

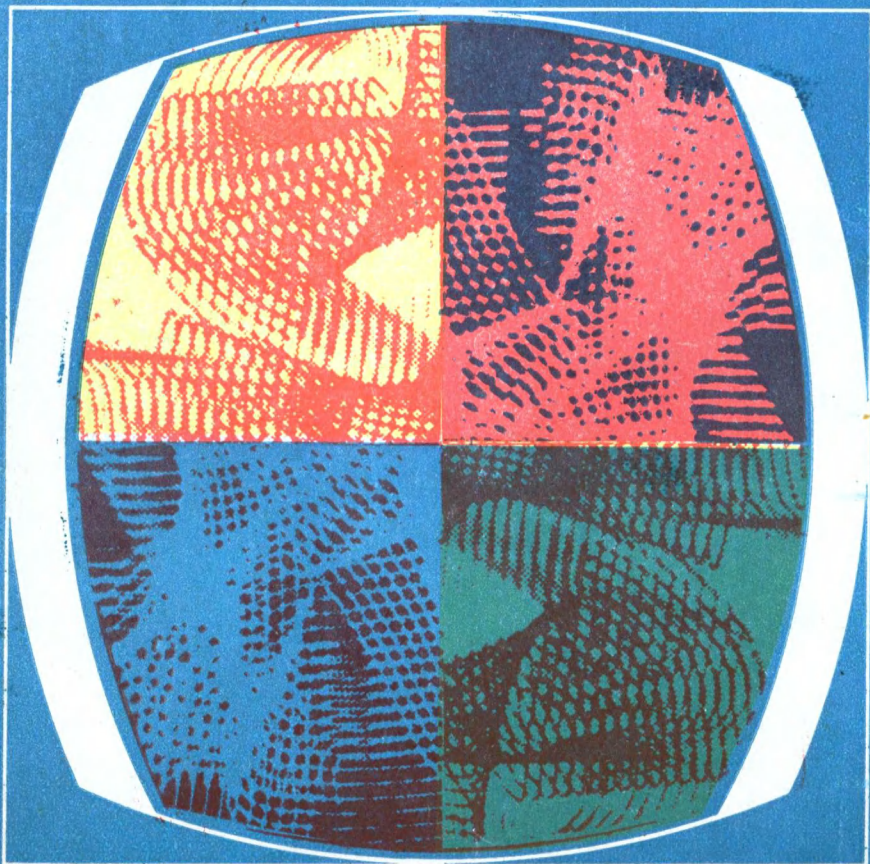
ЗНАНИЕ

НОВОЕ
В ЖИЗНИ,
НАУКЕ,
ТЕХНИКЕ

СЕРИЯ
МЕДИЦИНА

11'81

А.Н. Климов
АТЕРОСКЛЕРОЗ
И ПУТИ
ЕГО
ПРОФИЛАКТИКИ



НОВОЕ
В ЖИЗНИ,
НАУКЕ,
ТЕХНИКЕ

Серия
«Медицина»
№ 11, 1981 г.

Издается
ежемесячно
с 1967 г.

А. Н. Климов,
академик АМН СССР

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ПУТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

Издательство
«Знание»
Москва
1981

ББК 54.101

К 49

КЛИМОВ Анатолий Николаевич — академик АМН СССР, профессор, доктор медицинских наук. Руководитель отдела биохимии Института экспериментальной медицины АМН СССР. Является одним из ведущих биохимиков страны. Им опубликовано более 200 научных работ, в том числе четыре монографии.

Климов А. Н.

К 49 Атеросклероз и пути его профилактики. — М.: Знание, 1981. — 64 с. — (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Медицина»; № 11).

11 коп.

Автор приводит последние данные относительно причин возникновения атеросклероза. Значительное внимание уделяется отрицательной роли так называемых факторов риска (курения, ожирения, малоподвижного образа жизни, употребления спиртных напитков и т. д.) в развитии атеросклеротического процесса и его наиболее частого проявления — ишемической болезни сердца. Научно обоснованные рекомендации помогут читателям проводить мероприятия, направленные на первичную профилактику атеросклероза.

50900 4112010000

ББК 54.101

616В1

© Издательство «Знание», 1981 г.

ВВЕДЕНИЕ

Слово «атеросклероз» сейчас знакомо всем. Это объясняется исключительно широким распространением данной патологии и ее клинических проявлений — ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, инсульта, перемежающейся хромоты и др. Медицинская статистика пестрит на этот счет впечатляющими цифрами. Достаточно привести такой факт: из десяти человек старше 40 лет пятеро умирают от сердечно-сосудистых заболеваний.

Острота проблемы побудила специалистов разного профиля заняться изучением причин и условий развития атеросклероза для того, чтобы изыскать наиболее эффективные и научно обоснованные пути профилактики и лечения этого заболевания. Вместе с тем необходимо отметить, что атеросклероз относится к числу немногих заболеваний, в отношении патогенеза которых выдвинуто такое большое число теорий, гипотез, предположений и догадок, что одно перечисление их заняло бы немало места.

Задача настоящей брошюры — ознакомить читателя, интересующегося проблемой атеросклероза, с современными представлениями о патогенезе и этиологии этого заболевания и о путях его профилактики. В брошюре использованы результаты исследований, выполненных в лабораториях Института экспериментальной медицины АМН СССР.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Термин «атеросклероз», введенный в обиход в 1904 г., состоит из двух греческих слов, означающих «кашицеобразное содержимое» и «уплотнение». Этим хотели подчеркнуть, что атеросклероз — заболевание артерий, при котором в артериальной стенке появляются очаги

размягченной кашицеобразной массы, окруженной уплотненной капсулой.

По современным представлениям, атеросклероз — это хроническое поражение артерий крупного и среднего калибра (рис. 1), характеризующееся первичным отложением и накоплением во внутренней их оболочке (интима) плазменных липопротеидов и содержащихся в них липидов, приводящим к сложным структурно-клеточным изменениям в интима и завершающимся реактивным разрастанием соединительной ткани и образованием фиброзных бляшек. Бляшка — основной, морфологически заверченный элемент атеросклеротического поражения артерий.

Важно подчеркнуть, что атеросклероз всегда начинается с поражения именно внутренней оболочки артерий — интимы. Позднее в процесс вовлекается и средняя оболочка — медиа.

Термин «атеросклероз» не следует смешивать с другим термином «артериосклероз», существующим в медицинской литературе значительно дольше — с 1829 года. Под артериосклерозом понимают уплотнение стенки артерий (очень часто всех ее слоев — интимы, меди и наружного слоя) вследствие разрастания соединительной ткани и отложения солей кальция (см. рис. 1). Эти изменения происходят в связи с физиологическим старением организма либо вследствие воздействия некоторых болезнетворных агентов (например, сифилитический артериосклероз) и протекают без первичного накопления в артериальной стенке липопротеидов и липидов. Артериосклерозом поражаются артерии разного калибра, включая и самые мелкие — артериолы. Так как атеросклероз может развиваться на фоне протекающего артериосклероза и последний, естественно, будет отягощать его развитие, то некоторые авторы предлагают для таких случаев ввести новый термин «артериоатеросклероз», означающий комбинацию этих поражений и вовлечение в процесс всех слоев сосудистой стенки.

Другие авторы предлагают рассматривать атеросклероз как частный случай артериосклероза. Наконец, в иностранной литературе иногда встречается отождествление понятий «атеросклероз» и «артериосклероз».

Так как атеросклероз представляет собой самостоятельное заболевание, протекающее во внутренней обо-

лочке артерий вследствие первичного накопления в ней липопротеидов и липидов и связанного с этим последующего образования фиброзных бляшек; то нет никаких оснований (патогенетических, морфологических и биохимических) путать и отождествлять его с атеросклерозом.

Давно было замечено, что отложения липопротеидов и липидов (часто с последующим разрастанием соединительной ткани) наблюдаются не только в интима артерий, но и в других тканях, лишенных, как и интима, кровоснабжения (роговица, сухожилия) или же слабо снабжаемых кровью (некоторые участки кожи, например, в области век, локтевых сгибов и др.). В последнем случае отложения липидов в коже сопровождаются появлением характерных образований — ксантом,

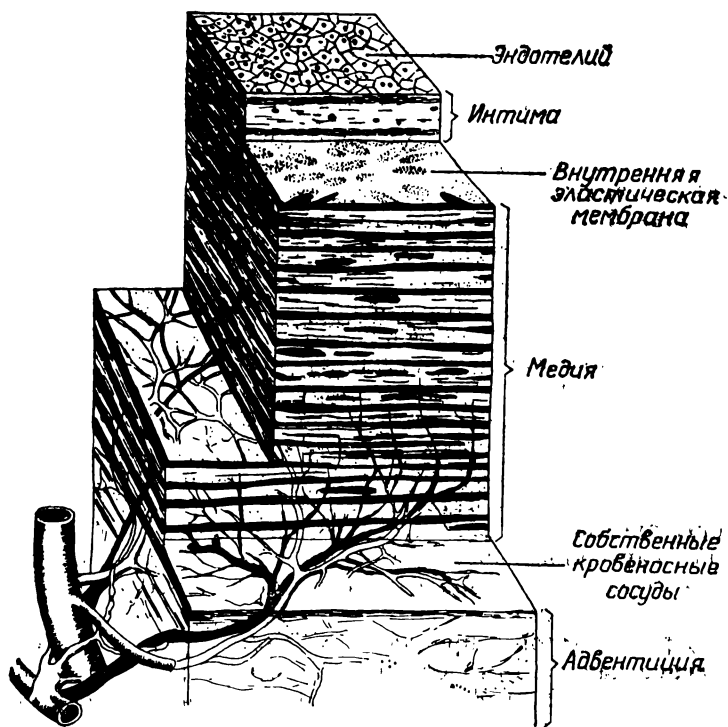


Рис. 1. Схема строения артериальной стенки

о которых речь пойдет позже. Рассматривая атеросклероз и ксантоматоз кожи как нечто общее, отдельные авторы претендуют на использование термина «ксантосклероз» вместо «атеросклероз». Предложены и некоторые другие термины взамен атеросклероза, например, «атеролипидоз», «липосклероз» и др. По мнению Н. Н. Аничкова, термин «липосклероз» в патогенетическом смысле слова является наиболее удачным, однако имея в виду устоявшуюся терминологическую традицию, он считал возможным сохранить укоренившееся название «атеросклероз».

Не все специалисты склонны рассматривать атеросклероз как самостоятельное заболевание. Некоторые из них (например, И. В. Давыдовский) характеризуют атеросклероз как синдром физиологического старения организма, равнозначный таким явлениям, как возрастное облысение, выпадение зубов и т. п. Не отрицая роли возрастных изменений сосудов в патогенезе атеросклероза, можно привести много фактов, противоречащих этой точке зрения. Вот один из них. Известно наследственное заболевание, получившее название семейной гиперхолестеринемии (повышенное содержание холестерина в крови). Если у родителей, страдающих этим заболеванием, рождается ребенок, то у него гиперхолестеринемия и атеросклероз развиваются уже в детском возрасте, а в юношеском возрасте, если не снизить уровень холестерина в крови, возникает ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда.

Результаты многочисленных популяционных и клинических исследований, проведенных во многих странах мира, в том числе и в СССР, показывают, что атеросклероз за последнее время «помолодел». И атеросклероз, и его осложнения все чаще и чаще стали встречаться у людей молодого возраста. Все это свидетельствует о том, что связывать патогенез атеросклероза исключительно со старением организма нет никаких оснований.

КАК И ПОЧЕМУ РАЗВИВАЕТСЯ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Изучение причин развития атеросклероза началось после классических исследований Н. Н. Аничкова и С. С. Халатова, выполненных в 1912 г. Молодые в то время ученые (Н. Н. Аничкову и С. С. Халатову было

тогда по 27 лет) показали, что добавление к обычному корму кроликов жироподобного вещества — холестерина приводит через 3—4 месяца к образованию в стенке аорты этих животных атеросклеротических поражений, напоминающих таковые у человека. Позднее К. Г. Волкова и Т. А. Синицына (ученицы и сотрудницы Н. Н. Аничкова) обнаружили при введении кроликам холестерина появление атеросклеротических поражений не только в аорте, но и в коронарных артериях сердца.

С тех пор холестериновая модель экспериментального атеросклероза, предложенная Н. Н. Аничковым и С. С. Халатовым, стала широко применяться во многих лабораториях мира и не потеряла своего научного значения и по сей день.

Оказалось возможным воспроизводить экспериментальный атеросклероз у многих видов животных — морских свинок, голубей, кур, а в последнее время — у свиней и обезьян. Разумеется, чем больше масса животного, тем большая доза холестерина должна вводиться. «Чистый» холестерин можно заменить богатыми им пищевыми продуктами. Например, у кроликов или голубей атеросклероз легко развивается при скармливании им куриных яичных желтков.

Интересно отметить, что экспериментально полученный атеросклероз у свиней и обезьян морфологически оказался совершенно идентичным атеросклерозу, встречающемуся у человека.

В 1960 г. шведский ученый Виганд показал, что атеросклероз у кроликов может быть вызван также и путем введения им больших количеств насыщенного (содержащего насыщенные жирные кислоты) жира.

Так как и холестерин и жиры в плазме крови находятся не в свободном состоянии, а в виде сложных комплексов с белками, называемых липопротеидами (о них будет рассказано в следующем разделе брошюры), возникает логичный вопрос: не повинны ли плазменные липопротеиды в развитии атеросклероза? В 1967 г. в нашей лаборатории был проведен следующий эксперимент. Двум здоровым кроликам ежедневно на протяжении 6 месяцев внутривенно вводились липопротеиды, изолированные из плазмы крови 150 кроликов-доноров, имевших экспериментальный атеросклероз, полученный по методу Н. Н. Аничкова. Обоим кроликам-реципиен-

там было сделано по 156 введений и каждый кролик получил в общей сложности по 65 г липопротеидов (более точно, атерогенных липопротеидов). По окончании этого необычного эксперимента у обоих животных был обнаружен резко выраженный атеросклероз аорты, коронарных артерий сердца, артерий мозга.

Поэтому, прежде чем рассказать, как и почему развивается атеросклероз, необходимо хотя бы кратко остановиться на липидах и липопротеидах плазмы крови.

Липиды и липопротеиды плазмы крови

Жиры и жироподобные вещества, называемые липидами, входят в состав почти всех органов и тканей организма. Находятся они и в крови. Среди содержащихся в плазме крови липидов наибольший интерес для нас представляют холестерин, триглицериды (или нейтральные жиры) и содержащие фосфор и азот соединения, получившие название фосфолипидов.

Несмотря на то что со времени открытия холестерина прошло около 250 лет, об этом веществе и в настоящее время говорят и пишут очень много. Что же представляет собой холестерин? В химическом отношении он является жировым спиртом, то есть соединением, сочетающим в себе свойства жироподобных веществ и спиртов. Выделенный в кристаллической форме холестерин выглядит как жемчужные пластинки, воскообразные на ощупь, не растворимые в воде.

Природные воскообразные свойства холестерина позволяют ему выполнять функцию клеточного «скелета» в организме человека и животного. Каждая клетка нашего тела содержит холестерин и нуждается в нем, для того, чтобы поддерживать свою форму. Входя в состав мембран клеток, холестерин вместе с другим важным классом липидов (фосфолипидами) и белками обеспечивает избирательную проницаемость клетки для веществ, входящих и выходящих из нее.

Холестерин является источником образования в нашем организме половых и стероидных гормонов, а также желчных кислот. Он необходим для роста организма и деления клеток. Если новорожденных крысят кормить молоком, лишенным холестерина, то у них будет наблюдаться отставание в росте и особенно в развитии нервной системы.

Человек рождается с низким содержанием холестерина в крови (в 3 раза меньшим, чем у взрослых). Поэтому в первые месяцы после рождения ребенок нуждается в пищевом холестерине, главным источником которого является молоко. Однако зависимость организма от пищевого холестерина кратковременна. Через несколько месяцев после рождения ребенка клетки его органов и тканей становятся способными синтезировать свой собственный холестерин. Эта способность сохраняется в течение всей жизни. Существует своеобразная регуляция синтеза холестерина по принципу, так называемой отрицательной обратной связи: если холестерина в организме достаточно, клетки не синтезируют его или синтезируют медленно и, наоборот, клетки начинают усиленно синтезировать холестерин, как только его количество в организме снижается. В теле взрослого человека содержится около 140 г холестерина, из которых более половины (примерно 80 г) подвергается обновлению. Время полного обновления этого количества холестерина составляет 80 дней, то есть скорость обновления составляет примерно 1 г в день.

За сутки организм человека окисляет около 450 мг холестерина в желчные кислоты, примерно такое же количество стероидов экскретирует с фекалиями, около 100 мг выделяет с кожным салом. Небольшие количества холестерина используются для образования половых и стероидных гормонов. Чтобы пополнить эти потери, организм синтезирует в сутки около 700 мг холестерина и примерно 300 мг получает с пищей. В принципе синтез холестерина осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, однако в значительных количествах — в печени и стенке тонкого кишечника. Именно отсюда основная масса синтезированного холестерина идет «на экспорт», то есть транспортируется в другие органы и ткани.

Итак, в организме взрослого человека синтезируется за сутки в среднем 700 мг холестерина. Такое же количество холестерина мы вводим в организм, если употребляем в пищу всего лишь три куриных яйца. А если мы съедаем более трех яиц и, кроме того, другую пищу, содержащую холестерин? В таком случае мы получаем с пищей больше холестерина, чем в нем нуждаемся. Если потребление больших количеств пищевого холестерина продолжается длительное время, то это

приводит к накоплению его, что можно обнаружить, определив содержание холестерина в крови.

В организме человека и животных содержится как свободный (неэстерифицированный), так и эстерифицированный (в виде эфира с жирной кислотой) холестерин. Первый входит в состав мембран клеток и клеточных органоидов, второй находится в цитоплазме клеток и рассматривается как «запасное депо». В целом в организме человека и животных преобладает свободный (неэстерифицированный) холестерин, однако в плазме крови примерно две трети всего холестерина приходится на эфиры и одна треть — на свободный холестерин.

Триглицериды, или нейтральные жиры, находящиеся в крови, ближе всего подходят к обычному понятию «жир», например, к жиру сливочного или растительного масла. В химическом отношении триглицериды представляют собой сложные эфиры, образованные спиртом, глицерином и тремя частицами высших жирных кислот. Именно это и предопределило название «триглицериды». Как и холестерин, триглицериды не растворимы в воде.

Триглицериды крови имеют двойное происхождение. Часть их синтезируется в кишечной стенке из продуктов распада пищевых жиров, другая часть синтезируется в печени, а затем уже поступает в кровь.

Прием жирной пищи всегда сопровождается хотя бы кратковременным (в течение нескольких часов) повышением уровня триглицеридов в крови.

Триглицериды в организме легко подвергаются окислению. Важно отметить, что из всех веществ, содержащихся в пище, они — самый калорийный материал. При окислении 1 г триглицеридов освобождается 9,3 ккал, тогда как при окислении такого же количества глюкозы — всего лишь 4,1 ккал. Вместе с тем триглицериды могут откладываться «про запас» (например, в жировой ткани) в качестве энергетического резервного материала. У тучных людей такие запасы жира совершенно излишни.

Физиологическая роль триглицеридов не исчерпывается только тем, что они являются важным субстратом для окислительных процессов, обеспечивающих организм энергией. В составе подкожной жировой клетчатки триглицериды выполняют термозащитную роль,

а также предохраняют внутренние органы и ткани от возможных механических повреждений.

Фосфолипиды по своему строению близки к триглицеридам, но отличаются от них тем, что в их молекуле одна из трех частиц жирной кислоты заменена фосфорной кислотой, связанной с азотистым основанием. Фосфолипиды содержатся не только в крови, они входят в состав мембран всех клеток и их органелл. В более широком смысле слова можно сказать, что основу любой биомембраны составляет фосфолипидный бислой — два слоя фосфолипидов, расположенных так, что полярные концы молекул обращены к водной среде, омывающей наружную и внутреннюю поверхность мембраны, а неполярные жирнокислотные «хвосты» скрыты в ее толще. Фосфолипиды вместе с холестерином не только выполняют роль «несущих конструкций» клеточной мембраны, но являются ответственными за ее физическое состояние, точнее, за ее вязкость. Заметим, что от вязкости мембраны зависит активность мембранных энзимов и скорость трансмембранного переноса веществ, другими словами, функциональная активность клетки в целом.

В отличие от холестерина и триглицеридов фосфолипиды обладают способностью растворяться в воде.

Все перечисленные выше жиры и жироподобные вещества находятся в плазме крови не в свободном виде, а в соединении с белками в виде так называемых липидно-белковых комплексов, или липопротеидов.

Липопротеиды представляют собой частицы, имеющие сферическую форму. Снаружи они покрыты оболочкой, состоящей из белков (аполипопротеинов), фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина. Внутреннюю сферу или ядро липопротеидной частицы образуют триглицериды и эфиры холестерина. Наружная оболочка липопротеидной частицы отличается высоким средством к воде (гидрофильностью), тогда как внутреннее ядро, наоборот, отсутствием такого свойства (гидрофобностью). В целом же липопротеидная частица в отличие от входящих в ее состав липидов (неэстерифицированного холестерина, эфиров холестерина и триглицеридов) растворима в водной среде и может рассматриваться как транспортная форма липидов в кровяном русле. Существует несколько классов липопротеидов, отличающихся между собой по размерам,

по количественному соотношению в них различных липидов и белка и по другим признакам.

В первом приближении плазменные липопротеиды в зависимости от преобладания в них того или иного липида могут быть разделены на три группы; липопротеиды, богатые триглицеридами; липопротеиды, богатые холестерином; липопротеиды, богатые фосфолипидами.

Рассмотрим более подробно эти три группы липопротеидов.

Липопротеиды, богатые триглицеридами. К этой группе липопротеидов относятся хиломикроны и липопротеиды очень низкой плотности.

Хиломикроны — самые большие по размеру липопротеидные частицы. Они образуются в стенке тонкого кишечника и содержат высокий процент (до 90%) триглицеридов пищевого происхождения, около 4—5% холестерина (в основном также пищевого происхождения), примерно столько же фосфолипидов и совсем немного (2%) белка. Из стенки кишечника хиломикроны по лимфатическим сосудам поступают в грудной лимфатический проток, а из последнего — в ток крови. В крови они появляются вскоре после приема жирной пищи. При высоком содержании хиломикронов плазма крови имеет молочный вид.

Хиломикроны не обладают атерогенностью. Из-за своих относительно больших размеров эти частицы не проникают в артериальную стенку и поэтому не могут способствовать развитию атеросклероза.

Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) названы так потому, что их плотность, выражаемая в граммах на миллилитр, вследствие высокого содержания липидов является очень низкой (менее 1,006 г/мл). Этот класс липопротеидов называют также пребета-липидопротеидами. ЛПОНП содержат до 60% триглицеридов, синтезированных в организме, примерно 15% холестерина, столько же фосфолипидов и около 15% белка. ЛПОНП образуются главным образом в печени. Уровень их в крови хорошо коррелирует с содержанием триглицеридов и увеличен у лиц с некоторыми нарушениями липидного и углеводного обмена. Мелкие частицы ЛПОНП способны проникать и накапливаться в артериальной стенке.

Липопротеиды, богатые холестерином. Главным представителем этой группы липопротеидов являются так

называемые липопроотеиды низкой плотности (ЛПНП). Этот класс липопроотеидов называется так потому, что частицы его имеют в целом низкую плотность (в пределах 1,006—1,063 г/мл), хотя и не столь малую, как ЛПОНП. ЛПНП называют также бета-липопроотеидами. Это самые богатые холестерином частицы (содержание его в этих частицах может достигать до 45%) и самые атерогенные из всех липопроотеидов. Данные частицы проникают в артериальную стенку и могут в ней накапливаться. Из всех видов вскармливаемых человек имеет наиболее высокий уровень ЛПНП в крови. Уровень ЛПНП (а параллельно и холестерина) может резко повышаться при нарушениях липопротеидного обмена, особенно наследственной природы. Кроме того, он повышается при приеме пищи, богатой холестерином.

Липопроотеиды, богатые фосфолипидами. В указанную группу входят липопроотеиды высокой плотности (ЛПВП). Она колеблется в пределах 1,063—1,21 г/мл. Отсюда и происходит название этого класса липопроотеидов. Другое название — альфа-липопроотеиды. ЛПВП содержат высокий процент белка (до 55%) и фосфолипидов (около 25%), меньше холестерина (около 16%) и очень немного триглицеридов (около 4%). Из всех классов липопроотеидов ЛПВП имеют самый маленький диаметр частиц. ЛПВП синтезируются в печени и стенке тонкого кишечника.

Характерной особенностью ЛПВП является то, что они, в отличие от ЛПОНП и ЛПНП, не только не обладают атерогенностью, но и задерживают развитие атеросклероза. Другими словами, ЛПВП обладают антиатерогенными свойствами. Об этом мы подробнее расскажем ниже.

Теперь несколько слов о некоторых общих свойствах липопроотеидов плазмы крови.

Каждая группа липопроотеидов (богатая триглицеридами, холестерином или фосфолипидами) состоит из одного или двух классов липопроотеидов. Каждый класс липопроотеидов в свою очередь состоит из нескольких подклассов, различающихся по химическому составу, плотности, размерам частиц и другим физико-химическим параметрам (ввиду ограниченности объема брошюры мы лишены возможности рассказать о подклассах липопроотеидов). Таким образом, липопроотеи-

ды плазмы крови отличаются большим разнообразием, или, как говорят, гетерогенностью.

По мере увеличения плотности липопroteидов (от хиломикрон до ЛПВП) наблюдаются следующие закономерные изменения:

а) уменьшаются молекулярная масса и соответственно размер липопroteидных частиц;

б) увеличивается содержание белка и фосфолипидов и снижается содержание триглицеридов;

в) возрастает сродство к воде (гидрофильность);

г) увеличивается отношение эстерифицированный холестерин/свободный холестерин;

д) удлиняется время катаболизма (распада) липопroteидов.

Каждый класс или подкласс липопroteидов имеет множественный набор белков, называемых аполипотеинами. Их обозначают латинскими буквами (А, В, С, D, Е и т. д.). В свою очередь некоторые аполипотеины, например аполипотеины А, С и Е, состоят из нескольких полипептидов, обозначаемых дополнительно римскими цифрами (А-I, А-II, С-I, С-II, С-III и т. д.).

Для каждого класса и подкласса липопroteидов характерен свой состав главных и минорных аполипотеинов.

Отдельные аполипотеины обладают коэнзимными (ускоряющими активность энзимов) функциями.

В процессе циркуляции липопroteидов в крови на поверхности или в глубине их частиц протекают следующие энзиматические реакции:

а) гидролиз триглицеридов хиломикрон (при действии энзима липопroteидлипазы) и гидролиз триглицеридов ЛПОНП (при последовательном действии сначала липопroteидлипазы, а затем циркулирующей в крови печеночной триглицеридлипазы). Коэнзим липопroteидлипазы — аполипотеин С-II.

В результате действия липопroteидлипазы и печеночной триглицеридлипазы на ЛПОНП последние через ряд промежуточных ступеней, включающих образование так называемых липопroteидов промежуточной плотности, превращаются в ЛПНП. Этот процесс носит название трансформации ЛПОНП в ЛПНП;

б) эстерификация свободного холестерина ЛПВП при действии энзима лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Вследствие этой реакции ненасыщенная

жирная кислота фосфолипида лецитина переносится на холестерин с образованием по месту гидроксила холестерина сложной эфирной связи. Образовавшийся на поверхности липопротеидной частицы эфир холестерина либо перемещается внутрь частицы, либо транспортируется в другие классы липопротеидов. Коэнзимом ЛХАТ-реакции является аполиппротеин А-I.

В результате действия упомянутых энзимов на липопротенды отмечается наиболее быстрое обновление в их составе триглицеридов и эфиров холестерина.

Липидные компоненты, а также аполиппротеины способны переходить из одного класса липопротеидов в другой. Перенос липидных компонентов осуществляется с помощью специальных белковых переносчиков, роль которых, возможно, выполняют некоторые аполиппротеины.

Мы видим, что плазменные липопротенды представляют собой сложные высокомолекулярные частицы, осуществляющие не только транспорт, но и превращения липидов в самой частице. Не удивительно, что изучением липопротеидов, этих во многом еще загадочных соединений, занимаются сейчас многие лаборатории мира.

Транспорт липидов липопротеидами

Нетрудно догадаться, что богатые триглицеридами липопротенды — хиломикроны и ЛПОНП — осуществляют транспорт триглицеридов. Действительно, хиломикроны транспортируют триглицериды пищевого происхождения из стенки кишечника сначала в лимфатическую систему, а затем в кровяное русло. Вместе с триглицеридами в составе хиломикронов транспортируются небольшие количества холестерина, а также жирорастворимых витаминов. В кровеносных капиллярах жировой ткани и лактирующей молочной железы триглицериды хиломикронов расщепляются специальным энзимом липопротендлинпазой. Освободившиеся жирные кислоты поступают в жировую ткань, где используются ресинтеза своих собственных триглицеридов, откладываемых «про запас». Оставшиеся после действия липопротендлинпазы хиломикронные частицы, значительно уменьшившиеся в размерах и получившие название ос-

таточных, с током крови поступают в печень, где подвергаются окончательному распаду.

Сходные превращения происходят и с ЛПОНП, однако с той разницей, что основная масса этих липопротеидов подвергается атаке со стороны двух энзимов — сначала липопротеидлипазы, а затем печеночной триглицеридлипазы, циркулирующей в крови. Освободившиеся в результате действия этих энзимов жирные кислоты связываются альбуминами крови и транспортируются в различные органы и ткани, а сами частицы ЛПОНП, уменьшаясь в размере, обогащаясь холестерином и теряя аполипопротеины С и Е, превращаются в конечном счете в липопротеиды низкой плотности — ЛПНП (рис. 2).

Как уже отмечалось выше, ЛПНП являются самыми богатыми холестерином липопротеидными частицами. Они являются одновременно и самыми богатыми аполипопротеином В-частицами. Их транспортная функция заключается в том, чтобы снабжать холестерином периферические органы и ткани (здесь под словом «периферические» понимается «внепеченочные»), особенно те, где собственный синтез холестерина протекает с низкой скоростью или где по той или иной причине происходит быстрое деление клеток.

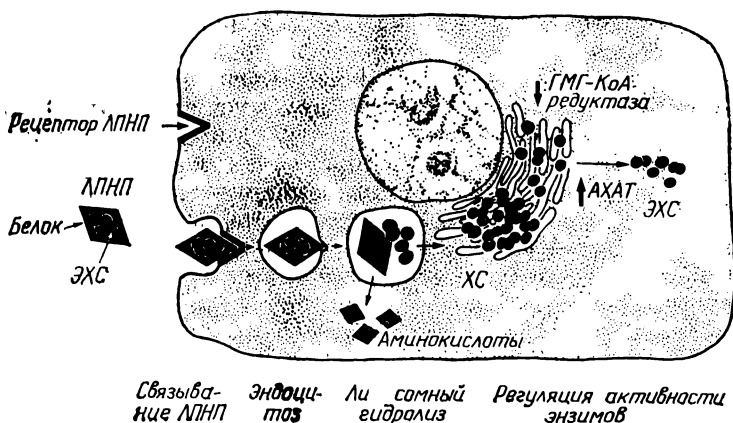


Рис. 2. Захват частицы ЛПНП периферической клеткой
ГМГ—КоА редуктаза — гидроксиметил-глутарилкоэнзим
А-редуктаза — ключевой энзим собственного синтеза холестерина в
клетке, ХС — холестерин, ЭХС — эфиры холестерина

В последние годы американским исследователям Гольдштейну и Брауну удалось показать, что клетки периферических органов и тканей содержат на поверхности своей мембраны специфические рецепторы белковой природы для связывания частиц ЛПНП. Один рецептор связывает одну частицу. Общее число таких рецепторов может доходить до нескольких десятков тысяч на одну клетку. Рецепторы «распознают» в частице ЛПНП аполипопротеин В, к которому у них имеется высокое сродство и с которым непосредственно образуется связь. Связывание рецепторами клетки частиц ЛПНП является первым этапом на пути захвата этих частиц клеткой (см. рис. 2). Захват этот осуществляется с помощью процесса, известного под названием эндоцитоза. Более точно Гольдштейн и Браун назвали его специфическим рецептор-опосредованным эндоцитозом.

Поступившая в клетку путем специфического эндоцитоза частица ЛПНП подвергается быстрому расщеплению при действии лизосомальных энзимов. Освободившийся при этом холестерин используется клеткой для своих нужд (например, для образования мембран). Если почему-то в клетку поступило больше холестерина, чем его требуется, клетка прекращает синтез специфических рецепторов и тогда прекращается или замедляется поступление в нее новых количеств ЛПНП. Кроме того, когда в клетке появился избыток холестерина, он подвергается эстерификации при действии энзима ацил-ко-энзим А-холестерин-ацил-трансферазы (АХАТ). Образовавшиеся эфиры холестерина хранятся в клетке в качестве запасного материала. При необходимости клетка осуществляет гидролиз эфиров холестерина, и освободившийся неэстерифицированный холестерин используется для ее потребностей.

Другим путем регуляции содержания холестерина в клетке является удаление его с поверхности клеточной мембраны. Такое удаление «отслужившего свой век» холестерина происходит постоянно. Осуществляют его богатые белком и фосфолипидами ЛПВП при их контакте с мембраной клетки. При этом сами частицы ЛПВП внутрь клетки не проникают.

Захваченный из мембраны клетки неэстерифицированный холестерин в составе ЛПВП в кровяном русле подвергается эстерификации при действии специально-

го энзима ЛХАТ и транспортируется в печень, где частично подвергается окислению в желчные кислоты, частично выделяется с желчью.

В норме эти два процесса — поступление холестерина в составе ЛПНП в клетку и удаление его липопroteидами высокой плотности из клетки — сбалансированы. Их функционирование не сопровождается накоплением холестерина в клетке и плазме крови.

Наследственные дефекты транспорта липидов

Известно наследственное заболевание, называемое семейной недостаточностью ЛХАТ. При этой болезни активность энзима, эстерифицирующего холестерин, чрезвычайно низка. Поэтому в крови больных наблюдается необычно высокий уровень свободного (неэстерифицированного) холестерина и лецитина. Все классы липопroteидов при семейной недостаточности ЛХАТ качественно изменены (но более всего ЛПВП). Частицы ЛПВП имеют дисковидную форму. В них увеличено содержание свободного холестерина и снижена концентрация эфиров холестерина. Клинически это заболевание проявляется умеренной анемией, помутнением роговицы (отложение холестерина), поражением почек. Характерным является накопление свободного холестерина в тканях и клетках (в эритроцитах, например, содержание холестерина возрастает вдвое) из-за пониженной способности качественно измененных ЛПВП удалять холестерин с поверхности клеточных мембран.

При другом наследственном заболевании, называемом а-альфа-липопroteидемией, или танжерской болезнью, отмечается почти полное отсутствие в крови ЛПВП. Болезнь впервые обнаружена у жителей Танжера. Для этого заболевания характерно накопление эфиров холестерина в тканях ретикуло-эндотелиальной системы — миндалинах, селезенке, лимфатических узлах, которое по размерам может превышать нормальное в 25—150 раз. Несмотря на очень низкое содержание в крови общего холестерина (30—125 мг/дл), у больных танжерской болезнью отмечаются признаки раннего атеросклеротического поражения сосудов. Предполагается, что причиной этого является отсутствие антиатерогенных ЛПВП в крови.

Противоположное по характеру заболевание, которое правильнее назвать синдромом, носит название гиперальфа-липопротеидемии. Для него характерно наличие высокого уровня ЛПВП в крови. При наличии этого синдрома отмечается меньшая заболеваемость ишемической болезнью сердца и большая продолжительность жизни (на 5—7 лет). Таким образом, в данном случае речь идет о «благоприятной» для организма патологии.

Наиболее интересным представляется болезнь, известная врачам еще прошлого столетия как семейная гиперхолестеринемия (II тип по современной классификации гиперлипопротеидемий). При заболевании наблюдается высокий уровень холестерина и ЛПНП в крови. У лиц, страдающих этим недугом, уже в юношеском возрасте развиваются атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Особенно тяжело протекает гомозиготная (унаследованная от обоих родителей) форма семейной гиперхолестеринемии. Уровень холестерина в крови достигает чрезвычайно высоких цифр (700—800 мг/дл).

Долгое время природа семейной гиперхолестеринемии оставалась неизвестной. Сейчас установлено, что при этом заболевании клетки периферических органов и тканей лишены специфических рецепторов, связывающих ЛПНП. Это является первичным наследственным дефектом. Ввиду полного отсутствия (гомозиготная форма) или недостатка (гетерозиготная форма) рецепторов клетки не могут захватывать ЛПНП из плазмы крови или захватывают их в недостаточном количестве, что приводит к резкому увеличению уровня ЛПНП и холестерина в крови. Потребность же клеток в холестерине покрывается за счет повышенного собственного синтеза.

Таким образом, нарушение транспорта ЛПНП в периферические органы и ткани, в клетках которых должна непрерывно происходить «переработка» этих липопротеидов, приводит к накоплению атерогенных ЛПНП в крови и развитию атеросклероза.

Каким же путем в таком случае происходит проникновение атерогенных липопротеидов в артериальную стенку? Ведь ее клетки (в том числе эндотелиальные) при семейной гиперхолестеринемии лишены специфиче-

ских рецепторов и не могут захватывать ЛПНП путем специфического рецептор-опосредованного эндоцитоза. Постараемся ответить на этот вопрос.

**Почему липопротеиды проникают
в артериальную стенку
и накапливаются в ней,
вызывая развитие атеросклероза**

Уже на первых порах применения меченых атомов для научных исследований в биологии и медицине было показано, что радиоактивный холестерин, введенный через рот в организм животного, вскоре обнаруживается в плазме крови, а затем в липидах аорты. Это позволило сделать заключение, что холестерин, накапливающийся в артериальной стенке, имеет плазменное происхождение.

В лаборатории автора настоящей брошюры на протяжении двух десятилетий изучались пути проникновения холестерина и других липидов в артериальную стенку сосудов животных при развитии у них атеросклероза. Проведенные исследования, в которых применялись меченые липопротеиды, содержащие радиоактивную метку в холестерине, фосфолипидах, триглицеридах и аполипипротенинах, показали, что после внутривенного введения животным таких липопротеидов метка обнаруживается в тех же самых компонентах стенки аорты. При этом интенсивность радиоактивности была тем выше, чем выраженнее развивался атеросклеротический процесс. Это позволило сделать заключение, что в условиях сформировавшегося экспериментального атеросклероза липопротеиды проникали в стенку аорты в виде целых, или, как говорят, интактных частиц. Ни холестерин, ни другие липиды самостоятельно в артериальную стенку не проникали. Только в составе липопротеидов.

В проведенных опытах специфический рецептор-опосредованный захват липопротеидов был заблокирован высоким уровнем липопротеидов и холестерина в крови. Таким образом, речь могла идти о каком-то другом пути (или путях) захвата липопротеидов артериальной стенкой.

Проведенные в дальнейшем исследования показали,

что существует несколько путей проникновения липопротеидов в артериальную стенку, которые приводят к их накоплению.

Первый путь — неспецифический (без участия рецепторов) эндоцитозный захват липопротеидных частиц эндотелиальными клетками артерий с последующим транспортом этих частиц в субэндотелиальное пространство (интиму). Этот путь начинает активно функционировать тогда, когда повышается уровень ЛПНП и ЛПОНП в крови и одновременно увеличивается насыщенность липопротеидных частиц холестерином.

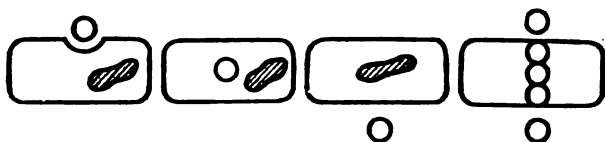
В насыщенных холестерином липопротеидах изменяются физико-химические свойства частиц: возрастает их гидрофобность, а также увеличивается на поверхности частицы число положительных зарядов. Последнее объясняется тем, что при увеличении в липопротеидной частице содержания холестерина одновременно увеличивается и содержание богатого положительными зарядами аполипопротеина Е. В результате таких изменений липопротеидная частица активнее взаимодействует с эндотелиальным покровом артерий, поверхность которого несет избыток отрицательных зарядов. Возрастает, таким образом, сродство липопротеидной частицы к эндотелиальной клетке, и последняя стремится окружить и поглотить такую частицу (рис. 3). С помощью электронного микроскопа можно увидеть на срезах эндотелиальной клетки аорты кролика в начальной стадии развития экспериментального атеросклероза большое число эндоцитозных пузырьков (везикул), содержащих липопротеидные частицы. При этом одна везикула имеет одну липопротеидную частицу. Иногда несколько везикул сливаются между собой, образуя трансэндотелиальный канал, через который особенно легко могут проходить липопротеидные частицы из плазмы крови в субэндотелиальное пространство.

Второй путь проникновения липопротеидных частиц осуществляется через межклеточные эндотелиальные промежутки. В норме эти промежутки являются узкими и извилистыми; через них не могут проходить высокомолекулярные соединения. Однако при секреции в кровь биологически активных веществ, таких, как адреналин, норадреналин, ангиотензин, серотонин (например, при стрессовых ситуациях), происходит сокращение эндотелиальных клеток и вследствие этого зна-

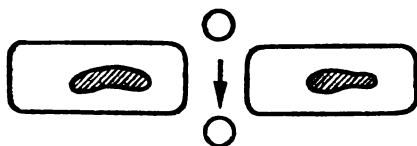
чительное расширение межклеточных промежутков. Через них в субэндотелиальное пространство и устремляются липопротеидные частицы. Расширение межклеточных промежутков наблюдается также при гиперхолестеринемии.

Третий путь проникновения липопротеидных частиц осуществляется через поврежденные участки эндотелиального покрова. Повреждение эндотелия артерий происходит постоянно и в течение всей жизни человека.

Захват липопротеидной частицы путем неспецифического эндоцитоза и образование трансэндотелиального канала



Проникновение липопротеидной частицы через раскрытые межклеточные промежутки



Проникновение липопротеидной частицы через участки поврежденного эндотелия

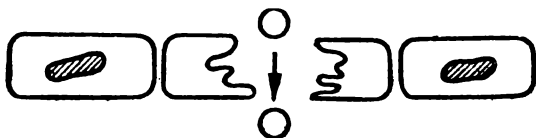


Рис. 3. Пути проникновения липопротеидных частиц из плазмы крови через эндотелий в субэндотелиальное пространство

Одна из причин повреждения — воздействие гемодинамических факторов крови (подробнее об этом ниже).

Повреждение эндотелия могут вызвать некоторые химические соединения, например никотин табака, аутоиммунные комплексы, формирующиеся при некоторых заболеваниях, в том числе и при самом атеросклерозе, повышенная агрегация и адгезия (прилипание) кровяных пластинок (тромбоцитов) к поверхности эндотелия. Если повреждение эндотелия происходит при повышенном уровне ЛПНП или ЛПОНП в крови, то создаются особенно благоприятные условия для проникновения в интиму больших количеств липопротеидов.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Как уже отмечалось, атеросклерозом поражаются артерии крупного и среднего калибра. Причем та или иная артерия поражается не тотально, а отдельными участками. Более того, имеются «излюбленные» места артерий, которые в первую очередь вовлекаются в процесс. Это наглядно показано на рис. 4.

Детальное изучение причин поражения именно этих участков артерий показало, что в них наиболее сильно действуют на артериальную стенку (в первую очередь на ее эндотелиальный покров) гемодинамические факторы крови. Сюда относятся повышенное кровяное давление, удар пульсовой волны и турбулентность тока крови. Эти факторы проявляют свое действие особенно в тех участках артерий, где имеется изогнутость, бифуркация (раздвоение сосуда на две ветви), ответвление, сужение и сдавливание артерии извне. Другими словами, поражения в первую очередь начинаются там, где можно ожидать повреждение сначала гликокаликса — надэндотелиального слоя, защищающего эндотелий, а затем и самого эндотелия. В этом отношении весьма показательны опыты, в которых животным, подверженным развитию экспериментального атеросклероза, вводили внутривенно синюю краску Эванса, являющуюся своеобразным маркером повышенной проницаемости артериальной стенки. Эта краска в крови связывается альбуминами и в виде белкового комплекса инфильтрирует и окрашивает в синий цвет участки артерий, где в первую очередь действуют гемодинамиче-

ские факторы и образуются атеросклеротические поражения. В связи с этим стали говорить, что атеросклероз поражает «синие зоны» и щадит «белые», то есть неокрашиваемые краской зоны артерий.

У лиц с повышенным кровяным давлением атеросклероз развивается быстрее, а его наиболее частое клиническое проявление — ишемическая болезнь сердца — наблюдается в 3—4 раза чаще, чем у лиц с нормальным кровяным давлением. Показательно также и то, что легочная артерия (через нее проходит венозная

Места поражения

Осложнения

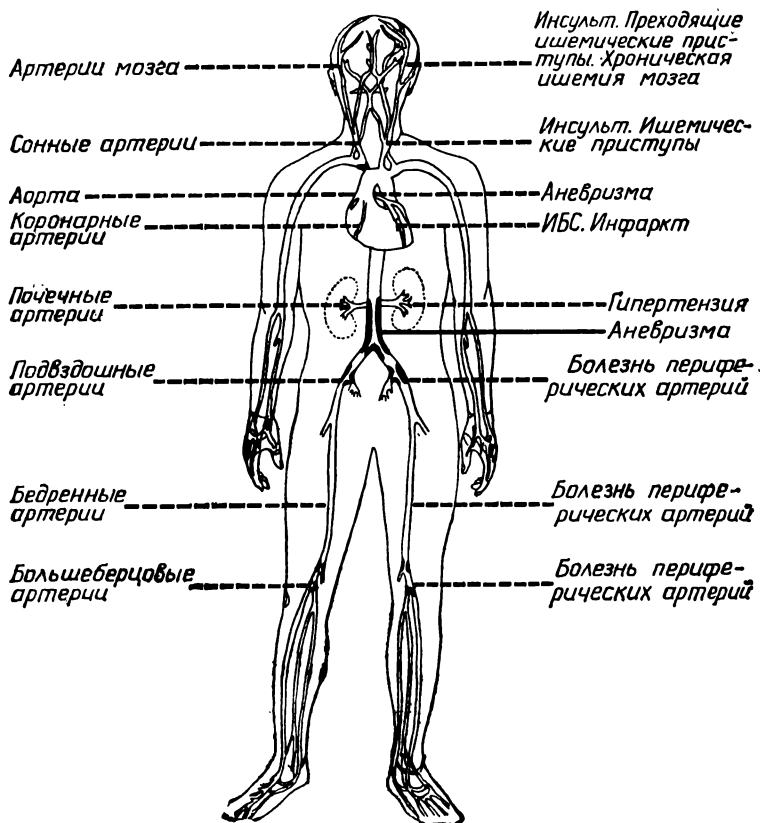


Рис. 4. Артерии, наиболее часто поражаемые атеросклерозом

кровь из правого желудочка сердца в легкие) в норме никогда не поражается атеросклерозом, но при заболении, именуемом легочной гипертензией, когда давление в этом сосуде повышено, она поражается атеросклерозом и его проявления ничем не отличаются от таковых в других артериях. Примечателен и следующий факт. Вены никогда не поражаются атеросклерозом, а кровяное давление в венозной системе ниже, чем в артериальной. Когда операционным путем заменяли пораженные участки артерий венозными трансплантатами, последние со временем подвергались атеросклеротическому поражению.

Другим важным гемодинамическим фактором является так называемое напряжение сдвига. Известно, например, что в реках наносы и осадки образуются на внутренней стороне изгибов и разветвлений, тогда как «промоины» и эрозии — на внешней стороне. Аналогично этому высокое напряжение сдвига, стремящегося сместить (повредить) гликокаликс, эндотелий и интиму при движении крови, наиболее сильно проявляется на внешней стороне изгибов и разветвлений артерий. Именно там в первую очередь и начинается образование атеросклеротических поражений. Хорошо известно, что атеросклерозом особенно часто и тяжело поражаются коронарные артерии сердца, что приводит к развитию коронарной (ишемической) болезни сердца и нередко к инфаркту миокарда. Коронарные артерии отличаются от артерий других органов прежде всего тем, что в силу анатомических особенностей они имеют много изгибов (змеевидную форму) и ответвлений. Кроме того, сокращения сердца вызывают толчкообразные смещения артерий, вследствие чего усиливается эффект напряжения сдвига на эндотелий и интиму, приводящий к образованию микроразрывов в этих слоях коронарных артерий.

Однако было бы неправильным считать, что повреждение различных слоев артериальной стенки является единственным и обязательным условием развития атеросклероза.

Атеросклероз — сложный процесс, состоящий из нескольких стадий.

Последовательность развития атеросклероза.

Развитие липопротеидной и липидной инфильтрации интимы — ранней, но обязательной стадии атеросклеротического процесса — может происходить и без предварительного очагового повреждения эндотелия. В дальнейшем мы подробно расскажем, как это происходит.

В зависимости от проявлений, наблюдаемых невооруженным глазом, атеросклеротические поражения делят на три типа: 1) липидные пятна; 2) атеросклеротические бляшки и 3) осложненные поражения. Среди большинства морфологов господствует точка зрения, что развитие атеросклероза протекает по схеме: липидные пятна — атеросклеротические бляшки — осложненные поражения (изъязвления, кальциноз, тромбоз).

В настоящее время представляется возможным выделить «долипидную» стадию атеросклероза, проявляющуюся разрыхлением и исчезновением защитного полисахаридного слоя эндотелиального покрова — гликокаликса, расширением межэндотелиальных клеточных пространств, активацией эндоцитоза (увеличение количества кавеол и везикул) в эндотелиальных клетках. Все эти изменения в структуре эндотелиального покрова, свидетельствующие о нарушении его проницаемости, сопровождаются набуханием и отеком интимы. Создается впечатление, что внутренняя оболочка артерий «готовится» к поступлению в нее больших количеств плазменных липопротеидов.

Содержатся ли липопротеиды в нормальных (непораженных атеросклерозом) артериях человека? Проведенные исследования показывают, что в интима нормальной аорты человека имеется в расчете на объем такая же концентрация липопротеидов низкой плотности, как и в плазме крови. В то же время концентрация других высокомолекулярных белковых соединений (альбумина, фибриногена, липопротеидов высокой плотности и др.) в интима значительно ниже, чем в плазме. Это свидетельствует о высоком сродстве липопротеидов низкой плотности к интима и о способности последней «задерживать» (связывать) эти липопротеиды. Отметим, что более 95% всех липопротеидов артериальной стенки содержится именно в интима.

Способностью непосредственно связывать в интиме липопротеиды низкой плотности обладают специальные соединения гликозаминогликаны.

Что происходит в интиме в начальных стадиях развития атеросклероза

Трансформация интимацитов в пенистые клетки. В норме внутренняя оболочка артерий — интима — представляет собой очень тонкий слой: у кролика, например, она тоньше папиросной бумаги, у человека ее толщина около 1 мм.

Уже в долипидной стадии развития атеросклероза наблюдается набухание интимы, выраженность которого возрастает по мере проникновения в субэндотелиальное пространство все большего количества плазменных липопротеидов. Набухшая интима состоит из продолговатых гладкомышечных клеток, получивших название интимацитов.

Интимациты обладают поразительной многогранной способностью: они очень подвижны и могут мигрировать из одного слоя интимы в другой, способны захватывать и катаболизировать липопротеиды низкой плотности, накапливать в чрезвычайно высоких концентрациях липиды (главным образом эфиры холестерина), синтезировать коллаген, эластин и основное вещество сосудистой стенки — гликозаминогликаны. Одно время считали, что интимациты — это мигрировавшие из меди в интиму гладкомышечные клетки. Однако есть основания полагать, что родоначальниками по крайней мере части интимацитов могут быть моноциты крови, проникшие из кровяного русла в субэндотелиальное пространство. Как бы то ни было, и те и другие клетки, проникая в интиму, морфологически становятся похожими друг на друга (как только в них начинают накапливаться липиды).

Накопление липидов в интимацитах тесно связано со способностью этих клеток захватывать частицы липопротеидов низкой плотности путем неспецифического (нерегулируемого) эндоцитоза. «Плененные» таким путем частицы перемещаются внутри клетки в своеобразные клеточные образования — лизосомы, где происходит расщепление основных компонентов липопротеид-

ных частиц — белка, триглицеридов и эфиров холестерина. Заметим, что активность различных гидролитических ферментов в лизосомах чрезвычайно велика. Она направлена на то, чтобы расщепить любое сложное вещество, попавшее в клетку извне. Это в полной мере относится и к липопротеидам. Однако, если в клетку поступают очень большие количества липопротеидов (как это имеет место при развитии атеросклероза), то может возникнуть относительная недостаточность лизосомного фермента (гидролазы эфиров холестерина, расщепляющего эфиры холестерина). В таком случае в клетке станут накапливаться эфиры холестерина, причем в значительных количествах. Липидные вакуоли, содержащие эфиры холестерина, начинают занимать все большую и большую часть цитоплазмы, отодвигая ядро к периферии клетки. Под микроскопом цитоплазма таких клеток выглядит как пена. По этой причине эти изменившиеся клетки стали называть пенистыми. За ними сохранилось и другое название — «липидные макрофаги». Этим в свое время хотели подчеркнуть, что накопление липидов происходит путем их захвата извне (сейчас мы знаем, что путем захвата липопротеидов).

Трансформация интимацитов в пенистые клетки — характерный признак развивающегося атеросклеротического процесса.

Что произойдет, если лизосомы интимацитов частично или полностью «справятся» с расщеплением эфиров холестерина? В этом случае часть образовавшегося свободного холестерина будет использована на восстановление мембран клеток (он является их обязательным компонентом), а основная масса холестерина переместится в другие клеточные образования, именуемые обобщенным термином «эндоплазматический ретикулум». Отметим, что транспорт холестерина и его эфиров внутри клетки осуществляется с помощью специальных белков — стериновых переносчиков.

В эндоплазматическом ретикулуме, в отличие от лизосом, происходит противоположный процесс — синтез эфиров холестерина. Таким образом, гидролиз и синтез эфиров холестерина протекают в разных местах клетки, другими словами, эти процессы в клетке пространственно разграничены.

Может возникнуть законный вопрос — почему клет-

ка одновременно и расщепляет и синтезирует эфиры холестерина?

Вопрос этот носит общий, а не частный характер. Любая клетка, чтобы защитить себя от поступивших в нее чужеродных «пришельцев» (в том числе высокомолекулярных), выработала в процессе эволюции способность расщеплять такого рода вещества на более простые. Вместе с тем клетка выработала также способность синтезировать из продуктов расщепления таких веществ необходимые для нее сложные соединения (включая широкий набор белков).

Применительно к нашему случаю — гидролизу и синтезу эфиров холестерина — необходимо добавить следующее. Интимациит, используя часть свободного холестерина на восстановление своей мембраны, старается избавиться от его избытка путем повторного превращения в эфир. Биологический смысл такого превращения заключается в том, что свободный холестерин, если он накапливается в клетке, является для нее токсическим веществом. Одна из причин токсичности объясняется следующим. В норме свободный холестерин, входя в мембрану клетки, играет важную роль в поддержании физического состояния мембраны. Если в клетке оказался избыток свободного холестерина, то вхождение дополнительных количеств последнего в мембрану клетки понизит ее жидкость, что резко отразится на проницаемости мембраны и всей метаболической активности клетки. Для поддержания жидкостного состояния мембраны клетка увеличивает синтез жирных кислот и с их помощью эстерифицирует избыток холестерина. Эфиры холестерина, в отличие от свободного стерина, не включаются в фосфолипидный двуслой мембраны и, таким образом, могут рассматриваться как «спасательная» для клетки форма избыточного холестерина. В эндоплазматическом ретикулуле клетки имеется специальный фермент синтеза эфиров холестерина.

При развитии атеросклероза скорость ресинтеза эфиров холестерина в стенке артерий возрастает в несколько раз. При этом заново синтезированные эфиры холестерина по составу входящих в них жирных кислот отличаются от эфиров холестерина, поступивших в артериальную стенку из плазмы крови.

Таким образом, накопление эфиров холестерина в интимациите может происходить как в результате отно-

сительной недостаточности гидролазы эфиров холестерина в лизосомном аппарате клетки, так и в результате возросшей активности синтетазы эфиров холестерина в эндоплазматическом ретикулуме. Скорее всего при непрекращающемся поступлении в интиму богатых холестерином липопротеидных частиц накопление эфиров холестерина обусловлено и той и другой причиной. Крупный специалист в области физиологии и биохимии лизосом лауреат Нобелевской премии де Дюв приписывает первой причине патогенетическую роль и рассматривает атеросклероз как болезнь накопления эфиров холестерина в лизосомном аппарате и в клетке в целом.

Иногда в пенистых клетках интимы можно обнаружить кристаллы свободного холестерина, что свидетельствует об одновременном накоплении в клетке эфиров холестерина (вакуоли) и свободного стерина. Отметим, что интимациты, как, впрочем, и все другие клетки артериальной стенки, не содержат ферментов, способных катализировать расщепление или окисление свободного холестерина.

Пролиферация интимацитов. Как только эфиروобразующая способность интимацита исчерпывает себя полностью, на арену выступает другой вариант устранения избытка свободного холестерина — деление (пролиферация) клетки. В процессе пролиферации интимацитов свободный холестерин используется на построение мембран вновь образующихся клеток. Пролиферация интимацитов, следовательно, может рассматриваться как еще одна приспособительная реакция интимы, направленная на устранение избытка свободного холестерина.

Пролиферация интимацитов в поверхностных и глубоких слоях интимы является вторым характерным морфологическим признаком развития атеросклероза.

Некоторые специалисты в области атеросклероза склонны рассматривать пролиферацию интимацитов как первичный и ведущий фактор в патогенезе атеросклероза, не связанный с накоплением липидов. Так, американский исследователь Бэндит выдвинул нашумевшую одно время моноклональную гипотезу патогенеза атеросклероза. Согласно этой гипотезе клетки атеросклеротической бляшки образуются из одной мутировавшей гладкомышечной клетки подобно клеткам доб-

рокачественной опухоли. Автор делает допущение, что под влиянием мутагенов (углеводороды табачного дыма, вирусы и др.) часть гладкомышечных клеток подвергается мутационному изменению, которое характеризуется как «подпороговое неопластическое состояние». В таком состоянии клетки могут существовать годами. Затем под влиянием промоторных факторов, к которым автор относит гипертензию и гиперхолестеринемию, одна наиболее чувствительная клетка начинает делиться с большей скоростью, чем соседние клетки, и это деление ведет в конечном счете к образованию атеросклеротической бляшки с моноклональным набором клеток. Данные Бэндита, касающиеся моноклонального характера атеросклеротических бляшек человека, были подтверждены другими исследователями. Однако при экспериментальном атеросклерозе у свиней клеточный набор бляшек оказался поликлональным. Отдавая должное моноклональной гипотезе пролиферации интимацитов (но не патогенеза атеросклероза в целом, как делает автор гипотезы), следует отметить, что пролиферация этих клеток, по крайней мере в опытах *in vitro* (в пробирке), может быть стимулирована добавлением гиперлипидемической сыворотки, липопротеидов низкой плотности, инсулина и наконец фактора, содержащегося в кровяных пластинках (тромбоцитах). Для этого не требуется, чтобы клетки находились в неопластическом состоянии. Далее, надо заметить, вряд ли есть основания сопоставлять атеросклеротическую бляшку с доброкачественной опухолью. Понятие «доброкачественная опухоль» сборное. Оно включает биологически разные категории новообразований: ангиому кожи, аденому молочной железы, нейриному и др. Возникновение ни одной из них не связывают с вирусами или канцерогенами. Нам кажется, что моноклональная гипотеза подтверждает только то, что пролиферации подвергаются наиболее чувствительные к высоким концентрациям свободного холестерина клетки, является следствием накопления холестерина в клетке, но не наоборот.

Образование липидных пятен

«Спонтанные» липидные пятна (их еще называют «липидными полосками») появляются в различных участках артериальной системы, но ранее всего в аорте.

Почти у всех детей трехлетнего возраста имеются липидные пятна в аорте, в первую очередь в брюшной ее части. В 10-летнем возрасте липидные пятна занимают до 10% поверхности аорты, а к 25 годам — до 30—50%. К 15-летнему возрасту липидные пятна появляются в коронарных артериях, к 35—45 годам — и в артериях мозга.

Одной из важных биохимических характеристик липидных пятен у человека является то, что в них доминирует накопление олеинового эфира холестерина.

Липидные пятна видны невооруженным глазом в виде желтоватого цвета плоских образований, окрашивающихся суданом в красный цвет. В первую очередь они располагаются в тех участках артерий, которые испытывают наиболее выраженные гемодинамические воздействия, а также там, где имеются валикообразные утолщения интимы (у мест отхождения боковых ветвей).

Сами по себе липидные пятна не являются препятствием для циркуляции крови.

На секционном материале, взятом от умерших взрослых или пожилых людей, нередко можно видеть одновременно и атеросклеротические бляшки, и липидные пятна, что свидетельствует не только о наличии давно развившегося атеросклероза, но и о новой «волне» в его развитии.

Как можно представить себе образование липидных пятен? Чрезмерное накопление эфиров холестерина и свободного стерина в пенистых клетках не проходит для них бесследно: оно ведет к распаду этих клеток, именуемому как «дегенерация». В результате распада пенистых клеток содержащиеся в них липиды «изливаются» наружу, образуя экстрацеллюлярные липидные скопления. По-видимому, они и являются основой для образования липидных пятен. Механизм их формирования в деталях еще недостаточно изучен.

Судьба липидных пятен двоякая: или они подвергаются регрессии, или служат основой для образования фиброзных бляшек.

Формирование фиброзных бляшек

«Излившиеся» липиды, и прежде всего холестерин, действуют на окружающую ткань как раздражающее

инородное тело, вызывая со стороны клеток интимы ответную реакцию: сначала кратковременную, пролиферативную, а затем прогрессивно нарастающую, десмопластическую. Последняя проявляется в образовании клетками фиброзной ткани. Эта стадия развития атеросклероза является по сути своей регенерацией. Образующаяся фиброзная ткань, подобно капсуле, окружает липидную массу, стараясь ее полностью изолировать. Часть капсулы, которая обращена в сторону просвета сосуда, более плотна, она выступает внутрь просвета сосуда. Вместе с липидами во внутренней кашицеобразной массе (детрите) обнаруживаются остатки эластических и коллагеновых волокон, скопления уцелевших пенистых клеток. Среди аморфной массы липидов часто наблюдаются кристаллы холестерина. Бляшки, в которых преобладают явления размягчения и распада жировых включений, получили название атером.

Как липидные пятна, так и фиброзные бляшки могут быть различными по размерам — от величины булавочной головки до нескольких сантиметров в диаметре. В отличие от липидных пятен фиброзные бляшки значительно выступают внутрь просвета артерий, а нередко, особенно в артериях среднего калибра (коронарные артерии сердца), вызывают полное их закрытие. Иногда крупные фиброзные бляшки сливаются друг с другом. Нередко они подвергаются васкуляризации (прорастанию мелкими кровеносными сосудами) главным образом со стороны адвентиции, реже из просвета артерии. Возникающие внутри бляшки геморрагии и фибриноидное пропитывание могут быть причиной увеличения ее объема и усиленного атероматозного распада. Другими причинами увеличения размера бляшки являются продолжающееся накопление в ней липопротеидов и липидов (поступающих, очевидно, из прорастающих ее сосудов) и пристеночный тромбоз. В артериях небольшого и среднего калибра тромбы могут полностью закрывать просвет сосуда. Причины образования пристеночных тромбов пока неизвестны. Предполагается, что трещины или разрывы в фиброзной крышке бляшки, повреждение и гибель эндотелиального слоя, нарушая гладкость эндотелиальной поверхности, способствуют тромбообразованию.

Фиброзные бляшки часто подвергаются изъязвлению. Этому, очевидно, способствует состояние гипоксии

в отдельных участках фиброзной капсулы вследствие гемодинамических (артериальная гипертензия) и других факторов. Изъязвленная бляшка также является местом образования пристеночного тромба. Кроме того, изъязвленная бляшка может быть причиной выхода атероматозного детрита в кровяное русло и эмболии артерий мозга и других органов.

Еще одним осложнением фиброзной бляшки является ее обызвествление (кальциноз).

При резко выраженном атеросклеротическом процессе средняя оболочка артерий (медия) бывает сильно истончена, иногда полностью атрофирована. По этой причине, а также при сопутствующем обызвествлении пораженная атеросклерозом стенка артерий утрачивает свои основные свойства — эластичность и сократимость.

В заключение этого раздела следует подчеркнуть, что фиброзные бляшки нередко приводят к нарушению кровоснабжения, а следовательно, к ишемии (кислородному голоданию) снабжаемого данной артерией органа или ткани и даже могут явиться причиной смерти человека или животного.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Бессимптомная стадия атеросклероза. Атеросклероз может развиваться уже в ранние годы. У взрослых мужчин и женщин, проживающих в экономически высокоразвитых странах и умирающих или погибающих от разных причин, на вскрытии почти в 100% случаев обнаруживаются атеросклеротические поражения аорты или артерий.

Большая часть мужчин после 40 лет и многие женщины после 50 лет в этих странах имеют умеренно развитый атеросклероз коронарных артерий, протекающий бессимптомно. Отсутствие симптомов атеросклероза делает затруднительным обнаружение этого заболевания и своевременное проведение профилактических мероприятий. Клинические проявления атеросклероза дают себя знать, как правило, после 50 лет. Однако имеется немало случаев, когда они развиваются значительно раньше, протекают исключительно тяжело и нередко завершаются смертельным исходом.

Скрытое (бессимптомное) развитие заболевания

продолжается до тех пор, пока просвет артерии не уменьшится на 70%. Только с помощью специального метода — ангиографии (введения через тонкий зонд в коронарные артерии специального контрастного вещества) можно обнаружить сужение просвета сосуда (если размер сужения достиг 30—50%). Однако этот метод является технически непростым и может проводиться только в стационарных условиях в специальных кардиологических клиниках. При 60—70%-ном закрытии просвета удается зарегистрировать ишемические изменения в сердечной мышце на электрокардиограмме, снятой при физической нагрузке на велоэргометре.

Когда просвет коронарной артерии вследствие роста атеросклеротической бляшки уменьшится на три четверти, у больного нередко появляются приступы стенокардии, сначала при физической работе, а затем и в покое. Дальнейшее сужение просвета артерии грозит возникновением инфаркта миокарда и другими осложнениями (рис. 5). Таким образом, человек на протяжении многих лет и даже десятилетий не знает, что у него «медленно, но верно» развивается атеросклероз. Он начинает осознавать это только тогда, когда появятся первые клинические признаки заболевания.

Иногда косвенным признаком развивающегося атеросклероза является ксантоматоз — образование отложений холестерина и других липидов в коже, сухожилиях и некоторых других тканях.

Выраженность ксантоматоза определяется характером и степенью нарушения обмена липопротеидов. Так, при значительном увеличении содержания в крови ЛПНП ксантоматоз проявляется в виде сухожильных и бугорчатых ксантом различной локализации, содержащих преимущественно холестерин. Это твердые узелки размером от булавочной головки и больше, располагающиеся изолированно или группами. При преимущественном накоплении в крови хиломикрон и ЛПОНП встречаются главным образом так называемые эруптивные ксантомы, содержащие в основном триглицериды. Их появление может сочетаться с гепатоспленомегалией (увеличением печени и селезенки) и приступами абдоминальной колики.

Выраженные проявления атеросклероза. Очень кратко остановимся только на наиболее часто встречающихся клинических проявлениях атеросклероза.

Ишемическая болезнь сердца. Этот термин объединяет три основные формы ишемической болезни сердца: стенокардию, инфаркт миокарда и атеросклеротический кардиосклероз.

Недостаточное кровоснабжение участка сердечной мышцы вследствие атеросклеротического поражения коронарной артерии или ее ветви очень часто вызывает приступы стенокардии (грудной жабы). Возникновение этих приступов связано не только с абсолютным умень-

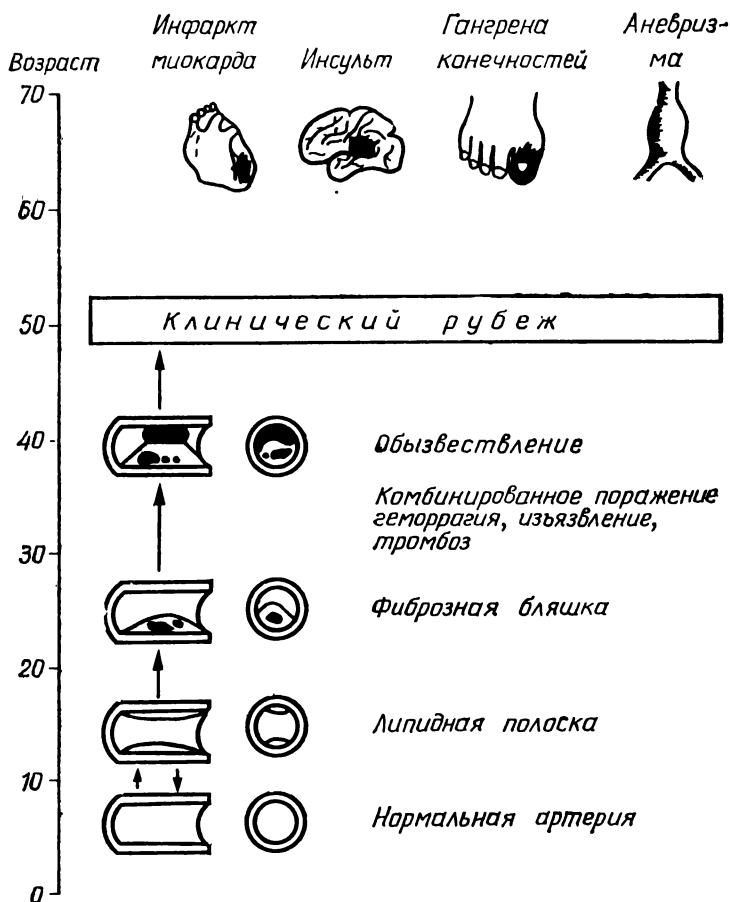


Рис. 5. Вот чем может завершиться развитие атеросклероза

шением просвета коронарных артерий сердца, но также и с тем, что пораженные атеросклерозом артерии не могут адекватно расширяться при увеличении потребности сердечной мышцы в кислороде (например, при физической нагрузке, эмоциях).

Еще одна причина стенокардии связана с тем, что пораженные атеросклерозом артерии, потеряв свою эластичность, после спазма, вызванного различными физиологическими воздействиями, с трудом возвращаются к первоначальному состоянию. В момент приступа стенокардии у человека возникает чаще всего ощущение давления, тяжести, смешанное с чувством тупой боли в центральной части грудной клетки, за грудной костью, иногда где-то глубоко в горле.

В некоторых случаях резко выражена болевая окраска приступа. Боль может вызвать испуг, слабость, появление холодного пота, но уже через 2—3 мин она проходит, и человек чувствует себя совершенно здоровым. Часто боль отдает в левую лопатку, руку, шею. У других больных это скорее не боль, а своеобразное ощущение жжения, давления за грудиной или в области шеи. Обычно подобные краткие приступы появляются утром, когда человек спешит на работу, особенно в холодную ветреную погоду. Нередко приступы возникают после плотной еды, в момент физических усилий либо вскоре после большого эмоционального напряжения.

Некоторых больных стенокардия беспокоит в течение ряда лет, не вызывая видимых серьезных последствий. Однако учащение приступов стенокардии, их затяжной характер, отсутствие облегчения после приема нитроглицерина — все это может оказаться предвестником инфаркта миокарда.

Инфаркт миокарда возникает тогда, когда происходит закупорка коронарной артерии тромбом или резкий спазм атеросклеротически пораженного участка артерии. И в том и в другом случае питаемая артерией сердечная мышца (миокард) лишается кровоснабжения. В результате происходит гибель клеток миокарда и в случае выздоровления образование на месте погибшего участка соединительнотканного рубца, функционально неравноценного сердечной мышце.

Острый инфаркт миокарда чаще всего протекает как приступ резких, пронизывающих, затяжных болей

или же как очень тягостное ощущение сдавливания грудной клетки (кто-то сжимает ее тисками). Появляются испуг, беспокойство, затрудняется дыхание, больной мечется по комнате, не находя себе места. Возбуждение сменяется слабостью, холодным потом, особенно если боли продолжаются 1—2 ч. Во время такого приступа обычно снимающий боли нитроглицерин не приносит облегчения или оказывает кратковременный эффект. Только введение специальных лекарственных средств, имеющихся в распоряжении врача скорой или неотложной помощи, позволяет справиться с приступом. В разгар болей человек бледнеет, пульс слабый и частый, артериальное давление падает. Это самый опасный период. Создание специализированных палат и отделений позволяет лечить такие осложнения инфаркта миокарда, которые еще 10—15 лет назад заканчивались смертью.

Многие больные, перенесшие инфаркт миокарда, благодаря своевременно оказанной эффективной медицинской помощи продолжают вести нормальный образ жизни, работать по специальности, но необходимо отметить, что в отдельных случаях образование в миокарде больших соединительнотканых рубцов после перенесенного инфаркта (или инфарктов) приводит к развитию кардиосклероза, что сопровождается снижением «насосной» функции сердца. У больного появляются типичные для сердечной недостаточности симптомы — одышка, нарушение ритма сердца и др.

Распространенный атеросклеротический кардиосклероз делает сердце в функциональном отношении неполноценным.

Атеросклеротические поражения аорты. Атеросклероз грудной части аорты встречается довольно часто, но клинические проявления его относительно редки. Исключение составляет аневризма.

Появление аневризмы связано с тем, что в пораженных атеросклерозом участках аорты атрофируется мышечный слой. Такие потерявшие эластичность участки, особенно при наличии гипертензии, поддаются выпячиванию с образованием мешковидных или веретенообразных расширений. Аневризма постепенно увеличивается в своих размерах, оказывает давление на прилегающие ткани, вызывает боль в груди, одышку и дру-

гие осложнения. Более часто развивается аневризма брюшной части аорты, располагающаяся обычно ниже отхождения почечных артерий.

Грозным осложнением аневризмы является расслоение ее стенки и разрыв. Последний всегда заканчивается смертельным исходом.

Атеросклероз сосудов мозга, инсульт. Артерии мозга вслед за коронарными артериями часто поражаются атеросклерозом. Клинические симптомы заболевания зависят от области мозга, страдающей от недостатка кислорода, эффективности коллатерального (окольного) кровоснабжения и самого характера поражения сосуда (сужение просвета, тромбоз, разрыв).

Пожалуй, общим признаком, характерным для атеросклероза артерий мозга, является ослабление памяти. Одно из серьезных клинических проявлений атеросклероза артерий мозга — преходящая ишемия — внезапное и значительное снижение кровоснабжения мозга. Это обычно связано со спазмом мозговых артерий. Приступ преходящей ишемии является предвестником мозгового инсульта, подобно тому как стенокардия является предвестником инфаркта миокарда. Причиной мозгового инсульта может быть закупорка (тромбоз) артерии, что ведет к ишемии и деструкции мозговой ткани (инфаркту мозга) или разрыву артерии с кровоизлиянием. Вторая причина связана не только с атеросклеротическим поражением артерии мозга, но в большей степени с артериальной гипертензией.

Атеросклероз периферических артерий. Из периферических артерий атеросклерозом наиболее часто поражаются артерии, снабжающие кровью нижние конечности. Ведь на них ложится большая физическая нагрузка (особенно при ходьбе и беге), что требует повышенного снабжения кислородом их мускулатуры.

Значительное сужение просвета подвздошных или бедренных артерий вызывает нередко судорожный спазм и сильную боль в ногах при ходьбе. В таких случаях больному приходится останавливаться и ждать, пока не исчезнет боль. Это заболевание получило название перемежающейся хромоты.

Полная закупорка просвета бедренной артерии может привести к гангрене (омертвлению) конечности.

Атеросклероз поражает также и большеберцовые

артерий, но в этом случае хорошо развитая сеть коллатерального кровоснабжения задерживает развитие клинических осложнений.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Как уже отмечалось, атерогенные липопротеиды плазмы крови (ЛПНП и ЛПОНП), проникая в артериальную стенку и накапливаясь в ней, дают начало развитию атеросклеротического процесса. Вместе с тем, существует большое число факторов, способствующих повышению уровня атерогенных липопротеидов в крови или их проникновению и накоплению в артериальной стенке. По существу, вопрос о том, быть или не быть атеросклерозу, решается при взаимодействии атерогенных липопротеидов с артериальной стенкой.

Факторы, способствующие развитию атеросклероза, получили название факторов риска. Различают установленные, вероятные и предполагаемые факторы риска (табл. 1).

Гиперхолестеринемия, или повышенное содержание холестерина в крови, рассматривается как один из ведущих факторов в развитии атеросклеротического процесса. У людей с высоким содержанием холестерина в крови накапливаются главные носители (переносчики) холестерина — ЛПНП. В связи с этим было бы правильнее говорить не столько о повышенном содержании в крови холестерина, сколько о повышенном содержании ЛПНП. Но поскольку методически определение содержания ЛПНП представляется довольно сложной задачей, а определение холестерина в крови относительно простой, принято об уровне ЛПНП в крови судить косвенно по данным определения холестерина. Данный тест в клинической практике становится рутинным. Ведь в настоящее время во всем мире ежегодно производятся десятки миллионов анализов.

Человек рождается с низким уровнем холестерина в крови (около 70 мг/дл) независимо от расы, национальности и места рождения. Уже к 1 году среднее содержание холестерина увеличивается более чем вдвое и достигает примерно 150 мг/дл. Далее идет очень медленное нарастание уровня холестерина в крови, сочета-

Таблица 1

**Факторы риска, способствующие развитию
атеросклероза артерий сердца, мозга и нижних конечностей**

Установленные факторы риска

1. Дислиппротеидемии атерогенного характера:
 - а) высокая концентрация холестерина или ЛПНП в плазме крови;
 - б) высокая концентрация триглицеридов или ЛПОНП в плазме крови;
 - в) высокая концентрация липопroteидов, промежуточной плотности в плазме крови;
 - г) низкая концентрация альфа-липопroteидного холестерина или ЛПВП в плазме крови.
 2. Артериальная гипертония
 3. Курение
-

Вероятные факторы риска

1. Сахарный диабет или пониженная толерантность к глюкозе
 2. Эмоциональный стресс и индивидуальные особенности поведения личности
 3. Наследственные факторы
-

Предполагаемые факторы риска

1. Ожирение
2. Недостаточная физическая активность

ющееся с некоторым его снижением в период полового созревания. К двадцатилетнему возрасту уровень холестерина в крови у мужчин и женщин достигает примерно 160 мг/дл. После двадцатилетнего возраста на уровне холестерина в крови начинает сильно сказываться характер питания и образ жизни. У людей, живущих в высокоразвитых странах Европы, Северной Америки и Австралии, как правило, происходит дальнейшее увеличение уровня холестерина в крови, продолжающееся до 50—55 лет у мужчин и до 60—65 лет у женщин. К этому возрасту средний уровень холестерина у мужчин достигает 210—220 мг/дл, а у женщин — 220—230 мг/дл. У населения стран Африки,

Юго-Восточной Азии, Южной и Латинской Америки уровень холестерина в крови после двадцатилетнего возраста либо не изменяется, либо увеличивается незначительно.

Как уже отмечалось, при потреблении пищи, богатой холестерином, содержание его в крови может повыситься. Если прием такой пищи продолжается длительное время, то развивается так называемая пищевая гиперхолестеринемия. Гиперхолестеринемия может возникнуть как следствие некоторых заболеваний (например, при пониженной функции щитовидной железы), может иметь и наследственное происхождение, когда организм синтезирует избыточные количества холестерина или медленно его катаболизирует (перерабатывает). Ранее мы уже отмечали, что тяжелая гиперхолестеринемия развивается при генетически обусловленном отсутствии или недостатке на мембране клеток органов и тканей специфических для ЛПНП рецепторов. В любом проявлении гиперхолестеринемия вредна для организма.

Статистика показывает, что между уровнем холестерина и распространенностью ишемической болезни сердца имеется прямая зависимость.

Гипертриглицеридемия. Этот термин употребляется для обозначения повышенного уровня триглицеридов в крови. У людей с повышенным содержанием триглицеридов в крови накапливаются главные носители триглицеридов — ЛПОНП; обладающие, как и богатые холестерином ЛПНП, атерогенными свойствами (хотя атерогенность их несколько слабее). Определение содержания триглицеридов в крови позволяет косвенно судить об уровне ЛПОНП. На основании клинических наблюдений и популяционных исследований можно сделать заключение, что содержание триглицеридов в крови выше 140 мг/дл и особенно выше 190 мг/дл способствует развитию атеросклероза. Причиной гипертриглицеридемии является нарушение обмена триглицеридов в организме, которое провоцируется или усугубляется неправильным, нерациональным питанием, употреблением алкоголя, у женщин — использованием противозачаточных гормональных препаратов.

Высокий уровень триглицеридов в крови отмечается при ряде заболеваний: сахарном диабете, хроническом

воспалении почек, снижении функции щитовидной железы, подагре и др.

Понижение уровня ЛПВП в крови. Замечено, что у больных атеросклерозом и ишемической болезнью сердца часто отмечается не столько высокое содержание общего холестерина или триглицеридов в плазме крови, сколько низкое содержание холестерина, входящего в состав ЛПВП. Этот холестерин стали называть холестерином ЛПВП, или альфа-липопротеидным холестерином. Содержание его в крови отражает уровень ЛПВП. Выше отмечалось, что ЛПВП, в отличие от ЛПОНП, защищают сосуды от атеросклеротических поражений и поэтому низкое содержание ЛПВП в крови может рассматриваться как фактор, способствующий заболеванию атеросклерозом. Напротив, высокое содержание ЛПВП в крови может рассматриваться как фактор, задерживающий развитие этого заболевания. Интересно отметить, что уровень ЛПВП в крови у женщин выше, чем у мужчин. Возможно, по этой причине женщины доклимактерического периода реже страдают атеросклерозом и ишемической болезнью сердца.

Гиперлипопротеидемии. Как уже отмечалось, повышение содержания холестерина или триглицеридов в крови сопровождается увеличением уровня соответствующего класса липопротеидов. Это и есть гиперлипопротеидемия.

Бывают случаи, когда в крови человека повышена концентрация одновременно и холестерина и триглицеридов. Соответственно в плазме крови повышается содержание как ЛПНП, так и ЛПОНП.

Многолетнее изучение липидного и липопротеидного спектра крови у большого числа пациентов позволило американским исследователям создать классификацию гиперлипопротеидемий, в которую укладываются все основные нарушения липопротеидного обмена. Особый интерес представляют несколько видов (типов) гиперлипопротеидемий, вошедших в эту классификацию. Именно при них наиболее часто происходит развитие атеросклероза (табл. 2).

Гиперлипопротеидемии могут быть наследственной природы, но чаще они имеют вторичное происхождение, связанное с заболеваниями внутренних органов. Иногда гиперлипопротеидемия сопровождается снижением уровня ЛПВП, что усугубляет развитие атеросклероза.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при высоком уровне ЛПНП (самого атерогенного класса липопротеидов) атеросклероз развивается особенно быстро и его клинические проявления наблюдаются уже в юношеском возрасте. Примером этому является отмеченная нами ранее семейная гиперхолестеринемия, по классификации гиперлипопротеидемий обозначаемая как II_a тип. При высоком уровне ЛПОНП (гиперлипопротеидемия IV типа) атеросклероз развивается медленнее и его клинические проявления, как правило, наблюдаются у взрослых и пожилых людей. При высоком уровне липопротеидов промежуточной плотности (гиперлипопротеидемия III типа) тяжесть и скорость раз-

Таблица 2

Типы гиперлипопротеидемий, при которых происходит развитие атеросклероза

Показатели плазмы крови	Тип гиперлипопротеидемии			
	II _a	II _b	III	IV
Внешний вид плазмы крови	Прозрачная	Прозрачная или мутная	Мутная	Мутная или молочная
Липиды, содержание которых увеличено	ХС	ХС, ТГ	ХС, ТГ	ТГ
Липопротеиды, содержание которых увеличено	ЛПНП	ЛПНП и ЛПОНП	Промежут. ЛП	ЛПОНП
Распространенность атеросклероза	Рано возникает и резко выражен	Рано возникает и резко выражен	Резко выражен	Развивается во взрослом состоянии

Примечание. ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ЛП — липопротеиды.

вития атеросклероза занимают срединное положение.

Определение типа гиперлипопротеидемии производится на основании лабораторного анализа плазмы крови, взятой натощак. При этом определяется содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов и производится визуальная оценка липопротеидного спектра на основании данных электрофореза

плазмы крови. Особое внимание обращается на внешний вид плазмы.

Распространенность гиперлиппротеидемий среди населения колеблется в широких пределах и зависит от возраста, пола, характера питания и других причин. В Москве, например, распространенность гиперлиппротеидемий среди мужчин 40—60 лет составляет 10,7%, а в Ленинграде — 9%. Наиболее часто встречаются II_a и IV типы гиперлиппротеидемий. Определение типов гиперлиппротеидемий необходимо для назначения диетологических рекомендаций и медикаментозного лечения и имеет ряд преимуществ перед определением только одних липидов (холестерина и триглицеридов).

Гипертония. Повышенное кровяное давление относится к числу ведущих и твердо установленных факторов, способствующих развитию атеросклероза, а также ишемической болезни сердца и преходящей ишемии мозга. Инфаркт миокарда и инсульт наблюдаются значительно чаще у людей, страдающих гипертонией, по сравнению с лицами, имеющими нормальное кровяное давление.

Специально проведенные исследования, в которых использовались меченые (радиоактивные) липопротейды, показали, что чем выше артериальное давление, тем интенсивнее проникают липопротейды внутрь аорты и артерий. Одна из причин этого, как указывалось ранее, связана с тем, что при повышенном артериальном давлении возрастает вероятность повреждения эндотелиального покрова артерий. Другая причина — утолщение интимы, наблюдаемое при гипертонии. В такой интиме легче задерживаются и накапливаются липопротейдные частицы. Вредоносное влияние гипертонии связано не только с усиленным темпом развития атеросклеротических поражений, но и с повышенной склонностью артерий к местным спазмам, во время которых кровотоки в бассейне этой артерии резко уменьшается и участок ткани (например, сердечной мышцы или мозга) испытывает резкий недостаток в снабжении кровью.

При длительно поддерживающейся гипертонии сердечная мышца должна постоянно работать с дополнительной нагрузкой. Ведь она вынуждена прогонять кровь, преодолевая в сосудах повышенное сопротивление. Это заставляет сердечную мышцу увеличиваться в

своей массе, создает необходимость в дополнительном снабжении кислородом и в конечном счете приводит к ее переутомлению, дистрофии и сердечной слабости.

Если же имеется сочетание гиперлиппротеидемии атерогенного характера с гипертонией, то вероятность развития ишемической болезни и артеросклеротических поражений артерий мозга увеличивается в несколько раз.

Курение также относится к числу факторов, ускоряющих развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Основной компонент табачного дыма — никотин — стимулирует выброс адреналиноподобных веществ в кровь. С одной стороны, они повышают проницаемость эндотелия для атерогенных липопротеидов, а с другой — увеличивают потребность сердечной мышцы в кислороде, что опасно при функционально неполноценных коронарных артериях.

Никотин, кроме того, неблагоприятно воздействует на артериальную стенку, вызывая спазм артерий сердца и нижних конечностей. Наконец, никотин, поступающий в кровь при курении, повышает способность кровяных пластинок (тромбоцитов) к слипанию и, таким образом, предрасполагает к образованию тромбов в артериях.

Помимо никотина, в табачном дыме содержатся и другие соединения (например, окись углерода), ускоряющие развитие атеросклероза. А всего в табачном дыме обнаружено ни много ни мало около 600 различных веществ.

Врачи всего мира единодушны во мнении, что человек, страдающий ишемической болезнью сердца, должен немедленно и навсегда бросить курить. Это относится и к больным, страдающим перемежающейся хромотой.

Мы затронули здесь только опасность курения для сердечно-сосудистой системы. Между тем хорошо известно, что курение резко усиливает риск заболевания раком легкого, бронхитом, оказывает пагубное действие на нервную систему и т. п. Эксперты Всемирной организации здравоохранения определили, что курение является причиной 90% случаев смерти от рака легких, 75% случаев — от бронхита и 25% случаев — от ишемической болезни сердца среди мужчин в возрасте до 65 лет. Специалисты разных стран подсчитали, что од-

на выкуренная сигарета сокращает жизнь на 5—15 мин. Не удивительно поэтому, что курение стали называть «самоубийством замедленного действия».

Сахарный диабет (пониженная толерантность к глюкозе). Главной чертой сахарного диабета является снижение способности тканей (особенно мышц) утилизировать из крови глюкозу. Возникают повышение содержания глюкозы в крови и ряд других патологических сдвигов в организме.

Обмен углеводов, их утилизация тканями регулируются гормонами, в первую очередь гормоном островковой ткани поджелудочной железы — инсулином. При сахарном диабете развивается абсолютная или относительная недостаточность инсулина. В этих условиях ускоряется превращение глюкозы в жиры, увеличивается уровень триглицеридов и ЛПОНП в крови. Диабет часто сочетается не только с гиперлипопроотеидемией, но также с ожирением и гипертонией. С другой стороны, ишемическая болезнь сердца и клинические проявления атеросклероза артерий мозга и нижних конечностей чаще встречаются среди диабетиков, чем среди недиабетиков. Все это позволяет считать, что существует определенная связь между диабетом и атеросклерозом.

Английский ученый Д. Юдкин считает, что подъему уровня липидов и липопротеидов крови в немалой степени способствует потребление большого количества сахара. По его подсчетам, в последние два столетия люди увеличили потребление сахара в своем ежедневном рационе в 25 раз. Обмен жиров и углеводов в организме тесно связан. Избыток углеводов создает условия для задержки и накопления жиров. Особенно заметно проявляется такое действие углеводов у людей с высоким уровнем триглицеридов и ЛПОНП в крови: после поступления в организм углеводов содержание этих соединений в крови становится еще более высоким. Как видим, чрезмерное потребление сахара в любой его форме вредно для организма человека.

Эмоциональный стресс и индивидуальные особенности поведения личности. Некоторые исследователи, изучающие причины и условия развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, определенное значение придают проблеме неотреагированных, то есть не нашедших себе внешнего выражения, эмоций. Действительно, в условиях цивилизованного общества эмоции

гнева, страха и другие не завершаются, как у наших далеких предков, разрешающими их двигательными актами (борьба, бег и др.) и соответствующими обменными сдвигами. Поэтому в организме накапливается избыток веществ, близких по своим свойствам к адреналину. Эти вещества резко увеличивают потребность сердечной мышцы в кислороде, что в условиях коронарного атеросклероза усиливает опасность развития инфаркта миокарда.

Адреналиноподобные вещества, кроме того, вызывают мобилизацию из жировых депо жирных кислот, уровень которых в крови может резко повыситься. Высвобожденные жирные кислоты, не подвергшиеся окислению, в конечном счете поступают в печень и используются для синтеза триглицеридов, а триглицериды — для образования ЛПОНП. Последние поступают из печени в кровь и превращаются в ней в ЛПНП. Таким сложным путем эмоциональная вспышка способна ускорить образование и поступление в кровь атерогенных липопротеидов.

Адреналиноподобные вещества, как мы знаем, оказывают влияние и на артериальную стенку: они способствуют раскрытию межклеточных эндотелиальных промежутков и проникновению в субэндотелиальное пространство атерогенных липопротеидов. Эти экспериментально установленные положения подкрепляются клиническими наблюдениями. Врачам, да нередко и самим больным хорошо известно, что приступы стенокардии и инфаркт миокарда часто возникают после психических травм и эмоциональных напряжений.

Влияние эмоциональных факторов особенно сильно проявляется у людей, отличающихся остро развитым чувством ответственности, крайним честолюбием, постоянным стремлением к успеху. Это тип работоспособного, всегда загруженного работой человека, пренебрегающего отдыхом, нередко жертвующего работе свои выходные дни, свой отпуск. Такие люди пребывают в состоянии непрерывного «цейтнота» и почти не способны ослабить свой до предела напряженный ритм жизни. В условиях стресса они отдают все свои силы, чтобы справиться с трудной ситуацией, а если это не удастся, то на фоне постоянной тревоги и озабоченности нередко возникают нервный срыв, чувство беспомощности, иногда чувство отчаяния, что чревато катастрофами, на-

пример развитием гипертонического криза или инфаркта миокарда.

Наследственные факторы. Такое клиническое проявление атеросклероза, как ишемическая болезнь сердца, нередко наблюдается у людей, находящихся в близких родственных отношениях. Известны случаи, когда инфаркт миокарда являлся причиной смерти трех поколений — от деда до внуков. По наследственной линии прежде всего может передаваться тот или иной тип нарушения липопротеидного обмена, проявляющийся главным образом увеличением уровня липопротеидов в крови (гиперлиппротеидемией).

Интересно отметить, что исследование холестерина крови, взятой у новорожденного ребенка или у детей первого года жизни при наличии у родителей гиперлиппротеидемии и сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет предусмотреть развитие атеросклероза в дальнейшем и принять соответствующие профилактические меры. Имеются доказательства, что по наследственной линии могут передаваться некоторые формы гипертонии и сахарного диабета. И все-таки трудно себе представить, что наследственность поколений столь быстро изменилась, чтобы только этим объяснить широкое распространение атеросклероза в настоящее время. В основе эпидемиологической волны этого заболевания главным образом лежат другие причины.

Ожирение стало бедствием населения экономически высокоразвитых стран. В США ожирением страдает от 35 до 50% американцев среднего возраста и от 10 до 20% детей. В ФРГ каждый второй житель имеет излишнюю массу тела. По данным обследования населения некоторых областей в Советском Союзе, избыточная масса тела наблюдается у 50% женщин, 30% мужчин и 10% детей. По данным недавнего эпидемиологического обследования мужчин 40—60 лет в Москве и Ленинграде, ожирение отмечено у 21% обследованных.

Причиной ожирения у практически здоровых людей является излишнее потребление пищи, калорийность которой превышает энергетические затраты организма. Чаще всего ожирение развивается с возрастом человека при, казалось бы, нормальном питании. Тучность, например, наблюдается при переходе от физической активной деятельности к малоподвижному образу жизни, когда сохраняются прежний уровень возбудимости пи-

щевового центра и прежний аппетит, а энергозатраты организма значительно снижаются. Их уменьшение характерно для пожилых и старых людей, что при неумеренном потреблении пищи также способствует ожирению.

Порой привычка к перееданию приобретаетс еще с детства, когда потребляется избыточное количество сладостей, изделий из белой муки, жирная пища.

Ожирение часто сопровождается скрытым сахарным диабетом, высоким уровнем атерогенных липопротеидов (особенно ЛПОНП) в крови и гипертонией. Как правило, лица, страдающие ожирением, имеют низкий уровень антиатерогенных ЛПВП. Физически они менее активны. Все это свидетельствует о том, что тучный человек больше предрасположен к атеросклерозу. Неудивительно, что у таких людей инфаркт миокарда возникает в 4 раза чаще. Ожирение, сахарный диабет, гипертония, высокий уровень атерогенных и низкий уровень антиатерогенных липопротеидов в крови, атеросклероз — все это подчас звенья одной цепной реакции, которая в своей основе имеет конституциональную предрасположенность к обменным нарушениям, сочетающуюся с неправильным образом жизни (и прежде всего с перееданием).

Недостаточная физическая активность. Развитие цивилизации привело к резкому сокращению затрат мускульной энергии. Еще в середине прошлого века 96% всей энергии на Земле производилось с помощью мускульной силы человека и домашних животных и лишь 4% приходилось на долю техники. Сегодня же эти соотношения приобрели прямо противоположный характер.

Человек стал мало двигаться, мало физически работать. Это не преминуло сказаться на состоянии его сердечно-сосудистой системы. У людей, работа которых не связана с физическим напряжением, возникает состояние физической нетренированности. Сердце человека, ведущего сидячий образ жизни, поэтому в большей степени подвержено ишемической болезни. Можно смело утверждать, что человека, который ездит на работу на машине, внутри учреждения пользуется лифтом, а вернувшись домой (опять-таки на машине), просиживает часами у телевизора, рано или поздно ожидает ишемическая болезнь сердца.

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

На определенных стадиях своего развития атеросклероз обратим, то есть подвергается регрессии. Считается, что липидные пятна могут подвергаться регрессии в любом возрасте, если по какой-либо причине произошло значительное и длительное снижение уровня холестерина и триглицеридов (другими словами, ЛПНП и ЛПОНП в крови). Хорошо известно, что большая часть липидных пятен, образующихся в детские годы, в дальнейшем подвергается регрессии. Наиболее активный период регрессии приходится на 13—16 лет, когда у юношей и девушек переходного возраста наблюдается снижение содержания липидов в крови.

Что касается атеросклеротических поражений на стадии фиброзной бляшки, то они, в сущности, полной регрессии не подвергаются. Здесь можно провести аналогию с рубцовой тканью. Всем известно, что рубец, образовавшийся на месте травмы или в результате хирургической операции, остается на всю жизнь, хотя с годами он становится менее заметным. То же самое может происходить и с фиброзной бляшкой. Заметим, что и рубец, и капсула фиброзной бляшки образованы одним и тем же материалом — соединительной тканью.

В научной литературе стало употребляться выражение «частичная регрессия фиброзной бляшки». Главной причиной частичной регрессии фиброзной бляшки является делипидация (исчезновение из нее липидов). Процесс частичной регрессии атеросклероза у кроликов подробно описал Н. Н. Аничков в 1928 г. Согласно его наблюдениям после прекращения скормливания животным холестерина происходит постепенное исчезновение липидов из фиброзных бляшек, на месте которых остаются только уплотненные фиброзные образования. Процесс делипидации фиброзных бляшек происходит очень медленно (в течение трех и более лет) и при активном участии клеточных элементов артериальной стенки.

В последние годы убедительно доказана возможность частичной регрессии атеросклероза у обезьян. Так, у обезьян, содержащихся на атерогенной диете в течение полутора лет, к концу этого срока наблюдения коронарные артерии настолько суживались, что просвет их становился щелевидным из-за образования мас-

сивных атеросклеротических бляшек. Затем животных переводили на обычную для них диету и при исследовании через 3 года находили значительное увеличение просвета коронарных артерий в результате рассасывания отложившихся в сосудистой стенке липидов.

Не так давно с помощью рентгеноконтрастного исследования сосудов (ангиографии) было показано, что при многомесячном лечении препаратами, снижающими уровень липидов крови, у части больных с атеросклеротическими изменениями сосудов постепенно увеличивается кровоток в артериях нижних конечностей и в коронарных артериях.

Надо заметить, что процесс делипидации атеросклеротических фиброзных поражений, хотя и не сопровождается уменьшением их площади, однако ведет к уменьшению, иногда весьма значительному, объема бляшки, которая становится более плоской, менее выступает в просвет сосуда, что способствует улучшению кровоснабжения органа или ткани. Останавливается дальнейшее развитие атеросклеротического процесса.

Все это дает надежду на успешное применение диетотерапии и препаратов, снижающих уровень липидов в крови, в лечении атеросклероза.

А каково положение дел с профилактикой этого заболевания?

Различают первичную и вторичную профилактику атеросклероза и его клинических проявлений.

Первичная профилактика предусматривает проведение мероприятий среди лиц, не имеющих клинических признаков атеросклероза. В ней, следовательно, нуждается все население и она, по существу, должна проводиться с детства.

Участие в ней должны принимать как государственные учреждения, так и все население.

Такие вопросы, как устранение шума в городах, обогащение воды или пищи микроэлементами (недостаток некоторых микроэлементов, например хрома, ванадия, способствует развитию атеросклероза), расширение ассортимента и увеличение выпуска продуктов питания со сниженной калорийностью, низким содержанием животных жиров и сахара, производство продуктов, содержащих вместо сахара сорбит или ксилит, расширение ассортимента хлебобулочных изделий из муки грубого помола, указание на этикетках продуктов питания

калорийной ценности и основных пищевых ингредиентов, указание на этикетках сигарет, что курение исключительно вредно для здоровья, создание парков с дорожками для бега и т. д. могут быть решены только на государственном уровне.

Но многие вопросы первичной профилактики атеросклероза должны решаться каждым из нас при активной помощи (если в этом есть необходимость) медицинских учреждений.

Особое внимание должно обращаться на детей в семьях с наследственной отягощенностью атеросклерозом или нарушениями липидного обмена. Такие дети подлежат специальному учету в поликлиниках и липидных центрах.

То же самое относится к взрослым людям, у которых были выявлены соответствующие изменения липидного состава крови без признаков ишемической болезни сердца и других клинических проявлений атеросклероза. Чтобы обозначить круг таких людей, нуждающихся в первичной профилактике, необходимы массовые обследования. В первичной профилактике атеросклероза нуждаются также все люди с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, ожирением.

Первичная профилактика включает в себя проведение следующих мероприятий:

- 1) организацию рационального питания для всех лиц любого возраста;
- 2) снижение уровня липидов, если он повышен;
- 3) раннее предупреждение ожирения;
- 4) повышение физической активности;
- 5) выявление и лечение артериальной гипертонии;
- 6) выявление и лечение диабета;
- 7) борьбу с вредными привычками (курение, систематическое употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни и др.);
- 8) правильное чередование труда и отдыха.

Лица с наследственными формами гиперлипопротемий атерогенного характера, а также с вторичными гиперлипопротемиями нуждаются в постоянной диетотерапии, а если она оказывается малоэффективной, дополнительно еще в лечении препаратами, снижающими уровень атерогенных липопротеидов в крови.

Вторичная профилактика — предупреждение новых клинических проявлений атеросклероза и задержка его

прогрессирования — складывается из обязательного включения всех мер первичной профилактики и назначения предупредительных курсов лечения диетологическим режимом, гиполипидемическими препаратами, сосудорасширяющими и антикоагулянтными средствами. Мы рассмотрим подробно только те меры первичной и вторичной профилактики, которые непосредственно направлены на предупреждение или задержку прогрессирования атеросклероза.

Рациональное питание. Уже на первых порах изучения причин и условий развития атеросклероза отмечалось, что возникновение и прогрессирование этого заболевания во многом зависит от характера питания. И это действительно так. Ведь экспериментальный атеросклероз у ряда животных вызывается путем добавления в пищу холестерина или насыщенных жиров — веществ, нечужеродных организму и содержащихся в пище плотоядных животных. Сейчас можно считать твердо установленным, что появлению гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии способствуют:

- 1) переедание;
- 2) злоупотребление пищей, богатой холестерином и жирами (особенно животными);
- 3) злоупотребление мясной пищей;
- 4) злоупотребление сахаром;
- 5) систематическое употребление алкоголя.

Чтобы избежать повышенного уровня холестерина и триглицеридов в крови, необходимо прежде всего принимать такое количество пищи, которое соответствовало бы энерготратам организма, другими словами, не приводило бы к накоплению излишней массы тела. У тучных людей уровень холестерина и особенно триглицеридов выше, чем у лиц с нормальной массой тела или худощавых, а липопротеидный спектр смещен в неблагоприятную сторону. Тучность, кроме того, приводит и к другим нарушениям в жизнедеятельности организма, способствующим развитию атеросклероза, о которых уже говорилось ранее. В связи с этим небыл интересно отметить, что согласно многочисленным исследованиям геронтологов (геронтология — наука о старении), недоедание (но не голод!) продлевает жизнь животных и замедляет процессы старения организма. Тучность в пожилом и престарелом возрасте приближает

смерть. Недаром в известной поговорке говорится: «Толстые копают себе могилу зубами».

Какова же должна быть пища в количественном и качественном отношении, чтобы прием ее предупредил развитие атеросклероза?

В количественном отношении человек должен получать с пищей соответствующее его энерготратам количество калорий. Так, например, человеку, ведущему «домашний», спокойный образ жизни, достаточно приблизительно 2200 ккал (килокалорий); служащему, занятому «сидячей» работой, требуется около 2500 ккал; людям, ведущим более подвижный образ жизни, 3000 ккал; рабочему, занятому физическим трудом, — 4000 ккал, а занятому тяжелой физической работой — 5000 ккал и более.

В эти общие расчеты необходимо внести возрастные поправки: для лиц 35—44 лет калорийность пищи должна быть снижена на 100 ккал, для лиц 45—54 лет — на 200, для лиц 55—64 лет — на 300 ккал и для лиц 65 лет и старше — на 400 ккал. Другие диетические рекомендации для профилактики атеросклероза сводятся к следующему:

1. На долю белка должно приходиться 10—15% общей калорийности (для детей и беременных женщин — 15—20%); на долю углеводов (рекомендуется больше принимать сложных углеводов — крахмала и меньше простых углеводов — сахара) должно приходиться не менее 50—60% общей калорийности.

2. Калорийность жира не должна превышать 35% общей калорийности пищи. Еще лучше, если на долю жира будет приходиться 25—30% общей калорийности. Это означает, что если энерготраты составляют 2500 ккал, то суточное потребление жира (1 г жира соответствует 9,3 ккал) должно составлять 70—80 г.

3. Из общего количества принимаемого с пищей жира на долю насыщенного животного жира должно приходиться менее половины, а на долю ненасыщенного растительного жира (масла) — более половины.

4. Количество принимаемого с пищей холестерина должно быть лимитировано и не превышать 400 мг, а еще лучше 300 мг в сутки (для сравнения укажем, что в яичном желтке куриного яйца содержится 250 — 275 мг холестерина). Для этого следует ограничить прием яичных желтков и блюд, приготовляемых из пе-

чении и мозгов животных, ограничить прием жирного мяса и жаренных на жире мясных продуктов и за счет этого увеличить потребление рыбы и птичьего мяса, снизить потребление жирных молочных продуктов, увеличить потребление снятого молока и творога.

5. Потребление овощей и фруктов, а также продуктов, содержащих клетчатку, должно быть увеличено.

6. Прием сахара в чистом виде, а также продуктов, богатых сахаром, также следует ограничить.

7. Употребление алкоголя должно быть ограниченным и не носить систематического характера.

8. Не следует злоупотреблять приемом соли.

9. Следует избегать разовых «массивных» приемов пищи, так как в таких случаях избыток продуктов пищеварительного распада ее, поступивших в кровь, пойдет на образование жира. Нельзя переедать вечером.

Имеются неоспоримые доказательства, что животные белки, особенно белки мяса, в отличие от растительных способствуют развитию гиперхолестеринемии. Ежедневное потребление мяса, а тем более многократно в течение дня не может быть рекомендовано. Интересно отметить, что обследование «стойких» и убежденных вегетарианцев в США показало, что у них отмечается самый низкий уровень холестерина в крови, не превышающий 150 мг/дл, и низкая распространенность ишемической болезни сердца.

Благоприятное действие растительной пищи на уровень холестерина в крови объясняется наличием в ней бета-ситостерина, тормозящего всасывание холестерина в кишечнике, и клетчатки. Пищевая клетчатка, большей частью представляющая собой оболочки растительных клеток, обычно потребляется в сочетании с крахмалом. Сама клетчатка не всасывается в пищеварительном тракте, но обладает некоторыми интересными биологическими свойствами, в частности способностью адсорбировать (связывать) желчные кислоты и удалять их из организма с фекалиями. Это приводит к уменьшению всасывания холестерина и снижению его уровня в крови. Кроме того, клетчатка сама способна адсорбировать некоторые количества холестерина.

Диетологи всего мира пришли к единому мнению: сокращение приема с пищей насыщенных животных жиров и замена части их ненасыщенными растительными жирами (маслами) приводят к снижению уровня холе-

стерина в крови. Механизм влияния ненасыщенных жиров на уровень холестерина недостаточно ясен. Предполагается, что эфиры холестерина, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, быстрее подвергаются окислению в желчные кислоты в печени. Возможно, что первичное действие полиненасыщенных жирных кислот связано с их влиянием на клеточные мембраны — фосфолипиды, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, быстрее подвергаются окислению в желчные кислоты, повышая жидкость мембраны, способствуют захвату холестерина с ее поверхности липопротеидами высокой плотности. Последние же, как мы знаем, транспортируют захваченный холестерин в печень для последующего его окисления в желчные кислоты. Наконец, следует отметить, что полиненасыщенные жирные кислоты оказывают существенное влияние на агрегацию и адгезию кровяных пластинок — тромбоцитов. Агрегация последних зависит от соотношения концентрации простаглицина в артериальной стенке к концентрации тромбоксана в кровяных пластинках. Отношение в пользу простаглицина ведет к снижению агрегации и адгезии.

Особое положение занимает полиненасыщенная жирная кислота, называемая линоленовой и содержащая три непредельных (ненасыщенных) связи. Установлено, что потребление жиров, богатых линоленовой кислотой, ведет к образованию простаглицина.

Если уже имеется повышенный уровень холестерина и (или) триглицеридов в крови, то рекомендуется более сильное диетологическое воздействие, а также другие меры, о которых будет рассказано в следующем разделе брошюры.

Снижение уровня липидов в крови. При повышенном содержании холестерина и (или) триглицеридов в крови даже не очень значительное, но стойкое снижение их содержания имеет немаловажное лечебно-профилактическое значение. Такого снижения уровня липидов крови следует в первую очередь добиваться за счет правильного подбора диеты.

При повышенной концентрации холестерина крови ограничения диеты касаются главным образом потребления яичных желтков, мяса, сливочного масла, сметаны, сливок. Количество сливочного масла не должно превышать 15—20 г, яиц — 2—3 в неделю, сливки или сметана могут использоваться в малых количествах

только для придания блюду более приятных вкусовых качеств. Весьма рекомендуется заменить часть насыщенных жиров ненасыщенными, то есть взамен животного жира использовать растительные масла — подсолнечное или кукурузное.

Жирное мясо рекомендуется заменить на нежирное и ограничить его потребление. Предпочтение следует отдать рыбе и мясу птицы. Сыры лучше заменить творогом. Не следует употреблять в пищу внутренние органы животных (печень, почки, мозги), богатые холестерином.

В случаях с преимущественным повышением уровня триглицеридов крови, особенно в сочетании с легкой или скрытой формой сахарного диабета, помимо ограничения животных жиров, необходимо значительно сократить прием легко всасываемых углеводов, то есть сахара и кондитерских изделий, варенья, джема, белого хлеба, рисовой и манной каши, большого количества картофеля, сладких фруктов. Пища должна содержать широкий ассортимент свежих овощей, несладкие фрукты, нежирные сорта мяса, рыбу, растительное масло, творог и молочнокислые продукты (лучше из обезжиренного молока). В некоторых случаях для более точных диетологических рекомендаций необходимо детальное определение липидного состава крови, в частности определение типа гиперлипопротемии.

В целом среди всех воздействий, направленных на профилактику и лечение атеросклероза и его клинических проявлений, правильный подбор диеты является первоочередным, обязательным и незаменимым условием.

В настоящее время врачи еще не располагают достаточным количеством медикаментозных препаратов, стойко снижающих уровень липидов в крови. Все же арсенал этих средств растет: мисклерон, холестирамин, коlestипол, бета-ситостерин, арахиден и др.

Во многих странах, в том числе и в Советском Союзе, ведутся интенсивные поиски новых препаратов, снижающих уровень атерогенных липопротеидов, а следовательно, холестерина и триглицеридов в крови. Каждые три года проводится специальный международный симпозиум, на котором ученые обсуждают достоинства и недостатки того или иного препарата. Действие таких препаратов, получивших название гиполипидемических,

различно: одни (холестирамин, колестипол, бета-ситостерин) задерживают всасывание холестерина в кишечнике; другие (мисклерон) тормозят образование атерогенных липопротеидов в организме; третьи (арахиден), напротив, ускоряют распад липопротеидов. Применение гиполипидемических препаратов обязательно сочетается с диетотерапией и проводится строго по назначению врача с учетом характера нарушения липидного обмена у каждого отдельного больного. Опыт применения гиполипидемических препаратов в сочетании с диетотерапией свидетельствует о том, что длительное снижение уровня холестерина и триглицеридов в крови у больных атеросклерозом приводит к улучшению кровоснабжения сердечной мышцы. По данным специалистов, занимающихся изучением эффективности гиполипидемических препаратов на больших группах населения, снижение уровня холестерина в крови всего лишь на 5% уменьшает число случаев ишемической болезни сердца на 12%, а снижение уровня холестерина на 10% — соответственно на 24%.

В тех случаях, когда наблюдается особенно высокий уровень липидов крови, не поддающийся диетологическим и лекарственным воздействиям, некоторые хирурги проводят операцию частичного выключения подвздошной кишки. Поскольку кишечник играет активную роль во всасывании и выделении холестерина, эта операция ведет к довольно стойкому снижению его концентрации. Однако травматичность метода и недостаточный анализ отдаленных результатов пока не позволяют широко его рекомендовать.

В других случаях применяют процедуру так называемого плазмафореза. У больного забирают максимально возможный объем крови, возвращают ему все форменные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), а вместо собственной плазмы вводят донорскую плазму с низкой концентрацией холестерина. Применение плазмафореза показано в случае тяжелых форм ишемической болезни сердца, протекающих при резко выраженной гиперхолестеринемии.

К сожалению, положительный эффект плазмафореза (значительное снижение уровня холестерина, прекращение приступов стенокардии, улучшение электрокардиограммы и др.) наблюдается в течение двух—четырех месяцев. После этого содержание холестерина

постепенно возвращается к прежнему высокому уровню, и процедуру плазмафореза необходимо повторить снова. В Советском Союзе разработан и начинает применяться метод гемосорбции холестерина (Ю. М. Лопухин и сотрудники), заключающийся в том, что циркулирующая кровь пациента проходит через колонку с адсорбентом, поглощающим холестерин, и, таким образом, обедняется холестерином. Эффект гемосорбции, как и плазмафореза, временный.

Поддержание массы тела на нормальном уровне. Профилактикой ожирения надо заниматься уже с детского возраста, и здесь главная роль принадлежит родителям.

Именно родители прививают ребенку, сами того не ведая, повышенную чувствительность к пищевым стимулам, или, другими словами, отсутствие способности к воздержанию от переедания. В результате избыточного потребления пищи в организме ребенка увеличивается число жировых клеток, которые «требуют» постоянного пополнения их жиром. Эти клетки, раз появившись, остаются в теле до конца жизни, и нет никакой возможности их «изгнать». Более того, жировые клетки у тучных людей увеличены в размере. Поэтому снижение массы тела у взрослого человека означает лишь изменение количества жира в каждой из уже существующих клеток. А достигнуть такого уменьшения жира в клетке не так-то легко. Отсюда понятна необходимость профилактики ожирения с детского возраста.

Профилактика ожирения у взрослых людей должна базироваться на правильном сочетании рационального питания и физической активности.

Напомним, что суточные энерготраты мужчин 20—40-летнего возраста при малоактивной физической деятельности составляют около 2500 ккал. Для покрытия этих энерготрат в течение суток требуется такое количество пищи, которое содержало бы примерно 85 г белка, 60—70 г жиров и 400 г углеводов. Другими словами, количество богатых белком продуктов в суточном рационе должно составлять: мяса — около 100 г, рыбы — 50 г, творога — около 200 г и молока примерно 300 г; количество чистых жиров — сливочного масла или сала — не должно превышать 30—40 г, а растительного масла — 20—30 г (желательно растительным маслом заменить часть животных жиров); количество

хлеба не должно превышать 400 г, овощей и фруктов—450 г и сахара 60—70 г. Людям среднего возраста и пожилым следует более значительно ограничить свой пищевой рацион, так как после 35 лет энерготраты организма уменьшаются за счет снижения скорости обмена веществ: за первые 10 лет примерно на 5% и за каждые последующие 10 лет—на 10%. К сожалению, не все люди принимают во внимание эту непреложную истину. Не обязательно подсчитывать количество потребляемых за день калорий, но руководствоваться приведенным, хотя и грубым, но надежным расчетом весьма полезно.

При избытке массы тела рекомендуется ограничить потребление углеводов, в первую очередь сахара, кондитерских изделий, варенья, мороженого и т. п. Для примера можно указать, что ежедневное сокращение потребления сахара всего лишь на один кусочек при неизменном (калорийном) режиме питания позволит сбросить или недобрать за год 1,3 кг массы тела. Нужно отказаться от всех дополнительных лакомств и соблазнительных напитков, нередко съедаемых или выпиваемых между основными приемами пищи. Рекомендуется также ограничить потребление мучных изделий и каш.

Нередко встречаются люди, которые набирают избыточную массу тела в течение длительного периода (10—15 лет), а затем хотят сбросить ее за 2 недели. Всякого рода способы ускоренного снижения массы тела далеко не безразличны для организма. Рекомендуется в течение недели терять 0,5—1 кг массы тела. Для этого рацион умеренно ожиревшего мужчины среднего возраста и роста должен составлять 1900—2000 ккал при энерготратах в 2700 ккал. Чтобы легче побороть чувство голода, рекомендуется увеличить долю низкокалорийных, но объемных продуктов, содержащих клетчатку.

Повышение физической активности. Одним из эффективных путей, ведущих к понижению уровня липидов крови и нормализующих массу тела, является регулярная активная физическая деятельность человека. Ходьба в быстром темпе, бег трусцой, езда на велосипеде, ходьба на лыжах и другие виды умеренной физической нагрузки в настоящее время все шире внедряются не только как профилактический, но и как лечеб-

ный комплекс, необходимый для многих больных с ишемической болезнью сердца и для больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда. Однако если практически здоровый человек после консультации с врачом может строить режим своих тренировок самостоятельно под контролем собственного самочувствия, руководствуясь соображениями здравого смысла, то тренировки больных с ишемической болезнью сердца должны начинаться под строгим наблюдением врача и методиста по лечебной физкультуре с постепенным переходом к самостоятельным занятиям под регулярным врачебным контролем.

Подсчитано, что 20-минутная ходьба в быстром темпе, 15-минутная езда на велосипеде и 10-минутный бег трусцой требуют расхода 100 ккал. Между тем дополнительный ежедневный расход 100 ккал при одинаковом адекватном питании позволяет добиться потери более 5 кг избыточной массы тела в течение года.

Самый доступный вид физической активности, не требующий в большинстве случаев медицинского наблюдения, — ходьба. Ходьба, даже не в быстром темпе, оказывает благоприятное влияние на самочувствие, способствует сохранению нормальной массы тела. Важно, чтобы она была регулярной, а не от случая к случаю. Желательно ежедневно проходить около 5 км. Рекомендуется взять себе за правило хотя бы часть пути на работу или с работы домой идти пешком.

Выявление и лечение артериальной гипертонии. Серьезного внимания и терпения требует своевременное выявление и лечение артериальной гипертонии. Как уже отмечалось, многие люди не знают о наличии у них повышенного давления. Между тем распространенность этой болезни увеличивается с возрастом: если среди мужчин моложе 45 лет гипертонией страдает 8—10%, то на 6-м десятке лет ею болеет до 30% представителей обоего пола. Поэтому отсутствие гипертонии в молодом возрасте не исключает необходимости проверки кровяного давления в пожилом возрасте. Многие больные упускают из виду, что лечение гипертонических состояний следует проводить не какое-либо ограниченное время (недели, месяцы), а чаще всего — на протяжении многих лет. Только тогда лечение бывает действенным и дает желаемый результат в профилактике различных осложнений атеросклероза.

Несколько слов о потреблении поваренной соли. В среднем житель европейских стран получает с пищей 15 г поваренной соли в день, в то время как для того, чтобы удовлетворить естественную потребность организма, достаточно 7 г. Особенно много соли содержится в консервированных продуктах, а также в питьевой воде ряда стран в весенний период времени, когда в водоносные слои проникает соль, высыпанная зимой на тротуары и дороги. В Японии ежедневное потребление соли достигает 40 г на человека, и этим врачи объясняют мировое первенство Японии по числу больных гипертонией. Хотя известно, что артериальная гипертония может возникнуть под влиянием стресса, никотина, алкоголя, ожирения и некоторых других причин, это все же не дает оснований снять «обвинение» с соли.

Говоря о диете, нужно также рекомендовать больному гипертонией отказаться от тяжелых мясных блюд и животных жиров, от мясных соусов, копченостей и соленостей. Все это необходимо заменить легко перевариваемыми и усвояемыми блюдами с преобладанием растительных и молочных продуктов. Необходимо избегать крепкого кофе.

В заключение необходимо отметить, что в наше время развитие атеросклероза ускоряется, как правило, воздействием не одного, а нескольких факторов риска одновременно. По данным медицинских статистиков, если наличие одного из факторов удваивает вероятность заболеть ишемической болезнью сердца, то наличие двух факторов утраивает или учетверяет такую возможность, а сочетание трех факторов увеличивает вероятность болезни по крайней мере в 10 раз. Это означает, что профилактика атеросклероза должна быть многофакторной, то есть направленной на устранение или ослабление влияния по возможности всех факторов риска. Только тогда можно рассчитывать на успех.

ЛИТЕРАТУРА

Глезер Г. А., Мясников Л. П. Предупреждение атеросклероза. М., 1966.

Ильинский Б. В. Атеросклероз. Л., 1960.

Климов А. Н., Липовецкий Б. М. Быть или не быть инфаркту. М., 1981.

Метелица В. И. Ишемическая болезнь сердца. М., 1975.

Мясников Л. А., Метелица В. И. Дифференциальное лечение хронической ишемической болезни сердца. М., 1974.

Оганов Р. Г. Берегите сердце. М., 1979.

Плоц М. Коронарная болезнь. М., 1961.

Сметнев А. С., Бордюк Т. В. Первая помощь при коронарной недостаточности. М., 1976.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Терминология	3
Как и почему развивается атеросклероз	6
Морфологические особенности развития атеросклероза	23
Факторы, способствующие развитию атеросклероза	40
Пути профилактики атеросклероза	51
Литература	64

Анатолий Николаевич Климов

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ПУТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

Редактор А. Поликарпов. Заведующий естественнонаучной редакцией А. Нелюбов. Мл. редактор Л. Иваненко. Худож. редактор М. Бабичева. Художник Л. Ромасенко. Техн. редактор И. Шабрагова. Корректор С. Ткаченко.

ИБ № 4017

Сдано в набор 21.08.81. Подписано к печати 27.10.81. А07966. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 3,36. Усл. кр.-отт. 3,675. Уч.-изд. л. 3,52. Тираж 158 450 экз. Заказ 1386. Цена 11 коп. Издательство «Знание». 101835, ГСП, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Индекс заказа 816211. Типография Всесоюзного общества «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4.