточных мембран, присутствуют в плазме в качестве составных компонентов липопротеинов, где играют ключевую роль, поддерживая в растворимом состоянии неполярные липиды, такие как триглицериды и эфиры холестерина. Уровень сыровоточных ФЛ варьирует от 2 до 3 ммоль/л у здоровых людей, причём эти величины несколько выше у женщин [100].

В суточной дозе обычной смешанной пищи человека содержится достаточное количество (около 5 г) лецитина, и столько же его содержится в 2 желтках яиц. Однако **потребность в лецитине резко возрастает** при нервно-психических и физических нагрузках, и, конечно, стрессах. **Во время беременности и в период лактации необходим дополнительный приём лецитина**, так как лецитин, получаемый ребёнком в первый год жизни, имеет решающее значение для развития памяти, определяя ёмкость памяти взрослого человека и её устойчивость к нарушениям, связанным со старением. Очищенный лецитин содержит около 25% фосфатидилхолина. Источники лецитина: мясо, печень, соя, яйца, арахис и другие. ([http://sportwiki.to/Лецитин_\(Lecithin\)](http://sportwiki.to/Лецитин_(Lecithin))).

* Лецитин (Lecithin) – (от греч. λέκιθος – яичный желток) – сложный эфир холина и двух жирных кислот; является самым распространённым представителем фосфолипидов в организме, составляет основу всех клеточных мембран. Является основополагающим химическим веществом для формирования межклеточного пространства, нормального функционирования нервной системы (рабочей деятельности мозговых клеток), является одним из основных материалов печени. Это основное транспортное средство для доставки питательных веществ, витаминов и лекарств к клеткам.

2.1.3.3.4. Холестерин

Роль холестерина (ХС) в организме представлена на рис. 29.



Рис. 29. Холестерин в организме человека и его роль

В химическом отношении ХС является жировым спиртом, т.е. соединением, сочетающим в себе свойства жироподобных веществ и спиртов. Нерастворим в воде. Природные воскообразные свойства ХС позволяют ему выполнять функцию клеточного «скелета» в организме человека и животного – это его основная функция. Каждая клетка нашего тела содержит ХС и нуждается в нём, чтобы поддерживать свою форму. Кроме того, входя в состав мембран клеток, ХС вместе с другим важным классом липидов – фосфолипидами и белками обеспечивает избирательную проницаемость клетки для веществ, входящих и выходящих из неё. ХС является источником образования в нашем организме половых и стероидных гормонов, а также желчных кислот. Он необходим для деления клеток и роста организма.

Человек рождается с очень низким содержанием холестерина в крови (у новорождённых в 3–3,5 раза меньше, чем у взрослых). Среднее его содержание достигает лишь 70 мг% (меньше 2 ммоль/л), а триглицеридов – 35 мг% (около 0,41 ммоль/л). По данным американских учёных [104], содержание общего ХС в крови пуповины составляет в среднем 1,65 ммоль/л, причём ХС распределён равномерно между ЛПНП и ЛПВП, а в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) его относительно мало, что находится в соответствии с низким уровнем триглицеридов, количество которых, как отмечено выше, не превышает 0,41 ммоль/л. Поэтому в первые месяцы после рождения ребёнок нуждается в пищевом ХС, главным источником которого является материнское молоко. Однако зависимость организма от пищевого ХС кратковременна. Через несколько месяцев после рождения клетки органов и тканей обретают способность синтезировать ХС* (рис. 30), и эта способность сохраняется в течение всей жизни (рис. 31). Так, к годовалому возрасту концентрация ХС и триглицеридов в крови удваивается, а далее следует медленный подъём уровня липидов, и к 18–20 годам содержание ХС достигает 4,4 ммоль/л, а триглицеридов – 0,8 ммоль/л.

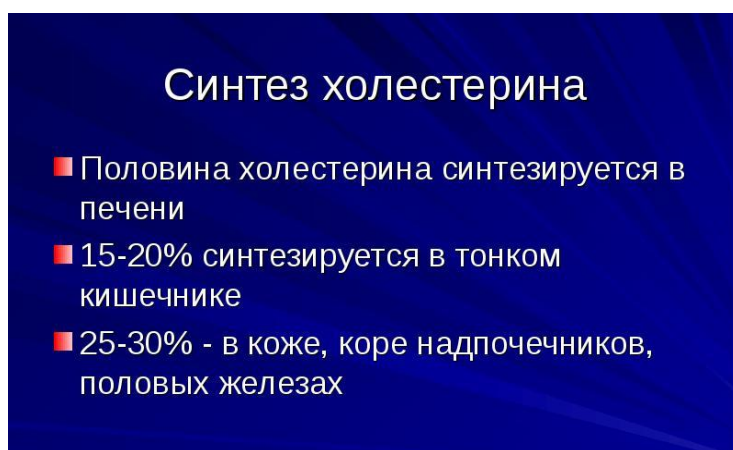


Рис. 30. Этапы синтеза ХС в организме

* О возможности синтеза ХС в тканях животного организма стало известно с 1913 г., когда Дезани установил увеличение ХС у крыс, содержащихся на бесхолестериновом рационе. Эти данные были подтверждены исследованиями, проведёнными и на других видах животных и на людях. Этапы синтеза ХС в организме человека представлены на рис. 30.

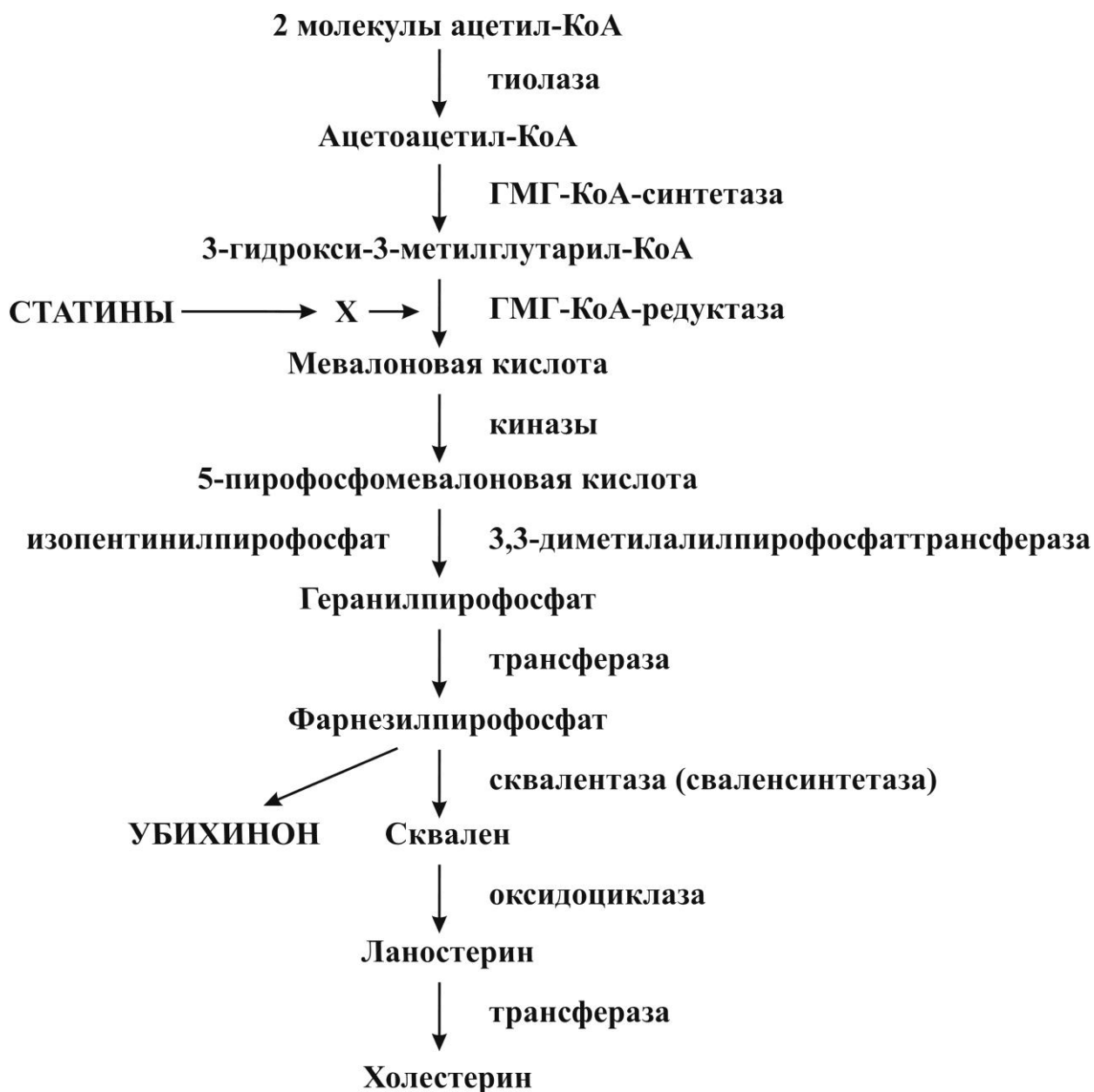


Рис. 31. Схема биосинтеза холестерина (с добавлениями – статины, убихинон)

В 40–60-х годах прошлого столетия К. Блох и сотр. в опытах с использованием ацетата, меченного ^{14}C по метильной и карбоксильной группам, показали, что оба атома углерода уксусной кислоты включаются в холестерин печени приблизительно в одинаковых количествах. Кроме того, было доказано, что все атомы углерода холестерина происходят из ацетата.

В дальнейшем благодаря работам Ф. Линена, Г. Попьяка, Дж. Корнфорта, А.Н. Климова и других исследователей были выяснены основные детали ферментативного синтеза холестерина, насчитывающего более 35 энзиматических реакций. В синтезе холестерина можно выделить три основные стадии: I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту, II – образование сквалена из мевалоновой кислоты, III – циклизация сквалена в холестерин.

Превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту является важным этапом, ограниченным по скорости. ГМГ-КоА – редуктаза является точкой приложения статинов.

2.1.3.3.4а. Регуляция синтеза холестерина в организме

Основной синтез ХС происходит в печени (рис. 30). Этот химический конвейер включает более 25 реакций [105]. Исходным материалом для синтеза ХС служит уксусная кислота. Основные этапы этого процесса представлены на схеме (рис. 31). Ключевым ферментом, определяющим на начальных этапах скорость биосинтеза ХС, является 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Она находится в плазматическом ретикулуме гепатоцитов и катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Именно активность этого фермента тормозят препараты из класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статины. Эти средства эффективно снижают уровень ХС в крови.

Существует своеобразная регуляция синтеза ХС в организме по принципу так называемой обратной связи: если ХС в организме достаточно, то клетки не синтезируют его или синтезируют медленно, и, наоборот, клетки начинают усиленно синтезировать ХС, как только его количество в организме снижается. У человека именно в возрасте старше 18–20 лет на уровень липидов в крови оказывают сильное влияние факторы окружающей среды, прежде всего характер питания и образ жизни. Человек ежедневно получает с пищей около 300–500 мг ХС. Примерно 700–900 мг ХС синтезируется в самом организме

[106 а], т.е. наш организм ежедневно производит почти вдвое больше ХС, чем получает с пищей. К этому следует добавить, что ХС в нашем организме очень медленно подвергается распаду: суточный расход его за счёт окисления и превращения в желчные кислоты, половые и стероидные гормоны, экскреции с фекалиями соответствует в среднем количеству синтезируемого ХС, т.е. составляет около 700 мг. С возраста 18–20 лет у населения европейских стран, США, Канады и Австралии наблюдается неуклонный рост уровня ХС и триглицеридов в крови, продолжающийся до 50–55-летнего возраста у мужчин и до 60–65-летнего возраста у женщин. Поступление ХС с пищей является основной причиной избыточного его содержания в крови.

2.1.3.3.4б. Какой уровень холестерина в организме в норме?

Одним из основных факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и ИБС, является повышенный уровень холестерина. Содержание холестерина в крови человека может варьировать от 3,6 ммоль/л до 7,8 ммоль/л (и это не предел!). Национальная служба здравоохранения (NHS) Великобритании указывает, что любая концентрация более 6 ммоль/л является высокой и значительно повышает риск развития атеросклеротической болезни (на её долю приходится до 80 % ССЗ), и рекомендует целевой уровень холестерина < 5 ммоль/л.

«Одинокое» повышение уровня плазменного холестерина, конечно, не представляет собой какого-то риска. Риск резко возрастает, когда количество суммарного ХС держится уже в пределах 5,2 ммоль/л (200 мг/дл). Здесь следует отметить, что у мужчин 40–64 лет содержание ХС в сыворотке крови выше 5,2 ммоль/л (верхняя граница условной нормы) обнаруживается более чем в 60 % случаев; особенно опасны повышения содержания липопротеинов низкой плотности, то есть той части липопротеинов, которая наиболее богата ХС – из этого и надо делать выводы. По результатам завершённых крупных международных исследований [WOSCOPS, AFCAPS, AS-

СОР, 4S, MRFIT и др.], снижение концентрации холестерина (ХС) сыворотки крови (например) на 10 % (0,6 ммоль/л) снижает риск ИБС у мужчин в возрасте до 44 лет на 54 %, в возрасте 45 лет–54 года на 39 %, 55 лет–64 года – на 27 %, 65 лет–74 года – на 20 % и в возрасте старше 80 лет на 19 % (рис. 32).

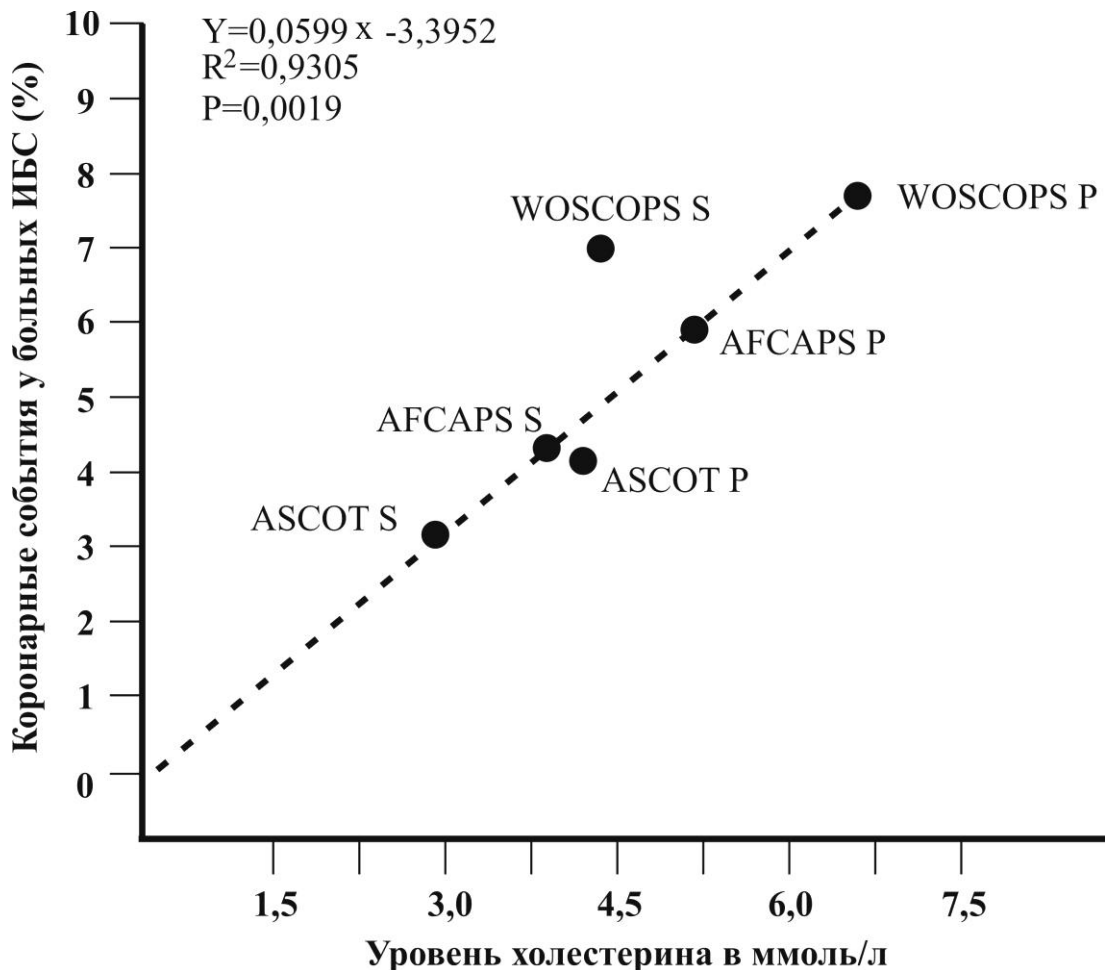


Рис. 32. Статины для предотвращения развития коронарных осложнений у больных ИБС [106 б]. WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study; AFCAPS – Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ASCOT – Anglo-Scandinavian Coronary Outcome Trial; S – статины; P – плацебо

Пиковые значения содержания общего ХС у женщин отмечаются в возрасте 55–65 лет, т.е. на 10 лет позже, чем у мужчин. На протяжении всей жизни у женщин уровни липопротеинов высокой плотности («хороших») на 5–10 мг/дл выше, чем у мужчин. Содержание

липопротеинов низкой плотности («плохих») и триглицеридов (ТГ) у женщин начинает увеличиваться после наступления менопаузы и превышает таковое у мужчин после 65 лет. Высокое содержание ТГ и низкие уровни ЛПНП коррелируют с развитием ИБС у женщин. При этом повышенный уровень ЛПНП в меньшей степени, чем у мужчин, оказывает влияние на её формирование. Показано, что гипертриглицеридемия должна рассматриваться в качестве дополнительного фактора, увеличивающего вероятность возникновения атеросклероза у женщин с пониженным уровнем ЛПВП [107]. Важно: *уменьшение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (< 1,25 ммоль/л – у мужчин, и 1 ммоль/л – у женщин) – признак, достоверно связанный с увеличением частоты внезапной коронарной смерти.*

Уровни холестерина:

- Оптимальный уровень: менее 5 ммоль/л
- Слегка высокий уровень холестерина: между 5 и 6,4 ммоль/л
- Умеренно высокий уровень холестерина: между 6,5 и 7,8 ммоль/л
- Очень высокий уровень холестерина: выше 7,8 ммоль/л.

В России нормой уровня холестерина для **25-летнего человека** является **4,6 ммоль/л** (или 180 мг на 100 мл крови). Но лучше, чтобы концентрация общего ХС не превышала 3,9 ммоль/л, ибо уже с уровня 4,65 ммоль/л начинаются те или иные проблемы. Умеренным считается повышение концентрации ХС до 6,5 ммоль/л, значительным – свыше 8 ммоль/л.

Значения уровня *холестерина* в крови для мужчин и женщин разных возрастов.

Норма уровня холестерина у женщин:

- Для женщин от 40 до 50 лет нормой считается 6,6 ммоль/л (250 мг на 100 мл).
- Для женщин от 50 до 60 лет – 7,2 ммоль/л (280 мг на 100 мл).
- Для женщин за 60 лет – 7,7 ммоль/л (295 мг на 100 мл).

- Для мужчины старше 40 лет норма уровня холестерина не должна превышать 6,7 ммоль/л (260 мг на 100 мл). (Подробнее: http://krasgmu.net/publ/holesterin_norma_v_krovi/7-1-0-89).

Согласно данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины РФ (ГНИЦ ПМ РФ), около 60 % взрослого населения России имеют повышение концентрации общего холестерина (т.е., отклонение от условной нормы 4,6–5,2 ммоль/л – принято в РФ или 200 мг/дл – используется в США), а у 20 % данный уровень соответствует высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это означает, что 60 % трудоспособного населения страны нуждаются, по меньшей мере, в диетическом, и 15–20 % в медикаментозном лечении проблемы. В то же время распространённость ССЗ, в основном, зависит от особенностей образа жизни и связанных с ним факторов риска. *Модификация образа жизни и снижение уровней факторов риска может замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических симптомов.*

Ключом решения проблемы может стать профилактика с юношеского возраста (начать с образа жизни без вредных привычек, особенно курения, здорового питания и дозированной регулярной физической нагрузки), ибо в настоящее время практически нет ни одной возрастной группы мужчин, в которой не отмечалось бы заболевание ИБС. Между тем, почти треть страдающих ишемической болезнью сердца не заботятся о снижении уровня холестерина (возможно, не знают его уровень). В тоже время исследования показывают: если бы 10 % больных артериальной гипертонией смогли добиться стабильного снижения артериального давления и столько же людей с повышенным уровнем холестерина нормализовали бы этот показатель, доведя его до 5 ммоль/л, то смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась бы на 45 % (рис. 33)!

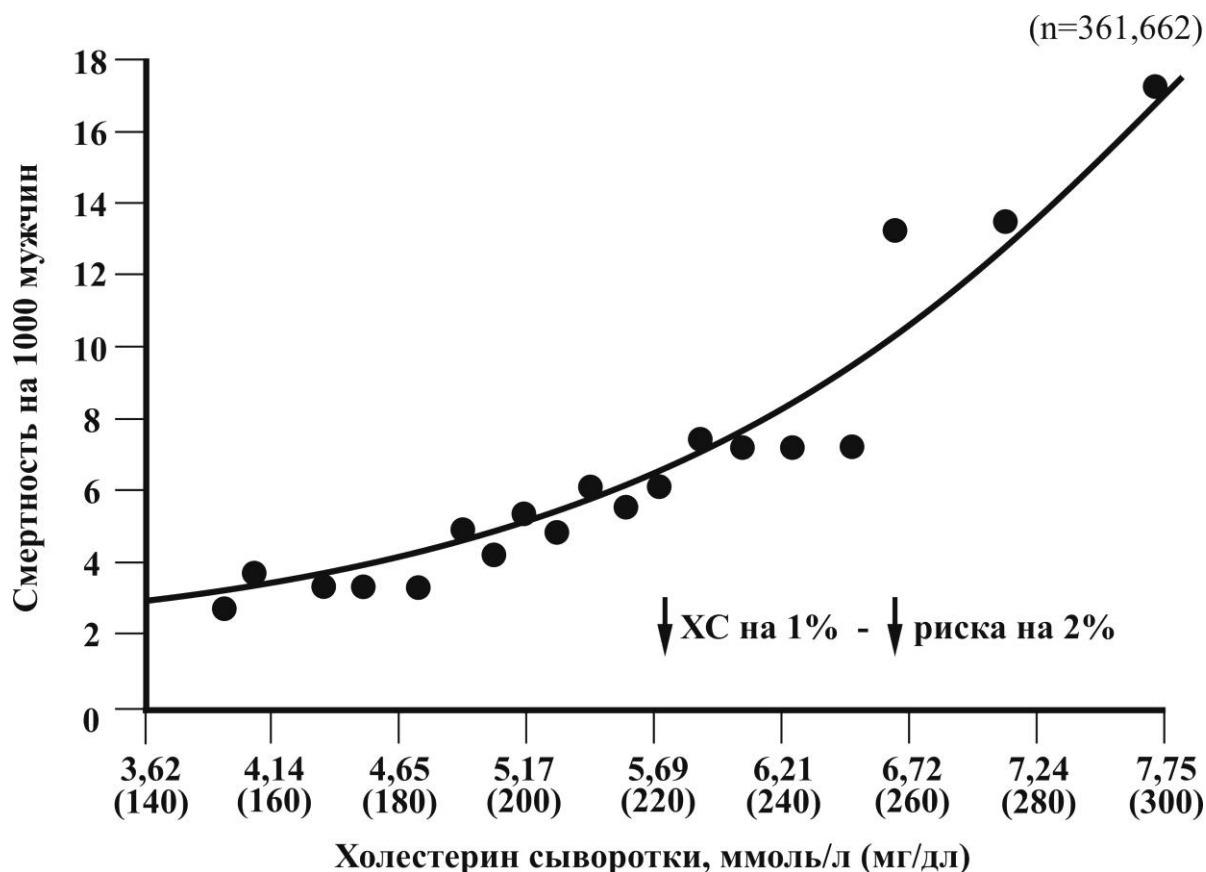


Рис. 33. Высокий уровень ХС коррелирует с уровнем смертности (Data from MRFIT study [Text] / M.J. Martin et al. // Lancet. – 1986. – Vol. 2. – P.933-936)

Гиперхолестеринемию в 7,2 ммоль/л и более кардиологи принимают за два фактора риска, потому что больные с концентрацией ХС 7,8 ммоль/л в 4 раза чаще умирают от ИБС, чем больные с уровнем ХС 5,2 ммоль/л [108].

Гиперхолестеринемия является важным фактором атерогенеза примерно у 50 % пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием [109], но необходимо принимать во внимание и другие известные факторы риска. Исходя из этого, часть исследователей склоняются к положению, что атеросклероз, безусловно, представляет собой воспалительное заболевание и не является простым следствием накопления липидов. Отсюда, если когда-либо представится возможным выборочно нейтрализовать компоненты воспаления в артериях и сохранить факторы защиты, то можно полагать, что станет реальным

создание новых средств диагностики и лечения атеросклероза у пациентов, не страдающих гиперхолестеринемией.

К сожалению, в нашей стране практические врачи до сих пор иначе оценивают значение уровня ХС, чем в западноевропейских странах и США. И напрасно! Подавляющее большинство сообщества врачей-интернистов / кардиологов не сомневаются, что в клинической практике следует исходить из необходимости знания показателей липидного спектра в крови больного, чтобы сделать минимальным влияние этого фактора на его здоровье и иметь возможность целенаправленно его корректировать [110]. Это положение, высказанное ещё в 1991 г., актуально и сегодня!

На основании ряда эпидемиологических данных связь повышенной концентрации показателей липидного спектра с коронарной патологией считается установленной [111]. Их конкретная роль в атерогенезе до сих пор привлекает внимание исследователей и детально изучается.

Европейское общество ESC/EAS по лечению дислипидемий [Рим, 2016 г.] рекомендует следующую тактику лечения холестеринемии (табл. 7):

Таблица 7

Тактика лечения холестеринемии

Легкая	Умеренная	Высокая
5,2 ммоль/л	6,5 ммоль/л	7,8 ммоль/л
Начало лечения – только диета.	1. Рекомендуется диета, другие мероприятия. 2. При наличии двух других факторов риска используются гиполипидемические препараты.	1. Рекомендуется диета, другие мероприятия. 2. При наличии одного или нескольких факторов риска используются гиполипидемические препараты.

Цель лечения – улучшить прогноз и качество жизни больного. Общество предлагает выбор индивидуальных целевых уровней холестерина ЛПНП на основе уровня риска (который определяется сопутствующими заболеваниями и расчётным 10-летним риском смерти от ССЗ – см. Приложение 1). Например, для пациентов с высоким риском целевого уровня холестерина ЛПНП будет менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). При этом у всех пациентов, независимо от имеющегося у них риска, следует достигать не менее чем 50% снижения уровня холестерина ЛПНП. Рекомендации, разработанные специальными группами экспертов в США и Европе, предусматривают активное выявление гиперхолестеринемии с её последующей диетической (поступление ХС с пищей является основной причиной избыточного его содержания в крови), а при необходимости и медикаментозной коррекцией. Статистика свидетельствует, что в различных группах населения между уровнем ХС и частотой ИБС имеется **прямая зависимость**. Низкий уровень ХС (меньше 5 ммоль/л или 200 мг%) находят среди населения тех стран, где ИБС встречается редко; высокий уровень ХС (более 6,43 ммоль/л или 250 мг%) – у жителей тех районов, где заболевание распространено. Именно поэтому повышенное содержание холестерина в крови рассматривается как один из главных факторов, способствующих развитию ИБС.

Клиническое значение гиперхолестеринемии и её коррекция подробно изложены в работе А.А. Лякишева [112].

2.1.3.3.4в. Функции холестерина

Основные функции/значимость ХС для систем организма представлены на рис. 34. Кроме того, ХС (несколько детализируя):

- формирует и поддерживает клеточные мембраны, препятствует кристаллизации углеводов в мембранах;

- имеет важное значение для определения проницаемости клеточных мембран: какие молекулы могут проходить в клетку, а какие – нет;
- участвует в производстве половых гормонов (андрогенов и эстрогенов);
- необходим для производства гормонов, секретируемых надпочечниками (кортизол, кортикостерон, альдостерон и др.);
- служит вспомогательным веществом в продукции желчи;
- преобразует солнечный свет в витамин D;
- важен для метаболизма (обмена веществ) жирорастворимых витаминов, включая витамины А, D, Е и К;
- изолирует нервные волокна.

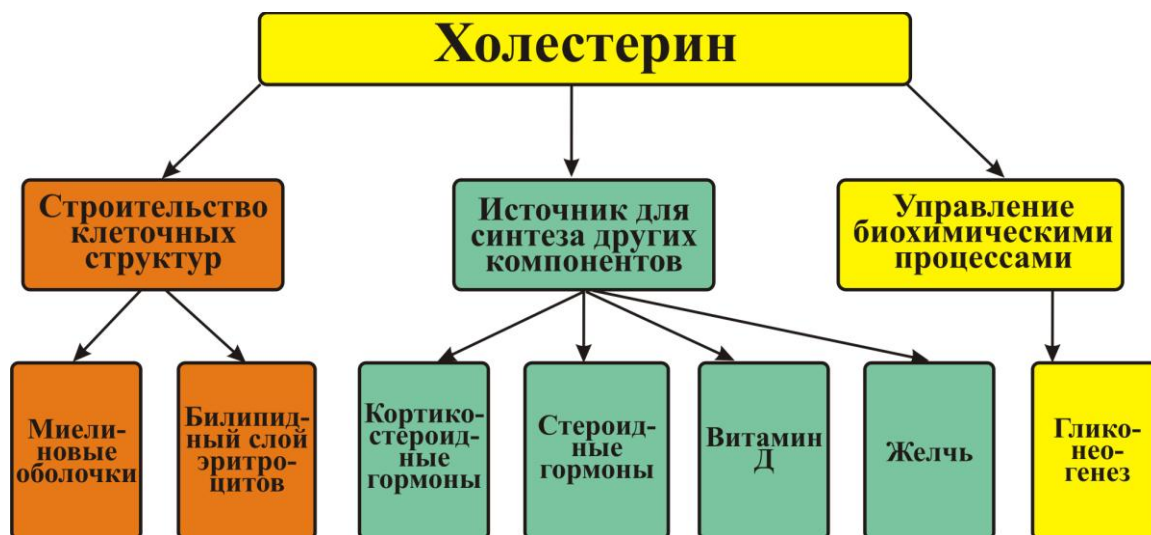


Рис. 34. Холестерин и его функции для систем организма

ХС, поступая в пищеварительный тракт, трансформируется в различные классы липопротеинов и в составе последних транспортируется в кровь (рис. 35).

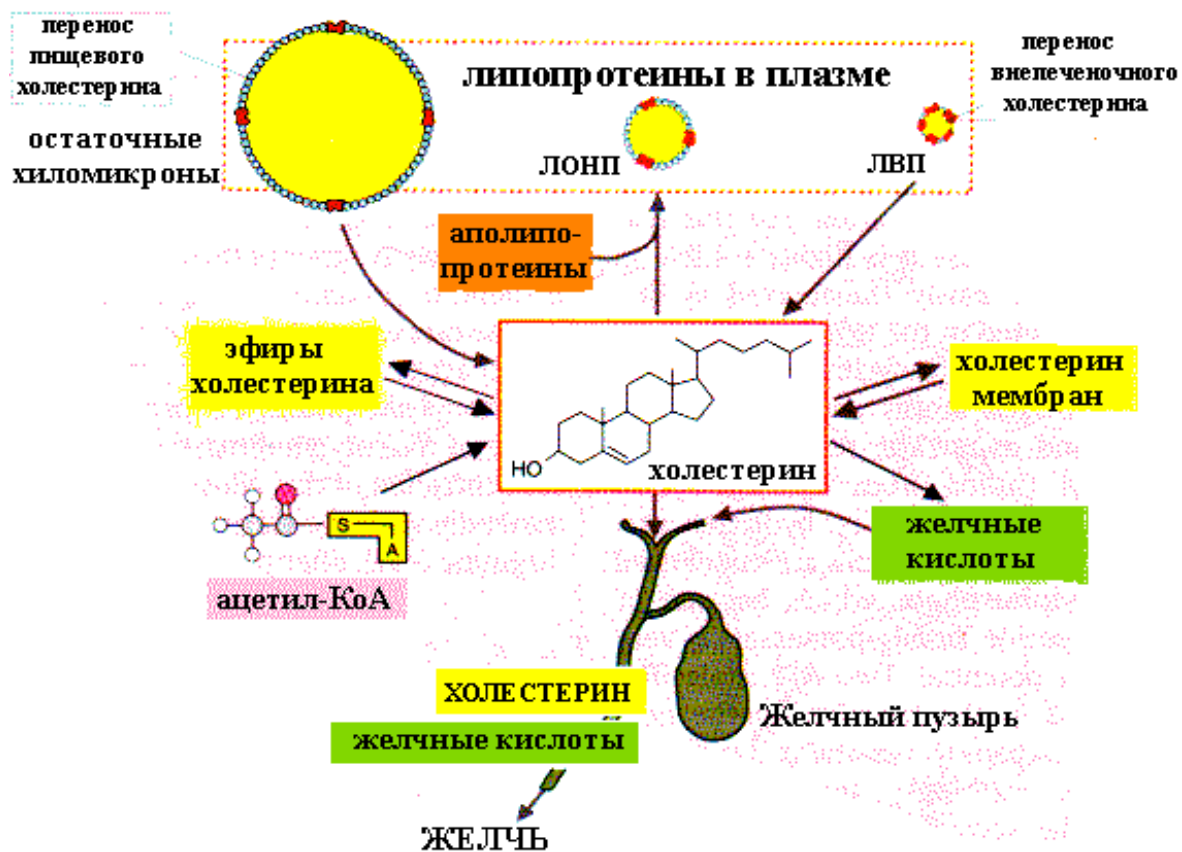


Рис. 35. Схема путей транспорта холестерина

Жиры, поступившие с пищей, включаются в цикл, известный как **экзогенный путь**. Пищевые холестерин и триглицериды всасываются в кишечнике, включаются в хиломикроны клетками кишечного эпителия и транспортируются через лимфатические протоки в венозную систему. Эти большие, богатые триглицеридами частицы (ХМ) гидролизуются ферментом липопротеинлипазой, которая высвобождает жирные кислоты, захватываемые периферическими тканями, такими как жировая и мышечная. Образующиеся остатки хиломикронов состоят преимущественно из холестерина. Эти остатки поглощаются печенью, которая затем выделяет липиды в виде свободного холестерина либо желчных кислот обратно в кишечник.

Эндогенный путь начинается с того, что липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) высвобождаются из печени в кровоток. Хотя основным липидным компонентом ЛОНП являются триглицериды, содержащие мало холестерина, основная часть холестерина поступает из печени в кровь именно в составе ЛОНП.

Экзогенный и эндогенный холестерин транспортируются различными путями (рис. 36)*, [113].

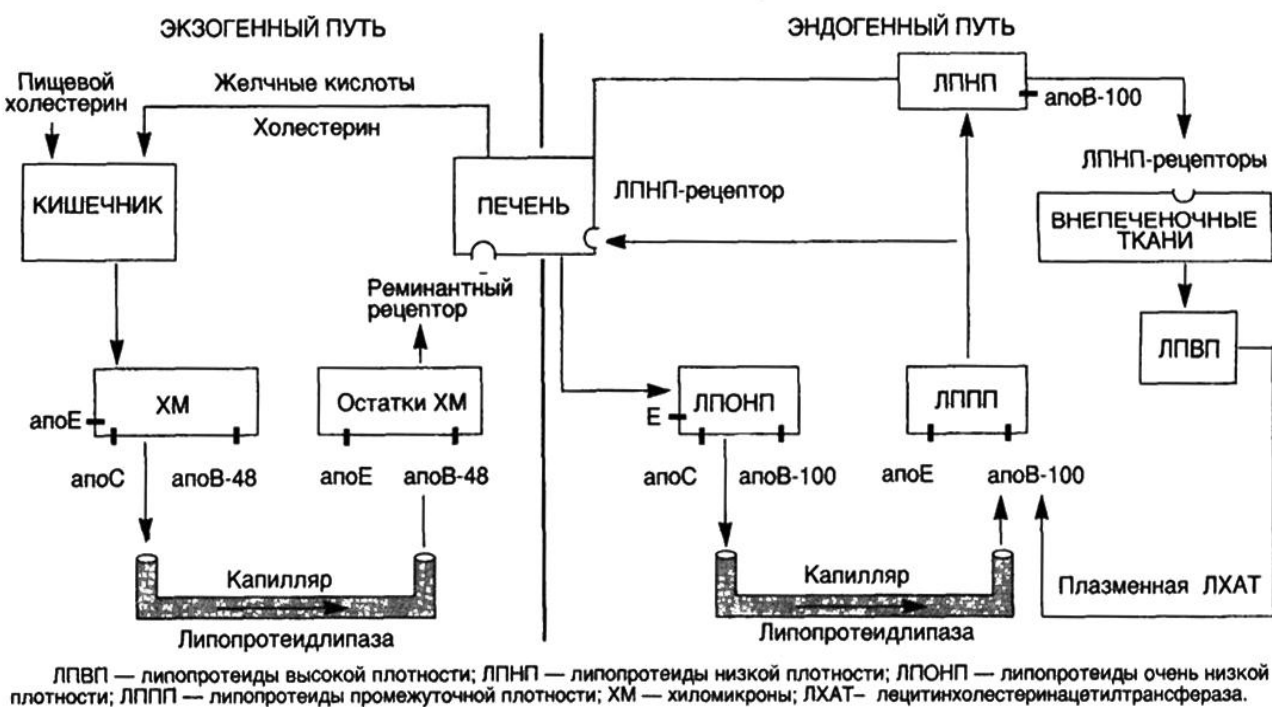


Рис. 36. Транспорт и метаболизм липопротеидов

[Goldstein J., Kita N., Brown V., 1983]

* Очень краткий обзор системы транспорта липопротеинов. Экзогенный путь: в желудочно-кишечном тракте пищевые жиры включаются в хиломикроны и через лимфатическую систему попадают в циркулирующую кровь. Свободные жирные кислоты (СЖК) поглощаются периферическими клетками (например, жировой и мышечной тканью); остатки (ремнанты) липопротеинов возвращаются в печень, где их холестериновая составляющая может транспортироваться обратно в желудочно-кишечный тракт или использоваться в других метаболических процессах. Эндогенный путь: в печени синтезируются и поступают в кровь богатые триглицеридами липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), и их СЖК поглощаются и накапливаются в периферических жировых клетках и мышцах. Образующиеся в результате липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) превращаются в липопротеины низкой плотности — основной циркулирующий липопротеин, осуществляющий транспорт холестерина. Большая часть ЛПНП захватывается печенью и другими периферическими клетками путём рецептор-опосредованного эндоцитоза. Обратный транспорт холестерина, освобождаемого периферическими клетками, осуществляется липопротеинами высокой плотности (ЛПВП), которые превращаются в ЛППП под действием циркулирующей лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) и, наконец, возвращаются в печень. (Модифицировано из M.S. Brown, J.L. Goldstein. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Wilson JE, et al., eds. *Harrisons principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991.1816.).

Пищевые триглицериды и холестерин в энтероцитах тонкой кишки собираются в ХМ (содержат апоВ-48). В крови из ХМ под воздействием липопротеинлипазы эндотелия сосудов (фермент активируется под воздействием апоС) освобождаются жирные кислоты и глицерин, которые поступают в жировые и мышечные клетки, где окисляются или вновь включаются в синтез триглицеридов. Остатки ХМ (ремнанты) прикрепляются к апоЕ-рецепторам печёночных клеток, подвергаются эндоцитозу и затем разрушаются в лизосомах. Таким образом, экзогенные триглицериды утилизируются в жировой и мышечной ткани, а эндогенный холестерин переносится в печень, где синтезируются ЛПОНП, содержащими триглицериды и холестерин, а также апоЕ, апоС, но вместо апоВ-48 – апоВ-100. В крови под воздействием липопротеинлипазы ЛПОНП превращаются в короткоживущие ЛППП (в крови здоровых людей они не обнаруживаются), часть из которых захватывается апоВ, апоЕ-рецепторами печёночных клеток. Большая часть ЛППП после обогащения эфирами холестерина, образующимися под воздействием плазменной лецитинхолестеринацетилтрансферазы (ЛХАТ), превращаются в ЛПНП, которые состоят из эфиров холестерина и одного апопротеина – апоВ-100. ЛПНП являются основными поставщиками эндогенного холестерина в клетки [114].

Существует два пути доставки эндогенного холестерина в клетки: ЛПНП-рецепторный регулируемый и вне ЛПНП-рецепторный нерегулируемый эндоцитоз.

ЛПНП-рецепторный регулируемый эндоцитоз. В норме бóльшая часть (более $\frac{2}{3}$) ЛПНП удаляется из крови и утилизируется клетками с помощью ЛПНП-рецепторов, которые имеются как на печёночных, так и внепечёночных клетках (надпочечники-фибробласты, гладкие мышечные клетки, лимфоциты, эндотелий и др.); 50–70 % ЛПНП утилизируются печенью. ЛПНП-рецептор – трансмембранный гликопротеин, который осуществляет связь клеток с липопротеинами, имеющими апоВ- и апоЕ лиганды (ЛПНП и ЛППП), с последующим эндоцитозом и гидролизом в лизосомах. При этом освободившиеся рецепторы возвращаются в клеточную мембрану. В периферических

клетках здоровых людей ЛПНП-рецепторы при загрузке лигандом автоматически блокируют синтез холестерина в клетке (ингибиторами являются метаболиты холестерина, которые возникают при активации ЛПНП-рецепторов). ЛПНП-рецепторный регулируемый эндоцитоз – механизм, с помощью которого клетки контролируют свою потребность в холестерине, необходимом прежде всего для синтеза мембран. При уменьшении уровня внутриклеточного холестерина или снижении уровня ЛПНП в крови освобождается больше рецепторов и наоборот. Неэтерифицированный холестерин, высвобождающийся при обычном обновлении мембран, извлекается из клеток с помощью ЛПВП либо в водной фазе по градиенту концентрации, либо через ЛПВП-рецепторы (более сложный путь).

Вне ЛПНП-рецепторный нерегулируемый эндоцитоз. Меньшая часть ЛПНП утилизируются клетками, минуя ЛПНП-рецепторы. Нерегулируемый (т.е. ненасыщаемый) эндоцитоз осуществляется в основном клетками моноцитарно-макрофагальной (ретикуло-эндотелиальной) системы, в которых этот путь преобладает над ЛПНП-рецепторным. Эндотелиальная клетка, макрофаг способны захватывать липопротеины, модифицированные липопротеины (окисленные, ацетилированные) из крови с помощью рецепторов к модифицированным ЛПНП – скэвенджер-рецепторов (рецепторы «клеток-мусорщиков»). Кроме того, с помощью рецепторов к Fc-фрагментам эти клетки способны захватывать иммунные комплексы, содержащие липопротеины, а с помощью бета-ЛПОНП-рецепторов – модифицированные ЛПОНП. Излишки холестерина, накапливающегося в лизосомах, макрофаг способен выводить с помощью сложного механизма – **ретроэндоцитоза ЛПВП**, состоящего из внутриклеточного захвата – эндоцитоза ЛПВП, обогащения их холестерином и **экзоцитоза** – выброса из клетки. Таким образом, в норме баланс внутриклеточного холестерина в клетках макрофагальной системы определяется не только потоком липопротеиновых частиц в клетку, но и механизмами его обратного транспорта (рис. 37).

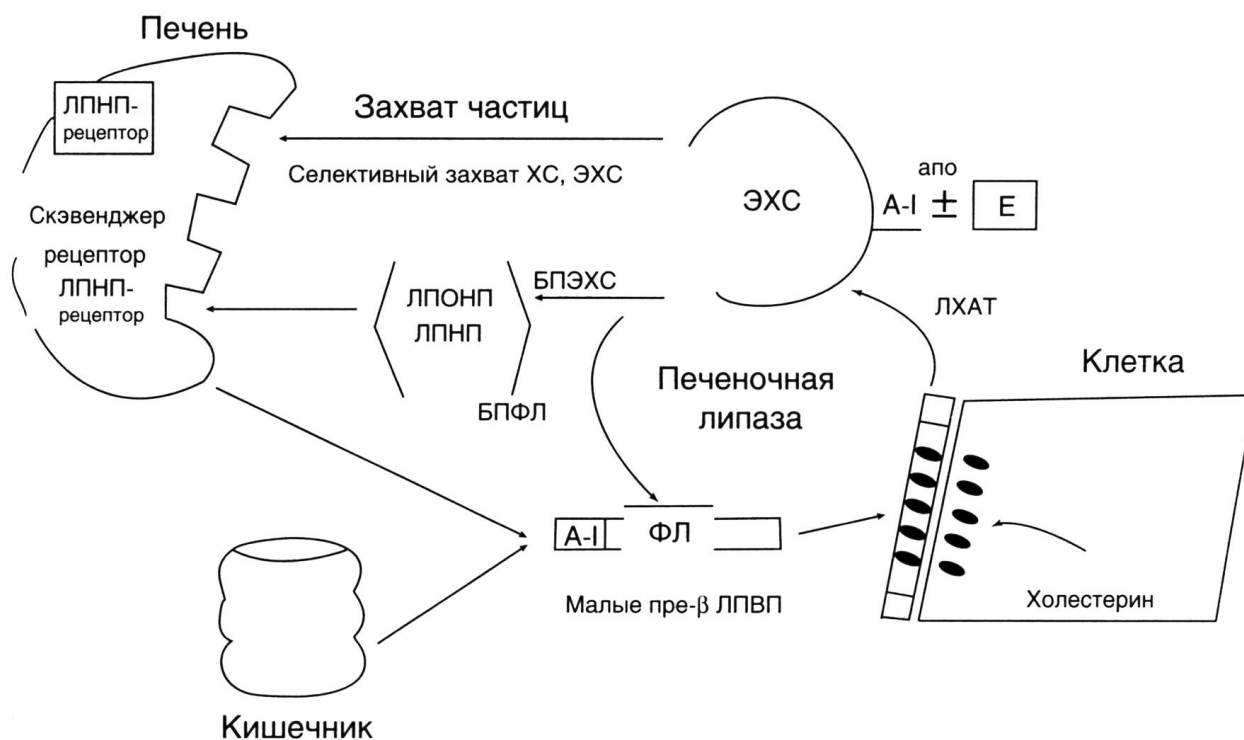


Рис. 37. Схема ЛПВП - опосредованного обратного транспорта ХС из периферических клеток в печень [33]

Значение нерецепторного нерегулируемого пути выведения ЛПНП резко возрастает при гиперлипидемии, когда блокируется большая часть ЛПНП-рецепторов и образуются модифицированные ЛПНП. Нерегулируемый захват ЛПНП (а также модифицированных ЛПОНП) в этих условиях приводит к несостоятельности систем выведения холестерина, излишнему накоплению его и образованию пенных, или ксантомных клеток (от греч. xantos – жёлтый), с которыми связан атерогенез. Вот почему ЛПНП и ЛПОНП называют **атерогенными** липопротеинами.

По-видимому, роль ЛПНП-рецепторов в развитии атеросклероза универсальна. При наследственных гиперлипидемиях дефицит ЛПНП-рецепторов первичен, при других же состояниях он может быть вторичным и подключаться в качестве патогенетического фактора. Так, любая гипер-В-липидемия (в том числе связанная с злоупотреблением богатой холестерином и насыщенными жирными кис-

лотами пищи) приводит (как это указывалось ранее) к снижению экспрессии ЛПНП-рецепторов и нерегулируемому клеточному эндцитозу, что повторяет события при наследственных дефектах ЛПНП-рецепторов. Существует мнение, что увеличивающийся с возрастом риск развития атеросклероза также связан с приобретаемыми качественными и количественными дефектами ЛПНП-рецепторов, что, в свою очередь, может привести к гиперлипидемии.

2.1.3.3.5. Липиды, ассоциируемые с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Имеются убедительные доказательства существования **прямой** корреляции между содержанием ЛПНП и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ещё более убедительны доказательства **обратной** корреляции между этими заболеваниями и содержанием ЛПВП. Чем выше концентрация ЛПВП в плазме, тем ниже степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По-видимому, ЛПВП выполняют защитную функцию, что не представляется удивительным, поскольку ЛПВП принадлежит физиологическая роль переносчиков холестерина от периферических тканей в процессе его экскреции. Влияние ряда факторов, снижающих степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связывают с высокими уровнями ЛПВП. Такие факторы могут быть гормональными (концентрация гормонов у женщин репродуктивного возраста выше, чем у мужчин); физические упражнения способствуют повышению концентрации ЛПВП, тогда как питание, богатое углеводами, и курение способствуют её снижению [114].

2.1.3.3.5а. Гипоальфа-липопротеинемия (гипо- α -ЛПВП)

Замечено, что у части больных атеросклерозом и ИБС отмечается не столько высокое содержание холестерина или триглицеридов,

увеличение β - и пре- β -липопротеинов (соответственно, ЛПНП и ЛПОНП) в плазме крови, сколько низкое содержание α -липопротеинов (ЛПВП). Выше отмечалось, что α -липопротеины, в отличие от β - и пре- β -липопротеинов, защищают сосудистую стенку от развития атеросклероза, и поэтому снижение уровня α -липопротеинов в крови может рассматриваться как фактор риска атеросклероза. Механизм антиатерогенного влияния α -липопротеинов точно ещё не известен. Допускается, что α -липопротеины, содержащие в своём составе много белка и фосфолипидов, проникнув в артериальную стенку, «забирают» из неё избыток холестерина и «уносят» его через кровеносную и лимфатическую системы наружной оболочки сосуда, препятствуя таким образом развитию атеросклеротического процесса. Вполне вероятно, что более редкая заболеваемость ИБС у женщин в доклимактерический период по сравнению с мужчинами связана с тем, что именно в этот период у женщин уровень α -липопротеинов в крови выше, чем у мужчин.

Известно, что очень редкое наследственное атеросклеротическое заболевание – танжерская болезнь (названная так в честь жителей острова Танжер, где она и встречается) характеризуется полным отсутствием α -липопротеинов в крови. Поэтому и полагают: у страдающих танжерской болезнью атеросклероз развивается очень рано, причём при невысоком уровне холестерина (и β -липопротеинов) в крови.

В связи с этим при изучении липидного обмена представляется целесообразным определять не только уровень общего холестерина и триглицеридов в крови, но и отношение холестерина атерогенных липопротеинов к холестерину антиатерогенных липопротеинов по формуле:

$$\frac{\beta\text{-холестерин} + \text{пре-}\beta\text{-холестерин}}{\alpha\text{-холестерин}}$$

Чем выше этот показатель, тем больше вероятность развития атеросклероза и связанных с ним осложнений. При тяжёлых формах атеросклероза, осложнённых ИБС, величина указанного отношения может достигать 6 ед. и более. Напротив, низкая величина этого отношения (меньше 3) характерна для лиц, резистентных к ИБС, и, что не менее интересно, для долгожителей. Нередко у таких лиц отмечается высокое содержание α -липопротеинового холестерина в крови (более 80 мг% или 2 ммоль/л !).

Таким образом, угроза развития атеросклероза увеличивается при низком содержании альфа-липопротеинов в крови и дисбалансе между уровнем β - и пре- β -липопротеинов, с одной стороны, и уровнем α -липопротеинов – с другой.

2.2. Изменение сосудистой стенки

2.2.1. Структура нормальной артерии (раздел цит. из: [115]).

Стенка нормальной артерии имеет трёхслойную структуру: внутренний слой, средний и наружная оболочка.

Внутренний слой (*tunica intima* – интима) состоит из непрерывного пласта (монослой, т.е. толщиной в одну клетку) эндотелиальных клеток, примыкающих непосредственно к базальной мембране суб-эндотелиального пространства.

Эндотелиоциты располагаются на базальной мембране, которая содержит коллагеновые волокна. По мере старения человека в базальной мембране увеличивается количество коллагена, эластических волокон.

В норме эндотелиоциты довольно плотно прилежат друг к другу и образуют своеобразный барьер, препятствующий проникновению в сосудистую стенку различных веществ из крови. Однако необходимые для нормального функционирования сосуда вещества благодаря наличию особых транспортных и рецепторных механизмов поступают из крови, причём не через межэндотелиальные промежутки.

Эндотелиальные клетки создают поверхность, непосредственно контактирующую с клетками крови. Эндотелий постоянно подвергается внутрисосудистому давлению крови и воздействию самого тока крови. В норме ток крови ламинарный, в патологических условиях (например, в определённых участках артерии при сужении её внутреннего диаметра) он становится турбулентным, и это существенно влияет на состояние мембран эндотелиальных клеток, их проницаемость и внутриклеточный метаболизм. Эндотелий чрезвычайно гетерогенен в структурном и функциональном отношении. Функции эндотелиальных клеток сложны и многогранны.

Наиболее важными и имеющими отношение к механизмам развития атеросклероза можно считать следующие функции: рецепторно-информационная, выполняемая многочисленными рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиоцитов и воспринимающими различные химические агенты, вазоактивные сигналы; механические факторы, имеющие отношение к функционированию всех слоев артерии. Сюда же следует отнести и способность эндотелия фиксировать на своей поверхности различные гуморальные факторы, а также продукцию вазоконстрикторных и вазодилатирующих веществ; принимать участие в процессах адгезии, агрегации тромбоцитов, свёртывания крови и обеспечении антикоагуляционного потенциала нормально функционирующего внутреннего слоя артерии; сохранять иммунологические свойства/особенности. Эндотелий принимает активное участие в регуляции тонуса сосудов, продуцируя, как вазодилатирующие факторы: азота оксид (эндотелиальный сосудорасширяющий фактор), эндотелиальный фактор гиперполяризации, адреномедулин, натрийуретический пептид С – типа, простагланцины (эти вещества активно расширяют сосуды и, кроме того, оказывают антиагрегантное действие), так и вещества, оказывающие сильное сосудосуживающее действие: эндотелин, простагландин H₂, супероксид-анион, эндоперекиси, тромбоксан (вырабатывается также тромбоцитами – тромбоксан A₂). Кроме того, в эндотелиальных клетках присутствует ангиотензинпревращающий фермент, под влиянием ко-

того на поверхности эндотелия происходит превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II – известное сосудосуживающее вещество (все названные выше вазоконстрикторные вещества обладают также способностью повышать агрегацию тромбоцитов).

Таким образом, эндотелий играет огромную роль в гемостазе, так как продуцирует вещества, обладающие как противосвёртывающими и антиагрегантными свойствами, так и прокоагулянтными и проагрегационными эффектами. Но нормально функционирующий эндотелий сохраняет паритетные отношения с указанными эффектами и препятствует свёртыванию крови и активации агрегации тромбоцитов, обеспечивая тем самым свободный ток крови по сосудам. Антикоагулянтный и антиагрегационный эффекты обеспечиваются продукцией эндотелием следующих веществ:

- простагландина – простаглицлина, являющегося наиболее сильным ингибитором агрегации тромбоцитов, действующим через увеличение содержания ц-АМФ; простаглицлин обладает и вазодилатирующей активностью;
- азота оксида, ингибирующего не только агрегацию, но и адгезию тромбоцитов, активируя в них растворимую гуанилатциклазу; азота оксид обладает также вазодилатирующим эффектом; [азота оксид – NO, в 1998 г. названный «молекулой года», получил признание Нобелевского комитета: 13 октября 1998 г. лауреатами очередной Нобелевской премии по медицине и физиологии стали Роберт Фарчготт, Луис Игнаро и Ферид Мюрад. Как гласит официальное заключение Нобелевского комитета, американские учёные награждаются за «открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы». На протяжении более 100 лет физиологов интересовал механизм расширения кровеносных сосудов. Многие известные физиологи упорно искали некое вещество – «фактор X», ответственное за регулировку этого процесса. Предполагалось, что это вещество выделяется клетками внутренней поверхности сосудов. Раскрытие этой тайны было принципиально важно, ведь именно с нарушением функции изменения диаметра просвета сосуда связаны самые распро-

странённые заболевания XX века – атеросклероз, инфаркт миокарда и инсульт.

82-летний Роберт Фарчготт, фармаколог государственного Нью-Йоркского университета в Бруклине, ещё в 1980 году показал, что выращенный в культуре тканей кровеносный сосуд полностью сохраняет свою функцию расширения – сжатия в условиях сохранения у него эндотелия (внутренней выстилки сосудов). Клетки гладкой мускулатуры последнего вырабатывают «сигнальные» молекулы неизвестного трудно-уловимого вещества, за счёт чего и происходит их расслабление.

Луис Игнаро (57 лет, медицинский факультет Калифорнийского университета, Лос-Анджелес) совершенно независимо от исследований своего коллеги из Бруклина в серии блестящих технически сложных экспериментов идентифицировал выделенное Фарчготтом соединение как газ NO, азота оксид. Таким образом, искомое соединение было, наконец, обнаружено. В 1986 году результаты совместной работы Р.Фарчготта и Л.Игнаро произвели настоящую сенсацию сразу на нескольких международных научных конференциях.

Их эксперименты были полностью подтверждены работами Феррида Мюрада (62 года, факультет медицины Техасского университета, Бостон), который исследовал действие нитроглицерина и подобных ему сосудорасширяющих средств на стенки кровеносных сосудов. Он показал, как при их распаде в организме образуется азота оксид, который и снимает спазм, заставляя клетки гладкой мускулатуры расслабляться. Это открытие дало многим учёным мощный импульс для дальнейших изысканий. В настоящий момент по этой теме за год выходит не менее 5 тыс. научных публикаций. Все они подтвердили, что азота оксид является центральной сигнальной молекулой для сердечно-сосудистой системы. Дальнейшие исследования показали, что азота оксид (простое соединение, содержащееся, например, в выхлопных газах автомобилей) играет чрезвычайно важную роль в организме, активно участвуя в регуляции кровяного давления. Именно газообразный азота оксид, проникая сквозь клеточные мембраны, помогает организму перераспределять кровь между органами; в борьбе с инфекцией используется лейкоцитами (белыми клетками крови) и активизирует нервные клетки. Таким образом, молекула NO универсальна. Она является важнейшим регулятором

деятельности клеток, участвующих в информационном потоке организма.

Комментарии: Открытие центральной сигнальной молекулы имеет огромное теоретическое значение: язык, на котором «общаются» между собой клетки тканей и органов, до сих пор остаётся загадкой (как, например, клетка крови, отвечающая за уничтожение попавшего в организм её хозяина вируса, получает сигнал о том, куда ей направиться), но теперь уже можно твёрдо заявить, что расшифровано ещё одно «слово» в сложном языке, на котором происходит передача информации в организме.

Исследования лауреатов представляют и чисто практический интерес – на их основе могут быть созданы совершенно новые препараты для лечения любых заболеваний артериальной системы, профилактики шоковых состояний, а также блокирования роста злокачественных опухолей].

- ингибитора пути тканевого тромбопластина, блокирующего факторы свёртывания Ха и XIIa («а» означает активность);
- тканевого активатора плазминогена (эндотелиоциты захватывают циркулирующий в крови глу-плазминоген и превращают его в лиз-плазминоген, который более эффективно превращается в плазмин под действием тканевого активатора, синтезируемого эндотелием и присутствующего в высоких концентрациях на его поверхности);
- тромбомодулина (тромбомодулин связывает тромбин и лишает его тромбогенных свойств; комплекс тромбомодулин – тромбин активирует протеин С, который, в свою очередь, вместе с протеином S инактивирует факторы Va и Villa);
- гепарасульфата и аналогов гепарина, которые значительно изменяют структуру антитромбина – III и повышают его способность ингибировать тромбин и факторы свёртывания Ха, IXa и XIIa. Наряду с этим эндотелиоциты вырабатывают также вещества, обладающие прокоагулянтным и проагрегационным эффектами:

- фактора Виллебранда (способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, связываясь с рецепторами тромбоцитов GP IIb/IIIa и GP Ib; стабилизирует молекулу антигемофильного фактора VIII-C и препятствует быстрому его выведению из кровотока);
- тканевого тромбопластина;
- ингибитора активатора плазминогена;
- тромбосана (вырабатывается также тромбоцитами, было отмечено выше) – повышает агрегацию тромбоцитов;
- факторов свертывания V и XI (предполагается, что они синтезируются не только печенью, но и эндотелиоцитами);
- фактора активации тромбоцитов;
- эндотелия (вызывает спазм сосудов и повышает агрегацию тромбоцитов).

Кроме того, эндотелиоциты связывают факторы Va, IXa, Xa и, возможно, активируют путём протеолиза фактор XII; также играют важную роль в осуществлении клеточных форм иммунного ответа через представление антигена Т-лимфоцитами путём привлечения клеток, участвующих в воспалительном ответе (Butcher, Picker, 1996).

Средний слой (tunica media – мышечный) – располагается под эндотелием, между внутренней («базальной») и наружной эластической мембранами. Обе мембраны состоят из эластических волокон, они фенестрированы и имеют большое количество каналов, через которые могут проникать различные вещества. Средний слой состоит из гладкомышечных клеток. В артериях эластического типа слои гладкомышечных клеток чередуются с эластическими волокнами, и образуются своеобразные сэндвичи – гладкомышечные волокна располагаются между эластическими. В артериях мышечного типа гладкомышечные клетки окружены коллагеновым матриксом, но хорошо организованные концентрические слои эластических волокон отсутствуют, в отличие от артерий эластического типа. Гладкомышечные клетки способны вырабатывать коллаген в больших количествах, растворимый и нерастворимый эластин, эластические волокна, и в определённых условиях могут стать основным источником соедине-

тельной ткани в стенке сосуда. Гладкомышечные клетки чрезвычайно активны; обладают контрактильной способностью (описаны нами в 1979 г. как важная особенность при диагностике внезапной сердечной смерти – *данные автора*), метаболизируют глюкозу путём аэробного и анаэробного гликолиза. В то же время, в гладкомышечных клетках происходят катаболические процессы – содержат катаболические ферменты (лизосомальные протеазы, фибринолизины).

Наружный слой (tunica extrema или adventitia – адвентиций) – поверхностный слой (оболочка) артерии, который располагается сразу за наружной эластической мембраной. Адвентиция состоит из большого количества коллагеновых и эластических волокон, фибробластов. В адвентиции расположены также сосуды (vasa vasorum) и нервные волокна.

2.3. Теории развития атеросклероза

Атеросклероз* – широко распространённое заболевание (особенно в экономически развитых странах), но имеет неравномерное

* Термин «атеросклероз» был предложен Маршаном в 1904 г. для обозначения заболевания, при котором возникают поражения крупных и средних сосудов: эластического и мышечно-эластического типа; процесс начинается с нарушения целостности эндотелия, с последующей липидной инфильтрацией и разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет артерий, что приводит по мере прогрессирования атеросклероза к расстройствам кровообращения. Весь процесс происходит в интиме сосудов. Следует знать разницу между понятиями «атеросклероз» и «артериосклероз», последний был описан значительно раньше – в 1829 году. Артериосклероз поражает артерии разного калибра, в том числе мелкие и даже артериолы, проявляется под воздействием разнообразных агентов (например, инфекционных – сифилитический артериосклероз; артериолосклероз при гипертензии), не сопровождается отложением в стенке липидов, и сам процесс затрагивает среднюю оболочку сосудов – медию. Высказывается мнение, что атеросклероз – лишь наиболее частая разновидность артериосклероза (частный случай артериосклероза по мнению отдельных авторов, правда не получившие широкого распространения), отражающая нарушение метаболизма липидов и белков (метаболический атеросклероз – в таком толковании и был предложен Маршаном и обоснован экспериментальными исследованиями Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова).

развитие в разных странах, в разных климатогеографических регионах, а также среди различных этнических групп [116, 117] и в совокупности уносит гораздо больше жизней, чем любое другое заболевание: в США в 1937 г. разные формы атеросклероза приводили к смерти 14 % граждан, а спустя 30 лет – уже 54 %. У каждого человека процесс развития атеросклероза протекает волнообразно, с чередующимися периодами прогрессирования. Можно с уверенностью сказать, что атеросклероз лиц, проживающих в изучаемой местности, носит индивидуальный характер, являясь отпечатком прошедших в течение жизни волн процесса. P.N. Hopkins, R.A. Williams [118] отмечают: в настоящее время имеется около 150 факторов, предположительно связанных с атеросклерозом, и хотя у людей старшего возраста атеросклероз встречается чаще, чем у молодых, всё же нет достаточных оснований для того, чтобы поставить это заболевание в прямую зависимость от старения организма. И здесь можно привести высказывание И.В. Давыдовского (1962) [119] – «никакой фактор сам по себе не может быть причиной болезни, такой причиной всегда является отношение организма к этому фактору и наоборот». Например, доказано, что иммигранты из Японии, натурализовавшиеся в США и принявшие стиль жизни и особенности диеты коренных американцев, обретают и «американскую предрасположенность» к атеросклерозу – патологии, нехарактерной для коренных жителей Страны восходящего солнца.

Термином «атеросклероз» (приставка «атеро» взята из греческого языка и буквально переводится как «густая каша»), стали обозначать процесс аморфной **аккумуляции** липидов в интиме артерий. Попытки воспроизвести атеросклероз экспериментально с помощью различных повреждающих артерии веществ (адреналина, дигиталиса, хлорида бария, патогенных бактерий) оказались безуспешными. И лишь в 1908 г. русские учёные А. Игнатовский и С. Салтыков впер-

вые экспериментально воспроизвели атеросклероз, скармливая кроликам мясо, молоко и яйца. Вскоре было показано, что атеросклероз в эксперименте можно вызвать лишь используя продукты, в которых содержится холестерин. Начало таким исследованиям положили русские учёные Н. Аничков и С. Халатов (1912) и независимо от них немецкие учёные I. Wacker и W. Hueck, которые, скармливая кроликов гиперхолестериновой пищей, вызвали изменения на стенках коронарных артерий (содержали сгустки жира, холестерина и соли кальция), весьма схожие с типичными атеросклеротическими изменениями в артериях человека.

Атеросклероз в первую очередь поражает артерии эластического и мышечно-эластического типов. Подробное изложение теорий атеросклероза имеется в монографиях, посвященных этой патологии. Здесь же коротко остановимся на отдельных предположениях, а также их сочетаниях:

- **теория липопротеидной инфильтрации** – первично накопление липопротеидов/липопротеинов (*оба названия равноценны*) в сосудистой стенке;
- **теория дисфункции эндотелия** – первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов;
- **аутоиммунная** – первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки;
- **моноклональная** – первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток;
- **вирусная** – первично вирусное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.);
- **перекисная** – первично нарушение антиоксидантной системы;
- **генетическая** – первичен наследственный дефект сосудистой стенки;
- **хламидиозная** – первичное поражение сосудистой стенки хламидиями, в основном, *Chlamydia pneumoniae*;

- **гормональная** – возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов приводит к повышенному синтезу строительного материала для гормонов – холестерина.

Каждая из представленных теорий детально обосновывает ведущую роль, как правило, какого-либо одного фактора, но, как было отмечено, нет единой теории патогенеза, которая объединяла бы или обосновывала бы все механизмы возникновения рассматриваемой патологии. Тем не менее, большинство специалистов полагают, что гиперхолестеринемия* и другие нарушения метаболизма липидов – важнейшие факторы риска развития атеросклероза.

В 1910 г. А. Виндаусу удалось определить главный компонент атеросклеротических липидных отложений, доказав, что атероматозные бляшки содержат холестерин и его эфиры. С тех пор началось изучение роли холестерина в организме.

2.3.1. Липидно-инфильтрационная теория

Русский патолог Н.Н. Аничков и его ученик С.С. Халатов, создали (1912 г.), теперь уже названную «классической», первую модель атеросклероза на кроликах при вскармливании их пищей с большим количеством холестерина. Так появилась **липидно-инфильтрационная** теория (1913 г.), согласно которой атеросклероз развивается вследствие инфильтрации в стенку артерий экзогенного

* Пальма первенства открытия холестерина (ХС) принадлежит французским химикам. В 1769 г. Пулетье де ла Саль получил из желчных камней плотное белое вещество – «жировоск», обладавшее свойствами жиров. В чистом виде жировоск был выделен в 1789 г. химиком А. Фуркруа, а своё название «холестерин» получил лишь в 1815 г., когда М. Шеврель, также выделивший это соединение, столь неудачно назвал его (др.-греч. χολή – желчь и στερεός – твёрдый). Но оказалось, что ХС – органическое соединение, природный липофильный спирт (П. Бертоло, 1859), содержащийся в клеточных мембранах всех живых организмов, за исключением грибов и безъядерных. Это обязывало иметь в химическом названии вещества суффикс «-ол», поэтому в 1900 г. **холестерин был переименован в холестерол**. Однако в ряде языков (русском, немецком, венгерском и др.) осталось прежнее название – «холестерин».

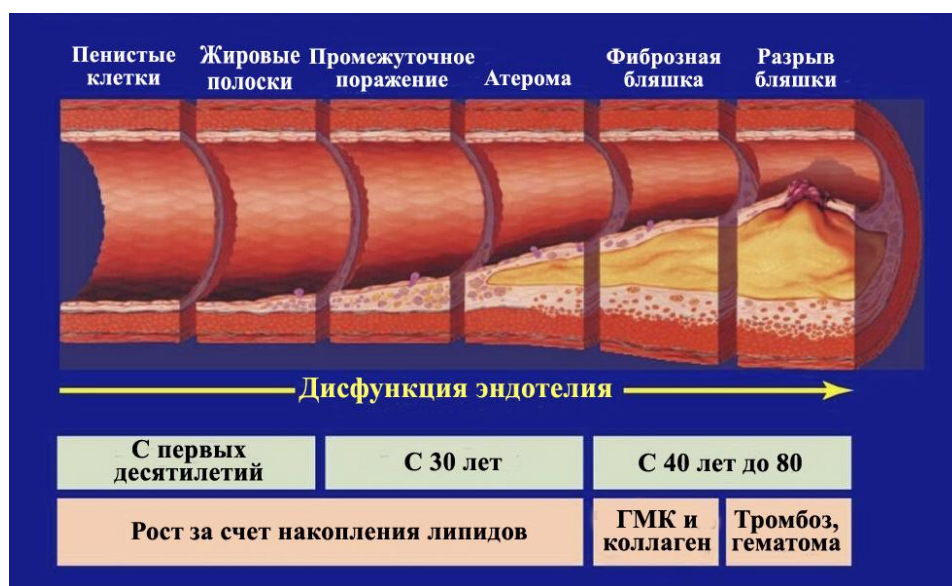
(поступающего с пищей) холестерина, т.е. рассматривался как процесс, основанный на аккумуляции липидов на внутренней стенке артерий. [Теория до сих пор не всеми воспринимается однозначно, есть ярые противники, но связь между гиперхолестеринемией и атеросклерозом доказывалась разными данными на протяжении многих лет, хотя изменения стенки артерий, ныне квалифицируемые как атеросклеротическое поражение, описаны более 200 лет назад; от морфологической сути к пониманию патогенеза процесса «мостик» перекинули биохимики: анализ очагов атеросклероза в сосудах обнаружил в них ХС и его эфиры – так выявился зримый причинный фактор, побудивший многих к изучению патогенеза развития атеросклероза в этом направлении. Что же выяснилось? Во-первых, оказалось, что сами атеросклеротические бляшки богаты ХС и его эфирами, в основном, производными плазменных липопротеинов. Во-вторых, при вскармливании животных (в том числе и приматов) пищей с большим количеством ХС можно воспроизвести атеросклеротические поражения сосудов. В-третьих, генетические нарушения, приводящие к тяжёлой гиперхолестеринемии, вызывают ранний атеросклероз, часто приводящий к смерти несмотря на отсутствие видимых факторов риска (приобретённые заболевания, сопровождающиеся повышением уровня ХС в крови, также характеризуются тяжёлыми проявлениями атеросклероза). И, в-четвёртых, среди людей различных рас, живущих в разных странах и имеющих относительно высокую концентрацию ХС в плазме крови, отмечается достоверно высокая смертность от ИБС].

Впоследствии авторы пошли дальше и сформулировали **ин-фильтративно-комбинационную** теорию (1946 г.), которая при развитии заболевания учитывала не только (и не столько!) значение пищевого холестерина, но и эндогенного ХС, а также белково-липидные взаимоотношения и нарушения регулирующего влияния нейроэндокринных механизмов [120]. (Н.Н. Аничков и его ученики показали, что у людей старше 45 лет артериальная гипертензия – к этому времени Г.Ф. Лангом была выдвинута центрогенно-нейрогенная теория гипертонической болезни – становится более сильным фактором

риска развития атеросклероза, чем гиперхолестеринемия)*. На рис. 38 (а и б) представлены этапы формирования атеросклероза в сосудистой стенке человека с первых десятилетий жизни до старости.



а



б

Рис. 38. Этапы формирования атеросклероза в артериальном сосуде человека в связи с возрастом [121] (а и б)

* Позднее (1965), А.А. Мясников в замечательной монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (М.: Медицина, 1965. 615 с.), подтвердит это положение.

«Согласно липидной гипотезе, повышение содержания ЛПНП в плазме способствует их проникновению в артериальную стенку и накоплению в гладкомышечных (ГМК) клетках и макрофагах (пенистых клетках). ЛПНП усиливает также гиперплазию ГМК, вызываемую факторами роста. В присутствии эндотелиальных клеток ЛПНП окисляются (см. перекисную теорию – прим. автора) и приобретают свойства, увеличивающие их атерогенность. Так, окисление ЛПНП хемотоксически привлекают моноциты и на ранней стадии атеросклероза, возможно, способствуют их появлению в жировых полосках и накоплению под интимой в виде макрофагов. Окисленные ЛПНП обладают также цитотоксическими свойствами по отношению к эндотелиальным клеткам, и не исключено, что именно они ответственны за исчезновение эндотелия из атеросклеротических бляшек на более поздних стадиях атеросклероза» (цит. «Руководство по медицине», т.1, пер. с англ. М.: Мир, 1997. с.273).

2.3.2. Тромбогенная и тромболипидная теории

В том же 1946 г. J. Duguid, а затем и J. Mustard (1967) [122, 123] развили и усовершенствовали **тромбогенную** теорию К. Рокитанского (*свыше 100 лет назад он полагал, что в основе развития атеросклероза лежит образование фибрина и его накопление в стенке сосуда*). Были получены данные, что фибрин действительно входит в состав атеросклеротической бляшки как обязательный компонент, и, больше того, развитие атеросклероза характеризуется активацией процессов свёртывания крови. Выяснение роли тромбоцитов в этом процессе показало, что они не только принимают непосредственное участие в процессах свёртывания крови, усиливая адге-

зию и агрегацию при повреждении* эндотелия сосудов, но и выделяют, в частности, митогенный фактор, запускающий процессы пролиферации клеток сосудистой стенки, а также тромбоксан (*известен как вазоконстриктор*), ускоряющий агрегацию новых порций тромбоцитов. Поскольку повреждение эндотелия способствует также усилению проникновения в артериальную стенку липопротеинов, то и **возникла тромболипидная теория**, объединяющая два одновременно протекающих процесса – образование тромба и липопротеидную инфильтрацию сосудистой стенки – в единый, с помощью которого и пытаются объяснить патогенез начала развития атеросклероза. Однако в настоящее время возникают сомнения, является ли действительно тромбообразование обязательным условием развития атеросклероза или оно просто ему сопутствует.

Академик И.В. Давыдовский (1969) [124] полагал, что атеросклероз не заболевание, а *возрастное явление*, при котором наступают атрофия, деструкция, пониженный метаболизм тканей артерий и резкое повышение проницаемости стенки артерий для крупномолекулярных белков плазмы как отражение процессов старения организма.

2.3.3. Воспалительная и инфекционная теории

R. Ross, L. Harker (1976) [125] предложили рассматривать атеросклероз как **воспалительное** заболевание с нарушением проницаемости и повреждением эндотелия в ответ на разнообразные метаболические, механические, химические или инфекционные воздействия. В настоящее время ряд авторов представляет доказательства ро-

* В настоящее время более популярной является теория, которая рассматривает развитие атеросклероза, по крайней мере, первоначальные его этапы, как реакцию на повреждение эндотелия. При этом **термин «повреждение» предполагает не механическую травму эндотелия, а его дисфункцию**, проявляющуюся повышением проницаемости и адгезивности, увеличением секреции прокоагулянтов и сосудосуживающих веществ (рис. 38б).

ли инфекционных агентов в развитии атеросклероза [126, 127]. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал) (http://www.rmj.ru/articles/k0ardiologiya/Ateroskleroz_i_faktoy_vospaleniya_nelipidnye_mehanizmy_deystviya_statinov/#ixzz4K9ExDWjw) [128].

Суть **инфекционной** теории в том, что вирусы или бактерии (цитомегаловирус, вирус герпеса, хламидии и др.), проникая в эндотелиальные клетки артерий, приводят к воспалению и повреждению / дисфункции эндотелия. В свою очередь, дисфункция эндотелия способствует повышению агрегации тромбоцитов и тромбообразованию, а также отложению холестерина в местах повреждения сосудов.

2.3.4. Эмоционально-стрессовая теория

Привлекает внимание и популярная в последнее время **эмоционально-стрессовая** теория возникновения атеросклероза. Известно, что атеросклероз наиболее часто развивается у людей, подвергающихся большим психоэмоциональным нагрузкам. Адреналин в концентрациях, возникающих в крови при сильном стрессе, способен окислять липопротеины крови, которые в окисленной форме (приобретают атерогенность!) могут «прилипнуть» к стенкам сосудов и в последующем (разрастаясь) закупоривать их. Соответственно, если эти теории (инфекционная и эмоционально-стрессовая) верны (в принципе, эти теории не противоречат, а дополняют друг друга, потому что именно стрессы провоцируют ослабление иммунитета и активизацию скрытых инфекций), то путь профилактики и избавления от атеросклероза – это в первую очередь избавление от инфекций в сосудах и повышение стрессоустойчивости.

2.3.5. Аутоиммунная теория

Есть приверженцы **иммунологической** концепции атеросклеротического процесса (**аутоиммунная** теория – рис. 39 – впервые была сформулирована А.Н. Климовым в 1986–90 гг. [129–131]).

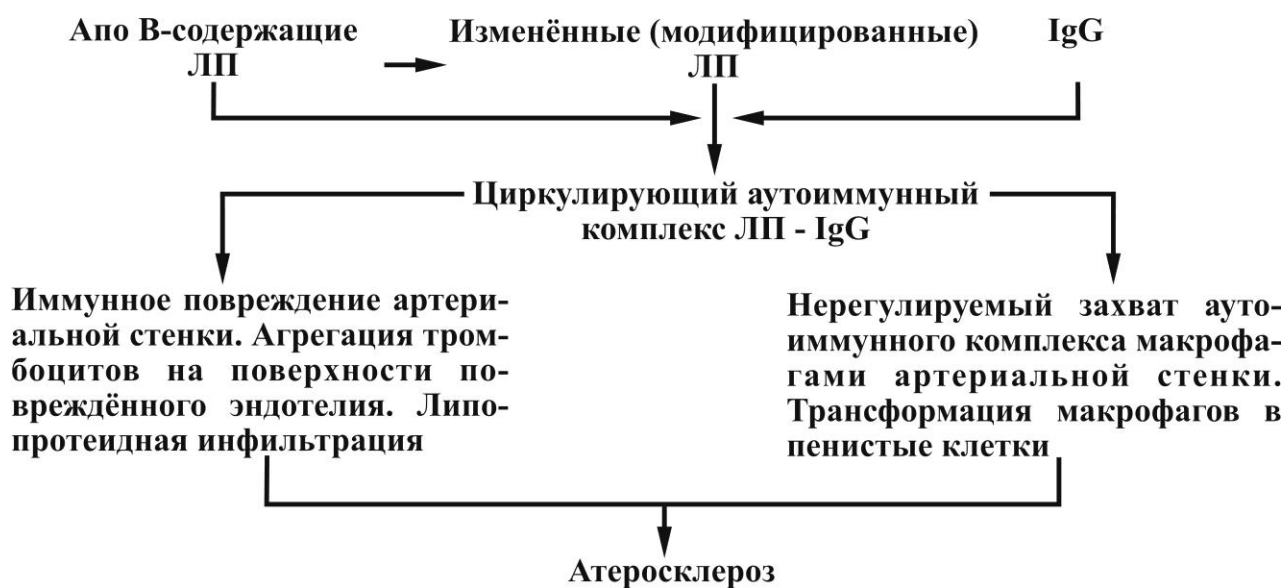


Рис. 39. Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза по А.Н. Климову

2.3.6. Перекисная теория

Другие пытаются убедить (**перекисная теория**) [132], что атеросклероз – результат резко выраженной активации процессов окисления в стенке артерий и агрессивного воздействия продуктов окисления. Предположительное формирование аутоиммунного комплекса «липопротеин-антитело» позволяет рассматривать атеросклеротический процесс как эндотоксический или как аутоиммунное воспаление. В состав таких комплексов в качестве антигена входят ЛПНП и ЛПОНП. Появление у липопротеинов аутоантигенных свойств является результатом их модификации и перекисного окисления. Окислительная модификация ЛПНП увеличивает их атерогенность. Перекисно-модифицированные ЛПНП могут приобретать аутоантигенные свойства, доказательством чего послужило обнаружение в крови и сосудистой стенке аутоиммунных комплексов, включающих ЛПНП в качестве антигена [132]. Окислительные ЛПНП являются стимулом моноцитарной, Т- и В-клеточной миграции в места отложения ЛПНП в интиму артерий. Продолжением исследований этих данных и стала

перекисная теория, придающая определённое значение перекисям липидов, образующимся в результате свободнорадикального окисления ненасыщенной жирной кислоты в β -положении фосфолипидного компонента липопротеинов, а также образующейся гидроперекиси ХС. Предполагается, что проникновение липопротеинов, содержащих окисленные фосфолипидные ацилы и гидроперекиси ХС, в стенку сосуда или образование перекисей липидов в самой стенке могут вызвать первичное повреждение интимы и усилить атеросклеротический процесс.

2.3.7. Мембранная теория

Усиливает эти предположения **мембранная теория** (R. Jackson, A. Gotto, 1974) [133], согласно которой эфиры ХС, в отличие от неэтерифицированной его формы, не включаются в фосфолипидный бислой мембраны и могут рассматриваться как защитная для клетки форма избыточного холестерина.

2.3.8. Моноклональная теория

Моноклональная теория (E. Benditt, 1974) [134] рассматривает атеросклероз как доброкачественно растущую опухоль, вызванную вирусами или химическими веществами окружающей среды.

Данные исследований многих лабораторий мира свидетельствуют, что спектр причин развития атеросклеротического процесса в сосудах не ограничивается только нарушениями питания, малоподвижным образом жизни, курением, наследственностью и вышеприведёнными теориями. Все они имеют определённые клинические подтверждения и научное обоснование, но ни одна из них не может как монотеория объяснить все механизмы развития атеросклероза. Поэтому в настоящее время в медицине и не существует однозначного

мнения о причинах атеросклероза и роли холестерина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Холестериновую теорию атеросклероза (хотя высказывание Н.Н. Аничкова от 1915 г. «без холестерина не может быть атеросклероза» находит новые подтверждения в современных научных исследованиях [33]) не разделяют очень многие биохимики, физиологи и геронтологи. Так, биохимик из Лондона Ж.Медведев пишет: *«Питание с высоким содержанием холестерина далеко не всегда приводит к развитию атеросклероза. Более того, во многих случаях атеросклероз может развиваться без гиперхолестеринемии и, наоборот, гиперхолестеринемия может не вызывать атеросклероза. Поэтому объяснить развитие атеросклеротических изменений только лишь нарушением холестеринового обмена нельзя. Множество людей, получивших сердечные приступы, имели нормальный уровень холестерина. Например, украинцы в 1999 году потребляли с пищей в два раза меньше холестерина, чем жители Германии, но по сердечно-сосудистым заболеваниям они опережали немцев также в два раза. Или Болгария, которая по потреблению животных продуктов в 1999 году была на последнем месте в Европе, однако именно в этот период ей принадлежал европейский рекорд по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Приведённые примеры показывают, что атеросклероз, со всем комплексом привязанных к нему заболеваний, является не столько «холестериновой», сколько социально-стрессовой болезнью»* (выдержки из статьи учёного-биохимика Ж. Медведева, «Наука и жизнь». 2008. № 1–2). Но, по-видимому, не всё так просто [никто не отрицает, что атеросклероз является очень сложным заболеванием и имеет множество самых различных сочетаний, как в холестериновом нарушении, так и факторах риска – прим. автора],* и лондонский биохимик должен бы знать, какие особенности синтеза ХС, его компонентов, скрытые механизмы

* Ещё «отец физиологии» Рудольф Вирхов писал, что холестерин (ХС) – не причина атеросклероза, а появляется лишь на конечной стадии повреждения артерий, и что повышенный уровень ХС является только признаком воспаления в организме, но не его причиной.

обмена существуют, чтобы так однозначно высказаться, а между тем теория Н.Н. Аничкова продолжает получать убедительные клинические доказательства многочисленными исследованиями, продемонстрировавшими линейную зависимость между уровнем холестерина (ХС) в крови и заболеваемостью и смертностью от ИБС. Повлиять на эти показатели и понизить уровень ХС может помочь исключение из диеты «плотных» углеводов – сладкая, богатая крахмалом и рафинированная пища является важной причиной высокого уровня ХС и, отсюда, атеросклероза, в частности, коронарных сосудов.

Многофакторный анализ выявил связь смертности от коронарной болезни сердца и с таким показателем, как потребление животного жира, отношение мононенасыщенных жирных кислот (ЖК) к насыщенным. В Норвегии во время второй мировой войны, когда было ограничено потребление насыщенных ЖК (а они содержатся в мясе, колбасе, сыре, сметане, майонезе), наблюдалось существенное снижение смертности от ИБС. Отмечено, что у эскимосов, потребляющих пищу с малым содержанием насыщенных ЖК, но с большим содержанием ХС (0,79 г/сут), эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (содержится в жире рыбы холодных морей), смертность от ИБС очень низкая. Некоторые исследователи связали этот факт с увеличенным потреблением рыбы. В обзоре [35] отмечается, что потребление 35 г морской рыбы в день способствует снижению смертности от ИБС на 50%. По-видимому, для существенного снижения смертности от ИБС необходимо одновременное снижение потребления насыщенных ЖК и увеличение ненасыщенных ЖК.

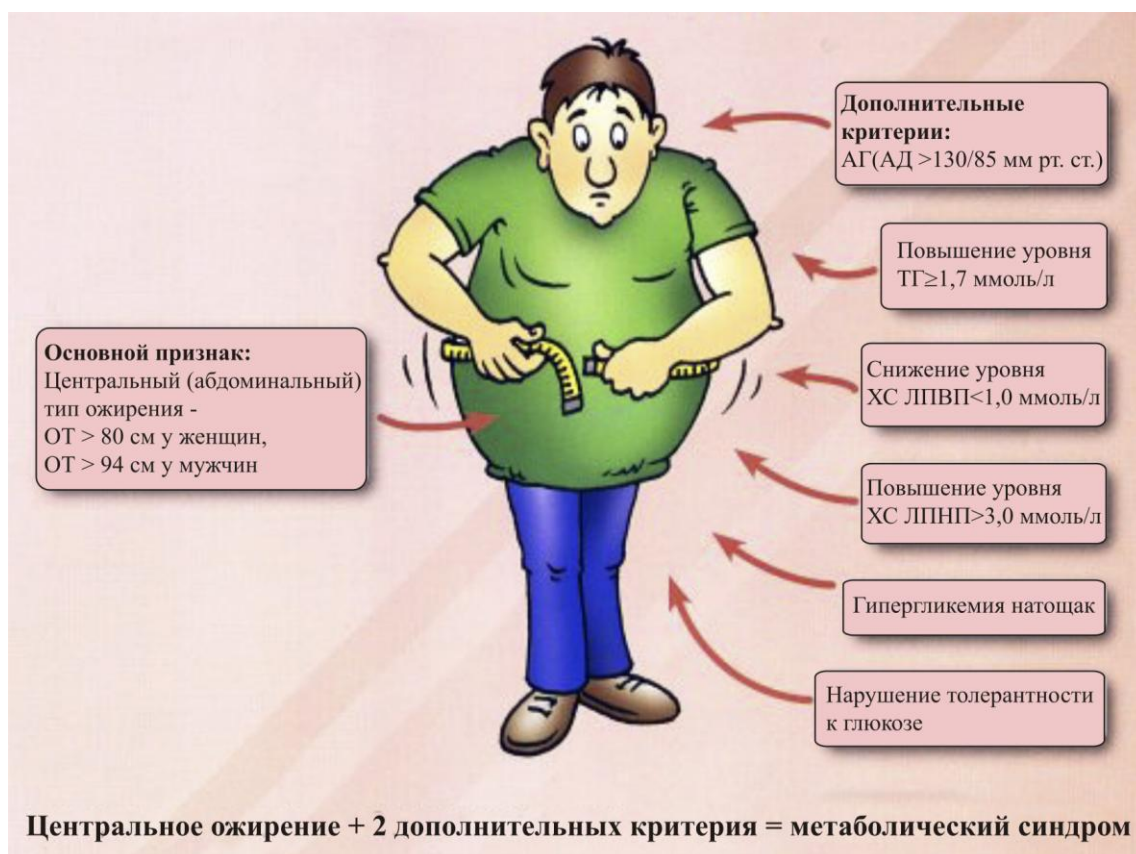
2.3.9. Наследственный генетический фактор

Огромную роль в развитии атеросклероза играют также генетические факторы. Их следует рассматривать отдельно в отношении атеросклероза в целом и в отношении дислипидемий. Суть в том, что клетки могут вырабатывать различные виды генов и поэтому различаются фенотипически, в зависимости от своей среды. Для определения ДНК разработаны новые методики, предоставляющие огромное

количество сведений о том, какие гены вырабатываются и в каких случаях, а также какую они несут информацию, которая должна помочь разгадать комплексную природу атерогенеза [135, 136]. Поскольку атеросклероз – мультигенное заболевание, понимание механизма формирования генотипа может помочь объяснить различия в восприимчивости к агентам, вызывающим заболевание. Более того, у разных людей особенности генотипа могут влиять на возникновение атеросклеротического поражения и при различной локализации. Это поможет пролить свет на генетические различия в восприимчивости лечения и реакции на него. Так, в основе наследственной (семейной) гиперхолестеринемии (отмечалось) лежит обусловленный мутацией генов недостаток рецепторов к ЛПНП, вследствие чего отмечается высокое содержание ХС, ЛПНП и ЛПОНП в плазме крови (*m.e. IIb – тип гиперхолестеринемии*), что и является весьма неблагоприятным фактором развития ССЗ [137, 138], в частности, *артериальной гипертензии* (высокое кровяное давление не только ускоряет формирование атеросклеротических бляшек, но и способствует возникновению ИБС и цереброваскулярной болезни) и *сахарного диабета* (атеросклеротические изменения в сосудах у диабетиков прогрессируют с бóльшей скоростью и быстро вызывают букет последующих осложнений: **сердечные заболевания**, например, инфаркт миокарда развивается в два раза чаще; **нарушение кровоснабжения конечностей** – гангрена нижней конечности наблюдается в 18 раз чаще, чем у людей без этой патологии; **различные воспалительные процессы**). Достижения в молекулярной генетике сделали возможным удалять или вставлять участки генов и определять их роль в заболевании [139]. Отметим также, что многочисленные модели на животных оказались полезными при изучении генетики атеросклероза.

К синдромам с генетическими нарушениями липидного обмена относится так называемый метаболический синдром (рис. 40 а, б).

2.3.9.1. Метаболический синдром



а



Метаболический синдром (синдром X)

- Ожирение
- Высокое давление
- Высокие триглицериды
- Высокий сахар в крови
- Низкий уровень ЛПВП

б

Рис. 40. Иллюстрация метаболического синдрома и его основные признаки и дополнительные критерии (а и б)

Метаболический синдром – это комплекс нарушений липидного/жирового и углеводного обменов, а также дисфункция механизмов регуляции артериального давления. На практике метаболический синдром представлен следующими критериями (таблица 8):

Таблица 8

Критерии метаболического синдрома (Международная диабетическая федерация, 2005 г.)

Абдоминальное ожирение + две из следующих позиций:	
абдоминальное ожирение	ОТ мужчин > 94 см, ОТ женщин > 80 см
триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) (или указание на лечение дислипидемии)
ЛПВП	М < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) Ж < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (или указание на лечение дислипидемии)
артериальное давление	≥ 130/85 мм рт. ст. (или указание на антигипертензивное лечение)
глюкоза натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) (или диагностированный СД)
нарушением гемостаза	

Примечание: ОТ – окружность талии; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СД – сахарный диабет.

Заболевание поддается лечению, но процесс этот довольно длительный и требует от пациента дисциплинированности и силы воли. Но эти усилия стоят того, чтобы предупредить сложные и опасные для здоровья осложнения в виде:

- атеросклероза;
- ишемической болезни сердца;
- инфаркта;
- инсульта;
- нарушений ритма сердца;

- артериальной гипертензии и поражения сосудов почек;
- атеросклероза кишечника;
- атеросклероза нижних конечностей.

2.3.10. Нанобактерии

В последнее время из агентов, причастных к атеросклерозу, внимание исследователей привлекают **нанобактерии**. История их возможной/предположительной роли в генезе атеросклероза ведёт своё начало с 1988 г., когда эти бактерии впервые были обнаружены геологом Техасского университета (США) Р. Фолком в виде овальных и призматических частиц диаметром 0,1 мкм в геотермальных источниках [140]. В 1996 г. нанобактерии выявили в марсианском метеорите, упавшем на Землю более двух миллионов лет назад, что дало импульс появлению новых теорий о происхождении жизни на нашей планете, признающих нанобактерии в качестве «космического начала» органической жизни на Земле [141]. Основание считать нанобактерии причастными к атерогенезу возникло благодаря исследованиям группы Дж. Лиске (клиника Мэйо, Рочестер, США), которые выделили эти микроорганизмы из кальцифицированных артерий и обнаружили в них ДНК и специфические антигены [142]. Из-за способности нанобактерий при физиологических концентрациях ионов кальция и фосфата осаждают соли кальция в виде кристаллов апатита [143, 144] их рассматривают как потенциальный этиологический фактор патологической кальцификации в организме [145]. Свой вклад в решение этой проблемы внесли и учёные Казанского федерального университета (КФУ), методом электронной микроскопии обнаружившие глобулярную структуру агрегатов гидроксиапатита в атеросклеротических бляшках и высказавшие предположение о бактериальном происхождении минерала [146]. О потенциальной роли нанобактерий в атерогенезе с участием их в кальцификации атеросклеротической бляшки задум-

мываются и другие исследователи [147–149], также обнаружившие нанобактерии в поражённых атеросклерозом сосудах. Однако ещё предстоит ответить на вопрос, действительно ли нанобактерии являются живыми существами [150]? Гипотеза, предполагающая живую природу нанобактерий, основана на фактах обнаружения у них нуклеиновых кислот и специфических антигенов [151, 152], но размер нанобактерий (20-500 нм) противоречит общепринятым представлениям о минимальном размере самостоятельно реплицирующегося организма [153]; кроме того, они чрезвычайно устойчивы к нагреванию, радиации и другим губительным воздействиям. Поэтому ряд исследователей считают, что то, что мы сегодня называем нанобактериями, являются веществами химической природы: микрокристаллами апатита [154], наночастицами карбоната кальция [155], и, наконец, комплексами минералов с фетуином [156]. Белок сыворотки крови фетуин является мощным ингибитором образования апатита и осаждения минерального фосфата кальция и обнаруживается в клетках гладкой мускулатуры сосудов [157]. Недавно была установлена его ассоциация с почечными камнями. *«Возможно, модифицированный фетуин способствует возникновению патологических состояний, связанных с минерализацией, в том числе, атеросклероза. Ожидается, что в ближайшие годы количество исследований по этой теме будет возрастать, что приведёт к более ясным представлениям о роли нанобактерий в патогенезе атеросклероза»* (цит. по [158]).

Представленные теории патогенеза атеросклероза предпочтительнее рассматривать не как взаимоисключающие, а как дополняющие друг друга и более детально раскрывающие возможные механизмы развития различных его форм, что и позволяет сформулировать современный общий вывод: *«Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоёв сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалени-*

ем, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности поражённого сегмента сосуда» (цит. по В.С. Гуревич – Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена; кафедра кардиологии факультета последипломного образования Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова). Полагаю, вывод нуждается в некоторой логической корректировке (исходя из вышепредставленного континуума Ю. Браунвальда): *Атеросклероз – системное заболевание / поражение крупных и средних артерий мышечного типа, вызванное дисфункцией эндотелия и последующим последовательным и совокупным локальным воспалением всех слоёв сосудистой стенки, отложением в ней патологически модифицированных липидов, пролиферацией и изменениями сократимости ...* – далее по вышеприведённому тексту.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что постоянно накапливаются новые знания об атеросклерозе. Их значимость для понимания механизмов атерогенеза, особенно для разработки новых подходов к эффективной антиатерогенной терапии, будет определяться в основном тем, насколько адекватно они встраиваются в фундаментальную теорию патогенеза атеросклероза, сложившуюся к настоящему времени. Например, заслуживают внимания успехи в картировании генома человека. На данный момент получение зондов для большинства моногенных заболеваний, даже тех, для которых генетический дефект пока неизвестен – дело времени. Совсем скоро станет возможным точно идентифицировать генотипы, выявлять гетерозигот и гомозигот и, следовательно, диагностировать болезнь до рождения или до развития клинической симптоматики (например, при атеросклерозе – *прим. автора*). Уже получены зонды для мутации в генах, кон-

тролирующих уровни **липидов*** (как в сыворотке крови, так и внутри клеток), а также для мутаций, ассоциированных с распространёнными формами злокачественных опухолей (например, с раком толстой кишки). Можно надеяться (*прим. автора*), что выявление на такой основе групп риска позволит принять меры, которые либо задержат, либо вовсе предотвратят развитие болезни.

2.4. Классификация атеросклеротических поражений

В 1995 г. Н.С.Стары [121] предложил классификацию типов атеросклеротических поражений, которые можно рассматривать как стадии развития атеромы. Эта классификация признана большинством кардиологов мира (таблица 9).

* Роль генетического фактора является определяющей в развитии атеросклероза у больных с семейной гиперлипидемией, обусловленной генетическим дефектом синтеза рецепторов к ЛПНП; О.А. Макеева и соавт. [159] отмечают, что современные технологии и методы анализа геномных данных делают возможным определение генетического профиля у больных, «обременённых» множеством болезней (полипатии, конгломераты болезней), и его сравнение с профилем больных отдельными формами патологии. В результате классифицирующего анализа принадлежности ассоциированных генов к основным метаболическим путям организма установлено, что гены липидного обмена вовлечены, в частности, в формирование трёх вариантов течения болезней сердечно-сосудистого континуума [ишемическая болезнь сердца (ИБС), сочетание двух заболеваний - ИБС и артериальная гипертония (АГ), сочетание нескольких болезней - ИБС, АГ, сахарный диабет типа 2 (СД2) и гиперхолестеринемия (ГХ)], а гены иммунного ответа специфичны только для «изолированной» формы ИБС [159], так как генетический профиль сочетанных заболеваний может отличаться от профиля отдельных, не сочетанных форм патологии.

Классификация типов /стадий атеросклеротических поражений,
Н.Сtary, 1995 [121]

Типы стадий	Морфологическая характеристика
Тип I – начальные поражения	Изменения в эндотелии, наличие отдельных пенистых клеток
Тип II – полосы	Скопление пенистых клеток и клеток миоцитарного (из гладкомышечных клеток) происхождения, перегруженных липидами и образующих липидные пятна и липидные полосы
Тип III – переходные поражения	Сходен со 2-м типом, но, в отличие от него, появляются внеклеточные липидные депозиты
Тип IV – атерома	Атерома со сформировавшимся липидным ядром
Тип V – фиброатерома	Фиброатерома – имеет фиброзную «покрышку» и липидное ядро
Тип VI – осложнённая фиброатерома	Разрывы бляшки, кровоизлияния в бляшку, интрамуральные тромбозы

Таким образом, по Н.С. Stary, атеросклеротическое поражение сосудистой стенки морфологически разделяется на 6 типов / стадий (рис. 41).

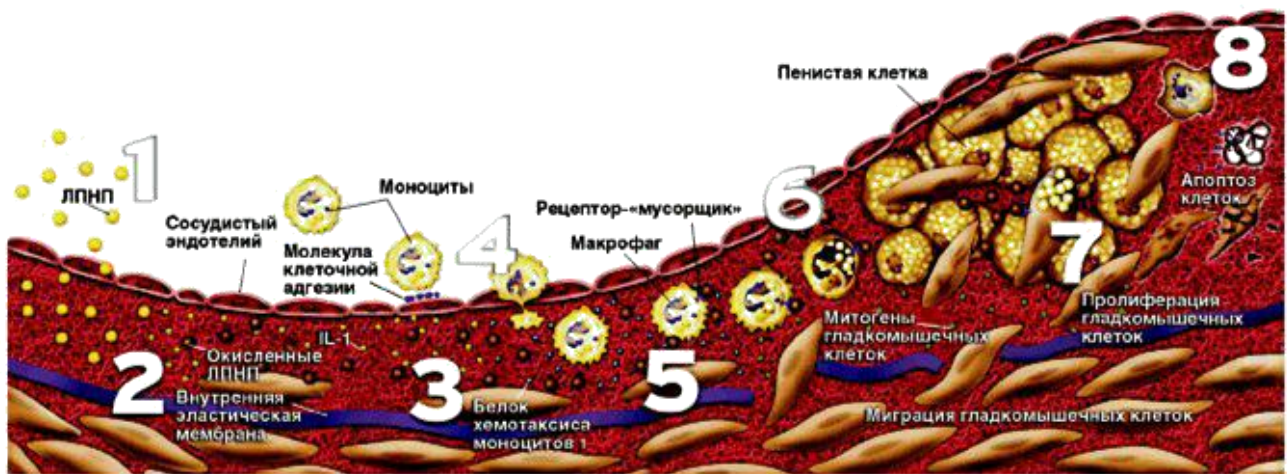


Рис. 41. Стадии развития атеросклеротической бляшки (из *Circulation* 2004; 109:2617-2625). Стадии 1-2: проникновение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальное пространство, их окисление макрофагами и гладкомышечными клетками. Стадии 3–5: выделение факторов роста и цитокинов, активирующих проникновение в стенку сосуда макрофагов, образование пенистых клеток. Стадии 6–8: накопление в интиме сосуда пенистых клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование бляшки

Атеросклероз – естественный возрастной процесс [124, с.50], истоки восходят к первым часам рождения человека, а, возможно, и к внутриутробному периоду его развития. Работами Т. Торховской и соавт. [160] показано, что у новорождённых в интиме аорты и венечных артерий содержится значительное количество ХС ($3,48 \pm 0,39$ мкг/мг), далее (по мере роста) снижается, составляя у детей до 12 месяцев $2,33 \pm 0,24$ мкг/мг, в возрасте 1–5 лет – $1,79 \pm 0,8$ мкг/мг и в 6–14 лет $1,47 \pm 0,19$ мкг/мг ткани. Эти же авторы указывают, что полученные ими данные совпадают с ранее опубликованными результатами исследований Н. Stary, который, при начальном повреждении сосудистой стенки (тип I), обнаружил в ней повышенное число макрофагов, лимфоцитов и рассеянные пенистые клетки, которые нередко определяются в младенческом возрасте и обычно более заметны в местах так называемого адаптивного утолщения интимы, подвер-

гающихся интенсивному механическому воздействию. Сегодня эти наблюдения можно идентифицировать как липидные пятна, выявленные также А.М. Вихертом и В.С. Ждановым [117] – у детей до 1 года в 50 %, а после 10 лет – у 100 % детей, ибо отмеченные выше пенистые клетки и лимфоциты (это Т-лимфоциты^{*}) ничто иное, как клеточный состав липидных пятен – желтоватых точек, диаметром до 1,5 мм, мягкой консистенции, не возвышающиеся над поверхностью эндотелия и не создающие препятствий току крови (рис. 42). А.Н. Климов и Н.Г. Никуличева [36] указывают, что в 10-летнем возрасте липидные пятна (как начало атеросклеротического процесса) занимают около 10 %, а к 25 годам до 30–50 % внутренней поверхности аорты; к 15 годам липидные пятна появляются в коронарных артериях, а к 35–40 годам – в церебральных артериях. В липидных пятнах липиды в виде этерифицированного ХС находятся преимущественно **внутриклеточно** (в пенистых и гладкомышечных клетках) и в небольшом количестве – **внеклеточно**. В некоторых случаях липид-

* Хронически активированные Т-клетки, находящиеся внутри атеросклеротической бляшки, продуцируют цитокины, в частности, гамма-интерферон. Этот воспалительный цитокин уменьшает способность гладкомышечных клеток к экспрессии гена коллагена. Таким образом, через гамма-интерферон воспалительные клетки способны угнетать синтез коллагена в фиброзной покрышке (капсуле) бляшки. Кроме торможения экспрессии гена коллагена гамма-интерферон подавляет также пролиферацию гладкомышечных клеток. А согласно П. Либби [161] «ингибирование пролиферации гладких мышц сосудов у больных может оказывать действие, дестабилизирующее потенциально ранимые области атеросклеротических бляшек».

Не все полученные к настоящему времени данные укладываются в наиболее популярную схему: богатая липидами бляшка – воспаление > обеднённая гладкомышечными клетками тонкая покрышка > разрыв капсулы > тромбоз. Примерно в 1/4 всех случаев внутрикоронарный тромб обнаруживается над эрозией эндотелия на поверхности атеросклеротической бляшки, целостность покрышки которой сохранена [162]. К дефекту эндотелия (области надрыва бляшки) тотчас же прилипают тромбоциты. Это происходит благодаря взаимодействию гликопротеинов (ГП - GP) мембраны тромбоцитов (Ib) с адгезивными белками, имеющимися в субэндотелиальных структурах. После прилипания к стенке сосуда (адгезии) тромбоцит активируется и освобождает (выделяет) содержимое своих гранул, в частности аденозиндифосфат (АДФ). Кроме того, тромбоциты образуют тромбоксан А₂ и способствуют образованию тромбина (Н.А. Грацианский. Острый коронарный синдром).

ные пятна подвергаются обратному развитию и бесследно исчезают. Механизм этого явления пока неизвестен (Г.Р. Томсон, [100]). Предполагали, что это связано с ЛПВП, но «определение точной роли ЛПВП в этом процессе сдерживается из-за отсутствия подходящей животной модели» [100]. Липидные пятна иногда не претерпевают дальнейшего развития, процесс как бы застывает на этой стадии. Однако в большинстве случаев они эволюционируют в сторону дальнейшего развития атеросклеротического процесса.

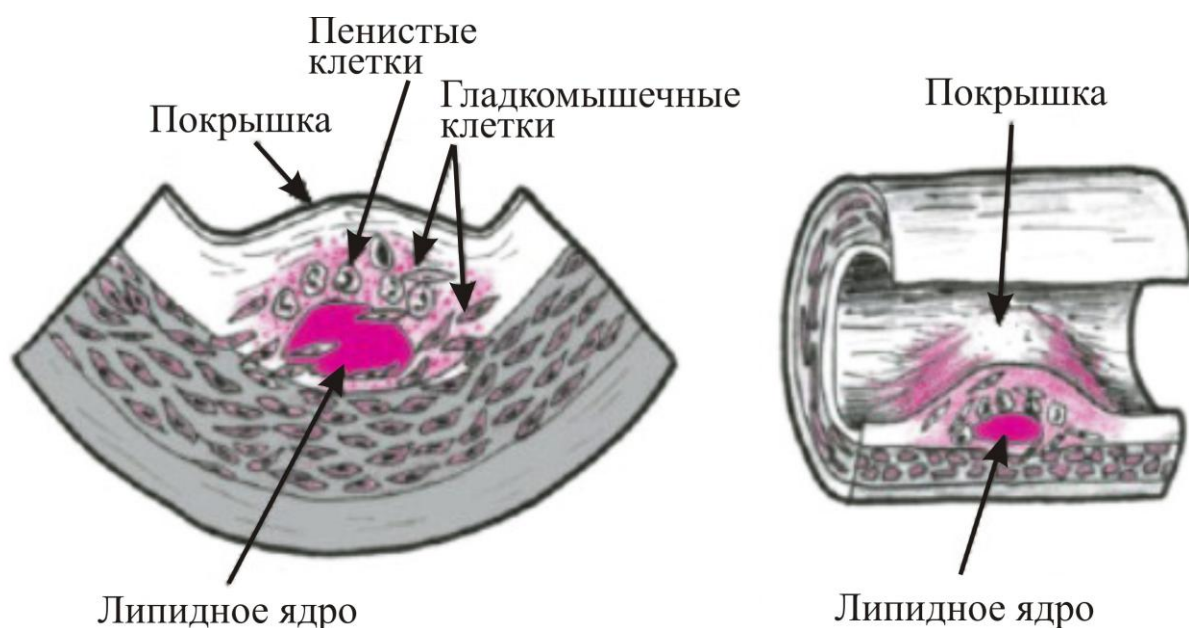


Рис. 42. Схема строения атеросклеротической бляшки

Доказательством является работа американского врача (С. Velikan, 1980), который при вскрытии трупов 508 людей, погибших в результате несчастных случаев, обнаружил локальные утолщения интимы коронарных артерий у 68 % детей 6–10-летнего возраста. У подростков (11–15 лет), по данным того же исследователя, выявлены отложения коллагена и мелкие жировые пятна в стенке передней нисходящей венечной /коронарной артерии, а в 4 % случаев – мелкие атеросклеротические бляшки. У 10 % 16–20-летних при вскрытии обнаружены отложения коллагена, у 33 % – жировые пятна, у 12 % – фиброзные и мукоидные бляшки, а в 86 % случаев наблюдалось существенное утолщение интимы. Видимые глазом сформированные атеросклеротические бляшки выявлены у

28 % людей в возрасте 21 года-25 лет, у 58 % – в возрасте 31 года–35 лет и у 66 % – в возрасте 36–40 лет. При этом отметим (прим. автора), что внешние признаки заболевания – боли, нарушение функционирования органов – начинают проявляться лишь тогда, когда просвет сосуда закрыт на 75 % и более. Статистика атеросклероза неутешительна: уже после 30–35 лет атеросклерозом болеет 75 % мужчин и 38 % женщин, а в возрасте 55–60 лет эти цифры приближаются к 100 %.

Фактором, способствующим поражению артерий и образованию в последующем атеросклеротических бляшек, является повреждение интимы сосудов: выше отмечалось, что «повреждение» – не следствие механического воздействия.

Следующий этап ранней стадии развития атеросклеротического процесса – липидные полосы (тип II по Н. Stary). Они образуются из липидных пятен, постепенно увеличиваются в размерах, становятся удлинёнными (до 15 мм) и более широкими (до 3 мм). В отличие от липидных пятен, липидные полосы несколько возвышаются над эндотелием. Обычно липидные полосы формируются к началу второй декады жизни и состоят, как и липидные пятна, из пенистых клеток макрофагального и моноцитарного происхождения, нагруженных липидами гладкомышечных клеток.

Последующие стадии атеросклеротического поражения являются более поздними и глубокими. По Н.С. Stary III стадия является промежуточной между II и IV стадиями, содержит рассеянные внеклеточные липидные вкрапления и характеризуется не только значительным отложением липидов во внеклеточном пространстве в виде эфиров ХС и свободного ХС, но и нарушением целостности интимы. В этой стадии создаются предпосылки для образования липидного ядра бляшки. Эти образования являются ближайшими предшественниками более крупных экстрацеллюлярных включений, сливающихся в большое липидное ядро атеросклеротического повреждения IV типа – собственно атеромой, которой часто сопутствует клиническая симптоматика (рис. 43).

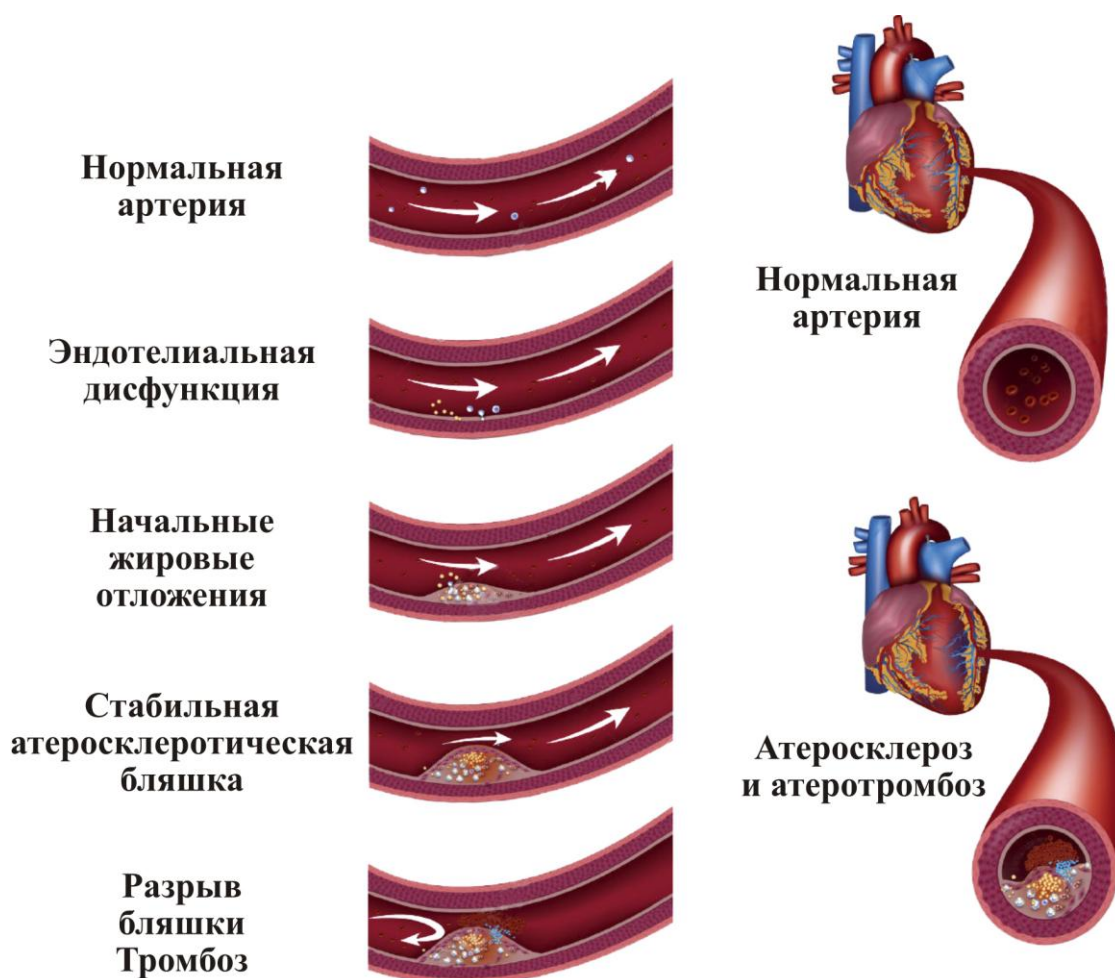


Рис. 43. Последовательные этапы /стадии развития атеросклероза (сверху-вниз): патологические изменения принято классифицировать как жировые полоски, фиброзные бляшки и осложнённые поражения

При анализе атеросклеротической бляшки в ней выявляется 10-кратное по сравнению с нормальной внутренней оболочкой содержание липидов, в основном за счёт линолеатов, извлекаемых из ЛПНП (липидный состав бляшки напоминает состав жировых полосок, представляя собой эфиры холестерина, но основной этерифицированной жирной кислотой является линолевая, а не олеиновая; т.о., холестериновый состав бляшек отличается от состава жировых полосок, напоминая, однако, состав липопротеинов плазмы).

Атерома (IV стадия) – дальнейшая стадия эволюции атеросклеротического поражения. Она характеризуется большим количеством

экстрацеллюлярных липидов и образованием липидного ядра*. Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса законо-

* Липидное ядро является центральной частью фиброатеромы (атеросклеротической бляшки) и представляет собой аморфную массу, состоящую из эфиров холестерина, кристаллов свободного холестерина, продуктов распада эластических и коллагеновых волокон.

Липидное ядро покрыто фиброзной крышкой (капсулой), которая образуется вследствие секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса пролиферирующими и мигрирующими в интиму гладкомышечными клетками. Часть фиброзной капсулы, выступающей в просвет артерии, является значительно более плотной. Степень выраженности фиброзных изменений в атеросклеротической бляшке зависит от типа пенистых клеток. Если в атеросклеротической бляшке преобладают пенистые клетки макрофагального происхождения, то количество внеклеточных липидов в ней велико, липидное ядро достаточно хорошо выражено, а фиброзная крышка сравнительно тонкая. Такие бляшки называют «жёлтыми», можно считать, что они развиваются на более ранних этапах по сравнению с фиброзными. «Жёлтые» бляшки более мягкие и ранимые, однако одновременно и более эластичные и очень незначительно уменьшают просвет артерии.

Предполагается, что «жёлтые» бляшки потому имеют тонкую капсулу, что богаты гамма-интерфероном, который синтезируется Т-лимфоцитами, расположенными по периферии жёлтых бляшек (гамма-интерферон тормозит синтез коллагена гладкомышечными клетками и тем самым определяет небольшую толщину фиброзной капсулы). Тонкая соединительнотканная крышка атеросклеротической бляшки может сравнительно легко повреждаться под влиянием высокого давления в артерии, сдавления артерии извне и других факторов (было рассмотрено и выше). Разрывам соединительнотканной оболочки атеросклеротической бляшки способствуют протеолитические ферменты металлопротеиназы (коллагеназа, желатиназа, стромелизин), вырабатываемые макрофагами, тучными клетками и разрушающие экстрацеллюлярный матрикс. Истончению и разрыву капсулы может способствовать продолжающееся увеличение размеров ядра бляшки (наиболее часто это бывает при сахарном диабете).

Если пенистые клетки имеют миоцитарный генез, липидное ядро несколько меньше (хотя довольно часто может быть выражено и значительно), и совершенно явно преобладают фиброзные изменения: фиброзная оболочка хорошо выражена, плотна, и такая бляшка называется фиброзной или «белой». Она вызывает гемодинамически значимое сужение артерии.

Величина фиброатером значительно колеблется (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре), фиброзные бляшки могут сливаться между собой. Характерна васкуляризация фиброзных бляшек, происходящая преимущественно со стороны адвентиции. Атеросклеротические

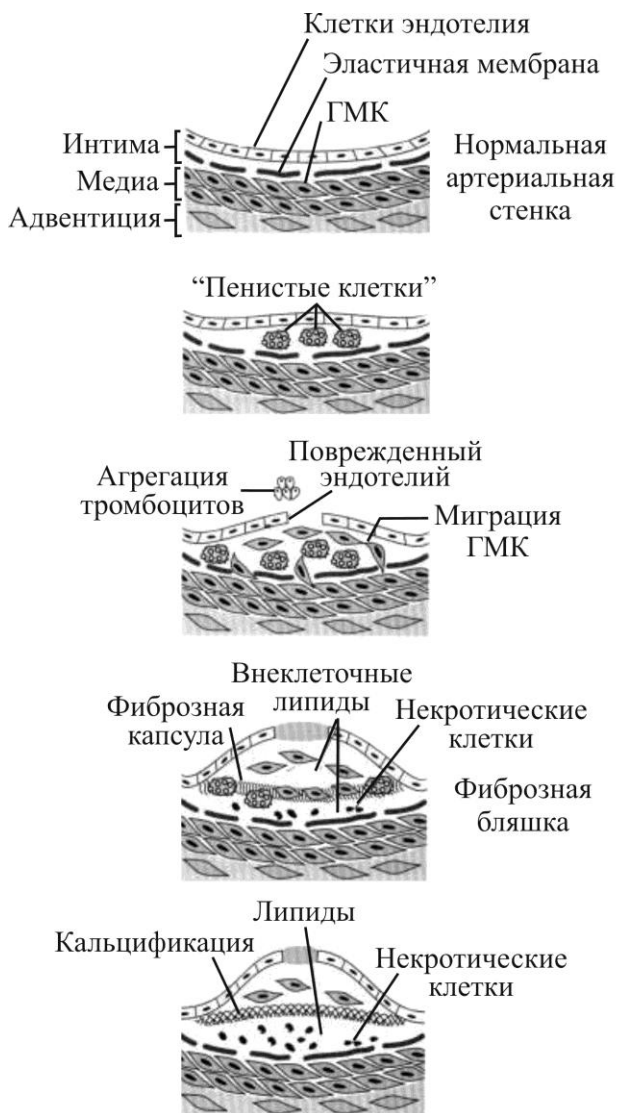
мерно приводит к развитию фиброатеромы (V стадия), бляшка на этой стадии имеет липидное ядро и фиброзную покрывку.

Начиная с четвёртой декады жизни атеросклеротические образования, имеющие липидное ядро, могут также содержать толстые слои («покрывка») фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа) и/или (VI тип) трещины, гематомы и внутренние тромбы. Некоторые повреждения V типа сильно кальцифицированы (тип Vb), а некоторые состоят преимущественно из фиброзной соединительной ткани – тип Vc. Повреждения VI типа также могут подразделяться на подтипы :VIa – при наличии трещины, VIb – при геморрагии и VIc – при развитии тромба. Комбинацию всех указанных признаков патологии рассматривают как повреждение типа VIabc [163] (рис. 44).

бляшки постепенно растут, увеличиваются в размерах за счёт накопления липидов (т.е. за счёт липидного ядра), фиброзной оболочки и очень часто за счёт пристеночного тромбоза, образующегося в связи с трещинами, изъязвлениями, мелкими разрывами фиброзной покрывки, повреждением и гибелью эндотелиальных клеток над бляшкой.

В последующем атеросклеротические бляшки кальцифицируются, при этом наряду с кальцием происходит отложение морфогенетических белков костной ткани – остеокальцина, остеоопонтина. Наиболее часто кальцифицируются брюшная аорта, коронарные артерии, артерии таза, бедренные артерии.

Прогрессирующее развитие атеросклеротической бляшки, особенно присоединение её осложнений (осложнённые поражения включают изъязвление бляшки, кровоизлияния в основание бляшки, микротромбирование – рис. 45) приводит к развитию критического стеноза поражённой артерии и, отсюда, к ишемии соответствующего органа).



Нормальная стенка артерии

Формирование жировых полосок. “Пенистые клетки”, содержащие большое количество холестерина, проходят под слой эндотелия. Повреждение эндотелия происходит не всегда.

Пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры в область бляшки. Эндотелий повреждается, активируется агрегация тромбоцитов.

Образование фиброзной бляшки. Клетки секретируют коллаген и другие белки, которые формируют фиброзную оболочку, внутри которой происходит некроз клеток.

В бляшке накапливаются омертвевшие ткани, пропитанные холестерином. Происходит кальцификация бляшки.

Рис. 44. Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия кровеносных сосудов (детализация на рис. 43)

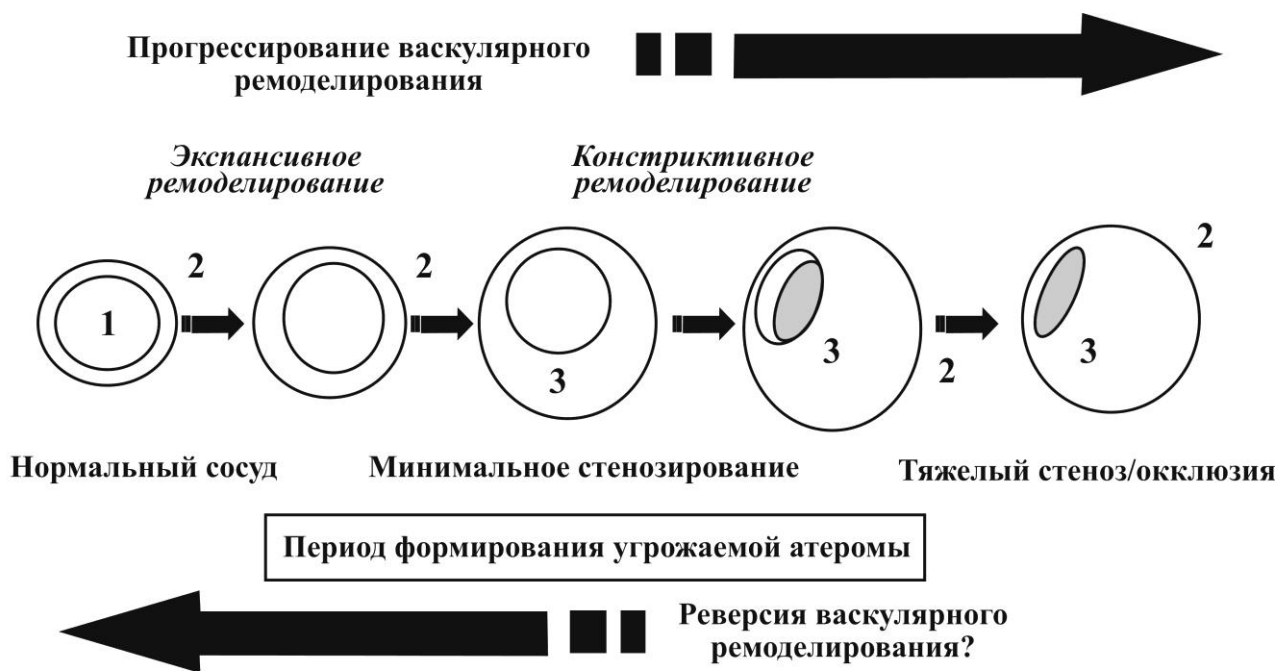
Атеросклеротические бляшки, по своим свойствам более предрасположенные к разрыву, принято называть «ранимыми». Они отличаются относительно большим липидным ядром и тонкой покрывкой. Основная причина «ранимости» бляшек в том, что «в их капсуле (наружной покрывке) снижен синтез коллагена и повышено его разрушение» [164]. Наряду с преобладанием липидного ядра, истончением капсулы и изменением в ней количества коллагена – фактором, способствующим разрыву, является механическая «усталость» её фиброзной оболочки. «Усталость (fatigue) – результат длительного циклического напряжения – под влиянием огромного числа периодов

растяжения и сжатия (сгибания – разгибания у мест разветвлений или изгибов сосуда) структуры бляшки ослабевают и могут разорваться в любой момент даже без какого-либо стимула – триггера» [165]. Кроме нарушенного синтеза коллагена к ослаблению фиброзной капсулы ведёт повышенное разрушение коллагена и других компонентов матрикса (соединительной ткани) металлопротеиназами (коллагеназа, желатиназа, стромелизин). Эти ферменты предназначены для катаболизма – растворения, разрушения соединительной ткани. Считается, что они способствуют миграции клеток через имеющийся везде матрикс, что важно для нормального заживления ран. Воспалительные цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей) индуцируют выработку гладкомышечными клетками интерстициальной коллагеназы (желатиназы В) и стромелизина. В областях бляшки, подверженных разрыву, гладкомышечных клеток обычно мало, но много макрофагов и Т-лимфоцитов. В бляшках эти клетки способны выделять (экспрессировать) ферменты, разрушающие соединительную ткань. Соответственно, наиболее очевидным источником ферментов, разрушающих элементы капсулы атеросклеротической бляшки, являются макрофаги [161]. Источником разрушения и ещё одним фактором, ослабляющим капсулу, является воспаление внутри бляшки, также сопровождающееся инфильтрацией её покрышки макрофагами (Н.А. Грацианский) [166].



Рис. 45. Макропрепарат. Сосуд, поражённый атеросклерозом (здесь и бляшки, и участки изъязвления стенки)

Важное патогенетическое значение имеет динамика морфологической перестройки артерий в процессе атерогенеза (васкулярное ремоделирование). На ранних этапах атеросклеротическая бляшка обычно растёт в сторону, противоположную просвету сосуда, не препятствуя кровотоку (рис. 46). За счёт перестройки гладкомышечного слоя и эластических мембран происходит компенсация просвета сосуда, который начинает уменьшаться, когда бляшка занимает более 40% от площади внутренней эластической мембраны.



Примечание:

- 1 - просвет сосуда
- 2 - сосудистая стенка
- 3 - липидное ядро

Рис. 46. Эволюция васкулярного ремоделирования, ассоциированного с формированием угрожаемой атеромы и последующей окклюзией сосуда. Модифицировано из работы Р. Schoenhagen и соавторов (2001). [Цит. 167]

2.1.4. Факторы риска развития атеросклероза

Факторы риска развития атеросклероза (они почти те же, что и ФР развития ИБС):

1. возраст (у большинства больных атеросклероз проявляется в возрасте около 40–50 лет и старше);
2. пол (у мужчин атеросклероз проявляется чаще и, в среднем, на 10 лет раньше, чем у женщин);
3. наследственная предрасположенность к развитию атеросклероза;
4. курение;
5. артериальная гипертензия;

6. ожирение;
7. гиперлипидемия (повышенное содержание холестерина и триглицеридов в крови);
8. сахарный диабет;
9. низкая физическая активность (гиподинамия);
10. психический и эмоциональный стресс.

2.4.2. Диагностика атеросклероза, локализация в сосудах и клиника

Многочисленные эпидемиологические и популяционные исследования, проведённые в течение последнего полувека, вполне справедливо концентрировались на изучении факторов риска атеросклероза и его клинических осложнений, в первую очередь ишемической болезни сердца [168–170].

Клиническая картина атеросклероза зависит от его локализации – как правило, проявляется в нескольких сосудистых бассейнах (более 26%), и характера поражения артерии – обычно наблюдается очаговое поражение [171–173].

Наиболее часто наблюдается *сочетанное* поражение коронарных и периферических сосудов (11–15 %), коронарных и церебральных (7–10 %). Так, в артериях сердца наиболее частая локализация процесса – проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, в сонных артериях* – их бифуркация (подобие).

Несмотря на появление в последние годы доказательных / верифицирующих методов исследования (см. приложение 3) [*из инструментальных – ангиография, особенно при бессимптомном течении атеросклероза, которая позволяет выявить деформацию и уменьше-*

* Нарушения мозгового кровотока существенным образом влияют на прогноз, значительно увеличивая риск не только церебральных, но и сосудистых осложнений другой локализации. Спустя 6 месяцев после перенесённого ишемического инсульта, основной причиной смерти являются кардиальные проблемы.

ние просвета сосуда диаметром до 0,5 мм; **доплерэхокардиография/скопия** позволяет определить сужение крупного и доступного для исследования сосуда по изменению скорости и величины кровотока; используются также **реовазография** и **магнитно-ядерная томография** (неинвазивное изучение структуры и функции сердца), **мультиспиральная томография**. **Позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ)** – делает возможной прямую демонстрацию регионарной метаболической активности миокарда *in situ*. Например, для оценки метаболизма жирных кислот используют пальмитат и ацетат, меченные ^{11}C , тогда как ^{18}F – фтордезоксиглюкоза позволяет измерять регионарное потребление миокардом глюкозы; регионарный кровоток можно оценить при помощи рубидия-82 или аммиака, меченного ^{13}N . По-видимому, ПЭТ – наиболее точный и надёжный метод идентификации жизнеспособного миокарда и в настоящее время используется для клинических целей, но остаётся очень дорогим, а многие из наиболее употребительных изотопов имеют очень короткий период полураспада, что требует обычно использования стационарного циклотрона (цит. «Руководство по медицине» (пер. с англ.), Т.1. М.: Мир, 1997. С.257). **Из лабораторных** – помимо исследования липидного спектра и выявления гиперлипидемии, оценивают систему гемостаза и фибринолиза такими чувствительными показателями, как агрегация тромбоцитов, тромбоцитарные факторы, тканевый активатор фибринолиза, протейн С, фибриноген, VII фактор; **для оценки доклинической стадии атеросклероза** используют состояние микроциркуляторного русла, перестройка которой носит системный характер, возникает рано, доступна и безболезненна для больного; характерно поражение артериол, венул, капилляров микроциркуляторного русла в виде извитости, аневризм, нарушений кровотока, микротромбирования, перисосудистого отложения холестерина], атеросклероз диагностируют, как правило, поздно – в далеко зашедшей стадии патологического процесса и при развитии его клинических осложнений, чаще связанных со значительным сужением просвета артерий (иначе – с критическим уменьшением

кровотока в поражённом сосуде). Врачи часто используют термин «генерализованный атеросклероз», возможно, потому, что клинически атеросклероз начинает проявляться по достижении среднего и даже пожилого возраста, и эта болезнь относится к медленно прогрессирующим заболеваниям, хотя известно, что поражение сосудов происходит неравномерно: у людей разного возраста в патологический процесс вовлекаются разные сосуды, и поражение имеет не одинаковую степень выраженности. Атеросклероз может поражать любую артерию (рис. 47, представлены излюбленные мишени поражения сосудов атеросклерозом), но чаще всего (и раньше!) в процесс включается **аорта** (*жировые пятна/полоски – одна из стадий атерогенеза – появляются во внутренней оболочке аорты у некоторых детей младше 10 лет и у всех детей старше 10 лет независимо от географического места жительства, пола, расовых, национальных и др. особенностей; обнаружение жировых пятен/полосок в аорте умерших маленьких детей считается общепризнанным доказательством того, что атеросклероз начинается в детском возрасте – и к 25 годам эти пятна/полоски занимают 30–35 % её поверхности*), затем следуют **артерии сердца** (после 40 лет только у 2 % людей отсутствуют атеросклеротические изменения в коронарных сосудах) и **головного мозга** (атеросклероз мозговых артерий чаще проявляется в возрасте старше 60 лет).

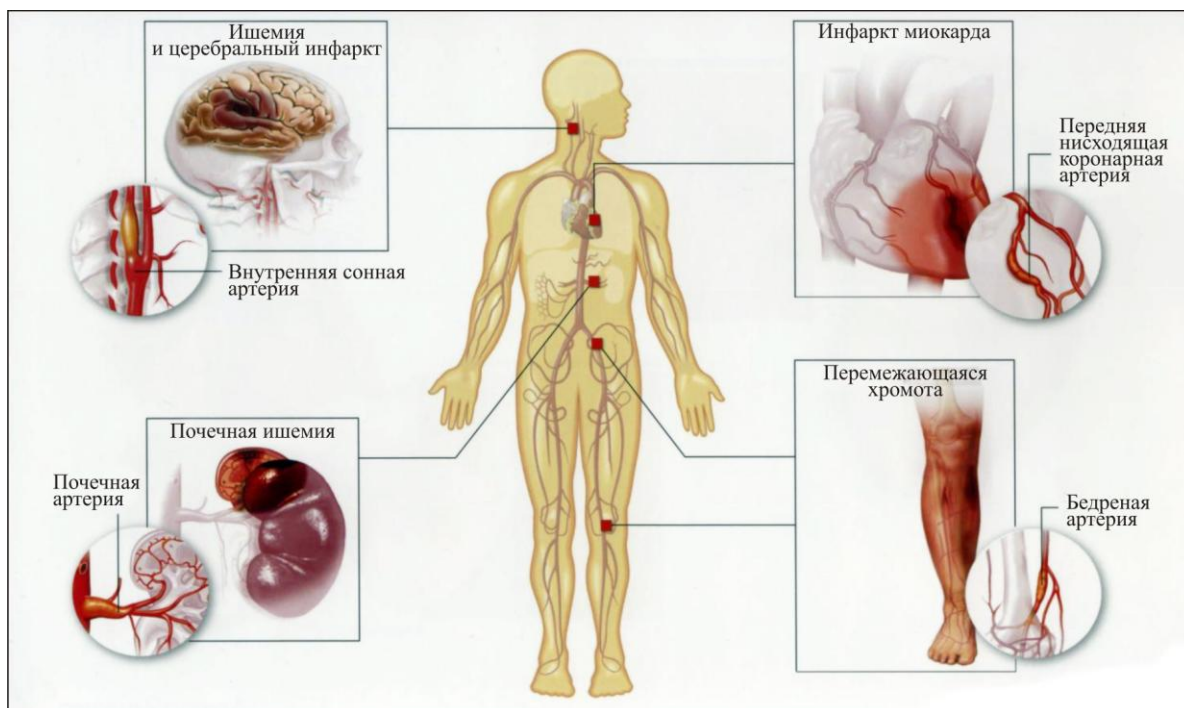


Рис. 47. «Излюбленные» мишени локализации атеросклероза: сосуды головного мозга – **брахиоцефальные артерии** (клинически – преходящее нарушение мозгового кровообращения, ишемическая энцефалопатия, ишемический инсульт); сердца – **коронарные артерии** (клинически – ИБС: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда; внезапная коронарная смерть); аорта и её отделы – **висцеральные артерии** (сосуды брюшной полости – окклюзия брыжеечных артерий с ишемией и гангреной кишечника – *отсутствуют на рис.*); сосуды почек – **атеросклероз почечных артерий** с соответствующей клиникой, например, симптоматической реноваскулярной артериальной гипертензии; сосуды (обычно нижних) конечностей - **атеросклероз периферических артерий** (клинически – перемежающаяся хромота, гангрена нижней конечности: голени, стоп)

Главными последствиями атеросклероза указанных локализаций (у женщин развитие атеросклероза запаздывает на 10–5 лет, но с наступлением климакса быстро прогрессирует; после менопаузы риск развития ИБС повышается и в течение последующей жизни достигает уровня, соответствующего степени риска у мужчин) являются аневризмы различных участков аорты.

В то же время в некоторых артериях, например внутренней грудной, атеросклероз практически не встречается. Расположение атеросклеротических поражений зависит в основном от неблагоприятных локальных гемодинамических условий и, в определённой степени, от генетически детерминированных анатомических особенностей.

Атеросклероз – это скрытая болезнь, которая развивается незаметно, с каждым годом поражая всё большее число артерий и представляет собой **пятнистый нодулярный** (nodulus – лат. – узелок) тип артериосклероза, не является частным случаем артериосклероза и рассматривается как самостоятельное заболевание, **связанное с липидной инфильтрацией повреждённой интимы крупных и средних артерий, разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосудов** (рис. 38 а, б и 41 – схематично демонстрируют изменения внутреннего диаметра сосуда при развитии атеросклероза – «естественный возрастной процесс»). «Важно отличать атеросклероз от артериосклероза Мёнкеберга (у лиц пожилого возраста в некоторых случаях имеет место дегенерация гладкой мускулатуры меди, но могут развиваться повреждения и изъязвления интимы с последующим формированием тромбов, ведущих к эмболии или закупорке сосуда)» (цит. [«Руководство по медицине». 1997. М.: Мир Т.І, С.273]) – другой формы склеротических поражений артерий, для которой характерно отложение солей кальция в средней оболочке артерий, диффузность поражения (отсутствие бляшек), развитие аневризм (а не закупорки) сосудов.

Прогрессирование атероматозного процесса приводит к формированию «осложнённой» атеросклеротической бляшки. Эта стадия атероматоза характеризуется значительным увеличением липидного ядра (до 30 % и более от общего объёма бляшки), возникновением кровоизлияний в бляшку, истончением её фиброзной капсулы и разрушением покрышки с образованием трещин, разрывов и атероматозных язв (рис. 44). Выпадающий при этом в просвет сосудов детрит может стать источником эмболии, а сама атероматозная язва служить основой для образования тромбов. Завершающей стадией атероскле-

роза является атерокальциноз, отложение солей кальция в атероматозные массы, межучточное вещество и фиброзную ткань.

Главным следствием формирования «осложнённой» атеросклеротической бляшки является образование пристеночного тромба, который внезапно и резко ограничивает кровоток в артерии. В большинстве случаев именно в этот период возникают клинические проявления обострения заболевания, соответствующие локализации атеросклеротической бляшки (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.п.). Эти состояния требуют немедленной госпитализации и как можно более раннего восстановления кровотока. В противном случае произойдут необратимые изменения ткани мозга или сердца. Типичное прогрессирование коронарного атеросклероза представлено на рис. 48.

На начальных этапах формирования атеросклеротической бляшки атероматозные массы имеют тенденцию накапливаться кнаружи от просвета коронарной артерии (рис. 46), в результате чего диаметр сосуда остается без изменений. Данный эффект известен под названием положительного ремоделирования. На более поздних этапах прогрессирования (роста) бляшки изменяется/уменьшается и диаметр коронарной артерии, что приводит к несоответствию коронарного кровоснабжения потребностям миокарда в кислороде (ишемия миокарда). Сужение просвета сосуда на 75 % и более может обуславливать транзиторную ишемию и симптомы стенокардии. При острых коронарных синдромах нестабильная бляшка является более важным фактором, нежели степень стеноза; острые коронарные события возникают в результате изъязвления или эрозии фиброзного покрытия бляшки с последующим артериальным тромбозом.

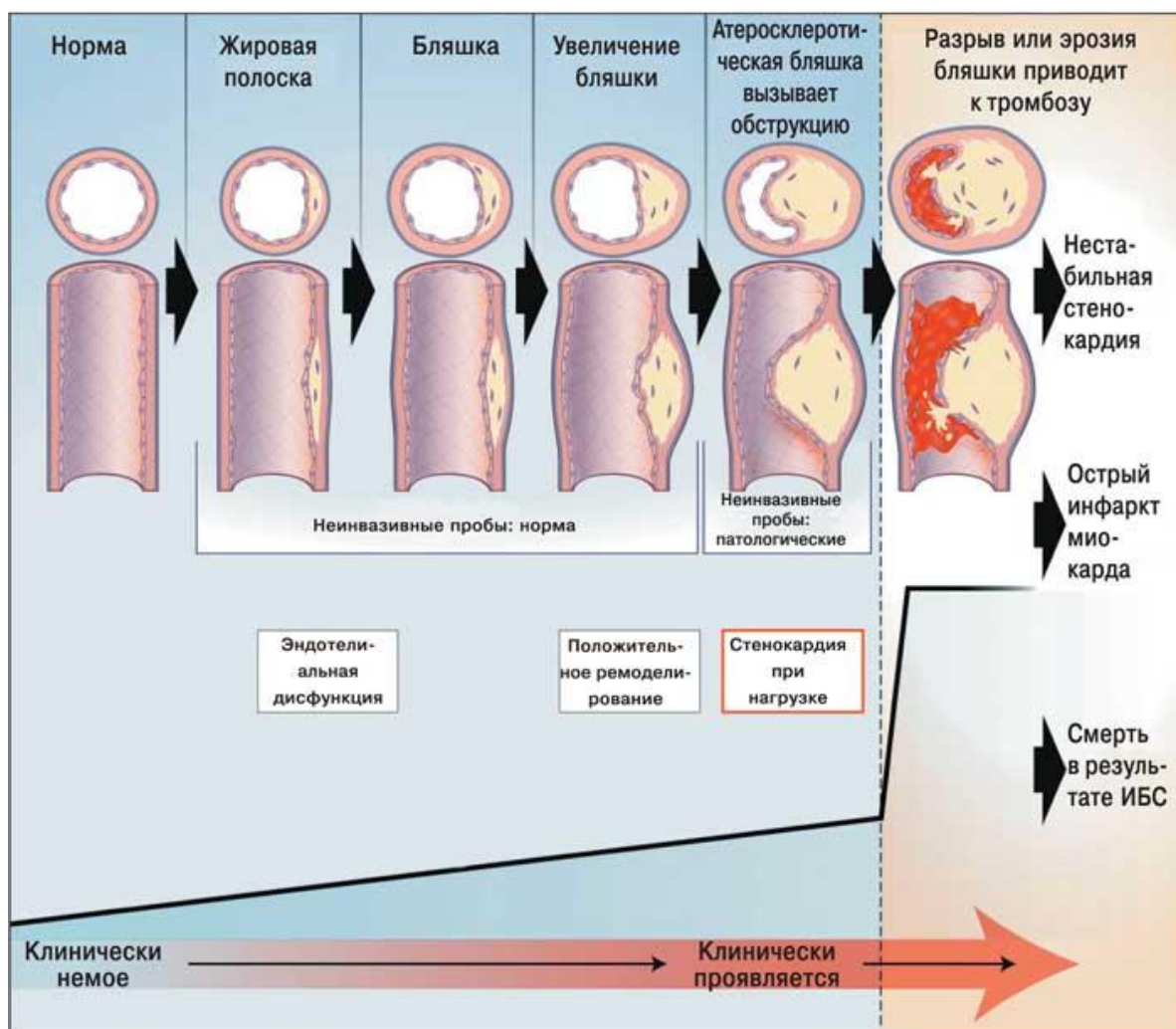


Рис. 48. Типичное прогрессирование коронарного атеросклероза

2.4.2.1. Топическая диагностика атеросклероза или диагностика местоположения патологического процесса

Крупнейшим сосудом организма является аорта – состоит из двух отделов: грудного и брюшного, и она раньше всего поражается, особенно её восходящий отдел и дуга. Выявление атеросклеротического повреждения аорты служит первым сигналом о том, что вскоре процесс затронет и другие отделы сосудистого русла. Поражение может охватывать как всю аорту вдоль её протяжённости, так и отдельные её области. Симптоматика в данном случае определяется также в зависимости от того, где именно локализуется патологический процесс и насколько выраженный характер обрели изменения, возник-

шие в стенках аорты при его воздействии. В качестве наиболее опасного осложнения, провоцируемого атеросклерозом аорты, выступает аневризма аорты. При аневризме аорты происходит расширение определённого участка артерии, чему сопутствует истончение стенки сосуда и повышенный риск разрыва артерии, на фоне чего, в свою очередь, может развиваться кровотечение, опасное для жизни.

Грудная часть аорты является её начальным участком и обеспечивает кровоснабжение верхней части нашего тела; соответственно, это органы самой грудной клетки, шея, голова и верхние конечности.

2.4.2.2. Атеросклероз восходящего отдела аорты

Атеросклероз восходящего отдела аорты проявляется аорталгией в виде давящих жгучих болей за грудиной, отдающих в руки, шею, спину. В отличие от стенокардии, аорталгия не носит приступообразного характера, продолжается длительно, нередко сочетается с парестезиями в руках. При аускультации над аортой выслушиваются акцент 2 тона и систолический шум, возникновение которого объясняют образованием пристеночных завихрений крови во время систолы из-за ригидности аорты, неровностью её внутренней поверхности, в части случаев – склеротическими изменениями створок аортального клапана. Систолический шум усиливается при поднятии рук и запрокидывании головы назад (симптом Сиротинина-Куковерова). Умеренно повышается систолическое артериальное давление (симптоматическая атеросклеротическая гипертензия – можно полагать, как начало изолированной систолической АГ пожилых). При выраженном атеросклерозе аорты в ней могут возникать аневризмы. В большинстве случаев аневризмы протекают бессимптомно, но возможны их разрывы, особенно при предрасполагающих факторах (гипертензия, травмы и др.), или расслоение – во время гипертонического криза, физического усилия – происходит повреждение интимы и проникновение крови между слоями стенки аорты (условно – второй ствол). Клиника характеризуется резкой, мигрирующей по ходу аорты бо-

лью, падением артериального давления, снижением гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. Диагноз уточняется с помощью рентгенографии, эхокардиографии, компьютерной томографии.

2.4.2.3. Атеросклероз грудного отдела аорты

При атеросклерозе грудного отдела аорты симптоматика длительное время отсутствует. Нередко атеросклероз этого отдела развивается наряду с такими формами заболевания, как атеросклероз венечных (коронарных) артерий сердца, а также атеросклероз сосудов головного мозга. Проявление симптоматики отмечается в основном в возрасте 60–70 лет, что объясняется значительностью поражения стенок аорты к этому времени. У больных появляются жалобы на жгучую боль в области груди, повышается систолическое артериальное давление, глотание становится затруднённым, актуальны головокружения. В качестве менее специфических проявлений симптоматики может быть отмечено раннее старение, что сочетается и с ранним появлением седины. Одновременно с этим отмечается обильность роста волос в области ушных раковин, вдоль наружного края радужки появляется характерная светлая полоска (*arcus senilis* – дуга старости), на коже лица появляются жировики.

2.4.2.4 Атеросклеротическое поражение артерий шеи и головного мозга

Атеросклеротическое поражение артерий шеи и головного мозга у большинства населения встречается в возрасте 30–40 лет, имеет неравномерное распределение и наиболее отчётливо выражено у лиц с цереброваскулярными расстройствами. Прежде всего они появляются в области основания мозга в сонных, базилярных и позвоночных артериях. Излюбленным местом локализации атеросклеротических бляшек в области шеи является проксимальная часть внутренней

сонной артерии. Скопление бляшек можно обнаружить и в месте её бифуркации (диагностике помогает УЗИ сосудов).

2.4.2.5. Атеросклероз лёгочных артерий

Атеросклероз лёгочных артерий не идёт ни в какое сравнение по тяжести с поражением аорты или других системных артерий. Некоторые признаки атеросклеротического поражения лёгочных артерий можно обнаружить приблизительно у 50 % взрослых людей в возрасте старше 50 лет, у которых нет других видимых причин для появления лёгочной гипертензии. Однако сама по себе лёгочная гипертензия сопровождается гипертрофией средней оболочки артерии, утолщением внутренней оболочки и значительным ускорением образования атером.

2.4.2.6. Брюшная аорта

Брюшная аорта, являясь конечным участком, обеспечивает кровоснабжение органов брюшной полости. В свою очередь, её дистальный отдел разделён на две основные ветви: левую и правую подвздошные артерии; через них кровь поступает к нижним конечностям и к органам малого таза.

2.4.2.6.1. Атеросклероз брюшного отдела аорты

Данная форма заболевания диагностируется практически в половине случаев всех возможных вариантов его проявления. Длительное время может вообще никак себя не проявлять.

Атеросклероз брюшного отдела аорты (по частоте поражения сопоставим с поражением восходящего отдела, но протекает наиболее тяжело) проявляется острым или хроническим нарушением мезентериального кровообращения, что актуально для тех органов, которые эти сосуды питают. Острое нарушение мезентериального кро-

вообращения возникает вследствие тромбоза мезентериальных сосудов, чаще в бассейне верхней брыжеечной артерии. Отмечаются приступообразные боли в животе, тошнота, вздутие. Первоначально боли локализируются в эпигастрии, около пупка, а затем быстро распространяются по всему животу. Живот в первые часы мягкий, участвует в акте дыхания, выслушивается пристальтика, симптомов раздражения брюшины нет. Через несколько часов состояние резко ухудшается, появляются признаки перитонита, нарастают тахикардия, одышка. Острому нарушению мезентериального кровообращения может предшествовать предынфарктное состояние в виде брюшной жабы тяжёлого течения с продолжительными болями, плохо купирующимися спазмолитическими средствами. Острый мезентериальный тромбоз является компетенцией хирургов. При хроническом нарушении выделяют брюшную жабу (по аналогии с грудной стенокардией) и ишемическую абдоминальную висцеропатию. Стабильная брюшная жаба характеризуется приступообразной болью в эпи- или мезогастральной области без иррадиации, возникающей через 20–30 минут после приёма пищи или спонтанно, сопровождается метеоризмом, продолжается 1–2 часа, купируется нитроглицерином и спазмолитиками. Ишемическая абдоминальная висцеропатия приводит к атрофии слизистой желудка и кишечника с нарушением их функций, а также дистрофии гепатоцитов, развитию сахарного диабета второго типа (СД2). Болевой вариант ишемической абдоминальной висцеропатии характеризуется продолжительными болями (до 4 часов) сжимающего, жгучего характера, отдающими в поясничную область, метеоризмом, похудением, запорами, плохим аппетитом, тошнотой. Возможно возникновение трофических гастродуоденальных язв, которые характеризуются атипичностью болевого синдрома, отсутствием суточного ритма, сезонности, наличием диспептических явлений.

2.4.2.6.2. Поражение участков отхождения от аорты её ветвей

Помимо брюшной аорты, наиболее тяжело атеросклероз протекает при поражении участков отхождения от аорты её ветвей (в частности, места отхождения венечных и межребёрных артерий), дуги аорты, а также и участка её бифуркации подвздошной артерии. Нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние. Частота поражения сосудов нижних конечностей уменьшается по мере удаления к периферии: в сосудах мышечно-эластического типа атеросклероз выражен больше, чем в крупных артериях мышечного типа; менее всего эти процессы выражены в ещё более мелких сосудах, таких как подошвенная или пальцевые артерии. Бляшки и тромбы чаще всего локализуются в бедренной артерии, в гунтеровском канале, а в подколенной артерии – непосредственно выше коленного сустава. Передняя и задняя большеберцовые артерии нередко поражаются одновременно, но на разных уровнях: поражение задней большеберцовой артерии локализуется в той её части, которая огибает внутреннюю лодыжку, а передней большеберцовой артерии – на участке её поверхностного прохождения, где она переходит в тыльную артерию стопы. Малоберцовая артерия, окружённая мышцами, часто остаётся непоражённой в то время как другие сосуды уже вовлечены в атеросклеротический процесс. При этом она может являться основным источником кровоснабжения нижней конечности («малоберцовая нога»). Атеросклероз брюшных ветвей аорты, за исключением почечных и мезентериальных сосудов, вызывает меньше клинических проблем, чем атеросклероз венечных и церебральных артерий.

2.4.2.7. Атеросклероз коронарных артерий

Атеросклероз коронарных артерий проявляется ишемической болезнью сердца. Коронарный атеросклероз носит диффузный характер и распространённость жировых полосок в коронарном русле служит индикатором развития в последующем клинически значимых по-

ражений. Их обнаруживают уже в возрасте 15 лет. Признаки атеросклероза практически всегда можно обнаружить в эпикардиальных (экстрамуральных) отделах сосудов (рис. 3, 4), в то время как интрамуральные венечные артерии остаются интактными. Среди венечных артерий сердца чаще всего серьёзно поражаются основные стволы кровоснабжения миокарда; бляшки, как правило, располагаются вблизи от устьев артерий. Степень сужения просвета сосуда может быть различна, но если процесс начался, то обычно он захватывает внутреннюю оболочку всех сосудов экстрамуральных отделов. Окклюзия в целом нормального сосуда единичной тонкой бляшкой встречается редко. Селективное поражение венечных артерий сердца может быть обусловлено какими-то конкретными гемодинамическими факторами, отличающимися от гемодинамических сил, возникающих в крупных артериях в большей степени в диастолу, чем в систолу. Значение интенсивности кровотока для атерогенеза в настоящее время не установлено. Типичные атероматозные фиброзные бляшки также возникают в венозных трансплантатах (*важно знать!*), использованных для создания обходного аорто-коронарного сосудистого шунта.

Схематическое формирование атеросклеротической бляшки и её возможная локализация в бифуркации представлена на рис. 49 и 50.

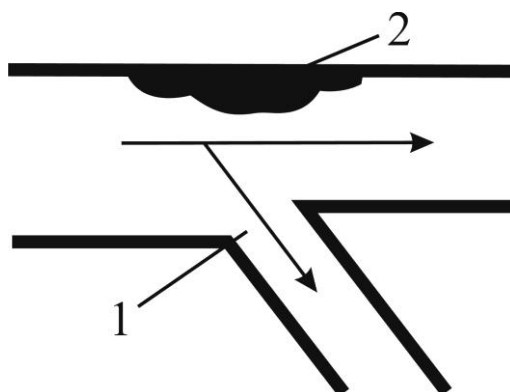


Рис. 49. Типичная локализация атеросклеротической бляшки:
1 – место бифуркации сосуда; 2 – бляшка. Направление тока крови
показано стрелками

Как правило, поражаются участки артерий в местах их раздвоения (бифуркации) (рис. 49 как схема и рис. 50 как факт). По-видимому, это обусловлено турбулентными токами в таких участках артерий; однако убедительные доказательства на сегодняшний день не получены.

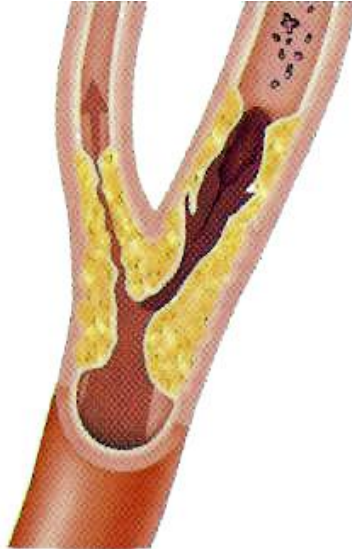


Рис. 50. Локализация атеросклеротической бляшки в бифуркации

Ответвления, бифуркации и изгибы артериального русла вызывают в кровотоке такие изменения, как напряжение сдвига (shear stress) и повышенная турбулентность. В указанных участках на эндотелии повышена адгезия, миграция, накопление моноцитов и Т-клеток [174].

Рассмотрим процесс бляшкообразования более подробно. К отложению холестерина может приводить повреждение эндотелия, вызванное внешней причиной. Это происходит при бактериальных, вирусных и аутоиммунных заболеваниях, аллергических реакциях и др. В последнее время появились данные о нахождении микоплазм в со-*

* Микоплазмы – самые мелкие бактерии, имеющие только цитоплазматическую мембрану (т.е. лишённые оболочки). Они условно патогенны, известны 16 видов, из них три вида (*Mycoplasma hominis*, *genitalium*, *pneumonia*) могут вызывать воспалительные заболевания.

ставе бляшки, что наводит на мысль о возможной ведущей роли именно этого микроорганизма в возникновении атеросклероза.

При высокой концентрации холестерина в крови он сам по себе откладывается под эндотелий артерий. Но холестерин в составе ЛПНП не опасен. Если в сосудистой стенке холестерин останется неокисленным, он может быть извлечён назад в кровь с помощью ЛПВП. Это возможно, если ЛПВП в крови будет много, а ЛПНП станет мало. Однако внутри сосудистой стенки холестерин часто окисляется различными веществами, приводя к дисфункции эндотелия*.

Накопление большого количества окисленного холестерина в составе ЛПНП под эндотелием становится отправной точкой развития атеросклероза (рис. 51).

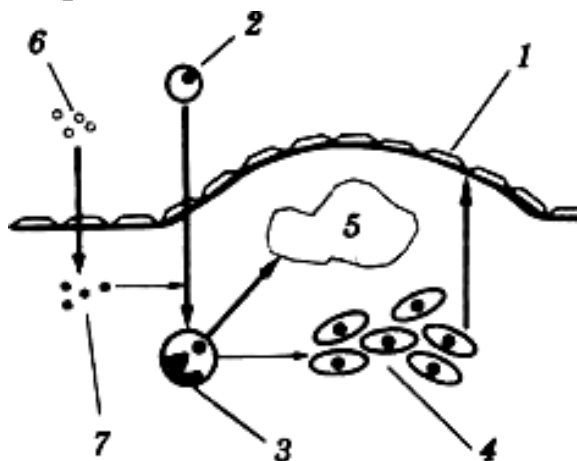


Рис. 51. Начальный этап формирования атеросклеротической бляшки при высокой концентрации ЛПНП в крови: 1 – эндотелий; 2 – моноцит; 3 – пенная клетка; 4 – фибробласты и гладкомышечные клетки; 5 – жировое ядро; 6 – ЛПНП; 7 – окисленные ЛПНП. Тонкие стрелки показывают процессы активации, толстые – перемещение в пространстве

* Этот термин означает, что расположение эндотелиальных клеток не нарушено, но функционирует эндотелий аномально. Прежде всего, изменяется соотношение между выработкой факторов, которые влияют на просвет сосудов и на адгезию тромбоцитов. Повышение артериального давления и курение также приводят к дисфункции эндотелия.

Независимо от причины отложения холестерина в стенку артерии дальнейший процесс образования атеросклеротической бляшки одинаков (рис. 52).

Оксисленные ЛПНП привлекают моноциты. Моноциты, приходя из крови под эндотелий, фагоцитируют ЛПНП. В результате бывшие моноциты (а теперь – тканевые макрофаги) перегружаются холестерином, превращаясь в активные пенистые клетки. Они выделяют цитокины – небольшие белки, осуществляющие передачу информации от клетки к клетке. Эти белки стимулируют местное воспаление, направленное на «заделку пробоины» в эндотелии.

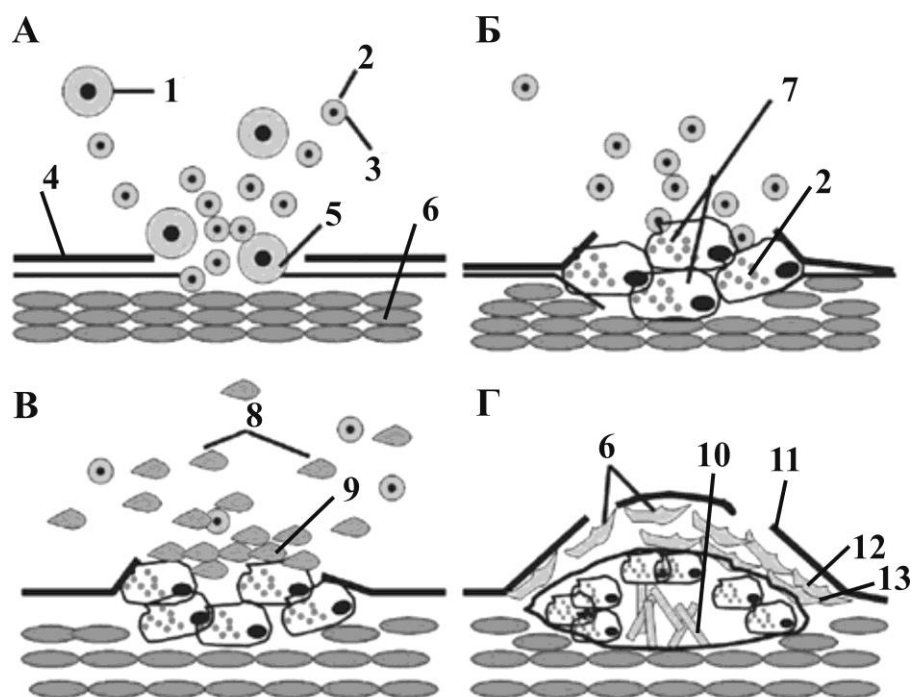


Рис. 52. Развитие атеросклеротической бляшки при повреждении эндотелия артерии: А – начальный этап; Б – формирование пенистых клеток; В – адгезия тромбоцитов и разрастание гладкомышечных клеток; Г – зрелая бляшка (1 – моноцит; 2 – эфир холестерина; 3 – ЛПНП; 4 – эндотелий; 5 – повреждение эндотелия; 6 – гладкомышечные клетки; 7 – пенистая клетка; 8 – тромбоциты; 9 – прилипшие тромбоциты; 10 – кристаллы холестерина; 11 – крышка бляшки; 12 – фибробласты; 13 – волокна соединительной ткани)

Однако дисфункция эндотелия способствует увеличению выработки тромбоксана, адгезии и активации тромбоцитов на поверхности эндотелия, более интенсивному отложению холестерина под эндотелий. И если холестерина в крови очень много и он продолжает поступать под эндотелий в избыточном количестве, воспаление приводит к дальнейшему повреждению сосуда. Дисфункция эндотелия также сопровождается снижением выделения сосудорасширяющего фактора (NO – оксид азота) и повышением образования сосудосуживающего фактора (эндотелина-1).

Под влиянием эндотелина-1, тромбоцитарного и фибробластического факторов роста (цитокинов) клетки гладких мышц сосуда и соединительной ткани начинают усиленно делиться (рис. 52, В). Это приводит к образованию капсулы вокруг формирующейся атеросклеротической бляшки, отграничивающей участок воспаления. В дальнейшем пенистые клетки внутри бляшки гибнут, и кристаллы холестерина в смеси с белками остаются в межклеточном пространстве. По внешнему виду это напоминает кашу.

В конце концов, внутрь бляшки откладывается кальций, что соответствует окончательному превращению мягкой бляшки в плотную (рис. 52, Г).

Атеросклеротическая бляшка называется нестабильной, если в неё продолжают откладываться ЛПНП, имеется мягкое ядро из жира в центре, некоторые участки поверхности лишены эндотелия или эндотелий находится в состоянии дисфункции. Термин «нестабильная» объясняется тем, что осложнением при формировании бляшки может быть тромбоз сосуда – закупорка его просвета сгустком крови. Это происходит в результате того, что лежащие под эндотелием соединительнотканые волокна – субэндотелиальный матрикс – оголяются. Контакт тромбоцитов с субэндотелиальным матриксом вызывает их активацию. Тромбоциты начинают приклеиваться к повреждённому участку, что и приводит к внезапному тромбозу сосуда. Тромбозы крайне опасны: они являются главной причиной инфаркта миокарда и инсульта.

Стабильная атеросклеротическая бляшка имеет плотную покрывку из гладкомышечных клеток, фибробластов и волокон коллагена; сверху она покрыта эндотелием. Растущая бляшка, сужая просвет артерии, постепенно нарушает кровоснабжение органа.

Отложение холестерина под эндотелий аорты начинается ещё в подростковом возрасте (отмечалось!), особенно при наследственно обусловленной повышенной концентрации ЛПНП в крови. А формирование настоящих атеросклеротических бляшек (с разрастанием соединительной и гладкомышечной тканей) происходит начиная с 30 лет. Обычно атеросклероз даёт о себе знать всё же не так скоро, а ближе с 45-50 годам. При перекрытии бляшкой просвета сосуда на 75% и более появляются симптомы, связанные с недостаточным поступлением крови (артериальная недостаточность). Если так поражены коронарные сосуды, то появляются симптомы стенокардии, если поражена сонная артерия, то симптомы – головокружение, ухудшение памяти, шум в ушах – вызваны плохим кровоснабжением головного мозга. Значительная артериальная недостаточность может привести к ишемическому инсульту – гибели участка мозга. При атеросклеротическом поражении бедренных артерий основная жалоба – трудно ходить: появляются интенсивные боли в икроножных мышцах, вынуждающие останавливаться.

2.4.2.8. Лечение

В России сохраняется высокий уровень заболеваний, вызванных, в том числе, некачественным и несбалансированным питанием.

Вклад основных модифицируемых факторов риска ССЗ в общую смертность населения страны – по данным Минздрава РФ и ФГБУ НИИ питания РАН – представлен на рис. 53.

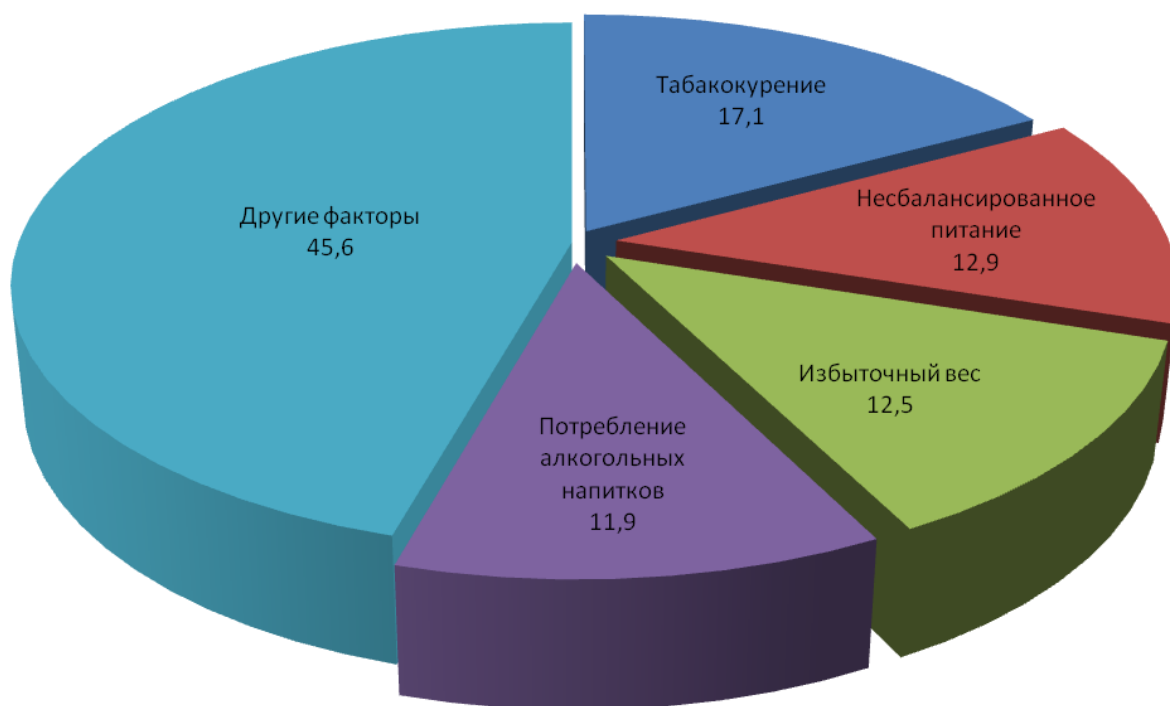


Рис. 53. Вклад основных факторов риска ССЗ (табакокурение, несбалансированное питание, избыточный вес, потребление алкоголя и др.) в процентах в общую смертность в РФ

На международном форуме «Здоровье человека и питание» – 25-26 апреля 2013 г. (состоялся по инициативе Комитета Государственной Думы по охране здоровья) обсуждались вопросы, связанные с обеспечением продовольственной безопасности, совершенствованием организации клинического, детского, спортивного и общественного питания в стране, оценкой влияния генетически модифицированных организмов (ГМО) и пищевых добавок на здоровье человека, профилактикой и лечением заболеваний населения, совершенствованием культуры питания и пропагандой здорового образа жизни. Директор ФГБУ «НИИ питания РАМН», академик РАМН В. Тутельян в докладе о проблемах, связанных с разбалансированностью рационов питания, отметил: 87 % населения России страдают избыточным потреблением жира, при этом употребляют недостаточное количество овощей и фруктов; основная масса населения испытывает дефицит вита-

мина С, фолиевой кислоты, минеральных веществ, железа, кальция, йода. Участники Форума были единомышленны: образ жизни и питание – важнейшие факторы, обеспечивающие здоровье человека и его способность к труду, а также определяющие качество и продолжительность жизни. В этой связи необходимо активизировать пропаганду здорового образа жизни, совершенствовать культуру питания и повышать образованность населения в данной сфере. Отдельного внимания заслуживают вопросы усиления контроля над качеством производимых в стране и импортируемых продуктов питания*, биологически активных добавок (БАД). Последние вопросы не остались без вмешательства Правительства: 4 июля 2016 г. ТВ «Первый канал» огласил, что принята «Стратегия повышения качества пищевой продукции в РФ до 2030 г.». Надеемся на выполнение. *Нездоровым питанием обусловлены 4 из 10 основных причин смерти, при этом воздействие плохого питания на здоровье людей превысило вред от курения (М. Патяшина, руководитель Управления Роспотребнадзора по республике Татарстан, газета «ProГород» №12, 21 марта 2015 г.). В понятие «здорового питания» входят обязательное употребление фруктов, овощей, ягод и рыбы. Но... ТВ гласит: для хлеба может быть использовано ... фуражное зерно?! Тревога за качество хлеба насущ-*

* Справка: За год человек съедает 3 килограмма красителей, ароматизаторов и усилителей вкуса. Это данные ВОЗ. Пищевые производители Евросоюза отказываются от применения усилителя вкуса – глутамата натрия, который в России зарегистрирован в качестве пищевой добавки Е 621.

Глутамат натрия, усиливая вкус продуктов, одновременно подавляет прогорклость и другие неприятные привкусы еды, что способствует активному использованию добавки производителями продовольствия. Синтетический глутамат натрия обладает токсическими свойствами и излишне возбуждает клетки головного мозга, а при частом употреблении может вызвать в них необратимые изменения, особенно у детей и подростков. При постоянном употреблении продуктов с глутаматом натрия у человека нарушается структура сетчатки глаз, гормональный баланс в организме, возникают проблемы с пищеварением, может развиваться гастрит и/или язвенная болезнь желудка.

ного сохраняется (Первый канал ТВ, 2 июля 2017 г., Воскресное «Время», ведущий В. Фадеев).

Чтобы предотвратить изменения, вызванные высоким содержанием ХС в крови, в конечном итоге способствующие развитию ИБС, рекомендуется воздействовать прежде всего **на синтез ХС**. Несмотря на впечатляющие доказательства связи между гиперлипидемией и атеросклерозом коронарных артерий, до самого последнего времени не удавалось показать, что терапия, ведущая к снижению содержания липидов в крови, снижает общую смертность. Справедливости ради следует отметить, что врачи всегда стремились помочь больным с высоким уровнем ХС, однако многочисленные попытки применения никотиновой кислоты, фибратов, секвестрантов жирных кислот и даже эстрогенов не способствовали ни улучшению прогноза жизни, ни снижению общей смертности. Но вот появились статины и ситуация изменилась!

Краткая история создания статинов. В 1971 г. Akira Endo (Япония) обнаружил мощный ингибитор синтеза ХС в культуре *Penicillium citrinum*. Препарат был назван ML-236B, затем – компактин. Именно компактин стал родоначальником статинов. В 1978 г. компания Merck выделила ингибитор синтеза ХС из культуры *Aspergillus terreus*, который получил название мевалонин, позже – ловастатин. Вскоре после открытия природного ловастатина были получены полусинтетические статины: правастатин и симвастатин (первое поколение статинов). В последующие годы были открыты синтетические статины: флувастатин (второе поколение), аторвастатин и церивастатин (третье поколение), розувастатин (четвёртое поколение). Сейчас в РФ зарегистрирован питавастатин – дериват хинолилгептеновой кислоты, полностью синтетическое вещество (также 4-е поколение).

С внедрением в клиническую практику статинотерапии началась новая эра в лечении гиперлипидемий, которая отметилась удивительными достижениями.

2.4.2.8.1. Статины

Статины – в анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарств обозначены кодом С10АА и относятся к ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента синтеза ХС в печени. Угнетая активность данного фермента, они нарушают синтез ХС, существенно снижая его сывороточное количество, что позволяет достигать рекомендованных концентраций ЛПНП в крови и существенно уменьшить скорость развития атеросклеротической бляшки (т.е. прогрессирование атеросклероза, особенно венечных артерий), предупреждают её появление. Даже при наличии бляшки статины стабилизируют эндотелий над ней, что уменьшает вероятность коронарного тромбоза, действуя по другому механизму, нежели антиагреганты. Совместное применение данных средств позволяет значительно уменьшить вероятность инфаркта. Оказалось, статины повышают показатели выживаемости и уменьшают смертность (в первую очередь заметили на больных ИБС). В настоящее время статины получили широкое распространение при лечении гиперхолестеринемии. Убеждающим основанием для столь категоричного утверждения явилось ныне широко известное «исследование 4S» (The Scandinavian Simvastatin Survival Study), опубликованное 19 ноября 1994 г. в журнале «Lancet» [175, 176]; его результаты, проведённые в период с 1988 по 1994 гг. в пяти европейских странах – Дании, Исландии, Норвегии, Финляндии и Швеции (к тому времени «прославившиеся» высокой заболеваемостью и смертностью от ИБС) – положили конец дебатам об эффективности гиполипидемической терапии у больных с умеренным повышением уровня липидов крови или гиперлипидемией и атеросклерозом коронарных артерий. Исследование «4S» (таблицы 10 и 11) убедительно показало, что энергичная терапия, направленная на уменьшение уровня липидов крови, не только снижает (*впервые обнаружилось*) общую смертность (на 30%) и смертность от повтор-

ного инфаркта миокарда (42 %), но и существенно уменьшает частоту нарушений мозгового кровообращения (30 %), чего ранее не удалось выявить при изучении гиполипидемической терапии.

Таблица 10

Смертность и причины смерти (по данным скандинавского исследования симвастатина) [175, 176]

Причины смерти	Количество умерших больных	
	основная группа	контрольная группа
Инфаркт миокарда	35	68
Внезапная смерть	37	63
Остальные случаи смерти	39	58
Все случаи смерти от ИБС	111	189

Таблица 11

Влияние симвастатина на выживаемость (по данным скандинавского исследования) [175, 176]

Основные результаты	%
Сокращение общего числа дней, проведённых в стационаре по поводу ИБС	36
Увеличение общей выживаемости	30
Снижение смертности от ИБС	42
Снижение частоты основных коронарных осложнений	34
Снижение необходимости в проведении аортокоронарного шунтирования	37
Увеличение выживаемости без основных коронарных осложнений	26
Снижение общего холестерина	28*
Снижение холестерина ЛПНП	38*
Повышение холестерина ЛПВП	8*

* После 6 нед. лечения симвастатином дозой 20 мг в день.

Согласно исследованиям Euroaspire I и II (Россия в этом исследовании не участвовала), частота назначения статинов в Европе за 15 лет возросла в 5 раз – с 10,5 % до 55,3 %. В настоящее время в Бразилии и Аргентине больным после инфаркта миокарда статины назначают в 13 % случаев, в Великобритании и США – в 50 % случаев. По России точных данных нет: статины применяют примерно от 17 до 21 % больных (мало!).

Результаты многочисленных исследований и уже реальная клиническая практика доказывают несомненный положительный эффект при назначении статинов у различных категорий больных, и особенно у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Большинство исследований показали, что статины снижают не только риск развития осложнений атеросклероза (коронарная смерть, инфаркт миокарда, стенокардия), но и общую смертность (табл. 12) [177, 178]. Успех терапии зависит от типа гиперлипидемии и её тяжести. *«Например, в случае лечения тех типов гиперлипидемии, которые связаны с хиломикронемией, необходимо снижение уровня триглицеридов, достаточное для предотвращения развития острого панкреатита. С другой стороны, основной смысл лечения гиперлипидемии, характеризующейся повышением ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, заключается в снижении уровня этих атерогенных липопротеинов и в то же время повышении уровня антиатерогенных ЛПВП для уменьшения риска возникновения сосудистого заболевания. При этом степень понижения содержания ХС будет определяться условием: проводится ли первичная профилактика у пациента без каких-либо симптомов заболевания или же имеется вторичное вмешательство у больного с установленным диагнозом»* (Г.Р. Томсон, 1990 [100]).

Снижение смертности в результате терапии статинами по данным
клинических исследований

Исследова- ние	Препарат	Общая смерт- ность	Смертность от ишеми- ческой болезни сердца (ИБС)	Все случаи инсуль- тов
4S, HPS	Симвастатин	-21%	-29,5%	-32,5%
LPID, CARE	Правастатин	-16%	-22%	-25,5%
GREACE	Аторвастатин	-43%	-47%	-47%

По данным результатов мета-анализа 14 рандомизированных исследований, применение статинов сопровождается не только снижением общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности, но и достоверным снижением частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [179].

Доказана польза ранней терапии статинами больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Назначение статинов в первые 24 ч развития ОКС приводит к снижению госпитальной летальности на 15 %, а отдалённой (через 18 месяцев) – на 50 % [180, 181].

Клинические исследования эффективности статинов показали, что под влиянием этих препаратов была достигнута не только стабилизация, но и обратное развитие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, хотя эффект различных статинов и неоднозначный (см. выше). Но следует помнить, и это весьма важно, что атеросклеротической бляшке присуща некоторая степень обратимости на любой стадии развития за счет её липидных компонентов.

Первым эту возможность обратимости доказал аторвастатин (исследования REVERSAL и ESTABLISH). В исследовании REVERSAL впервые сравнили скорость прогрессирования атеросклеротической бляшки на фоне приёма аторвастатина и правастати-

на в течение 1,5 лет. У больных, которые принимали высокие дозы аторвастатина (80 мг/сутки), атеросклероз не прогрессировал; у лечившихся умеренной дозой правастатина (40 мг/сутки) отмечалось заметное прогрессирование процесса. При приёме аторвастатина площадь атеросклеротической бляшки уменьшилась на 5,6 мм², площадь просвета коронарной артерии увеличилась на 2,1 мм². При приёме правастатина площадь бляшки увеличилась на 5,1 мм² [182].

Несмотря на обширную доказательную базу исследований, подтвердивших эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, эта группа лекарственных средств всё ещё недостаточно широко используется в клинической практике. Правила постоянного и контролируемого приёма статина кажутся простыми и очевидными, однако именно их несоблюдение сводит на нет все усилия и саму возможность эффективного контроля течения атеросклероза и его осложнений. Возможно, врачи испытывают трудности при выборе препарата из группы статинов. До настоящего времени в России были зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин. В 2017 г. – зарегистрирован питавастатин. Статины различают по способу их получения: так, ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно-синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин являются только синтезированными препаратами. Общепринятой классификации статинов нет, обычно статины указывают в хронологическом порядке, согласно их появлению. Можно классифицировать статины по гидрофильности, по их метаболизму системой цитохрома P450, по силе гиполипидемического действия. Статины наиболее эффективно снижают уровень ЛПНП, при этом действие является дозозависимым (таблица 13, [183]). Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6 % («правило шести процентов»). Статины снижают уровень триглицеридов на 10–15 % и повышают уровень ЛПВП на 8–10 %.

Достижение целевого уровня ХС ЛПНП при использовании
различных статинов [183]

Название препарата	Доза	% пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП за 54 недели исследова- ния
Аторвастатин	10-80 мг	70
Симвастатин	10-40 мг	53
Ловастатин	20-80 г	49
Флувастатин	20-80 мг	31
Правастатин	10-40 мг	28

**2.4.2.8.2. Особенности классификации статинов
и их эффективность**

Существует несколько подходов к разделению статинов на классы. Их можно рассматривать с точки зрения синтеза или на основании рекомендованных дозировок. В зависимости от последних статины разумно разделить на низкодозные (до 8 мг), среднедозные (10–40 мг) и высокодозные (40–80 мг):

- высокодозные (аторвастатин, ловастатин, флувастатин);
- среднедозные (симвастатин, правастатин, розувастатин);
- низкодозные (питавастатин).

Данная классификация отражает возможности назначения препаратов и их терапевтическую широту. Так, высокодозные препараты оказывают эффект при больших количествах, при этом хорошо переносятся. Среднедозные препараты, кроме розувастатина, хуже переносятся в высоких дозах, но оказывают хороший эффект. Розувастатин может назначаться в дозировке 80 мг, хотя из-за достаточно полного снижения общего ХС и ЛПНП и при меньших дозах этого зачастую не требуется. Питавастатин и вовсе требует назначения в мини-

мальных количествах, из-за чего риски его побочных реакций многократно ниже, чем у классовых аналогов.

Ряд исследований позволяет выделить несколько препаратов, которые наиболее целесообразно применять в нашей клинической практике. Как известно, при выборе препарата врач должен учитывать такие показатели, как высокая эффективность, безопасность и экономичность длительной терапии. Препаратами, соответствующими этим требованиям, могут быть аторвастатин и розувастатин.

Эффект от применения аторвастатина [единственный из статинов препарат, который показал высокую эффективность в широком диапазоне дозировок (10–80 мг/сутки), что важно учитывать при назначении «агрессивной» гиполипидемической терапии] проявляется в течение первых двух недель приёма (80 % от максимально возможного) и возрастает по мере увеличения дозы препарата. При лечении аторвастатином у большинства больных ИБС через 92 дня достигаются целевые значения ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л); при применении симвастатина – через 176 дней; правастатина – через 342 дня; флувастатина – через 329 дней. Кроме того, аторвастатин превосходит другие статины по влиянию на триглицериды (ТГ). При приёме 40 мг аторвастатина их уровень снижается на 32 %, симвастатина – на 15 %, флувастатина – на 13 %, правастатина – на 10 %, ловастатина – на 2 % [184].

Аторвастатин, по сравнению с другими статинами, обладает наиболее широким спектром действия на липидный профиль, что даёт возможность использовать разные дозы и обеспечивать достижение целевого уровня липидов [185a]. Хотя и другие статины способствуют снижению содержания ХС ЛПНП [183] (табл. 13).

Розувастатин – синтетический статин III генерации. Молекула розувастатина гидрофильнее молекул других статинов, высокоселективна к мембранам гепатоцитов и оказывает гораздо более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие статины. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с более продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что по-

зволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Розувастатин – один из немногих статинов, под влиянием которого активизируется синтез основного белка ЛПВП – аполипопротеина (АПО) AI: он повышается на разных дозах от 5 до 15 %. Препарат применяется в дозах 5–40 мг. Стартовая доза 5–10 мг. Терапевтический эффект розувастатина появляется в течение 1 нед. после начала терапии, через 2 нед. лечения достигает 90 %. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4-й нед. и поддерживается при постоянном приёме. Рядом сравнительных исследований доказана высокая гиполипидемическая активность розувастатина. (Подробнее: [http://krasgmu.net/publ/zdorove/lekarstva/statiny_novogo_pokolenija/26-1-0-789!]).

Питавастатин – относительно новый и ещё недостаточно изученный препарат (открыт и зарегистрирован в Японии в 2003 г., допущен к обороту в США в 2009 г., в Великобритании 2010 г., в РФ – в 2017 г.). Исследование долговременной эффективности и переносимости питавастатина по сравнению с аторвастатином не выявило существенных различий в их влиянии на уровень ЛПНП, однако в отличие от аторвастатина питавастатин не оказывал значимого эффекта на уровень гликемии натощак (более подробно о применении питавастатина см. [185б]).

Возможные побочные эффекты терапии статинами подробно излагаются в каждой прилагаемой к препарату инструкции.

Наиболее часто отмечаются:

- боли в мышцах;
- головная боль, головокружение;
- тошнота, запор, боли в животе;
- нарушение углеводного обмена;
- астенический синдром.

(Подробнее: [http://krasgmu.net/publ/zdorove/lekarstva/statiny_novogo_pokolenija/26-1-0-789]).

Статины обладают сосудистыми и плейотропными эффектами (существуют индивидуальные различия как в числе плейотропных эффектов, так и в степени их выраженности; некоторые свойства обусловлены и гиполипидемическим, и плейотропным механизмами действия статинов). На уровне сосудистой стенки они, за счёт уменьшения образования холестерина и ЛПНП, увеличивают соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижают включение холестерина в субинтиму сосудов, способствуют стабилизации уже существующих атеросклеротических бляшек за счёт уменьшения липидного ядра, а, следовательно, снижают риск разрыва бляшки и тромбообразования.

Попытку объяснения феномена плейотропности предприняли сотрудники кафедры медицинской физики Института физики Казанского федерального университета [186, 187], показавшие, что возможные особенности в проявлении плейотропности могут быть объяснены, в частности, различиями их взаимодействия с клеточной мембраной. Эти исследования методом ядерно-магнитного резонанса (в жидких средах) молекулярных комплексов правастатина, симвастатина, флувастатина и церивастатина с модельными клеточными мембранами (мицеллы додецилсульфата натрия и додецилфосфохолина) показали, что молекулы различных статинов отличаются своим расположением в клеточной мембране. Правастатин взаимодействует практически только с поверхностью мембраны, и поэтому для его проникновения внутрь клетки требуется активная транспортная система, симвастатин же локализуется внутри модельной клеточной мембраны, что свидетельствует о его возможности пассивно проникать в клетки организма. Флувастатин взаимодействует, главным образом, с модельными мембранами путём проникновения его ароматических фрагментов в поверхность мицеллы. Церивастатин имеет уникальное расположение в модельной мембране – находится глубоко в гидрофобном ядре мицеллы, близко к концевой метиленовой группе. Возможно, это и обуславливает различие в плейотропности рассмотренных статинов. Московские коллеги у препарата Мертенил® (джерик розувастатина, дешёвая его форма) выявили противовоспали-

тельное, эндотелий-корректирующее эффекты, а в комплексной терапии больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (ХОБЛ) отметили способность препарата оказывать модулирующие эффекты на течение заболевания – уменьшение количества обострений ХОБЛ, улучшение лёгочной функции и оксигенации [188].

У препаратов класса розувастатина быстрое действие: липидный профиль нормализуется за 1–2 месяца. У аторвастатина это время в полтора раза больше. Также дженерики розувастатина более безопасные, так как метаболизируются двумя видами цитохрома. О препарате (-ах), в которых действующим веществом является питавастатин, отечественные специалисты только-только начинают набирать клинический опыт. В СНГ питавастатин (зарегистрирован как Livalo) из-за высокой стоимости и по причине наличия розувастатина и его дженериков в клинической практике не применяется. На данный момент эта информация, взятая из отзывов специалистов, играет важнейшую роль в выборе статина в конкретных клинических ситуациях.

Помимо указанных выше превосходств статинов последних поколений важен и ещё один аспект. А именно: при лечении питавастатином и розувастатином наблюдается более скорая нормализация липидов крови и устранение гомоцистеинемии (один из ФР). Это важно как в случае острой коронарной патологии, так и при хронической ишемической болезни, спровоцированной коронарным атеросклерозом. Безопасность использования статинов выше, чем кардиоформ ацетилсалициловой кислоты. Тем не менее, наличие противопоказаний запрещает их применение определённым контингентам пациентов (см. общие противопоказания).

2.4.8.3. О пользе применения статинов пожилыми людьми

Ранее клиницисты неохотно назначали статины пациентам старше 75 лет. Причиной являлись следующие факторы:

- приём нескольких препаратов других классов;

- обоюдное нежелание добавления ещё одного класса медикаментов;
- отсутствие или низкая комплаентность лечения;
- нежелание самих пациентов покупать статины и пользоваться ими из-за непонимания их эффектов.

Ряд исследований, проведённых с симвастатином, правастатином и аторвастатином доказал достоверное снижение смертности у пациентов старше 75 лет. Причём уменьшение показателей смертности было ещё выше, чем у пациентов в возрастных группах 55–65 и 65–75 лет. Отзывы специалистов однозначно подтверждают этот факт при применении отмеченных препаратов.

Поэтому статины могут и должны приниматься в позднем возрасте независимо от того, случались ли ранее острые сосудистые нарушения. И пациентам, которым действительно важны вопросы снижения риска своей смерти от инфаркта миокарда или инсульта, нужно понять, что если препарат эффективен и безопасен, то его принимать однозначно стоит. Тем более что лечение статинами стало доступнее и будет таковым и далее.

Статины последнего поколения обязательно рекомендуются:

- с целью вторичной профилактики после инсульта или инфаркта;
- при реконструктивных оперативных вмешательствах на крупных сосудах и сердце;
- при инфаркте миокарда или остром коронарном синдроме;
- при ишемической болезни с повышенной вероятностью инсульта или инфаркта.

То есть противохолестериновые средства показаны коронарным больным для того, чтобы увеличить длительность их жизни. Качественные статины последнего поколения уже являются эффективными средствами предупреждения фатальных коронарных тромбозов.

Большой интерес при проведении терапии статинами вызывает соотношение эффективность/стоимость. В исследовании CURVESS - было проведено в середине 1990-х годов в США - при использовании

аторвастатина в дозе 10–40 мг в день было достигнуто снижение концентрации «плохого» холестерина на 38–51 %. Такая высокая эффективность аторвастатина по влиянию на уровень ЛПНП определяет его лучшие фармакологические показатели по сравнению с другими статинами. Снижение уровня ЛПНП на 1 % в год при использовании аторвастатина обходится в 1796 долларов США. К этой ценовой отметке приближается только флувастатин (40 мг/сутки). Стоимость применения других статинов значительно выше. Высокая цена оригинальных препаратов и необходимость применения статинов в больших дозах для достижения целевых уровней липидов определяют необходимость применения препаратов-дженериков, эффективность которых также тестировалась в клинических исследованиях. Это даёт возможность для проведения длительной терапии статинами и повышает приверженность больных к лечению.

В России зарегистрировано более 30 дженериков статинов, но, несмотря на их широкую распространённость, в медицинской среде до сих пор действует устойчивый стереотип, что оригинальные препараты безопаснее, эффективнее и надёжнее дженериков. Это не совсем так. Статины-дженерики применяются в тех же дозах, что и оригинальные статины. Как правило, по гиполипидемической активности они не уступают оригинальным препаратам, но являются менее дорогостоящими, а, значит, экономически привлекательными, что помогает решить проблему их доступности более широкому кругу пациентов.

Отзывы пациентов при оценке качества конкретного дженерика статинов не показательны, потому как ими не ощущается существенных изменений от приёма препаратов. Улучшение липидного профиля крови не проявляется на самочувствии и не имеет внешних признаков. Его распознают только по липидограмме. Потому при оценке статина разумно руководствоваться отзывами специалистов.

Врачи общей практики, терапевты, кардиологи могут с уверенностью рекомендовать пациентам с дислипотеинемией (ДЛП),

атеросклерозом приём дженериковых версий статинов для целей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также тяжёлых ишемических исходов (смерть, инсульт, инфаркт). (Подробнее: [http://krasgmu.net/publ/zdorove/lekarstva /statiny_novogo_pokolenija/26-1-0-789](http://krasgmu.net/publ/zdorove/lekarstva/statiny_novogo_pokolenija/26-1-0-789)).

Таким образом, в настоящее время статины являются незаменимым компонентом гиполипидемической терапии. В условиях реальной клинической практики у врача есть выбор между различными статинами (инструкции к препаратам позволяют это делать). Важно, чтобы данные препараты назначались **пациентам, которым они показаны**, и при этом крайне важно, чтобы дозы статинов назначались в зависимости от клинической ситуации, подбирались и контролировались по уровню липидов в сыворотке крови и соблюдался постоянный режим приёма данных препаратов (в отдельных случаях, очевидно, можно несколько ослабить терапию – например, летом, увеличивая при этом потребление овощей, рыбы, фруктов). От соблюдения этих критериев зависит прогноз заболевания и скорость развития сердечно-сосудистых осложнений.

2.4.8.4. Побочные эффекты статинов

Статины вводились в широкую практику и прописывались миллионам пациентов после 5–7-летних клинических испытаний в период 1985–1995 годов на очень больших группах в основном 50–60-летнего возраста, так как именно на этот возраст приходится основной риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако сейчас, через 20 и более лет после этих испытаний, когда бывшие пациенты, ежедневно (их от 6 до 7 млн человек) продолжающие принимать статины, стали пенсионерами солидного возраста, обнаруживается, что столь многолетняя статиновая терапия (неофициальные данные) ослабляет память (по нашим наблюдениям, это было заметно уже на приёме ловастатина), повышает риск болезни Паркинсона и увеличивает частоту болезни Альцгеймера (одна из возможных причин этой болезни –

дефицит ЛПВП). Надо полагать, такой результат нельзя считать неожиданным, так как холестерин, в первую очередь, важен для функций мозга и нервной системы. Считается, что статины могут снижать уровень ХС в мозге или же влиять на его нервные клетки напрямую. Следует вспомнить, что четверть всего ХС, находящегося в организме, располагается внутри головного мозга, где он способствует передаче сигналов между клетками. В 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) настаивало, чтобы все производители указывали в списке побочных эффектов, что статины могут негативно влиять на когнитивные функции.

При терапии статинами существует риск миопатии. Вероятно, он опосредован угнетением синтеза холестерина, который нужен мышцам. Частота данного эффекта предельно низкая, хотя она увеличивается при совместном приёме с другими гиполипидемическими средствами.

Также имеется риск развития онкологической патологии печени, хотя вероятность такого поражения органа, как показали последние исследования, чрезвычайно низкая. При этом доказан и факт того, что онкологические заболевания при приёме статинов были спровоцированы другими факторами. Значит, у препаратов группы «статины» противопоказания должны запрещать совместный приём данных лекарств с другими средствами, способствующими снижению концентрации жиров в клетке.

Но есть и другие возможности статинов. *Вот, например, работа японских учёных из Университета Хиросимы (Hiroshima University) во главе с Масаясу Матсумото (Masayasu Matsumoto), которые опубликовали результаты исследования влияния приёма статинов на риск развития повторного инсульта. Суть работы в том, что авторы, не отвергая известного влияния статинов по снижению уровня холестерина в крови, решили проверить распространённое мнение, что их приём также способен уменьшить риск развития инсульта. Чтобы проверить это предположение, японские учёные провели ис-*

следование, в котором приняли участие 1578 человек, перенесших некардиоэмболический инсульт. Одной группе больных назначали правастатин, один из наиболее широко применяемых статинов, другая же группа пациентов принимала плацебо. Наблюдение за участниками эксперимента продолжалось в течение 5 лет. Каждый год повторный инсульт диагностировали примерно у 2,6 % пациентов, входящих в каждую из групп. У тех, кто принимал правастатин, атеротромботический инсульт возникал гораздо реже, однако приём статинов никак не влиял на частоту развития других форм инсульта (Новости медицины / Неврология и нейрохирургия / Опубликовано 04.12.2015). Японские коллеги, констатируя полученные данные, не объясняют феномена. Однако можно предполагать, что выявленный нами [186] плейотропный эффект правастатина (сопоставляя с данными Е.В. Покровской и др., ж. Кардиология 2003 г.), очевидно, связан с положительным влиянием на систему свёртывания крови. Хорошо бы продолжить подобные исследования.

2.4.8.5. Новости о гиполипидемической терапии

Приверженцы активной терапии атеросклероза не сомневаются, что в действительности эта патология является очень сложным заболеванием, имеет множество форм и патогенетические особенности: в худшую сторону изменился не только темп последовательного развития атеросклероза (от липидных пятен до окклюзирующей бляшки), но и хронопатология поражения органов-мишеней. Поражение жизненно важных органов стало угрожающе частым не только у лиц среднего и пожилого возраста, у мужчин, но и стремительно возросло у лиц молодого возраста, у женщин, и даже у лиц физически активных профессий (следует обратить внимание на спортсменов). На пути поиска идеального препарата (препаратов), история это доказывает, всегда много препятствий. Появление рецепторной теории обмена холестерина [113], открытие «молекулы века» (NO – оксид азота [189]) помогают интенсифицировать поиски в борьбе с атеросклеро-

зом. Так, 29 сентября 2015 г. французская фармацевтическая компания Санофи (Sanofi) и американская биофармацевтическая компания Регенерон Фармасьютикалз (Regeneron Pharmaceuticals) представили экспериментальный препарат пралуент (алирокумаб) – моноклональное антитело, специфичное к белку PCSK 9 (фермент пропротеин-конвертаза субтилизин/кексина типа 9). Данный белок связывает рецепторы ЛПНП, что приводит к их усиленному распаду и повышению уровня ЛПНП в крови (исследование ODYSSEY MONO III). Анализ полученных результатов показал, что приём алирокумаба способствовал снижению уровня ЛПНП на 45 %, при этом использование эзетемиба приводило к снижению уровня ЛПНП всего на 14,5 %. У 42 % пациентов, получавших экспериментальный препарат, уровень ЛПНП был снижен до 70 мг/дл, а в группе плацебо всего 4 % пациентов удалось достигнуть такого показателя. Есть сообщения, что алирокумаб сокращает риск осложнений ССЗ в два раза по сравнению со статинами. Средство будет выпускаться в двух дозировках, по 75 мг и 150 мг, для самостоятельных инъекций один раз в две недели, а также в виде одноразовых предварительно заполненных шприц-ручек. Хорошо переносится. Препарат одобрен FDA (США) для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в дополнение к диете и терапии статинами в максимально переносимых дозах. Стоимость препарата 14,6 долларов США [<http://clinical-pharmacy.ru/digest/new-lekarstva/5657-preparat-pralyent-alikokumab-dlya-lecheniya-giperholesterinemii-odobren-v-evrope.html>].

2.4.8.6. О скептиках

Холестериновую теорию атеросклероза не принимают многие биохимики, физиологи и даже геронтологи. Основанием для скепсиса служат клинические наблюдения за лицами с атеросклерозом при низком содержании ХС в крови и, наоборот, отсутствии атеросклероза у людей с высоким содержанием ХС.

Голландские геронтологи, избравшие в 1986 году целый город Лейден объектом своих наблюдений, установили, что из 105 000 жителей города 1258 человек, или 1,2 %, были в возрасте 85 лет и старше. Средний возраст этой группы долгожителей составил 89 лет. В течение 10 лет, с 1986 по 1996 годы, у каждого из долгожителей, остававшегося в живых, брали анализы крови на холестерин. Пациентов делили на три группы: с нормальным содержанием холестерина, то есть меньше 5 миллимолей на литр крови; с умеренно повышенным – от 5 до 6,4 миллимоля, и с высоким – от 6,5 до 10,0 миллимолей на литр. Поскольку в начале опыта средний возраст долгожителей был 89 лет, то в последующее десятилетие до возраста 99 лет дожили немногим более половины. Остальные умерли от рака, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций и других причин. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, выраженная в процентах, была одинаковой во всех трёх группах, высокое содержание холестерина на неё не влияло. Однако смертность от рака и инфекций была заметно ниже в группах с высоким содержанием холестерина и снижалась до минимума именно у людей с максимально его высоким содержанием. У этой же группы были наибольшие шансы дожить и до 99 лет. Исследователи приходят к выводу, что у старых людей уровень холестерина в крови не является фактором риска и что «пользу применения лекарств для понижения холестерина у старых людей можно подвергнуть сомнению». Повышенный холестерин, как оказалось, активизирует иммунную систему, что, в свою очередь, повышает устойчивость к инфекциям (*помните, есть инфекционная теория возникновения атеросклероза!*) и уменьшает вероятность канцерогенных процессов.

В другом исследовании, проведённом во Франции, для определения корреляций между уровнем холестерина в крови и смертностью была выбрана группа старых женщин, живших в домах для престарелых. Средний возраст пациенток в начале опыта был 82,2 года и концентрация холестерина у них варьировала от 4,0 до 8,8 миллимоля на литр крови. Наблюдения проводились на протяжении пяти лет, в

течение которых умерли 53 из 92 женщин. Смертность оказалась максимальной у пациенток с низким уровнем холестерина и минимальной у женщин с относительно высоким содержанием холестерина в крови, составлявшим 7 ммоль/л. Авторы предполагают, что повышение холестерина в крови у старых людей способствует стабилизации физических и химических характеристик клеточных мембран и отмечают, что применение лекарств для снижения холестерина может иметь в этом случае лишь негативный эффект.

В декабре 2006 года произошла новая «холестериновая» сенсация. Созданный ранее «Проект генов долголетия» решил изучить «холестериновый профиль» долгожителей – людей, проживших более 100 лет. Этот проект, начатый Институтом старения Колледжа Альберта Эйнштейна в США, обследовал 158 человек в Европе, в основном евреев, генетически наиболее однородную этническую группу, в возрасте от 95 до 105 лет. Как оказалось, все эти долгожители имели повышенное содержание именно «плохого» (*т.е. низкой плотности!*) холестерина, локализованного в очень крупных холестериновых частицах – хиломикронах. Дополнительные исследования европейских евреев в возрасте от 75 до 85 лет обнаружили чёткую корреляцию между содержанием крупных липопротеиновых частиц в крови и сохранением интеллектуальных способностей в старом возрасте. (Выдержки из статьи ученого-биохимика Жореса Медведева (г. Лондон) «Наука и жизнь» №1, 2, 2008), а также материалы: [<http://www.nkj.ru/archive/articles/5480/>, <http://lekmed.ru/info/stati/patomorfologiya-i-patogenez-ateroskleroza-8.html>]).

И, наконец. В развернутой американской медицинской кампании против богатых холестерином продуктов произошёл сбой после того, как в 1991 году 28 марта наиболее авторитетный американский медицинский журнал «The New England Journal of Medicine», издаваемый в Бостоне и предназначенный для широкого круга врачей-практиков, опубликовал статью профессора Фреда Керна (Fred Kern), авторитетного в США специалиста по гастроэнтерологии. Необычный заголовок статьи – «Нормальный уровень холестерина в плазме крови у 88-

летнего мужчины, который съедает 25 яиц в день» – сразу привлёк к себе внимание. Краткое изложение этой статьи быстро появилось во многих газетах, так как медицинские репортёры агентств новостей не пропускают столь необычных случаев. Эксперимент отметился простыми выводами: *в организме существуют эффективные компенсаторные механизмы. Холестерин поступает в кровь в форме сложных липопротеиновых частиц. Скорость их образования регулируется на определённом уровне, который не зависит от уровня холестерина в пище. Поступление холестерина к клеткам тканей идёт в оптимальном режиме, независимо от нашей диеты.*

Академик В.Ф. Зеленин, видный советский терапевт, в одной из своих клинических лекций (50-е годы 20-го столетия) также отмечал, что у работниц птицефабрик в течение нескольких лет ежедневно употреблявших в пищу по 7–10 яиц, не было обнаружено повышения уровня холестерина в крови и признаков атеросклероза. *Куриное яйцо – пищевая ценность на 100 г продукта: белка 13 г, жира 10 г, углеводов 1 г. Состоит из белка и желтка. Желток содержит белки, но также и жиры (около 11,5 %) – в основном полиненасыщенные и поэтому безвредные. Белок состоит на 90 % из воды, на 10 % из белков, не содержит ХС и практически не содержит жиров.*

Конечно, подобные наблюдения весьма интересны, но главное здесь – «*в организме существуют эффективные компенсаторные механизмы*», которые исследователям ещё следует выяснить! Приведённые примеры показывают, что атеросклероз, со всем комплексом привязанных к нему заболеваний, является не столько «холестериновой», сколько социально-стрессовой болезнью.

Подтверждением последнего положения являются широко известные результаты вскрытия тысяч трупов узников фашистских концлагерей: даже у молодых заключённых, не получавших холестерина с пищей, голодавших, отмечался атеросклероз в самой тяжёлой форме. В концлагерях люди не только голодали, но это был потрясающий стресс. Поэтому для беспристрастного рассмотрения затро-

нутых спорных вопросов автор рекомендует ознакомиться и с такими публикациями [190–191].

И ещё, на взгляд автора, важное. До сих пор интересен вопрос: «Медицина – это ремесло или искусство?». И нет однозначного ответа. Профессор Л.Ю. Королёва и соавт. [ж. РФК, 2014 (10)3, С.303–306] так отвечают на вышеставленный вопрос: «*Вероятно, это ремесло, которое основывается на искусстве использовать свои знания, опыт и интуицию у данного конкретного больного*». Применительно к статинам, полагаю, необходимо выделить следующее. Все статины – гиполипидемические средства. И все они различаются по эффективности воздействия на липидограмму. Вот здесь-то врачу и надо проявить своё искусство: кому-то повысить ЛПВП, другому – уменьшить ТГ или ЛПНП, третьему не испортить обмен углеводов. Эти особенности лечения статинами указаны в их аннотациях. И врачам, чтобы «понимать, нужно не только знать, важно прочувствовать» (словенская пословица). Иными словами речь идёт о индивидуализации лечения (теперь – о персонификации, но суть-то одна!), в данном случае, исходя из особенностей липидограммы конкретного больного и цели, к которой следует идти.

2.4.8.7. Выводы о статинах

При изначальной концентрации общего холестерина 7,4 ммоль/л терапия статинами и достижение уровня 5,4 ммоль/л достоверно уменьшает риск фатального сердечно-сосудистого события на 40 % в ближайшие 5 лет. В ряде других исследований было показано, что снижение уровня общего холестерина всего на 1 ммоль/л на одну пятую снижает вероятность коронарного тромбоза и, следовательно, инфаркта либо инсульта.

Рассматривая статины, **за** и **против** них высказывается много специалистов и пациентов. Аргументами «за» можно принять следующие факты: назначать препараты можно уже в возрасте 40 лет и старше; снижают ХС крови и его низкоплотные фракции, что предот-

вращает риски острых событий; эффективны в лечении, а снижение рисков заболеваний сердца – это рациональная тактика продления жизни. И поскольку в настоящее время на статины цена достаточно доступна, то эти лекарственные средства, убедительно доказавшие свою эффективность, можно принимать без серьёзного ущерба собственному бюджету. Разумеется, статины последнего поколения несколько дороже, хотя тот же розувастатин, в принципе, вполне по карману пациенту.

Для достижения максимального эффекта терапия статинами должна быть длительной, порой пожизненной (контролируя функциональные пробы печени).

2.4.8.8. Другие возможности лекарственной гиполипидемической терапии

При рассмотрении возможностей лекарственного лечения дислипидемий было бы точнее говорить не о гиполипидемической, а о липиднормализующей или липидкорректирующей терапии. И тем приятнее сознавать, что сегодня уже вряд ли кто осмелится пренебрежительно говорить о холестериновой теории атеросклероза (Д.М. Аронов [192]), уже обновлённой, современной, во многом дополненной и ставшей от этого более универсальной и действенной (*есть основания полагать, что благодаря атрибутам цивилизованной жизни течение атеросклероза существенно изменилось, сам атеросклероз стал более вирулентным, ход его развития значительно ускорился*). Главное заключается в том, что холестериновая концепция атеросклероза («без холестерина нет атеросклероза» – с учётом современных знаний можно выразить иначе: «без атерогенных липопротеинов не может быть атеросклероза») подтверждена всей современной практикой лечения как бы доказательством от обратного: применение самых разных методов нормализации уровня и качества липидов крови приводит к позитивному клиническому эффекту – улучшению течения уже имеющейся болезни и предотвращению

появления новых случаев. Как можно понять из представленной схемы (Heart and Stroke Statistical Update, АНА, 1997. 7.), пути снижения концентрации атерогенных липидов в крови могут быть различными:

1. предотвращение поступления холестерина и насыщенных жиров с пищей вследствие диетических мероприятий;
2. искусственное создание условий для неусвоения жиров, поступающих с пищей, назначением секвестрантов желчных кислот, различных волокон и целлюлозы, а также с помощью частичного шунтирования тонкого кишечника, где и происходит всасывание жиров;
3. в редко встречающихся случаях семейной гомозиготной гиперхолестеринемии липиды крови удаляются из кровотока с помощью афереза липидов;
4. наибольшее распространение получает метод угнетения синтеза холестерина (с помощью статинов);
5. используется и наиболее известный путь разрушения липидов с помощью их специфических ферментов – липаз (на этом основан механизм гиполипидемического действия гепаринов, отчасти никотиновой кислоты);
6. делаются попытки использовать возможности генной терапии.

Для снижения высокого уровня ХС в крови необходимо также воздействие **на транспорт ХС**. Одно из направлений воздействия – влияние на активность липопротеинлипазы, т.е. на распад апо-В-содержащих липопротеинов и «перекачку» их в апо-А-содержащие липопротеины. Из рекомендуемых препаратов можно выделить никотиновую кислоту и гемфиброзил.

2.4.8.8а. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота как препарат, снижающий содержание ХС в крови, достаточно эффективен, что доказано не только улучшением здоровья больных, принимающих это средство, но и тем, что среди этих больных снижается смертность от коронарной недостаточности. Пожалуй, первым, кто обратил внимание на гиполипидемический

эффект никотиновой кислоты, был казанский профессор З.И. Малкин (1942) [193, 194]. Однако главная проблема сегодня – убедить больного принимать никотиновую кислоту, несмотря на неприятные ощущения, которые она вызывает. При приёме никотиновой кислоты в дозе 2 г или 4 г в сутки (именно такая доза оказывает лечебный эффект) часто возникают тошнота, сыпь, покраснение. Могут быть и более серьёзные осложнения, такие как печёночные некрозы в результате прямого токсического действия кислоты на печёночные клетки. Поэтому сотрудники Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ (РКНПК, Москва), имеющие опыт лечения больных ИБС никотиновой кислотой, рекомендуют этот препарат лишь как *дополнение к другому гиполипидемическому препарату* и в дозе только до 1 г в сутки [195].

Сейчас разработаны новые лекарственные формы никотиновой кислоты медленного высвобождения (никобид, слоуниацин, эндурацин); в качестве гиполипидемических средств пытаются использовать и её производные (никотинамид, алюминийникотинат, ксантинола никотинат, аципимокс). Из новых форм никотиновой кислоты в России зарегистрирован пока лишь эндурацин (производства "Endurance Products Company", США). Благодаря особой технологии производства (инкорпорация никотиновой кислоты в восковую матрицу) никотиновая кислота из таблетки эндурацина высвобождается медленно и равномерно, что предотвращает быстрое поступление в кровь большого количества препарата, приводящее к резкому повышению его концентрации со всеми вытекающими из этого последствиями. Как показали исследования [195, 196], после лечения эндурацином удаётся уменьшить содержание липопротеинов низкой плотности на 26 %, общего холестерина – на 19 %, триглицеридов – на 13 %, а также повысить уровень «хороших» липидов (ЛПВП) на 9 %. При этом необходимость прекращения лечения из-за непереносимости препарата возникла только у 3,5 % больных, т.е. в 7–10 раз реже, чем при применении нативной формы.

Для предотвращения побочных эффектов эндурацина рекомендуется: постепенное увеличение дозы препарата; принимать после еды, запивая негорячей водой, предварительно убедившись в целостности облатки лекарства; если после первых приёмов препарата отмечается зуд или головная боль, то перед эндурацином принять 0,125 г аспирина; остановить свой выбор на наименьшей эффективной дозе; препарат принимать по 1 табл. 1 раз в день (500 мг) в течение 1-й нед, затем по 500 мг 2 раза в день – 2-ю нед лечения и по 500 мг 3 раза в день – с 3-й нед лечения и до 3 мес. Приём препарата контролировать исследованиями содержания липидов, трансаминаз, щелочной фосфатазы, глюкозы, мочевой кислоты. Оптимальная доза эндурацина 1,5–2,0 г в день. Препарат назначается курсами по 2,5–3 мес. с перерывами в 1 мес. При изолированной гипоальфахолестеринемии достаточно 1,0 г эндурацина в день. **Противопоказания:** хронический гепатит и цирроз печени любого генеза; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в том числе в фазе ремиссии), сахарный диабет I и II типов.

2.4.8.8б. Производные фибровой кислоты

К этой группе относят клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. Общим в механизме гиполипидемического действия этих препаратов является повышение активности липопротеинлипазы, секреции желчи и снижение продукции печенью триглицеридов. Степень влияния каждого из этих препаратов на уровень липидов крови зависит от типа гиперлипидемии и особенностей препарата. Чаще при лечении фибратами снижение уровня триглицеридов сопровождается повышением уровня антиатерогенного холестерина (ЛПВП).

Когда появился *гемфиброзил* (гевилон, гелепар, синемеп, гемофарм), считалось, что это чисто гипотриглицеридемический препарат, который соответственно может целенаправленно применяться только у небольшой группы больных – при лечении IV типа гиперлипидемии, так как заметно снижает концентрацию триглицери-

дов в крови. Однако дальнейшие исследования (РКНПК) показали, что препарат значительно снижает и уровень ХС в крови и, что особенно ценно, повышает уровень липопротеинов высокой плотности. Применяется в дозе 0,9–1 г/сут вечером или вечером и утром. Побочное действие – тошнота, рвота, запор, метеоризм, диарея, сухость во рту, повышение содержания трансаминаз, аллопеция. ***Гемфиброзил не следует назначать со статинами*** из-за опасности возникновения тяжёлой миопатии (как это случилось при комбинации с церивастатином). Полагают, что можно сочетать с лесколом (флувастатином). Если в течение 3 мес. уровень триглицеридов не снижается, лечение препаратом следует прекратить. **Противопоказания** – заболевания печени, желчнокаменная болезнь, лактация, беременность.

Опыт применения ***безафибрата*** и ***фенофибрата*** имеет проф. Ю.Б. Белоусов [197]. По данным автора, применение безафибрата в течение 6 мес. способствовало достоверному снижению уровня ХС на 18,5 %, липопротеинов очень низкой плотности – на 35,7 %, триглицеридов – на 31 %, липопротеинов низкой плотности – на 22,8 %. При применении фенофибрата наблюдались аналогичные изменения концентрации липидов плазмы крови, но с более выраженным снижением содержания ХС и триглицеридов. Фенофибрат (липантил 200 М) наиболее эффективен при IV типе гиперхолестеринемии, так как снижает концентрацию триглицеридов в крови на 40–50 %. Применяется в дозе 200 мг (1 капсула) в день во время еды. Побочные действия редки. **Противопоказаниям** для приёма препарата являются тяжёлые формы печёночной и почечной недостаточности.

2.4.8.9. Воздействие на катаболизм ХС в печени и выведение продуктов распада ХС из печени

Самый простой способ воздействия на этот механизм – диета, включающая продукты, содержащие небольшое число насыщенных жирных кислот, и введение в рацион пищевых ингредиентов, способ-

ствующих выведению продуктов распада ХС и желчных кислот [полезны виноград, яблоки (англ. – one apple a day and doctors away) и выжатые из них соки; например, два средних размеров яблока содержат около 15 г пектина, обеспечивающего выведение избытка поступающего с пищей ХС]. Оказалось, что многие другие вещества (выше речь шла о стеринах и станолах), в том числе растворимая клетчатка, выводят продукты распада из организма. Именно такую клетчатку содержат фрукты и овощи. Водорастворимая клетчатка адсорбирует ХС и выводит его из организма. Такое же воздействие оказывает клетчатка, содержащаяся в овсяных хлопьях. Из лекарств рекомендуется гуарем, который моделирует естественный процесс выведения ХС из организма. Его воздействие направлено на предупреждение повторного всасывания желчных кислот и ХС из кишечника, уменьшение избытка ХС, поступающего с пищей, а также удаление продуктов его распада.

2.4.8.9.1. Гуарем

Гуарем – лекарственный препарат, который является естественной пищевой добавкой растительного происхождения, а не продуктом фармакологического производства. Он представляет собой пищевые волокна, полученные из эндоспермы семян растений семейства бобовых – гуацитовых бобов. В химическом отношении это полисахарид галактаманнан, не является целлюлозой, растворим в воде. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) препарат не всасывается, а под влиянием кишечных бактерий распадается на короткие цепочки жирных кислот. Основное действие этого препарата – задержка опорожнения желудка и увеличение времени прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту. Общее время прохождения пищи увеличивается в два раза. Наличие в просвете кишки вязкой желеобразной массы снижает абсорбцию в тонком кишечнике. Максимальный эффект препарата обнаруживается через 8 нед лечения, при этом снижение общего ХС составляет 20 %. Прекращение приёма

препарата приводит к восстановлению исходного уровня ХС в крови в течение 3–4 нед. Гуарем назначают в несколько приёмов, начиная с дозы по 2,5 г 2–3 раза в день. Через 1 нед эту дозу можно увеличить – по 5 г 3 раза в день. При постепенном увеличении дозы препарата снижается вероятность появления побочных эффектов со стороны ЖКТ. Гранулы препарата можно добавлять к различным блюдам или размешивать в какой-либо жидкости – соке, молоке, воде и принимать во время основного приёма пищи. Хорошо переносимой дозой является 15 г в день. Нежелательные эффекты выражаются в появлении вздутия, боли в животе, дискомфорта, тошноты, рвоты, жидкого стула, что в редких случаях может быть основанием для отмены препарата. Уменьшение дозы гуарема приводит к исчезновению нежелательных явлений, однако это сказывается и на гипохолестеринемическом эффекте.

2.4.8.9.2. О пользе здорового питания

Польза здорового питания, ещё раз подтвержденная работой M.R.Low et al. [198], для первичной, а также вторичной профилактики атеросклероза и его последствий при их процентном соотношении с продолжительностью жизни, очевидна: у лиц молодого возраста степень снижения риска ИБС при снижении в сыворотке крови уровня общего ХС значительно больше, чем у лиц старших возрастных групп (таблица 14). Более того, имеет ключевое значение для сохранения функции сердечно-сосудистой системы.

Эффект снижения риска ИБС у мужчин в зависимости от возраста при снижении общего холестерина на 10% [198]

Возраст, лет	Снижение риска ИБС %
40	50
50	40
60	30
70	20

К сожалению, соответствующих исследований у женщин проведено меньше, но имеющиеся данные свидетельствуют, что и у них снижение концентрации ХС в сыворотке крови может принести такую же пользу, как и у мужчин, – уменьшение коронарного риска.

Рис. 54 отражает корреляцию между концентрацией ХС в крови и смертностью от заболеваний ССС на 1000 мужчин.

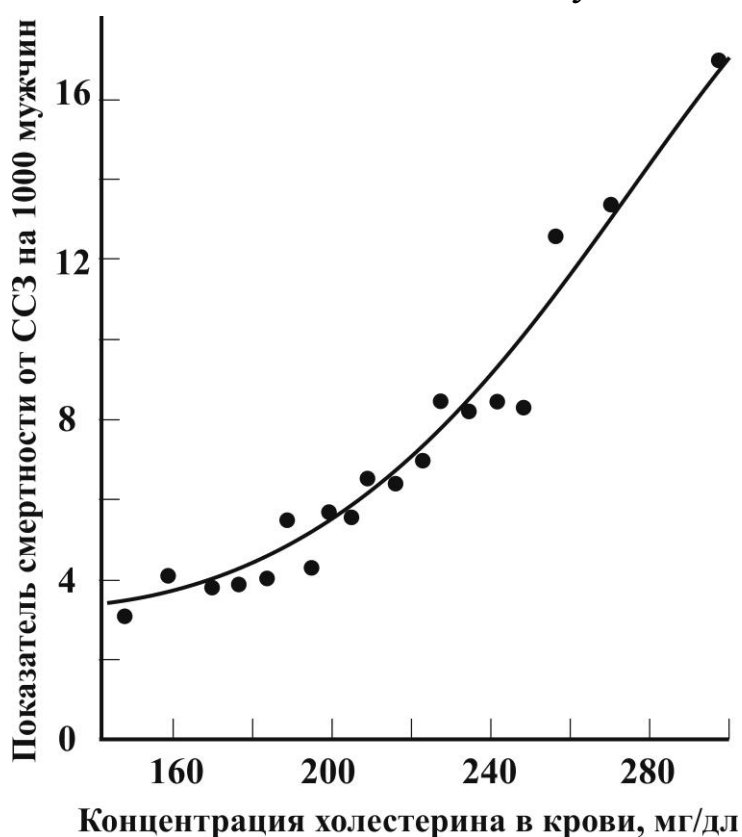


Рис. 54. Корреляция между концентрацией холестерина в крови и смертностью от заболеваний ССС на 1000 мужчин

Большинству людей этой цели можно достичь только благодаря разумному питанию – правильному потреблению пищевых жиров: снижению потребления животных жиров на 30–35 % и замене насыщенных жирных кислот ненасыщенными; и, конечно же, с помощью дозированной физической нагрузки и подвижного образа жизни.

Последние (дозированные физические нагрузки), как известно, увеличивают уровень ЛПВП, способствующих мобилизации ХС из сосудистой стенки и ускорению его транспорта в печень, метаболизированию и выведению из организма с желчью в виде желчных кислот. При соблюдении диетических рекомендаций в течение длительного времени (как правило, в течение 6 месяцев) большинству людей удаётся нормализовать свой липидный профиль (ХС, содержание его «плохих» и «хороших» фракций). В исследовании, проводившемся в Норвегии (The Oslo Study Diet and Antismoking Trial), у 1232 здоровых мужчин среднего возраста с повышенным уровнем холестерина в крови (290–380 мг/дл) выяснилось, что в экспериментальной группе, которой рекомендовали соблюдать диету со сниженным содержанием холестерина, отказаться от курения и нормализовать уровень артериального давления, частота инфаркта миокарда (как фатального, так и нефатального) и внезапной смерти оказалась достоверно ниже (на 47 %), чем в контрольной группе. Этот эффект объяснили, в первую очередь, снижением содержания холестерина в крови (в среднем на 13 %), а также уменьшением частоты курения.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные указывают, что только модификацией диеты и борьбой с факторами риска можно добиться определённого результата в отношении снижения вероятности коронарных событий. *Однако строгих исследований по изучению возможности с помощью одной лишь диеты снизить риск осложнений у больных с уже имеющимися признаками атеросклеротических заболеваний нет и вряд ли могут быть, так как на сегодняшний день уже очевидно, что в таких случаях необходима дополнительная лекарственная терапия.*

Следует отметить, что результаты использования диеты как первоначального лечебного мероприятия слишком незначительны, чтобы иметь какое-либо значение в клиническом ведении взрослых больных с концентрацией ХС сыворотки более 6,5 ммоль/л [199]. Поэтому в таких случаях необходим комплекс мер – диета (её подбирают индивидуально!) и медикаментозное лечение – избирательно (с учётом уровня разных ЛП, АГ, СД и ожирения), цель которой – достичь показателя ХС ниже 5,2 ммоль/л.

2.4.8.10. О других механизмах антисклеротического воздействия

Среди лиц, страдающих атеросклерозом, велика доля тех, кто не имеет прямых показаний к гиполипидемической терапии. Так, у 40% больных ИБС в сыворотке крови определяется нормальное содержание общего ХС и холестерина ЛПВП [200]. Доказано, что у таких больных традиционная гиполипидемическая терапия не приводит к обратному развитию атеросклеротических бляшек [201]. В связи с этим целесообразным представляется использование средств, антисклеротический эффект которых реализуется через воздействие на механизмы, не участвующие непосредственно в обмене липидов и липопротеинов. Наиболее важными из таких механизмов в настоящее время признаются:

- *альтерационный* [201, 202];
- *перекисный* [203-207];
- *тромбоцитарный* [54];
- *иммунный* [208].

2.4.8.11. Рекомендации Американской ассоциации сердца по снижению риска атеросклероза коронарных и других артерий

Эффективной борьбе с атеросклерозом коронарных и других артерий посвящены и рекомендации Американской ассоциации сердца, таблица 15.

**Правила по значительному снижению риска атеросклероза
коронарных и других артерий**

Факторы риска, цель, средства воздействия	Рекомендации Американской ассоциации сердца			
КУРЕНИЕ. Цель: полное прекращение	Настоятельно советовать больному и членам его семьи прекратить курение. Обеспечить медицинскую консультацию, применение конкурентных антагонистов никотина и включение в официальную программу борьбы с курением			
ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ Первичная цель: ЛПНП ≤ 100 мг%, $\leq 2,59$ ммоль/л Вторичная цель: ЛПВП < 35 мг%, $< 0,9$ ммоль/л ТГ < 200 мг%, 2,3 ммоль/л	Начать II ступень диеты Американской ассоциации сердца (содержание жиров < 30 %, насыщенных жиров < 7 %, холестерина < 200 мг%) всем больным. Оценить липидный профиль натошак у больных после ИМ. Липидный профиль может стабилизироваться в течение 4-6 нед. Назначить лекарственную терапию в соответствии со следующими условиями:			
Лечения не требуется	ЛПНП < 100 мг%, $< 2,59$ ммоль/л	ЛПНП 100–130 мг% (2,59–3,37 ммоль/л). Рассмотреть необходимость дополнения диеты следующей терапией	ЛПНПМ 30 мг% (3,37 ммоль/л) Дополнить диету следующей лекарственной терапией	ЛПВП < 35 мг% Обратить внимание на снижение веса и уровень физической активности Рекомендовать прекратить курение Если необходимо – добиться снижения ЛПНП; решить вопрос о назначении ниацина, статина, фибрата
	Предлагаемая лекарственная терапия			
	ТГ < 200 мг% (2,3 ммоль/л)	ТГ 200–400 мг% (2,3–4,3 ммоль/л)	ТГ > 400 мг% ($> 4,3$ ммоль/л)	
	Статин Ионообменные смолы Ниацин	Статин Ниацин	Продумать вопрос о комбинированной лекарственной терапии (ниацин, фибрат, статин)	
Если необходимый уровень снижения ЛПНП не достигнут, рассмотреть вопрос о комбинированной терапии				

Факторы риска, цель, средства воздействия	Рекомендации Американской ассоциации сердца
ГИПОДИНАМИЯ Минимальная цель: Физкультура по 30 мин 3–4 раза в неделю	Оценить риск, предпочтительно посредством пробы с физической нагрузкой, чтобы сформулировать предписания. Настоятельно рекомендовать по 30–60 мин 3–4 раза в неделю заниматься умеренно активной физической деятельностью (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде или другие формы аэробной активности); в дополнение к этому увеличить повседневную активность (перерывы в работе для ходьбы, ходьба по лестнице, садовые и домашние работы). Наиболее полезна умеренная физическая нагрузка в течение 5–6 ч в неделю
ОЖИРЕНИЕ	Начать применение интенсивной разгрузочной диеты и описанной выше физической нагрузки больных, вес которых – 120 % от идеального. Особо подчеркнуть необходимость снижения веса тела у больных с артериальной гипертонией, повышенным уровнем ТГ или глюкозы
Антиагреганты, антикоагулянты или их сочетания	При отсутствии противопоказаний начать приём аспирина в дозе 80–325 мг/сут. Подобрать дозу варфарина, необходимую для достижения международного показателя нормализованного отношения – 2–3,5, если у больного, перенёвшего инфаркт миокарда, отмечается непереносимость аспирина
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента после инфаркта миокарда	Начать применение в раннем периоде после ИМ у больных со стабильно высоким риском (передний ИМ, предшествующие ИМ, сердечная недостаточность II класса по классификации Киллипа: S _j , ритм галопа, рентгенографические признаки застойной сердечной недостаточности). Продолжать лечение неопределённо долго всех больных с нарушением функции ЛЖ (фракция выброса < 40) или симптомами недостаточности. При необходимости использовать для контроля АД или указанных симптомов у всех других больных

Факторы риска, цель, средства воз- действия	Рекомендации Американской ассоциации сердца
Бета-блокаторы	Начать лечение больных после ИМ с высоким риском (аритмия, нарушение функции ЛЖ, стенокардия напряжения) на 5–28-й дни. Продолжать как минимум 6 мес. Учитывать обычные противопоказания. При необходимости назначать для лечения стенокардии, аритмий и артериальной гипертензии у других больных.
Эстрогены	Иметь в виду заместительную терапию эстрогенами у всех женщин в менопаузе. Индивидуализировать рекомендации в соответствии с факторами риска других заболеваний
ПОВЫШЕННОЕ АД Цель: снизить до ≤ 140/90 мм рт. ст.	Начать с изменения образа жизни – контролировать вес тела, физическую активность, ограничить потребление соли (прим. автора), алкоголя и умеренно ограничить задержку жидкости – у всех больных с систолическим АД > 140 мм рт.ст. или диастолическим АД > 90 мм рт.ст. Назначить индивидуальную лекарственную антигипертензивную терапию в соответствии с потребностями и особенностями больного (т.е. возраст, раса, необходимость применения лекарственных средств с определённым механизмом действия), если систолическое АД не менее 3 мес. держится на уровне не ниже 140 мм рт.ст. или диастолическое – на уровне не ниже 90 мм рт.ст., либо если при первом измерении АД > 160 мм рт.ст., а диастолическое > 90 мм рт.ст.

2.4.8.12. Послесловие к разделу «Лечение»

Изменившееся в последние десятилетия отношение к атеросклерозу как к универсальной основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний отразилось и на последней версии (десятой) Международной классификации болезней. Вместо этиологически неопределённого понятия «ишемическая болезнь сердца», сохранённого в классификации в собирательном значении, сейчас фигурируют такие конкретные диагнозы, как:

125.0 Атеросклеротические кардиоваскулярные заболевания.

125.1 Атеросклеротическая болезнь сердца

- Коронарной (артерии)
- атерома
- атеросклероз
- заболевание
- склероз.

Таким образом, возможно, скоро вместо распоространённого ИБС в наших историях болезни появится аббревиатура «АБС» – атеросклеротическая болезнь сердца. Думается, что это будет не только правильно по существу вопроса, но и заставит врача, поставившего диагноз «атеросклероз», назначать соответствующее лечение, давать надлежащие советы и, конечно же, контролировать при этом уровень липидемии у больного. Не секрет, что отсутствие диагноза «атеросклероз» не только по существу, но и формально не обязывало врача к лечению главной причины, так называемой ИБС. Между тем в странах, где за последние 20 лет достигнут значительный успех в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, врач, не назначающий больному стенокардией липидкорректирующей терапии, становится редкостью. Об этом говорят статистические данные и результаты выборочных исследований. Так, по данным Shepherd и Pratt (1996), в ряде стран Европы при умеренной гиперхолестеринемии до 19 % больных получают липидкорректирующую терапию и ещё 16 %

– антиатеросклеротическую диету. При гиперхолестеринемии до 8,0 ммоль/л эти цифры резко возрастают – липидкорректирующая терапия назначается в пределах от 16 % (Великобритания) до 61 % (Франция) больных, а диета – в пределах 17–57 % больных; при очень выраженной гиперхолестеринемии (свыше 8 ммоль/л) без диеты или липидкорректирующей терапии остаются не более 11 % больных, остальным назначается соответствующее медикаментозное лечение (96 % больных во Франции, 70 % – в Германии, 91 % – в Италии, 87 % – в Испании; лишь в Швеции и Великобритании этот процент был относительно низок – 37 и 54 соответственно). В этой же работе авторы указывают, что более чем у 80 % больных ИБС во Франции, Италии, Германии, Испании контролируется уровень холестерина. Любому врачу понятно, что сопоставлять ситуацию в России с приведёнными данными бессмысленно. Отсюда, на вопрос, надо ли лечить атеросклероз, ответ может быть однозначным и утвердительным. Такой ответ стал возможным благодаря одному из самых выдающихся достижений медицины XX века – управлению течением атеросклероза у человека. Отрадно отметить в этом же ряду достижений ещё одно, действительно эпохальное: многочисленными крупными исследованиями с включением в них десятков тысяч человек убедительно доказано, что на популяционном уровне возможна эффективная первичная профилактика атеросклероза и болезней, с ним связанных!

... Для достижения более благоприятной ситуации с атеросклеротическими заболеваниями сердца и головного мозга, уменьшения смертности от них, повышения средней продолжительности жизни нам необходимо коренным образом изменить наше отношение к проблеме атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Речь идёт не о том, чтобы вообще изжить атеросклероз (это невозможно), а о том, чтобы сделать его медленно прогрессирующим и более доброкачественным. Для этого уже существуют соответствующие апробированные методы, убедительно доказавшие свою эффективность на уровне отдельных стран и целых регионов мира. Одним их главных методов

в этом направлении является нормализация липидного спектра крови [подчеркну: уменьшение содержания ЛПВП ($< 1,25$ ммоль/л – у мужчин и 1 ммоль/л – у женщин) – признак, достоверно связанный с увеличением частоты внезапной коронарной смерти].

В нашей стране профилактика неинфекционных заболеваний в масштабах страны практически никогда не осуществлялась. Если быть откровенными, следует признать, что наши врачи подготовлены и настроены таким образом, что всё их внимание направлено на медикаментозное лечение. Для отечественной медицинской практики первичное предупреждение ИБС, инсульта и других заболеваний скорее некий фантом, чем реальность. У нас нет ни опыта, ни умения организовать в масштабах страны профилактические программы. Хотя известны исследовательские программы по профилактике с достаточно хорошими результатами (Р. Оганов – 1996; А. Калинина, Л. Чазова и др., 1996). **Даже систематическая вторичная** профилактика после инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, мозгового инсульта, по сути, во многом являющаяся медикаментозным лечением, не выполняется или выполняется явно неудовлетворительно. Что тогда говорить о первичной профилактике, в которой так мало места для привычного нашим врачам медикаментозного лечения? Не потому ли атеросклероз и болезни, с ним связанные, остаются нашей самой актуальной национальной проблемой? К счастью, атеросклероз можно и нужно не только лечить, но и эффективно предупреждать. Основы лечения и профилактики атеросклероза заложены в последние 15-20 лет прошедшего столетия. Пожинать же плоды этих действительно выдающихся достижений научной медицины, видимо, в полной мере доведётся уже в веке XXI. Учитывая нашу нерасторопность и плохую организованность, очень, очень желательно (!), чтобы мы своевременно начали профилактическую деятельность под девизом: «Атеросклероз – национальная проблема номер один», и чтобы этот век стал бы у россиян веком реального здорового сердца (WWW.medsar.ru).

2.5. Артериальная гипертензия / гипертония

Слово «гипертония» происходит от греч. hyper – «сверх» и tonos – «напряжение». В медицине для обозначения этого заболевания используют также термины «артериальная гипертензия» (АГ) и «гипертоническая болезнь» (ГБ). *(Артериальной гипертензии – гипертонии (АГ), уже с момента появления терминологии и нозологии, уделялось пристальное внимание, и, судя по публикациям, не ослабевает до сих пор. Этот раздел рассматривает АГ лишь как фактор риска ИБС и не претендует на всю глубину изложения проблемы).*

«Современные достижения в области кардиологии на клеточно-молекулярном уровне позволили подвергнуть критическому переосмыслению ранее считавшиеся незыблемыми позиции в вопросах патофизиологии и лечения АГ. Взамен концепции о приоритетности гемодинамической разгрузки (снижение АД) **предлагается корректировать эндотелиальную дисфункцию**, так как, по мнению ведущих экспертов Всемирной организации здравоохранения, высокий уровень АД (> 140/90 мм рт. ст.) – это «болезнь эндотелия». Дисфункция эндотелия (продолжая вышеначатый разговор) заключается в снижении способности эндотелиальных клеток секретировать эндотелийзависимый фактор релаксации (оксид азота) с относительным или абсолютным увеличением секреции сосудосуживающих, агрегационных и пролиферативных факторов. В основном всё многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**, которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (см. выше, рис. 6 и 7).

Одним из важных компонентов формирования эндотелиальной дисфункции является гиперактивация РААС, которая представлена не только в плазме крови, но и в кровеносных сосудах и сердце. Основным и активным эффектором РААС является **ангиотензин II (АТ**

II) [его действие реализуется через специфические ангиотензиновые рецепторы – к настоящему моменту выделены 4 подтипа рецепторов, наибольшее значение имеют рецепторы I и II подтипов, через стимуляцию которых реализуется большинство физиологических и патофизиологических эффектов АТ II], вырабатываемый в межклеточном пространстве путём последовательного протеолитического расщепления его предшественников. Предшественником АТ II является ангиотензиноген – биологически инертный глобулин, содержащий 14 аминокислот, синтезируемый в основном в печени. Под действием ренина ангиотензиноген путём отщепления четырёх концевых аминокислот превращается в АТ I. В свою очередь, АТ I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)* – экзопептидазы, локализованной на мембранах различных клеток (эндотелиальных, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиоцитов), путём отщепления двух аминокислотных компонентов превращается в АТ II. Так спустя много лет (*история изучения РААС берёт своё начало с 1898 г., когда в Каролинском институте (Стокгольм) финский физиолог R. Tigerstedt и его ученик P. Bergman выделили из почечной ткани первый компонент РААС – ренин*) становится более понятной центральная роль РААС и ингибиторов АПФ не только в

* В 1960 г. бразильский исследователь S.H. Ferreira открыл **ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)**. Продуцируется АПФ в эндотелиоцитах, под влиянием которого на поверхности эндотелиоцитов происходит превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Установлено, что ангиотензин участвует не только в развитии артериальной гипертензии, но и атеросклероза. Ангиотензин II оказывает следующие атерогенные эффекты: усиливает проницаемость эндотелия, активирует адгезивные молекулы, рост, пролиферацию и миграцию в интиму гладкомышечных клеток, а также макрофагов, моноцитов; активирует продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки; модифицирует ЛПНП, способствует их поглощению макрофагами с помощью скэвенджер-рецепторов и образованию пенистых клеток; активирует прокоагулянтные механизмы и медиаторы воспаления. Имеются сообщения, что установлено (с помощью иммунохимических методов) отсутствие в нормальной стенке коронарных артерий человека АПФ и ангиотензина II. Они появляются при атеросклерозе, и степень активности АПФ и ангиотензина II прямо коррелирует со степенью тяжести атеросклероза (Д.М. Аронов, 2000) [210].

гомеокинетической регуляции АД, перфузии тканей, балансе жидкости и электролитов, но и в профилактике патологических процессов сердечно-сосудистого континуума... Динамика во взглядах ведущих специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение АГ отражена в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) [209]. Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость её рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложного комплекса гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений – (цит. [211] с доб. автора). Рис. 55 представляет определённые механизмы регуляции АД и место приложения ингибиторов АПФ [211].

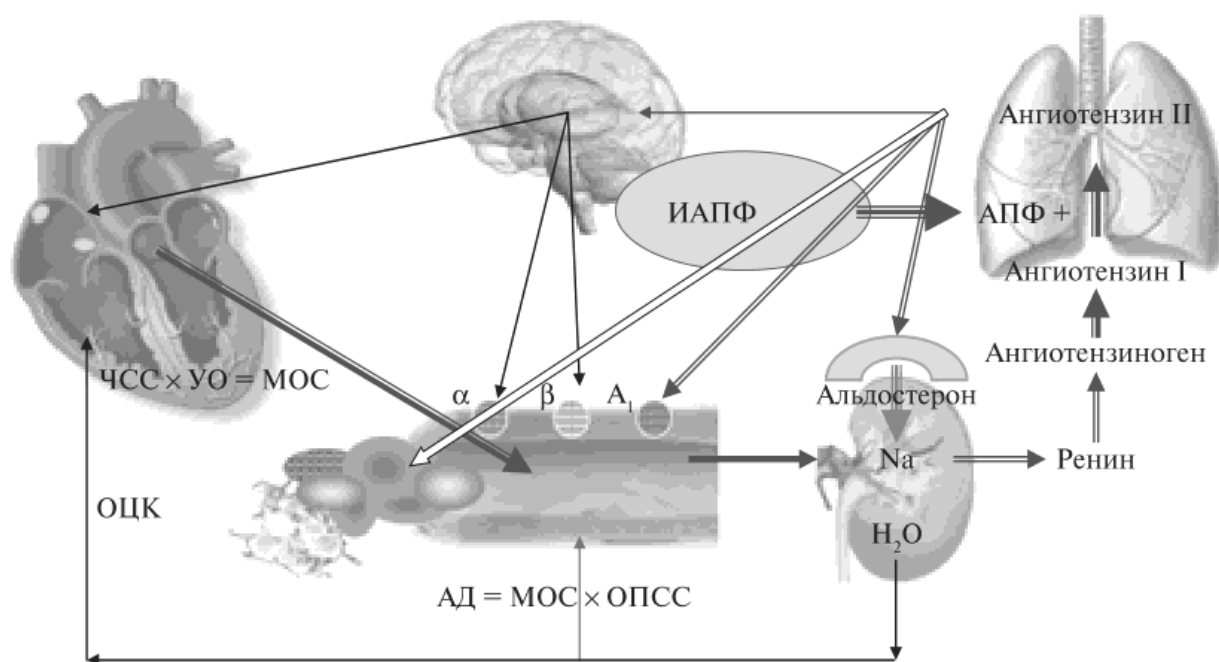


Рис. 55. Схема регуляции АД и место приложения ИАПФ. МОС – минутный объём сердца, УО – ударный объём, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов, ОЦК – объём циркулирующей крови, A₁-рецепторы, α-α-адренорецепторы, β-β-адренорецепторы [211]

Артериальная гипертензия, вне зависимости от её генеза, является одним из основных факторов риска при атеросклерозе. Наиболее чётко коррелирует выраженность атеросклероза с уровнем диастолического давления. Значительно возрастает роль артериальной гипертензии с возрастом. Как считают некоторые исследователи, у людей старше 45 лет с артериальной гипертензией связан бóльший риск развития атеросклероза, чем с гиперлипидемией. Значение этого фактора риска подтверждается нередким появлением атеросклеротических изменений в «нетипичных» для него сосудах при наличии местной гипертензии – в лёгочной артерии при гипертензии малого круга, в воротной вене при портальной гипертензии.

Отмечая многогранность роли и значения РААС в организме, естественно было предположить, что фармакологическая блокада этой системы на любом уровне может оказывать положительные эффекты при лечении АГ.

Так получилось с применением ингибиторов АПФ (inhibition – с англ. – подавление, сдерживание, торможение), получивших впоследствии доказательную клиническую базу в отношении своей непосредственной гипотензивной эффективности, и которые, по силе своего воздействия на эндотелий, сопоставимы со статинами, а эффективность последних в профилактике и регрессе атеросклеротических поражений и дисфункции эндотелия доказана в многочисленных исследованиях. Не подвергая сомнению результаты исследований, следует особо отметить, что для достижения лучшего клинического эффекта пришло время учитывать и гендерный аспект проблемы: появились сообщения [212], что у женщин, больных АГ, в постменопаузе обнаружены различия состояния РААС с более высокой концентрацией альдостерона и ренина, чем у мужчин сопоставимой группы. Уровень тестостерона у женщин с АГ достоверно превышал значения в сравнении с контрольной группой женщин. С этим может быть связано менее выраженное снижение общего сердечно-сосудистого риска на фоне адекватного контроля АД.

Концентрация ангиотензина II, основного продукта ренин-ангиотензиновой системы, часто повышена у пациентов с артериальной гипертензией. Ангиотензин II является сильным сосудосуживающим средством. Кроме способности повышать артериальное давление, он может способствовать атерогенезу, стимулируя рост гладкой мышечной ткани. Ангиотензин II соединяется со специфическими рецепторами на гладкой мышечной ткани, что приводит к активации фосфолипазы C, которая, в свою очередь, может привести к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и гладкомышечному сокращению, к повышенному синтезу протеина и гипертрофии гладкомышечной ткани [213]. Он также повышает активность гладкомышечной липоксигеназы, что может вызвать увеличение воспалительного процесса и окисление ЛПНП (напомню, способствует их атерогенности). Повышенное артериальное давление также обладает провоспалительным действием, что приводит к образованию перекиси водорода и формированию свободных радикалов, таких, как супероксид аниона и гидроксилрадикалы в плазме [214]. Эти вещества снижают образование оксида азота при помощи эндотелия [215], повышают адгезию лейкоцитов [214] и увеличивают сопротивление периферических сосудов. Таким образом, образование свободных радикалов является промежуточным звеном как при артериальной гипертензии, так и при гиперхолестеринемии (Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/novye-vzglyady-namehanizm-razvitiya-ateroskleroza-obzor-literatury#ixzz451wxL99w>).

Все ИАПФ обладают кардио-, вазо- и нефропротективными, а также метаболическими эффектами:

- *кардиопротективные эффекты*: восстановление баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, снижение пред- и постнагрузки на **левый желудочек (ЛЖ)**, уменьшение объёма и массы ЛЖ, замедление ремоделирования ЛЖ, уменьшение симпатической стимуляции, антиаритмические эффекты;
- *вазопротективные эффекты*: прямое антиатерогенное действие, антипролиферативное и антимиграционное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, восстановление и

- улучшение эндотелиальной функции, антитромбоцитарный эффект, усиление эндогенного фибринолиза;
- *нефропротективные эффекты*: снижение внутриклубочковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, уменьшение протеинурии, увеличение диуреза (снижение объёма циркулирующей крови);
 - *метаболические эффекты*: усиление распада **липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)** и снижение синтеза **триглицеридов (ТГ)**, усиление синтеза **липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)**, повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину и усиление потребления глюкозы.

Артериальная гипертензия – состояние (определяемое как систолическое и/или диастолическое давление), кардинальным признаком которого является повышение АД до уровня 140 и/или 90 мм рт. ст. и выше, причём повышение данного параметра должно быть зафиксировано не менее 2–3 раз и не быть связанным с сиюминутной ситуацией (например, реакцией на белый халат), является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. АГ лёгкой и средней степени тяжести (см. классификацию АГ) протекает часто без симптомов (*silent disease* – «тихая» болезнь) и потому связана с большим риском кардиоваскулярных последствий: ***инфаркт или инсульт могут быть первыми осложнениями заболевания.*** MacMahon и соавт., 1990 [216] провели метаанализ девяти проспективных исследований (более 400 000 лиц) и установили строгую корреляцию между уровнями систолического и диастолического давления и заболеваемостью ИБС: риск развития ИБС при артериальной гипертензии приближается к 3,0. Увеличение диастолического артериального давления на 7 мм рт. ст. по сравнению с нормой увеличивает риск развития ИБС на 27 % [217].

Роль артериальной гипертензии как фактора риска развития ИБС особенно возрастает при наличии изменений в органах-мишенях – возникновении гипертрофии левого желудочка или нарушения функции почек. Установлено, что гипертрофия миокарда левого же-

лудочка является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности и повышенного уровня смертности больных стабильной артериальной гипертензией. Эффективный контроль уровня артериального давления уменьшает влияние стабильной артериальной гипертензии на заболеваемость ИБС. По данным [218, 219] снижение артериального давления на 5–6 мм рт. ст. уменьшает риск развития ИБС на 15 % и на 42 % – риск смерти от ИБС.

В РФ, по данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ*, 48 % мужчин и 40 % женщин имеют артериальную гипертензию. АГ является причиной «естественных» смертельных исходов в 77–78 % (из интервью проф. И.Е. Чазовой, директора Института кардиологии, 8 февраля 2016 г.), в абсолютных цифрах это 1,49 млн в 2014 г. и 1,54 млн в 2015 г. И что особенно настораживает – 67 % гипертоников не подозревают о своей болезни. На планете распространённость артериальной гипертензии за последние 6 лет возросла с 40 до 44 %, а к 2025 году прогнозируется увеличение чис-

* В рамках Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) по единому протоколу проведено обследование представительных выборок взрослого населения в возрасте 25–64 лет 11 регионов РФ (n = 18305, в т. ч. мужчин, n = 6919, и женщин, n = 11386: Волгоград, Вологда, Воронеж, Иваново, Кемерово, Оренбург, Самара, Томск, Тюмень, город Санкт-Петербург и республика Северная Осетия-Алания). Оценена распространённость следующих факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний: повышенное артериальное давление – 33,8 %, ожирение – 29,7 %, повышенный уровень общего холестерина – 57,6 %, повышенный уровень глюкозы в крови/диабет – 4,6 %, потребление табака (курение) – 25,7 %, недостаточный (низкий) уровень физической активности – 38,8 %, избыточное потребление соли – 49,9 % и недостаточное потребление овощей и фруктов – 41,9 %. Описаны гендерные особенности и увеличение с возрастом перечисленных показателей. Отсутствие системы эпидемиологического мониторинга федерального уровня не позволяет делать чёткие заключения относительно динамики ФР в российской популяции. При сопоставлении результатов ЭССЕ-РФ с эпидемиологическими исследованиями, выполненными ранее, можно лишь осторожно предполагать наличие в начале XXI века отрицательной динамики одних ФР (ожирение, дислипидемия) и положительной динамики других (курение) [220].

ла людей, страдающих повышенным уровнем артериального давления, до полутора миллиардов.

Причинами увеличения заболеваемости АГ, в том числе, являются неправильное питание, низкая физическая активность, ведущие к развитию ожирения, а также использование в рационе питания большого количества углеводов, жиров, и, как следствие, развитие метаболического синдрома и сахарного диабета. Длительное течение неконтролируемой артериальной гипертензии наряду с ожирением, курением и гиподинамией приводит к значительному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений.

У лиц с высоким артериальным давлением в 3–4 раза чаще развивается ИБС и в 7 раз чаще – инсульт. Врачи знают, что гипертонию необходимо активно лечить, и прилагают для этого много усилий. Однако лишь у 27 % (рассмотрим эту цифру как приверженных лечению) больных с диагнозом АГ артериальное давление (АД) находится на уровне ниже 140/90 мм рт. ст. Столь плохие терапевтические результаты удерживаются несмотря на обилие эффективных антигипертензивных средств.

2.5.1. Определение артериального давления

Артериальное давление – это сила, с которой кровь действует на стенки сосуда. Поэтому одним из самых важных компонентов в определении артериального давления в сосудистой системе является стенка артерий мышечного типа, или резистивных сосудов. Они, будучи периферийными по отношению к сердцу отделами кровеносной системы, находятся в состоянии постоянного противостояния тому объёму крови, который выбрасывается сердцем. А это, кстати, есть второй обуславливающий давление фактор. Таким образом, **системное артериальное давление (СиАД)** складывается из **общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС)**, создаваемого тонусом гладких миоцитов артерий среднего, мелкого калибров и артериол, и величиной **сердечного выброса (СВ)**, «заведующего» объёмной скоростью кровотока. Отсюда легко запомнить и следующую

формулу, согласно которой специалистами по системной гемодинамике предложено высчитывать любой из этих показателей:

$$\text{СиАД} = \text{СВ} \times \text{ОПСС}$$

Системное артериальное давление – показатель, весьма дифференцированный в зависимости от удалённости измеряющего прибора – от «генератора давления и расхода крови» – сердца. Он прямо пропорционален ОПСС, различному, разумеется, в аорте и капиллярах, где СиАД поэтому соответственно равно 130–135 и 10–30 мм рт.ст. Из всех вариантов СиАД (аортального, артериального, артериолярного и так далее) врачами было выбрано **артериальное давление (АД)**.

Таким образом, АД определяется двумя основными морфофункциональными составляющими:

- величиной сердечного выброса (систолическое давление);
- тонусом гладких миоцитов резистивных сосудов, обуславливающих периферическое сопротивление (диастолическое давление).

Наиболее точно величину АД можно определить кровавым методом, вводя иглу, соединённую с манометром, непосредственно в сосуд.

Несколько слов из истории. *Первая попытка такого измерения АД относится к середине XIX в., когда французский физик и врач Жан Луи Мари Пуазейль (чей гидродинамический закон с содроганием вспоминают студенты-первокурсники), проколóв сердце кролика с помощью U-образной стеклянной трубки, заполненной ртутью, постарался определить нагнетательную мощь левого желудочка. Ему это удалось, но вряд ли можно было считать приемлемым этот кровавый, или прямой, способ определения АД. Поэтому начались поиски других, бескровных, или косвенных, методов. Существеннейшим этапом на этом пути оказалось предложение итальянского педиатра С. Рива-Роччи (1896 г.) накладывать на плечо эластическую манжету, соединённую с грушей и градуированным стеклянным столби-*

ком с ртутью. Этот прибор получил название тонометра (от греч. *topos* – напряжение и *metron* – мера). Надувая манжету подающимся грушей воздухом до определённой отметки на ртутной шкале, пережимали плечевую артерию настолько, что на руке переставал определяться пульс. Начиная выпускать воздух из манжеты, регистрировали то деление шкалы, на уровне которого снова «пробивался» пульс. Это значило, что до сих пор неизвестное нам давление в артерии в эту секунду оказалось пусть на несколько миллиметров, но всё же больше известного нам по градуированному столбику давления в надувной манжете. Если же этими несколькими миллиметрами пренебречь, то эти два давления можно приравнять – это и есть **артериальное давление** (<http://tardokanatomy.ru/content/arterialnoe-davlenie-i-puls>).

В настоящее время в практической деятельности АД определяют с помощью аппарата Рива-Роччи с одновременным выслушиванием в локтевой ямке тонов Короткова*.

2.5.1.1. Определение пульса («слушать пульс») с помощью стетоскопа

Менее десятилетия спустя (после С. Рива-Роччи), в 1905 г. российский хирург царской армии Н.С. Коротков модифицировал метод Рива-Роччи, предложив после раздувания манжеты тонометра «слушать пульс» стетоскопом (чаще на лучевой артерии). Это открыло перед врачами новые возможности, и способом этим пользуются по сей день. Сначала давление в манжете больше, чем в артерии, и пульс не выслушивается. По мере выпуска воздуха в какой-то момент давление крови, выброшенной систолой из сердца, становится равной

* Николай Сергеевич Коротков – выпускник С.-Петербургской военно-медицинской академии, автор неинвазивного аускультативного метода (1905 г.) измерения систолического и диастолического артериального давления (АД). Широкое внедрение данного метода в клиническую практику сделало измерение АД рутинной процедурой и открыло новую эпоху в изучении артериальной гипертензии (АГ).

манжеточному, и врач слышит появление первых ударов, знаменующих систолическое давление крови, пробивающейся через сдавленный сосуд. То есть этот показатель характеризует сердечный выброс (СВ), поэтому систолическое давление иногда называют сердечным. Чем меньше давление в манжете, тем легче кровь под ней проскальзывает и тем громче прослушиваются удары. И вдруг... все обрывается, артерия становится «беззвучной». Связано это с тем, что во время диастолы ни о каком СВ говорить не приходится и давление определяется второй составляющей формулы – ОПСС. Когда же давление в манжете уравнивается с силой периферического сопротивления, пропадают рождаемые соприкосновением крови о препятствие звуковые явления, так как самого препятствия более не существует. Поэтому диастолическое давление, определяющееся фактически тонусом артериальной стенки, называют также сосудистым. Ещё один показатель используют специалисты – пульсовое давление.

Каждый пульсовой удар представляет собой колебание стенки артерии от толчка, полученного ещё аортой после систолического выброса в неё крови из левого желудочка. Интересно, что дрожание аортальной стенки от удара по ней крови, вырвавшейся из желудочка, распространяется по кровеносной системе куда быстрее, чем сама кровь. Так, самая высокая линейная скорость кровотока достигается в аорте – до 0,5 м/с, а пульсовая волна разлетается от аорты до самых мелких и отдалённых веточек со скоростью 5,5–9,5 м/с. То есть практически пульсовой удар, определяемый врачом на запястье больного, по времени совпадает с систолой, тогда как данный ударный объём ещё только начинает свой путь по сосудистому руслу. Пульсовое давление представляет собой разницу между систолическим и диастолическим давлениями.

2.5.2. Нормы давления

После обследования огромного числа лиц удалось вывести средние значения АД. Так, для систолического давления (зависит от трёх факторов: ударного объёма левого желудочка сердца, макси-

мальной скорости изгнания, растяжимости стенок аорты) они составили 120–125 мм, для диастолического (определяется двумя параметрами: ОПСС и частотой сердечных сокращений) 70–75 мм, а для пульсового соответственно - около 50 мм рт.ст. Но это лишь средние значения. В медицине нет ничего более относительного, чем понятие «нормы». Каждый раз, обследуя нового пациента, перед тем, как взяться за тонометр, мы обязательно спрашиваем его о давлении, о тех цифрах, к которым он адаптирован. У врачей даже есть термин, возможно, не совсем корректный с точки зрения физиологов, но вполне действенный для клиницистов – «рабочее давление», которое у одних 120/70 мм рт.ст., у других (иногда у молодых женщин, подростков) – ниже, а у третьих (например, у пожилых людей) – выше средних (таблица 16).

Таблица 16

Показатели АД в зависимости от возраста

Возраст, лет	Артериальное давление		Формулы для расчёта артериального давления в зависимости от возраста
	систолическое	диастолическое	
7	94,9	53,2	Для людей от 7 до 20 лет артериальное давление равно: систолическое артериальное давление = $1,7 \cdot \text{возраст} + 83$ диастолическое артериальное давление = $1,6 \cdot \text{возраст} + 42$
8	96,6	54,8	
9	98,3	56,4	
10	100,0	58,0	
11	101,7	59,6	
12	103,4	61,2	
13	105,1	62,8	
14	106,8	64,4	
15	108,5	66,0	
16	110,2	67,6	
17	111,9	69,2	
18	113,6	70,2	
19	115,3	72,4	
20	117,0	74,0	

Возраст, лет	Артериальное давление		Формулы для расчёта артериального давления в зависимости от возраста
	систолическое	диастолическое	
25	119,0	74,5	Для людей от 20 до 80 лет артериальное давление равно: систолическое артериальное давление = $0,4 \cdot \text{возраст} + 109$ диастолическое артериальное давление = $0,3 \cdot \text{возраст} + 67$
30	121,0	76,0	
35	123,0	77,5	
40	125,0	79,0	
45	127,0	80,5	
50	129,0	82,0	
55	131,0	83,5	
60	133,0	85,0	
65	135,0	86,5	
70	137,0	88,0	
75	139,0	89,5	
80	141,0	91,0	

Почему так важно это знать? Всё очень просто: поспешив с решением, можно снизить нормальное для пожилого человека давление и ввести его в полубморочное состояние. И наоборот, не принять мер в отношении девушки, адаптированной к низкому давлению, при регистрации, казалось бы, нормальных показаний.

Наиболее распространённые ошибки при измерении артериального давления отражены в таблице 17.

Наиболее распространённые ошибки при измерении АД

Причины	Ошибки	Рекомендации
Рука находится ниже уровня сердца	Результат измерения завышается	Измените положение так, чтобы середина плеча находилась на уровне сердца
Рука находится выше уровня сердца	Результат измерения занижается	Измените положение так, чтобы середина плеча находилась на уровне сердца
Нет опоры для спины	Результат измерения завышается	Измените положение, добавив опору для спины
Аритмия	Результат измерения завышается	Сделайте несколько измерений и вычислите среднее значение
Манжета надета слишком туго	Результат измерения завышается	Наденьте манжету плотно, но не туго
Манжета надета поверх одежды	Большая погрешность измерения	Снимите одежду или поднимите (не закатывая) рукав

2.5.2.1. Давление в венах

Справедливости ради следует отметить, что в венах, конечно же, тоже есть давление, но оно очень низкое и несопоставимо с артериальным. Центральное венозное давление в правом предсердии вообще отрицательное, что обеспечивает присасывание крови из полых вен и их притоков – венозный возврат. В венах тонус стенок (ОПСС) меньше, и сила систолического толчка выброса крови (СВ), отправляющего кровь по кровеносной системе, гасится предыдущими звеньями «цепи», то есть обе составляющих формулы определения

СиАД уступают таковым в венозном русле. В венах конечностей оно составляет 5–9 мм рт.ст., а в крупных венах грудной клетки давление ещё ниже и зависит от фаз дыхания: на выдохе 2–5 мм, а на вдохе – вообще отрицательное.

Центральное венозное давление (ЦВД) определяют в правом предсердии, в котором во время диастолы регистрируются значения от 0 до минус 4 мм рт.ст. Именно эти отрицательные значения присасывающе действуют на венозную кровь, определяя так называемый венозный возврат к сердцу. Достаточно увеличить ЦВД на 1 мм, и венозный возврат снизится на 14%, а повышение диастолического ЦВД до 7 мм рт.ст. просто аннулирует венозный возврат, приводя к катастрофическому застою крови в венах большого круга (собственно, эти механизмы и лежат в основе развития сердечной недостаточности). Поэтому измерение венозного давления в миллиметрах ртутного столба оказывается слишком грубым, когда в одном-двух делениях тонометра кроется огромный спектр гемодинамических расстройств. Из-за этого принято использовать прибор, заполненный не ртутью, а водой. Контроль при этом значительно облегчается: в среднем ЦВД держится в пределах от 40 до 120 мм водного столба, подвергаясь колебаниям в течение суток, и зависит от мышечной нагрузки. В покое оно меняется мало.

2.5.3. О терминологии

Клиницисты (и не только!) нередко задаются вопросом: «Идентичны ли термины «гипертония» и «гипертензия»? Несмотря на кажущуюся идентичность, термины используются для обозначения **разных** патологических состояний, и в середине 70-х годов XX в. была уточнена сфера их употребления. Первый из них восходит к греческому «tonos», второй – к латинскому слову «tensio», синонимам, обозначающим понятие «напряжение, натяжение». Термин «гипертония» был заимствован из немецкой и французской литературы. Распространению и закреплению термина «гипертония» способство-

вало выделение Г.Ф. Лангом (1948 г.) **гипертонической болезни** как особой нозологической единицы – т.е. **заболевания** с периодическим или систематическим повышением артериального давления. Затем получил распространение заимствованный из англоязычной литературы термин «гипертензия».

*Заседание специалистов, привлечённых Большой медицинской энциклопедией (1976 год), рекомендовало: «Применять терминологический элемент «-тония» для характеристики тонуса мускулатуры (в том числе сосудистой стенки), **гипертония**– это заболевание, а «-тензия» для обозначения величины давления жидкостей, содержащихся в сосудах и полостях, **гипертензия** – это симптом данного заболевания. (По сути гипертония и гипертензия – это одно и то же, за тем лишь исключением, что гипертония – это диагноз хронического заболевания, которое характеризуется длительным и стойким повышением артериального давления; этот термин включает в себя не только повышение артериального давления, но и повышение общего тонуса, в том числе и тонуса мышц. Гипертензия – это констатация **факта** повышения давления, состояния самого организма. Артериальное давление – это давление в кровяном русле, которое поддерживается на определённом уровне и зависит от постоянных сердечных толчков. В данном случае сердце работает аналогично насосу: оно выдаёт примерно 70-90 сокращений в минуту. Измеряя артериальное давление, мы учитываем две цифры: систолическое давление (в момент сокращения сердечной мышцы) и диастолическое давление (в момент её расслабления). Артериальной гипертензией принято называть подъём давления выше 140 и 90 мм рт. ст. Для обозначения соответствующей нозологической формы в нашей стране сохранилось традиционное название «гипертоническая болезнь», при этом признан допустимым в качестве эквивалента терминов «эссенциальная или первичная гипертензия». В научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используют понятие «артериальная гипертензия» [221]... Считать возможным использовать как **однозначные термины** «гипертонический*

криз» и «гипертензивный криз». Называть препараты, снижающие АД, гипотензивными, независимо от их действия».

2.5.4. Диагностика артериальной гипертензии

Согласно современной классификации АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH) [209], принятой в Российской Федерации, артериальную гипертензию диагностируют при уровне систолического и/или диастолического АД равном или выше 140/90 мм рт.ст., определённого по результатам двух или более измерений в медицинском учреждении [222]. Определение верхнего уровня нормального АД основано на результатах эпидемиологических исследований, выявивших прямую связь величины АД с неблагоприятным прогнозом заболеваемости и смертности в популяции, и на результатах клинических испытаний, выявивших снижение риска заболеваемости и смертности при использовании антигипертензивной терапии [223]. *[Сердце анатомически и функционально связано с системой сосудов. Изменения в артериальном русле, например при АГ, увеличивают постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и могут изменять его функцию, приводя к адаптационной структурной перестройке ЛЖ. Рутинно измеряемое систолическое АД (САД) в плечевой артерии отражает нагрузку на ЛЖ. Однако САД в аорте, оказывающее непосредственную нагрузку на ЛЖ, может существенно отличаться от САД в плечевой артерии за счёт задержки появления отражённой волны в аорте. Более того, нагрузка на ЛЖ складывается из постоянного и пульсатильного компонентов – общего периферического сосудистого сопротивления, комплаенса аорты и артерий, давления отражённой волны, и не может быть сведена только к САД. Повышенное АД приводит к структурным и функциональным изменениям в артериальном дереве и сердце - атеросклерозу, повышению жёсткости аорты, адаптивно-структурным изменениям как в артериях, так и ЛЖ... что может*

иметь значение как для патогенеза ССЗ, так и для модуляции ответа на лечение – цит. по [224].

При использовании методики суточного мониторирования АД (СМАД)* и при самостоятельном измерении АД пациентом на дому верхним пределом среднего нормального АД в период бодрствования считают уровень 135/85 мм рт.ст. [225, 226] (таблица 18). Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) составляет 90–95 % случаев АГ. В остальных случаях диагностируют вторичные, симптоматические артериальные гипертензии: почечные (нефрогенные) 3–4 %, эндокринные 0,1–0,3 %, гемодинамические, неврологические, стрессовые, обусловленные приёмом некоторых веществ и АГ беременных, при которых повышение давления крови является одним из симптомов основного заболевания / состояния.

Таблица 18

Средние значения АД (мм рт. ст.) по данным СМАД

	Нормотензия		Гипертензия
День	< 135/85	135/85 – 139/89	≥ 140/90
Ночь	< 120/70	120/70 – 124/74	≥ 125/75
Сутки	< 130/80	130/80 – 134/84	≥ 135/85

У детей и подростков АГ диагностируют, если средний уровень систолического и/или диастолического АД, рассчитанный на основании трёх отдельных измерений, равен или превышает 95-й процентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [227].

Следует отметить, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и рис-

* Нормативы средних значений АД (в мм рт. ст.) для дня, ночи и суток по данным СМАД.

ком ССЗ существует прямая связь, начиная с величины АД 115/75 мм рт.ст. [228], т.е. смертность от ИБС и инсульта линейно повышаются при увеличении систолического АД более 115 мм рт.ст. и диастолического АД более 75 мм рт.ст. [221а]. В последующих многочисленных исследованиях была продемонстрирована равная значимость систолического и диастолического АД как факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ – в первую очередь ИБС [221б]) и сердечно-сосудистой смертности [223].

В течение длительного времени в руководствах по диагностике и лечению АГ величина АД характеризовалась как единственный показатель, определяющий необходимость лечения и прогноз. В 2003 году в объединённом руководстве ESC/ESH в классификацию АГ был введён показатель общего сердечно-сосудистого риска и отмечена его важность для диагностики и лечения АГ наряду с уровнем АД [228].

Общий сердечно-сосудистый риск определяют на основе ряда клинико-лабораторных индикаторов, включающих факторы риска (ФР), поражение «органов-мишеней» (ПОМ) – (рис. 56) и ассоциированные клинические состояния (АКС): избыточная масса тела, ожирение (46,8 %), воздействие табачного дыма или гиперхолестеринемия (45,4 %). Методика стратификации общего сердечно-сосудистого риска подробно представлена в Российских национальных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ [227]. Здесь лишь отметим стадии течения эссенциальной гипертензии / гипертонической болезни и характеристики поражения органов – мишеней, ассоциированные с АГ.



Рис. 56. Поражение органов – мишеней

Стадия I (САД 140–159 мм рт. ст., ДАД 90-99 мм рт. ст.) – нет объективных признаков поражения органов-мишеней.

Стадия II (САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100-109 мм рт. ст.) – имеется по меньшей мере один из следующих признаков поражения органов-мишеней:

- гипертрофия левого желудочка;
- генерализованное или локальное поражение почечных артерий;
- протеинурия и (или) незначительное повышение уровня креатинина в крови (1,2–2,0 мг/дл);
- ультразвуковые или радиологические данные о наличии атеросклеротической бляшки (сонные артерии, аорта, подвздошные или бедренные артерии).

Стадия III (САД 180 и > мм рт. ст., ДАД 110 и > мм рт. ст.) – наличие комплекса признаков поражения органов-мишеней:

Сердце – клинические (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), электрокардиографические, эхокардиографические или радиологические признаки ИБС, гипертрофия левого же-

лудочка, дисфункция левого желудочка или сердечной недостаточности

Головной мозг – инсульт, преходящее нарушение кровообращения, гипертоническая энцефалопатия.

Почки – уровень креатинина плазмы больше 1,5 мг/дл, протеинурия (1 + или более), микроальбуминурия, почечная недостаточность.

Глазное дно – геморрагия и экссудация с отёком соска зрительного нерва или без отёка.

Кровеносные сосуды – расслаивающаяся аневризма, окклюзионное поражение артерий;

Периферические сосуды – отсутствие пульса на одной или более крупных артериях за исключением *dorsalis pedis* с признаками (или без признаков) перемежающейся хромоты, аневризма. Помнить о возможной болезни Такаясу (неспецифический аортоартериит).

2.5.5. Эпидемиология артериальной гипертензии

Важнейшее место в изучении АГ в настоящее время отводится эпидемиологическим исследованиям^{*}, позволяющим определить распространённость, факторы риска, эффективность лечения и профилактики АГ и её основных осложнений.

Для последующего изложения настоящей главы были использованы выборочные данные обзора [230], также оригинальных скрининговых исследований, проспективных когортных исследований,

^{*} Клиническая эпидемиология – это наука, разрабатывающая методы клинических исследований, которые дают возможность делать обоснованные заключения, контролируя влияние систематических и случайных ошибок. Основными показателями, характеризующими частоту заболеваний в популяции, являются распространённость и заболеваемость. Распространённость определяется как отношение числа лиц, у которых на момент обследования выявляется изучаемое состояние (заболевание, исход) к числу всех лиц в группе. Заболеваемость представляет собой частоту новых случаев болезни, возникающих в течение определённого времени [229].

рандомизируемых контролируемых испытаний, мета-анализов, систематических обзоров и руководств для врачей, опубликованных в ведущих российских и зарубежных изданиях в течение последних двадцати лет.

2.5.5.1. Распространённость артериальной гипертензии

В течение последних более чем пяти десятилетий были опубликованы результаты большого числа исследований, показавших значительную вариабельность распространённости артериальной гипертензии (АГ) в разных странах и выявившие ряд факторов, влияющих на уровень АД, таких как пол, возраст, общее состояние здоровья населения, состояние окружающей среды, уровень образования и культуры [231]. Распространённость АГ в мире совсем недавно составляла в среднем около 20 %, но сейчас резко возросла – до 40–44 %. Во многих странах от 1/4 до 1/3 населения, как мужчин, так и женщин, имеют повышенное АД, а к 2025 году прогнозируется увеличение числа людей, страдающих повышенным уровнем артериального давления до полутора миллиардов.

Увеличение распространённости АГ сопровождается пропорциональным увеличением заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда и мозгового инсульта, которые, в настоящее время, рассматриваются как состояния, ассоциированные с АГ. Анализ структуры лиц с АГ показал, что бóльшая часть из них имеет диастолическое давление менее 105 мм рт. ст., но именно в этой популяции отмечается наибольшее количество инсультов. Отчётливая связь между уровнем АД и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует, что **снижение АД является наиболее эффективным методом профилактики сердечно-сосудистой смертности** не только у лиц с повышенным АД, но также у лиц, имеющих «нормальное» АД.

В известном систематическом обзоре, посвящённом анализу распространённости АГ в мире, Р. Кеамеу с соавт. [232] отметили

значительные различия между разными странами по распространённости АГ. Диапазон варибельности распространённости АГ составлял от 3,4 % у мужчин сельских районов Индии до 72,5 % у польских женщин. В экономически развитых странах Европы и Северной Америки распространённость АГ составляла от 20 до 50 %, была выше у женщин, чем у мужчин, и выше у лиц негроидной расы по сравнению с лицами европеоидной расы. В экономически развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки распространённость АГ была ниже, чем в развитых странах, и составляла порядка 20–30 %. При этом распространённость АГ у женщин была также выше, чем у мужчин, а у лиц негроидной расы выше, чем у лиц европеоидной расы, но эти различия были меньше, чем в экономически развитых странах. Различия в распространённости АГ среди городских и сельских жителей оказались противоречивыми. Так, в Испании распространённость АД у сельских жителей была существенно выше, чем у городских, в Парагвае, Иране, Корее, Камеруне, Тайланде и на Тайване отмечались обратные взаимоотношения, а в Польше, Танзании и Китае различия отсутствовали [232].

Неравномерная распространённость АГ в экономически развитых странах отмечена в работе К. Wolf-Maier с соавторами [233]. Средняя распространённость АГ в шести европейских странах (Англия, Финляндия, Германия, Италия, Испания, Швеция) составила 44,2 %, в Канаде и Соединенных Штатах Америки (США) – 27,6 %. Самая высокая распространённость АГ в Европе отмечалась в Германии (55,0 %), за ней следовали Финляндия (49,0 %), Испания (47,0 %), Англия (42,0 %), Швеция (38,0 %) и Италия (38,0 %). Среднее АД в европейских странах было также выше, чем в странах Северной Америки (136/83 и 127/77 мм рт. ст. соответственно). Аналогичные различия величин АД отмечались во всех возрастных группах с 35 до 74 лет и достигали максимума в возрасте 65 лет (13 мм рт. ст. для систолического АД) [233].

По данным эпидемиологического мониторинга, распространённость АГ в Российской Федерации (РФ) у лиц 15 лет и старше соста-

вила 39,5 %, что соответствует примерно сорока миллионам больных АГ. У женщин АГ выявлялась чаще (40,4 %), чем у мужчин (37,2 %). Наиболее высокая распространённость АГ отмечалась в Южном и Приволжском федеральных округах (45,9 % и 43,2 % соответственно), за ним следовали Сибирский федеральный округ (42,5 %), Северо-Западный округ (41,2 %), Центральный округ (36,5 %), Уральский округ (36,2 %) и Дальневосточный федеральный округ (32,3 %) [234].

Проведённые в ряде стран повторные исследования распространённости АГ позволили выявить определённые тенденции её изменения в мире. В США значительное снижение распространённости АГ и средних уровней АД отмечалось в период с 1950 по 1989 годы, что совпало по времени с началом широкого применения антигипертензивных средств [226], период с 1989 по 1994 годы характеризовался относительной стабильностью показателей распространённости АГ, а начиная с 1999 года вновь наметилась тенденция к росту случаев выявления АГ, что связывают с общим постарением населения и увеличением доли лиц с повышенной массой тела (первое место в мире), а также диспропорциональным увеличением распространённости АГ у женщин, чернокожего населения и лиц с неблагоприятным социально-экономическим положением [235–237].

Исследование MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) в странах Европы выявило значительное снижение распространённости АГ (в ряде из стран) в период с 1985 по 1995 годы по сравнению с более ранними исследованиями. В частности, в Бельгии распространённость АГ снизилась с 41 % и 30,5 % до 26,7 % и 20 % у мужчин и женщин соответственно [232].

В противоположность странам Европы, в странах Азии отмечалась тенденция к увеличению распространённости АГ в последние десятилетия. Так, в Китае в период с 1991 по 2001 годы распространённость АГ увеличилась с 20,2 % до 28,6 % у мужчин и с 19,1 % до 25,8 % у женщин [238]. В Сингапуре распространённость АГ увеличилась с 22,5 % в 1992 году до 26,6 % в 1998 году [232].

Опубликованный в 1996 году мета-анализ распространённости АГ в Индии показал значительное её увеличение в период с 1949 по 1995 годы. Увеличение распространённости АГ сопровождалось повышением среднего уровня САД и было более выражено среди городского населения по сравнению с сельским населением [239]. В период с 1995 по 2002 годы существенного увеличения распространённости АГ в Индии не отмечалось [240].

Сравнительные данные по распространённости АГ в разных странах по результатам национальных исследований приведены в таблице 19.

Таблица 19

Распространённость АГ в некоторых странах по данным больших национальных исследований ([241] с дополнениями)*

Страна	Год исследования	Размер выборки	Возраст обследуемых	Распространённость (%)
США	1999-2004	14653	≥20	28,6
Канада	1986-1990	26293	18-74	20
Европа**	1986-1999	40000	16-80	44
Япония	1980	10897	30-74	38
Австралия	1989	19315	25-64	21-32
Китай	2000-2001	15540	35-74	27
Индия	1999	88653	18-60	48
Египет	1991	7915	≥25	26
Россия	2003-2005	32444	≥15	39,5

* АГ определяли при АД ≥ 140/90 мм рт.ст.

** Включены страны Англия, Финляндия, Германия, Италия, Испания, Швеция

По данным исследования MONICA, в Москве с 1984 по 1994 годы отмечалось неуклонное выраженное снижение распространённости АГ как среди мужчин (с 37,0 до 26,0 %), так и среди женщин (с 38,0 до 26,0 %) [249]. Данные общероссийских исследований менее обнадеживающие и свидетельствуют о стабильно высокой распро-

странённости АГ (рис. 57). Динамика распространённости АГ у мужчин за двадцатилетний период характеризовалась начальным увеличением распространённости с 18,6 % (1986) до 39,3 % (1995) с последующим небольшим снижением до 37,2 % (2005) [241, 234]. У женщин на протяжении десяти лет распространённость АГ практически не изменилась – 41,1 % в 1995 году и 40,4 % в 2005 году [234]. Последнее отечественное эпидемиологическое исследование ЭССЕ (в 2012–2013 годах в 13 регионах России) показало, что 48 % мужчин и 40 % женщин имеют артериальную гипертензию [По данным исследований NHANES II и ГНИЦПМ, частота АГ у женщин с возрастом растёт: в 55 лет – 64 года она составляет 46,5–53 %, а в группе старше 65 лет – 68 %. Исследование NHANES III отметило, что максимум частоты АГ у женщин приходится на 59 лет [242].



Рис. 57 Распространённость АГ в РФ [211 а]

2.5.6. Классификация артериальной гипертензии

Определение и классификация офисных показателей артериального давления (АД, мм рт.ст.) представлены в таблице 20 [209].

Определение и классификация офисных показателей артериального давления (АД, мм рт.ст.)*

Категория	Систолическое	Диастолическое
Оптимальное	менее 120	и менее 80
Нормальное	120-129	и /или 80-84
Высокое нормальное	130-139	и /или 85-89
Артериальная гипертензия 1 степени	140-159	и /или 90-99
Артериальная гипертензия 2 степени	160-179	и / или 100-109
Артериальная гипертензия 3 степени	180 и более	110 и более
Изолированная систолическая артериальная гипертензия** (ИСАГ)	140 и более	менее 90

*Примечание: – категория АД определяется по наивысшему значению, не важно, по систолическому или диастолическому. Изолированной систолической АГ следует присваивать степень 1,2 или 3 в зависимости от того, в какой из указанных диапазонов попадают значения систолического АД. Офисное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и периферического поражения артерий, а также с терминальной стадией болезни почек (Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.4. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:1129-1134.5. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77:194–200).

Это верно для всех возрастных и этнических групп (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21:707-716. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20:338–341.

**Изолированная САГ чаще встречается в возрасте старше 60 лет, преимущественно у женщин с избыточной массой тела.

2.5.7. Заболеваемость артериальной гипертонией

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что заболеваемость артериальной гипертонией (АГ) варьирует в зависимости от возраста, пола и расы, массы тела и употребления алкоголя. При этом общими для всех стран закономерностями являются увеличение заболеваемости АГ с возрастом и более высокая заболеваемость АГ у лиц негроидной расы по сравнению с лицами европеоидной расы.

В исследовании ARIC (Atherosclerosis risk in communities) заболеваемость АГ составила: у лиц европеоидной расы – 37 случаев на 1000 населения в год у женщин и 40 случаев на 1000 населения в год у мужчин, у лиц негроидной расы – 77 случаев на 1000 населения в год у женщин и 67 случаев на 1000 населения в год у мужчин [223].

В исследовании CARDIA (Coronary artery risk development in young adults, 1985–1986 годы) десятилетняя заболеваемость АГ у американцев в возрасте 18–30 лет была выше у лиц негроидной расы в сравнении с лицами европеоидной расы и выше у женщин, чем у мужчин (афроамериканцы: 16,4 % у мужчин и 13,1 % у женщин; белые: 7,8 % у мужчин и 3,2 % у женщин) [223].

По данным раннего анализа Фремингемского кардиологического исследования, в возрасте 30–39 лет развитие АГ в течение двух лет отмечено у 3,3 % мужчин и 1,5% женщин, а в возрасте 70–79 лет – у 6,2 % мужчин и 8,6 % женщин. Недавний анализ Фремингемского кардиологического исследования показал, что риск развития АГ у лиц среднего и пожилого возраста достигает почти 90 %, а в возрасте моложе 40 лет риск развития АГ у мужчин в два раза выше, чем у женщин [223].

В РФ заболеваемость болезнями, характеризующимися повышенным АД, в 2005 году составила 7801,4 случаев на 100 тысяч населения, что соответствовало первому месту среди всех болезней сердечно-сосудистой системы. По сравнению с 2004 годом отмечено

увеличение заболеваемости АГ на 856,9 случаев на 100 тысяч населения или на 12,3 % [243].

2.5.8. Осведомлённость больных, лечение и контроль артериальной гипертонии

Важными эпидемиологическими показателями наряду с заболеваемостью артериальной гипертонией (АГ) и её распространённостью являются: **уровень осведомлённости больных АГ о своём заболевании** – процентная доля лиц, знающих о своём заболевании АГ, среди всех лиц с выявленным высоким АД; **уровень охвата больных АГ лечением** – доля лиц с АГ, получающих специфическое антигипертензивное лечение; **уровень контроля АГ** – доля лиц с АГ, получающих антигипертензивное лечение и имеющих АД меньше 140/90 мм рт.ст.

В экономически развитых странах имеются относительно высокие уровни осведомлённости и охвата лечением больных АГ: от 1/2 до 2/3 больных АГ знают о своем заболевании, а от 1/3 до 1/2 из них получают антигипертензивное лечение [232]. Уровень контроля АГ в этих же странах колеблется от 30 % до 50 %. В то же время К. Wolf-Maier с соавт. [233] указывают: уровень контроля АГ в странах Западной Европы составляет в среднем 8 %, а в странах Северной Америки – 23 %.

В экономически развивающихся странах уровни осведомлённости, лечения и контроля АГ несколько ниже, чем в экономически развитых странах, но различия не столь велики: от 1/4 до 1/2 больных АГ осведомлены о своём заболевании, от 10 % до 50 % получают лечение и от 20 % до 50 % контролируют АГ [232].

В РФ, по данным С.А. Шальной с соавт. [234], уровень осведомлённости населения о заболевании АГ составляет 75 % у мужчин и 80,3 % у женщин, уровень охвата лечением – 53,1 % у мужчин и 63,1 % у женщин, уровень контроля АГ – 20,5 % у мужчин и 22,5 % у женщин.

Тренды уровней осведомлённости, лечения и контроля АГ в последние десятилетия варьировали в разных странах, но, в целом, имели тенденцию к увеличению. В США в течение 12-летнего периода между исследованиями NHANES II и III доля больных АГ, осведомлённых о своём заболевании, увеличилась с 51 % до 73 %, а доля больных АГ, получающих антигипертензивное лечение и контролирующих АГ, увеличилась с 32 % в 1976–1980 годах до 55 % в 1988–1991 годах. В 1999–2000 годах 68,9 % больных АГ были осведомлены о своём заболевании, 58,4 % получали лечение, но лишь 31 % больных контролировали АГ [232].

В одном из недавних европейских национальных исследований (Health Survey for England) показано, что осведомлённость, лечение и контроль АГ в Англии увеличились с 46 %, 31,6 % и 7,1 % в 1994 году до 52,2 %, 38 % и 10,7 % в 1998 году соответственно [232].

В Китае в период с 1991 по 2001 годы осведомлённость, лечение и контроль АГ увеличились с 26,3 %, 12,1 % и 2,8 % до 44,7 %, 28,2 % и 8,1 % соответственно [232].

В РФ за период с 1995 по 2005 годы осведомлённость, лечение и контроль АГ увеличились как у женщин, так и у мужчин, но если у женщин увеличение показателей составляло в среднем от 5 до 20 %, то у мужчин показатели увеличились в 2–3,5 раза: осведомлённость – с 37,1 % до 75 %, лечение – с 21,6 % до 53,1 %, контроль – с 5,7 % до 20,5 % [234].

2.5.8.1. Клиническое значение уровней артериальной гипертензии

Известно, что риск, связанный с артериальной гипертензией (АГ), реализуется через развитие её сердечно-сосудистых осложнений [243], таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), занимающих ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения. При этом относительный риск поражения определённых органов-мишеней значительно варьирует в зависимости от АД (в исследовании [244] границей

служил уровень 160/95 мм рт. ст.) и ассоциируется с повышением риска от 5 до 30 раз в разных возрастных и половых группах. Больные с АГ по сравнению с людьми с нормальным АД имеют в семь раз бóльшую частоту возникновения инсульта, в шесть раз – сердечной недостаточности, в четыре раза – возникновения ИБС, вдвое – развития поражения периферических артерий. Существует достоверная положительная корреляция между уровнем АД и общей смертностью: риск постоянно возрастает с увеличением АД [245]. Так, например, если ожидаемая продолжительность жизни у 35-летнего мужчины при уровне АД 120/80 мм рт. ст. составляет 73,5 года, то при АД 130/90 – 67,5 года, 140/95 – 62,5 года, 150/100 – 55 лет [246].

Определяющее значение в снижении сердечно-сосудистого риска принадлежит достижению целевого уровня АД (*если при повышенном давлении снизить его на 20 мм рт. ст., то это приведёт к снижению риска инсульта на 62 %, а риску инфаркта – на 49 %*). Поэтому сейчас нормальным давлением считается систолическое давление менее 120 и диастолическое давление менее 80 мм рт. ст. Нет никаких «рабочих», «моих нормальных», «нормальных для моего возраста» давлений – прим. автора).

Связь между уровнями АД и заболеваемостью инсультом и ИБС была доказана во многих обсервационных исследованиях, включавших население различных стран и географических регионов. Анализ 9 исследований (более 400 тысяч обследованных в возрасте 25 лет и старше) выявил непрерывную логарифмическую зависимость риска возникновения инсульта от величины ДАД, то есть риск возникновения инсульта повышался одновременно с увеличением АД во всём диапазоне значений, включая «нормальные» значения. При этом любым произвольным различиям уровней ДАД соответствовали постоянные различия относительного риска возникновения инсульта, и отсутствовал «порог», ниже которого меньшему ДАД не соответствовал бы меньший риск инсульта. Различия ДАД на 5 мм рт.ст. обуславливали различия риска возникновения инсульта примерно на 1/3, а различия на 10 мм рт. ст. – более, чем на 1/2. Подобные, но менее выра-

женные, взаимоотношения связывали величину АД и риск возникновения острых коронарных событий. Различия ДАД на 5 мм рт.ст. обуславливали различия риска возникновения острых коронарных событий примерно на 1/5, а различия на 10 мм рт.ст – более чем на 1/3 [247].

Данные Фремингемского исследования свидетельствуют, что между САД и ДАД существует тесный параллелизм. Корреляция между САД и ДАД при одиночных измерениях достигает 0,7–0,8. Приращению ДАД на 1 мм рт.ст. примерно соответствует приращение САД на 1,87 мм рт.ст. Поэтому различия риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с различием ДАД на 5 мм рт.ст., в одинаковой степени связаны с различием САД на 9 мм рт.ст. [247].

Доказательством тесной связи ИБС и инсульта с АД явились результаты исследования Syst-Eur (the Systolic Hypertension in Europe), выявившего значительное снижение частоты кардиоцереброваскулярной патологии при снижении АД у больных АД вследствие активного антигипертензивного лечения: снижение систолического и диастолического АД в среднем на 10,7/4,7 мм рт.ст. за четыре года сопровождалось снижением частоты инсульта на 42 %, инфаркта миокарда – на 30 %, а всех сердечно-сосудистых событий (мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) – на 31 % [248]. О тесной связи распространённости АД с частотой инсультов в экономически развитых странах Европы и Северной Америки свидетельствует и высокий коэффициент корреляции 0,78 ($p = 0,028$): средняя смертность от инсульта в западноевропейских странах составляет 41,2 случая на 100000 населения, в Канаде и США – 27,6 на 100000 населения [227]. Анализ зависимости между величиной АД и смертностью от ИБС у мужчин в различных регионах мира был проведён Р. van den Hoogen с соавторами [249]. Выяснилось, что относительный риск смерти от ИБС увеличивается одновременно с величиной АД и данная зависимость имеет логарифмический характер. Увеличение САД на 10 мм рт.ст. или ДАД на 5 мм рт.ст. сопровождается

увеличением относительного риска смерти от ИБС в среднем на 28 %. Относительный риск смерти от ИБС у больных с АД 140/90 мм рт.ст. и более составил в среднем 1,5 [249].

Пропорциональные изменения риска инсульта при изменении уровней АД были менее выражены в пожилом возрасте по сравнению с лицами среднего возраста: снижение САД на 10 мм рт.ст. в возрасте < 60 лет ассоциировалось со снижением риска инсульта на 40–50 %, в возрасте 60–69 лет – на 30–40 %, а в возрасте \geq 70 лет – на 20–30 % [250].

Согласно прогнозу ВОЗ, с течением времени влияние АГ на здоровье населения будет только возрастать. В соответствии с общемировыми демографическими тенденциями к 2030 г. прогнозируется увеличение населения Земли на 1,734 миллиарда (26,8 %) с пропорциональным увеличением доли старших возрастных групп. В связи с данным фактом рост числа лиц с АГ (на распределение АГ в популяции влияет ряд факторов, включая возраст, пол, расовый состав и общее состояние здоровья населения, состояние окружающей среды, уровень образования и культуры) прогнозируется на уровне 64 %, что автоматически выведет АГ на первые позиции в качестве основной причины заболеваемости и смертности населения [231].

Данные эпидемиологического мониторинга АГ в РФ свидетельствуют, что эпидемическая ситуация с АГ в РФ соответствует общемировым тенденциям, главным образом, тенденциям в европейских странах и характеризуется высокой распространённостью АГ, (относительным её снижением в последнее десятилетие?), значительным увеличением осведомлённости и лечения АГ при низких показателях контроля АГ в популяции. Прогресс в снижении распространённости и увеличении осведомлённости и лечения АГ несомненно был связан с реализацией федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», стартовавшей в 2001 году. Но успокаиваться рано: сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости и смертности от

сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют о необходимости дальнейшего усиления мероприятий по лечению и профилактике АГ в РФ [230].

Таким образом, уровни осведомлённости, лечения и контроля АГ в разных странах и регионах существенно варьируют. В экономически развитых странах общей тенденцией является стойкий рост осведомлённости и лечения АГ, сочетающийся с относительно невысоким уровнем контроля АГ. В большинстве развивающихся стран уровни осведомлённости, лечения и контроля АГ до настоящего времени остаются недопустимо низкими.

2.5.9. Лечение артериальной гипертензии

С тех пор как для лечения АГ появился резерпин (алкалоид, выделенный из растения *Rauvolfia serpentina*, синтезирован в 1950 г.), терапия этого заболевания в последующие годы «представляла дистанцию огромного размера» (А. Грибоедов), но несравненно продвинулась благодаря новым открытиям. Тем не менее, несмотря на достижения, артериальная гипертензия остаётся основным фактором осложнений (в основном инсульта и ишемической болезни сердца) и кардиальной смерти не только в популяции стран Западной Европы. На данный момент количество пациентов с **контролируемой АГ** составляет менее 25 % во всём мире, что может быть обусловлено следующими причинами:

1. проблемами доступа к сервисам системы здравоохранения;
2. отсутствием симптомов при артериальной гипертензии;
3. побочными эффектами антигипертензивных средств;
4. наличием других факторов риска (ожирение, воздействие табачного дыма, СД, гиперхолестеринемия);
5. наличием сопутствующей некардиальной патологии (лёгочная патология, расстройства пищеварения, костно-суставные заболевания);
6. сложностями при подборе дозы.

2.5.9.1. Неконтролируемая артериальная гипертензия

Неконтролируемая артериальная гипертензия является возрастающей проблемой в развитых странах и популяциях с лёгким доступом к сервисам системы здравоохранения. К сожалению, не все пациенты с АГ получают лечение, когда уровень диастолического АД достигает 90–95 мм рт. ст., особенно если учесть, что необходимость терапии рассматривают только тогда, когда уровень систолического АД находится в пределах 140–160 мм рт. ст. Поэтому цель достижения уровня < 130 мм рт. ст. остается далёкой. Это очень важная проблема, поскольку вторичные по отношению к сосудистому поражению повреждения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией ведут к нарушению интеллектуального статуса и ухудшают качество жизни таких пациентов. Проведившиеся в 70-е годы в СССР массовые обследования населения [251] показали, что от 90 до 95 % лиц с повышенным уровнем АД страдают эссенциальной гипертонией (гипертонической болезнью), и только у 5–10 % артериальная гипертензия является одним из симптомов других заболеваний. Повышение АД как симптом другого заболевания или состояния наблюдается при:

- паренхиматозных заболеваниях почек (3–4 %);
- реноваскулярных поражениях (0,5–1 %);
- эндокринных заболеваниях (0,1–0,3 %);
- поражениях центральной и периферической нервной системы;
- врождённой патологии (коарктация аорты, контролируемый глюкокортикоидами гиперальдостеронизм);
- беременности;
- приёме ряда лекарственных препаратов или веществ (кортикостероиды, циклоспорин, эрготамин, пероральные контрацептивы, симпатомиметики, некоторые наркотики, алкоголь).

Острое повышение АД наблюдается у больных после операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, имплантация аортальных

клапанов, пересадка сердца). В любом лечебном учреждении необходимо учитывать эти заболевания/состояния как для дифференциальной диагностики, так и для обоснованной терапии в целом. Понятно, что всё это требует знаний и определённого клинического напряжения, но «свет в тоннеле» всё же можно увидеть, ибо современная медицина хорошо оснащена как для верификации диагноза, так и эффективного и выборочного применения широкого арсенала лекарственных средств.

2.5.9.2. Антигипертензивная терапия

Терапия АГ, отвечающая современным требованиям, основывается на следующих классах / группах антигипертензивных препаратов (классов семь, они ещё называются основными):

- ИАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента);
- антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина (АРА, БРА);
- ПИР (прямые ингибиторы ренина);
- бета-блокаторы (ББ);
- антагонисты кальция (АК: АКП – пульсурежающие и АКД – дигидропиридиновые);
- препараты центрального действия;
- диуретики (мочегонные).

Ниже представлена таблица 21, отражающая показания и противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов основных классов (сегодня отсутствует понятие препарата первой линии, есть определённые показания к применению и возможные их комбинации).

Показания и противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов основных классов

Класс (типичные представители)	Показания к применению	Противопоказания	
		Определённые	Возможные
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид)	Застойная СН, изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых пациентов	Подагра	Беременность
Петлевые диуретики (фуросемид)	Почечная недостаточность, застойная СН	–	–
Блокаторы альдостероновых рецепторов (спиронолактон)	Застойная СН, перенесённый инфаркт миокарда	Почечная недостаточность, гиперкалиемия	–
β-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, карведилол, небиволол)	Стенокардия, состояние после перенесённого инфаркта миокарда, застойная СН, тахиаритмии	Бронхиальная астма, ХОБЛ, хронический пылевой бронхит, хронический бронхит токсико-химической этиологии, атриовентрикулярная блокада II-III степени	Атеросклероз периферических артерий, нарушение толерантности к глюкозе, спортсмены, молодые мужчины, ведущие активную половую жизнь

Класс (типичные представители)	Показания к применению	Противопоказания	
		Определённые	Возможные
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, фелодипин)	Изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых больных, стенокардия, атеросклероз периферических и сонных артерий, совместное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами	–	Тахикардии, застойная СН
Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия	Атриовентрикулярная блокада II-III степени, застойная СН	–
Ингибиторы АПФ (лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл)	Застойная СН, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда, недиабетическая нефропатия, нефропатия при сахарном диабете (СД) 1-го типа, протеинурия	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–

Класс (типичные представители)	Показания к применению	Противопоказания	
		Определённые	Возможные
Блокаторы АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов (валсартан, лозартан, телмисартан)	Диабетическая нефропатия при СД 2-го типа, микроальбуминурия (МАУ), протеинурия, гипертрофия ЛЖ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	–
α-адреноблокаторы (доксазозин, празозин)	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперлипидемия	Ортостатическая гипотония	Застойная СН

Важным критерием лечения должно быть не только эффективное управление показателями АД, но и снижение риска общей смертности (определение степени сердечно-сосудистого риска см. рис. 58) от применения моногипотензивного средства или комбинации этих средств, признанных положительно влияющими – таблица 22 [252].

Определить степень сердечно-сосудистого риска у больных АГ

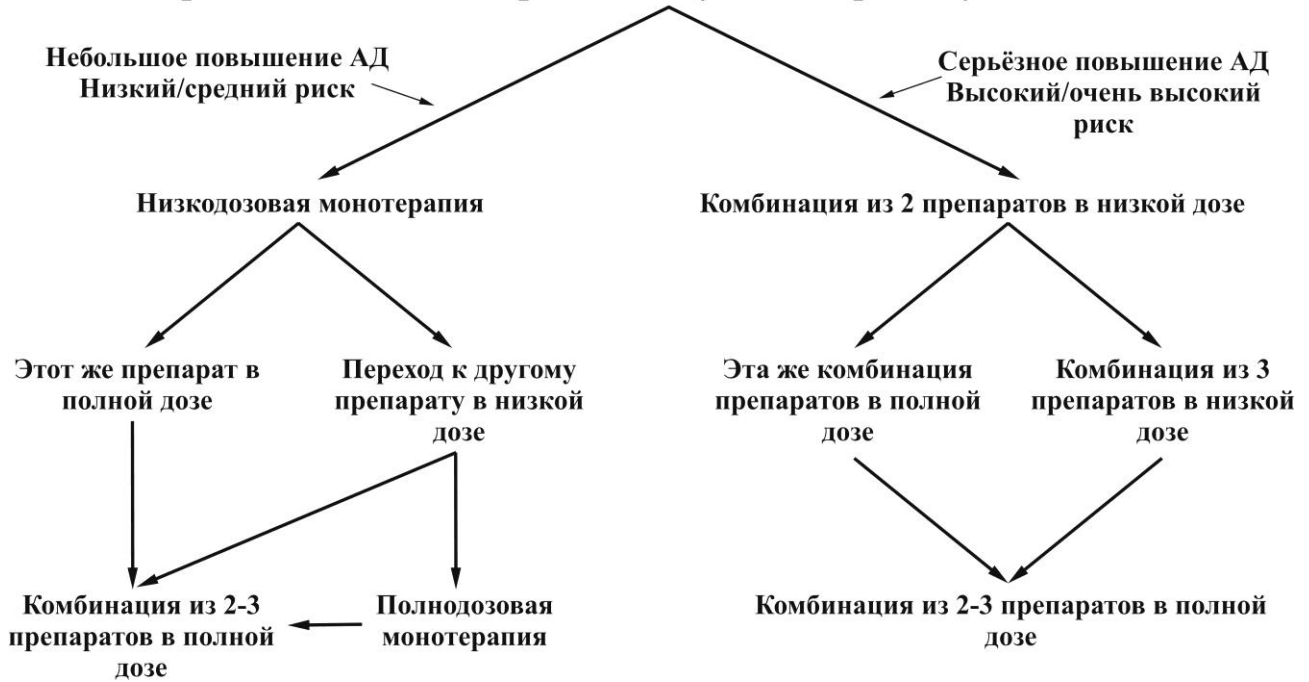


Рис. 58. Определение степени сердечно-сосудистого риска у больных АГ [252]

Таблица 22

Снижение риска общей смертности под влиянием различных лекарственных средств и их комбинаций, признанных положительно влияющими [252]

Лекарства	Риск общей смертности	Р
Монотерапия		
Статин	- 47 %	
ИАПФ	- 20 %	
Аспирин	- 41 %	
β-блокатор	- 19 %	НД
2 препарата		
Статин+аспирин	- 61 %	
Статин+ИАПФ	- 31 %	НД
Статин+β-блокатор	- 54 %	
ИАПФ+аспирин	- 46 %	
ИАПФ++β-блокатор	- 36 %	
Аспирин+β-блокатор	- 62 %	
3 препарата		
Статин+ИАПФ+аспирин	- 71 %	
Статин+ИАПФ+β-блокатор	- 33 %	НД
Статин+аспирин+β-блокатор	- 83 %	
ИАПФ+аспирин+β-блокатор	- 66 %	
Все 4 препарата	- 75 %	

Примечание: Все значения снижения риска смертности достоверны (Р) за исключением обозначенных «НД» – недостоверно.

С этой целью (на основании многочисленных клинических наблюдений и исследований) были рекомендованы и возможные комбинации антигипертензивных препаратов различных классов (рис. 59 и таблица 23, разъясняющая эти взаимосвязи):

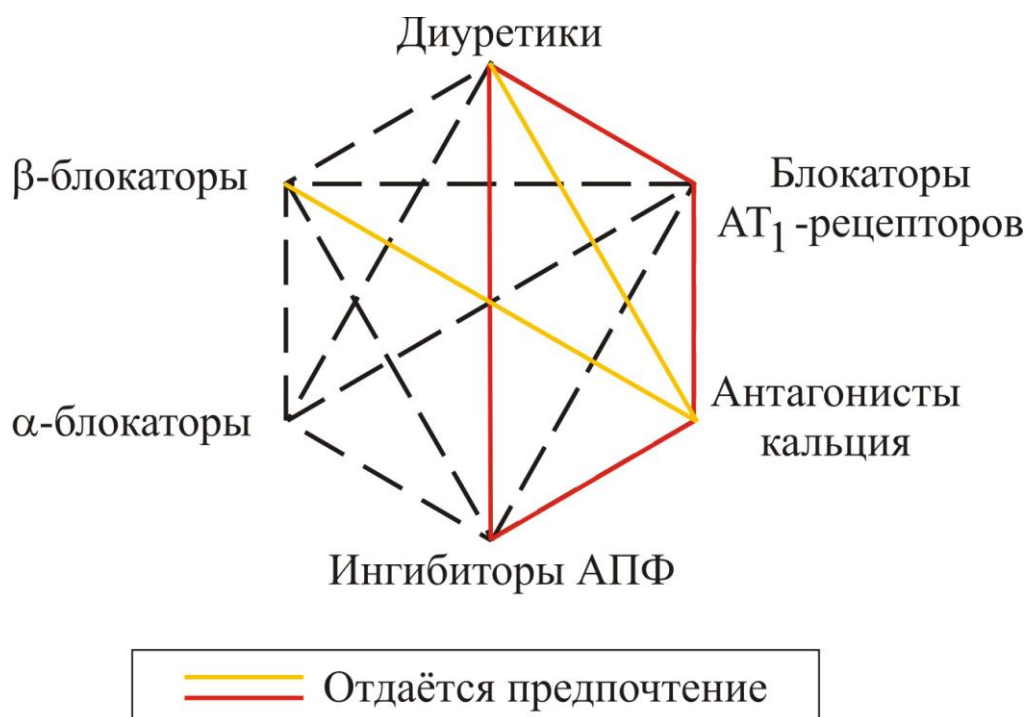


Рис. 59. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов различных классов

Таблица 23

О комбинациях применения основных классов гипотензивных препаратов – эффективных, возможных и нерациональных (Из: Нестерова Д.В. Гипертония. Жанр: Здоровье, 2014 г.)

Эффективные комбинации	Возможные комбинации	Нерациональные комбинации
БРА и АК ИАПФ и АК АКД и ББ ИАПФ и диуретик АК и диуретик БРА и диуретик ББ и диуретик	ИАПФ и ББ ИАПФ и БРА БРА и ББ АКП и АКД	Препараты одного класса ББ и препарат центрального действия ББ и АКП ИАПФ и калийсберегающий диуретик

Примечание от автора. *Пожалуй, нет лекарственного средства без побочных эффектов (даже вода, если потреблять необдуманно – как, например, в Италии, где проводят соревнования по возможно большему единовременному потреблению воды – может привести к смертельному исходу).*

Побочные проявления представленных в таблице 23 средств хорошо известны. Но камнем преткновения для врачей часто является вопрос пациентов, принимающих антагонисты кальция (АК): «Почему у меня отекают ноги?» Исключив основную (нозологическую) причину, следует вспомнить, что АК могут вызвать *прекапиллярную* вазодилатацию (припухлость голеностопной зоны) и с каким-либо осложнением основного заболевания не связанным. Рис. 60 (из статьи [212]) отвечает на этот вопрос. Левая часть рисунка – «только АК» – демонстрирует нередко наблюдающуюся в клинике *прекапиллярную* вазодилатацию при применении АК. Обоснованное добавление (+) в терапию АК (правая часть рисунка) ИАПФ (синергизм, венозная вазодилатация от препарата) устраняет *прекапиллярную* вазодилатацию и приводит к нормализации капиллярного давления, избавляет больного от дополнительных тревог.

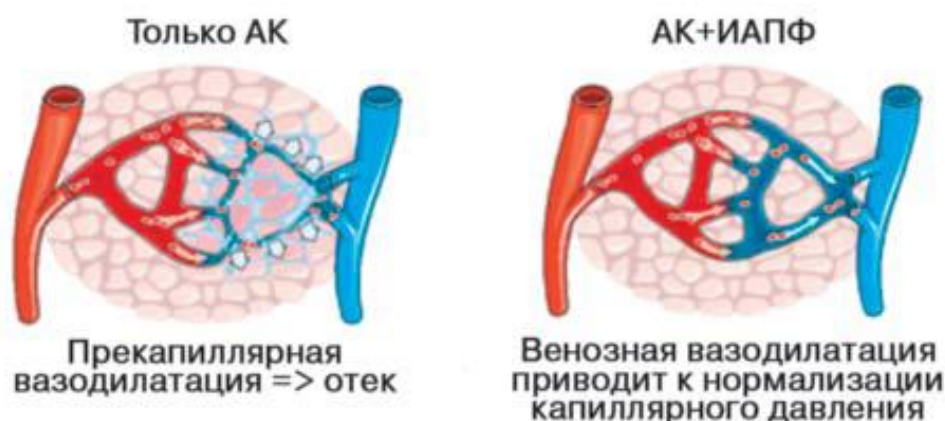


Рис. 60. Синергизм АК и ИАПФ, приводящий к уменьшению побочных эффектов [219]

По неизвестным причинам АГ предрасполагает к бессимптомному течению ИМ [253].

Подобный вариант ИБС наблюдается у 35 % мужчин и 45 % женщин с гипертензией. Причём такие инфаркты возникают даже при условии тщательного контроля за состоянием больных и назначении антигипертензивной терапии, поэтому все больные с гипертен-

зией и появившейся жалобой на какие-либо ощущения в груди или одышку (чаще женщины) должны проходить электрокардиографическое обследование. Чтобы не оказаться в положении застигнутого врасплох и помнить о скрытом течении ИБС, приводятся (таблица 24) наиболее «ответственные» для развития ИБС факторы риска у больных АГ (по данным Фремингемского исследования).

Таблица 24

Факторы риска ИБС у больных артериальной гипертонией
(по данным Фремингемского исследования)

Факторы риска заболевания	Частота выявления, %
Курение	35
Общий холестерин:	
5,17-6,21 ммоль/л	40
более 6,21 ммоль/л	85
Альфа-холестерин (ЛПВП) (< 0,9 ммоль/л)	25
Ожирение	40
Сахарный диабет	15
Гиперинсулинемия	50
Гипертрофия миокарда	30
Малоподвижный образ жизни	50
Гиперурикемия, протеинурия	25–40

2.5.10 Гипертония пожилых людей, или изолированная систолическая артериальная гипертензия

Артериальная гипертония (АГ) – одна из основных медицинских проблем, осложняющих жизнь людей пожилого возраста (старше 60 лет). С возрастом её распространённость увеличивается и имеет гендерные различия: до 50-летнего возраста артериальная гипертензия чаще бывает у мужчин, а после 50 лет – у женщин. АГ в популяции лиц пожилого возраста (если систолическое АД выше 140 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 90 мм рт.ст.) классифицируется как **изоли-**

рованная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) и в возрасте до 50 лет встречается менее чем у 5 % населения (но при этом имеет свои отличительные особенности). В странах Западной Европы за последние 40 лет распространённость ИСАГ удвоилась и остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что можно объяснить и увеличением популяции людей в возрасте старше 80 лет: распространённость АГ в этой группе превышает 60 % и продолжает расти. В пожилом возрасте артериальная гипертензия возникает чаще в результате атеросклеротического поражения кровеносных сосудов (наиболее часто поражаются аорта, коронарные артерии, мозговые артерии). Поэтому и выделяют её как **атеросклеротическую гипертензию** – у больных пожилого возраста, при которой повышается только «верхнее» систолическое артериальное давление, а диастолическое остаётся на нормальном уровне (или ниже), что приводит к большой разнице между систолическим и диастолическим давлениями (отсюда и большое пульсовое давление). Эту разницу в показателях АД также объясняют наличием атеросклероза в крупных артериях. Хорошо известно, что артериальная гипертензия **per se** ассоциируется с другими факторами риска, такими как наследственная предрасположенность, избыточная масса тела, ожирение (46,8 %) и неправильное питание, воздействие табачного дыма или гиперхолестеринемия (45,4 %), злоупотребление алкоголем, сотрясение мозга (обычно проявляется повышением АД через 15 лет), перестройка организма при климаксе. С систолической гипертензией соотносятся нейрогормональная дисфункция (например, при нарушении работы щитовидной железы) и гемодинамические факторы (снижение мозгового кровообращения, нарушения в работе почек). Всё перечисленное можно рассматривать как причины развития ИСАГ (при этом полагают, что степень выраженности АД не взаимосвязана с проявлениями атеросклероза). Установлено, что в ближайшем будущем 75 % медицинской практики будет ориентировано на гериатрическую группу населения. С целью предоставить релевантные (**релевантный**: способность соответствовать чему-либо, быть существенным, важным, уместным) сведения по популяции лиц пожило-

го возраста с артериальной гипертензией и применения гипотензивных препаратов, экспертами был проведён анализ некоторых значительных клинических исследований (таблица 25).

Таблица 25

Основные клинические исследования при участии пациентов с артериальной гипертензией

Исследование	Количество пациентов	Возраст, лет	Препарат
ACTION	7665	63,5*	Нифедипин, ГИТС
ALLHAT	40000	≥ 55 лет	Хлорталидон, амлодипин, лизиноприл, доксазозин, правастатин
ELITE	722	≥ 65	Лозартан, каптоприл
HOT	18790	50–80	Фелодипин, гидрохлоротиазид, атенолол, иАПФ
INSIGH	6321	55–80	Нифедипин, амилорид
SYST-EUR	4227	60–79	Нитрендипин, эналаприл, гидрохлоротиазид
ANBP	6000	65–84	Эналаприл в сравнении с β-адреноблокатором / блокатором рецепторов ангиотензина II / диуретиком / антагонистом кальция
CAPP	7000	25–66	Каптоприл в сравнении с β-адреноблокатором / диуретиком
LIFE	9193	55–85	Лозартан в сравнении с атенололом
NORDIL	10881	50–69	Дилтиазем в сравнении с β-адреноблокатором / диуретиком
PROGRESS	6000	64*	Периндоприл, индапамид
CONVINCE			Верапамил** в сравнении с атенололом / гидрохлоротиазидом
VALUE	1440	> 50	Валсартан, амлодипин
HYVET	2100	> 80	Индапамид, периндоприл

* Медиана возраста

** Верапамил медленного высвобождения

Примечание. Особенности возникновения ИСАГ и лечения.

Нормальный уровень артериального давления варьирует в зависимости от возраста в небольших пределах – в 60–69 лет он составляет в среднем 130/80–135/80 мм рт. ст., в 70–79 лет – 135–140/80–85 мм рт. ст., а в 80–89 лет – 135–140/85–90 мм рт. ст. Повышение артериального давления более 155/95 мм рт. ст. для лиц старше 60 лет следует считать артериальной гипертензией, а не проявлением чисто возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальных механизмов, регулирующих её функции – [http://ilive.com.ua/health/gipertoniya-u-pozhilyh-lyudey_80063i15949.html]. По мере старения в организме происходят необратимые изменения, некоторые из них оказывают прямое воздействие на артериальное давление. В первую очередь это касается кровеносных сосудов и почек. Что же происходит? Прежде всего – потеря упругости и эластичности; сосуды становятся всё более жесткими (ригидными). Метаболические проблемы на фоне постоянного высокого давления дополнительно приводят к нарушению их функций и строения (ангиопатии). Повреждённые хрупкие сосуды уже не могут приспосабливаться к скачкам давления крови на их стенки. Отсюда и всегда существующий риск кровоизлияния. Далее – сужение просвета кровеносных сосудов (вазоконстрикция) различного патогенеза: это и повышение сосудистого тонуса на фоне атеросклеротических повреждений эндотелия, и снижение активности гормона почек ренина в плазме с одновременным усилением выработки гормона надпочечников альдостерона – его избыток повышает концентрацию ионов натрия в плазме (гипернатриемия с «притягиванием» хлора, в результате образуется NaCl – соль), что в итоге приводит к задержке воды в организме, нарушению функции почек (по типу первично сморщенной) и повышению давления. При таком комплексном износе организма к старости лечение гипертензии не может сводиться только к снижению АД. Нужно одновременно предотвратить поражение органов, которые могут стать мишенью при очередном его «выстреле»: сердца, головного мозга, почек, органов зрения. Источник: <http://headexpert.ru/zabolevaniya/gipertoniya/u-pozhilix-lyudej.html>
headexpert.ru © <http://headexpert.ru/>.

Исследование [<http://cardio-life.ru/gipertoniya-i-gipotoniya/izolirovannaya-sistolicheskaya.html>] показало, что у пациентов, которые столкнулись именно с таким видом гипертонии (ИСАГ), даже небольшое повышение систолического давления приводит к довольно серьезному повышению осложнений со стороны мозга и сердца, а также риску смертности.

Диагноз «изолированная систолическая артериальная гипертония» (при уровнях систолического давления больше или равного 140 мм рт. ст. и диастолического давления 90 мм рт. ст. и ниже.) в зависимости от уровней систолического артериального давления имеет четыре степени тяжести (таблица 26):

Таблица 26

Показатели ИСАГ и степени её тяжести

Степень ИСАГ	Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.
I	140–159
II	160–179
III	180–209
IV	210 и выше

Примечание: 1. При любой степени изолированной систолической гипертонии - диастолическое («нижнее») артериальное давление не превышает 90 мм рт. ст. [<http://lechenie-gipertonii.info/izolirovannaya-sistolicheskaya-gipertoniya.html>].

2. Для пожилых лиц с выраженными склеротическими поражениями брахиальной артерии, препятствующими компрессии манжетой тонометра и завышающими показатели давления, применяется термин «псевдогипертония».

3. Временное ситуационное повышение артериального давления при визите пациента к врачу, получившее название «гипертония белого халата» (white coat hypertension), не следует рассматривать как истинную артериальную гипертонию. Для уточнения диагноза в таких случаях показано амбулаторное (на дому) мониторирование кровяного давления (таблица 27).

Клинические показания к внеофисному измерению АД
в диагностических целях

Клинические показания к ДМАД или СМАД	
Подозрение на «гипертонию белого халата»	АГ 1-й степени в офисе
	Высокое офисное АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском
Подозрение на маскированную АД	Высокое нормальное АД в офисе
	Нормальное офисное АД у лиц с бессимптомным поражением органов-мишеней и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском
Выявление «эффекта белого халата» у больных АГ	
Значительные колебания офисного АД в ходе одного или разных посещений врача	
Вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна	
Повышение офисного АД или подозрение на преэклампсию у беременных	
Выявление истинной и ложной резистентной АГ	
Специфические показания к СМАД	
Выраженные расхождения между офисными и домашними АД	
Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например у больных с апноэ сна, хронической болезнью почек (ХБП) или диабетом	
Оценка вариабельности АД	

Примечание: ДМАД – домашнее мониторирование АД; СМАД – суточное мониторирование АД.

В ряде случаев изолированная систолическая гипертония временно не диагностируется. Причиной этому может служить наличие тяжёлого атеросклероза подключичной артерии (или аортоартериит Такаясу), что проявляется существенными различиями систолического давления на левой и правой руках. В таких ситуациях **истинным давлением следует считать кровяное давление на руке, где более высокие его уровни.** У некоторых пожилых лиц наблюдается послеобеденное снижение артериального давления продолжительностью до 2 часов, что также может быть причиной «псевдогипотензии». В связи с этим при измерении давления следует учитывать время приёма пищи.

Тем не менее, у пожилых лиц часто имеет место «собственно» ортостатическая гипотензия. Её диагностируют при понижении систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и более после резкого перехода из горизонтального положения или положения сидя в вертикальное. Ортостатическая гипотензия (гипотония) часто ассоциируется со стенозом сонных артерий (для выявления – аускультация, УЗИ) и может приводить к падению и травмам. Для установления её наличия необходимо осуществлять измерение давления через 1-3 минуты после перехода в вертикальное положение.

Изолированная систолическая гипертония во многом зависит от генетических факторов. Тем не менее, выделяют первичную и вторичную формы заболевания. Симптоматическая (вторичная) гипертония обычно сочетается с повышением объёма сердца и встречается при атриовентрикулярной блокаде, недостаточности клапанов или коарктации аорты, тиреотоксикозе, анемии, лихорадке и других заболеваниях. Если недуги, спровоцировавшие артериальную гипертонию, не выявлены, значит это первичная форма. Источник: [<http://serdec.ru/bolezni/izolirovannaya-sistolicheskaya-arterialnaya-gipertoniya>].

2.5.10.1. Особенности лечения гипертонии пожилых людей

Когда врачи обсуждают гипертонию пожилых, то они часто говорят о «рабочем давлении». Это артериальное давление, при котором пациент чувствует себя нормально, даже если оно по нормам признано повышенным. Понятие «рабочего давления» является опасным заблуждением. Любые показатели тонометра свыше 140/90 мм рт. ст. требуют врачебного вмешательства. *У пациентов пожилого возраста снижение уровня АД понижает риск сердечной смерти, а также неврологических, метаболических осложнений и осложнений со стороны мышечно-скелетной системы. Поэтому целью антигипертензивного лечения должно быть снижение сердечно-сосудистых рисков и поддержание адекватного качества жизни и хорошей функциональной работоспособности у таких пациентов.* Следует помнить, что к 50 годам увеличиваются объёмы предсердий, клубочки почек склерозируются, фильтрация в них снижается, становится недостаточной выработка эндотелийзависимых факторов релаксации. У пожилых пациентов происходит снижение эластичности артерий с отложением гликозаминогликанов, коллагена, кальция и эластина, что снижает способность сосудов реагировать на изменение давления. Помимо этого, с возрастом наблюдаются изменения в работе почек, сердца и сосудов: ухудшение почечного кровотока, понижение чувствительности адренорецепторов и барорецепторов, снижение мозгового кровообращения, снижение сердечного выброса. Возможно, отсюда и симптомы скрытого течения гипертонии у пожилых людей, для которой, кроме головной боли и ночных кошмаров, характерны раздражительность и беспричинная тревога, неадекватная реакция вегетативной нервной системы: покраснение лица и ощущение «пульсации» в голове, озноб, потливость, внезапные учащения сердечного ритма; отмечаются ухудшение памяти, снижение работоспособности. Все эти состояния требуют немедленного обращения к врачу.

Лечение гипертонии в первую очередь нужно начинать с немедикаментозных способов терапии. Эффективность мер зависит от настроения пациента.

1. Правильное питание с соблюдением режима питания является обязательным условием лечения гипертонии в преклонном возрасте. Диета для пожилых гипертоников подразумевает значительное ограничение приёма соли (не более 5 г в сутки – это общее количество для всех употребляемых блюд) и жидкости (с учётом напитков и первых блюд её объем не должен превышать 1,5 л в сутки, разрешается употреблять чистую воду, сок, компот, зелёный чай). В рационе должны присутствовать овощные супы, йогурты, кефир, творог, орехи, каши на воде, овощи, фрукты. Из мяса разрешается постная говядина, птица, морская рыба и другие морепродукты. Рекомендуется употребление сухофруктов, в небольших количествах меда и варенья. Нужно совсем отказаться от сдобной выпечки, кофе, крепкого чая, конфет, жирных сортов мяса и рыбы, бобовых, твёрдых сортов сыров, алкоголя [<http://1poserdcu.ru/gipertenziya/lechenie-gipertonii-u-pozhilyx-lyudej.html>].

2. Борьба с лишним весом, мышечная релаксация, дозированные физические нагрузки, аутогенная тренировка, электросон, отказ от спиртного и сигарет, воздействие музыкой (предпочтение - классической).

Далее – медикаментозная терапия. Данный специфический подход в отношении пациентов в возрасте 60–79 лет с АГ возник в начале 1990-х годов. До тех пор многие клиницисты полагали, что нормализация уровня АД у лиц пожилого возраста с артериальной гипертонией является вредной в связи с гипотетической опасностью возможных ишемических событий (нарушение перфузии, отсюда – недостаточной оксигенации) в органах-мишенях (головной мозг, миокард, почки и органы зрения) и, в дальнейшем, с вероятностью развития спровоцированных серьёзных сердечно-сосудистых осложнений. К тому же в течение многих лет врачи придерживались ошибочного мнения, что артериальная гипертензия является результатом старения

и лечение не является необходимым, а общепринятых критериев относительно терапии в этих случаях не существовало; некоторые предлагали болезнь не лечить, другие высказывали предположение о низкодозовой терапии диуретиками, третьи рекомендовали применять иные фармакологические группы (ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов или антагонисты рецепторов ангиотензина II). Такая позиция медицинской общественности способствовала возникновению вопроса: «Следует или нет пациентам пожилого возраста проводить фармакологическое лечение, сопоставимое с таковым более молодых пациентов»? Но к этому времени уже было точно установлено, что АГ часто ассоциирована с рядом сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), воздействие табачного дыма, и как бы само собой потребовались другие возможности решения этих задач. Этот факт стал причиной проведения клинических исследований с участием популяций пациентов с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми событиями. Одно из них – исследование CONVINCE (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints) – двойное слепое рандомизированное многоцентровое с международным участием, в котором приняли участие 16 602 пациента с АГ (средний возраст $65 \pm 7,4$ года), имевших, по крайней мере, один дополнительный фактор риска, отобранных в 15 странах. В рамках этого исследования сравнивали два лечебных подхода: изучалось влияние верапамила длительного действия на прогноз больных АГ либо традиционной терапии b-блокатором или диуретиком. На момент завершения исследования достоверной разницы в риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между группами лечения получено не было. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [http://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Antagonisty_kalyciya_i_lechenie_arterialnoy_gipertonii/#ixzz4jzAoDLL9].

В результате возникла необходимость фармакологического лечения АГ лиц старшего возраста – основы последующих многих исследований (часть из них представлена) этой распространённой кате-

гории людей – источник: [<http://serdec.ru/bolezni/izolirovannaya-sistolicheskaya-arterialnaya-gipertoniya>].

Известные мета-анализы трёх крупных исследований (SHER, SYST-EUR, SYST-CHINA; таблица 28), посвящённые лечению ИСАГ у пожилых, свидетельствуют, что активное лечение ИСАГ, безусловно, полезно, поскольку оно снижает:

- общую смертность на 17 %;
- сердечно-сосудистую смертность на 25 %;
- фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения на 32 %;
- все инсульты на 37 %;
- ИМ и внезапную смерть на 25 %.

Показанием к гипотензивной терапии является артериальное давление, превышающее 170/95 мм рт. ст., особенно если имеются жалобы на головокружение, временное ухудшение зрения и т.д. Лечение такой сосудистой гипертензии необходимо для предупреждения развития нефросклероза, недостаточности церебрального и коронарного кровообращения и пр. Начальным этапом, наиболее часто применяющимся для лечения артериальной гипертензии у людей старше 60 лет, является монотерапия: бета-адреноблокаторы или диуретики. Но прежде чем назначить бета-блокаторы, необходимо выяснить, нет ли к ним противопоказаний: сердечной недостаточности, брадикардии, блокады сердца или бронхоспазма. Бета-блокаторы хорошо переносятся (но липофильные из них могут вызывать ночные кошмары и усугублять уже имеющиеся жалобы – *прим. автора*) и не вызывают ортостатической гипотензии.

Характеристика исследований SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA

Показатель	SHEP*	SYST-EUR*	SYST-CHINA*
Число больных	4736	4695	2394
Время наблюдения, годы	4,5	2	2
Средний возраст, лет	72	Старше 60	66,5
Критерии включения:			
САД, мм рт. ст.	160–219	> 160	> 160
ДАД мм рт. ст.	< 90	< 95	< 95
Лечение	Хлорталидон ± атенолол	Нитендипин ± эналаприл, ГХТ	Нитендипин ± каптоприл, ГХТ
Результаты, % снижения			
<i>Разница АД, мм рт. ст.:</i>			
Группа плацебо	15/5	13/2	11/2
Группа лечения	27/9	23/8	20/5
Смертельные исходы (все)	13 %, нд	14 %, нд	39 %, p < 0,003
Все инсульты	36 %, p < 0,003	42 %, p < 0,003	38 %, p < 0,01
Нефатальные инсульты	37 %	44 %, p < 0,007	30 %, нд
Фатальные инсульты		27%, нд	58%, p < 0,02
Все ИМ	33 %	30 %, нд	6 %, нд
Нефатальные ИМ + коронарная смерть	27 %	20 %, нд	31 %, нд
Нефатальная застойная сердечная недостаточность	54 %	36 %, p < 0,003	76 %, нд
Нефатальные сердечно-сосудистые исходы		33 %, p < 0,03	49 %, нд
Все фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые конечные точки	32 %	31 %, p < 0,001	37 %, p < 0,004
Сердечно-сосудистая смертность		27 %, p < 0,07	39 %, p < 0,03

Примечание: * – двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование; нд – недостоверно; ГХТ – гидрохлортиазид.

Известно несколько групп бета-блокаторов:

- некардиоселективные без симпатомиметической активности (анаприлин, обзидан, тимолон);
- некардиоселективные с частичной симпатомиметической активностью (вискен, тразикор);
- кардиоселективные (корданум, беталок, атенолол). [К атенололу, после исследования **ASCOT-BPLA**, [Poulter, N.P. Sever. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // Caric Print Limited. 2005. 108 p.] следует относиться осторожно: совокупное количество побочных эффектов, приводивших к отмене лечения, статистически достоверно наблюдалось у больных, которые лечились по схеме атенолол + диуретик – *прим. автора*].

Эксперты рекомендуют следующие показатели по снижению систолического артериального давления у пожилых пациентов:

- На 20 мм рт. ст. – если оно находилось в пределах 160-180 мм рт. ст.
- До уровня менее 160 мм рт. ст. – если изначально оно превышало 180 мм рт. ст.

Если у пожилого человека не успела развиться ишемическая болезнь сердца, то ему можно привести артериальное давление к показателям ниже 140/90 мм рт. ст. – полагают, что если оно будет находиться в пределах нормы, то ожидаемая продолжительность жизни будет максимальной.

Если у пожилого человека есть ишемическая болезнь сердца, то артериальное давление снижают не менее чем на 10–15 % от начального, но и не более чем на 30 % (постепенно!). Иначе могут возникнуть проблемы из-за ухудшения кровоснабжения сердца. В то же время гипертония без лечения в несколько раз повышает риск инфаркта, инсульта и почечной недостаточности, а также сокращает жизнь человека (на 10–15 лет) из-за повышенного «износа» сосудов и внутренних органов.

Адекватный контроль состояния этих пациентов крайне важен для врачей общей практики, терапевтов, гериатров. При верно выбранной терапии уровень АД должен достигать 140/90 мм рт. ст. и меньше. Как было отмечено выше, монотерапия гипертонии возможна только на начальном этапе (рекомендуются ИАПФ, БРА (сартаны), антагонисты кальция, бета-блокаторы, эффективен и инадапамид), но с учётом общих рекомендаций (*ещё раз отмечу: назначение первых двух групп препаратов лицам старшего возраста требует осторожности, потому что одним из противопоказаний применения ИАПФ является стеноз почечных артерий, чего не миновать в таком возрасте, а сартаны – наше наблюдение – «работают» лишь у одного из трёх*) доказана эффективность комплексного лечения.

Риски и преимущества комплексной терапии пожилых приводятся в специальных, посвящённых этому возрасту, исследованиях. Привожу некоторые из них. Например, пилотное исследование HYVET (**Hypertension in the Very Elderly Trial**) при участии 1283 пациентов пожилого возраста с АГ, поддержанное Британским фондом по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Согласно протоколу был запланирован тщательный контроль клинических критериев при включении пациентов в исследование и в ходе последующего наблюдения, качества результатов и выполняемых процедур. Были запланированы три режима терапии: 1) без лечения; 2) терапия, основанная на низкой дозе диуретика (гидрохлортиазид 12,5–25 мг в сутки); 3) применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл 5 мг или эналаприл 10 мг). Также оценить эффект антигипертензивной терапии индапамидом SR 1,5 мг/сут с возможным добавлением ИАПФ периндоприла 2–4 мг/сут или плацебо на развитие инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией в возрасте старше 80 лет. Активная терапия этих пациентов позволила достоверно снизить число смертельных и не смертельных инсультов на 30 %, смертельной и не смертельной сердечной недостаточности – на 64 %, смертельных инсультов – на 39 %, общей смертности – на 21 % и имела выраженную тенденцию к снижению сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, смертности от ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Изученные случаи (1283 пациента) включали несколько стран Европы (Болгария, Испания, Румыния, Соединенное

Королевство, Польша, Финляндия, Литва, Ирландия, Греция и Сербия) и продемонстрировали (вывод), что лечение 1000 пациентов в год даёт возможность предотвратить 19 случаев инсульта (9 из них – не фатальные).

Хорошие результаты этого исследования привели к продолжению научной работы («Main HYVET Trial») как интернационального рандомизированного двойного слепого исследования. Таким образом, в исследовании HYVET выявились преимущества снижения уровня АД у пациентов в возрасте 80 лет и старше, и очевидные доказательства необходимости лечения АГ в этой увеличивающейся популяции, что стало основой для клинической практики и рекомендаций в терапевтических руководствах.

В исследование ACTION были включены 7665 пациентов (средний возраст составил 63,5 года), рандомизированные для назначения нифедипина с гастроинтестинальной терапевтической системой (ГИТС), и 3840 пациентов, получавших плацебо. Согласно результатам этого исследования, после добавления нифедипина ГИТС к основному лечению стабильной стенокардии напряжения не наблюдали эффектов относительно показателей выживания без больших сердечно-сосудистых событий, но такое лечение уменьшало потребность в проведении ангиографии и коронарных вмешательств.

В исследованиях (SYST-EUR, HYVET, CONVINCe, VALUE и др.) продемонстрированы преимущества лечения (нитрендипин, гидрохлортиазид, периндоприл, индапамид, верапамил или валсартан) пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией не только относительно оптимизации значений уровня артериального давления (АД), но также других важных факторов риска, что связывают с применением комбинированной терапии (антагонисты блокаторов кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов).

Результаты исследования **the Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Euro)** чётко доказали преимущества антигипертензивной терапии в сравнении с плацебо, в отличие от нигилистического подхода «пустить» болезнь на самотёк. Статистически значимые результаты исследования Syst-Euro основаны на научно-исследовательской работе и 10-летнем последующем наблюдении за 4227 пациентами из 23 европейских стран. Его результаты продемонстрировали: 1) снижение кардиальной смертности в группе пациентов, получавших антигипертензивные препараты (нитрендипин, эналаприл и гидрохлортиазид); 2) меньшую частоту случаев инсульта, стабильной стенокардии напряжения и инфаркта миокарда в группе, получавшей активное лечение; 3) снижение частоты слу-

чаев деменции в этой группе. Потенциальное уменьшение до 50 % эпизодов деменции после лечения антигипертензивными средствами было основано на применении нитрендипина (дигидропиридинового антагониста кальция) в качестве первого препарата со значительной ролью в увеличении продолжительности жизни людей пожилого возраста во всём мире. Результаты исследования Syst-Eur дают возможность предположить, что комбинированная терапия с применением нитрендипина и эналаприла может представлять интерес для улучшения прогноза пациентов с артериальной гипертензией. Необходимо только помнить, что при высоком исходном САД АД надо снижать в 2 этапа (так поступаем при тяжёлой и злокачественной АГ). Важность двухэтапного снижения АД обусловлена тем, что в большинстве случаев пожилые больные с исходно высоким САД страдают атеросклерозом сонных и коронарных артерий, и резкое снижение АД может привести к нарушению (перфузии) мозгового и коронарного кровообращения. Лекарственную терапию следует уменьшить или прекратить, если она приносит вред больному, включая значительное ухудшение качества жизни [254]. И всё же следует отметить преимущества антигипертензивной терапии у пациентов с АГ в возрасте 60 лет и старше: лечение сопровождается снижением частоты случаев инсульта и сердечно-сосудистых событий, что и было подтверждено другими исследованиями и мета-анализом, проведёнными в последние годы. Заключительные результаты исследования Syst-Euro показали, что врачи (терапевты, кардиологи, врачи первичного звена оказания медицинской помощи, эндокринологи и др.) должны решительно лечить АГ у пациентов пожилого возраста и стараться достигать уровня АД, сопоставимого с рекомендованным для более молодой популяции. *Представленные в статье (<http://www.nedug.ru/lib/lit/therap/01oct/therap107/therap.htm>) данные о целевых значениях уровня артериального давления отличаются от таковых последних рекомендаций Европейского кардиологического общества 2013 г. Так, для пациентов пожилого возраста моложе 80 лет с уровнем систолического артериального давления ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано снижение до 140–150 мм рт. ст., при этом только у некоторых из них может быть рассмотрен целевой уровень систолического АД менее 140 мм рт. ст. исходя из общего состояния. У пациентов в возрасте более 80 лет с уровнем систолического АД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано при возможности и с учётом физикального и ментального статуса снижение до 140–150 мм рт. ст. Для уровня диастолического АД целевым показателем является значение менее 90 мм рт. ст. практически для всех категорий больных. Следует особо*

отметить, что в лечении больных с АГ и сахарным диабетом (СД) руководство 2013 г. предлагает ориентироваться на целевое значение систолического АД, рекомендованное для общей популяции, но диастолическое АД должно быть менее 85 мм рт ст.

По данным «Клинических рекомендаций ESH, ESC по лечению АГ (2013 г.) снижение АД у больных СД сопровождается заметным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий, что было установлено и в опубликованном мета-анализе [Rebdi, G. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients / G. Rebdi, G. Gentile, F. Angeli et al. // J. Hypertens. 2011. Vol. 29. P. 1253–1269]. Прежние рекомендации (2009 г.) по снижению АД до 130/80 мм рт. ст. у больных диабетом и/или сердечно-сосудистым, почечным анамнезом не подтверждаются последующими рандомизированными клиническими исследованиями.

В то же время в нескольких наблюдениях высказано важное предположение, что антагонисты кальция могут проявлять специфический нейропротекторный эффект. Хорошо известно, что при сосудистой, смешанной или дегенеративной деменции показатели Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini mental State examination) снижены в меньшей степени у пациентов, которые получали нимодипин, по сравнению с таковыми у получавших плацебо. Старение головного мозга сопровождается изменениями регуляции внутриклеточного кальция, что ведёт к ряду клеточных нарушений и, в конечном итоге, к смерти клетки. Нарушения гомеостаза кальция связаны с процессом старения мозга и болезнью Альцгеймера. Антигипертензивное лечение – антагонисты кальция (нитрендипин и нимодипин) – (снижение уровня АД) понижает и риск развития деменции (препараты, видимо, обладают специфическим нейропротекторным эффектом) у пациентов пожилого возраста, что является важным для здравоохранения. Тем не менее до настоящего времени выполнено небольшое количество исследований, включавших в программы лечения артериальной гипертензии/гипертонии пациентов в возрасте 80 лет или старше, что привело исследователей к изучению вопроса: «Могут ли преимущества исследования Syst-Euro быть экстраполированы на пациентов в возрасте 80 лет или старше»? Этот вопрос был **primum movens** исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), спланированного для предоставления чёткого, определённого и научно обоснованного ответа относительно лечения АГ у лиц старше 80 лет. Решён положительно.

Одной из важных задач при назначении антигипертензивной терапии является учёт её воздействия на качество жизни* больных АГ. Врачу важно достичь полного взаимопонимания с больным в вопросах лечения АГ. Для этого необходимо: 1) информировать больного, какие препараты и зачем принимать; 2) назначать препараты, не снижающие качество жизни; 3) назначать доступные препараты; 4) назначать препараты, которые оказывают длительный эффект, т.е. требуют лишь 1-2 приёмов в сутки; 5) обучать больного самостоятельному измерению АД.

Не лишней будет и информация о возможности побочного действия принимаемых препаратов, не опасного для жизни. При этом больной должен понимать, что польза контроля АД несомненна, и поэтому риск того или иного нежелательного действия лекарственного средства имеет оправдание. Кроме того, учитывая генетический / наследственно-предрасположенный фактор в развитии гипертонической болезни, важно вести просветительную работу в целом в семье больного гипертонической болезнью (в частности, приучать всех к малосоленой пище).

* Качество жизни – собирательное понятие, объединяющее физические, психо-эмоциональные, интеллектуальные, сексуальные, социальные стороны образа жизни и деятельности больных, оцениваемые по самочувствию и способности трудиться [218].

2.5.11. Выдержки Седьмого доклада Объединённого Национального комитета США по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления

В заключение приводятся выдержки ОНК-7 (нумерация таблиц, рисунков и ссылок по оригиналу) с комментариями профессора Н.А. Грацианского: ОНК-7 (Объединённый национальный комитет США по выявлению, оценке и лечению высокого АД 7-го созыва) опубликовал свой Седьмой доклад по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления (США) [1, 2]. Пересмотр предыдущего доклада (JNC-VI, 1997) потребовался в связи с накоплением данных крупных рандомизированных исследований антигипертензивных вмешательств, закончившихся в прошедшие годы. Основной толчок для коррекции подходов к лечению гипертонии дало исследование ALLHAT, результаты которого обусловили важнейшее положение нового доклада ОНК о предпочтительности тиазидных диуретиков по отношению к другим антигипертензивным агентам [3].

Новое в докладе ОНК-7 – прежде всего изменения в классификации уровней артериального давления (АД) (табл. 1).

Ранее называвшееся нормальным, – хотя и «высоким нормальным», но всё же нормальным – давление 120–139 (систолическое) или 80–89 (диастолическое) мм рт. ст. признано прегипертонией. Стадии 2 и 3 гипертонии объединены в одну стадию 2, к которой относится АД, равное или превышающее 160 (систолическое) или 100 (диастолическое) мм рт. ст. Первое изменение подчёркивает значимость и необходимость коррекции даже минимального отклонения АД от нормального уровня ($\geq 120/80$ мм рт. ст.), второе указывает на то, что АД 160 (систолическое) или 100 (диастолическое) – уже крайняя, последняя стадия его повышения.

Прегипертония – основание для изменения образа жизни (табл. 2). Лекарства следует использовать только при наличии так называе-

мых «вынужденных» показаний к их применению (табл. 3), например, при стенокардии, сердечной недостаточности и т.д.

Таблица 1

Классификация артериального давления и методы его контроля
у взрослых

Классификация артериального давления	Систолическое давление (мм рт. ст.)	Диастолическое давление (мм рт. ст.)	Изменение образа жизни	Начальная лекарственная терапия	
				Без «вынужденных» показаний	С «вынужденными» показаниями (см. табл. 3)
Нормальное	< 120	и < 80	Поощрять	Антигипертензивные лекарства не показаны	Лекарства, которые следует принимать по имеющимся «вынужденным» показаниям ‡
Прегипертония	120–139	или 80–89	Да		
Гипертония, стадия 1	140–159	или 90–99	Да	Тиазидный диуретик для большинства. Могут быть рассмотрены ИАПФ, АРА, ББ, БКК, или комбинации.	Лекарства, которые следует принимать по «вынужденным» показаниям. ‡ Другие антигипертензивные средства (диуретики, ИАПФ, АРА, ББ, БКК) при необходимости.
Гипертония, стадия 2	≥ 160	или ≥ 100	Да	Комбинация из двух лекарств для большинства † (обычно тиазидный диуретик и ИАПФ, или АРА, или ББ, или БКК).	

Примечания:

† Комбинированная терапия должна начинаться с осторожностью при наличии риска ортостатической гипотензии.

‡ Целевое АД у больных с хроническим заболеванием почек или диабетом следует лечить до < 130/80 мм рт.ст.

ББ – бета-блокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фер-

мента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 2

Изменения образа жизни для устранения гипертонии* †

Изменение	Рекомендации	Примерное снижение систолического АД
Снижение веса (массы тела)	Поддерживать нормальный вес (индекс массы тела 18.5–24.9 кг/м ²).	5–20 мм рт. ст. на 10 кг снижения
Питание в соответствии со схемой DASH**	Питание должно быть богатым фруктами, овощами и маложирными молочными продуктами с уменьшенным содержанием как насыщенного, так и общего жира.	8–14 мм рт. ст.
Уменьшение потребления натрия с пищей	Потреблять не более 100 ммоль натрия (2–4 г натрия или 6 г хлорида натрия).	2–8 мм рт. ст.
Расширение физической активности	Регулярная аэробная физическая активность (например, быстрая ходьба по крайней мере 30 мин в день большую часть недели).	4–9 мм рт. ст.
Умеренность в потреблении алкоголя	Ограничить потребление алкоголя. Для большинства мужчин максимум 30 мл этанола в день (т.е. около 700 мл пива, или 300 мл сухого вина, или 90 мл ~ 40 % виски или водки); для женщин и мужчин с небольшой массой тела максимум – 15 мл этанола в день.	2–4 мм рт. ст.

Примечания:

* Для уменьшения общего сердечно-сосудистого риска следует прекратить курить.

† Действие этих изменений зависит от «дозы» и длительности применения и у некоторых людей может быть даже более выраженным.

** DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – «Диетические подходы к устранению гипертонии» – система питания с повышенным содержанием фруктов и овощей, способствующая снижению АД, что было продемонстрировано в рандомизированном, контролируемом исследовании [4].

Таблица 3

«Вынужденные» показания для применения антигипертензивных средств конкретных групп

Показания при состояниях	Рекомендуемые лекарства						Доказательная база (клинические исследования, обосновывающие выбор лекарства, рекомендации)
	Диуретик	ББ	ИАПФ	АРА	БКК	ААльдо	
Сердечная недостаточность	+	+	+	+		+	Рекомендации АКК/ААС по сердечной недостаточности, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
Перенесенный инфаркт миокарда		+	+			+	Рекомендации АКК/ААС по ведению больных после инфаркта миокарда, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHEBUS
Высокий риск коронарной болезни	+	+	+		+		ALLHAT, HOPE, AANBP2, IIFE, CONVINCENCE
Диабет	+	+	+	+	+		Рекомендации НФП-АДА, UKPDS, ALLHAT
Хроническое заболевание почек			+	+			Рекомендации NFK, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Предупреждение повторного инсульта	+		+				PROGRESS

Примечания:

«Вынужденные» показания к применению антигипертензивных средств основаны на достоинствах, выявленных в исследованиях, в которых изучалось влияние этих средств на исходы заболевания (outcome studies) или на имеющихся клинических рекомендациях (руководствах). Воздействие на состояние, которое является «вынужденным» показанием к применению конкретного средства, осуществляется параллельно воздействию на артериальное давление. ББ – бета-блокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ААльдо – антагонисты альдостерона. НФП – Национальный почечный фонд (США). АДА – Американская диабетическая ассоциация. АКК/ААС – Американские коллегия и Ассоциация кардиологов.

Так как у большинства людей с гипертонией, особенно в возрасте старше 50 лет, при снижении систолического АД до целевого уровня снижается до своего целевого уровня и диастолическое давление, первичной целью предложено считать достижение целевого систолического АД. Целевым признано АД менее 140/90 мм рт. ст. (По данным Фремингемского исследования даже при уровне систолического давления 130–139 и диастолического 85–89, что считается нормальным повышенным давлением, риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается в 2 раза – *прим. автора*). У больных с диабетом или заболеванием почек АД должно быть менее 130/80 мм рт. ст.

Главное положение доклада – о приоритете тиазидных диуретиков в лечении гипертонии. Диуретики признаны средствами, с которых следует начинать лечение, и которые должны быть обязательной составляющей многокомпонентного антигипертензивного вмешательства (личный опыт позволяет отметить, что лечение АГ диуретиками надо начинать с малых доз; при этом помнить, что увеличение дозы выше средних не приводит к ожидаемому результату).

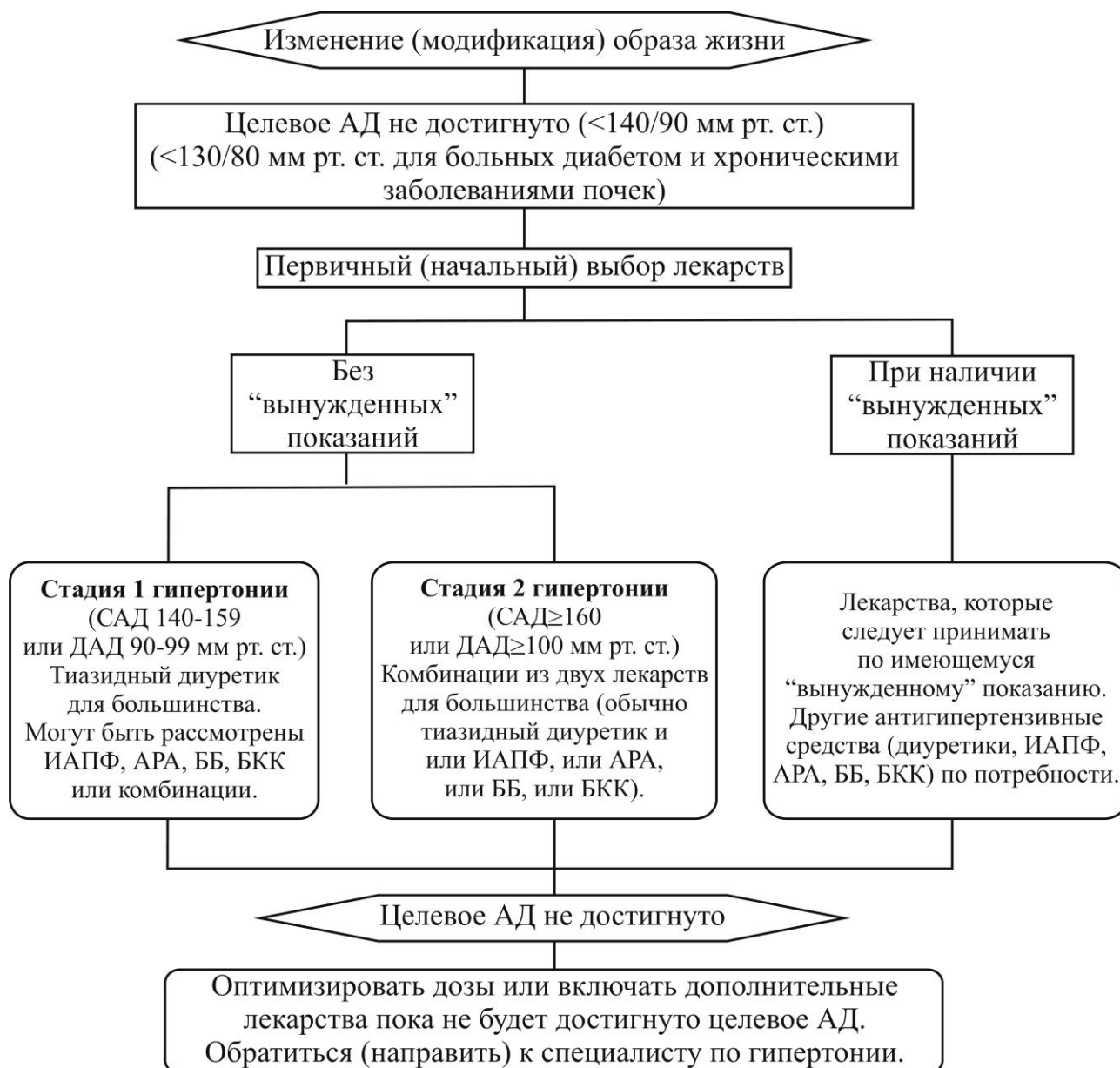


Рис. 1. Алгоритм лечения гипертонии по ОНК-7

В основных таблицах (1 и 3) доклада и на рисунке 1, на котором представлен алгоритм лечения гипертонии, содержатся рекомендации к применению 6 групп лекарств – диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину, блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция) и антагонистов альдостерона. Обоснования для использования этих средств получены в рандомизированных контролируемых исследованиях с клиническими конечными точками (табл. 3). Кроме того, в докладе есть таблицы – списки лекарств, вообще применяе-

мых в антигипертензивной терапии. В них, кроме конкретных представителей уже упомянутых групп, перечислены ещё и альфа-блокаторы, прямые вазодилататоры, средства центрального действия. Из широко пропагандируемых в России лекарств в докладе вообще никак не упоминается моксонидин (его нет не только среди средств, для которых есть какие-то, определённые на основании соответствующих контролируемых исследований «вынужденные» показания, но и в списке лекарств центрального действия). То же относится и к другому активно внедряемому в России лекарству – небивололу – его просто нет даже в таблице, в которой перечислены разные бета-блокаторы.

2.5.11.1. Резюме

У людей старше 50 лет систолическое артериальное давление, превышающее 140 мм рт. ст., является гораздо более важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем диастолическое давление.

Начиная с АД 115/75 мм рт. ст., с возрастанием АД на каждые 20/10 мм рт.ст., риск сердечно-сосудистых заболеваний удваивается. Риск развития гипертонии на протяжении оставшейся жизни у человека с нормальным АД в возрасте 55 лет составляет 90%.

Люди с систолическим АД 120-139 мм рт. ст. или диастолическим АД 80-89 мм рт.ст. должны рассматриваться как люди с «прегипертонией». Для предупреждения у них сердечно-сосудистых заболеваний необходимо изменение образа жизни, улучшающее состояние здоровья.

В качестве лекарственной терапии у большинства больных с неосложнённой гипертонией должны использоваться **тиазидные диуретики**, отдельно сами по себе, или в комбинации с лекарствами других классов. Однако определённые состояния с высоким риском гипертонии являются установленными («вынужденными») показаниями для применения в качестве начального лечения представителей дру-

гих классов антигипертензивных лекарств (ингибиторов ангиотензин конвертирующего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину, бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов). *Последний подход основывается на том, что предсказать индивидуальный ответ больного на тот или иной препарат заранее невозможно. В гомогенных группах людей можно выявить гетерогенный ответ даже на препараты, основным механизмом действия которых является вазодилатация (прим. автора).*

У большинства больных требуются два или более антигипертензивных средства для достижения целевого уровня артериального давления (менее 140/90 мм рт.ст. или 130/80 мм рт. ст. у больных диабетом или хроническим заболеванием почек).

Если артериальное давление превышает целевое более, чем на 20/10 мм рт. ст., следует рассмотреть целесообразность начала терапии двумя агентами средств, одним из которых должен быть тиазидный диуретик.

Самая эффективная терапия, назначенная квалифицированным врачом (клиницистом), позволит добиться контроля артериального давления (гипертензии) только в случае достаточной мотивации больных. Мотивация возрастает, если больные уже имеют положительный опыт общения с конкретным врачом и доверяют ему. Сочувствие создает доверие и является мощным мотиватором.

Литература (по оригиналу ОНК-7)

1. JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and

treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.

3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or CCB vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-2997.
4. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001; 344: 3-10. <http://athero.ru/jnc7txt.htm>.

Важно! На фоне адекватного лечения больной полностью защищён от сердечно-сосудистых осложнений, связанных с длительно существующей гипертензией; если же терапия неадекватна, то к факторам риска, связанным с гипертензией, добавляются ещё и побочные эффекты от назначенных препаратов, и больные попадают в худшее положение, чем не получающие никакого лечения.

2.5.12. Нерешённые положения

Эффективность терапии в значительной степени зависит от понимания важности контроля АД (это одно из положений качества жизни). Существует понятие *обезглавленная АГ*, определяющее гипертонию с САД ≤ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 100 мм рт.ст. Критический уровень АД составляет 60/40 мм рт.ст. По данным S.Mac Mahon et al. [218], степень повышения АД прямо коррелирует с частотой развития инсульта: относительный риск возникновения инсульта при ДАД 85 мм рт.ст. равен 0,7, а при ДАД 105 мм рт. ст. – 8,0, т.е. в 10 раз выше. По возможности, следует добиваться снижения показателей ХС [Фремингемское исследование свидетельствует: холестерин выше 240 мг/дл (6,21 ммоль/л) регистрируется у 40 % больных АГ, выше

200 мг/дл (5,17 ммоль/л) – у 85 %, альфа-ХС ниже 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) – у 25 %, ожирение – у 40–75 %, сахарный диабет – у 15 %, гиперинсулинемия – у 50 %. Наличие перечисленных основных нарушений метаболизма увеличивает риск развития ИБС у таких больных в течение ближайших 10 лет жизни в 14 раз. Следует обратить внимание на прекращение курения (у больных АГ, например, только курение и высокий уровень ХС в крови приводят к увеличению смертности от ИБС в 10–15 раз)].

Фактором, определяющим качество жизни и исход у больных АГ, является выраженность поражения сердца при этом заболевании. Понятие *гипертоническое сердце* включает атеросклеротическое поражение венечных артерий, прогрессирование которого является неотъемлемой чертой неконтролируемой АГ и, собственно, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Не вызывает сомнения, что гипертрофия левого желудочка, достаточно точно выявляемая при ЭхоКГ-исследовании, является впоследствии причиной не только сердечной недостаточности, но и нарушений ритма сердца и прогрессирования коронарной недостаточности. Частота выявления гипертрофии левого желудочка у больных АГ (в %) представлена в табл. 29.

Таблица 29

Частота выявления гипертрофии левого желудочка при АГ (в %).

ЭКГ	5-10
ЭхоКГ	50 (у нелеченных больных*)
	13 (концентрическое ремодулирование желудочка)
	27 (экацентрическая гипертрофия)
	8 (концентрическая гипертрофия)

* Ganam et al. (1992)

Борьба с гипертрофией левого желудочка является, по сути, профилактикой и сердечной недостаточности.

Всё большее внимание при гипертонии привлекают метаболические нарушения в виде гиперинсулинемии (индекс, отражающий толерантность к глюкозе, позволяет предсказать развитие в будущем гипертонии), снижения толерантности к глюкозе (что в ряде случаев сопровождается проявлениями сахарного диабета II типа, это подтверждает вероятную патогенетическую связь гипертонии с сахарным диабетом и атеросклерозом), нарушения метаболизма липидов в виде повышения содержания в крови липопротеинов низкой плотности, понижения содержания липопротеинов высокой плотности. Изменение образа жизни, снижение веса увеличивают чувствительность тканей к инсулину при одновременном (параллельном) снижении уровня ХС и триглицеридов. Также обнаружилось, что гиперинсулинемия более выражена у лиц с абдоминальной формой ожирения – у мужчин.

Артериальная гипертония в сочетании с сахарным диабетом приводит к серьёзным гемодинамическим и морфологическим изменениям в почках, вызывая стабилизацию повышенного АД и в дальнейшем – появлением признаков несостоятельности функции почек. Гуморальные факторы, участвующие в формировании «гипертонической почки» (конечный её этап - первично сморщенная почка), достаточно хорошо известны: это ренин-ангиотензин-альдостероновая система, простагландины, катехоламины, натрийуретический фактор и др. Кроме того, активное воздействие оказывают рецепторные взаимодействия – рецепторы к ангиотензину-II, простагландинам.

2.5.13. Лечение тяжёлой АГ и злокачественного синдрома АГ

Больным с уровнем диастолического давления выше 120 мм рт. ст. и систолического – выше 210 мм рт. ст. необходимо немедленно начать медикаментозное лечение. Обычно этим формам АГ сопутствует поражение органов-мишеней, что и должно определять тактику и специфику лечения. По определению ВОЗ, если при тяжёлой гипертонии АД не снижается в течение месяца комбинированного ле-

чения двумя или тремя препаратами, то такая гипертония называется *резистентной*. Предложение проф. Г.Г. Арабидзе (в своё время признанного отечественного исследователя АГ, работал в ВКНЦ) о выделении *злокачественного* синдрома АГ может рассматриваться в том же контексте, что и «резистентная», но, думается, что тактически продумано значительно глубже, ибо оно вызвано тревогой клинициста, стремлением привлечь особое внимание врачей к этому синдрому, и термин «злокачественный синдром» должен настраивать не только на немедленную терапию, но и на умение предвидеть и предотвратить грозящие больному осложнения. Эти осложнения возникают из-за нарушения механизмов ауторегуляции в жизненно важных органах, как правило – в мозге и почках. Неадекватное снижение АД у таких больных может привести к серьёзным и даже опасным для жизни осложнениям. Этим и определяются рекомендации Г.Г. Арабидзе*: АД в таких случаях снижать постепенно, в два этапа – сначала не более чем на 25 % от исходного уровня, а затем, если позволяет общее состояние больного (отсутствуют признаки преходящего нарушения мозгового, коронарного кровообращения, а также почечной недостаточности) – до нормального уровня. Для снижения АД используют комбинации трёх или четырёх препаратов «первого ряда»: бета-адреноблокатор + диуретик + ингибитор АПФ или бета-блокатор + диуретик + антагонист кальция + альфа-блокатор.

Иногда причиной резистентности может быть избыточное употребление соли и алкоголя. По нашим наблюдениям, особо остро подъёмом АД реагируют на употребление алкоголя больные, принимающие пролонгированные антагонисты кальция (в частности, дилтиазем-300). Другие причины резистентности – вторичные АГ. Поэтому требуется углублённое обследование и последующая терапия, соответствующая обнаруженной причине, вплоть до хирургической (например, при феохромоцитоме, окклюзии почечной артерии).

* Арабидзе, Г.Г. Клинические аспекты оптимизации лечения системной артериальной гипертонии // Кардиология. 1988. № 1.С.5-9; Арабидзе, Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипотензивная терапия// Кардиология. 1997. №3. С.88-95.

2.5.14. Неотложные состояния, связанные с артериальной гипертонией

В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (Женева, 1996), в ряде случаев требуется госпитализация больного АГ и интенсивная терапия: это – тяжёлая гипертония с развитием отёка зрительного нерва и кровоизлиянием в глазное дно (при злокачественной и быстро прогрессирующей гипертонии); гипертония, осложнённая острой левожелудочковой недостаточностью; нарушение мозгового кровообращения; острая коронарная недостаточность; расслаивающаяся аневризма аорты; гипертензивная энцефалопатия; гипертонический криз при феохромоцитоме (затем опухоль немедленно удалить – *прим. автора*); эклампсия; гипертония, развивающаяся после оперативного вмешательства или в результате взаимодействия пищевых веществ или лекарств с ингибитором моно-аминоксидазы.

Выбор метода лечения зависит от клинической ситуации и опыта врача.

При проведении гипотензивной терапии, при выборе начальной терапии необходимо руководствоваться принятыми схемами, исходя из общих рекомендаций, **и подбирать индивидуальные варианты для каждого больного.** Такой подход будет способствовать достижению максимального эффекта лечения при минимуме побочных реакций.

Отечественные клиницисты рекомендуют: назначать препараты после досконального изучения их побочного действия; лечение следует начинать с минимальной или средней рекомендуемой дозы препарата (*такая тактика позволяет иметь «тыл» длительного лечения с постепенным – по мере необходимости – увеличением дозы; прим. автора*); применение комбинаций различных по механизму действия препаратов должно основываться на тщательном анализе состояния больного.

При назначении гипотензивной терапии всегда необходимо учитывать индивидуальные особенности больного – возраст, физиче-

скую активность, а также имеющиеся сопутствующие заболевания (табл. 30, 31).

Таблица 30

Рекомендация по индивидуализированной гипотензивной терапии

Характеристика больного	Предпочтительная терапия	На усмотрение врача
ВОЗРАСТ:		
старше 60 лет	α -блокатор, β -блокатор, ингибитор АПФ	диуретик
моложе 60 лет	диуретик (тиазид), ингибитор АПФ, антагонист кальция	β -блокатор
ОБРАЗ ЖИЗНИ		
физически активный	α -блокатор, ингибитор АПФ, антагонист кальция	бета-блокатор
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:		
коронарная болезнь, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия	β -блокатор, нитраты	прямой вазодилататор (миноксидил), диуретик
застойная сердечная недостаточность	ингибитор АПФ, диуретик, нитрат, гликозид	осторожно дозируя - бета-блокатор
заболевания сосудов мозга	ингибитор АПФ, β -блокатор, блокатор серотонина	празозин, изобарин, ганглиоблокатор
заболевания периферических сосудов	ингибитор АПФ, антагонист кальция, α -блокатор	
брадикардия	ингибитор АПФ, α -блокатор, антагонист кальция	
суправентрикулярная тахикардия	верапамил	бета-блокатор
гиперхолестеринемия	ингибитор АПФ, антагонист кальция	диуретик
гиперурикемия	α -блокатор, антагонист кальция	бета-блокатор
сахарный диабет	ингибитор АПФ, антагонист кальция, метил-допа	диуретик, бета-блокатор
почечная недостаточность	«петлевой» диуретик, ингибитор АПФ (осторожно, под контролем электролитов), метилдопа	тиазидный диуретик

Факторы, определяющие индивидуальный выбор гипотензивной терапии [245]

Факторы	Первый выбор	Возможный выбор (при соблюдении необходимой осторожности)	Нежелательный выбор
Синусовая тахикардия, гиперкинетический синдром, нарушение ритма сердца	β - адреноблокаторы, верапамил	дилтиазем, α -адреноблокаторы, симпатолитики, ингибиторы АПФ	диуретики
Брадикардия, АВ-блокада, слабость синусового узла	ингибиторы АПФ, дигидропиридиновая группа антагонистов кальция	диуретики ¹⁾	β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, симпатолитики
Ишемия мозга: ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние	дилтиазем, верапамил, нимодипин; натрия нитропруссид, диазоксид, арфонад	ингибиторы АПФ ²⁾ , другие вазодилаторы; диуретики, дигидропиридиновая группа антагонистов кальция	β - адреноблокаторы, симпатолитики
ИБС: хронические формы острые формы	β -адреноблокаторы (селективные, не-селективные), антагонисты кальция β -адреноблокаторы, инфузия нитратов, натрия нитропруссид	ингибиторы АПФ, α -адреноблокаторы	симпатолитики – сосудорасширяющие; диуретики, β -адреноблокаторы с собственным симпатомиметическим действием
Застойная сердечная недостаточность (систолическая форма) – отёк легких	ингибиторы АПФ. диуретики - фуросемид; натрия нитропруссид, нитраты	дигидропиридиновые антагонисты кальция ³⁾ , α -адреноблокаторы	β - адреноблокаторы ⁴⁾ , верапамил, дилтиазем

Продолжение таблицы 31

Факторы	Первый выбор	Возможный выбор (при соблюдении необходимой осторожности)	Нежелательный выбор
Застойная сердечная недостаточность (диастолическая форма) – отёк легких	малые дозы диуретиков, верапамил, дилтиазем; фуросемид; ганглиоблокаторы	β-адреноблокаторы	другие вазодилататоры; ингибиторы АПФ
Диабет сахарный	ингибиторы АПФ, верапамил, дилтиазем	α-адреноблокаторы, дигидропиридиновые антагонисты кальция	β - адреноблокаторы, диуретики
Перемежающаяся хромота, болезнь Рейно	антагонисты кальция, ингибиторы АПФ	α-адреноблокаторы, диуретики	β-адреноблокаторы
Стеноз почечных артерий (двусторонний или резко выраженный односторонний)	β-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем	другие вазодилататоры, диуретики	ингибиторы АПФ
Почечная недостаточность: креатинин < 2,5 мг% (221 ммоль/л)	дилтиазем, верапамил, фуросемид	ингибиторы АПФ, α ₁ -адреноблокаторы	Тиазидовые диуретики, антагонисты альдостерона, β-адреноблокаторы, растворимые в липидах (пропранолол, метопролол сектраль).
креатинин > 2,5 мг% (221 ммоль/л)	фуросемид, верапамил, дилтиазем	α ₁ -адреноблокаторы, другие вазодилататоры	Те же препараты, а также ингибиторы АПФ, калийсберегающие препараты
Острый гломеруло-нефрит	фуросемид, диализ, гемодиализ		

Продолжение таблицы 31

Факторы	Первый выбор	Возможный выбор (при соблюдении необходимой осторожности)	Нежелательный выбор
Нарушение мочеиспускания при аденоме предстательной железы	α_1 -адреноблокаторы	β -адреноблокаторы, верапамил, ингибиторы АПФ	диуретики, особенно петлевые, нифедипин
Бронхиальная астма	антагонисты кальция, ингибиторы АПФ	другие вазодилататоры, диуретики	β -адреноблокаторы
Нарушения функции печени	антагонисты кальция	диуретики	нерастворимые в липидах β -адреноблокаторы ⁵⁾ , метилдопа
Дислипотеинемия: снижение содержания ЛПВП, гипертриглицеридемия высокое содержание ЛПНП	антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, α_1 -адреноблокаторы		β -адреноблокаторы, диуретики β -адреноблокаторы, диуретики
Псориаз			β -адреноблокаторы: ингибиторы АПФ могут вызвать обострение
Беременность	метилдопа	антагонисты кальция ⁶⁾ , β -адреноблокаторы ⁷⁾	ингибиторы АПФ; диуретики (в ранней стадии беременности)
преэклампсия	метилдопа, алпрессин, нифедипин		диуретики, ингибиторы АПФ
эклампсия	магния сульфат, нифедипин		

Факторы	Первый выбор	Возможный выбор (при соблюдении необходимой осторожности)	Нежелательный выбор
Злокачественная АГ	Фуросемид, β -адреноблокаторы или симпатолитики, дигидропиридиновые антагонисты кальция	ингибиторы АПФ ⁸⁾ , миноксидил, другие антагонисты кальция	
Гипертонический криз (большой выброс катехоламинов): феохромоцитома	лабетолол; фентоламин (тропафен) с β -адреноблокатором		
приём пищи, богатой тирамином (сыр, бананы), ингибиторы МАО	имипрамин, физипрамин		
Гипертонический криз: без энцефалопатии	нифедипин, диазоксид натрия		
с энцефалопатией	нитропруссид, нифедипин, ингибитор АПФ, празозин ⁹⁾		

Примечания:

¹⁾ Контроль гипокалиемии, особенно у больных ИБС.

²⁾ Опасность избыточного снижения АД, особенно от первой дозы, необходима крайняя осторожность при наличии стеноза сонных артерий.

³⁾ Польза дигидропиридиновой группы не установлена. Существует возможность ухудшения сократимости миокарда, но у больных с ишемией миокарда при нагрузке длительнодействующие препараты уменьшают степень депрессии сегмента ST.

⁴⁾ Метопролол при очень постепенном повышении дозы, начиная с 5 мг, в сочетании с гликозидами, ингибиторами АПФ и диуретиками улучшает состояние больных с дилатационной и ишемической формами кардиопатии (исследование с метопрололом-МДС).

⁵⁾ Атенолол, надолол, целипролол из-за опасности быстрого развития симптомов передозировки.

⁶⁾ Возможно снижение родовой активности.

7) Возможно возникновение гипотрофии плода.

8) Малая эффективность у больных, потребляющих солёную пищу, необходима осторожность в применении из-за возможного исходного нарушения функции почек.

9) Снижать диастолическое АД ниже 120 мм рт. ст., но следует избегать избыточного снижения (сохранять выше 100 мм рт. ст.).

Накопленный в мире опыт борьбы с артериальной гипертензией путём реализации национальных программ свидетельствует о снижении смертности от её осложнений – ИБС и инсульта. Так, 20-летняя борьба с АГ в США привела к снижению смертности от этих заболеваний на 20% и 40% соответственно.

2.6. Сахарный диабет

На протяжении многих поколений люди борются с сахарным диабетом. Дейвид Нэш [256] отмечает, что *«существует апокрифическая история открытия диабета наблюдательным врачом, который заметил, что высохшая моча некоторых его односельчан привлекает муравьёв. Очевидно, муравьи чувствовали, когда в осадке мочи было повышено содержание глюкозы, и этой глюкозой они научились питаться»*.

В «Папирус Эберс» упоминается заболевание, которое с известной долей вероятности можно считать сахарным диабетом. Если это заключение верно, то, следовательно, первая запись о диабете восходит к 1500-3000 гг. до н.э. Первое хорошее клиническое описание заболевания принадлежит Цельсу (30 г. до н.э. – 50 г. н.э.) (цит. «Диабет», М.: «Медицина», 1964. – Гл.1, С.9).

2.6.1. История сахарного диабета

История диабета в датах представлена в табл. 32.

Таблица 32

История диабета в датах

II в до н. э.	– Диабет получил своё название от греческого врача, Aretaeus of Cappadocia.
1425 г.	– Название Diabete впервые было отмечено в английском медицинском издании, что закрепило название диабет.
1675 г.	– английский врач д-р Томас Уиллис описывает сладковатый (сахарный) вкус мочи у больных сахарным диабетом.
1750 г.	– Каллен, учёный, к слову диабет добавил mellitus (от лат. mel – мёд) для обозначения диабета со сладким вкусом мочи – сахарного диабета.
1869 г.	– Пол Лангерганс описывает островковые клетки поджелудочной железы.
1900 г.	– на основе исследований на животных, д-ра Йозеф фон Меринг и Оскар Минковский обнаружили, что поджелудочная железа играет важную роль при сахарном диабете.
1900-1901 г.г.	Л.В. Соболев показал, что островки Лангерганса являются морфологическим субстратом внутренней секреции, и указал путь получения гормона островков.
1901 г.	– Евгений Опи связывает диабет с островковыми клетками, которые продуцируют инсулин.
1920 г.	– Лоуренс Р.Д. разрабатывает диетическую систему обмена, которая помогла разработать диету при диабете.
1921 г.	– Фредерик Бантинг и Чарльз Бест выделили инсулин из ткани поджелудочной железы собаки.
1922-1923 г.г.	– Фредерик Бантинг и Джон Маклауд получают Нобелевскую премию за открытие инсулина и эффективного применения для лечения сахарного диабета.

1936 г.	– сэр Гарольд Персиваль выделяет диабет 1 и 2 типа.
1942 г.	– Получены первые сульфонилмочевины, обозначенные как антидиабетические лекарства, влияющие на диабет 2 типа.
1956 г.	– Получены препараты сульфонилмочевины, разработанные для людей с диабетом 2 типа.
1969 г.	– Ames Diagnostics создает первый портативный глюкометр, чтобы следить за различными типами сахарного диабета.
1988 г.	– Д-р Gerald Reaven определяет метаболический синдром, который представляет собой сочетание медицинских расстройств, повышающих риск развития сахарного диабета.
1995 г.	– Precose и Metformin утверждены для использования при диабете 2 типа.
2007 г.	– Пациенты с диабетом проходят лечение с помощью стволовых клеток из собственного костного мозга. Результаты показали, что большинству пациентов не требуется лечение инсулином в течение длительного периода времени.

Примечание: (<http://stopdiabetes.ru/diabet/istoriya-diabeta.html>). Подробнее история изучения сахарного диабета (и роли отечественных учёных) изложена в монографии «Диабет». М.: «Медицина», 1964. 602 с.

2.6.2. Заболеваемость сахарным диабетом

В настоящее время СД занимает третье место среди причин высокой инвалидизации и смертности больных после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Заболеваемость СД непрерывно растёт. Каждые 12–15 лет число больных диабетом в среднем удваивается. Во всех странах мира численность больных СД возрастает в основном за счёт увеличения количества пациентов, страдающих СД типа 2. По данным экспертов ВОЗ, в 1994 г. во всем мире

количество больных СД составляло около 110 млн, в 2000 г. – более 170 млн человек. Прогнозировалось, что к 2010 г. количество больных СД превысит 230 млн человек, но уже в 2011 г. количество больных СД составляло 360 млн человек, а к 2030 прогнозируется увеличение до 552 млн [Dialetes, D.F. Atlas: Sixth edition, 2015. Available at: <http://www.diabetatlas.org/resources/2015-atlas.html>. Accessed by October 15, 2016]. Аналогичные тенденции наблюдаются и в России: в 1997 г. зарегистрировано около 2,1 млн больных СД, в 2000 г. – около 3 млн человек, а в 2011 г. – 3,6 млн. Однако эти показатели отражают состояние заболеваемости СД только по обращаемости, т.е. при самостоятельном обращении больных к врачу (регистрируемая распространённость). Распространённость СД в РФ – 4 %, США – 15 %, Западной Европе – 5 %, Ближнем Востоке и Северной Африке – около 9%. Основная масса больных СД типа 2 остаётся неучтённой (на территории РФ более 6 млн человек не знают о том, что у них СД), поскольку вследствие невыраженных жалоб или их отсутствия больные не посещают врача. По данным выборочных эпидемиологических исследований, проведённых в развитых странах мира, на одного обратившегося к врачу больного СД приходится 3–4 человека, не подозревающих о наличии у них заболевания. Исследования, основанные на результатах активной диспансеризации жителей Москвы, показали, что реальная (фактическая) распространённость СД типа 2 превышает регистрируемую в 3-4 раза. Аналогичные результаты получены и в отношении распространённости сосудистых осложнений при СД типов 1 и 2. Такая ситуация типична как для России, так и для всех развитых стран мира.

По данным ВОЗ каждый год в мире от сахарного диабета и вызванных им осложнений умирает 2 миллиона человек. *Из интервью директора Института диабета Эндокринологического научного центра Министерства здравоохранения Российской Федерации Шестаковой Марины Владимировны:*

– В России по приблизительным подсчётам ежегодно от сахарного диабета умирает от 125 до 230 тысяч человек. При отсутствии квалифицированной поддержки организма диабет приводит к раз-

личного рода осложнениям, постепенно разрушая организм человека. Это могут быть как проблемы с отдельными органами, так и какое-то конкретное обострение, связанное с диабетом. Например, диабетическая гангрена, нефропатия, ретинопатия, трофические язвы, гипогликемия, кетоацидоз. Диабет может приводить и к **развитию раковых опухолей**. Так или иначе, итог во всех случаях один – **диабетик или умирает, борясь с мучительной болезнью, или превращается в настоящего инвалида, поддерживаемого только при клинической помощи**. Именно так каждый год заканчивают больше 200 тысяч диабетиков в России.

– **Что-то предпринимается в связи с этим?**

– Отвечу вопросом на вопрос – что в такой ситуации можно предпринять? У нас не существует какой-то специализированной программы по борьбе именно с сахарным диабетом, если вы об этом. А в клиниках **сейчас не всегда можно вообще найти эндокринолога**, не говоря уже о том, чтобы найти действительно квалифицированного эндокринолога или диабетолога, который обеспечит вам качественную помощь. В большинстве случаев врачи даже не пытаются заниматься детальными анализами, просто выписывая больным инсулин и ограничиваясь этим. В итоге люди остаются один на один с болезнью и по сути обречены.

Естественно, Эндокринологический научный центр (институт диабета) и я лично пытаемся что-то сделать, чтобы исправить ситуацию и помочь диабетикам. Но надо понимать, что мы отдельное учреждение и не управляем клиниками в регионах страны. Впрочем, не так давно у нас всё-таки получилось произвести определённый прорыв в рамках проекта «Стоп Диабет», который, на мой взгляд, изменит ситуацию для диабетиков во всех странах к лучшему.

– **В чём именно состоит прорыв?**

– Мы официально получили доступ к первому препарату, созданному в рамках этой международной программы - капсул от сахарного диабета – DiabeNot. Дело в том, что возможности его производст-

ва ограничены, и в России раньше это средство не продавалось. Весь доступный объём препарата выкупался Европой, Китаем и США. Сейчас мы подписали документы о присоединении наших исследовательских групп к работе по созданию второго поколения капсул от сахарного диабета, что открыло его путь к поставкам в Россию.

Если говорить о действии препарата, то это двухфазное средство, которое обеспечивает поступление целого комплекса действующих веществ в кровь. Оно перезапускает гормональную и иммунную системы организма, выступая своего рода катализатором. В итоге, организм начинает самостоятельно производить инсулин. У 93% людей после месяца использования капсул инсулин производится организмом и без них. Дальше надо только контролировать ситуацию и при рецидиве повторно пройти курс лечения. Если при этом пациент применяет рекомендованную диету, то эффективность лекарства многократно возрастает.

Положительное действие препарата DiabeNot на организм:

- Начинается синтез инсулина в поджелудочной железе, активизируются бета-клетки островков Лангерганса;*
- Снижается уровень сахара в крови;*
- Улучшается деятельность печени и поджелудочной железы, стабилизируются процессы обмена веществ;*
- Нормализуется углеводный обмен;*
- Обеспечивается профилактика гликемии.*
- Препарат DiabeNot абсолютно безвреден и безопасен, не имеет противопоказаний.*

Таким образом, капсулы от сахарного диабета возвращают диабетиков в здоровое состояние, полностью уничтожая болезнь. Раньше это было просто немыслимо. А если говорить о конкретной симптоматике диабета, то капсулы убирают все симптомы в течение 1–2 дней применения.

2.6.3. Сахарный диабет как обменно-сосудистое заболевание

Эндокринологи неоднозначно оценивают роль различных экзогенных факторов в развитии сахарного диабета, на первый план выдвигая такие из них, как предшествующие инфекции, заболевания панкреатитом, психические и физические травмы, переедание, приводящее к ожирению, их сочетание с атеросклерозом, гипертонической болезнью [257]. Однако сахарный диабет – далеко не чисто эндокринное заболевание. Начинаясь с углеводных нарушений, сахарный диабет усугубляется характерными извращениями состава жирных кислот и увеличением содержания атерогенных липидов, этилового спирта, антител к инсулину при снижении окислительно-восстановительных процессов. Установлено, что при имеющемся СД риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем в его отсутствии. Больные СД 2 имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие инфаркт миокарда без СД [258]. Драматическое повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, вызванных сахарным диабетом в равной степени как первого, так и второго типов, когда только развитие раннего атеросклероза является причиной 75 % случаев смерти, побудило участников 51-й Ежегодной научной сессии (17–20 марта 2002 г.) Американского кардиологического колледжа (АСС) вновь обратить внимание врачей и пациентов на известное положение: «сахарный диабет – не только эндокринное, но и сердечно-сосудистое заболевание» (1993 г., совместное заседание американских эндокринологов и кардиологов). Именно отсюда данную патологию следует рассматривать как обменно-сосудистую со сложным нейроэндокринным патогенезом. Выяснилось, что первоначальные микроциркуляторные изменения ведут к универсальной диабетической ангиопатии и кардиомиопатии, во многом определяя дальнейший полисистемный характер болезни. Но не только сахарный диабет является предиктором ИБС – ИБС тоже нередко порождает сахарный диабет. Декомпенсация сахарного диабета при ИМ наблюдается в 46 % случаев, в 29 % диабет выявляется

впервые в момент заболевания ИМ и только в 25 % случаев течение диабета при ИМ не ухудшается [259]. У больных СД в сочетании с АГ чаще развиваются прогностически неблагоприятные варианты ремоделирования левого желудочка, что также может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [260]. Низкая толерантность к углеводам, тканевая гипоксия, расстройство в кровоснабжении поджелудочной железы, микроциркуляторные и реологические изменения, гипокинезия и ожирение составляют у больных ИБС ещё далеко не полный перечень того, что при определённом сочетании ведёт к мембранной патологии, фатальной катастрофе в тканях и углеводным нарушениям*.

По данным Американской ассоциации кардиологов, гипергликемию свыше 6,5 ммоль/л натощак и снижение толерантности к углеводам следует считать главными факторами риска ИБС. А.Р. Folsom и соавт. [261] показали, что у лиц с гипергликемией толщина стенки сонной артерии была увеличена на 0,02 мм, а у лиц с сахарным диабетом – на 0,07 мм. Сахарный диабет увеличивает риск развития атеросклероза в 8 раз. Смертность от сердечно-сосудистых событий среди диабетиков выше в 3 раза. Глюкоза взаимодействует с белками плазмы крови, и эти вещества повреждают эндотелий, нарушают выработку оксида азота, активируют кровяные пластинки, что приводит к их прилипанию к сосудистой стенке (см. тромбогенную теорию атеросклероза).

2.6.3.1. Прочие факторы риска развития сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете

К прочим факторам риска относятся:

- депрессия и стресс (стресс вызывает выброс адреналина, происходит сужение сосудов и нарушается выработка оксида азота;

* Возможно, кардиологам будет полезна наша (И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким) монография «Сахарный диабет и метаболический синдром: что вызывает тревогу у кардиологов?». Казань: изд-во «Казанский университет», 2010. 132 с.

истинная депрессия сопровождается гиподинамией и, часто, курением – известным ФР);

- высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) (сильный и независимый фактор и маркёр риска развития сердечно-сосудистых событий);
- гомоцистеин (аминокислота, которая накапливается у некоторых людей в связи с недостатком фолиевой кислоты в организме; вызывает повреждение эндотелия и угнетение выработки оксида азота);
- фибриноген (один из факторов тромбообразования, повышается при воспалительных реакциях);
- Д – димер;
- липопротеин а.

Установлено, что сахарный диабет влияет на уровень всех типов липопротеинов, включая ЛПНП, ЛПОНП, являющихся носителями триглицеридов и ЛПВП. Следует отметить, что вследствие изменений, вызванных высоким уровнем глюкозы в крови, у больных сахарным диабетом ЛПНП обладают большей атерогенной активностью, чем у тех, кто не страдает этой болезнью. На прошедшем 4 апреля 1997 г. во Франкфурте (Германия) научном брифинге были сделаны сообщения, что симвастатин уменьшает риск сердечных приступов и коронарной смерти у больных сахарным диабетом, которые страдают ИБС. Этот вывод основан на наблюдении за больными сахарным диабетом (202 человека), которые участвовали в скандинавском исследовании "4S" (итоги опубликованы в апрельском номере журнала "Diabetes Care", 1997 г.), длительность которого составила в среднем 5,4 года. Это исследование (применение статина) продемонстрировало, что у больных сахарным диабетом риск смерти от ИБС и сердечных приступов снизился на 55 %, а риск других связанных с атеросклерозом нарушений коронарного кровообращения – на 37 %. *«Многие врачи и ранее считали, что снижение уровня холестерина должно уменьшать риск сердечных приступов у больных сахарным*

диабетом, однако убедительное подтверждение этого предположения было получено только при анализе новых данных исследования "4S", – профессор Ele Ferrannini. – Эти результаты должны побудить врачей, всех тех, кто занимается санитарным просвещением больных сахарным диабетом, а также самих больных к тому, чтобы самым серьёзным образом относиться к снижению уровня холестерина» [262].

«Причиной того, что абсолютная клиническая польза от снижения уровня холестерина у больных сахарным диабетом с ИБС больше, чем у больных с ИБС без сахарного диабета, может быть тот факт, что при любом уровне холестерина у больных сахарным диабетом риск повторных сердечных приступов выше в 2–3 раза», отметил профессор К. Ryorala [263].

В структуре общей смертности от сахарного диабета удельный вес инфаркта миокарда как непосредственной причины летального исхода составляет 30–50 % (рис. 61). Изучение структурно-функциональных особенностей коронарного атеросклероза у умерших от инфаркта миокарда, развившегося на фоне СД, показало преобладание нестабильных атеросклеротических бляшек с массивными дистрофически-некротическими изменениями сосудистой стенки, множественными эрозивными дефектами интимы с последующим изъязвлением и пристеночным микротромбозом. Особого внимания заслуживает массивный некроз в зонах липидного ядра при преимущественно пылевидном отложении солей кальция, что характеризует период усиленного роста ядра с развитием сосудистых осложнений. Полученные данные свидетельствуют о многофакторном влиянии обменных нарушений при СД на динамику атеросклеротического процесса в коронарных артериях [264].



Рис. 61. Причины смертности больных СД

2.6.4. Патология сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете

Патология сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете представлена двумя формами поражения сосудов: специфическим для данного заболевания, рано развивающимся поражением мелких и мельчайших сосудов – диабетической микроангиопатией и ускоряющимся в своём развитии при сахарном диабете атеросклерозом артерий крупного и среднего диаметра – «макроангиопатией». Сочетанное поражение артериальных сосудов всех калибров и определяет особенности, в том числе тяжесть сосудистой органной патологии, при сахарном диабете. Именно при поражениях сосудов всех калибров (от крупных до мельчайших) резко ограничиваются микроциркуляция, транскапиллярный блок обмена, изменения реологических свойств крови, возможности компенсации нарушенного кровоснабжения при этом заболевании, что сегодня называют *гомеостазопатологией*. ИБС проявляется на фоне сахарного диабета постепенно. Разносторонний подход к изучению проблемы сахарного диабета и

ИБС школы профессора Е.П. Камышевой (Нижний Новгород) [265, 266] позволил выявить ряд характерных особенностей, дающих основание судить о двух периодах формирования ИБС.

I период её становления – каждый раз очередная декомпенсация сахарного диабета сопровождается усугублением дистрофических изменений в миокарде с появлением ишемии, инфарктоподобных нарушений (по данным ЭКГ) вследствие нейропатии, капиллярно-трофической и относительной коронарной недостаточности, часто бессимптомных в клинике. По мере компенсации сахарного диабета изменения уменьшаются или исчезают, что даёт основание судить об ИБС, миогенной по происхождению и преходящей по течению. В 14 % случаев ЭхоКГ регистрирует пролапс митрального и аортального клапанов. По данным мониторинга – метод Холтера – регистрируется нарушение сердечного ритма, особенно в часы максимального действия передозированного инсулина. По мере выявления на ЭхоКГ признаков гипертрофии задней стенки левого желудочка авторы судят о переходе ИБС во второй период – стабилизации.

Для II периода характерен более устойчивый уровень обменных нарушений. Относительно снижается гипергликемия, но появляется необратимая тенденция к атерогенности липидов, гиперфруктоземии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперфибриногенемии и т.д. То есть из миогенной формируется ИБС коронарогенная, атеросклеротическая. По генезу она, конечно же, смешанная, отмечают авторы, и поэтому прогностически более неблагоприятная. Ей свойственен как болевой, так и безболевой варианты, и любая форма ИБС с тремя особенностями: первая – рецидивирующая с тромбоэмболическим синдромом; вторая – постепенное нарастание сердечной недостаточности; третья (выявлена интересная и малообъяснимая особенность) – у больных ИБС при сахарном диабете значительно реже встречается мерцательная аритмия, столь распространённая при ИБС, не сопровождающейся сахарным диабетом (соответственно 47 % и 55 %), хотя, казалось бы, причин, вызывающих её при сахарном диабете, предостаточно.

2.6.5. Особенности лечения больных сахарным диабетом в сочетании с ИБС

К особенностям лечения больных СД в сочетании с ИБС (или ИБС, осложнённой СД) относится **строгое предупреждение гипогликемии**. Последняя, как известно, сопровождается падением артериального давления, что оказывает пагубное влияние на венечное кровообращение. Именно при гипогликемии обнаруживаются наиболее выраженные нарушения внутрисердечной гемодинамики [267], особенно опасные в случаях развития инфаркта миокарда.

В то же время признаки декомпенсации СД могут быть первым сигналом обострения ИБС, особенно при безболевого (малосимптомном) её течении. При развитии ИМ может появиться кетоз, увеличиться потребность в инсулине в ответ на стрессовый болевой фактор, и как исход всего этого – диабетическая кома, не всегда проявляющаяся типичными признаками. Во избежание возможных ошибок при курации подобных больных следует помнить о «ловушках», стоящих на пути врача при определении тактики лечения. Пока их выявлено десять:

1. Недостаток классических признаков – например, признаков диабетического кетоацидоза (фруктовый запах изо рта, тошнота, рвота, гипервентиляция, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия). Следует помнить о других ориентирах: аномальном поведении, судорогах, необъяснимых миалгиях, болях в животе, запоре (если при этом есть жалобы на полиурию), полидипсии с потерей в массе тела. Такие больные должны быть немедленно переведены в палату интенсивной терапии.

Наш клинический случай. Больная Г., 72 лет, поступила в клинику с трансмуральным ИМ передней стенки левого желудочка. Сахарный диабет II типа (при нормальной массе тела), гипергликемия 13,6 ммоль/л. На 7-е сут болезни на фоне, казалось бы, адекватной терапии и при удовлетворительном состоянии – ночью развилась картина соматического психоза. При этом обнаружилось, что гипергли-

кемия достигла 21,0 ммоль/л. Больная переведена в блок интенсивной терапии для соответствующей коррекции состояния.

2. Затруднение диагностики ургентными обстоятельствами; в этом случае не сразу можно заподозрить возможность комы. Помогает тщательное, в том числе неврологическое обследование. От сопровождающих лиц надо получить максимум информации. Кома может возникнуть только при плохо контролируемом диабете, её развитие может быть ускорено многими привходящими факторами: это может быть септицемия в связи с пиелонефритом, менингитом, пневмонией, остеомиелитом; воспалительные заболевания органов малого таза; периректальный абсцесс; сосудистая патология (например, инфаркт миокарда, инсульт, угрожающая гангрена); заболевания желудочно-кишечного тракта (панкреатит, аппендицит, холецистит и др.); алкогольная (наркотическая) интоксикация; травма головы. Последние (алкоголь, травма) требуют особо внимательного осмотра больного, ибо, по нашим наблюдениям, у врачей сохраняется пренебрежительное отношение к больному, доставленному в приёмный покой с запахом алкоголя, и это является причиной диагностических ошибок. Будем помнить слова замечательного английского врача Т. Сиденгама* : «Нужно лечить больного так, как ты хотел бы, чтобы лечили и тебя».

3. Нарушение режима оказания непрерывной помощи. Уходя из больницы, вы должны быть полностью уверены в том, что больной не будет оставлен без внимания.

* Томас Сиденгам [Thomas Sydenham (10 сентября 1624 – 29 декабря 1689)] знаменитый английский врач, «отец английской медицины», «английский Гиппократ» – реформатор практической медицины в духе Нового времени, называемый также (с некоторыми оговорками) многими авторами «отцом (одним из основоположников) клинической медицины». Внёс существенный вклад в формирование нозологического принципа. Считаются классическими выполненные Сиденгамом описания скарлатины и кори; некоторые нозологические формы носили или носят его имя (сиденгамова скарлатина, сиденгамова хоррея); с трудами Сиденгама связано распространение применения хины для лечения малярии. Один из трудов Сиденгама [Tractatus de podagra et hydrope. London, 1683] посвящён подагре (которой он сам страдал более 30 лет)].

4. Терапия откладывается из-за поисков вены. Если венепункция сразу не удалась, сделайте венесекцию. Используйте иглы или катетеры большого калибра.

5. Неадекватная дозировка инсулина, неадекватный объём замещения жидкости. Необходимо немедленное введение быстродействующего инсулина в дозе 0,1 ЕД/кг/ч. Эта доза обычно понижает как уровень сахара крови, так и уровень кетоновых тел. Не используйте инсулин средней длительности действия!

Замещение жидкости начинают с введения 1 л изотонического раствора хлорида натрия в течение 1-го ч, затем ещё 1 л в течение последующих 2 ч. Уровень сахара определяют каждый час до его нормализации, затем каждые 2 ч. Снижение сахара крови на 50–100 мг/ч указывает на правильность дозы инсулина. Если темп снижения сахара крови замедлен, дозу инсулина надлежит удвоить.

6. Неверная оценка потребности в жидкости и солях. Необходимо чёткое представление о внутрисосудистом объёме жидкости, АД, солевом профиле. Нельзя назначать растворы глюкозы больным с *гиперосмолярной комой* и следует избегать гипотонических растворов при *гипернатриемической* форме комы. Важен ежечасный учёт поступления-выделения жидкости, уровня электролитов. Необходима фиксация доз инсулина, жизненно важных признаков состояния больного.

7. Отсрочка поступления лабораторных данных; особенно это касается биохимического анализа крови.

8. Гипогликемия, которая может наступить после выведения больного из комы. Даже при заметном улучшении состояния больного контроль за содержанием глюкозы крови с 2-часовыми интервалами обязателен. Снижение уровня глюкозы до 250 мг/дл сопряжено также со снижением уровня кетоновых тел. Здесь полезны меры, предупреждающие гипогликемию, – введение 5 % раствора глюкозы. Важен также контроль за уровнем калия: риск гипокалиемии особенно высок. Гипогликемия опасна серьёзным осложнением – гипогликемической энцефалопатией.

9. Возвратные аномалии обмена – возникают чаще, чем принято думать. Причины: недостаточность углеводов во вливаемых жидкостях или в пище, персистенция некоторых факторов, ставших причиной комы (например, инфекции), нераспознанная выраженная гипогликемия ввиду отсроченного действия инсулина. При выходе из гиперосмолярной комы нередко возникает скрытый кетоацидоз.

10. Возвратная кома. Может быть предупреждена запретом на преждевременную выписку из стационара. Выписывая больного, надо быть уверенным в том, что он может питаться адекватно и поддерживать приемлемый уровень сахара крови. Поэтому проблема его лечения является актуальной.

Главная цель лечения сахарного диабета – обеспечение больному достойного качества жизни и благополучного прогноза. В основе этих результатов лежит максимальная компенсация (нормализация) нарушенного обмена веществ: углеводов (нормогликемия, аглюкозурия, нормальные показатели гликолизированного гемоглобина – НвА1с), жиров (нормолипидемия), белков и минералов [268].

Подходы к терапии сахарного диабета 1-го и 2-го типа имеют свои особенности, зависящие от характера течения заболевания. Ведущие диабетологи мира разработали критерии компенсации (контроля) диабета 1-го типа (1998) (таблица 33).

Таблица 33

Критерии компенсации сахарного диабета 1-го типа (Европейская группа по диабету 1-го типа, 1998)

Показатели	Здоровые	Адекватный контроль	Неадекватный контроль
Натощак (ммоль/л)	4,0-5,0	5,1-6,5	>6,5
После приёма пищи (ммоль/л)	4,0-7,5	7,7-9,0	>9,0
Перед сном (ммоль/л)	4,0-5,0	6,0-7,5	>7,5
Гликолизированный гемоглобин (ммоль/л)	<6,1	6,2-7,5	>7,5

Данные показатели контроля инсулинзависимого сахарного диабета являются основными. Их необходимо строго придерживаться в процессе лечения сахарного диабета. Однако даже ведущие центры по лечению сахарного диабета не всегда могут добиться указанных результатов у 100 % больных.

Полная компенсация обмена веществ даёт возможность обеспечить нормальный рост и развитие детей, болеющих сахарным диабетом, предупредить развитие острых и хронических осложнений диабета, сохранить или восстановить трудоспособность больных, нормализовать их массу тела.

Имеется чёткая связь между качеством метаболического контроля сахарного диабета, состоянием компенсации и развитием, т.е. выраженностью и скоростью прогрессирования диабетических ангио,- нейропатий, определяющих как качество жизни больных, так и её продолжительность.

Критерии компенсации сахарного диабета 2-го типа, рекомендованные международными экспертами, приведены в таблице 34.

Таблица 34

Критерии компенсации сахарного диабета 2-го типа
(Международная группа, 1999)

Показатели	Компенсация		
	Хорошая	Удовлетворительная	Плохая
Гликемия (ммоль/л):			
натощак	4,4–6,1	6,2–7,8	> 7,8
после приёма пищи	5,5–8,0	8,1–10,0	> 10,0
Гликолизированный гемоглобин (%)	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
Общий холестерин (ммоль/л)	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Триглицериды (ммоль/л)	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
Индекс массы тела (кг/м ²):			
мужчины	< 25	25–27	> 27
женщины	< 24	24–25	> 25
Артериальное давление (мм рт. ст.):			
систолическое	< 120	120–140	> 140
диастолическое	< 80	80–80	> 90

Как видно из таблицы 34, критериев компенсации сахарного диабета 2-го типа значительно больше. Это связано с тем, что на фоне инсулиннезависимого диабета интенсивно развиваются атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение. Поэтому подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа должны быть многофакторными.

2.6.5.1. Диетотерапия

Основным методом лечения сахарного диабета является диетотерапия – главный компонент квалифицированного лечения. Используя диетотерапию при сахарном диабете, необходимо придерживаться следующих принципов:

1. Физиологичность, сбалансированное соотношение основных ингредиентов пищевого рациона.
2. Энергетическая ценность диеты должна быть адекватной энергозатратам с учётом «идеальной» массы тела, пола, возраста, профессии.
3. Ограничение рафинированных углеводов и замена их современными сахарозаменителями.
4. Создание стабильного режима физической активности и питания.
5. Достаточное употребление пищевых волокон, микроэлементов, витаминов.
6. Ограничение жиров животного происхождения - не более 50 % в сутки.

Физиологичность диетотерапии при сахарном диабете обеспечивается современным соотношением пищевого рациона: белки: жиры: углеводы = 16 % : 24 % : 60 %.

Пищевые волокна – частицы растительной пищи, которые не поддаются влиянию пищевых ферментов и не всасываются в органах пищеварения. Они входят в состав продуктов питания, имеют гипогликемизирующий, гиполипидемический эффекты (снижают аппетит,

способствуют потере веса), хорошо переносятся больными. Пищевые волокна содержатся во фруктах, хлебе и крупах, овощах, особенно в яблоках, жареном картофеле, капусте, варёной моркови, репе, консервированном горошке, ржаном хлебе, отрубях.

Согласно данным исследования, опубликованным в журнале *“Endocrine Society’s Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism”* [269], потребление сои способствует улучшению обмена веществ и предотвращению развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). СПКЯ является основной причиной (70 % случаев) женского бесплодия и повышает риск развития серьёзных заболеваний, таких как резистентность к инсулину, что, в свою очередь, повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. СПКЯ также связан с развитием метаболического синдрома, который обуславливает развитие как сахарного диабета, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование проводилось Научно-исследовательским центром эндокринологии и метаболизма при Аракском медицинском университете (*Endocrinology and Metabolism Research Center at Arak University of Medical Sciences*), Иран, и Научно-исследовательским центром по биохимии, питанию и метаболическим заболеваниям при Кашанском медицинском университете (*Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences*), Иран. Сегодня много внимания обращается на вопросы использования изофлавонов сои при метаболическом синдроме. Исследования в области диетологии указывают, что определённые изофлавоны оказывают защитное действие против симптомов менопаузы, ишемической болезни сердца, рака, гиперлипидемии, остеопороза и различных форм хронической почечной недостаточности. В исследовании изучали, как диета, содержащая изофлавоны сои, способна помочь женщинам с СПКЯ. Участницами стали женщины в возрасте 18–40 лет с СПКЯ, которые проходили лечение в клинике Kosar в Араке (Иран), в период с декабря 2015 по февраль 2016 г. Они были распределены на 2 группы: 1-я принимала

500 мл соевого молока (50 мг изофлавонов сои) ежедневно в течение 12 нед, а 2-я – плацебо. В начале исследования и по истечении 12 нед в пробах крови изучались метаболические и эндокринные биомаркёры, биомаркёры воспаления и оксидативного стресса. По сравнению с группой плацебо у группы пациенток, принимающих соевое молоко, значительно снизились уровни циркулирующего инсулина и других биологических маркёров, связанных с резистентностью к инсулину – состоянием, при котором ткани тела устойчивы к действию инсулина, что может привести к развитию сахарного диабета 2-го типа. Диета, богатая изофлавонами сои, также способствует значительному снижению уровня тестостерона, «вредного» холестерина и триглицеридов. Учёные утверждают: данное исследование показало, что женщины с СПКЯ могут получить огромную пользу от включения изофлавонов сои в свой рацион и предотвратить риск развития множества серьёзных заболеваний.

Необходимо значительное внимание уделять физической нагрузке, которая считается адекватной, если самочувствие больных и показатели, характеризующие состояние компенсации сахарного диабета, улучшаются.

2.6.5.2. Лекарственная терапия больных сахарным диабетом

Пероральные сахароснижающие препараты. Эти препараты применяются преимущественно для лечения сахарного диабета 2-го типа. Сегодня выделяют 5 групп гипогликемизирующих препаратов:

1. Препараты группы сульфонилмочевины: I генерация – ацетогексамид, олбутамид, толазамид, хлорпропамид; II генерация – глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид, глимепирид.
2. Постпрандиальные стимуляторы секреции инсулина: аналоги меглитинида – репаглинид; производные фенилаланина – натеглинид.
3. Бигуаниды: метформин, глюкофаж, сиофор.
4. Тиазолидинедионы: розиглитазон, пиоглитазон.

5. Препараты, замедляющие всасывание углеводов: акарбоза, миглитол.

Для выбора перорального сахароснижающего препарата необходимо учитывать индивидуальные данные больного. Кроме того, препарат должен обладать достаточным сахароснижающим действием, хорошо переноситься больным, экономно расходовать эндогенные запасы инсулина больного, сопровождаться минимальным риском развития вторичной сульфамидорезистентности, предупреждать или тормозить развитие осложнений диабета и сопутствующих заболеваний.

Алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2-го типа представлен на рис. 62.

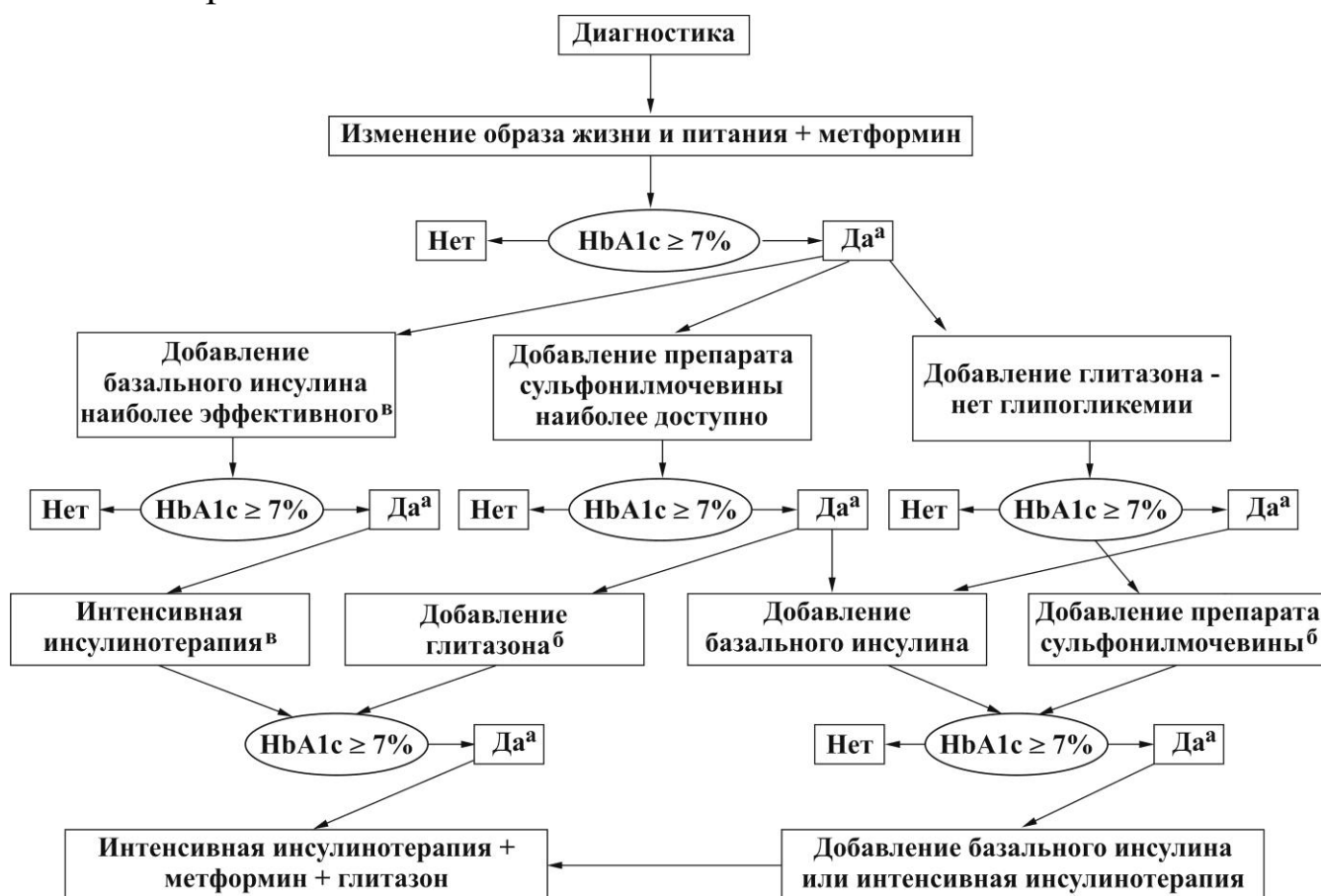


Рис. 62. Алгоритм лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (Консенсус Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. Nathan D. et al Diabetologia 2006: 49:1711-21)

Примечания: ^апроверять HbA1c каждые 3 месяца до достижения HbA1c < 7%, затем каждые 6 месяцев; ^бхотя применение трёх сахароснижающих препаратов допустимо, в отношении эффективности и стоимости более предпочтительно назначение препарата в самом начале и интенсификация инсулинотерапии; ^винициация инсулинотерапии и подбор дозы.

Профилактическое лечение сахарного диабета начинается со стадии предиабета (факторов риска), наличия нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе и метаболического синдрома. На этой стадии рекомендуются диетотерапия, физические упражнения, метформин и частично тиазолидинеидоны. При наличии клинического диабета показано применение препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины, глиниды). С развитием инсулиновой недостаточности показана инсулинотерапия.

Результаты исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) доказали прямую зависимость между уровнем гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и риском развития осложнений. Снижение уровня HbA1c на 1 % позволило снизить развитие всех осложнений на 21 %, в том числе катаракты – на 24 %, ретинопатии и нефропатии – на 21 %, инфаркта миокарда – на 16 %, инсульта – на 15 %; смертность, связанную с сахарным диабетом, – на 25 %, а общую смертность – на 17 %. Исследование показало, что интенсивная терапия снизила частоту осложнений независимо от вида используемого сахароснижающего препарата. Данное исследование подтвердило **прогрессирующий** характер течения сахарного диабета 2-го типа. Для поддержания адекватного контроля больных часто приходилось заменять пероральные сахароснижающие препараты на инсулинотерапию. Так, в начале исследования инсулинотерапию получали 40 % больных, а через 10–15 лет их количество увеличилось до 70 %.

Интенсивную терапию больных сахарным диабетом 2-го типа с использованием пероральных сахароснижающих препаратов, их комбинаций с различным механизмом действия и инсулином следует начинать как можно раньше для достижения главной цели – компенсации диабета с показателями HbA1c не выше 8 %.

2.6.5.2.1. Инсулиноterapia

Инсулин является гормональным препаратом белкового происхождения. Многие годы источником промышленного производства инсулина была поджелудочная железа свиней и крупного рогатого скота*.

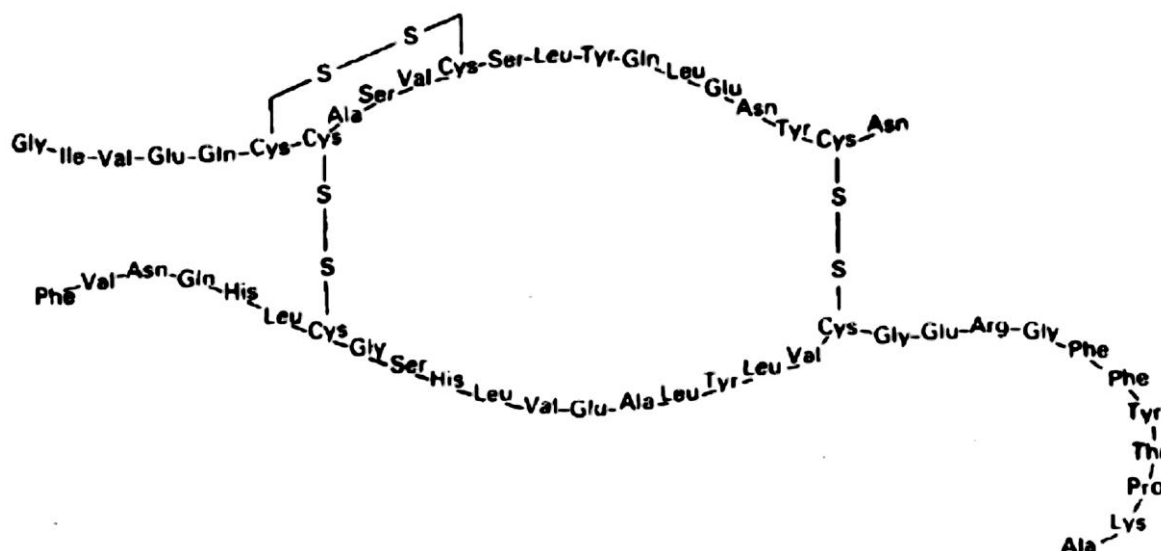


Рис. 63. Аминокислотная последовательность бычьего инсулина

* В настоящее время исследования природных разновидностей инсулина активно проводятся на кафедре медицинской физики Института физики КФУ. Группой учёных была установлена структура бычьего инсулина в растворе, а также обнаружено, что в водном растворе происходит димеризация бычьего инсулина (рис. 63 и 64). В будущем планируется получить ЯМР спектры свиного и человеческого инсулина с целью их сравнения, а также снять спектры в присутствии ионов металлов. Хотя три вида инсулинов (бычий, свиной, человеческий) и отличаются слабо друг от друга, эти отличия приводят к значительным изменениям их структуры, которые можно легко обнаружить по изменению спектров ЯМР. Поэтому, использование двумерных гетероядерных методик ядерного магнитного резонанса высокого разрешения является информативным методом для количественной оценки действия лекарств.

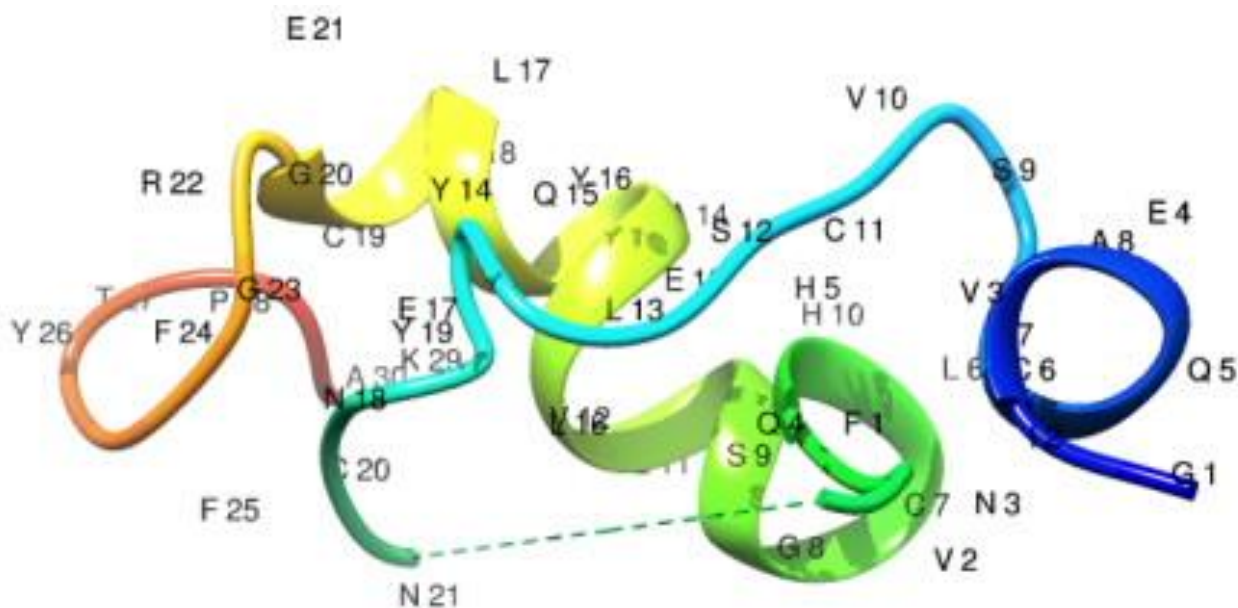


Рис. 64. Трёхмерная структура бычьего инсулина в водном растворе*

Сегодня используется биосинтетический (рекомбинантный) метод производства инсулина человека. Технология генно-инженерного производства инсулина предусматривает использование генома человека, обезьяны или кишечной палочки. Препараты инсулина человека по реализации составляют около 94 %, в то время как препараты животного происхождения всего 6 %. Использование инсулинов различного происхождения показало, что существенных клинических отличий между инсулином человека и высококачественным монокомпонентным свиным инсулином нет.

Сегодня в мире насчитывается более 200 коммерческих препаратов инсулина. Они отличаются клинико-фармакологическими характеристиками, продолжительностью действия, степенью очистки. Около 85% препаратов инсулина производится ведущими фармацев-

* Zgadzay, Yu.O. Structure investigation of bovine insulin by two dimensional NMR spectroscopy/ Yu.O. Zgadzay, S.V. Efimov, V.V. Klochkov // Abstracts of 13th international youth school–conference «Magnetic resonance and its applications». Saint Petersburg, 2016. P.155–157.

тическими компаниями мира: «Элай Лилли» (США), «Ново Нордиск» (Дания), «Санофи Авентис» (Франция).

Качество инсулина зависит от его вида и степени очистки, которая выражается в ppm (particles per million), а также от количества частичек примесей на 1 млн частичек инсулина. Современные технологии позволяют получить высокоочищенные монокомпонентные инсулины, в которых примесей мало. Согласно требованиям Европейской фармакопеи, ppm для монокомпонентных инсулинов должно быть менее 10. Кроме того, рН препаратов инсулина должен быть нейтральным.

В зависимости от длительности действия инсулин подразделяется на 4 группы (таблица 35).

Таблица 35

Характеристика основных препаратов инсулина

Препараты инсулина ультракороткого действия (начало действия 5-15 мин, максимум 40 мин, продолжительность 3-5 ч)		
Insulin Humalog (Insulin Lispro)	Human analog (recombinant)	Eli-Lilly, USA
Novorapid pentfill (Insulin aspart)	Human analog (recombinant)	Novo Nordik, Denmark
Insulin epidra (Insulin glulisin)	Human analog (recombinant)	Aventis
Препараты инсулина короткого действия (начало действия 30 мин, максимум 1-3 ч, продолжительность 6-8 ч)		
Actrapid HM pentifill	Human	Novo Nordik, Denmark
Regular Humulin	Human	Eli-Lilly, USA
Humodar R	Human	Indar, Ukrain
Farmasulin H	Human	Farmac, Ukrain

Препараты инсулина средней продолжительности действия (начало действия 1-1,5 ч, максимум 4-10 ч, продолжительность 18-20 ч)		
NPH Humulin	Human	Eli-Lilly, USA
Protaphan HM	Human	Novo Nordik, Denmark
Humodar B	Human	Indar, Ukrain
Farmasulin H – NP	Human	Farmac, Ukrain
Препараты инсулина длительного действия (начало действия 3-4 ч, максимум 8 ч, продолжительность 24-28 ч)		
Ultralente Humulin	Human	Eli-Lilly, USA
Ultratard HM	Human	Novo Nordik, Denmark
Insulin Lantus (glargine)	Human analog	Sanofi-Aventis
Levemir penfill (Detemir)	(recombinant)	Novo Nordik, Denmark
Смеси инсулинов (препараты двухфазного действия)		
Humulin 70/30; 50/50 (% NPH + % regular)	Human	Eli-Lilly, USA
Mixtard 30 HM	Human	Novo Nordik, Denmark
Humodar K-15; K-25; K-50	Human	Indar, Ukrain
Farmasulin H – 30/70	Human	Farmac, Ukrain
Wosulin 30/70	Human	Wochardt Ltd., India
Novomix 30 penfill (Insulin aspart)	Human analog	Novo Nordik, Denmark

Для назначения инсулина необходимо: определить показания к инсулинотерапии, выбрать необходимый препарат инсулина, определить режим инсулинотерапии и время инъекций, высчитать дозу, провести пробу на чувствительность, определить гликемический профиль, скорректировать дозу под контролем гликемии, оценить эффективность лечения.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ в клинической практике применяется единая концентрация инсулина U – 100 (100 ед /мл). Для этого необходимо применять соответствующий шприц, градуированный на данную концентрацию.

Показания к инсулинотерапии:

1. Сахарный диабет 1-го типа независимо от возраста.
2. Кетоацидоз и диабетическая кома независимо от типа сахарного диабета.
3. Сахарный диабет 2-го типа при неэффективности диетотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов.
4. Сахарный диабет 2-го типа при значительной потере массы тела любого происхождения, при воспалительных или инфекционных заболеваниях, беременности, родах, лактации.

Единственным противопоказанием для назначения инсулина является выраженная аллергия на инсулин.

Расчёт суточной потребности инсулина. Суточную потребность инсулина рассчитывают на 1 кг «идеальной» массы больного. Доза инсулина колеблется в пределах 0,3–0,8 ЕД/кг в сутки. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа доза инсулина составляет 0,5 ЕД/кг в сутки. При декомпенсации сахарного диабета у больных с тяжёлым течением заболевания и практически отсутствием эндогенной секреции инсулина потребность в нём составляет 0,7–0,8 ЕД/кг. При наличии устойчивой компенсации сахарного диабета потребность в инсулине снижается до 0,4–0,5 ЕД/кг. Общая суточная доза инсулина составляет 40–45 ЕД/кг.

В лечении сахарного диабета первостепенное значение имеет мониторинг метаболического состояния. Под идеальным контролем сахарного диабета понимают ежедневное, а у некоторых больных несколько раз в день, определение уровней глюкозы крови и соответствующая коррекция дозы инсулина. Больной диабетом должен это выполнять *самостоятельно* и адекватно оценивать. Самоконтроль – важнейшая часть лечения сахарного диабета. Экспресс-определение

глюкозы в крови проводится с помощью портативных, точных приборов-глюкометров.

Режимы инсулинотерапии. Заместительная инсулинотерапия у больных сахарным диабетом должна имитировать секрецию инсулина в физиологических условиях. Для этого необходимо использовать препараты инсулина различной продолжительности действия, увеличивать количество инъекций. Больной с помощью врача должен поддерживать равновесие между введённым инсулином и потребностью в нём, которая определяется питанием и физической активностью.

Сегодня используется два основных режима инсулинотерапии: традиционный (обычный) и интенсифицированный (интенсивный).

При традиционной инсулинотерапии отсутствует гибкая зависимость дозы инсулина от уровня глюкозы крови. Диета и физическая активность подгоняются под схему инсулинотерапии. При этой схеме инсулинотерапии используются пролонгированные препараты, которые уменьшают количество инъекций. В данном случае 2/3 суточной дозы назначается на утро перед завтраком и 1/3 вечером перед ужином.

Интенсифицированная инсулинотерапия имитирует физиологическую секрецию инсулина в течение суток. В основу метода положен «базис-болюсный» принцип, когда на ночь вводят базисную (базальную) дозу пролонгированного инсулина, около 40%, а болюсные дозы вводят в виде инсулинов короткого действия перед каждым приёмом пищи в зависимости от количества употребляемых углеводов. Такой режим позволяет поддерживать состояние компенсации сахарного диабета в течение длительного времени. Базисные инсулины средней продолжительности действия необходимо вводить 2 раза в день.

Для успешного проведения интенсивной инсулинотерапии больной должен быть обеспечен инсулином и средствами его введения, средствами самоконтроля. Он должен быть обучен и мотивирован к проведению интенсивной инсулинотерапии.

Основными показаниями для интенсивной инсулинотерапии являются: впервые выявленный сахарный диабет, состояние кетоза и кетоацидоза, больные с тяжёлым течением сахарного диабета, беременные, страдающие сахарным диабетом.

Интенсивная инсулинотерапия и снижение уровня глюкозы крови на 10 % уменьшает риск развития ретинопатии – на 56 %, нейропатии – на 41 %, нефропатии – на 31 %. При этом увеличивается риск развития тяжёлых гипогликемий в 3 раза!

Осложнения инсулинотерапии. Наиболее характерными осложнениями инсулинотерапии являются аллергические реакции, липодистрофия, инсулинорезистентность, синдром передозировки инсулина (синдром Сомоджи* – состояние хронической передозировки инсулина. Другим названием данного синдрома является постгипогликемическая гипергликемия или рикошетная гипергликемия), инсулиновые отёки, инсулиновая пресбиопия.

Перспективные методы инсулинотерапии. Одним из перспективных методов инсулинотерапии является ингаляционная система введения инсулина. С этой целью используется препарат в порошковой или жидкой аэрозольной форме.

Сухая порошковая смесь состоит из инсулина (60%), маннитола, глицина и цитрата натрия. Для дисперсии инсулинового порошка используется сжатый воздух. Поступление вдыхаемого жидкого аэрозоля инсулина в лёгкие обеспечивается ингаляционной системой AERX iDMS, которая обеспечивает дозирование инсулина как и при подкожных введениях и соответствует той же дозе. Ингаляционный инсулин вводится непосредственно перед приёмом пищи в соответствующих дозах.

Инсулиновый насос представляет собой небольшой прибор для непрерывного введения инсулина, который программируется в зависимости от приёма пищи, физических нагрузок, графика работы. В приборе отсутствует обратная связь, как в биостаторе. Инсулин по-

* М. Сомоджи – американский учёный, изучил феномен в 1959 г.

стует из резервуара насоса под кожу или в брюшную полость через катетер. Обычно используют инсулин короткого действия.

Лечение сахарного диабета требует активного участия больного по соблюдению рекомендаций врача по диетотерапии и физической активности для сохранения течения заболевания в состоянии компенсации. Больной должен находиться в состоянии полной социальной адаптации. Значительная роль в этих вопросах принадлежит обществу, органам здравоохранения, общественным организациям. От врача требуется грамотный, индивидуальный подход, чёткие рекомендации по диетотерапии, физической нагрузке и рациональной фармакотерапии. *В этом разделе использовались ссылки на [270].*

2.6.5.3. Лечение ИБС у больных сахарным диабетом

Для лечения ИБС у больных сахарным диабетом используют нитроглицерин и его пролонгированные формы, бета-адреноблокаторы и антиадренергические средства, антагонисты ионов кальция, нередко на фоне гепаринотерапии (по нашим данным, лучше низкомолекулярные формы). Из других препаратов применяют сосудорасширяющие, гиполипидемические (по-видимому, предпочтительнее правастатин и симвастатин), антиагрегантные средства.

При остром инфаркте миокарда, в особенности с присоединением кетоза (эффективнее даже только при подозрении на кетоз), рекомендуется 3–4-кратное введение инсулина с интервалами в 6–8 ч. При диабете симптомы инфаркта миокарда могут быть менее выражены вследствие диабетической нейропатии, и потому острая фаза ИМ может быть не замечена (не диагностирована), а следовательно, остаётся без внимания и риск внезапной смерти, аритмий. Более того, необходимость срочного применения тромболитической терапии при таком сочетании не всеми признаётся из-за возможности увеличения размеров ИМ. Относительно высокий уровень глюкозы, отмеченный при ИМ у больных сахарным диабетом, следует интерпретировать как острое нарушение метаболизма, вызванное изменением состоя-

ния сердечно-сосудистой системы. Здесь показано лечение инсулином, поскольку современные исследования подтверждают снижение смертности, если больные сахарным диабетом с инфарктом миокарда получают инсулинотерапию. Обычно назначают простой инсулин перед завтраком и обедом, а перед ужином – препарат пролонгированного действия. Проведение инсулинотерапии даёт возможность жёсткого контроля за метаболизмом. В случаях, когда приём пищи затруднён, рекомендуется внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы в течение 3–5 ч после инъекции инсулина. Учитывая возможность развития постинфарктного синдрома, целесообразно после ликвидации острых явлений дополнить лечение антигистаминными средствами [267]. Правильность проводимой лечебной тактики можно контролировать критериями оценки компенсации СД (таблица 36).

Таблица 36

Критерии оценки компенсации СД (Американская диабетическая ассоциация: <http://diabetilive.ru/articles/amerikanskaya-diabeticheskaya-associaciya-kriterii-kompensacii-saharnogo-diabeta/>)

Критерии оценки Характер компенсации	Уровень холестерина в крови, ммоль/л	Уровень триглицеридов в крови, ммоль/л	Индекс массы тела мужчины/женщины	Артериальное давление, мм р.ст.
Компенсированный сахарный диабет	5,2	Менее 1,7	Менее 25/ менее 24	Менее 140/90
Субкомпенсированный сахарный диабет	5,2-6,5	1,7-2,2	25/24 - 26	От 140/90 до 160/95
Декомпенсированный сахарный диабет	Более 6,5	Более 2,2	Более 27/ более 26	Более 160/95

Адекватный метаболический контроль у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 предупреждает развитие микрососудистых ос-

ложнений и может способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Больные сахарным диабетом типа 1 нуждаются в инсулинотерапии и диете. У больных сахарным диабетом типа 2 лечение начинают с немедикаментозных методов (диета, снижение избыточной массы тела и увеличение физической активности).

Если эти меры не приводят к необходимому снижению гипергликемии, добавляют сахароснижающие средства. Рекомендуемые цели лечения сахарного диабета типа 2 приведены в таблице 37. (<http://medi.ru/doc/a0280610.htm>).

Таблица 37

Цели лечения больных сахарным диабетом

		Цель
НbA1c(DCCT)	НbA1c(%)	≤ 6.1
Глюкоза плазмы	Натощак/препрандиальная	
	ммоль/л	≤ 6.0
	мг%	< 110
Гликемия при самостоятельном мониторинговании	Натощак/препрандиальная	
	ммоль/л	4.0–5.0
	мг%	70–90
	Постпрандиальная	
	ммоль/л	4.0–7.5
	мг%	70–135
АД	мм рт. ст.	< 130/80
Общий холестерин	ммоль/л (мг%)	< 4.5 (175)
ХолестеринЛПНП	ммоль/л	< 3.0

Целевые коррегируемые уровни ФР у больных сахарным диабетом представлены в таблице 38.

Целевые уровни факторов риска у больных сахарным диабетом

Фактор риска	Значение
<i>Уровень АД:</i>	
без протеинемии	< 130/85 мм рт. ст.
протеинурия >1 сут	< 125/75 мм рт. ст.
<i>Глюкоза крови:</i>	
натощак	5,1–6,5 ммоль/л
постпрандиальная (пиковая)	7,9–9,0 ммоль/л
HbA1c	6,2–7,5%
Общий холестерин	< 5,0 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	< 3,0 ммоль/л

И, наконец, общепринятые показатели (значения) СД 1 и 2 типов, «ответственные» за возникновение сосудистых осложнений, представлены в таблице 39.

Показатели СД (значения) и риск сосудистых осложнений

Показатель	Риск сосудистых осложнений		
	низкий	средний	высокий
Сахарный диабет типа 1 (инсулинозависимый)			
Глюкоза натощак, ммоль/л	< 5,5	5,5–6,0	> 6,0
Глюкоза после еды, ммоль/л	< 7,5	7,5–9,0	> 9,0
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c,%)	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
Сахарный диабет типа 2 (инсулиннезависимый)			
Глюкоза натощак, ммоль/л	< 6,0	6,0–7,0	> 7,0
Глюкоза после еды, ммоль/л	< 7,5	7,5–9,0	> 9,0
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c,%)	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
ЛПВП, ммоль/л	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
АД, мм рт. ст.	< 140/85	140/85–160/95	> 160/95
Индекс массы тела (ИМТ)	< 25	25–30	> 30

2.7. Избыточный вес/ожирение. Гиподинамия

Многими эпидемиологическими исследованиями показано, что избыточная масса тела, особенно ожирение (рис. 65), является фактором риска многих заболеваний и особенно повышает риск развития ИБС. Последняя (ИБС) прогностически напрямую связана с более опасным центральным (абдоминальным, когда жир откладывается на животе) ожирением (мужского типа – «яблоко»). Для определения степени избыточного веса/ожирения используют индекс массы тела по Кетле*:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела в кг}}{\text{рост в м}^2},$$

таким образом, ИМТ – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и, тем самым, косвенно оценить, является ли масса тела недостаточной, нормальной или избыточной (таблица 40).

Таблица 40

Классификация ожирения по индексу массы тела (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих болезней
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	>40	Чрезвычайно высокий

* Адольф Кетле, бельгийский математик, специалист по статистике, предложил способ расчёта ИМТ в 19 веке – в его честь индекс массы тела получил название «индекс Кетле».

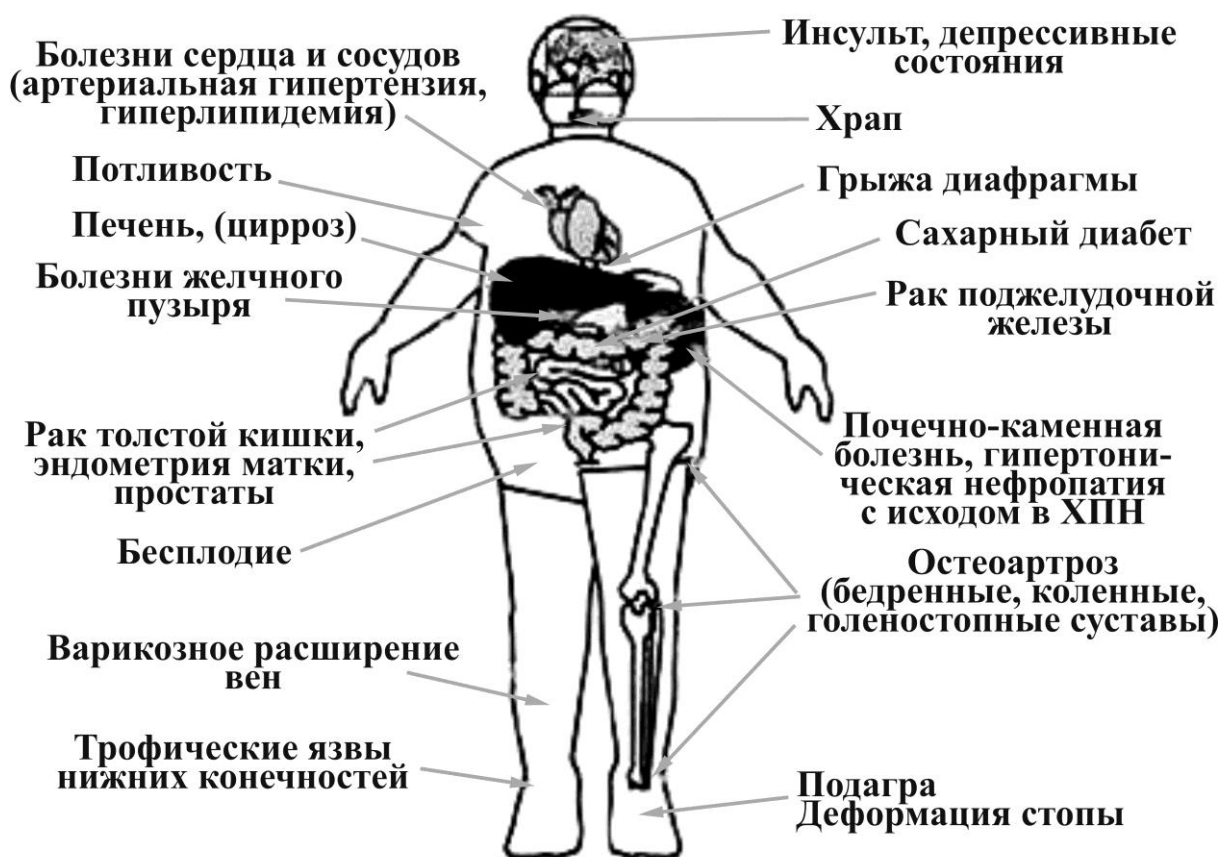


Рис. 65. Ожирение и факторы риска

ИМТ, варьирующий от 19,0 до 24,0 у женщин и от 20,0 до 25,0 у мужчин, связан с продолжительностью жизни. Индекс Кетле больше 29,0 отмечают у каждой пятой российской женщины и лишь у 11,8% мужчин. Как риск развития ИБС важен не сам показатель ИМТ. «Виновато» абдоминальное ожирение, которое определяется объёмом талии (ОТ) – линия измерения проходит между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости, к окружности бёдер (ОБ) – линия измерения проходит ниже больших бедренных бугров. Это соотношение (ОТ/ОБ) является достоверным показателем риска развития ИБС у лиц с отклонением от нормы: верхний тип ожирения (ОТ/ОБ) устанавливается, если этот показатель у женщин больше 0,83, а у мужчин больше 0,95. Вспомним и английскую поговорку: «Чем тоньше талия – тем дольше жизнь».

Абдоминальное ожирение определяется также измерением только объёма талии: диагноз ставится, когда у женщины он больше

88 см, а у мужчин превышает 102 см (существуют и более строгие нормативы).

2.1.7. Эпидемиология и связь ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и преждевременной смертностью, представляя собой независимый фактор развития риска, в частности, сердечной недостаточности: по данным американских учёных, при ожирении сердечная недостаточность наблюдается у 11 % мужчин и 14 % женщин. Более того, ожирение (как избыточный вес) само по себе приводит к комплексному и прогностически неблагоприятному поражению сердца. Так, если вероятность развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5 %, то у лиц с ожирением – 30 % (напомню, что ГЛЖ – ещё и независимый фактор риска сердечно-сосудистых катастроф). По данным Фремингемского исследования установлено наличие высокодостоверной связи между ИМТ и последующими полостными размерами и толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ): сердце – насос! Хорошо известно: объём циркулирующей крови и объём плазмы увеличиваются пропорционально увеличению массы тела, что приводит к увеличению нагрузки на сердце в виде изменения наполнения ЛЖ и ударного объёма, последующей дилатации и росту массы ЛЖ [среднее количество крови в организме человека составляет приблизительно 5,2 л (1/11–1/14 массы тела, или 6–8 %), большая часть которой находится во внутренних органах]. На рис. 66 представлено распределение крови в органах человека в норме.

Американские исследователи пришли к выводу, что лица с избыточным весом могут умирать в более молодом возрасте, чем было принято считать до сих пор. Самая низкая смертность отмечена среди лиц, вес которых был на 10% меньше среднего веса взрослых амери-

канцев. Смертность среди лиц со средним весом минимум на 5–10 % выше, чем среди людей с оптимальным весом.

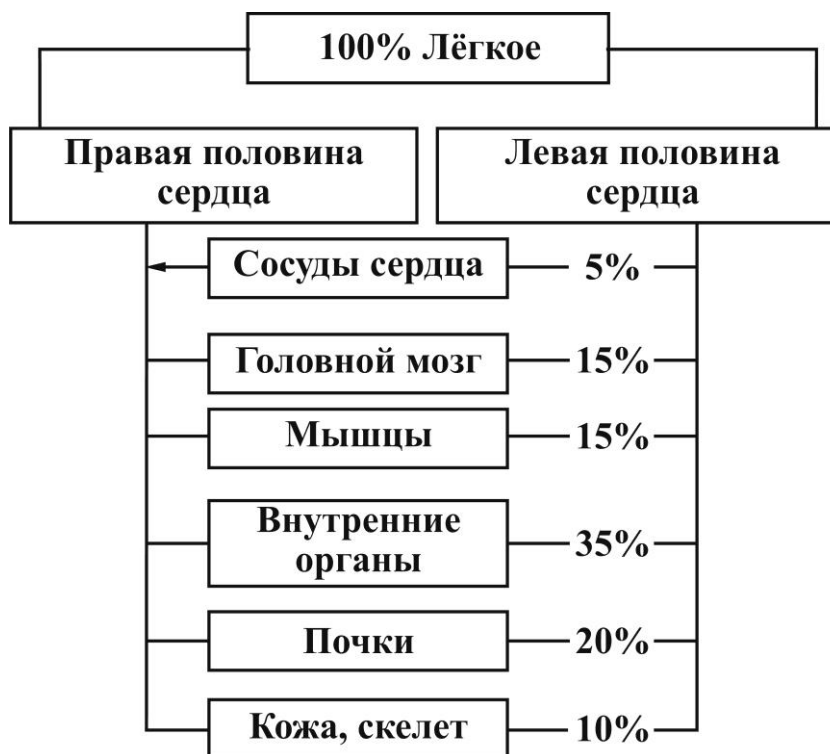


Рис. 66. Распределение крови в органах человека в норме

Естественно, сердце больных ожирением испытывает перегрузку объёмом. Увеличение ИМТ на каждый 1 кг/м^2 повышает риск развития сердечной недостаточности на 5 % у мужчин и на 7 % у женщин независимо от других факторов риска. *Считается, что нарастание сердечного выброса при ожирении физиологически связано с удовлетворением метаболических потребностей возросшей тканевой массы тела. Последующее развитие сердечно-сосудистых осложнений при ожирении объясняют истощением компенсаторных механизмов миокарда, обусловленных увеличением объёма циркулирующей крови (ОЦК), формирующейся пропорционально объёму сосудистой сети периферических тканей* (http://medic.social/kardiologiya_730/ojirenie-46671.html).

Существуют и другие мнения, утверждающие, что роль ожирения в развитии ССЗ чётко не установлена. Возможно, это связано с

тем, что часто в исследованиях используются разные критерии ожирения, поэтому сообщения о связи ССЗ и ожирения противоречивы. Но... ожирение – легко определяемый маркёр риска, с ним связаны/усиливаются развитие и прогрессирование таких состояний, как АГ, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром (МС). Ожирение в 2,5 раза увеличивает смертность от инсульта среди мужчин. Влияние на остальные показатели смертности, в том числе и у женщин, статистически оказалось незначимым [271]. Тем не менее, в настоящее время ожирение уже не вызывает сомнений как фактор риска ИБС: среди полных людей после 45 лет смертность при этом заболевании в 1,5 раза выше, чем среди людей с нормальным весом (ещё в 1967 г. было обнаружено Фремингемское исследование, показавшее, «что ожирение способствует развитию коронарной болезни у мужчин независимо от уровня АД и холестерина в крови» – цит. с.46 из [272]).

По данным ВОЗ, до 60 лет доживают 60% тучных людей, до 70 лет – лишь 30 %, до 80 лет – всего 10 %. В России доля полных людей увеличивается примерно на 1 % в год. *Сегодня, по данным Роспотребнадзора (июнь 2017 г.), на 100.000 россиян приходится 285 больных с ожирением. По сравнению с 2011 г. заболеваемость среди взрослого населения в возрасте от 18 лет возросла в 2,3 раза. Особенно высокий рост заболеваемости фиксируется в Ненецком АО, Алтайском крае и Пензенской области. В ведомстве отмечают, что такая ситуация сложилась из-за неправильного питания, переедания, повышенного употребления сахара и хлеба при недостатке в рационе овощей и молочной продукции.*

Избыточная масса тела плюс курение увеличивают риск возникновения ИБС в 11–17 раз. *Эти цифры должны привлечь внимание врачей, ибо даже больные ИБС без особых затрат, лишь потребляя пищу с малым содержанием ХС (следить за весом) и отказавшись от курения, могут улучшить прогноз своей жизни.*

Для снижения массы тела первостепенное значение имеет диета с низким содержанием калорий и жиров (рис. 67) и повышение физи-

ческой активности. Желательно добиваться постепенного снижения массы тела.

Пирамида Вашего здорового питания!

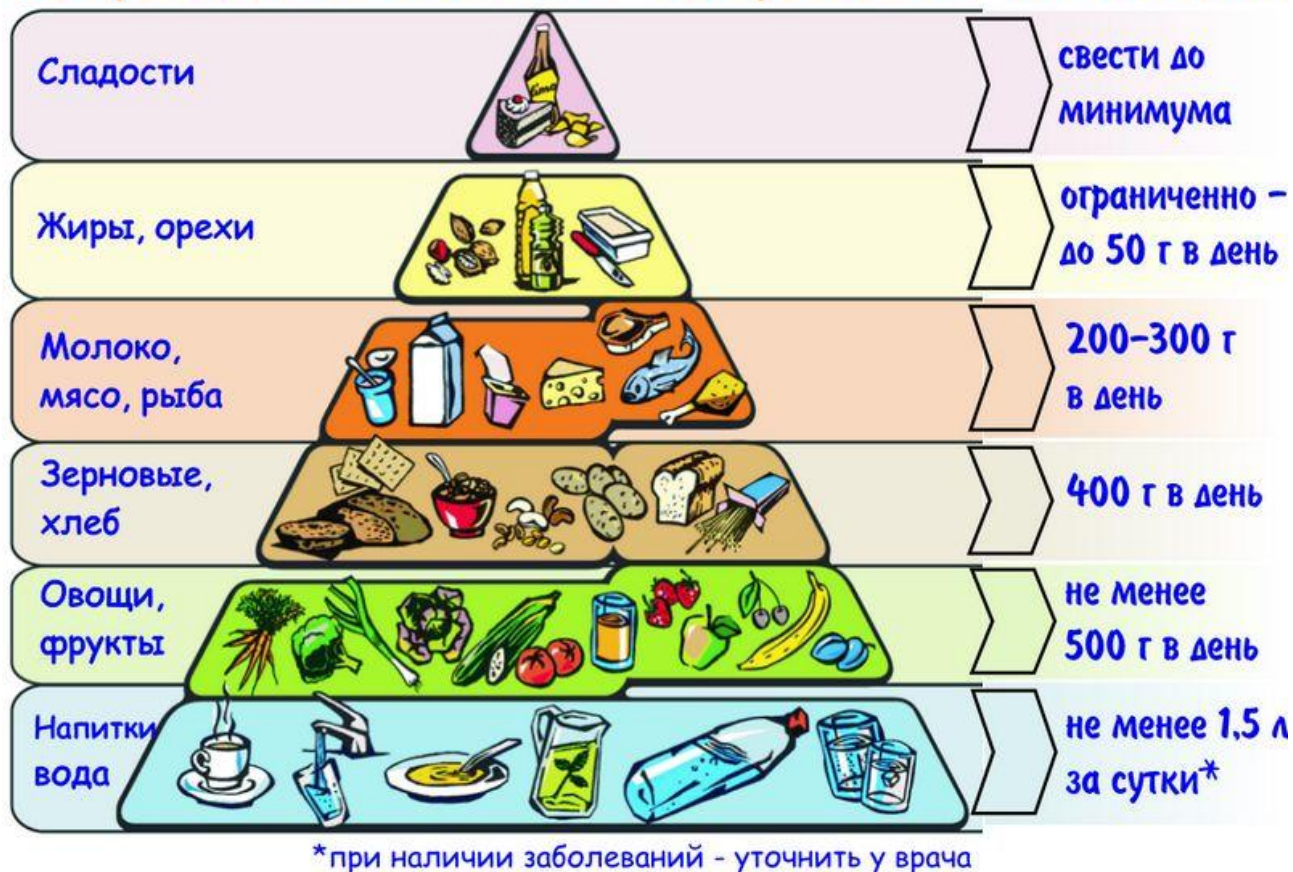


Рис.67 Рекомендация ВОЗ по правильному питанию здоровому человеку

У здоровых людей избыток поступающей энергии депонируется в виде жиров в жировой ткани. Накопление лишних 10 кг может быть следствием потребления избыточных 150 ккал в течение 18 мес. Чтобы потерять 10 кг жира, человек должен в течение 42 нед потреблять не более 2400 ккал/сут или в течение 21 нед – не более 2100 ккал/сут. Умеренная диета снижает общее количество калорий на 1000 в сутки. Важна пропорция основных компонентов пищи: белков – около 10 %, углеводов (преимущественно полисахариды) – 60 %, жиров – 30 % (из них насыщенных жирных кислот – 10 %, мононасыщенных –

10 %, полиненасыщенных – 10 %). Клетчатки рекомендуется до 35 г/сут. Холестерина при строгой диете – не более 300 мг/сут .

2.7.1.1. Семь «золотых» правил диеты в борьбе с нарушениями обмена липопротеинов

Европейская ассоциация экспертов сформулировала 7 «золотых» правил диеты, соблюдение которых необходимо для устранения нарушения обмена липопротеинов:

- 1) уменьшить на 10 % общее потребление жиров;
- 2) резко уменьшить потребление насыщенных жирных кислот (животные жиры, масло, сливки, сыр, яйца, мясо – *даже в отварном мясе сохраняется до 40 % жира, прим. автора*);
- 3) увеличить потребление продуктов, обогащённых полиненасыщенными жирными кислотами;
- 4) увеличить потребление клетчатки и сложных углеводов (овощи, фрукты, крупы);
- 5) заменить в домашнем приготовлении пищи масло, маргарин растительными маслами;
- 6) резко уменьшить потребление продуктов, богатых холестерином;
- 7) резко снизить количество поваренной соли в принимаемой пище (*считаю, что к этой рекомендации следует относиться весьма серьёзно, ибо малосведующие в этом вопросе люди утверждают, что учёные ошибаются, и соль нужно потреблять столько, сколько хочешь. Нет и ещё раз нет! В сутки не следует потреблять более 5 г соли!*).

Согласно этим рекомендациям, примерно половина взрослого населения нашей страны должна быть проинформирована о необходимости соблюдать диету, как о первом важнейшем условии борьбы с преждевременным атеросклерозом.

2.7.1.2. Двигательная активность

Холестерин не является единственной причиной развития ИБС (выше была ссылка на большого американского учёного – кардиолога Ю. Браунвальда). Среди отмеченных факторов риска развития ИБС холестерин, по результатам исследовательского центра из Атланты (США, 1990), занимает второе место (31 %). На первом – малоподвижный, сидячий образ жизни (58 %). Сидячим образом жизни считается такой, когда человек активно двигается меньше 3 раз в неделю и менее 20 мин в день. Ещё римский учёный Корнелий Уэльс, живший в I веке нашей эры, советовал как можно чаще заниматься физическими упражнениями, так как праздность расслабляет тело. У людей с низкой физической активностью ИБС развивается в 1,5–2,4 (в среднем в 1,9) раза чаще, чем у людей, ведущих физически активный образ жизни. Физические упражнения снижают количество ЛПОНП и ЛПНП и увеличивают антиатерогенные ЛПВП. Улучшая кровообращение, движение усиливает сердечную мышцу, способствует снижению АД. Также было отмечено, что физические упражнения устраняют и такой фактор риска ИБС, как ожирение.

2.7.1.2.1. Объём двигательной активности

Двигательная активность необходима. Недостаток двигательной активности / гиподинамия также способствует клиническому проявлению ИБС. Гиподинамия (часто комбинируется с высоким уровнем фибриногена в крови) постепенно снижает интенсивность метаболических процессов в организме и способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, АГ, инсулинрезистентности и СД 2-го типа. Гиподинамия (малоподвижный образ жизни) стала «нормой» по мере развития высоких технологий. Очень многие наши современники проводят большую часть дня перед компьютером, а свободные часы – на диване перед телевизором. Именно такие люди, несомненно, попадают в группу риска по заболеваемости атеросклерозом. Сегодня

полагают, что для укрепления сердечной мышцы необходимо ежедневно проходить не менее 5–6 км. Современный человек двигается значительно меньше, чем его предки. Это обусловлено в первую очередь достижениями научно-технического прогресса (НТП): лифты, машины, общественный транспорт и т.д. Особенно актуальна проблема недостаточной двигательной активности у работников умственного труда. В то же время существует предел нагрузок, при достижении которого дополнительная работа не только бесполезна, но и вредна. При постоянном «переборе» нагрузки возникает состояние избыточной тренированности, которое может проявляться в следующем:

- нарушается сон,
- в мышцах появляются болезненные ощущения,
- повышается частота сердечных сокращений (ЧСС),
- усиливается эмоциональная неустойчивость,
- ухудшается аппетит и снижается масса тела,
- периодически появляются приступы тошноты,
- увеличивается вероятность возникновения простудных заболеваний,
- повышается артериальное давление.

Кроме этого, чрезмерные нагрузки приводят к изнашиванию функциональных систем, которые непосредственно задействованы в обеспечении работы. При этом возникает отрицательная перекрёстная адаптация – нарушение адаптационных возможностей и систем, непосредственно не связанных с данным видом нагрузки (снижение иммунитета, нарушение перистальтики кишечника и т.д.).

При выборе программы физической активности необходимо учитывать вид физических упражнений, частоту занятий, продолжительность, интенсивность. Наиболее подходят физические упражнения, предполагающие регулярные ритмические сокращения больших групп мышц: быстрая ходьба, езда на велосипеде, плавание, ходьба на лыжах. Заниматься физическими упражнениями следует 4–5 раз в

неделю, продолжительность занятий должна составлять 30–40 мин, включая период разминки и «остывания». Интенсивность физических упражнений можно рассчитать на основании максимальной частоты сердечных сокращений (220 минус возраст в годах). Для людей без симптомов ИБС, ведущих сидячий образ жизни, рекомендуется выбирать такую интенсивность физических упражнений, при которой частота сердечных сокращений составляет 60–75 % от максимальной. Рекомендации для больных ИБС должны основываться на данных клинического обследования и результатах пробы с физической нагрузкой. 26 апреля 2016, в 13:38 [«АН-онлайн»] появилось сообщение, что люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут снизить риск смерти с помощью наращивания мышечной массы. При этом, как выяснили учёные из Медицинской школы Калифорнийского университета, положительный эффект наступит даже в том случае, если пациенту не удастся согнать жир (<http://rg.ru/2016/04/27/narashchivanie-myshechnoj-massy-prodlevaet-zhizn.html>). Интересны данные Национального исследования здоровья и питания за 1999–2004 годы, касающиеся почти 6,5 тысячи человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всех пациентов разделили на четыре группы в зависимости от композиции тела: мало мышц/мало жира, мало мышц/много жира, много мышц/много жира, много мышц/мало жира. Как оказалось, самый низкий риск наступления смерти был у представителей последней группы, сообщает Science Daily. Так как люди с более высоким уровнем мышечной массы имеют и более высокий индекс массы тела (ИМТ), полученные результаты могут объяснить «парадокс ожирения», согласно которому у пациентов с большим ИМТ уровни смертности ниже. Результаты исследования также подчеркивают важность поддержания мышечной массы в противовес распространённому мнению, что для улучшения здоровья нужно в первую очередь сжигать жир. Поэтому учёные советуют больным как можно чаще посещать тренажёрный зал и наращивать мышечную массу. Естественно, делать это надо под присмотром опытного тренера и проконсультировавшись с врачом.

<http://informvest.net/other/uchenye-myshechnaya-massa-snizhaet-risk-smertnosti-ot-zabolevanij-serdca.html>.

2.7.1.2.2. Критерии оптимальности уровня нагрузки и тренировочного режима

Важно найти оптимальный уровень нагрузок, который при данном состоянии организма будет давать максимальный тренирующий эффект. Для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы рекомендуются пробы с физической нагрузкой: тредмил-тест, велоэргометрия, но наиболее простым и, главное, доступным является тест с 6-минутной ходьбой. Методика более чем простая. Необходимо определить ту дистанцию, которую пациент способен пройти за шесть минут. Засекается время (секундомер) и пациент идёт по заранее размеченной дорожке (или коридору). Тест позволяет определить функциональный класс сердечной недостаточности. Ходьба осуществляется в темпе, на который способен пациент, при этом нагрузка не должна вызывать болезненных ощущений. Если во время нагрузки (тестирования) возникла необходимость остановиться – пациент должен это сделать, но секундомер работает (6 минут!) и пауза включается в общее время ходьбы. Больные, страдающие стенокардией, должны иметь при себе нитроглицерин. На основании показателя пройденной дистанции делается вывод о функциональном классе (ФК) сердечной недостаточности. Первому ФК соответствуют 426-455 метров. Расстояние от 301 до 425 метров свидетельствует о втором ФК, 150-300 метров обозначает третий ФК. Для тех больных, которые смогли пройти менее 150 метров, делают вывод о четвёртом ФК сердечной недостаточности. Нужно иметь в виду, что показатель функционального класса не является неизменным. Он может улучшаться под влиянием успешно подобранной терапии. Или, наоборот, ухудшаться в связи с декомпенсацией заболевания.

Проблема сохранения и укрепления здоровья приобретает большую актуальность. В различных учебниках и журналах о здоро-

вые часто приводятся средние объёмы нагрузок, а также тренировочные программы, которые надо выполнять, чтобы оставаться здоровым и сильным (базисная основа качества здоровья человека в будущем закладывается в детском возрасте). Для примера приведены сведения (А.М. Алексеев, 1988; Д.И. Дьяков, 1991), где указывается необходимый объём оптимальной физической/двигательной активности (часов в неделю) в зависимости от возраста:

- дошкольники 21–28 часов,
- школьники 21–24 (по оценке экспертов до 80 % школьников ведут малоподвижный образ жизни, неохотно посещают спортивные секции. Уроки физкультуры всё ещё далеки от современных методик),
- студенты 10–14,
- взрослые, работники физического труда 7–10,
- взрослые, работники умственного труда свыше 10,
- индивидуально, люди старшего возраста 14–21.

Однако к использованию приведённых усреднённых цифр надо относиться с осторожностью. Очевидно, что оптимальный объём нагрузки зависит не только от возраста, но и от индивидуального уровня тренированности, здоровья и текущего психоэмоционального состояния.

Критериями оптимальности уровня нагрузки и тренировочного режима можно выбрать следующие:

- появление «мышечной радости» после тренировок и его сохранение между тренировками (особое приподнятое эмоциональное состояние, состояние бодрости),
- отсутствие мышечных, суставных, сухожильных болей после тренировок и между ними,
- улучшение работоспособности,
- увеличение эмоциональной устойчивости,
- улучшение памяти и внимания,
- отсутствие проблем со сном,

- улучшение аппетита,
- улучшение пищеварения,
- улучшение выносливости,
- увеличение силы,
- отсутствие увеличения и значительного снижения ЧСС и артериального давления в покое.

О том, какая же тренировочная нагрузка для конкретного человека является необходимой (достаточной, но не избыточной), вы сможете найти в других статьях сайта http://yoga-club.com.ua/practice/o_neobhodimosti_dvig_162.html.

Авиценна, самый значительный представитель средневековой арабской (персидской) медицины, завещал: «С гимнастикой дружи, всегда весёлым будь и проживёшь сто лет, а может быть и боле...».

Что же следует из приведённого текста?

- Двигательная активность напрямую влияет на состояние всех систем организма и продлевает жизнь.
- Для поддержания здоровья необходим оптимальный уровень двигательной активности.
- В процессе тренировок нужно ориентироваться на самочувствие и измерения некоторых объективных показателей (ЧСС, АД) состояния организма.

2.7.1.2.3. Влияние двигательной активности на организм

Значение физической нагрузки известно с древности. Именно поэтому в различных областях земного шара появлялись и развивались системы физического совершенствования.

Особую роль играет двигательная активность как фактор функциональной индукции процессов синтеза биохимических соединений и восстановления клеточных структур, причём восстановления избыточного (накопление «свободной энергии» в соответствии с энерге-

тическим правилом скелетных мышц негэнтропийной теории индивидуального развития И.А. Аршавского, 1982).

Различными исследованиями подтверждается позитивное воздействие занятий физкультурно-оздоровительной деятельностью на организм: нормализуется иммунитет, уменьшается риск заболеть простудными, инфекционными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличивается продолжительность жизни, продуктивность работы, улучшается самочувствие.

При систематической физической нагрузке средней интенсивности (65-75% от максимальной, при ЧСС 140-160) происходит тренировка систем, участвующих в работе, а также опорно-двигательного аппарата. При этом имеет место не только специфический эффект (улучшается работа активно участвующих систем), но и неспецифический (улучшение здоровья в целом: уменьшается частота возникновения болезней, ускоряется выздоровление).

Улучшается работа нервной системы. Поддерживается оптимальный тонус центральной нервной системы (ЦНС), улучшается координация движений, улучшается регуляция внутренних органов. В психической сфере происходит снижение тревожности, эмоционального напряжения, нормализация психоэмоциональной сферы, снижение агрессивности, повышение самооценки и уверенности в себе.

Улучшается работа сердечно-сосудистой системы. Увеличивается объём сердца, систолический объём крови, сердечный выброс в состоянии покоя и при нагрузке, уменьшается ЧСС в покое, поддерживается адекватный тонус сосудов, улучшается снабжение миокарда кровью, облегчается венозный возврат (за счёт более эффективного использования «мышечного» и «дыхательного» насосов), увеличивается количество рабочих капилляров, что способствует усилению питания и восстановлению мышц.

Регулярные занятия физкультурой положительно влияют на уровни холестерина (ХС), плохих липидов (ЛПНП) и усвоение кислорода коронарными артериями и сердцем; снижают чувствительность миокарда к катехоламинам (уменьшая риск желудочковых на-

рушений ритма), вес и уровень АД; предотвращают ожирение, инсулинорезистентность (улучшают толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину) и риск развития ИБС.

В дыхательной системе происходят следующие изменения: увеличивается глубина дыхания, может уменьшиться его частота, улучшается кровоснабжение лёгких, интенсифицируются в них газообменные процессы, увеличивается дыхательный объём.

В опорно-двигательном аппарате: увеличиваются объём, сила и выносливость мышц, усиливаются их сократительные способности, увеличиваются окислительные возможности, а также возможности к восстановлению, улучшается работа проприорецепторов, улучшается осанка.

Выводы:

- двигательная активность напрямую влияет на состояние всех систем организма;
- для поддержания здоровья необходим оптимальный уровень двигательной активности;
- в процессе тренировок нужно ориентироваться на самочувствие и измерения некоторых объективных показателей состояния организма.

Высокоинтенсивные нагрузки могут вызвать повреждение структур сердца и мышц. Продолжительные изнуряющие статические нагрузки приводят к снижению выносливости, а динамические – к повышенному утомлению. Значительная гипертрофия мышц может приводить к ухудшению обеспечения их работы.

2.8. Алкоголь и ИБС

Очень трудный раздел для освещения в научной литературе. В мои далёкие студенческие годы «гуляла» песня «... непьющие студенты редки, они повымерли давно». Сегодня уже 21 век, и наша страна сохраняет лидирующие позиции по потреблению алкоголя: на возраст свыше 15 лет потребляется 15 литров алкоголя в год, впереди всех Краснодар, Нижний Новгород и Владивосток (данные телеканала ОРТ, 2 сентября 2016 г.). Правда, есть и подвижки: по данным Минздрава, в 2016 г. средний россиянин выпил на 200 граммов абсолютного алкоголя меньше, чем в 2015 г., а ВОЗ в мае 2017 г. засвидетельствовала, что в РФ потребление алкоголя уменьшилось на 3,5 л на человека в год. Здесь замечу, что потребление алкоголя более 9 литров в год на человека приводит к деградации общества. Бесспорно: существует U – образная зависимость между употреблением алкоголя и смертностью от ИБС, и показано, что у непьющих и много пьющих риск выше, чем у пьющих умеренно (до 70 мл водки или 250 мл сухого вина или 750 мл пива в день) (рис. 68).

АЛКОГОЛЬ ИЛИ СМЕРТЬ



1 стандартная порция алкоголя - это:

45 мл крепких, 40-градусных напитков

150 мл сухого вина

350 мл пива

Относительный риск общей смертности

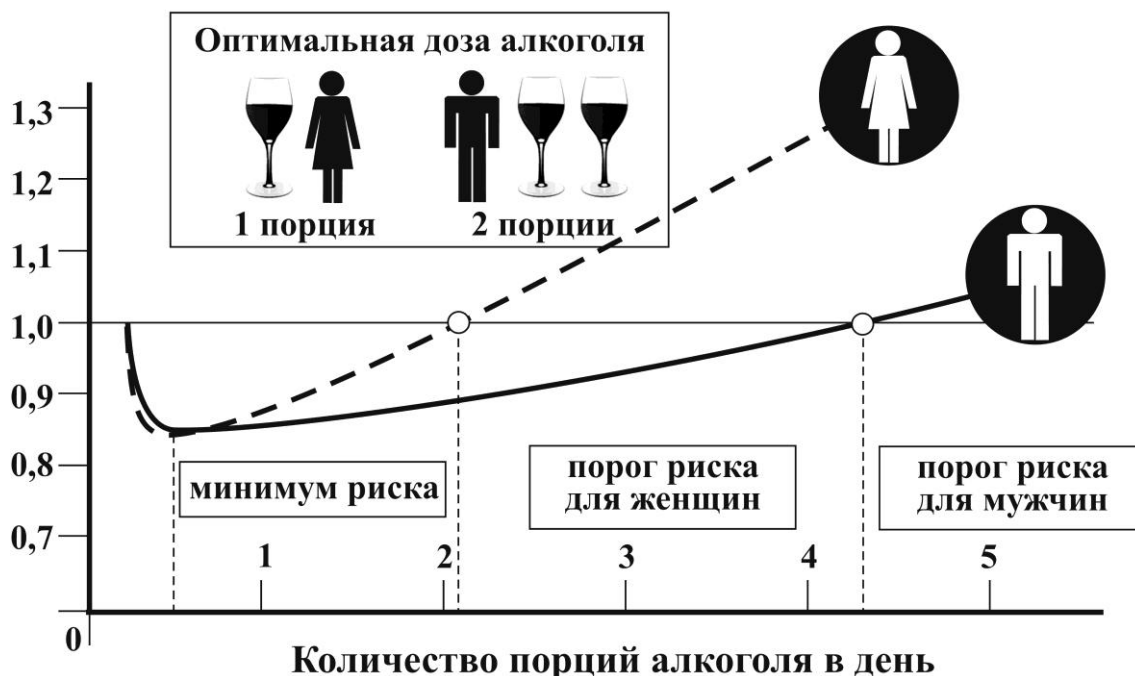


Рис. 68. Риск общей смертности для мужчин и женщин в зависимости от количества потребления алкоголя

Значит, существует некая стандартная доза. Стандартная доза (International Center for Alcohol Policies – ICAP. The ICAP Blue Book, Module 20:Standard Drinks. Page 6. Anderson et.al.2005. Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. Page19) – это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта [для расчёта стандартных доз используется следующая формула: объём тары (литры) x объёмный % этилового спирта (мл/100мл) x 0,789 = количество стандартных доз]. Определены уровни риска для здоровья при потреблении алкоголя (NHS 2007, www.dh.gov.uk/publications): для мужчин не более 3–4 доз в день или не более 21 дозы в неделю; для женщин не более 2–3 доз в день или

не более 14 доз в неделю (таблица 41) и соответствия стандартных доз алкоголя основным видам алкогольных напитков (таблица 42).

Таблица 41

Уровни риска употребления алкоголя согласно ВОЗ

Уровень риска	Количество потребляемого алкоголя		Вредные последствия
	мужчины	женщины	
Низкий	3 порции* в день, не более 21 порции в неделю (распределение по всей неделе, минимум 2 трезвых дня)	2 порции в день и 14 порций в неделю (распределение по всей неделе, минимум 2 трезвых дня)	Минимальные**
Средний	3-7 порций в день и 22-49 порций в неделю для мужчин	2-5 порций в день и 15-35 порций в неделю	Повышенный риск возникновения соматических проблем (гипертензия, проблемы с печенью)
Высокий	7 и более порций в день или более 50 порций в неделю	Более 5 порций в день или более 35 порций в неделю	Проблемы в физическом и психическом благополучии, а также социальные проблемы.

Примечания:

* Одна порция алкоголя – 8 г (10 мл) этилового спирта [около 200 мл пива (5 % спирта), 85 мл вина (12 % спирта), или 25 мл (40 % спирта) крепких напитков].

** Алкоголь категорически запрещён детям, беременным женщинам, людям с соответствующими психическими и соматическими заболеваниями

Соответствие стандартных доз алкоголя основным видам
алкогольных напитков

Дозы алкоголя	Водка/ коньяк/ виски (мл) 40 % об.	Креплёное вино (мл) 18–20 % об.	Сухое вино (мл) 11–13 % об.	Пиво 5 % об.
14 доз в неде- лю соответст- вуют	≈ 450 мл	≈ 900 мл	≈ 1400 мл	≈ 3500 мл
21 доза в неде- лю соответст- вует	≈ 670 мл	≈ 1400 мл	≈ 2050 мл	≈ 5330 мл

2.8.1. Употребление алкоголя

Этиловый спирт относится к сильнодействующим наркотикам. В ГОСТе за 1972 г. (ГОСТ 18300-72) в п.5.1 так прямо и говорилось: «Этиловый спирт – легковоспламеняющаяся, бесцветная жидкость с характерным запахом, относится к сильнодействующим наркотикам, вызывающим сначала возбуждение, а затем паралич нервной системы». К сожалению, в последующие годы (1982, 1993, 2000) ГОСТы сопровождались сокращением текста, урезая первоначальное определение – в последней редакции ГОСТа за 2000 г. (ГОСТ Р 51652-2000, п.5.2) эта фраза сократилась до: «Этиловый спирт - бесцветная легковоспламеняющаяся жидкость». По мнению автора приведённой выдержки из его книги (Б.В. Родионов История русской водки от полугара до наших дней. / М.: Эксмо, 2011. – 336 с.: илл.), сокращения сделаны преднамеренно, но как бы то ни было, вполне логично предположить, что русский народ уже более 100 лет сидит на «алкогольном героине» (крепость напитка в 40° была определена

ещё в 1867 г.). Потребление алкоголя в нашей стране представлено на рис. 69.



Рис. 69. Потребление алкоголя в СССР и России на душу населения (<http://worldcrisis.ru/crisis/353144>)

Хотя умеренные дозы алкоголя, возможно (отмечалось), и снижают риск развития ИБС (рис. 70), другие эффекты алкоголя (повышение АД, риск развития мозгового инсульта и внезапной смерти, влияние на психосоциальный статус, внутренние органы, прежде всего печень) не позволяют рекомендовать алкоголь для профилактики ИБС (есть и иные мнения).



Рис. 70. Учёные: два бокала вина в день помогают сжигать жир (врачи могут пребывать в нерешительности, что выбрать из противоречивых рекомендаций, они могут сомневаться в ценности ряда тестов, и у них может быть недостаточно знаний)

«Мы участвовали в российском исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭССЕ-РФ)), которое проводили в 12 регионах России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам, – рассказывает профессор Оксана Драпкина, ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ. – Выяснилось, что 73,2 % населения РФ употребляет алкоголь (72,1 % мужчины и 74,1 % женщины) преимущественно в умеренных количествах. Среди мужчин распространённость избыточного потребления алкоголя – 6,3 %, среди женщин – 2,2 %. При этом в трёх регионах свыше 11 % злоупотребляют алкоголем». Алкогольные пристрастия у разных полов разные. Оказалось, что если среди мужчин крепкий алкоголь предпочитают 67,8 %, то среди женщин таких лишь 36,8 %. 32,2 % мужчин любят сухое вино, а среди женщин таких любительниц 56,9 %. К пиву склонность питают 52,7 % мужчин и 33 % женщин.

Однако что бы ни пили женщины, алкоголь оказывает на них более разрушительное действие. Тому, что женщины пьянеют быстрее, чем мужчины, есть вполне физиологические объяснения. Ферменты, которые расщепляют и утилизируют алкоголь в печени, у дам менее активны, поэтому алкоголь дольше задерживается у них в крови. К тому же у женщин меньше вес, плюс в женском организме от природы меньше воды – а алкоголь локализуется преимущественно в жидкости. В итоге концентрация алкоголя в крови женщин нарастает быстрее. Отсюда, если мужчина и женщина даже с одинаковой массой тела выпьют одинаковое количество спиртного, концентрация алкоголя в крови у женщины будет гораздо выше. «Повреждающее действие алкоголя у женщин гораздо больше, чем у мужчин. Для разрушения печени спиртного ей требуется гораздо меньше», – уточняет О. Драккина.

Именно поэтому опасная суточная доза алкоголя у женщины – 20 граммов чистого этанола против 30 мужских граммов. При этом всасываемость спиртного в крови резко повышается во время предменструального синдрома – в такие дни женщины пьянеют ещё быстрее. Зато абстинентный синдром у представительниц слабого пола проходит мягче, а белая горячка и вовсе наблюдается редко. С одной стороны, это хорошо, но с другой – женщины максимально долго не обращаются за профессиональной помощью к наркологу.

Алкоголь наносит женщине гораздо больший вред, чем мужчинам. У них чаще развивается мерцательная аритмия, выше риск развития когнитивных расстройств и депрессий. Кроме того, злоупотребление алкоголем повышает риск развития рака груди, а ещё влияет на репродуктивную функцию. Однако больше всего алкоголь вредит, конечно, печени. На фоне постоянных возлияний сначала развивается стеатоз (накопление жира в печени), потом – алкогольный гепатит (из-за избыточного жира работа органа нарушается), а там и до цирроза рукой подать. Заподозрить нелады с печенью можно по состоянию кожи: землистому цвету лица, псориазу, экземе или дерматиту, сыпи, морщинам и обвислости, тёмным кругам

под глазами, пигментным пятнам, сосудистым звездочкам... В любом случае, даже если женщина употребляет понемножку и периодически, ей не мешает проверить состояние печени. Кроме того, врачи советуют выпивающим женщинам регулярно посещать кардиолога. Ведь в последнее время всё чаще пьющим людям ставят «модный» диагноз – «праздничное сердце», он же – «синдром менеджера».

У женского алкоголизма есть и другие особенности. Например, если с такой болезнью сталкивается мужчина, у него почти всегда находится женское плечо, на которое он может опереться. Если же в беду попадает представительница слабого пола, нянчиться с такой женщиной согласится редкий мужчина. Среднестатистически продолжительность жизни женщин-алкоголиков на 10 %, а мужчин-алкоголиков на 15 % меньше, чем у непьющих. Но это только внешние признаки вреда от алкоголя.

2.8.1.1. Вредные вещества, содержащиеся в алкоголе

Алкогольные напитки содержат в своём составе некоторое количество этилового спирта (C_2H_5OH). В небольших количествах для взрослого человека это органическое вещество неопасно. Но нет такого алкоголя, в котором бы не присутствовали различные добавки. Вкусовые и ароматические модификаторы добавляют туда специально. А в плохо очищенных напитках в небольшом количестве остаются ядовитые вещества, которые наносят серьёзный вред. Сюда относятся:

- сивушные масла;
- тяжёлые изоалкиловые спирты;
- метиловый спирт;
- уксусный и муравьиный альдегиды;
- ацетали;
- кетоны;

- фенол и представители других классов органических соединений.

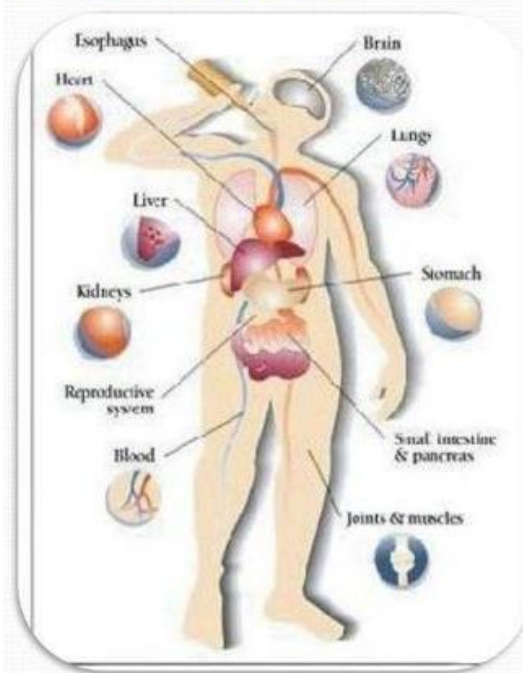
В зрелых красных винах часто обнаруживаются сульфиты, которые могут стать причиной алкогольного отравления и тяжёлого похмельного синдрома. **Безвредного спиртного, так же как и безопасных доз, просто не существует**, все алкогольные напитки несут общий вред, а каждый в отдельности может причинить организму человека специфический урон – *запой разрушают печень, расслабляют мозг и вызывают внезапную смерть* (Авиценна). Никто не может предсказать реакцию организма со 100 % вероятностью даже на небольшое количество низкоалкогольного напитка. О вреде алкоголя в непредсказуемо малых количествах много интересного могут рассказать хирурги, гастроэнтерологи и даже патологоанатомы, почерпнувшие эти сведения из своей врачебной практики (<http://globuslife.ru/zdorovie/vred-alkogolya.html>).

«Спирт так же консервирует душу и ум пьяницы, как он консервирует анатомические препараты» – писал Л.Н. Толстой.

На рис.71 можно проследить этапы влияния алкоголя на организм человека.

Влияние алкоголя на организм

человека



Человек быстро чувствует действие спиртного. Уже через 10-15мин. алкоголь попадает из желудка в кровеносную систему и начинает циркулировать по всему организму, достигая клеток головного мозга, который контролирует работу всех органов. В печени происходит обезвреживание ядовитых веществ, поступающих в кровь.

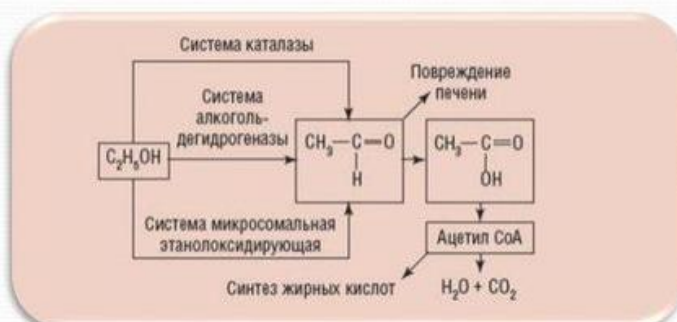


Рис. 71. Влияние алкоголя на организм человека

2.8.1.2. Надежда на трезвый образ жизни

Но есть ли надежда на трезвый образ жизни? К большому удовлетворению не всё так уж и плохо. Вот факты: 2/3 населения Земли не употребляют ни табачную, ни алкогольную заразу; 41 государство мира сегодня живёт в «сухом законе»; 80 государств живут в законе трезвости, когда на пьющего человека все смотрят как на ненормального.

На Земле насчитывается на сегодня до 700 крупных трезвых народов. Если посмотреть на карту мира, то вся срединная часть Земли от Севера Африки (Марокко) до Филиппин – это трезвый мир. Сюда входят Китай и Индия. В Китае сегодня на душу населения в год приходится 50 грамм потребления чистого 100 % алкоголя (спирта, вычлененного из всего потребляемого алкоголя). В России этот же пока-

затель (на всё население) составляет 20–25 литров (<http://ruslekar.info/101-fakt-o-vrede-alkogolya-699.html>).

Рисунком 72 а и б о влиянии алкоголя на организм, дополняющим рис. 71 и закончим эту тему.

ЧТО С НАМИ ДЕЛАЕТ АЛКОГОЛЬ

Текст: Алексей Водовозов. Художник: Софья Демидова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Алкоголь – нейротоксический яд

Алкогольное опьянение = острая интоксикация

Алкоголизм = Болезнь = Пристрастие к употреблению алкогольных напитков с формированием сначала психической, а затем и физической зависимости.

ВОЗДЕЙСТВИЕ

Алкоголь поражает в первую очередь головной мозг и другие отделы нервной системы. Длительное злоупотребление спиртным негативно сказывается на всем организме.

Хроническая интоксикация приводит к поражению различных корковых центров мозга и постепенной деградации личности.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЗЛУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

1 ПЕЧЕНЬ

- а) Развивается **токсический гепатит**
- б) Клетки печени погибают и замещаются соединительной тканью. Это приводит к циррозу
- в) Печень перестает выполнять свои функции - обезвреживание «отходов» жизнедеятельности

2 СЕРДЦЕ

- а) **Нарушение ритма сердечных сокращений.** Развитие различных аритмий, вплоть до тяжелых форм
- б) **Повреждение сердечной мышцы.** Клетки миокарда замещаются соединительной тканью. Стенки сердца истончаются и растягиваются
- в) **Хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт**

3 ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

- а) **Острый панкреонекроз** может развиваться при остром отравлении алкоголем. Часто сопровождается перитонитом и очень плохо лечится
- б) **Хронический панкреатит** развивается при длительном злоупотреблении алкоголем. Ткани поджелудочной железы перерождаются

4 КРОВЬ

- а) Возникает **дефицит** важнейших витаминов и микроэлементов
- б) Нехватка фолиевой кислоты и железа приводит к развитию **анемии**

5 СОСУДЫ

- а) **Атеросклероз – сужение просвета коронарных артерий.** Алкоголь – один из основных факторов риска развития атеросклероза
- б) **Повышенное артериальное давление,** особенно в момент выхода из запоя
- в) **Гипертензивные кризы** могут привести к развитию инсульта

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

МУЖЧИНЫ:

- а) Изменяется структура мужских половых желез (яичек)
- б) Снижается производство мужского полового гормона – тестостерона
- в) Происходит процесс феминизации внешнего вида алкоголика

ЖЕНЩИНЫ

- а) Климакс наступает на 10-15 лет раньше
- б) Яичники подвергаются жировому перерождению и яйцеклетки в них перестают созревать
- в) Гормональный дисбаланс приводит к виремизации - появлению мужских черт во внешнем облике

Алкоголь раз и навсегда встраивается в обмен веществ. В этот момент возникает физическая зависимость, с формированием абстинентного синдрома. Человек, зависимый от алкоголя, может вернуться к полноценной жизни только при полном отказе от употребления спиртного.

АЛКОГОЛЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Безопасное количество спиртного, которое будущая мать может употребить во время беременности равно нулю.

Любое количество алкоголя проникает через плаценту, поражая прежде всего головной мозг и нервную систему будущего ребенка.

Употребление спиртного на ранних сроках чревато возникновением генетических дефектов и врожденных уродств. «Алкогольный синдром плода» - целый ряд расстройств у детей, чьи матери не отказывались от алкоголя во время беременности

а



б

Рис. 72 а и б. Влияние алкоголя на организм

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Прошло 20 лет как было написано первое издание этой монографии. За это время расширились возможности первичной профилактики, кардинально изменилась тактика лечения сердечно-сосудистых заболеваний, особенно с хирургическим подходом, правильно воспринимается необходимость вторичной профилактики. Казалось бы, такой прогресс должен был способствовать улучшению показателей заболеваемости и выживаемости и, конечно же, уменьшению смертности. Однако особой радости нет, ибо сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в отчётах здравоохранения, и прогнозы на перспективу не утешают. Хотя хорошо известно, что большинство ССЗ можно предотвратить путём принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное употребление алкоголя с помощью стратегий, охватывающих всё население. Доказано, что прекращение употребления табака, уменьшение потребления соли, должное потребление фруктов и овощей, регулярная физическая активность и предотвращение вредного употребления алкоголя снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, для снижения риска развития ССЗ и профилактики инфаркта и инсульта при диабете, повышенном кровяном давлении и повышенном уровне липидов рекомендуется соответствующая лекарственная терапия. Отметим, сегодня она действенна! И значит, дело за нами – врачами, но в целях усиления мотивации людей в отношении выбора и поддержания здоровых форм поведения необходима и политика в области здравоохранения, обеспечивающая создание благоприятной среды для возможности здорового выбора и его приемлемости по стоимости. Примерами мер, которые могут осуществляться для снижения ССЗ на общенациональном уровне (по рекомендации ВОЗ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>), являются следующие:

- всесторонняя политика борьбы против табака (в РФ уже проводится!);
- налогообложение с целью снижения потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли;
- строительство пешеходных и велосипедных дорожек для повышения уровня физической активности (в РФ принимаются меры);
- стратегии, направленные на снижение вредного употребления алкоголя;
- обеспечение правильного питания детей в школах.

Для профилактики первых инфарктов миокарда и инсультов медико-санитарные меры индивидуального характера должны быть ориентированы на лиц со средним или высоким уровнем общего сердечно-сосудистого риска или тех, у кого отдельные факторы риска, такие как диабет, гипертония и гиперхолестеринемия, превышают уровни, рекомендованные для проведения лечения.

Первые меры (комплексный подход с учётом всех факторов риска) более эффективны с точки зрения затрат, чем вторые, и они способны значительно снизить частоту случаев сердечно-сосудистых нарушений. Такой подход практически осуществим даже в условиях низкой обеспеченности ресурсами, включая использование неврачебного медицинского персонала.

Для вторичной профилактики ССЗ у лиц с уже имеющимся заболеванием, включая диабет, необходимо проведение лечения с использованием следующих лекарственных средств (по данным ВОЗ):

- аспирин;
- бета-блокаторы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- статины.

Полученные положительные результаты, в основном, не связаны друг с другом, однако если они применяются в сочетании с прекращением курения, можно предотвратить почти 75% повторных сосудистых нарушений. В настоящее время имеются значи-

тельные недостатки в осуществлении этих мер, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи. Врачи по-возможности должны способствовать их устранению.

Автор выражает благодарность рецензентам: профессору Юрию Александровичу Чельшеву, доценту Зульфие Фаритовне Ким, а также сотрудникам кафедры медицинской физики Института физики КФУ: заведующему кафедрой, профессору Альберту Вартановичу Аганову, ассистентам Лидие Викторовне Коноплевой и Ильфату Зуфаровичу Рахматуллину, доценту Айдару Рафаиловичу Юльметову, младшему научному сотруднику лаборатории ЯМР Эвелине Андреевне Ключковой, магистрам кафедры Ольге Андреевне Колосовой и Юрию Олеговичу Згадзай, поспособствовавшим своевременной публикации монографии.

Приложение 1*

Как использовать таблицы SCORE для оценки общего сосудистого риска при отсутствии симптомов (рис. 73–77). (Из «Европ. рекомен. по профил. ССЗ в клин. практике. 4-я объединён. рабочая группа Европ. общества кардиологов и др. обществ по проф. ССЗ в клин. практике [Текст]/Приложение к ж. «Рацион.фармакотерапия в кардиологии» 2008; приложение к № 3–4»).

1. Необходимо найти ячейку, которая ближе всего соответствует возрасту и полу пациента, уровню его холестерина (ХС) и АД. Понятно, что риск будет выше, если пациент приближается к следующей категории возраста, уровня ХС и АД.
2. Проверить дополнительные факторы риска.
3. Определить абсолютный 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Оценка риска с помощью таблицы SCORE, дополнительные факторы:

- в любом возрасте у женщин риск ниже, чем у мужчин. Однако в конечном итоге от ССЗ женщин умирает больше, чем мужчин. Риск может быть выше (чем в таблице) в следующих ситуациях:
- малоподвижный образ жизни и ожирение, особенно центральное (абдоминальное);
- отягощённый семейный анамнез (случаи смерти от ССЗ в раннем возрасте у близких родственников);
- низкое социальное положение;
- СД (у женщин с диабетом риск увеличивается в 5 раз, а у мужчин - в 3 раза по сравнению с пациентами без диабета);
- низкий уровень ХС ЛПВП и высокий уровень триглицеридов;

* Не всё можно изложить в одной книге. Поэтому предпринята попытка выделить часть недосказанного в своеобразное «прокрустово ложе» - представить разъяснения в «Приложениях».

– признаки доклинического атеросклероза, например, сниженный лодыжечно-плечевой индекс или результаты УЗИ сонных артерий или КТ.

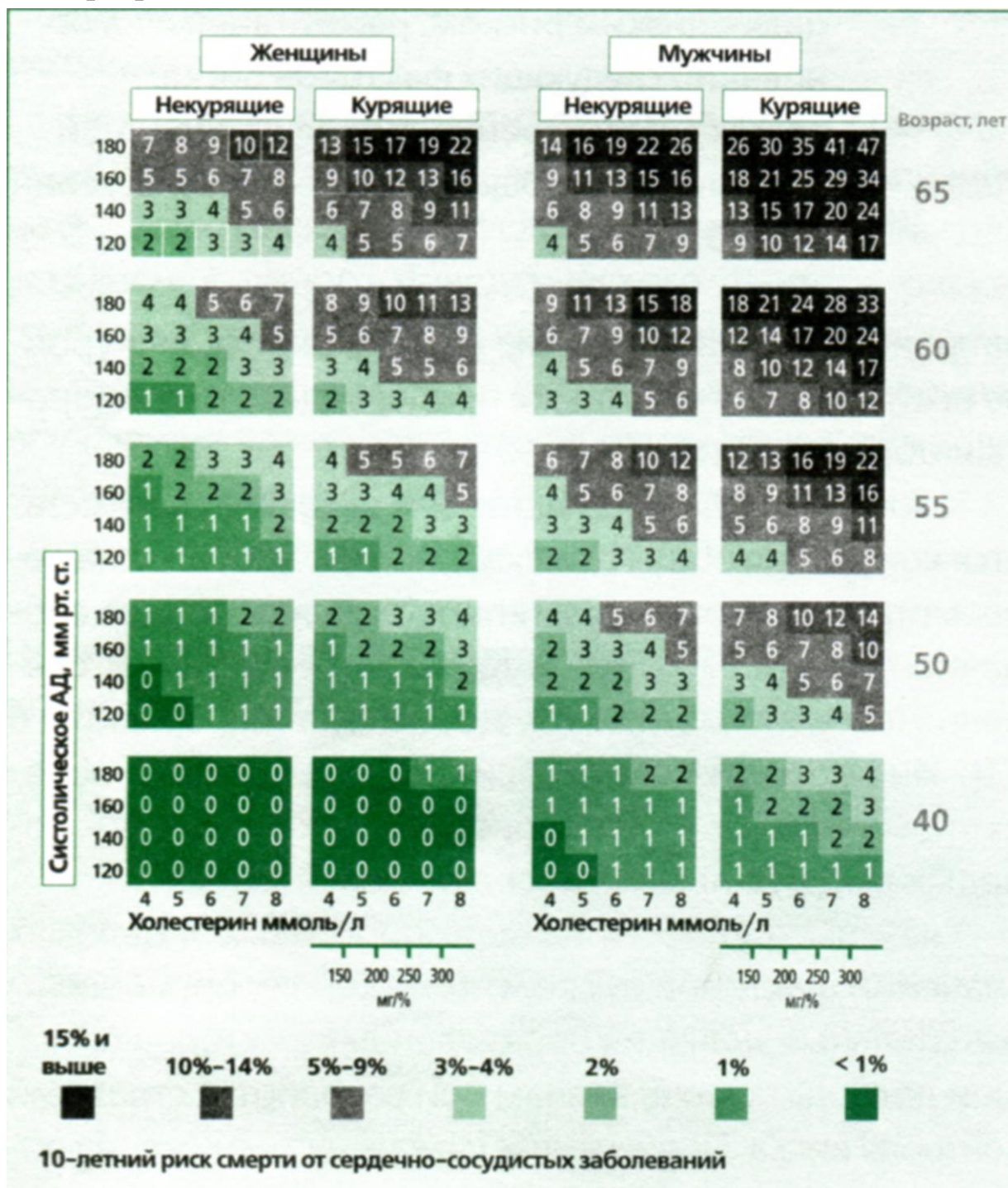


Рис. 73. Таблица SCORE: 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях с высоким риском, рассчитанный на основании следующих факторов риска: возраст, пол, курение, систолическое АД и уровень общего холестерина

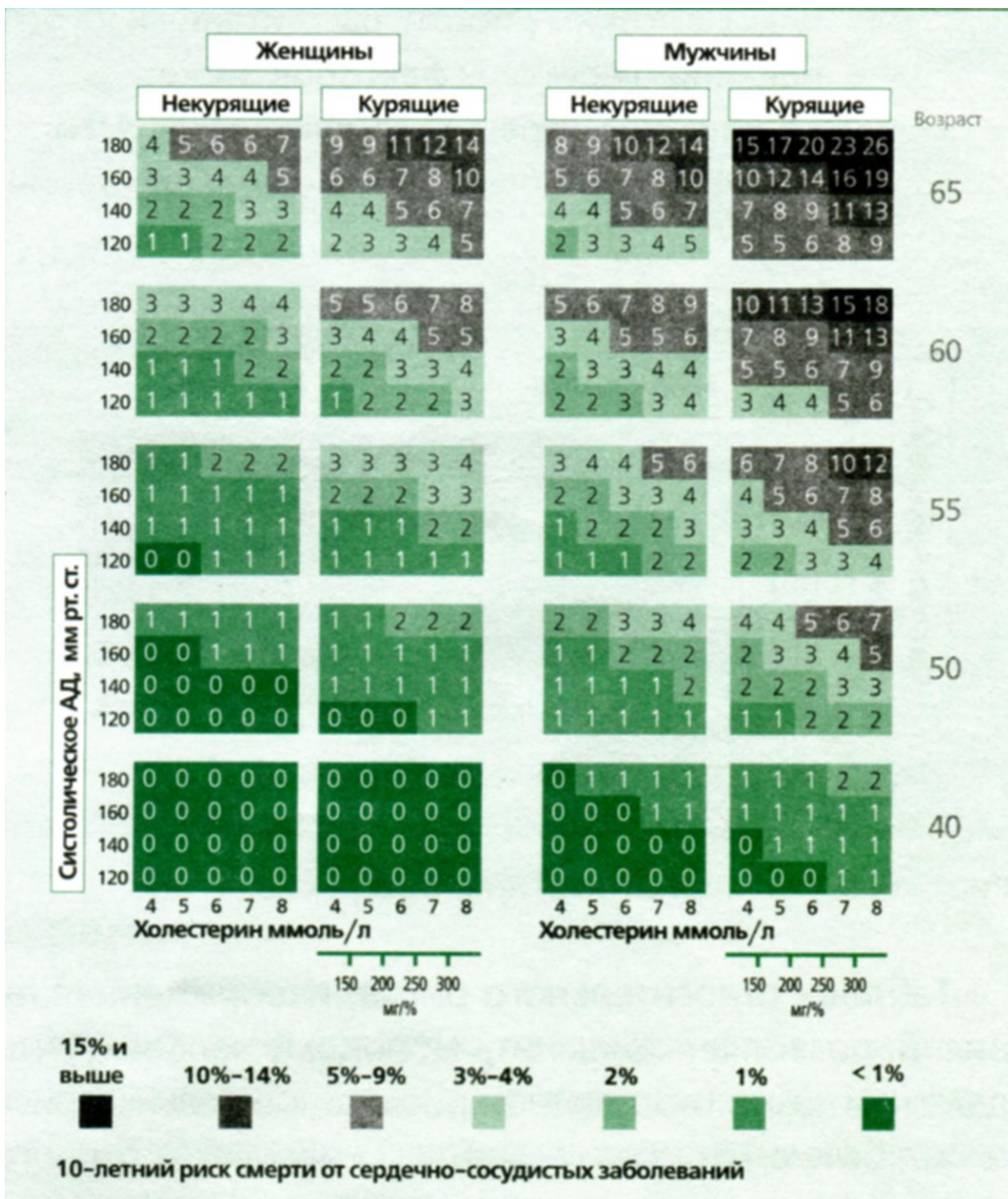


Рис. 74. Таблица SCORE: 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях с низким риском, рассчитанный на основании следующих факторов риска: возраст, пол, курение, систолическое АД и уровень общего холестерина

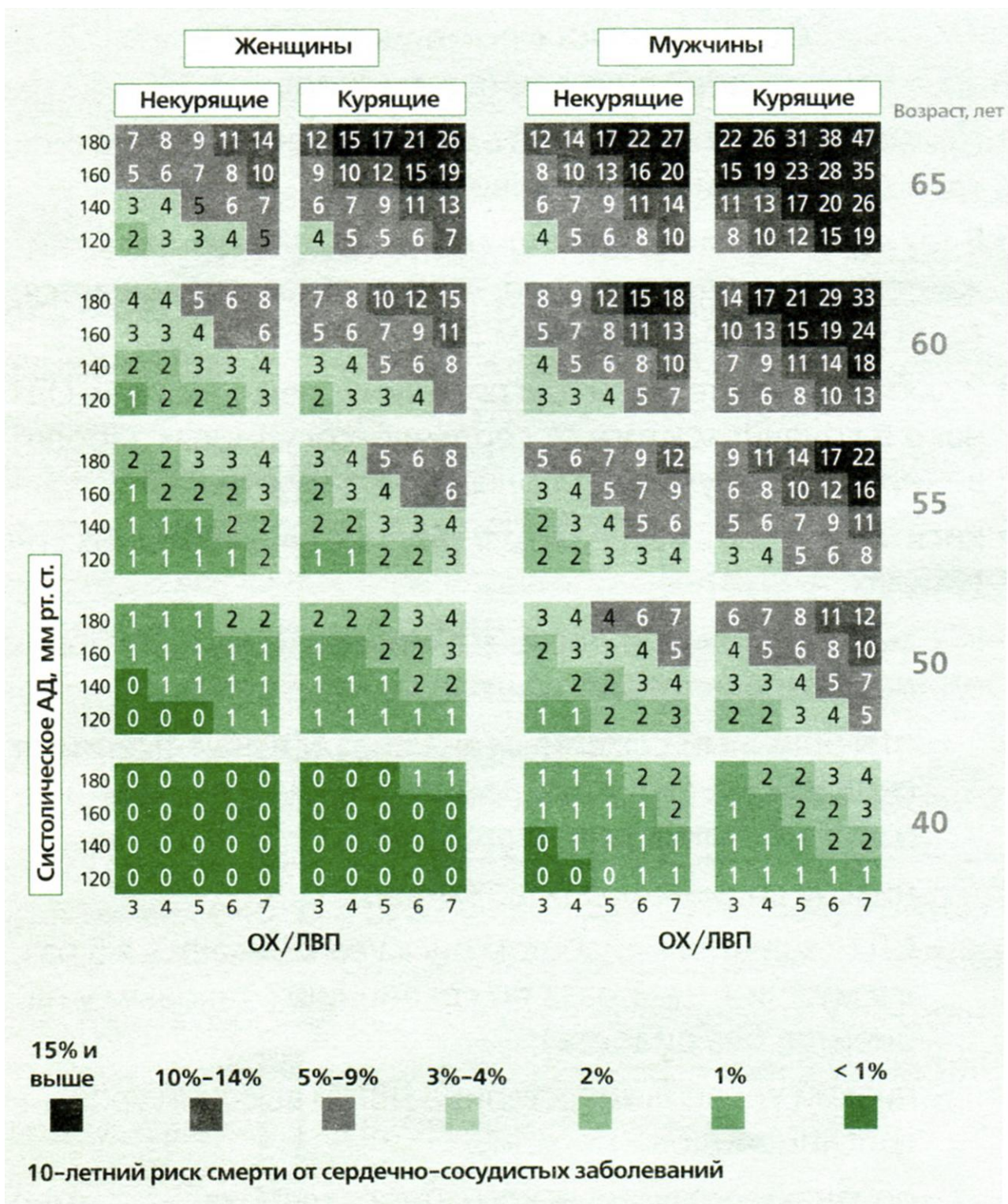


Рис. 75. Таблица SCORE: 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях с высоким риском, рассчитанный на основании следующих факторов риска: возраст, пол, курение, систолическое АД и коэффициент общий холестерин/холестерин ЛВП (ОХ/ЛВП)

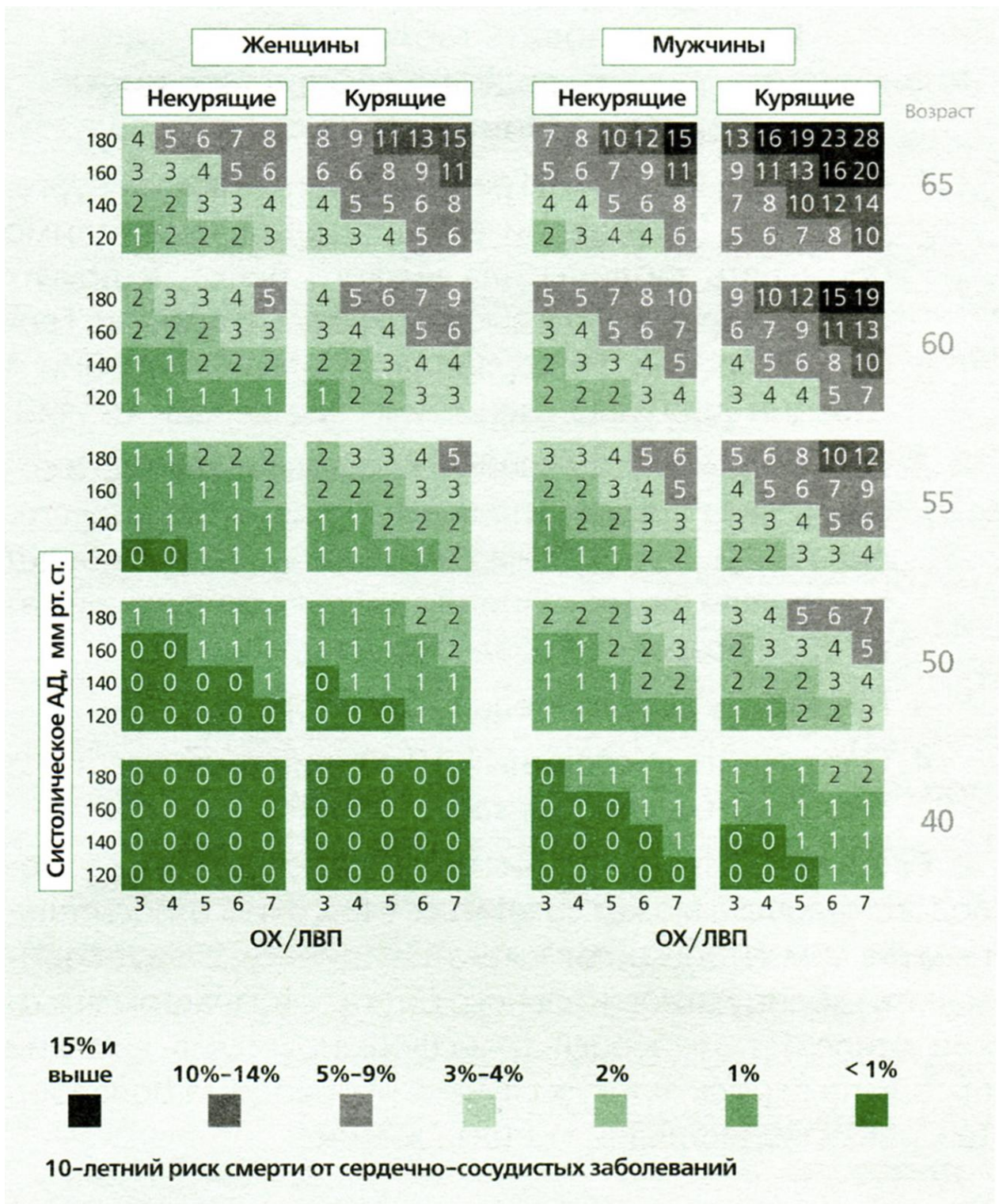


Рис. 76. Таблица SCORE: 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях с низким риском, рассчитанный на основании следующих факторов риска: возраст, пол, курение, систолическое АД и коэффициент общий холестерин/холестерин ЛВП (ОХ/ЛВП)



Рис. 77. Таблица относительного риска

Таблица относительного риска позволяет объяснить молодому человеку, что даже при низком абсолютном риске относительный риск может быть в 10–12 раз выше (выделено справа, в верхнем углу), чем у человека сходного возраста, у которого отсутствуют факторы риска. Информация об относительном, а также абсолютном риске помогает проводить профилактику у молодых людей с низким абсолютным риском.

Приложение 2
(к разделу «Классификация ИБС»)

Функциональные классы (ФК) стенокардии. Длительность болей при стенокардии.

По величине физической нагрузки (ФН), вызывающей **ангинозный приступ**, определяемой ориентировочно (опросом о переносимости бытовых нагрузок), и объективному критерию (пробы, например велоэргометрическая – ВЭП) стабильная стенокардия (Ст) напряжения подразделяется на четыре ФК согласно классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов (ССС).

Функциональный класс 1 – обычная, повседневная физическая активность (ходьба, подъём по лестнице) не вызывает приступов. Они появляются лишь на фоне чрезвычайных, необычных физических нагрузок (ФН) для данного больного или интенсивной, быстро или долго выполняемой ФН. В таком случае для выявления латентной Ст (ибо клинически говорить о диагнозе трудно) необходима ВЭП. Величины непрямых маркёров потребления кислорода миокардом таковы: двойное произведение (отражающее возможности коронарного кровотока) $ДПр = ЧСС \times САД : 100 < 278$ усл. ед. и достигаемая на ВЭП мощность $W > 750$ кГм/мин. В стационаре с больными Ст ФК1 врачи, как правило, не сталкиваются.

Функциональный класс 2 – небольшое ограничение привычной ФН. Приступы возникают при обычной нагрузке для данного больного: ходьбе в нормальном темпе по ровной местности на расстояние более 200 м, восхождении на холм или быстром подъёме по лестнице более чем на 1 этаж: $ДПр = 218–277$ усл. ед, $W = 450–600$ кГм/мин. Дополнительно отмечается метеочувствительность человека. Приступы могут появляться при ходьбе против холодного ветра, после обильной еды или при эмоциональном стрессе.

Функциональный класс 3 – выраженное ограничение ФН. Приступы возникают в период выполнения незначительной ФН (при ходьбе в обычном темпе на расстояние 100–200 м или подъёме по ле-

стнице на один пролёт в нормальном темпе). Порог нагрузки, требуемый для развития приступа, может быть снижен провоцирующими факторами (холодная погода, курение, приём пищи). Может отмечаться и редкая стенокардия покоя в положении лежа или при психоэмоциональном стрессе. ДПр = 151–217 усл. ед, $W > 300$ кГм/мин.

Функциональный класс 4 – неспособность переносить любую (малейшую) ФН без дискомфорта. У большей части больных в анамнезе отмечаются ИМ или ХСН. Достаточно часто ангинозный синдром развивается в покое (в случае изменения ЧСС и АД, что может быть в период сна). Как правило, ВЭП не показана, поскольку больные в большинстве своем не могут её выполнить, но если это всё-таки удалось, то ДПр < 150 усл. ед.

Функциональные классы стенокардии напряжения, отражённые в виде таблицы 43:

Таблица 43

Функциональные классы стенокардии напряжения

<i>1 функциональный класс</i>	<i>2 функциональный класс</i>	<i>3 функциональный класс</i>	<i>4 функциональный класс</i>
Обычная физическая нагрузка не вызывает стенокардию. Приступы возникают при чрезмерной или интенсивной нагрузке	Умеренное ограничение обычной физической активности (> 1-2 кварталов (более 500 м), > 1-2 пролетов)	Существенное ограничение обычной физической активности (< 1-2 кварталов (менее 500 м), < 1-2 пролетов)	Неспособность выполнять любую деятельность без дискомфорта. Приступы стенокардии в покое

Функциональный класс может характеризоваться также количеством нитратов, принимаемых за сутки.

Длительность **болей при стенокардии напряжения** не превышает 15 мин (обычно – от 2 до 5 мин). Чаше она нарастающая, достигающая плато в течение 10–30 с и исчезающая в покое. Боль, вызван-

ная эмоциональным стрессом, длится дольше, чем таковая при ФН. Если ангинозный приступ продолжается сверх 15 мин, то он обычно обусловлен либо не ишемией миокарда, либо её тяжестью. Если приступ затягивается более чем на 20 мин на фоне сохраняющегося воздействия тахикардии, АГ, эмоционального стресса и других факторов, то возникает реальная угроза развития ИМ (ишемическая боль без появления ИМ обычно длится не более 30 мин). Если боль длится менее 1 мин, то маловероятно, чтобы она была коронарного происхождения.

Острый коронарный синдром (ОКС) – Из Consilium medicum, т. 3, №10, 2001 г. «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ» (Российские рекомендации, основаны на Рекомендациях рабочей группы Европейского кардиологического общества).

Ишемическая коронарная болезнь сердца (ИБС), как и всякое хроническое заболевание, протекает с периодами стабильного течения и обострений. Период обострения ИБС обозначают как острый коронарный синдром.

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) был введён в клиническую практику, когда выяснилось, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности тромболитической терапии, должен решаться до установления окончательного диагноза – наличия или отсутствия крупноочагового инфаркта миокарда.

Этим термином объединяют такие клинические состояния, как острый инфаркт миокарда (с подъёмом ST, без подъёма ST), инфаркт миокарда, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам (рис. 78), по поздним ЭКГ-признакам, и нестабильная стенокардия (НС).

Инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над

надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии и последующих дистальных тромбоэмболий.

Термин появился в связи с необходимостью выбирать лечебную тактику до окончательного диагноза перечисленных состояний. Используется для обозначения больных при первом контакте с ним и подразумевает необходимость лечения (ведения) как больных с ИМ, так и с НС.



Рис. 78. Биохимические маркёры некроза миокарда и изменения их содержания в крови после болевого приступа. А – раннее высвобождение миоглобина или изоформ МВ фракции КФК; В – сердечный тропонин после «классического» острого ИМ; С – МВ фракция КФК после острого ИМ; D – сердечный тропонин после микроинфаркта

При первом контакте врача с больным, если имеется подозрение на ОКС, по клиническим и ЭКГ-признакам он может быть отнесён к одной из двух его основных форм (ИМ или НС). Данные ЭКГ являются решающими как для диагностики ОКС, так и для оценки прогноза. У больных с депрессией сегмента ST на ЭКГ риск последующих осложнений выше, чем у больных, у которых единственным изменением является инверсия зубца T. В свою очередь последние имеют больший риск осложнений по сравнению с больными с нормальной ЭКГ.

Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST. Это больные с наличием боли или других неприятных ощущений (дискомфорта) в грудной клетке и стойкими подъёмами сегмента ST или «новой» (впервые возникшей или предположительно впервые возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. Стойкие подъёмы сегмента ST отражают наличие острой полной окклюзии коронарной артерии. Целью лечения данной ситуации является быстрое и стойкое восстановление просвета сосуда. Для этого используются тромболитические агенты (при отсутствии противопоказаний) или прямая ангиопластика (при наличии технических возможностей).

Острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST. Это больные с наличием боли в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъёмов сегмента ST. У них могут отмечаться стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T. ЭКГ при поступлении бывает и нормальной. Стратегия ведения таких больных заключается в устранении ишемии и симптомов, наблюдений с повторной (серийной) регистрацией электрокардиограмм и определением маркёров (рис. 77) некроза миокарда (сердечных тропонинов и/или креатинфосфокиназы МВ-КФК). В лечении таких больных тромболитические агенты неэффективны и не используются. Лечебная тактика зависит от степени риска (тяжести состояния) больного.

Нестабильная стенокардия – острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. Обычно на ЭКГ нет подъёмов ST. Отсутствует выброс в кровоток биомаркёров некроза миокарда в количествах, достаточных для диагноза ИМ.

Классификация НС по Браунвальду (таблица 44).

Таблица 44

Классификация нестабильной стенокардии (С.В. Намм, Е. Braunwald. – Circulation, 2000. – P.102-118)

	А – развивается в присутствии экстракардиальных факторов, которые усиливают ишемию миокарда	В – развивается без экстракардиальных факторов	С – возникает в пределах 2 нед. после инфаркта миокарда
	<i>Вторичная НС</i>	<i>Первичная НС</i>	<i>Постинфарктная НС</i>
I - Первое появление тяжёлой стенокардии, прогрессирующая стенокардия; без стенокардии покоя	IA	IB	IC
II – Стенокардия покоя в предшествующий месяц, но не в ближайшие 48 ч (стенокардия покоя, подострая)	IIA	IIB	IIC
III – Стенокардия покоя в предшествующие 48 ч (стенокардия покоя, острая)	IIIA	IIIB IIIB – Тропонин – IIIB – Тропонин +	IIIC

Безболевая ишемия миокарда. Безболевые («немые») эпизоды ишемии миокарда не могут быть выявлены с помощью обычной ЭКГ. Поэтому целесообразно холтеровское мониторирование ЭКГ, хотя его возможности ограничены регистрацией только двух-трёх отведений и получением результата не менее чем через несколько часов после записи. (Перспективной методикой является непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с постоянным анализом результатов с помощью компьютера. Непрерывное мониторирование сегмента ST полезно и для оценки влияния на ишемию).

Классификация сердечной недостаточности при инфаркте миокарда по Т. Киллипу (Т. Killip, 1967).

Ишемическая болезнь сердца является причиной острой сердечной недостаточности (ОСН) в 60-70% случаев (Cleland, J.G. The EuroHeart failure survey programme – a survey on the quality of care patients with heart failure in Europe. Part I: Patient characteristics and diagnosis [Text] / J.G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath et al. // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24, N5. P.442).

Диагноз ОСН ставится на основании характерных жалоб больного, клинических симптомов и результатов дополнительных методов обследования (ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, ЭхоКГ, определение уровня биомаркёров в крови (Nieminen, M.S. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute failure (Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology) [Text] / M.S. Nieminen, M. Bohm, M.R. Cowie et al. // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P.384-440).

В некоторых странах разработаны простые критерии определения классов тяжести инфаркта миокарда. Приводим пример такой простой классификации, разработанной в США (классификация Т. Киллипа). Она основана на клинической симптоматике и результатах рентгенографии органов грудной клетки (Killip, T. Treatment of Myocardial infarction in a coronary care unit a two year experience with

250 patients [Text] / Т. Killip, J.T. Kimball // J. Cardiol. 1967. Vol. 20. P.457–464). Классы тяжести инфаркта миокарда:

I – без признаков недостаточности кровообращения. Смертность составляет 2-6 %;

II – признаки сердечной недостаточности выражены умеренно – выслушиваются ритм галопа, в нижних отделах лёгких – влажные хрипы. Смертность составляет 10–20 %;

III – острая левожелудочковая недостаточность (отёк лёгких). Смертность составляет 30–40 %;

IV – кардиогенный шок. Смертность – более 50 %.

Как видно из классификации, тяжесть инфаркта миокарда в большой степени определяет течение и прогноз заболевания. Однако на эти показатели влияют и многие другие факторы, часть которых не нашла отражения в классификациях степеней тяжести инфаркта миокарда. Ухудшению отдалённого прогноза, повышению смертности в первые годы после перенесённого инфаркта миокарда способствуют также: эпизод (эпизоды) фибрилляции желудочков спустя 48 ч после начала инфаркта миокарда, наличие признаков сердечной недостаточности, пароксизмы желудочковой тахикардии, невозможность прекратить курение. Источник: http://medicalplanet.su/cardiology/klassifikacia_oslognenii_infarkta_miokarda.html MedicalPlanet.

Приложение 3

(к разделу «Диагностика атеросклероза, локализация в сосудах и клиника»)

Немного о диагностике и лечении.

Существует масса способов обнаружить атеросклеротическую бляшку. Рассмотрим основные методы диагностики (рис. 79–86).

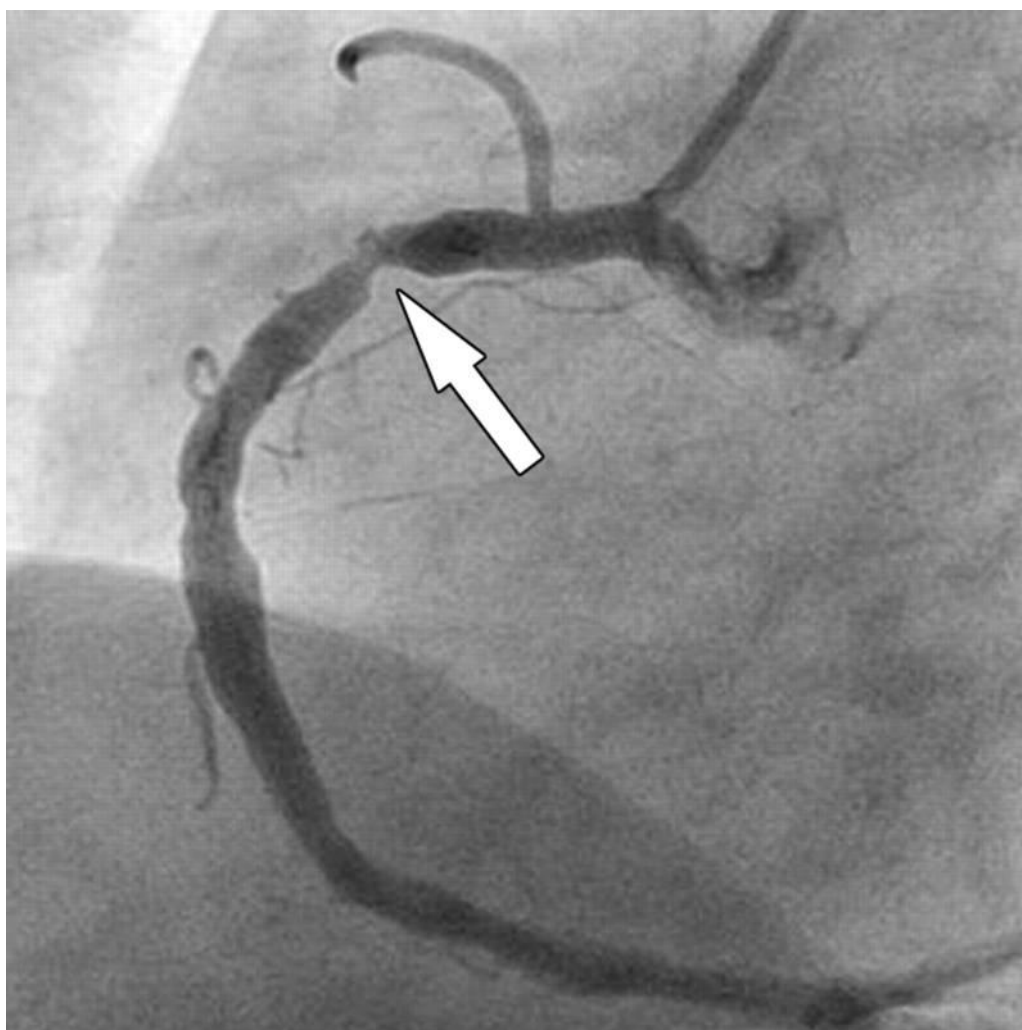


Рис. 79. Коронарография, ангиография

1. Коронарография, ангиография (рис. 79).

Плюс: золотой стандарт выявления атеросклеротической бляшки.

Минусы: прокол артерии чреват осложнениями; дорогой, не

подходит для скрининга; рентгеновское облучение; нельзя отличить нестабильные бляшки от стабильных. На снимке стрелкой указано сужение артерии.

2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) имеют общий принцип действия, заключающийся в обследовании, что называется, «по слоям» (рис. 80).

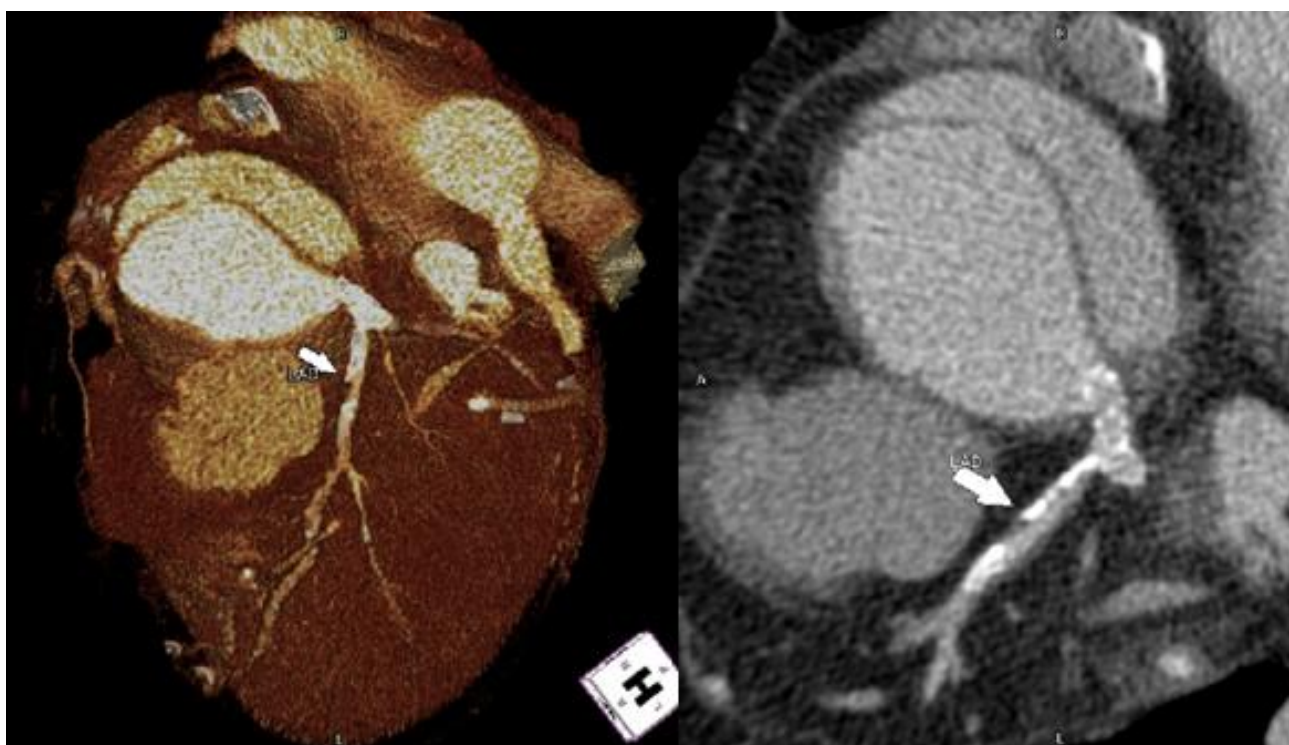


Рис. 80. Сердце – МСКТ артерий с контрастом

Отличается от предыдущего исследования только ценой (в четыре раза дешевле) и обходится без прокола артерии. Стрелкой указано сужение артерии, светлые пятна – контрастированные атеросклеротические бляшки.

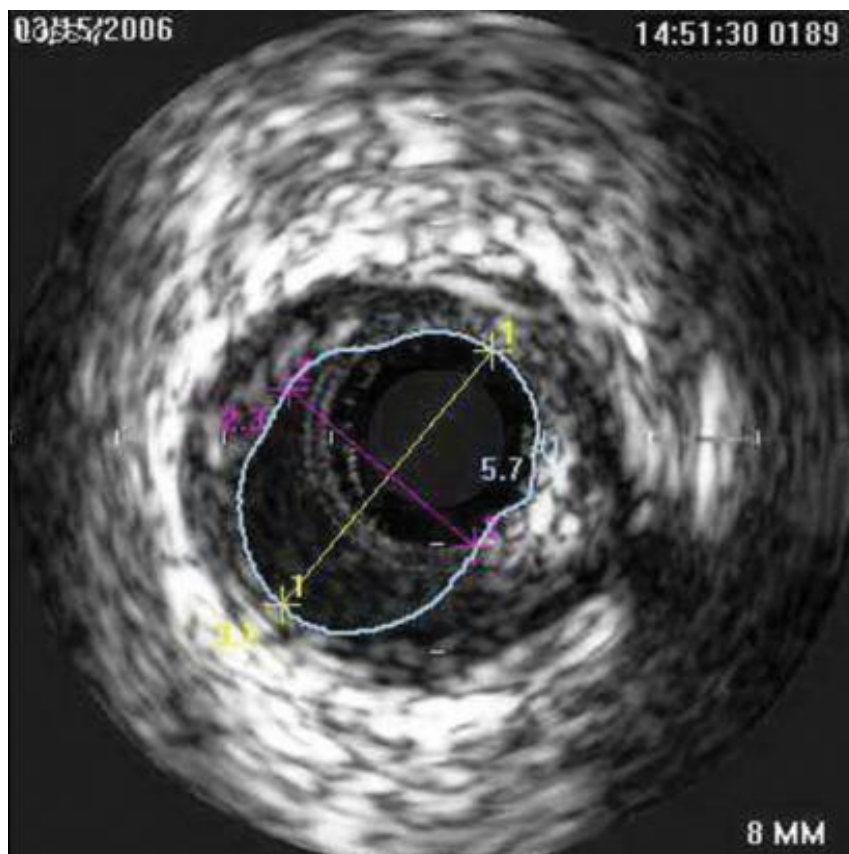


Рис. 81. Внутрисосудистый ультразвук

3. Внутрисосудистый ультразвук (рис.81).

Плюсы: позволяет отличать стабильные бляшки от нестабильных.

Можно измерить величину бляшки. Основной минус – пока используют только в научных целях.

4. Есть простой и эффективный комплекс скрининга на атеросклероз («триада» – в поликлиниках):

- липидограмма («плохой холестерин» vs «хороший холестерин»);
- С-реактивный белок ультрачувствительный (просто СРБ не подойдет);
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗИ сосудов шеи) (<http://bes-korablya.livejournal.com/90883.html#comments>).

Атеросклероз – процесс системный. Если есть бляшка в сердце,

значит, она есть ещё где-то. Чем ближе к сердцу расположен сосуд, тем больше вероятность развития в нём бляшки. Проще всего выяснить биологический возраст – это измерить толщину (ТИМ) комплекса (КИМ) интима-медиа сонных артерий (толщину сосудистой стенки) на УЗДГ («дуплекс брахиоцефалов», «узи сосудов шеи») (рис. 82).

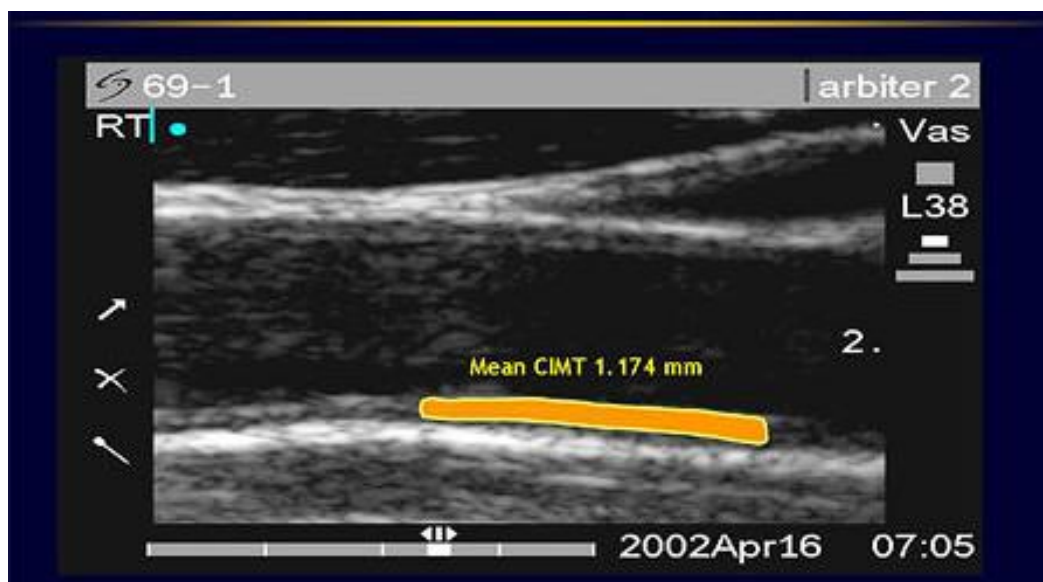


Рис.82. Хорошо, если до 40 лет ТИМ – 0,7 мм. Норма ТИМ от 40 до 50 лет до 0,8 мм. Старше 50 – до 0,9 мм

Повышение уровня С-реактивного белка ультрачувствительного выше 3 ед. подразумевает высокую активность воспалительного процесса в сосудистом русле и высокую вероятность сердечно-сосудистых катастроф.

Несколько слов о лечении (хотя и существует мнение: «повторение – враг прогресса»).

В основе лечения атеросклероза лежит изменение образа жизни:

1. необходим отказ от курения! Курение – основная причина оксидативного стресса;
2. необходимы регулярные аэробные физические нагрузки;
3. необходимо пересмотреть своё пищевое поведение: употреблять пищу с пониженным содержанием животных жиров, повышенным содержанием морепродуктов, адекватной калорий-

- ности и ограниченной по содержанию соли;
4. необходимо контролировать вес и, особенно, объём талии.

Основные задачи медикаментозной терапии:

- блокировать склеивание тромбоцитов и образование тромбов на поверхности бляшки;
- приостанавливать процессы развития бляшки и бороться с воспалением в стенке сосуда;
- восстанавливать нормальную функцию эндотелия (выработку NO);
- приостанавливать процессы апоптоза (запрограммированной гибели клеток);
- снижать уровень липопротеинов низкой плотности;
- снижать артериальное давление.

Компьютерная томография (КТ) коронарных артерий

1. Компьютерная томография (КТ) коронарных (рис.83) артерий в современных условиях считается одним из лучших методов диагностики заболеваний сосудов сердца.



Рис. 83. Компьютерная томография (КТ) коронарных артерий

СТРОЕНИЕ СЕРДЦА

Сердце покрыто сетью артерий, которые непрерывно подают необходимое количество кислорода и питательных веществ. Артерии покрывают всю поверхность сердца и образуют как бы корону, поэтому и называются коронарными сосудами (рисунок 84).

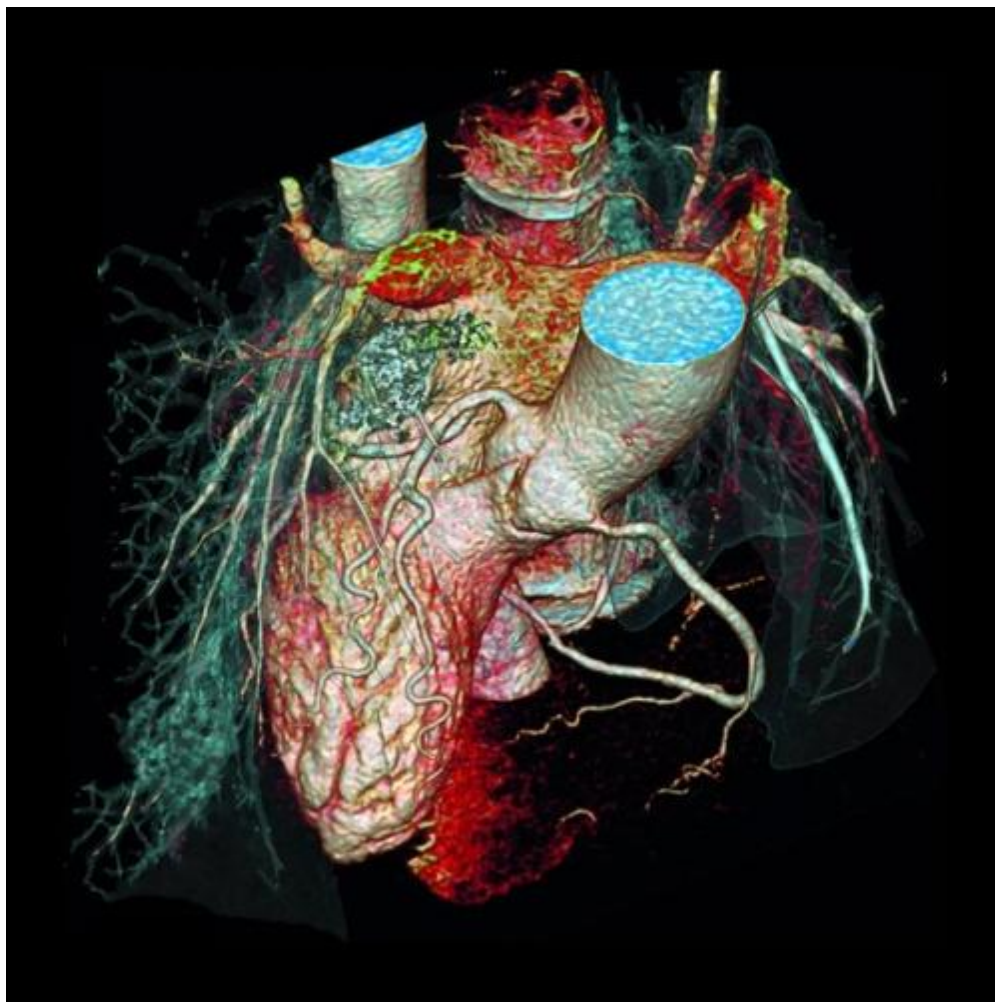


Рис. 84. «Корона» сердца

Мультиспиральная томография производится на томографах, способных делать от 64 до 256 срезов в динамическом режиме работы. Компьютерная томография коронарных сосудов сердца позволяет выявить не только болезненные состояния кровеносной системы сердца, но и исследовать клапанные структуры.

Также при этом диагностируются заболевания полостей сердца, состояние перикарда, возможные поражения миокарда, заключаю-

щиеся в наличии рубцов, разрывов, гипертрофированных участков и аневризм. Очень хорошо проявляются наличия кальцинации створок и определяется степень поражения сосуда бляшками.

При коронарографии с контрастированием сосудов очень часто исследуются и состояния аорты, артерий периферической системы, всех значимых сосудов грудной области. Применение контрастной жидкости не вредит организму даже при болезненных состояниях сердечно-сосудистой системы. Внутривенное введение позволяет повысить степень информативности диагностики почти до 100 %.

Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий позволяет получить объёмное изображение сосудистой системы, на котором обнаруживаются малейшие изменения кровотока, состояние шунтов и стентов.

ПРЕДЕЛЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КТ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

При всей информативности и доступности компьютерная томография коронарных артерий обладает некоторыми пределами, за которыми заболевания не определяются и требуют иных методов исследования. Так, очень усложнена оценка коронарных артерий при выраженном кальцинозе венечных артерий, сопровождающимся отложениями размером менее 2-х миллиметров. Также практически невидимы стенты диаметром ниже 2,5 мм.

Компьютерная томография малоинформативна при наличии высокого уровня кальция на стенках артерий – происходит эффект так называемого «засвечивания» сечения сосуда и невозможности оценки степени поражения. Это же происходит при нарушениях в работе паращитовидной железы, сопровождающихся неправильным обменом кальция.

Несмотря на некоторые ограничения, компьютерная томография является самым эффективным и доступным способом выявления нарушений в работе сердца и контроля над послеоперационными состояниями (рис. 85).



Рис. 85. Снимок сердца на томографе

Альтернативой КТ является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая при той же информативности обладает большим уровнем безопасности, вследствие применения иных физических принципов исследования. Но МРТ несколько меньше распространена и стоимость её ощутимо выше.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий используется технология синхронизации работы излучателя с сердечным ритмом пациента (рис. 86). Это необходимо для того, чтобы сокращения сердечной мышцы не влияли на чёткость изображения – излучатель работает в те моменты, когда сердце находится в одной и той же фазе сокращения. Для этого используются специальные препараты, которые пациент должен принять перед началом процедуры.

Но существует ряд заболеваний, которые сопровождаются аритмией или экстрасистолией. Они значительно затрудняют мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий, вплоть до невозможности её проведения.

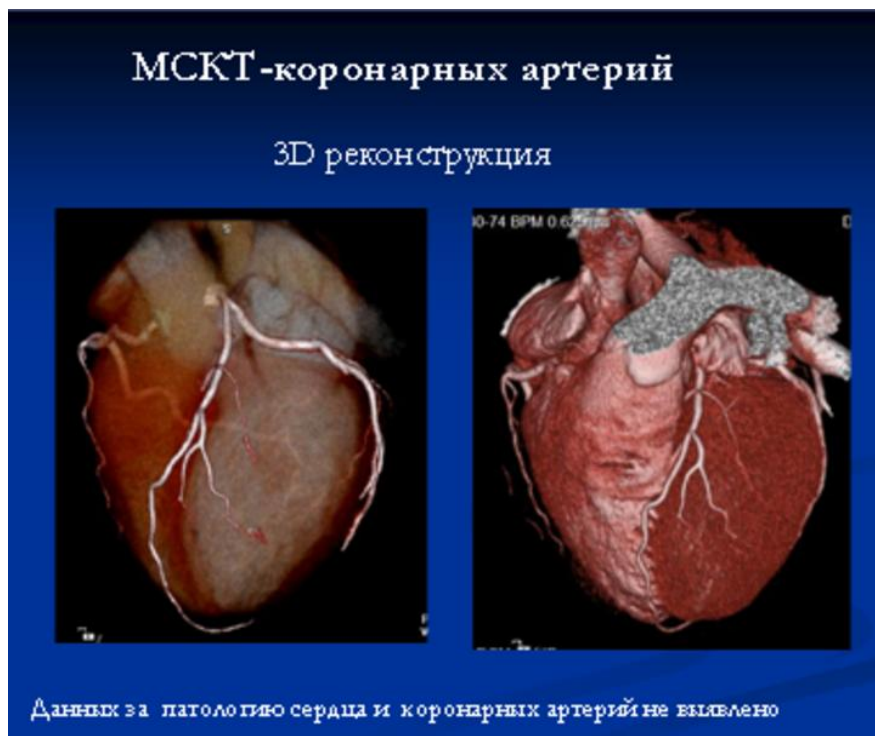


Рис. 86. МСКТ коронарных артерий

Ограничено применение контрастных йодсодержащих препаратов – для лиц, страдающих почечной недостаточностью, их применение не разрешается. Также перед процедурой следует пройти тест на аллергические реакции.

Незначительное рентгеновское излучение мультиспирального томографа безвредно для здорового человека, но беременным женщинам проходить эту процедуру крайне нежелательно. Также не рекомендуется использование контрастных препаратов в период кормления грудью.

Приложение 4

К разделу «Сахарный диабет»

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999):

- Инсулинозависимый сахарный диабет (сахарный диабет I типа).
- Инсулинонезависимый сахарный диабет (сахарный диабет II типа).
- Другие типы сахарного диабета.
- Диабет беременных.

Таблица 45

Сравнительная таблица характеристик СД 1 и 2 типов

Признаки	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Распространённость заболевания среди больных диабетом	10-20%	80-90%
Пол	Несколько чаще болеют лица мужского пола	Чаще болеют женщины
Возрастные особенности	Возраст заболевших обычно не превышает 40 лет, а наибольшее число заболевших не старше 25 лет	Возраст, как правило, свыше 40 лет. Резкое увеличение количества заболевших среди пациентов старше 45 лет. Средний возраст болеющих 60 лет.
Масса тела	Понижена или нормальна	90% всех пациентов имеют избыточную массу тела уже в начале заболевания

Признаки	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Сезонность начала заболевания	Чаще всего удаётся проследить сезонность заболевания, обычно это весенне-зимний и осенний периоды. Это связано с увеличением заболеваемости сезонными вирусными инфекциями	Сезонные увеличения заболевания отсутствуют
Начало болезни	Начало заболевания манифестируется острыми осложнениями. Это проявляется в виде состояний, сопровождающихся нарушением сознания вплоть до комы	Медленное, постепенное. Диагностируется чаще всего случайно или при появлении поздних осложнений
Содержание инсулина в крови	Никогда не бывает повышенным	В зависимости от стадии заболевания: повышенное, нормальное или пониженное
Сосудистые осложнения	Преобладает поражение мелких сосудов	Преобладает поражение крупных артерий

Приложение 5

Как соотносятся новые рекомендации Американского колледжа кардиологов (АКК) / Американской ассоциации сердца (ААС) 2013 года по снижению уровня холестерина с рекомендациями Европейского общества атеросклероза (ЕОА) / Европейского общества кардиологов (ЕОК) по контролю дислипидемии?

Комментарий экспертов Европейского общества атеросклероза.

АКК и ААС недавно выпустили три документа, касающихся рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). 1-3: первая часть о коррекции образа жизни, вторая о избыточном весе и ожирении, и третья часть «Снижение уровня холестерина в крови для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых». Появление в США обновлённых рекомендаций по контролю уровня холестерина является очень обнадеживающим событием. Аналогично рекомендациям по лечению дислипидемий – 4, опубликованным ЕОА и ЕОК в 2011 году, в рекомендациях ААС/АКК подчёркивается важность снижения уровня холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Как европейские рекомендации, так и рекомендации АКК/ААС подчёркивают важность стратификации риска. В новых американских рекомендациях выделены четыре группы пациентов, которым требуется терапия статинами:

1. Лица с клинически проявляющимся атеросклерозом.
2. Лица с первичным повышением уровня ХС ЛПНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл).
3. Люди, страдающие сахарным диабетом, в возрасте 40-75 лет, с уровнем холестерина ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л (70–189 мг/дл) без клинических проявлений атеросклероза.
4. Лица без клинических проявлений атеросклероза или сахарного диабета с уровнем ХС ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л и риском развития

клинических проявлений атеросклероза в течение 10 лет \geq 7,5 %.

В рекомендациях ЕАО/ЕОК стратификация риска представлена разделением на четыре группы по общему уровню сердечно-сосудистого риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риски. Профилактика рекомендуется в соответствии с общей оценкой сердечно-сосудистого риска. В рекомендациях ЕАО/ЕОК предлагается рассматривать медикаментозное снижение ХС ЛПНП с целью первичной профилактики в случаях, когда общий сердечно-сосудистый риск (ССР) высок или очень высок и/или у пациентов с умеренным риском, если уровень ХС ЛПНП \geq 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), несмотря на изменение образа жизни. В новых рекомендациях АКК/ААС лечение статинами рекомендуется для первичной профилактики пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза в 7,5 %, независимо от уровня ХС ЛПНП, который соответствует 2,5 % риска смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет в соответствии со шкалой SCORE. Такая стратегия АКК/ААС проявит себя в виде очень большого числа пациентов, которым будет назначено пожизненное лечение статинами с возраста 40 лет и старше. Учитывая назначение статинов такой большой части населения, вероятность проявления побочных эффектов препаратов достаточно велика. В рекомендациях АКК/ААС предлагается новая модель оценки общего ССР (общие когортные уравнения). Из имеющихся документов невозможно оценить, как эта модель будет соотноситься с европейской шкалой SCORE. Для такой модели важно, чтобы популяция, на которой получена данная модель, была как можно ближе к популяции, наблюдаемой практическими врачами. Для жителей Европы мы, поэтому, предпочитаем продолжать использовать шкалу SCORE или национальные системы, калиброванные по SCORE. Подход к лечению в разных группах риска по рекомендациям АКК/ААС определяется двумя вариантами: высокая или умеренная интенсивность терапии статинами: окончательный выбор стратегии часто остается за клиницистом на месте. Никакой цели лечения в ммоль/л ХС ЛПНП

не предлагается, хотя возможность устанавливать такие цели подразумевается. Конечно, можно утверждать, что само понятие целевого уровня спорно, так как такие цели часто основаны на экстраполяции имеющихся данных и оценке более широкого круга знаний и науки в этой области. Целевые уровни терапии широко используются в различных клинических условиях, например, в лечении гипертонической болезни или сахарного диабета типа 2. Целевые уровни являются важнейшим инструментом в повседневной клинической практике, помогая взаимодействию пациента и врача и улучшая приверженность терапии. Кроме того, подход к снижению риска в целом должен быть индивидуален у каждого пациента, что можно сделать более конкретным, если цели лечения определены. Упрощённый подход ограничения современных знаний по профилактике сердечно-сосудистой патологии только критериями, используемыми в рандомизированных контролируемых исследованиях, может ограничить использование потенциала, доступного для профилактики ССЗ при наличии более широкой научной базы. В плане контроля терапии статинами в рекомендациях АКК/ААС указано, что ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП на 50 % при интенсивной терапии статинами следует использовать в качестве контроля приверженности лечению; у пациентов высокого риска это может быть основанием для увеличения дозы или назначения дополнительной терапии и предлагается на рассмотрение клиницистов на местах. В рекомендациях ЕОА/ЕОК снижение ХС ЛПНП на 50 % от исходного уровня также предлагается в качестве целевого у пациентов с очень высоким общим риском, если невозможно достичь уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл). При сравнении этих рекомендаций следует учитывать, что рекомендации ЕОА/ЕОК предполагают более широкий подход к коррекции дислипидемии в целом, в то время как рекомендации АКК/ААС концентрируются на терапии статинами с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в рекомендациях ЕОА/ЕОК более подробно обсуждаются специфические группы пациентов, такие как лица с семейной гиперхолестеринемией, с сочетанием гиперли-

пидемии и сахарного диабета, а также пациенты, перенёсшие инсульт. Рекомендации ЕОА/ЕОК также включают в себя углублённое обсуждение вариантов медикаментозного лечения другими группами препаратов, а не только статинами. Рекомендации ЕОА/ЕОК хорошо зарекомендовали себя в Европе. Они были широко приняты и адаптированы, и на основании сказанного выше мы советуем использовать рекомендации ЕОА/ЕОК, как более подходящие для населения Европы. Европейские и американские рекомендации отличаются по своему подходу к снижению холестерина: это не должно, однако, затенять их общего акцента на важности снижения ХС ЛПНП в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также крайней схожести мнений касательно групп высокого риска, требующих медикаментозной терапии. Примеры сходства и различий по лекарственной терапии между этими двумя рекомендациями, приведены в таблице 46.

Таблица 46

Сходства и различия в лекарственной терапии между рекомендациями ЕОА/ЕОК по терапии дислипидемий от 2011 года и рекомендациями АКК/ААС по снижению уровня холестерина в крови для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза от 2013 года

	ЕОА/ЕОК	АКК/ААС
Вторичная профилактика	Целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, или по крайней мере снижение на 50 %. Если цель не может быть достигнута при помощи статинов, следует рассмотреть комбинированную терапию.	Высокая интенсивность терапии статинами. Если 50 %-ное снижение не достигается, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии.
Непереносимость статинов при вторичной профилактике	Уменьшить дозу статина, рассмотреть возможность комбинированной терапии.	Умеренная или низкодозовая терапия статинами, рассмотреть возможность комбинированной терапии.

	ЕОА/ЕОК АКК/ААС	ЕОА/ЕОК АКК/ААС
Первичная профилактика ЛПНП > 4,9 ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л. Если целевой уровень не достигается – максимальное снижение ХС ЛПНП с использованием соответствующих комбинаций лекарственных препаратов в переносимых дозах.	Терапия статинами высокой интенсивности, направленная на достижение как минимум 50 % снижения ХС ЛПНП. Если снижение на 50 % не достигается, рассмотреть возможность дополнительной терапии.
Первичная профилактика при сахарном диабете	Сахарный диабет в сочетании с другими факторами риска или поражением органов: целевой уровень ХС ЛПНП ≤ 1,8 ммоль/л, или по крайней мере 50 %-ное снижение. Неосложнённый сахарный диабет: целевой уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л	Сахарный диабет с высоким риском: Высокая интенсивность терапии статинами. Диабет с низким риском: Умеренная интенсивность терапии статинами.
Первичная профилактика. Высокий риск	SCORE ≥ 5 % риск смертельного сердечно-сосудистого заболевания: целевой уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л	Суммарный риск сердечно-сосудистых событий > 7,5 %: терапия статинами от умеренной до высокой интенсивности. Риск сердечно-сосудистого события 5–7,5 %: умеренной интенсивности терапия статинами.

Список литературы приложения 5

1. Goff, D.C.Jr. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology [Text] / D.C.Jr. Goff, D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady, R.B. Sr. D'Agostino, R. Gibbons, P. Greenland, D.T. Lackland, D. Levy, C.J. O'Donnell, J. Robinson, J.S. Schwartz, S.C.Jr. Smith, P. Sorlie, S.T. Shero, N.J. Stone, P.W. Wilson // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. – 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
2. Eckel, R.H. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk [Text] / R.H. Eckel, J.M. Jakicic, J.D. Ard, N.H. Miller, V.S. Hubbard, C.A. Nonas, J.M. de Jesus, F.M. Sacks, I.-M. Lee, Jr.S.C. Smith, A.H. Lichtenstein, L.P. Svetkey, C.M. Loria, T.W. Wadden, B.E. Millen, S.Z. Yanovski // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.003.
3. Stone, N.J. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology [Text] / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein, C.N. Bairey Merz, C.B. Blum, R.H. Eckel, A.C. Goldberg, D. Gordon, D. Levy, D.M. Lloyd-Jones, P. McBride, J.S. Schwartz, S.T. Shero, S.C.Jr. Smith, K. Watson, P.W.F. Wilson // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. – 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [Text] / *Atherosclerosis*. – 2011. – 217S. – P.1-44, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.

ЛИТЕРАТУРА

1. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life [Text] / Geneva: World Health Organization, 2002. – 230 p.
2. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень N°317, январь 2015 г. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
3. Medico-demographic variables of Russian Federation in 2011. 2013: Stat. spravochnic [Text] / Minzdrav of Russia, M., 2013. – 59 с. www.mednet.ru (Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 г. 2013: Стат. Справочник / Минздрав России, М., 2013. – 59 с. www.mednet.ru).
4. Кардиология [Текст] / Нац. руководство, под ред. Ю.Н. Беленкова и Р.Г. Оганова. М.: ГОЭТАР – Медиа, 2011. – 1232 с.
5. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению [Текст] / Р.Г. Оганов // Ж. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т.11, №1. – С.4–7.
6. Dzan, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement [Text] / V. Dzan, E. Braunwald // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 121. – P.1244–1263.
7. Самородская, И.В. Сердечно-сосудистые заболевания: принципы статистического учёта в разных странах [Текст] / И.В. Самородская // Ж. Здоровоохранение. – 2009. – №7 – <http://zdrav.ru/library/publications/detail.php?ID=17654>.
8. Архиповский, В.Л. Сердечно-сосудистая патология: распространённость, основные факторы риска [Текст] / В.Л. Архиповский // Ж. Медицинская экология. – 2007. – №7. – С.20–25.
9. Константинов, В.В. Распространённость избыточной массы тела и её связь со смертью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах различных регионов [Текст] / В.В. Константинов, А.Д.

- Деев, А.В. Капустина и др. // Кардиология. – 2002. – № 10. – С.45–54.
10. Тожиев, М.С. Распространённость ИБС. Её связь с основными факторами риска и эффективность многолетней многофакторной профилактики на промышленных предприятиях [Текст] / М.С. Тожиев, Д.Б. Шестов, А.М. Воробьёв и др. // Терап. архив. – 2000. – Т.12, №9. – С.23-26.
 11. Шамес, А.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин [Текст] / А.Б. Шамес, М.: Изд-во «Бином. Лаборатория знаний», 2013. – 178 с.
 12. Демографический ежегодник России. 2010: Стат. сб. [Текст] / Росстат. – М., 2010. – 525 с. (The Demographic Yearbook of Russia. 2010. Federal State Statistical Service (Rosstat). Moscow 2010 <http://www.demoscope.ru/weekly/2011/0449/biblio01.php>).
 13. Лякишев, А.А. Особенности ИБС у женщин. Медицинская энциклопедия. Электронная версия. 2003. <http://www.medicina-online.ru/articles/42716/>
 14. Шальнова, С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С.5–10.
 15. Оганов, Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения [Текст] / Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. // Кардиоваск. тер. и проф. – 2012. – Т. 11, № 2. – С.5–10.
 16. Nichols, M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update [Text] / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34. – P.3028–3034.
 17. Ford, E.S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care [Text] / E.S. Ford, S.Capewell // Ann. Rev. Public Health. – 2011. – Vol. 32. – P.5–22.

18. Всемирная организация здравоохранения. Проект комплексной глобальной системы мониторинга, включая показатели и комплекс добровольных глобальных целей по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними [Электронный ресурс] / Женева, 2012. – URL: http://apps.who.int/gb/NCDs/pdf/A_NCD_INF2-ru.pdf.
19. King, H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections [Text] / H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P.1414–1431.
20. Lamarche, B. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study [Text] / B. Lamarche, A. Tchernof, S. Moorjani et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, № 1. – P. 69–75.
21. Howard, B. LDL Cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: the Strong Heart Study [Text] / B. Howard, D. Robbins, M. Sievers et al. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P.830–835.
22. Grundy, S.M. When to Start Cholesterol-Lowering Therapy in Patients With Coronary Heart Disease: a Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Task Force on Risk Reduction [Text] / Grundy S.M., Balady G.J., Criqui M.H., et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P.1683–1685.
23. Grundy, S.M. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome [Text] / S.M. Grundy // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P.1–4.
24. Goldbourt, U. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men [Text] / U. Goldbourt, S. Yaari, J.H. Medalie // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, № 1. – P.107–113.

25. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P.373–376.
26. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине [Текст] / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес и др. // *Рацион. Фармакотер. в Кардиологии*. – 2016. – № 13, Т.6. – С.733–742.
27. Flammer, A.J. Human endothelial dysfunction EDRFs [Text] / A.J. Flammer, T.F. Luscher // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 459. – P.1005–1013.
28. Viridis, A. Human endothelial dysfunction: EDRFs [Text] / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Jaddei // *Pflugers Arch*. – 2010. – Vol. 459. – P.1015–1023.
29. Boretti, P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk [Text] / P.O. Boretti, L.O. Lerman, A. Lerman // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. – 2003. – Vol. 23. – P.168–175.
30. Flammer, A.J. Three decades of endothelium_ research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurement in cardiovascular diseases [Text] / A.J. Flammer, T.F. Luscher // *Swiss Med. Wkly*. – 2010. – Vol. 140. – W.13122.
31. American Heart Association. Guidelines to comprehensive risk reduction to patients with coronary and other vascular diseases [Text] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1995. – Vol. 26. – P.293–295.
32. Гуревич, М.А. Женский вопрос в кардиологии [Текст] / М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // *iDOCTOR*. – 2016. – № 4 (41). – С.57–61.
33. Дислипидемии и атеросклероз (Биомаркёры, диагностика и лечение): руководство для врачей [Текст] / Под ред. проф., акад. РАМН Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 160 с.
34. Латфуллин, И.А. Антигены НЛА у больных инфарктом миокарда [Текст] / И.А. Латфуллин, А.А. Кузьмина, А.А. Курмышкин // *Казан. медиц. журнал*. – 1996. – № 4. – С.301–302.

35. Репин, В.С. Фундаментальные науки против атеросклероза: (обзор, информация) [Текст] / В.С.Репин, В.Н.Смирнов – М.: НПО «Союзмединформ», 1989. – 69 с.
36. Климов, А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз [Текст] / Климов А.Н., Никульчева Н.Г. – СПб.: Питер, 1995. – 298 с.
37. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [Text] / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, & L. Lisheng // The Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P.937–952.
38. Курение и его влияние на здоровье [Текст] / Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Серия технических докладов, №568, Женева – Пер. с англ. В.И. Кандрора. – М.: Медицина, 1976. – 111 с.
39. Жуковский, Г.С. Курение и риск развития ишемической болезни сердца [Текст] / Г.С. Жуковский, И.С. Глазунов, А.Д. Деев // Кардиология. – 1987. – № 1. – С.11–14.
40. Волож, О.И. Значимость основных факторов риска ИБС в смертности мужчин 35–59 лет по данным проспективного исследования [Текст] / О.И. Волож, Т.Н. Кальюсте, Э.С. Солодская и др. // Кардиология. – 1993. – № 8. – С.53–54.
41. Курение и его влияние на здоровье: докл. Ком. экспертов ВОЗ: [перевод с английского] [Текст] / Всемирная организация здравоохранения. – М.: Медицина, 1976. – 111 с.
42. Facchini, F.S. Insulin resistance and cigarette smoking [Text] / F.S. Facchini et al. // Lancet. – Vol. 8802, suppl. 339. – P.1128–1130.
43. Foundation of Blood Research, Surborough [Text] // Pediatrics. – 1990. – Vol. 85, № 2. – P.155–158
44. Folsom, A.R. Retion of Carotid Atery wall Thickness to Diabetes mellitus, Fasting Glucose and Insulin, Body Size and PhysicalActivity [Text] / A.R. Folsom et al. // Stroke. – Vol. 25, № 1. – P.66–73.

45. Nora, J.J. Preventive Cardiology [Text] / Eds. D.Julian et al. – London, 1984. – P.123–144.
46. Латфуллин, И.А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение [Текст] / И.А. Латфуллин. – Казань: Медицина, 1997. – 104 с.
47. Vliestra R.F., Krohmal K.A., Fuge R.S. et al. // Atherosclerosis. – 1982. – Vol. 2. – P.208–221.
48. Weintraub W. et al. // Am.J.Cardiol. – 1985. – Vol. 55, № 6. – P.669–672.
49. Barboriak J.J., Anderson A.J., Hoffmann R.G. // Atherosclerosis. – 1982. – Vol. 43, № 2-3. – P.277–282.
50. Miras, C.J. Factor in Formation and Regression of the Arteriosclerotic Plaque [Text] / Eds. R.V.Borne et al. – New York, 1982. – P.243–253.
51. Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung, and Blood Institute: Summary, Conclusions, and Recommendations [Text] / in: Arteriosclerosis 1981. NIH Publication No. 81-2034. – Vol 1, ed 2. – US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington, DC; 1981.
52. Hartung G.H., Myerson W.A., Darnell L.S. et al. // Circulation. – 1984. – Vol. 70, № 1116 (suppl.2). – P.279.
53. Hayden, S. Atherosclerosis / Eds.F.Schettler et al. – Ed.6. – Berlin, 1983. – P.98.
54. Motz, W. [Text] / W. Motz, P. Weisweiler, H.J. Eissner et al. // Atherosclerosis. – 1985. – Vol. 5, № 5. – P.519a
55. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update [Text] / R. Ross // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 314, № 8. – P.488–499.
56. Timmis, G.C. The effect of electrode position on atrial sensing for physiologically responsive cardiac pacemakers [Text] / G.C. Timmis, B.C. Westveer, G. Gadowski et al. // Am. Heart J. – 1984. – Vol. 108, № 4. – P.909–916.
57. De Carvalho, S. Атеросклероз. Лейомиопролиферативное заболевание артерий в результате повреждения эндотелиального барь-

- ера, обеспечивающего защиту от действия мощных факторов роста [Текст] / S. De Carvalho // Экспресс-инф. Сердечно-сосудистые заболевания. – 1986. – № 6. – С.5–9.
58. Allen, R.A. Effect of Chronic Smoking on Fibrinolysis [Text] / R.A. Allen, C. Kluft, E.J. Brommer // Arteriosclerosis. –1985. – Vol. 5, № 5. – P.443–450.
59. Meade, T.W. Epidemiological characteristics of platelet aggregability [Text] / T.W. Meade, M.V. Vickers, S.G. Thompson et al. // Brit. Med. J. – 1985. – Vol. 290, № 6466. – P.428–432.
60. Nadler, J.L. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation [Text] / J.L. Nadler, J.S. Velasco and R. Horton // Lancet. – 1983. – Vol. 1, № 8336. – P.1248–1250.
61. Reinders, J.H. Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production [Text] / J.H. Reinders, H.J.M. Brinkman, J.A. Van Mourik, P.C. de'Groot // Atherosclerosis. – 1986. – Vol. 6, № 1. – P.15–23.
62. Harts A.J., Burboriak P.N., Anderson A.J. et al. // JAMA. –1981. – Vol. 246, № 8. – P.851-853.
63. Mulcahy, R. Influence of cigarette smoking on morbidity and mortality after myocardial infarction [Text] / R. Mulcahy // Brit. Heart. J. – 1983. – Vol. 49, № 5. – P.410–415.
64. Топ-медицина. – 1993. – №3. – С.4.
65. Rand C.S., Bigelow G.E., Burling T.A. et al. // Circulation. – 1984. – Vol. 70 (1117), suppl. 2. – P.279.
66. Aberg, A. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years [Text] / A. Aberg, R. Bergstrand, S. Johansson et al. // Br. Heart J. – 1983. – Vol. 49. – P. 416–422.
67. Huemphries, J.O.N. Preventive Cardiology [Text] / J.O.N. Huemphries, D.G. Julian. – Eds. D. Julian, J. Humphries. – London, 1984. – P.145–164.
68. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Текст] / Климов А.Н., Никульчева Н.Г. – СПб.: ПИТЕР, 1999. – 512 с.

69. Yang, C.Y. Isolation, characterization and functional assessment of oxidatively modified subtraction of circulating low-density lipoproteins [Text] / C.Y. Yang, J.L. Raya, H.H. Chen et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – № 6. – P.1083–1090.
70. Martens, A. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis [Text] / A. Martens, P. Holvoet // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, № 12. – P.2073–2084.
71. Chen, L.G. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase, protein expression in human platelets; relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function [Text] / L.G. Chen, P. Mehta, I.L. Mehta // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – № 9. – P.1740–1746.
72. Liao, J.K. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase [Text] / J.K. Liao, W.S. Shin, W.Y. Lee, S.L. Clark // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 1. – P.319–324.
73. Alp, N.J. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular diseases [Text] / N.J. Alp, K.M. Cannon // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 3. – P.413–420.
74. Zimmermann, K. NOSTRIN: a potent modulating nitric oxide release and subcellular distribution of endothelial nitric oxide synthase [Text] / K. Zimmermann, N. Opitz, J. Dedio et al. // *PNAS.* – 2002. – Vol. 99, № 26. – P.17167–17172.
75. Li, L. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction [Text] / L. Li, N. Roumeliotis, T. Sawamura, G. Renier // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, № 9. – P.877–884.
76. Shimada, K. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease [Text] / K. Shimada, I.I. Mokuno, I. Matsunaga et al. // *Diabetes care.* – 2004. – Vol. 27, № 3. – P.843–844.

77. Nilsson, J. Lipid oxidation and atherosclerosis [Text] / J. Nilsson, J. Regnstrom, J. Frostegard, A. Stico // Herz. – 1992. – Vol. 17, № 5. – P.263–269.
78. Ehara, S. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes [Text] / S. Ehara, M. Ueda, T. Naruko et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – № 15. – P. 1955–1960.
79. Tsimicas, S. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes [Text] / S. Tsimicas, C. Bergmark, R.W. Beyer et al. // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P.360–370.
80. Ehara, S. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes [Text] / Ehara S., Ueda M., Naruko T. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 15. – P.1955–1960.
81. Nisbi, K. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associated with plaque instability [Text] / K. Nisbi, H. Itabe, M. Uno et al. // Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22, № 10. – P.1649–1654.
82. Torzewski, M. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflect changes in plaque composition consistent with plaque stabilization [Text] / M. Torzewski, P.X. Shaw, K.-R. Han et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24, № 12. – P.2307–2313.
83. Денисенко, А.Д. Модифицированные липопротеины и атеросклероз [Текст] / Проблемы патогенеза и терапии. – Под ред. Климова А.Н., Шляхто Е.В. – С.Петербург: Мед. литература. – 2006. – С.13–33.
84. Гуревич, В.С. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов [Текст] / В.С. Гуревич, С.А. Уразгильдеева, М.И. Бутхашвили, Л.В. Васина // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4. – С.54–62.

85. Rubin, E.M. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein A-I [Text] / E.M. Rubin, R.M. Krauss, E.A. Spangler et al. // Nature. – 1991. – Vol. 353, № 6341. – P.265–272.
86. Miller, G.J. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease [Text] / Miller G.J., Miller N.E. // Lancet. – 1975. – Vol. 1. – P.16–19.
87. Климов, А.Н. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, поражённой атеросклерозом [Текст] / Климов А.Н., Петрова-Маслакова Л.Г. // Вопр. мед. химии. – 1982. – Т. 28, № 2. – С.122-125.
88. Климов, А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца [Текст] / А.Н. Климов. – Л.: Медицина, 1989. – 176 с.
89. Schaefer, J.R. HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology [Text] / J.R. Schaefer // Herz. – 2012. – Vol. 37, № 5. – P.51–55.
90. Шевченко, О.П. Атлас ишемической болезни сердца [Текст] / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. – М.: Реафарм, 2003. – 96 с.
91. Fredrickson, D.S. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorders [Text] / D.S. Fredrickson, R.I. Levy, R.S. Lees // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. – 44; 94–103; 148–156; 215–224; 273–281. (Серия из 5 статей, в которых гиперлипидемия рассматривается с точки зрения изменений в метаболизме липопротеинов).
92. Beaumont, J.L. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias [Text] / J.L. Beaumont, L.A. Carlson, G.R. Cooper, Z. Fejar, D.S. Fredrickson, T. Strasser // Bull. WHO. – 1970. – Vol. 43. – P.891–908.
93. Преображенский, Д.В. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста .Часть 1. Клиническое и прогностическое значение [Текст] / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, В.А. Патарая, И.Д. Вышинская, О.В. Борисенко // Кардиология. – 2007. – № 9. – С.84–89.

94. Аронов, Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию [Текст] / Д.М. Аронов // Сердце. – 2002. – №1 (3). – С.109–112.
95. Study Group European Atherosclerosis Society. Strategies for Prevention of CHD: Policy Statement of the European Atherosclerosis Society [Text] // Eur. Heart J. – 1987. – Vol. 8. – P.77–88.
96. EXPERT PANEL. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults [Text] // Arch. Intern. Med. – 1988. – Vol. 48. – P.36–69 (Представлены данные по определению, выявлению и лечению гиперхолестеринемии в США).
97. Cohn, J.S. Clustering of Cardiovascular risk factors: Targeting highrisk individuals [Text] / J.S. Cohn // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – P.8A–20A.
98. Gotto, A.M. Managing the risk of Coronary Disease [Text] / A.M. Gotto // Cardiology. – 1995. – Vol. 1. – P.23–26.
99. Аронов, Д.М. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза [Текст] / Д.М. Аронов, Н.И. Жидко, И.В. Перова и др. // Кардиология. – 1995. – № 11. – С.39–45.
100. Томсон, Г.Р. Руководство по гиперлипидемии [Текст] / Г.Р. Томсон. – М: MSD, 1990-1991. – 255 с.
101. Gurr, M.I. Lipid Biochemistry: An Introduction Breslow, J.L. / M.I. Gurr, James A.T. – London: Chapman and Hall, 1971. – 231 p. (Книга содержит ценный фактический материал по биохимии липидов).
102. Masoro, F.J. Physiological Chemistry of Lipids in Mammals [Text] / Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders Company, 1968. – 304 p. (Подробный обзор по физике и биохимии физиологически значимых липидов млекопитающих).
103. Assmann, G. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study

- [Text] / G. Assmann, H. Schulte // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70, № 7. – P.733–737.
104. Tamir, J. Lipid and lipoprotein distribution in white children ages 6-19 years. The Lipid Research Program Prevalence Study [Text] / J. Tamir, G. Hess, C.J. Gluek et al. // J.Clin.Dis. – 1981. – Vol. 34. – P.27–39.
105. Alberts, A.W Discovery, biochemistry and biology of lovastatin [Text] / A.W Alberts // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol. 62. – P.10J-15J.
106. а) Gurley, S.D. Cholesterol metabolism and excretion [Text] / S.D. Gurley, M. Dietschy, L. Arias, H. Popper, D. Schachter, D.A. Shafrits eds // The liver biology and pathology. – New York: Raven Press. – 1982. – P.467; б) O’Kelfe, J.H. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal [Text] / J.H. O’Kelfe, L. Jr. Cordain, W.H. Harris et al. // J. Am. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 2142–2146.
107. Castelli, W. Epidemiology of tryglycerides: view from Framingham [Text] / W. Castelli // Am.J.Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P.3–9.
108. Ланкин, В.З. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза: (обзор) [Текст] / В.З. Ланкин, А.М. Вихерт, А.К. Тихазе и др. // Вопр. медиц. химии. – 1989. – № 3. – С.18–24.
109. Breslow, J.L. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases [Text] / J.L. Breslow // Nat. Med. – 1997. – Vol. 3, № 6. – P.600–601.
110. Перова, Н.В. Клиническое значение гиперхолестеринемии и её коррекция [Текст] / Н.В. Перова // Кардиология. – 1991. – № 10. – С.95–112.
111. Орниш, Д. Открой своё сердце [Текст] / Д. Орниш, пер. с англ. – М., 1991. – 630 с.
112. Лякишев, А.А. Клиническое значение гиперхолестеринемии и её коррекция [Текст] / А.А. Лякишев // Кардиология (Приложение). – 1991. – № 10. – С.95–112.

113. Goldstein, J.L. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system [Text] / J.L. Goldstein, M.S. Brown, R.G.W. Anderson, D.W. Russell, W.J. Schneider // *Annu. Rev. Cell. Biol.* – 1985. – Vol. 1. – P.1–39. (Классическая работа по ЛПНП рецепторам, которая велась в Далласе в течение 12 лет и была удостоена Нобелевской премии (1985 г.)).
114. Зилва, Дж. Клиническая химия в диагностике и лечении [Текст] / Дж. Зилва, П.Р. Пэннел. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
115. Пальцев, М.А. Патологическая анатомия (учебник) [Текст] / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – Учебник для медицинских вузов (В 2-х тт.). – М.: Медицина, 2001 (1-е изд.), 2005 (2-е изд.), 2007 (3-е изд.). – 528 с.
116. Авцын, А.А. Патология человека [Текст] / А.А. Авцын. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.
117. Вихерт, А.М. Географическая патология атеросклероза [Текст] / А.М. Вихерт, В.С. Жданов – М.: Медицина, 1985. – 215 с.
118. Hopkins, P.N. A survey of 246 suggested coronary risk factors [Text] / P.N. Hopkins, R.R. Williams // *Atherosclerosis.* - 1981. – Vol. 40, № 1. – P.1–52.
119. Давыдовский, И.В. Проблема причинности в медицине (этиология) [Текст] / Давыдовский И.В. – М.: Госмедиздат, 1962. – 176 с.
120. Аничков, Н.Н. Основные теоретические положения к дальнейшему изучению проблемы атеросклероза [Текст] / Н.Н. Аничков // *Атеросклероз.* – Л.: Мед., 1965. – С.14–21.
121. Sary, H.C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [Text] / H. C. Sary, A. B. Chandler, R. E. Dinsmore et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 5. – P. 1355–1374.

122. Duguid, J.B. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis [Text] / J.B. Duguid // J. Path.Bact. – 1946. – Vol. 58. – P.207–212.
123. Packham, M.A. Localized protein accumulation in the wall of the aorta [Text] / M.A. Packham, H.C.Rowsell, L. Jørgensen and J.F. Mustard // Exp.Molec.Path. – 1967. – Vol. 7. – P.214–232.
124. Давыдовский, И.В. Общая патология [Текст] / И.В.Давыдовский. – М.: Медицина, 1969. – 612 с.
125. Ross, R. Hyperlipidemia and atherosclerosis [Text] / R. Ross, L. Harker // Science. – 1976. – Vol. 193. – P.1094–1100. (В этой статье выдвигается предположение, что повреждение эндотелия является основным фактором атеросклероза и последующие изменения развиваются в ответ на повреждение).
126. Bustos, C. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis [Text] / C. Bustos, M.A. Hernandez-Presa, M. Ortego, J. Tunon, L. Ortega, F. Perez, C. Diaz, G. Hernandez, J. Egido // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32, № 7. – P.2057–2064.
127. Danesh, J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses [Text] / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, J.R. Gallimore, M.B. Pepys // BMJ. – 2000. – Vol. 321, № 7255. – P.199–204.
128. Карпов, Ю.А. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов [Текст] / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // РМЖ. – 2001. – № 10. – С.418.
129. Климов, А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз [Текст] / А.Н.Климов. – Л.: Медицина, 1986. – 190 с.
130. Климов, А.Н. Атеросклероз [Текст] / В кн.: Г.И. Косицкий (ред.) Превентивная кардиология. – М.: Медицина, 1987. – С.239–316.
131. Климов, А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов [Текст] / А.Н.Климов // Вест. АМН СССР. – 1990. – № 11. – С.30–36.

132. Нагорнев, В.А. Аутоимунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза [Текст] / В.А. Нагорнев, С.В. Мальцева // Арх. Патологии. – 2005. – № 5. – С.6–15.
133. Jackson, R. Phospholipids in biology and medicine [Text] / R. Jackson, A.M. Gotto // N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 290. – P.24–29 and 87–93 (Краткий обзор о роли фосфолипидов в мембранах, липопротеинах и коагуляции).
134. Benditt, E.P. Viruses in cytology of atherosclerosis [Text] / E.P. Benditt, T. Barret, J.K. Mc Dougall // Prog. Natl. Acad. Sci. USA. – 1983. – Vol. 80. – P.6386–6389.
135. Ramsay, G. DNA chips: state-of-the-art [Text] / G. Ramsay // Nat. Biotechnol. – 1998. – Vol. 16. – P. 40–44.
136. Shalon, D. A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization [Text] / D. Shalon, S.J. Smith, P.O. Brown // Genome. Res. – 1996. – Vol. 6. – P.639–645.
137. Малышев, П.П. Рациональная терапия семейной гиперхолестеринемии [Текст] / П.П. Малышев, А.В. Сусеков // Кардиология 1997. – Т. 37, № 1. – С.73–78.
138. Сусеков, А.В. Основные результаты Московского Исследования по Статинам [Текст] / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, А.Д. Деев и др. // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 6. – С.324–328.
139. Chien, K.R. Genes and physiology: molecular physiology in genetically engineered animals [Text] / K.R. Chien // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 901–909.
140. Folk, R.L. SEM imaging of bacteria and nanobacteria in carbonate sediments and rocks [Text] / R.L. Folk // J. Sediment Petrol. – 1993. – Vol. 63. – P.990.
141. MacKay, D.S. Search for past life on Mars: possible relic biogenic activity in Martian meteorite ALH84001 [Text] / D.S. MacKay, E.K. Gibson, K.L. Thomas-Keprta et al. // Science. – 1996. – Vol. 273. – P.924–930.

142. Miller, V.M. Evidence of nanobacterial – like structures in calcified human arteries and cardiac valves [Text] / V.M. Miller, G. Rodgers, J.A. Charlesworth, B. Kirkland et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 3. – P.H1115–H1124.
143. Kajander, E.O. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation [Text] / E.O. Kajander, N. Ciftcioglu // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P.8274–8279.
144. Cisar, J.O. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization [Text] / J.O. Cisar, D.Q. Xu, J. Thompson, W. Swam et al. // *Prog. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P.11511–11515.
145. Kajander, E.O. Nanobacteria-propagating calcifying nanoparticles [Text] / E.O. Kajander // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2006. – Vol. 12, № 6. – P.549–552.
146. Абдульянов, В.А. Стационарный и импульсный высокочастотный ЭПР кальцифицированной атеросклеротической бляшки [Текст] / В.А. Абдульянов, Л.Ф. Галиуллина, А.С. Галявич и др. // *Письма в ЖЭТФ.* – 2008. – Т. 88, вып. 1. – С.75–79.
147. Jelic, T.M. Nanobacteria- caused mitral valve calciphylaxis in a man with diabetic renal failure [Text] / T.M. Jelic, A.M. Malas, S.S. Groves et al. // *South Med. J.* – 2004. – Vol. 97. – P.194–198.
148. Puskas, L.G. Detection of nanobacteria – like particles in human atherosclerosis plaque [Text] / L.G. Puskas, L. Tiszlavicz, Z. Razga et al. // *Acta Biol. Hung.* – 2005. – Vol. 56. – P.233–245.
149. Bratos-Perez, M.A. Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification [Text] / M.A. Bratos-Perez, P.L. Sanchez, S.G. de Cruz et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P.371–376.
150. Urbano, P. Nanobacteria: facts or fancies [Text] / P. Urbano, F. Urbano // *Proc. Pathol.* – 2007. – Vol. 3, № 5. – P.e55.
151. Kajander, E.O. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation [Text]

- / E.O. Kajander, N. Cificioglu // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P.8274–8279.
152. Cificioglu, N. Nanobacteria : an infectious cause for kidney stone formation [Text] / N. Cificioglu, M. Bjorklund, K. Kuorikoski, K. Bergstrom, E.O. Kajander // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56. – P.1893–1898.
153. Maniloff, J. Nanobacteria: size limits and evidence [Text] / J. Maniloff, K.H. Nealson, R. Psenner, V. Loferen, R.L. Folk // Science. – 1997. – Vol. 276, № 14. – P.5549–5554.
154. Martel, J. Purported nanobacteria in human blood as calcium carbonate nanoparticles [Text] / J. Martel, J.D.-E. Yuong // PNAS. – 2008. – Vol. 5, № 14. – P.5549–5554.
155. Rault, D. Nanobacteria are mineralo- fetuin complexes [Text] / D. Rault, M. Drancourt, S. Azza, C. Nappez, R. Guiecc, J.-M. Rolain et al. // PLoS Pathol. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P.e41.
156. Schinke, T. The serum protein alpha2- HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis [Text] / T. Schinke, C. Amendt, A. Trindl et al. // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P.20789–20796.
157. Reynolds, J.L. Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification [Text] / J.L. Reynolds, J.N. Skepper, R. McNair et al. // J. Am. Sci. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P.2920–2930.
158. Яруллина, Д.Р. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы [Текст] / Д.Р. Яруллина, О.Н. Ильинская, Н.И. Силкин, М.Х. Салахов, Р.Н. Хайруллин // Учёные записки КГУ, Естественные науки. – 2010. – Т. 152, кн. 1. – С.136–154.
159. Макеева, О.А. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума [Текст] / О.А. Макеева, А.А. Слепцов, Е.В. Кулиш, О.Л. Барабаш, А.М. Мазур, Е.Б. Прохорчук, Н.Н. Чеканов, В.А. Степанов, В.П. Пузырёв // Acta Naturale (русская-язычная версия). – 2015. – Т. 7, № 3 (26). – С.99–110.

160. Торховская, Т.И. Сопряжённость степени атеросклеротического поражения аорты человека с содержанием холестерина в коже [Текст] / Т.И. Торховская, Е.С. Фортинская // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 8 . – С.18–23.
161. Libby, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes [Text] / P. Libby // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P.2844–2850.
162. Merlini, P.A. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction [Text] / P.A. Merlini, K. Bauer, L. Oltrona, D. Ardissino, M. Cattaneo, C. Belli, P.M. Mannucci, R.D. Rosenberg // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P.61–68.
163. Constantinides, P. Plaque hemorrhages, their genesis and their role in supra-plaque thrombosis and atherogenesis [Text] / In: S. Glagov, W.P. Newman, S.A. Schaffer eds. – Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque. – New York: Springer-Verlag, 1990. – P.394–411.
164. Van der Wal, A.C. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology [Text] / A.C. Van der Wal, A.E. Becker, C.M. Van der Loos, P.K. Das // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P.36–44.
165. Sharma, S.K. Histo-pathologic comparison of culprit vs. non-culprit lesions in the same patient: multivessel atherectomy tissue analysis in acute coronary syndromes (abstract) [Text] / S.K. Sharma, S. Siddiqui, B. Fyfe, R. Bongu, S. Duvvuri, J.D. Marmur, T. Cocke, J.A. Ambrose // JACC. – 1996. – Vol. 27. – P.251A.
166. Грацианский, Н.А. Рекомендации ВНОК. Лечение острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST на ЭКГ. 204 г. (краткое изложение) [Текст] / Н.А. Грацианский // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 2. – С.93–103.
167. Березин, А.Е. Вазкулярное ремоделирование и коронарный атеротромбоз. Клиническое и прогностическое значение (обзор ли-

- тературы) [Текст] / А.Е. Березин, В.В. Седень // Врачу-практику. – 2010. – № 4, (78). – VII–VIII.
168. Lloyd-Jones, D.M. Lifetime risk of developing coronary heart disease [Text] / D.M. Lloyd-Jones, M.G. Larson, A. Beiser, D.Levy // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 89–92.
169. Wilson, P.W.F. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories [Text] / P.W.F. Wilson, R.B. D'Agostino, D. Levy et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P.1837–1847.
170. Tracy, R.E. Characteristics of the plaque under a coronary thrombus [Text] / R.E. Tracy, K. Devaney, G.Kissling // Virchows Arch A, Pathol Anat Histopathol. – 1985. – Vol. 405. – P.411–427.
171. Thomas, A.C. Potential errors in the estimation of coronary arterial stenosis from clinical arteriography with reference to the shape of the coronary arterial lumen [Text] / A.C. Thomas, M.J. Davies, S. Dilly et al. // Br. Heart J. – 1986. – Vol. 55. – P.129–139.
172. Johnson, J.M. Natural history of asymptomatic carotid plaque [Text] / J.M. Johnson, M.M. Kennelly, D. Decesare et al. // Arch. Surg. – 1985. – Vol. 120. – P.1010–1020.
173. Falk, E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death—autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion [Text] / E. Falk // Circulation. – 1985. – Vol. 71. – P.699–708.
174. Springer T.A., Cybulsky M.I. // In: Fuster V., Ross R., Topol E. J., eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – Vol. 1. – P.511–538.
175. Pedersen, T. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease:the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [Text] / T. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg, T. Haghfelt et al. // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P.1383–1389.

176. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum chlolesterol and treatment effect in the Scandinavian Survival Study (4S) [Text] // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P.1274–1275.
177. Волков, В.И. Статины в общеклинической практике: что важно знать практикующему врачу [Текст] / В.И. Волков // *Мистецтво лікування*. – 2009. – № 5. – С.5–7.
178. Crouse, J.R. METEOR Study Group Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima media thickness in low risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial [Text] / J.R.Crouse, J.S. Raichlen, W.A. Riley // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P.1344–1353.
179. Задионченко, В.С. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, Н.Б. Шахрай // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 5. – С.85–89.
180. Nissen, S.E. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis [Text] / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, № 13. – P.1556–1565.
181. Ridker, P.M. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C–Reactive Protein [Text] / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P.2195–2207.
182. Nicholls, S.J. Impact of statins on progression of atherosclerosis: Rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) [Text] / S.J. Nicholls, M. Borgman, S.E. Nissen // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27. – P.1119–1129.
183. Underhill, H.R. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high resolution magnetic resonance imaging trial [Text] / H.R. Underhill, C. Yuan, X.Q. Zhao // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P.581–588.

184. Ballantyne, C.M. ASTEROID Investigators Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound derived coronary atheroma burden [Text] / C.M. Ballantyne, J.S. Raichlen, S.J. Nicholls // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P.2458–2466.
185. а) Insull, W. SOLAR Study Group Achieving low density lipoprotein cholesterol goals in high risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial [Text] / W. Insull, J.K. Ghali, D.R. Hassman // *Mayo Clin Proc*. – 2007. – Vol. 82. – P.543–550; б) Гиляревский, С.Р. Применение питавастатина у лиц пожилого и старческого возраста: оптимальное соотношение пользы и риска [Текст] / С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина, М.В. Голшмид, Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина // *Атеротромбоз*. – 2016. – № 2. – С.116–126.
186. Латфуллин, И.А. Плейотропность статинов. Имеются ли возможности объяснения феномена? [Текст] / И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин, В.В. Ключков, А.В. Аганов // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии (РФК)*. – 2015. – Т. 11, № 6. – С.634–637.
187. Латфуллин, И.А. Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса [Текст] / И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, Г.С. Мусабиров, О.В. Аганова, З.Ф. Ким, А.В. Аганов, В.В. Ключков // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии (РФК)*. – 2017. – Т. 13, № 2. – С.256–262.
188. Саморукова, Е.И. Плейотропные эффекты розувастатина у больных обструктивной болезнью лёгких [Текст] / Е.И. Саморукова, В.В. Ли, В.С. Задонченко, Т.В. Адошева, Ю.В. Малиничева, М.В. Синкин // *Лечащий врач*. – 2013. – № 7. – С. 103–107.
189. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text] / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P.373–376.

190. Гиляревский, С.Р. Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина [Текст] // Системные гипертензии. – 2015. – № 12, Т. 2. – С.96–102.
191. Ушкалова, Е.А. Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста [Текст] / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачёва, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевэ // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии (РФК). – 2016. – Т. 12, № 3. – С.361–358.
192. Аронов, Д.М. Успехи и проблемы кардиореабилитации в России [Текст] / Д.М. Аронов // ЭФ. Кардиология и Ангиология. – 2011. – № 1. – С. 22–28.
193. Малкин, З.И. Никотиновая кислота как терапевтический фактор [Текст] / З.И. Малкин, Ф.К. Пермяков, В.Д. Загрядская // Ж. Советская медицина. – 1942. – № 5. – С.5-6.
194. Малкин, З.И. О биологическом и терапевтическом действии никотиновой кислоты [Текст] / З.И. Малкин, Ф.К. Пермяков, В.Д. Загрядская, Е.Б. Сечень // Тр. КГМИ, Казань. – 1942. – Вып. 1. – С.3.
195. Figge, H.L. Comparison of excretion of nicotinuric acid after ingestion of two controlled release nicotinic acid preparation in man [Text] / H.L. Figge et al. // J. Clin. Pharmacol. – 1988. – Vol. 28, № 12. – P.1136–1140.
196. Keenan, J.M. Niacin revisited. A randomized controlled trial of wax-matrix sustained – release niacin in hypercholesterolemia [Text] / J.M. Keenan et al. // Arch. Intern. Med. – 1991. – Vol. 151. – P.1422–1432.
197. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей [Текст] / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: Универсум публи-

- шинг, 1997. – 531 с. (Глава 11, 11.3.4.2 Фибраты – производные фибровой кислоты).
198. Low, M.R. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? [Text] / M.R. Low, N.J. Wald, S.G. Thompson // Brit. Med. J. – 1994. – Vol. 308. – P.367–372.
 199. Ramsay, L.E. Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again [Text] / L.E. Ramsay, W.W. Yeo, P.R. Jackson // Brit. Med. J. – 1991. – Vol. 303. – P.953–957.
 200. Ginsburg, G.S. Frequency of low serum high-density lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with desirable total cholesterol levels [Text] / G.S. Ginsburg, Ch. Safran, R.C. Pasternak // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68, № 2. – P.187–192.
 201. Wissler, R.W. Update on the pathogenesis of atherosclerosis [Text] / R.W. Wissler // Am. J. Med. – 1991. – Vol.91, № 1B. – P.3S-9S.
 202. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update [Text] / R. Ross // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 314, № 8. – P.488–499.
 203. Воскресенский, О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз [Текст] / О.Н. Воскресенский // Кардиология. – 1981. – № 6. – С.118–123.
 204. Ланкин, В.З. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза: (обзор) [Текст] / В.З. Ланкин, А.М. Вихерт, А.К. Тихазе и др. // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 3. – С.18–24.
 205. Chakravarii, R.N. Atherosclerosis: Its pathophysiology with special reference to lipid peroxidation [Text] / R.N. Chakravarii, L.A. Kirshanbaum, P.K. Singel // J. Appl. Cardiol. – 1991. – Vol. 6, № 2-3. – P.91–112.
 206. Chilsom, G.M. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment [Text] / G.M. Chilsom // Clin. Cardiol. – 1991. – Vol. 14, № 2 (suppl.11). – P.25–30.

207. Rosenfeld, M.E. Oxidized LDL affects atherogenic cellular responses [Text] / M.E. Rosenfeld // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83, № 6. – P.2137–2140.
208. Manninen, V. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study [Text] / V. Manninen, M.O. Elo, M.H. Frick et al. // *JAMA*. – 1988. – Vol. 260, № 5. – P.641–651.
209. Карпов, Ю.А. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии: основные изменения [Текст] / Ю.А. Карпов, И.В. Старостин // *РМЖ*. – 2013. – № 27. – С.1290.
210. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза [Текст] / Д.М. Аронов. – М.: Изд-во «Триада-Х». – 2004. – 412 с.
211. а) Шилов, А.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Лизигамма) в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.М. Шилов, А.О. Осил // *Лечебное дело*. – 2014. – № 1. – С.101-110; б) Шилов А.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Моноприл) в практике лечения артериальной гипертонии в условиях первичного звена здравоохранения [Текст] / А.М. Шилов // *Русский медицинский журнал*. – 2013. – № 27. – С.1309–1314.
212. Дадашова, Г.М. Гендерные различия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с гуморальными факторами у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Г.М. Дадашова // *Системные гипертензии*. – 2015. – № 12, Т. 3. – С.34–38.
213. Gibbons, G.H. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factor expression determines growth response to angiotensin II [Text] / G.H. Gibbons, R.E. Pratt, V.J. Dzau // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 456–461.
214. Swei, A. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat [Text] / A. Swei, F. Lacy, F.A. DeLano et al. // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P.1628–1633.

215. Vanhoutte, P.M. Endothelium-dependent responses in hypertension [Text] / P.M. Vanhoutte, C.M. Boulanger // *Hypertens Res.* – 1995. – Vol. 18, № 2. – P.87–98.
216. McMahon, S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias [Text] / S. McMahon, R. Peto, J. Cutler et al. // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P.765–774.
217. D'Agostino, R.B. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in the presence of myocardial infarction: The Framingham Study [Text] / R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, W.B. Kannel et al. // *BMJ.* – 1991. – Vol. 303. – P.385–389.
218. Mc Mahon, S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomized drug trials in their epidemiological context [Text] / S. Mc Mahon, R. Collins, R. Peto et al. // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P.827–838.
219. Kannel, W.B. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor [Text] / W.B.Kannel // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P.251–255.
220. Муромцева, Г.А. Распространённость факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2014. – № 6. – С.4–11.
221. а) Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [Текст] / Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – М., 2004. – 20 с.; б) Lewwngton, S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analyses of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collabora-*

- tion [Text] / S.Lewwngton, R. Clarke, N. Qizibash, R. Peto, R. Collins // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P.1903–1913; в) Kannel, W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor prevention and treatment [Text] / W. Kannel // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – P.1571–1576.
222. Hajjar, I. HYPERTENSION: Trends in Prevalence, Incidence and Control [Text] / I. Hajjar, J.M. Kotchen, T.A. Kotchen // *Annu. Rev. Public Health*. – 2006. – Vol. 27. – P.465–490.
223. Mancia, G. 2007 Guidelines for the mangement of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, de G. Backer, A. Dominiczak et al. // *Europar Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – P.1462–1536.
224. Кобалава, Ж.Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.В. Богомаз // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2016. – № 12 (3). – С.317–323/
225. Asmar, R. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference [Text] / R. Asmar, A. Zanchetti // *J. of Hypertens*. – 2000. – Vol. 18. – P.493–506.
226. O'Brien, E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement [Text] / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin et al. // *J. of Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P.821–848.
227. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [Текст] / Изд-е 3-е, перераб. и доп. – М., 2004. – 44 с.
228. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P.1011–1053.

229. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
230. Синькова, Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии (обзор литературы) [Текст] / Г.М. Синькова // Сибирский мед. журнал. – 2007. – № 8. – С.5–10.
231. Ленфан, К. Гипертензия и её последствия: состояние проблемы в мире [Текст] / К. Ленфан // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 2., Т. 11 – С.86–89.
232. Kearney, P. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review [Text] / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // J. of Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P.11–19.
233. Wolf-Maier, K. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States [Text] / K. Wolf-Maier, R.S. Cooper, J.R. Banegas et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P.2363–2369.
234. Шальнова, С.А. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации [Текст] / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С.45–50.
235. Hajjar, I. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States in 1988-2000 [Text] / I. Hajjar, T. Kotchen // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P.199–206.
236. Ong, K.L. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999-2004 [Text] / K.L. Ong, B. Cheung, Y.B. Man et al. // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P.69–75.
237. Wang, Y. The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines / Y. Wang, Q.J. Wang // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P.2126–2134.

238. Gu, D. Prevalence, Awareness, Treatment and control of Hypertension in China [Text] / D. Gu, K. Reynolds, X. Wu et al. // Hypertension. – 2002. – Vol. 18. – P.920–927.
239. Gupta, R. Hypertension epidemiology in India: meta-analysis of 50 year prevalence rates and blood pressure trends [Text] / R. Gupta, N.A. al-Odat, V.P. Gupta // J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10. – P.465–472.
240. Gupta, R. Trends in hypertension epidemiology in India [Text] / R. Gupta // J. Hum. Hypertens. – 2004. – Vol. 18. – P.73–78.
241. Жуковский, Г.С. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах [Электронный ресурс] / Г.С. Жуковский, В.В. Константинов, Т.А. Варламова, А.В. Капустина // РМЖ, Кардиология. – 1997. – № 9. – С.2. – URL: <http://www.rmj.ru/archive/191/> (дата посещения 24.03.2017)
242. Гуревич, М.А. Женский вопрос в кардиологии [Текст] / М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // Доктор. – 2016. – № 4, (41). – С.57–61.
243. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 году: Государственный доклад [Текст] / Ред.: Н.Е. Аكوпова, Н.В. Кожока и др. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. – 360 с.
244. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101–1187.
245. Сиренко, Ю.Н. Классификация, диагностика и стратификация риска при артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / Ю.Н. Сиренко // Газета «Новости медицины и фармации», Артериальная гипертензия (216), 2007 (тематический номер). – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1287> (дата посещения 12.05.2017).
246. Горбась, І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України [Електронний ресурс] /

- Горбась И.М., Смирнова И.П. // Газета «Новости медицины и фармации», Артериальная гипертензия (216), 2007 (тематический номер). – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1274> (дата посещения 12.05.2017).
247. Collins, R. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease [Text] / R. Collins, S. MacMahon // British medical bulletin. – 1994. – Vol. 50. – P.272–298.
248. Staessen, J.A. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension [Text] / J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P.757–764.
249. Hoogen, van den P. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world [Text] / Van den P. Hoogen, E. Feskens, N. Nagelkerke et al. // The New Engl. J. of Med. – 2000. – Vol. 342. – P.1–8.
250. Lawes, C. Blood Pressure and Stroke: An Overview of Published Reviews [Text] / C. Lawes, D. Bennett, V. Feigin et al. // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P.1024–1033.
251. Мазур, Н.А. Артериальная гипертония и её лечение [Текст] / Н.А. Мазур // Medical market – 1996. – № 23. – С.7–14.
252. Аронов, Д.М. Успехи и проблемы кардиореабилитации в России [Текст] / Д.М. Аронов // ЭФ. Кардиология и Ангиология. – 2011. – №1. – С. 22–28.
253. Neaton, J.D. Treatment of mild hypertension study: final results [Text] / J.D. Neaton et al. // JAMA. – 1995. – Vol. 270. – P.713-724.
254. The Working Group on Hypertension in the Elderly: Statement on hypertension in the elderly [Text] // JAMA. – 1986. – Vol. 256. – P.70–74.
255. Levine, S. What constitutes quality of life? A conceptualization of the dimensions of life quality in healthy populations and patients with cardiovascular disease [Text] / S. Levine, S.H. Croog. – In eds.

- N.K. Wenger, M.E. Mattson, C.D. Furberg et al. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. – New York, Lejacq, 1984. – P.46–58.
256. Нэш, Д. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / Д. Нэш // Международный медицинский журнал (IMJ). – 2002. – № 6. – С. 517-520.
257. Laakso, M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? [Text] / M. Laakso // Am. J. Epidemiol. – 1993. – Vol. 137, № 9. – P.959–965.
258. Rosenstock, J. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial [Text] / J. Rosenstock, B. Zinman, L.J. Murphy, S.C. Clement et al. // Am. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P.549–558.
259. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова – МЗ РФ. – Москва, 2002. – 88 с.
260. Начкина, Э.И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертонией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Э.И. Начкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8, Т.2. – С.39–45.
261. Folsom, A.R. Retion of Carotid Atery wall Thickness to Diabetes mellitus, Fasting Glucose and Insulin, Body Size and PhysicalActivity [Text] / A.R. Folsom et al. // Stroke. – Vol. 25, № 1. – P.66–73.
262. International Textbook of Diabetes Mellitus [Text] / Ed. by R.A. Defronzo, E. Ferrannini, H. Keen, P. Zimmet. – England: John Wiley & Jons Ltd., 2004. – Vol. 1. – 1100 p.; Vol. 2. – 1913 p.
263. Pyorala, K. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subdray analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [Text] / K.

- Ryoral, T.R. Pedersen, J. Kjekshas et al. // *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20. – P.614–620.
264. Шевченко, О.П. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. – М.: Реафарм, 2005. – 416 с.
265. Камышева, Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. (Актовая речь, посв. 72-й годовщине Нижегородского мед.института) [Текст] / Е.П. Камышева. – Н.Новгород, 1992. – 13 с.
266. Камышева, Е.П. Синдромы неотложного состояния при сахарном диабете [Текст] / Е.П. Камышева, Е.П. Морозова, М.Г. Панова, А.А. Голикова, Е.И. Панова // *Топ-медицина (Международный мед. журнал)*. – 1995. – № 2. – С.14–15.
267. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии [Текст] / А.С. Ефимов – М: Медицина, 1989. – 287 с.
268. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений [Текст] / М.И. Балаболкин. – П.: ОАО «Медицина», 2005. – 512 с.
269. Jamilian, M. The effects of Soy Isoflavones on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome [Text] / M. Jamilian, Z. Asemi // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 101, № 9. – P.3386–3394.
270. а) Hirsch, B. Practical Management of Type 1 Diabetes by Irl [Text] / B. Hirsch, Steven V. Edelman. – Professional Communications. – Inc., 2005. – 278 p.; б) *Ендокринологія: Підручник*[Текст] / П.М. Боднар, О.М. Приступюк, О.В. Щербак та ін. – За ред. проф. П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с.; в) *Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань* [Текст] / За ред. М.Д. Тронька. – К.: Здоров'я України, 2005. – 312 с.
271. Шальнова, С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции [Текст] / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2005. – Т. 4., № 1. – С. 4–9.
272. Косицкий, Г.И. Цивилизация и сердце [Текст] / Г.И. Косицкий. – М.: Наука. – 1977. – 184 с.

Научное издание

Латфуллин Ильдус Анварович

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, ЛЕЧЕНИЕ

Дизайн обложки
Р.М. Абдрахмановой

Подписано в печать 19.07.2017.

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Формат 60x84 1/16. Гарнитура «Times New Roman». Усл. печ. л. 24,76.

Уч.-изд. л. 15,41. Тираж 56 экз. Заказ 106/7

Отпечатано с готового оригинал-макета
В типографии Издательства Казанского университета

420008, г. Казань, ул. Профессора Нужина, 1/37

тел. (843) 233-73-59, 233-73-28