

ЧАСТЬ I

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Глава 1 АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз — процесс, изменяющий стенку артерии так, что в некоторых ее участках образуются **атеросклеротические бляшки** — локальные утолщения, вызванные отложением холестерина, жира и некоторых других компонентов крови, приводящие к сужению внутреннего просвета артерии.

По мере прогрессирования атеросклероза сужение достигает такой степени, что кровь, богатая кислородом и другими питательными веществами, с трудом достигает кровоснабжаемого данным сосудом органа, например сердца или мозга. В тяжелых случаях просвет артерии может полностью закрыться. Процесс закрытия артерии называют окклюзией. Она происходит за счет перекрытия просвета сосуда нарастающими отложениями, а также в результате закупорки суженного просвета тромбом. В последнем случае речь идет о формировании так называемой осложненной бляшки (рис. 1-1, см. также цв. вклейку), поверхность которой повреждена из-за сочетания нескольких факторов (рыхлого липидного ядра, ослабленного покрывшей бляшки — из-за малого количества коллагена и воспаления, гемодинамического удара и других причин). Вследствие нарушения целостности поверхности бляшки («треснул» эндотелий и прилежащие к нему структуры сосудистой стенки) кровь начинает контактировать с внутренним содержимым бляшки, включающим вещества, способные запускать процессы тромбообразования. Следствие разрыва бляшки — тромбоз различной выраженности (тромбоцитарный, пристеночный, окклюзирующий, т.е. полностью закрывающий просвет сосуда). Для описания последнего состояния в последние годы все чаще используют термин **«атеротромбоз»** — наиболее грозное осложнение атеросклероза.

Атеротромбоз считается основной причиной смертности и инвалидизации, связанных с атеросклерозом. Клинические следствия атеротром-



Рис. 1-1. Развитие атеросклероза. Схематичное представление поперечного среза артерии на разных этапах атеросклеротического процесса

боза — ишемия, некроз той части органа или ткани (миокарда, мозга, конечности, почки, органов брюшной полости и т.п.), которая получает кровь по данной артерии, или смерть человека (если ишемии или некрозу подверглась значительная часть жизненно важного органа). Наиболее частые клинические проявления атеротромбоза — острые коронарные синдромы (инфаркт миокарда) и ишемические нарушения мозгового кровообращения (инсульты). Если процесс атеротромбоза происходит в сосудах других органов (почек, конечностей, органов брюшной полости), это приводит к нарушениям их деятельности.

ПАТОГЕНЕЗ

Атеросклеротическое поражение артерий начинается с накопления липопротеиновых частиц, богатых холестерином, в интима артерий. Возможность попадания и задержки в структурах интимы липопротеинов обусловлена, с одной стороны, повышенной проницаемостью эндотелия, с другой — связыванием липопротеиновых частиц с компонентами внеклеточного матрикса, прежде всего, с молекулами протеогликанов. В настоящее время наиболее обоснованной считается точка зрения, согласно которой начальные этапы развития атеросклероза расценивают как следствие повреждения эндотелия. Термин «повреждение» в данной ситуации предполагает не столько механическую травму эндотелия, сколько нару-

шение его функции, проявляющееся повышенными проницаемостью и адгезивностью. В норме межэндотелиальные промежутки достаточно узки и непроницаемы для липопротеинов. Под влиянием некоторых веществ (например, катехоламинов, ангиотензина II, серотонина, эндотелина и мн. др.), а также под действием гиперхолестеринемии межэндотелиальные промежутки расширяются и частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) проникают в интиму артерий (рис. 1-2 часть 1, см. также цв. вклейку). В качестве факторов, вызывающих повреждение эндотелия артерий, рассматривают увеличение содержания в крови богатых холестерином липопротеинов, артериальную гипертензию, локальные изменения гемодинамики, курение, инфекции, высокий уровень в крови гомоцистеина и некоторые другие. Считается, что эти, а возможно, и другие неизвестные факторы приводят к разрыхлению и истончению защитного гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток, расширению межэндотелиальных щелей, разъединению волокнистых структур эндотелия и отеку субэндотелиального слоя интимы.

Изменение липидов в интима артерии — следующий этап развития атеросклероза. Липопротеиновые частицы, проникшие во внеклеточное пространство интимы, связанные и удерживаемые там протеогликана-

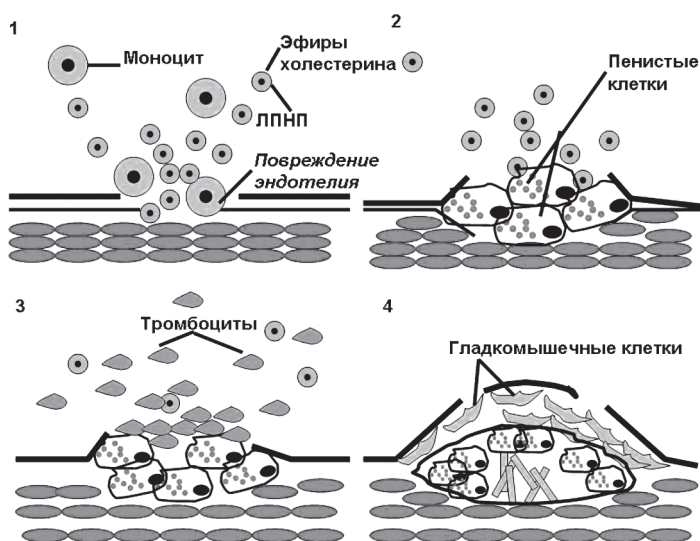


Рис. 1-2. Образование атеросклеротической бляшки

ми, подвергаются модификации. К модифицированным липопротеинам относят перекисно-модифицированные и гликозилированные липопротеины, аутоиммунные комплексы «липопротеин-антитело», продукты ограниченного протеолиза липопротеинов, дезаилированные и агрегированные липопротеины, уже упоминавшиеся комплексы липопротеинов с гликозаминогликанами. Модификация липопротеинов происходит не только в интиме артерий, но и в крови. Наибольшее значение в развитии атеросклероза в настоящее время придается происходящей в интиме химической модификации липопротеинов: перекисидации и гликозилированию.

Перекисное окисление липопротеинов низкой плотности — важнейший фактор в развитии атеросклероза. В организме постоянно образуются свободные радикалы, которые вызывают образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина ЛПНП. Эти процессы усиливаются при атеросклерозе. Перекисидация липопротеинов сопровождается образованием гидроперекисей, альдегидных продуктов. Образовавшиеся гидроперекиси жирных кислот взаимодействуют с аминогруппами апопротеинов группы В, входящих в состав ЛПНП. Перекисидация ЛПНП происходит и в циркулирующей крови, а продукты перекисидации повреждают эндотелиоциты. Перекисидной модификации подвергаются также липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), что значительно повышает атерогенность этих липопротеинов.

Гликозилирование липопротеинов, особенно интенсивно протекающее при сахарном диабете, представляет собой неферментативное ковалентное присоединение глюкозы к аминогруппе белка. Установлено, что этому виду химической модификации подвержены все классы липопротеинов, но наиболее значительно — липопротеины низкой и высокой плотности. Процесс гликозилирования происходит не только в интиме, но и в плазме крови. Вследствие этого катаболизм ЛПНП замедляется и развиваются гиперлиппротеинемия и гиперхолестеринемия. Напротив, гликозилирование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ведет к ускорению их катаболизма и развитию гиполipoproteinемии. Конечные продукты гликозилирования липопротеинов способствуют развитию атеросклероза: они повышают проницаемость эндотелия, увеличивая межэндотелиальные промежутки, способствуют адгезии на эндотелии клеток крови, активируют процессы привлечения моноцитов и макрофагов в стенку артерий, а также пролиферацию гладкомышечных клеток.

Инфильтрация интимы циркулирующими лейкоцитами и моноцитами, которые далее трансформируются в макрофаги и, захватив модифицированные ЛПНП, превращаются в пенистые клетки (рис. 1-2 часть 2) — следующий этап развития атеросклероза. До взаимодействия моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками и их проникновения в субэндотелиальное пространство происходит прилипание (адгезия) этих клеток к эндотелию. В этом процессе участвуют специальные адгезивные молекулы и некоторые цитокины. Миграция лейкоцитов в субэндотелиальное пространство происходит не только под влиянием хемоаттрактантных цитокинов (хемокинов), но и при участии модифицированных ЛПНП. Нагружаясь липидами, макрофаги участвуют в выведении липопротеинов, скопившихся в очаге развивающегося атеросклеротического поражения. Но при гиперлипидемии и значительном накоплении липидов в стенке артерий эта функция макрофагов нарушена. В результате **пенистые клетки**, т.е. макрофаги, перегруженные липидами, в большинстве своем остаются в интима артерий и погибают, подвергаясь апоптозу. При этом происходит выделение скопившихся в пенистых клетках эфиров холестерина, незэтерифицированного холестерина и кристаллов моногидрата холестерина. Эти процессы приводят к очаговым скоплениям холестерина в интима артерий и создают предпосылки для развития липидных пятен, затем липидных полосок, а в последующем — атеросклеротических бляшек. Пенистые клетки также служат источником ряда цитокинов и эффекторных молекул, таких как супероксидный анион кислорода и металлопротеиназы матрикса, участвующих в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений.

В целом процессу воспаления придают большое значение в развитии атеросклеротической бляшки. Существует теория, согласно которой в основе развития атеросклероза лежат **хронический воспалительный процесс** и локальные реакции эндотелия в ответ на разные метаболические, механические повреждения и воздействие инфекционных агентов, иммунных комплексов, различных токсинов.

В норме гладкомышечные клетки располагаются в *tunica media* (средней оболочке артерий) и выполняют сократительную функцию. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму под влиянием хемоаттрактантов, которые продуцируются макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами интимы артерий в ответ на появление в ней модифицированных ЛПНП. Большое значение для перемещения гладкомышечных клеток в интиму артерий имеет тромбоцитарный фактор роста, который

секретируется не только тромбоцитами (рис. 1-2 часть 3), но и клетками эндотелия, самими гладкомышечными клетками и макрофагами. Мигрировавшие в интиму гладкомышечные клетки (рис. 1-2 часть 4) интенсивно разрастаются под влиянием фактора роста фибробластов и, возможно, фактора некроза опухоли и интерлейкина-1. После попадания в интиму и пролиферации гладкомышечные клетки претерпевают ряд изменений и приобретают новые свойства. Во-первых, они начинают производить коллаген, эластин, гликозаминогликаны, т.е. соединительнотканную основу будущей атеросклеротической бляшки. Во-вторых, гладкомышечные клетки приобретают способность к нерегулируемому захвату модифицированных ЛПНП без участия апорецепторов (эти рецепторы имеются на поверхности гладкомышечных клеток) путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров холестерина. В процессе атерогенеза в развивающейся атероме наряду с пролиферацией гладкомышечных клеток наблюдается их гибель (апоптоз), которая стимулируется провоспалительными цитокинами и протекает с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). В свою очередь, другая субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы-1 выделяют провоспалительные цитокины (γ -интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α). Эти цитокины способствуют развитию воспаления путем активации эндотелиоцитов, макрофагов, стимуляции продукции свободных радикалов, протеолитических ферментов и значительного повышения коагулянтной активности. Еще одна субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы-2, напротив, продуцируют цитокины, обладающие противовоспалительным эффектом, а также тканевый фактор роста. Эти вещества способствуют пролиферации гладкомышечных клеток, развитию фиброза, усиливают процессы заживления. Некоторые эксперты придают значение **аутоиммунным реакциям**, которые, по их мнению, имеют место при атеросклерозе. В этом случае основными антигенами, в ответ на которые образуются соответствующие антитела, служат модифицированные ЛПНП.

По мере прогрессирования атеросклеротического поражения формируется усиленное кровоснабжение вновь образованных структур в виде обильного сплетения микрососудов в атеросклеротической бляшке. Формирование новой сосудистой сети обусловлено действием факторов ангиогенеза, к которым относятся экспрессируемые в атероме факторы роста фибробластов, эндотелиальный ростовой фактор и другие молекулы. Формирующаяся новая сеть сосудов во многом ответственна за развитие осложнений атеросклероза. Сосуды этой сети

способствуют кровоизлияниям во внутренние структуры бляшки (см. рис. 1-1), создают на своей поверхности обильные скопления лейкоцитов («лейкоцитарные пробки»), что, в свою очередь, способствует проникновению лейкоцитов, в том числе моноцитов, в сформированную бляшку и возникновению в ней в последующем асептического воспаления. Кроме того, новые сосуды характеризуются резко повышенной проницаемостью и повышенной способностью к образованию в них микротромбов. Образовавшийся тромбин может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток и выделение из них цитокинов и факторов роста.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Наиболее ранними верифицированными морфологическими признаками атеросклероза считают липидные пятна и липидные полосы, в основе развития которых лежит появление пенистых клеток.

Липидные пятна представляют собой желтоватые точки диаметром до 1,5 мм мягкой консистенции, не возвышающиеся над поверхностью эндотелия и не создающие препятствий току крови. Липидные пятна могут появиться в любом участке артериальной системы, но, как правило, сначала появляются в аорте. Дальнейшая их судьба весьма разнообразна. Считается, что в некоторых случаях липидные пятна подвергаются обратному развитию и бесследно исчезают. Иногда липидные пятна не претерпевают дальнейшего развития, процесс атеросклероза застывает на начальной стадии. Но в значительном числе случаев липидные пятна эволюционируют в сторону дальнейшего развития атеросклеротического процесса.

Липидные полосы — следующая ранняя стадия возникновения атеросклеротического поражения. Они образуются из липидных пятен, которые увеличиваются в размерах, становятся удлиненными и более широкими. В отличие от липидных пятен липидные полосы могут возвышаться над поверхностью эндотелия. Липидные полосы образуются на втором десятилетии жизни и состоят, как и липидные пятна, из пенистых клеток макрофагального и миоцитарного происхождения, нагруженных липидами в виде эфиров холестерина и Т-лимфоцитов. Внеклеточно расположенного холестерина в липидных полосках почти нет. Следующая стадия в развитии атеросклероза характеризуется накоплением липидов во внеклеточном пространстве в виде эфиров холестерина и свободного холестерина. Таким образом создаются предпосылки для образования липидного ядра атеросклеротической бляшки.

Атерома («комоч каши», от греч. *athera* — «каша») — следующая стадия эволюции атеросклеротического поражения. Она характеризуется большим количеством внеклеточных липидов и образованием настоящего липидного ядра. С точки зрения патоморфологии атероматозная бляшка может быть разделена на три отдельные составляющие.

- Атерома — узловатое скопление мягкого, похожего на хлопья, желтоватого материала в центре крупных бляшек, состоящего из макрофагов, ближе к просвету артерий.
- Расположенные глубже участки с кристаллами холестерина.
- Кальциноз, расположенный еще глубже, — у наружного основания (у длительно существующих бляшек).

Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса закономерно приводит к развитию **фиброатеромы** (рис. 1-3, см. также цв. вклейку). Атеросклеротическая бляшка на этой стадии имеет липидное ядро и фиброзную покрывку. Степень выраженности фиброзных изменений в атеросклеротической бляшке зависит от типа пенистых клеток. Если в атеросклеротической бляшке преобладают пенистые клетки макрофагального происхождения, количество внеклеточных липидов в ней велико, липидное ядро достаточно хорошо выражено, а фиброзная покрывка сравнительно тонкая. Такие бляшки называют желтыми. Считают, что они развиваются на более ранних этапах по сравнению с фиброзными. Желтые бляшки более мягкие и, следовательно, более ранимые, однако они более эластичны и уменьшают просвет артерии в небольшой степени. Допускается, что тонкая соединительнотканная оболочка атеросклеротической бляшки может сравнительно легко повреждаться под влиянием высокого давления в артерии, сдавления артерии извне и других факторов. Разрыву соединительнотканной оболочки

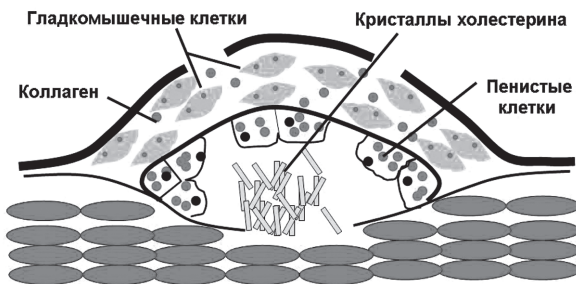


Рис. 1-3. Структура атеросклеротической бляшки

атеросклеротической бляшки способствуют протеолитические ферменты металлопротеиназы, разрушающие внеклеточный матрикс, вырабатываемые макрофагами и тучными клетками. Истончению и разрыву своеобразной фиброзной капсулы путем банального растяжения может способствовать увеличение размеров ядра бляшки. Если пенистые клетки имеют миоцитарный генез, липидное ядро может быть меньше (хотя выступать в просвет сосуда может в большей степени), отчетливо преобладают фиброзные изменения, фиброзная оболочка хорошо выражена, плотна, и такая бляшка называется фиброзной, или белой. Именно такие бляшки способствуют возникновению гемодинамически значимого сужения артерии. Размер бляшек колеблется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, фиброзные бляшки могут сливаться между собой, они постепенно растут, увеличиваются в размерах за счет накопления липидов, фиброзной оболочки и очень часто — за счет пристеночного тромбоза, образующегося в связи с трещинами, изъязвлениями, мелкими разрывами фиброзной покрышки, повреждением и гибелью эндотелиальных клеток над бляшкой. На более поздних стадиях бляшки кальцифицируются. Наиболее часто кальцифицируются брюшная аорта, коронарные артерии, артерии таза, бедренные артерии. Один из этапов эволюции атеросклеротической бляшки — критический стеноз пораженной артерии и, следовательно, ишемия соответствующего органа. Но ишемия — не самое опасное проявление поздних стадий атеросклеротического процесса. Дело в том, что течение атеросклероза характеризуется многократным чередованием стабильной и нестабильной фаз. Именно дестабилизация атеросклеротической бляшки всегда представляет большую опасность для больного.

Основными патоморфологическими характеристиками **нестабильной атеросклеротической бляшки** считают эрозии, трещины, надрывы, разрывы и тромбоз. Предполагают, что в основе нестабильности бляшки лежит повышенная активность ферментов — металлопротеиназ, выделяющихся активированными макрофагами и повреждающих фибринозную оболочку бляшки. Нестабильность бляшки, особенно в случае окклюзирующего тромбоза, клинически влечет за собой острое событие, например инфаркт миокарда, инсульт или гангрену конечности.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СООТВЕТСТВИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Атеросклероз ответственен за две основные проблемы.

- Атероматозные бляшки, несмотря на длительную компенсацию за счет увеличения просвета артерии, в конце концов разрываются

и/или ведут к сужению просвета артерии, а следовательно, и к недостаточному поступлению крови к органам и тканям, которые они питают.

- Избыточное компенсаторное расширение артерии ведет к формированию аневризм.

Атеросклероз имеет тенденцию развиваться локально, в определенных, предрасположенных для этого местах. Например, в системе коронарных сосудов такой мишенью служит проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Подобно этому предпочтительными местами для развития атеросклероза считают проксимальные участки почечных артерий и место разделения общей сонной артерии на внутреннюю и наружную. На деле атеросклеротические изменения артерий чаще всего формируются в местах ответвлений, там, где существуют условия для нарушенного («закрученного» — турбулентного) тока крови. Считают, что нарушение ламинарного кровотока в артериях вызывает нарушение образования эндотелиоцитами оксида азота. Механизмы, лежащие в основе анатомически прерывистого вовлечения артерий в процесс атеросклеротического поражения, остаются неясными.

Несмотря на множество общих системных факторов риска, предрасполагающих к развитию атеросклероза, он избирательно поражает различные бассейны артериального сосудистого русла и вызывает особые клинические проявления, зависящие от локализации вовлеченных в патологический процесс артерий. Атеросклероз коронарных артерий чаще всего вызывает инфаркт миокарда и стенокардию. Атеросклероз артерий, кровоснабжающих центральную нервную систему, чаще других причин вызывает инсульт и транзиторные ишемические атаки. Атеросклероз периферических сосудов вызывает перемежающуюся хромоту и гангрену. Атеросклероз висцеральных артерий ответственен за мезентериальные ишемию и некроз, а поражение почечных артерий может повреждать почки из-за ишемии, вызванной сужением сосуда.

Как сказано выше, для атеросклероза прерывистым является не только поражение артерий, но и его развитие во времени. Процесс атерогенеза занимает у человека много лет, как правило, несколько десятилетий. Рост атеросклеротической бляшки не линейный, а прерывистый: в нем периоды относительного покоя чередуются с периодами быстрого прогрессирования. После достаточно длительного периода безмолвного течения появляются симптомы атеросклеротического поражения. Клинические проявления могут быть *хроническими*, как появление

стабильной, вызванной нагрузкой стенокардии или воспроизводимой перемежающейся хромоты. В значительной части случаев первое проявление атеросклероза является более драматичным (*острым*) клиническим событием, таким как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и даже внезапная сердечная смерть. В подобных ситуациях мягкие (уязвимые) бляшки внезапно разрываются, вызывая формирование тромба, который, в свою очередь, резко замедляет или полностью прекращает кровоток, за считанные минуты приводя к гибели тканей, получающих кровь по данной артерии. Наиболее изученным сценарием подобного развития событий следует признать коронарный тромбоз в бассейне венечных артерий сердца, приводящий к развитию инфаркта миокарда.

У многих людей, несмотря на обнаруженный после смерти распространенный атеросклероз, при жизни его клинические проявления отсутствовали.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В новой Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) атеросклероз рассматривают в разделе «Болезни артерий, артериол и капилляров». Другие клинически важные формы атеросклероза включены в другие разделы: «Атеросклероз церебральных артерий», «Атеросклероз мезентериальных артерий». Атеросклероз коронарных артерий представлен в рубриках 120–125 («Ишемическая болезнь сердца»).

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития атеросклероза — обстоятельства, значительно повышающие вероятность развития атеросклероза по сравнению с лицами, которые этих факторов не имеют. Определение этих факторов крайне важно, так как воздействие на них позволяет уменьшить заболеваемость и смертность от осложнений атеросклероза. Известны анатомические, физиологические и поведенческие факторы риска атеросклероза. Они могут быть разделены на различные категории:

- врожденные или приобретенные;
- изменяемые или неизменяемые;
- классические или неклассические.

Ниже приведен список факторов риска атеросклероза.

- Возраст.
- Мужской пол.
- Наличие сахарного диабета или нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ).

- Дислипотеинемия (патологические изменения в составе и количестве белков — переносчиков жиров и холестерина).
- Высокая концентрация в сыворотке ЛПНП, плохо, если концентрация высока, а размеры частиц малы, липопротеина (а) — вариант ЛПНП и/или ЛПОНП.
- Низкая концентрация в сыворотке ЛПВП, которые играют защитную роль, если присутствуют в виде частиц большого размера и в нужной концентрации.
- Табакокурение.
- Наличие высокого артериального давления.
- Ожирение (особенно центральное ожирение, также называемое абдоминальным, или мужским, ожирением).
- Малоподвижный образ жизни.
- Наличие у ближайших родственников осложнений атеросклероза (например, коронарной болезни сердца или инсультов).
- Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови.
- Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.
- Повышенный уровень фибриногена плазмы крови.
- Хроническое системное воспаление, отражающееся в повышении уровня С-реактивного белка (определенного высокочувствительным методом) и некоторых других лабораторных маркеров, находящихся в большинстве своем на стадии изучения, а не клинического применения.
- Симптомы стресса или клинической депрессии.
- Гипотиреозидизм.
- Избыточное потребление трансжиров и насыщенных жиров.

В настоящее время значительную часть новых факторов риска коронарного атеросклероза относят к нетрадиционным и не рекомендуют включать в рутинное обследование, направленное на оценку риска коронарной болезни сердца. Считают, что их рутинное определение требует дополнительных затрат времени и усилий от пациента и медицинского персонала и может привести к потере возможности использовать методы, польза которых доказана. Среди нетрадиционных факторов риска коронарного атеросклероза к 2010 г. числятся:

- С-реактивный белок высокой чувствительности;
- индекс «лодыжка–плечо»;
- количество лейкоцитов в крови;
- глюкоза в плазме крови натощак;
- заболевания периодонта;

- толщина комплекса «интима–медиа» сонных артерий по данным ультразвукового обследования;
- индекс кальцификации коронарных артерий по данным электронно-лучевой компьютерной томографии;
- хроническая болезнь почек (протеинурия, снижение клубочковой фильтрации).

Некоторые традиционные факторы риска достойны более детального рассмотрения.

Атеросклероз и нарушения обмена липидов. К настоящему времени общепризнана роль нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемии, атерогенных дислипидемий) в развитии атеросклероза. Установлена прямая зависимость между смертностью от болезней сердца и сосудов и повышенным уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП в крови. Доказано, что высокие уровни холестерина ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также гипертриглицеридемия — значимые факторы риска появления атеросклероза. ЛПВП — антиатерогенные липопротеины, и их низкий уровень рассматривают в качестве отдельного фактора риска развития атеросклероза. Наряду с наследственными дефектами липидного обмена в происхождении дислипидемий важнейшее место отводят нерациональному, гиперкалорийному питанию с большим потреблением холестерина и насыщенных жиров.

Атеросклероз и курение. Неоднократно доказано, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у курящих в 2–3 раза выше, чем у некурящих. Обусловлено это тем, что никотин и другие компоненты табака и табачного дыма вызывают спазм сосудов микроциркуляторного русла и нарушение микроциркуляции, способствуют возникновению артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, стимулируют высокий выброс надпочечниками катехоламинов, способствуют тромбообразованию за счет активации тромбоцитов, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток — важнейший этап развития атеросклероза. Установлено также, что курение способствует модификации ЛПНП, снижает уровень ЛПВП, увеличивает адгезию моноцитов к эндотелию. Таким образом, хроническое курение создает все предпосылки для развития атеросклероза.

Атеросклероз и ожирение. Избыточная масса тела способствует увеличению смертности от различных заболеваний, но в первую очередь от осложнений атеросклероза. Ожирение, считаясь самостоятельным фактором риска развития атеросклероза, способствует развитию

дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, которые также являются факторами риска развития атеросклероза. Массу тела принято оценивать с помощью индекса Кетле.

Атеросклероз и гиподинамия. Малоподвижный образ жизни — независимый фактор риска развития атеросклероза, а регулярная физическая активность предупреждает развитие клинических проявлений атеросклероза.

Атеросклероз и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия способствует развитию атеросклероза, вызывая, прежде всего, нарушение функций и повреждение эндотелия.

Атеросклероз и сахарный диабет. Сахарный диабет (СД) способствует более раннему появлению атерогенной дислипидемии, поражению эндотелия сосудов и развитию атеросклероза. В предрасположенности к развитию атеросклероза большое значение имеет характерный для СД процесс гликозилирования ЛПНП. Установлено, что СД 1-го и 2-го типа увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза у мужчин и 3–7 раз у женщин.

Атеросклероз и пол/возраст (немодифицируемые факторы риска). Мужчины заболевают атеросклерозом чаще и в значительно более молодом возрасте, чем женщины. После менопаузы частота развития атеросклероза и его осложнений у женщин и мужчин выравнивается. Более позднее развитие атеросклероза у женщин объясняют защитным эффектом эстрогенов.

Атеросклероз и алкоголь. Однозначного мнения о роли алкоголя в развитии атеросклероза до сих пор нет. Существует точка зрения, что небольшие количества алкоголя могут оказывать протективное, антиатерогенное действие за счет повышения уровня антиатерогенных ЛПВП. Однако хроническое и чрезмерное употребление алкоголя может способствовать развитию атеросклероза в связи с наступающим при этом нарушением функций печени, половых желез, а также повышением артериального давления.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В типичных случаях атеросклероз стартует в ранней юности, обычно присутствует в большинстве крупных артерий, длительное время течет бессимптомно и во многих случаях не выявляется большинством рутинных методов в течение всей жизни. Вскрытия молодых мужчин, погибших во время военных действий, выявили наличие атеросклероза в абсолютном большинстве случаев. Большая часть серьезных симпто-

мов приходится на катастрофы в бассейнах коронарных артерий и церебральных сосудов, ответственных за острые коронарные синдромы, инсульт и другие синдромы, включая сердечную недостаточность и нарушения ритма сердца. Атеромы артерий рук и (гораздо чаще) артерий ног, приводящие к снижению кровотока, иногда называют периферической окклюзионной болезнью артерий.

Клинические проявления атеросклероза многообразны и зависят от локализации, степени поражения и количества вовлеченных в патологический процесс артерий.

Однако существует ряд клинических проявлений, связанных с атеросклерозом, которые можно легко заметить при осмотре больного, независимо от локализации атеросклеротического процесса. Возможными внешними указаниями на предрасположенность к атеросклерозу, выявляемыми при осмотре, считают:

- признаки выраженного и нередко преждевременного старения;
- несоответствие внешнего вида и возраста человека (больной выглядит старше своих лет);
- раннее поседение волос на голове и передней поверхности грудной клетки (у мужчин);
- ксантомы и ксантелазмы (желтые липидные пятна в области сухожилий и век соответственно).

Большинство внезапных прекращений кровотока происходит в местах локализации гемодинамически незначимых бляшек: до разрыва и образования на их поверхности тромба они суживали просвет артерии менее чем на 50%. Именно поэтому в большей части случаев (около 60%) первый симптом атеросклероза — **острые коронарные синдромы и внезапная сердечная смерть**. Тромбоз, развивающийся на поверхности изъязвленной бляшки в различных артериальных бассейнах, в качестве клинических проявлений имеет клинические и инструментальные признаки острой ишемии и некроза соответствующих органов:

- сердца;
- мозга;
- конечностей;
- кишечника;
- почки.

В случае постепенного прогрессирования атеросклеротических стенозированных изменений (без тромбоза) в артериях различных артериальных бассейнов клиническая картина будет представлена хронической

ишемией органа, получающего кровь по вовлеченной в патологический процесс артерии.

- При поражении сосудов сердца проявлением хронической ишемии могут быть стенокардия напряжения или безболевая ишемия миокарда, выявляемая с помощью инструментальных методов. Иногда основным последствием и первым проявлением длительно существующей хронической ишемии миокарда могут оказаться кардиомегалия и/или тяжелая сердечная недостаточность (без предшествующих инфарктов миокарда).
- В случае поражения сосудов головного мозга в качестве симптомов ишемии больные могут испытывать головокружение, шум в голове, ощущение звона в ушах, резкое снижение памяти, нарушения сна. Финалом длительно существующей или быстро прогрессирующей ишемии мозга могут стать сосудистая деменция и кахексия. Среди физических признаков атеросклероза артерий, кровоснабжающих головной мозг, может оказаться шум при выслушивании сонных артерий. Однако этот феномен встречается нечасто, только при поражении крупных внечерепных артерий (как правило, общей сонной), и в некоторых случаях шум может оказаться проводным (например, у больных со стенозом аортального клапана).
- Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей в хронической форме может проявляться слабостью в ногах, ощущением постоянной зябкости, онемением, ощущением ползания мурашек по ногам. Наиболее характерен синдром перемежающейся хромоты: боли в икроножных мышцах, возникающие при ходьбе и заставляющие больного останавливаться, после чего боли проходят. На поздних этапах возможны бледность, похолодание ног, потеря волос (у мужчин), трофические нарушения кожи в области стоп, голеней (образование трофических язв, гангрены). В отличие от сердца и мозга, анатомическая близость артерий нижних конечностей (к поверхности тела) позволяет в рамках обычного врачебного осмотра зарегистрировать ослабление или отсутствие пульса на артериях тыла стопы и заднебольшеберцовых, а в тяжелых случаях — на подколенных и бедренных артериях.
- При атеросклерозе бифуркации аорты может сформироваться хроническая обструкция бифуркации аорты, для которой характерны следующие симптомы:
 - перемежающаяся хромота;

- похолодание, онемение, бледность ног, выпадение волос и нарушение роста ногтей на ногах;
- атрофия мускулатуры бедер и голеней;
- импотенция (у мужчин);
- снижение кожной температуры (холодные ноги);
- отсутствие пульсации артерий стоп, подколенной, нередко бедренной артерии;
- появление язв и некрозов в области пальцев и стоп;
- систолический шум над бедренной артерией в паховом сгибе, по ходу подвздошной артерии или над брюшной аортой;
- невозможность определить артериальное давление на нижних конечностях аускультативным методом.

Следует помнить, что атеросклероз грудной и брюшной аорты может привести к формированию аневризмы этих отделов с соответствующей симптоматикой.

Учитывая, что атеросклероз — системное заболевание, у одного больного могут быть симптомы хронической ишемии сразу нескольких органов. Изредка происходит одновременное развитие двух острых событий, обусловленных атеросклерозом, например инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Все методы диагностики атеросклероза следует разделить на три основные группы.

- **Первая группа — лабораторно-инструментальные методы по выявлению различных маркеров/факторов риска (биомаркеров) атеросклероза.** К числу таких методов среди лабораторных подходов следует отнести определение содержания показателей липидного и углеводного обмена, С-реактивного белка (высокочувствительным методом), гомоцистеина и некоторых других. Одним из наиболее перспективных биомаркеров атеросклероза в последние годы считают липопротеинсвязанную фосфолипазу- A_2 , содержание которой тесно взаимодействует с липидными нарушениями, воспалительным процессом и эндотелиальной дисфункцией, играющими важную роль в патогенезе атеросклероза. Среди инструментальных методов прежде всего следует назвать различные процедуры, направленные на выявление все той же дисфункции эндотелия. Последние могут быть инвазивными, например, с ангиографической оценкой реакции

внешне интактных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина: здоровые артерии в ответ на введение ацетилхолина расширяются, участки с нарушенной функцией эндотелия отвечают спазмом. Среди неинвазивных методов наиболее популярна оценка степени расширения плечевой артерии (визуализация кровотока с помощью ультразвука) после ишемии, вызванной дозированным сдавливанием верхней конечности. Одобрены и приобретают все большую популярность различные методики, направленные на оценку тонуса и «жесткости» артерий. По сути, все эти методы не являются диагностическими в отношении выявления атеросклероза: у части больных атеросклерозом они могут давать отрицательный результат при наличии болезни, у части здоровых лиц они могут давать ложноположительный результат. Тем не менее неинвазивность (исключение — проба с ацетилхолином) и доступность позволяют широко использовать их не только для поиска лиц, нуждающихся в более интенсивном обследовании в целях выявления атеросклероза и оценки его тяжести, но и для отбора больных, нуждающихся в применении агрессивных антиатеросклеротических медикаментозных вмешательств.

- **Вторая группа — инструментальные методы для выявления ишемии, вызванной атеросклерозом.** Классическим примером подобного подхода считают регистрацию ЭКГ во время нагрузочных проб [на велоэргометре или бегущей дорожке (тредмиле)] в целях регистрации ишемических смещений сегмента *ST* во время появления симптомов или без таковых. Этот метод, как и методы первой группы, может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Улучшение чувствительности и специфичности нагрузочных методов выявления ишемии за счет визуализации миокарда и/или оценки его сократимости с помощью ЭхоКГ или радиоизопов и за счет применения медикаментозных средств, вызывающих ишемию миокарда (добутамина и дипиридамола), не привело к 100% диагностической ценности подобного подхода. В отличие от описанной выше оценки ишемии миокарда, контролируемая провокация ишемии и ее регистрация на уровне других органов и частей тела (головного мозга, почек, кишечника, конечностей) в условиях современной медицины практически невозможны. В эту группу методов с некоторыми оговорками следует отнести предельно простое определение лодыжечно-плечевого индекса, используемого для диагностики атеросклероза нижних

конечностей. В основе метода — выявление различий в систолическом артериальном давлении на верхних и нижних конечностях. Для определения артериального давления в классическом варианте используют не пальпаторно-аускультативный метод, а регистрацию появления кровотока с помощью ультразвука (эффекта Доплера).

- **Третья группа — методы визуализации собственно атеросклероза и вызванных им сужений артерий.** Длительное время участки тяжелого сужения артерий — так называемые стенозы, выявляемые при ангиографии, были основной мишенью в диагностике атеросклероза. Достижения науки позволили убедиться в том, что в огромном числе случаев угрозу для больного представляют не столько критические сужения, сколько бляшки, меняющие геометрию сосуда за счет эксцентричного (направленного от центра поперечного сечения сосуда) роста. В настоящее время все больше методов диагностики атеросклероза имеют своей целью не только выявление и оценку тяжелых атеросклеротических сужений, но и обнаружение гемодинамически незначимых, но уязвимых с точки зрения разрыва и тромбоза бляшек.

Долгое время «золотым стандартом» диагностики атеросклероза была **ангиография**: регистрация рентгеновского изображения артерий, заполненных контрастным веществом (рис. 1-4). Эта методика до настоящего времени остается основной при принятии решения о хирургии

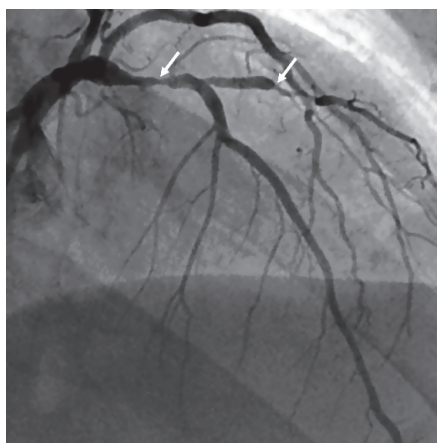


Рис. 1-4. Ангиограмма левой коронарной артерии. Сужения обозначены стрелками (фото предоставлено Ивановым В.А. «ЗЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны РФ»)

ческом или рентгенохирургическом лечении больных с атеросклерозом, прежде всего, коронарным. Главными недостатками методики следует признать высокую стоимость, инвазивность и, главное, невозможность адекватной оценки начальных атеросклеротических изменений и бляшек с эксцентричным расположением. Для устранения последнего недостатка процедура ангиографии может быть дополнена *внутрисосудистым ультразвуковым исследованием* (рис. 1-5, 1-6, см. также цв. вклейку), позволяющим «заглянуть в сосуд изнутри» и оценить состав бляшек количественно и качественно. Процедура еще более инвазивна, чем ангиография, и требует участия опытного персонала.

В последние годы условной альтернативой рентгеновской ангиографии стала неинвазивная визуализация артерий с помощью **контрастной спиральной компьютерной ангиографии** (рис. 1-7, см. также цв. вклейку). Методом хорошо выявляются серьезные сужения в начальных отделах крупных коронарных артерий, но он малопригоден для оценки дистального русла и начальных атеросклеротических из-

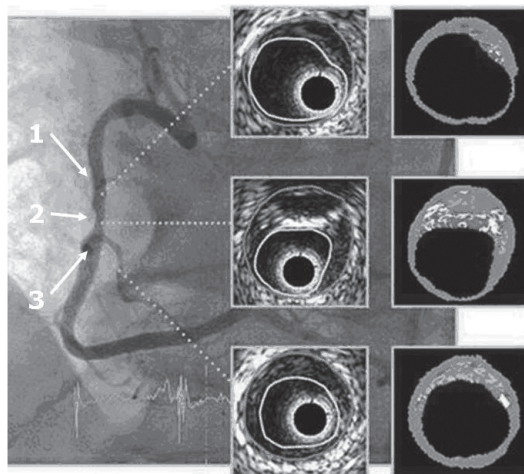


Рис. 1-5. Ангиография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование правой коронарной артерии. Атеросклеротические изменения (в виде утолщения стенки артерии — разница между красным и желтым контуром) присутствуют не только в месте ангиографически очевидного стеноза (2), но и в ангиографически интактных сегментах артерии выше (1) и ниже (3) стеноза. Наличие атеросклероза в этих сегментах подтверждается с помощью так называемой виртуальной гистологии бляшек (правая часть рисунка), при которой фиброзная ткань окрашена зеленым цветом, а липидные включения — красным

Рис. 1-6. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование и виртуальная гистология бляшки. Виден эксцентричный характер бляшки (белый прямоугольник), занимающей около 50% поперечного сечения артерии и почти не меняющей просвет последней. В правой части рисунка — виртуальная гистология: зеленый цвет — фиброзная ткань; желтый — фиброзно-липидные структуры; красный — липиды

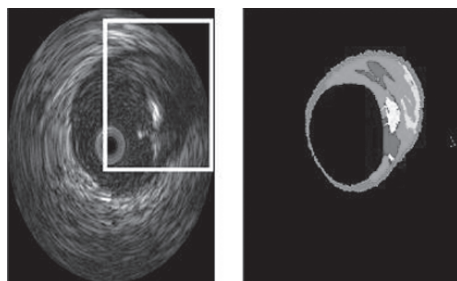
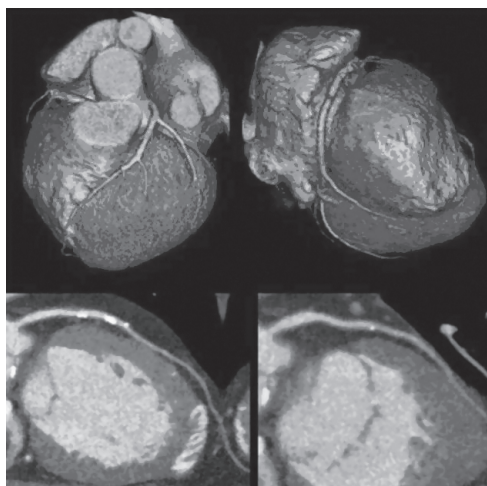


Рис. 1-7. Компьютерная спиральная томография коронарных артерий. В верхней части — трехмерное изображение



менений. Кроме того, он сопряжен со значительной лучевой нагрузкой, исключающей многократные (серийные) исследования для оценки течения атеросклероза во времени. Томографические методы способны потеснить и внутрисосудистый ультразвук: разрешающая способность последнего около 150 микрон, а оптической когерентной томографии — 10 микрон (рис. 1-8, см. также цв. вклейку).

Ультразвук используют для диагностики атеросклероза периферических и внечерепных мозговых артерий. Возможности современного ультразвукового оборудования позволяют визуально различать стабильные и осложненные бляшки. Наиболее освоенной и откалиброванной ультразвуковой методикой считают оценку толщины слоя комплекса «интима-медиа» в сонных артериях: в норме она составляет