

И. А. Литовский, А. В. Гордиенко

# Атеросклероз и гипертоническая болезнь

Вопросы патогенеза, диагностики и лечения

Библиотека медика  @umniymedik

Санкт-Петербург  
СпецЛит

**И. А. Литовский, А. В. Гордиенко**

# **Атеросклероз и гипертоническая болезнь**

**Вопросы патогенеза, диагностики и лечения**

**Библиотека медика**  **@umniymedik**

Санкт-Петербург  
СпецЛит  
2013

УДК 616-035  
Л64

А в т о р ы:

*Литовский Игорь Анатольевич* — доктор медицинских наук,  
доцент кафедры госпитальной терапии  
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

*Гордиенко Александр Волеславович* — доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии  
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Р е ц е н з е н т:

*Свистов Александр Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой военно-морской и госпитальной терапии Военно-  
медицинской академии им. С. М. Кирова, главный кардиолог МО РФ

### **Литовский И. А.**

Л64 Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогене-  
за, диагностики и лечения / И. А. Литовский, А. В. Гордиенко. —  
СПб.: СпецЛит, 2013. — 304 с.: ил. — ISBN 978-5-299-00540-0.

В монографии подробно излагаются современные взгляды на проблему атеросклероза и его роль в патогенезе и диагностике гипертонической болез-  
ни. Особое внимание уделено современным принципам немедикаментозной  
и медикаментозной терапии гипертонической болезни и гипертонических  
кризов.

Монография предназначена для кардиологов, специалистов, занимаю-  
щихся вопросами атеросклероза и сосудистой патологии, терапевтов, студен-  
тов медицинских вузов.

УДК 616-035

### **АТЕРОСКЛЕРОЗ И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: вопросы патогенеза, диагностики и лечения**

Подписано в печать 24.04.2013. Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Печ. л. 19,0+0,25 печ. л. цв. вкл. Тираж 3000 экз. Заказ № .

ООО «Издательство "СпецЛит"». 190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29,  
тел./факс: (812) 251-66-54; 251-16-94, <http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии "L-PRINT",  
192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н

ISBN 978-5-299-00540-0



9 785299 005400

ISBN 978-5-299-00540-0

© ООО «Издательство "СпецЛит"», 2013

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения .....	6
Введение .....	9
<b>Глава 1. АТЕРОСКЛЕРОЗ .....</b>	<b>11</b>
1.1. Вопросы эпидемиологии атеросклероза и предполагаемые механизмы его возникновения .....	11
1.2. Физиологические основы обмена липопротеинов крови ....	19
1.2.1. Холестерин .....	19
1.2.2. Триглицериды.....	21
1.2.3. Фосфолипиды.....	22
1.2.4. Хиломикроны.....	24
1.2.5. Липопротеины очень низкой плотности.....	25
1.2.6. Липопротеины промежуточной плотности.....	26
1.2.7. Липопротеины низкой плотности.....	27
1.2.8. Липопротеины высокой плотности .....	30
1.2.9. Липопротеин(а).....	31
1.3. Классификации типов дислипидемий.....	32
1.4. Роль модификации липопротеинов крови в патогенезе атеросклероза .....	35
1.5. Механизм проникновения модифицированных липопротеинов в субэндотелиальное пространство, формирование липидных пятен, полосок, атеросклеротических бляшек .....	45
1.6. Вероятные механизмы антиатерогенного действия ЛПВП... ..	58
1.7. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в патогенезе атеросклероза .....	63
1.8. Молекулярные механизмы старения.....	75
1.8.1. Роль окислительного стресса в старении.....	76
1.8.2. Митохондриально-мутационная теория старения.....	78
1.8.3. Метилирование ДНК и старение.....	78
1.8.4. Гликозилирование белков и ДНК.....	79
1.8.5. Возраст и частота мутаций.....	80
1.8.6. Возраст и репарация ДНК.....	81
1.8.7. Изменения структуры и функции генов при старении .....	82
1.8.8. Апоптоз .....	90
1.9. Связь возраста и пола с атеросклерозом и дислипидемией ..	95
1.10. Влияние алкоголя на липидный обмен.....	101
1.11. Вероятная комплексная концепция патогенеза атеросклероза .....	110
1.12. Инструментальная диагностика атеросклероза .....	118
1.12.1. ЭКГ-диагностика .....	118
1.12.2. Нагрузочные ЭКГ-пробы.....	119
1.12.3. Провокационные фармакологические пробы .....	123
1.12.4. Ультразвуковые методы исследования.....	125

1.12.5.	Лодыжечно-плечевой индекс давления . . . . .	127
1.12.6.	Оценка жесткости сосудов . . . . .	127
1.12.7.	Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии . . . . .	128
1.12.8.	КТ-ангиография коронарных артерий. . . . .	128
1.12.9.	Возможности МР-томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий . . . . .	129
1.12.10.	Современные принципы коронарной ангиографии у больных ИБС . . . . .	130
1.12.11.	Радионуклидные методы диагностики. . . . .	131
1.13.	Связь клинических проявлений с морфологическими особенностями атеросклероза . . . . .	133
1.14.	Коррекция липидов и липопротеинов плазмы крови путем изменения образа жизни и вопросы стратегии гиполипидемической терапии. . . . .	148
1.15.	Методы медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена . . . . .	156
1.15.1.	Статины . . . . .	156
1.15.2.	Дериваты фиброевой кислоты (фибраты) . . . . .	169
1.15.3.	Никотиновая кислота (НК) . . . . .	171
1.15.4.	Секвестранты желчных кислот . . . . .	173
1.15.5.	Ингибитор кишечной абсорбции холестерина . . . . .	174
1.15.6.	Ингибиторы белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР) . . . . .	175
1.15.7.	$\omega$ -3 жирные кислоты . . . . .	178
1.16.	Использование отдельных препаратов и лекарственных комбинаций при некоторых видах дислипидемий . . . . .	180
1.17.	Особенности гиполипидемической терапии при некоторых видах патологии . . . . .	183
1.18.	Вопросы профилактики атеросклероза . . . . .	187
1.18.1.	Первичная профилактика атеросклероза . . . . .	187
1.18.2.	Вторичная профилактика атеросклероза . . . . .	187
1.19.	Вопросы, ответов на которые пока нет . . . . .	188
<b>Глава 2.</b>	<b>ГИПЕРТЕНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ . . . . .</b>	<b>191</b>
2.1.	Этиология и патогенез гипертонической болезни . . . . .	191
2.2.	Диагностика и классификация гипертонической болезни . . . . .	217
2.3.	Тактика ведения больных АГ . . . . .	224
2.3.1.	Общие принципы ведения больных . . . . .	224
2.4.	Медикаментозная терапия . . . . .	226
2.4.1.	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) . . . . .	228
2.4.2.	Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) . . . . .	234
2.4.3.	Диуретики . . . . .	238

2.4.4. $\beta$ -Адреноблокаторы (БАБ).....	244
2.4.5. Антагонисты кальция (АК) .....	252
2.4.6. Прямой ингибитор ренина (ПИР).....	260
2.4.7. Агонисты имидазолиновых рецепторов.....	263
2.4.8. $\alpha$ -Адреноблокаторы .....	269
2.5. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии .....	270
2.5.1. ИАПФ (БРА) и диуретики .....	273
2.5.2. ИАПФ (БРА) и антагонисты кальция (АК) .....	276
2.5.3. $\beta$ -Адреноблокатор (БАБ) и антагонисты кальция (дигидропиридиновые) .....	278
2.5.4. Антагонисты кальция (АК) и диуретики .....	280
2.5.5. БАБ и диуретики .....	281
2.6. Сопутствующая терапия для коррекции имеющихся ФР....	284
2.7. Гипертонические кризы .....	288
2.7.1. Неотложная помощь .....	291
Заключение .....	296
Литература .....	297

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АБ — адреноблокаторы  
АБП — алкогольная болезнь печени  
АВ — атриовентрикулярный  
АГ — артериальная гипертензия  
АГП — антигипертензивные препараты  
АД — артериальное давление  
АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени  
АК — антагонисты кальция  
АлДГ — альдегиддегидрогеназа  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АРП — активность ренина плазмы  
АС — атеросклероз  
АСБ — атеросклеротические бляшки  
АТ — антагонисты рецепторов ангиотензина  
АФК — активные формы кислорода  
АХАТ — фермент ацилхолестеринацилтрансферазы  
БАБ —  $\beta$ -адреноблокаторы  
БПЭХ — белок — переносчик эфира холестерина  
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина  
ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность  
ГБ — гипертоническая болезнь  
ГИ — гиперинсулинемия  
ГК — гипертонический криз  
ГЛЖ — гипертрофия и дисфункция левого желудочка  
ГЛП — гиперлипопротеинемия  
ГМГ — гидроксиметилглутарил  
ГМК — гладкомышечные клетки  
ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка  
ГХС — гиперхолестеринемия  
ГХТ — гидрохлортиазид  
Д — дислипидемия  
ДАД — диастолическое артериальное давление  
ДЛП — дислипидемия  
ЕКО — Европейское кардиологическое общество  
ЕОА — Европейское общество по изучению атеросклероза  
ЕТ-1 — эндотелин-1  
ЖК — жирные кислоты  
ЖНРС — желудочковые нарушения ритма сердца  
ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка  
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИММ — индекс массы миокарда  
ИМТ — индекс массы тела  
ИР — инсулинорезистентность  
ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония  
КА — коронарные артерии  
КАГ — коронарная ангиография  
КК — креатинкиназа  
кМРА — контрастная магнитно-резонансная ангиография

КСХ — кардиальный синдром X  
 ЛЖ — левый желудочек  
 ЛП — липопротеин  
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности  
 ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности  
 Лп(а) — липопротеин(а)  
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности  
 ЛПЛ — липопротеинлипаза  
 ЛПП — липопротеины промежуточной плотности  
 ЛХАТ — фермент лецитин-холестеролацилтрансферазы  
 МА — мерцательная аритмия  
 МАУ — микроальбуминурия  
 МДА — малоновый диальдегид  
 МЖП — межжелудочковая перегородка  
 МИ — мозговой инсульт  
 ММ — масса миокарда  
 ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка  
 ММП — матриксные металлопротеиназы  
 МРА — магнитно-резонансная ангиография  
 МРТ ВР — МРТ высокого разрешения  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 МС — метаболический синдром  
 МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография  
 мтДНК — митохондриальные ДНК  
 НА — норадреналин  
 НАБП — неалкогольная болезнь печени  
 НАДН — никотинамидадениндинуклеотид  
 НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени  
 НАСГ — неалкогольный стеатогепатит  
 НБ — нестабильные бляшки  
 НК — никотиновая кислота  
 НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты  
 НС — нестабильная стенокардия  
 НТГ — нарушение толерантности к глюкозе  
 НЦД — нейроциркуляторная дистония  
 НЭЖК — неэстерифицированные жирные кислоты  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление  
 ОСН — острая сердечная недостаточность  
 ОХС — общий холестерин  
 ОЦК — объем циркулирующей крови  
 ПАГ — пограничная артериальная гипертензия  
 ПИР — прямой ингибитор ренина  
 ПНЖК — полиненасыщенные (полиеновые) жирные кислоты  
 ПОЛ — перекисное окисление липидов  
 ПТГ — паратгормон (паратирин, Parathyroid Hormone)  
 РАС — ренин-ангиотензивная система  
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии  
 РЭС — ретикуло-эндотелиальная система  
 САД — систолическое артериальное давление  
 САС — симпатoadrenalовая система  
 СД — сахарный диабет  
 СД 1 — сахарный диабет 1-го типа  
 СД 2 — сахарный диабет 2-го типа



- СЖК — секвестранты желчных кислот
- СМАД — суточное мониторирование артериального давления
- СН — сердечная недостаточность
- СНС — симпатическая нервная система
- СОД — супероксиддисмутаза
- СР — сквенджер-рецептор
- СРБ — С-реактивный белок
- СРО — свободнорадикальное окисление
- СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ССО — сердечно-сосудистые осложнения
- ССР — сердечно-сосудистый риск
- ТГ — триглицериды
- ТД — тиазидные диуретики
- ТКИМ — толщина комплекса интима — медиа
- ТФР — тромбоцитарный фактор роста
- УО — ударный объем
- УЗ — ультразвуковой
- ФАТ — фактор активации тромбоцитов
- ФВ — фракция выброса
- ФЛ — фосфолипиды
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ФР — факторы риска
- ХМ — хиломикроны
- ХПН — хроническая почечная недостаточность
- ХС — холестерин
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
- ЦМВ — цитомегаловирус
- ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
- ЧПЭС — чреспищеводная электрокардиостимуляция
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭД — эректильная дисфункция
- ЭЗФР — NO — эндотелийзависимый фактор релаксации — оксид азота
- ЭхоКГ — эхокардиография
- ЭХС — эстерифицированный ХС
- ЮГА — юктагломерулярный аппарат почки
- AGE — продукты глубокого гликозилирования (Advanced Glycosylation Endproducts)
- СЕТР — белок — переносчик эфира холестерина (Cholesterolester transfer protein)
- FGF — фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor)
- GLUT4 — транспортер глюкозы (Glucose Transporter Type 4)
- IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like Growth Factor 1)
- MCP — микросомальный белок, переносящий триглицериды (Microsomal Transfer Protein)
- MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1
- M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор
- PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)
- PDGF — фактор роста тромбоцитов (Platelet-derived Growth Factor)
- SCORE — систематическая оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation)
- TNF — см. ФНО

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении прошлого столетия выявлены десятки патогенетически значимых факторов риска возникновения гипертонической болезни. К сожалению, при изучении вопросов патогенеза данное обстоятельство внесло не дополнительную ясность, а большую путаницу. В то же время исследование АТР (Angina Treatment Pattern) зарегистрировало артериальную гипертензию (АГ) у 82 % больных со стабильной стенокардией. С учетом этого обстоятельства, данных литературы и результатов собственных исследований авторы пришли к выводу, что среди многочисленных факторов риска атеросклероз аорты и ее ветвей играет главную роль в патогенезе гипертонической болезни.

В процессе изучения патогенеза гипертонической болезни (ГБ) в течение всего XX в. выявлено множество факторов, имеющих достоверную связь с данной патологией. Данное обстоятельство привело к тому, что к концу прошлого века само понятие «гипертоническая болезнь» сохранилось и ГБ продолжает считаться одним из наиболее распространенных видов патологии. Однако представление о патогенезе данного заболевания практически полностью растворилось в представлениях о патогенезе симптоматических гипертензий. Одновременно были утрачены и диагностические критерии заболевания. В итоге сложилась парадоксальная, противоестественная ситуация. В практической работе кардиологов, терапевтов гипертоническая болезнь продолжает оставаться одним из самых распространенных видов патологии, в литературе же данное понятие фактически полностью вытеснено размытым понятием «артериальные гипертензии». Диагноз же гипертонической болезни должен устанавливаться путем исключения многочисленных симптоматических гипертензий. В то же время обращает на себя внимание, что перечень факторов риска возникновения гипертонической болезни полностью совпадает с перечнем факторов риска формирования атеросклероза. Кроме того, хорошо известно, что ИБС и, в частности, стабильная стенокардия в подавляющем большинстве случаев сочетается с АГ.

С учетом изложенного в первой части монографии рассматриваются вопросы обмена липопротеинов крови у здоровых лиц и при различных видах дислипидемии. Делается попытка уяснить механизм влияния ряда известных факторов риска на обмен липопротеинов, механизм формирования липидных пятен, полосок, фиброзных бляшек в стенках аорты и ее ветвей. Достаточно подробно освещается роль немодифицируемых факторов риска (пол, возраст) в патогенезе атеросклероза. После обсуждения роли различных

факторов риска авторами предлагается схема патогенеза атеросклероза, в которой делается попытка выделить основной, дополнительный и вспомогательный патогенетические пути.

Завершается первая часть монографии обзором современных принципов лечения атеросклероза и различных типов дислипидемий.

С учетом данных литературы, а также результатов собственных наблюдений во второй части монографии делается вывод о том, что гипертоническая болезнь относится к числу заболеваний, ассоциированных в первую очередь с атеросклерозом аорты. В результате повышения ее ригидности развивается системная гипоперфузия различных органов и систем. Восстановление адекватного кровоснабжения органов происходит вследствие компенсаторной активации симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и других систем. При этом на ранних этапах, при преимущественном поражении аорты, артериальная гипертония носит характер изолированной систолической гипертонии и в современной литературе расценивается как вариант симптоматической гемодинамической АГ. Однако при дальнейшем распространении атеросклероза на ветви аорты гипертония приобретает систоло-диастолический характер. Считаем, что данное обстоятельство уже дает основание утверждать — атеросклероз аорты и ее ветвей и есть главная причина возникновения гипертонической болезни. Сочетание же АГ с признаками атеросклероза и дислипидемии позволяет установить диагноз гипертонической болезни не только путем исключения симптоматических гипертоний, но и с помощью использования собственных диагностических критериев.

В заключение приводятся современные принципы немедикаментозной и медикаментозной терапии гипертонической болезни и гипертонических кризов.

# Глава 1. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Многие вещи непонятны нам не потому, что наши понятия слабы, но потому, что эти вещи не входят в круг наших понятий.

*Козьма Прутков. Плоды раздумья*

## 1.1. Вопросы эпидемиологии атеросклероза и предполагаемые механизмы его возникновения

Во всем мире 30% от общей смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (17,5 млн смертей в год), и эти показатели неуклонно растут. В Европе ССЗ вызывают почти половину всех смертей ежегодно. В России смертность от ССЗ является одной из самых высоких в мире (903 случая на 100 000 населения): именно они становятся причиной смерти 80% жителей России старшей возрастной группы, при этом 40% всех случаев смерти от ССЗ приходится на людей трудоспособного возраста (от 25 до 64 лет). На сегодняшний день 56% граждан России страдают ССЗ, а среднестатистический российский мужчина не доживает до пенсионного возраста. (Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., 2002; Кухарчук В. В., Тарарак Э. М., 2010; Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома, 2010.) По продолжительности жизни женщины Россия занимает 91-е место, а мужчин — 136-е место в мире. В странах Запада естественная убыль населения вызвана снижением рождаемости, а в России преобладает высокая смертность при сопутствующей невысокой рождаемости. При таком темпе снижения численности населения к середине XXI в. она составит 121 млн человек. Однако Организация Объединенных Наций дает еще более мрачные прогнозы: численность людей в России уменьшится до 100 млн и даже менее.

Почти половина больных ССЗ умирает от ишемической болезни сердца (ИБС) (48,1%, а в общей структуре смертности от всех причин — 27%) и еще 40% от инсульта, обусловленного в первую очередь атеросклерозом (АС) церебральных артерий (Российский статистический ежегодник, 2007). С 1993 по 2006 г. население России сократилось на 4%, т. е. на 5,8 млн жителей, и составило 142,6 млн человек. Почти 50% из этого числа людей составляют граждане трудоспособного возраста. Поскольку главной причиной развития ИБС, цереброваскулярной и ряда других заболеваний является атеросклероз, изучение механизмов его возникновения и мер борьбы с ним будет долго оставаться предметом изучения и пристального внимания всего человечества.

Атеросклеротические изменения раньше и чаще возникают в аорте, а затем в артериях среднего калибра — коронарных, мозговых, сонных, почечных и т. д. По данным литературы, первые липидные пятна появляются уже в раннем детском возрасте: в возрасте до 1 года их можно обнаружить у 50 %, после 10 лет — у 100 % детей (Вихерт А. М., 1982). У детей в 10-летнем возрасте липидные пятна занимают примерно 10 % площади аорты, в 25 лет площадь поражения составляет 30—50 %, однако эти изменения не влияют на гемодинамику. Наивысшее содержание холестерина в венечных артериях обнаружено у новорожденных ( $3,48 \pm 0,39$  мкг/мг), с возрастом оно снижается, составляя у детей до 12 мес.  $2,33 \pm 0,24$  мкг/мг, в возрасте 1—5 лет  $1,79 \pm 0,8$  мкг/мг и в 6—14 лет  $1,47 \pm 0,19$  мкг/мг ткани (Торховская Т. И. [и др.], 1997). Одной из отличительных особенностей атеросклероза является то, что длительное время он протекает скрытно, пока не приведет к таким осложнениям, как стенокардия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть и целому ряду других.

Вопросы атеросклероза изучаются уже свыше ста лет. Среди зарубежных исследователей этим занимался австрийский (по национальности чех) патолог К. Рокитанский и немецкий патоморфолог Р. Вирхов. К. Рокитанский объяснял образование атеросклероза осаджением на стенках артерий фибрина как результат дискразии крови. А. Р. Вирхов выдвинул гипотезу о воспалительном происхождении АС, описав его как «хронический деформирующий эндартериит» (1856 г.). А. Л. Мясников отдавал предпочтение точке зрения К. Рокитанского, считая, что он предвосхитил современное понимание роли отложения в стенке артерий компонентов крови (липопротеины) в генезе АС (Кухарчук В. В., Тарарак Э. М., 2010). Следует отметить, что до сих пор нет единого, общепринятого представления о механизмах возникновения данного патологического состояния, хотя в прошлом выдвигался большой ряд различных гипотез, например, таких, как (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006; Ковалев И. А. [и др.], 2004, Марцевич Г. Е. 2004; Перова В. И., 2004):

— **инфильтрационная теория** — авторы считали, что в качестве основной причины возникновения атеросклероза лежит накопление липопротеинов в сосудистой стенке;

— **гипотеза «ответа на эндотелиальное повреждение»** — в качестве основной причины рассматривала первичное нарушение защитных свойств эндотелия и выделения его медиаторов;

— **аутоиммунная** — предполагала наличие первичных нарушений функций макрофагов лейкоцитов и лимфоцитов, инфильтрации и повреждения ими сосудистой стенки;

— **вирусная и бактериальная гипотезы** — считалось, что в основе атеросклероза лежит первичное повреждение эндотелия

вирусами (герпес, цитомегаловирус и др.), бактериями, хламидиями (*Chlamydia pneumoniae*);

— **моноклональная** — в качестве основной причины возникновения атеросклероза рассматривалось наличие патологического клона гладкомышечных клеток;

— **перекисная** — предполагала наличие повреждений сосудистой стенки продуктами свободнорадикального и перекисного окисления крови;

— **генетическая** — в качестве основы заболевания рассматривалось наличие наследственного дефекта сосудистой стенки;

— **гормональная** — предполагала в качестве основной причины возникновения атеросклероза наличие возрастного повышения уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов, приводящего к увеличению выработки исходного субстрата для их синтеза — холестерина.

К настоящему времени известны десятки факторов риска (ФР), принимающих участие в формировании атеросклероза и ИБС (Российские рекомендации II–IV пересмотров), основные же из них представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС (Российские рекомендации II–IV пересмотров)**

Немодифицируемые (неизменяемые)	Модифицируемые (изменяемые)
<b>Возраст, пол:</b> мужчины > 45 лет, женщины > 55 лет или с ранней менопаузой	<b>Курение сигарет:</b> вне зависимости от количества
	<b>Артериальная гипертензия:</b> АД > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов
<b>Раннее начало ИБС у ближайших родственников:</b> инфаркт миокарда или внезапная смерть (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет)	<b>Гиперхолестеринемия:</b> общий холестерин (ОХС) > 5 ммоль/л (150 мг/дл), ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
	<b>Гипертриглицеридемия:</b> ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
	<b>Низкий уровень ХС ЛПВП:</b> < 1 ммол/л (40 мг/дл) у мужчин, < 1,2 ммол/л (45 мг/дл) у женщин
	<b>Сахарный диабет:</b> глюкоза натощак > 7 ммоль/л (125 мг/дл)
	<b>Абдоминальное ожирение:</b> окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

Следует уточнить, что пол, возраст и раннее начало ИБС у ближайших родственников относятся к числу факторов, на которые мы никак не можем повлиять. В этой связи они получили название «немодифицируемые факторы риска». На остальные мы можем влиять с помощью немедикаментозных и медикаментозных методов воздействия. Они получили название «модифицируемые факторы риска».

Таким образом, к настоящему времени уже никем не оспаривается, что в основе данного процесса лежит нарушение липидного обмена (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999; Люсов В. А., 1999; Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2004; 2007; 2009). В масштабных эпидемиологических исследованиях была показана отчетливая корреляция между концентрацией холестерина (ХС) в сыворотке крови и вероятностью появления ССЗ, в первую очередь ишемической болезни сердца (MRFIT, Фремингемское исследование, 1978). Дальнейшие исследования доказали, что не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. А. Н. Климов, перефразируя слова Н. Н. Аничкова «без холестерина нет атеросклероза», уточняет, что на современном уровне знаний правильное утверждение «без атерогенных липопротеинов не будет атеросклероза».

Для объективной оценки значения перечисленных факторов риска предлагается использовать различные шкалы. Так, например, в США и Канаде для оценки риска возникновения ССЗ пользуются Фремингемской шкалой. Она позволяет оценить риск развития ИБС в ближайшие 10 лет. В Европе для этой цели предложена шкала SCORE (**S**ystemic **C**oronary **R**isk **E**valuation) — индивидуальная оценка фатального риска, т.е. возможности умереть от ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий, у лиц без клинических проявлений перечисленных заболеваний в ближайшие 10 лет. Специфичность европейского подхода обусловлена тем, что в связи с большим разнообразием уклада жизни в европейских странах и разным уровнем развития медицины риск ССЗ в Европе по Фремингемской шкале может существенно варьировать не только между различными регионами, но и отдельными странами. В связи с этим в Европе за конечную точку события в течение ближайших 10 лет взяли не развитие ИБС, а коронарную смерть, на констатацию которой не столь сильно влияют ошибки в диагностике и разном уровне обследования и лечения больных в европейских странах. Европейские рекомендации предлагают с помощью шкалы SCORE оценивать не только риск развития фатального исхода заболевания, но и риск развития других сердечно-сосудистых событий, в частно-

сти ИБС. Например, если умножить на 3 у мужчин и на 4 у женщин показатель риска для фатального исхода по шкале SCORE, то полученное значение (в процентах) будет представлять показатель риска для развития ИБС. Практическая ценность системы SCORE состоит и в том, что она может применяться у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии, СД, хронических заболеваний почек.

Таким образом, шкала риска SCORE имеет ряд отличий от других калькуляторов риска.

1. Она оценивает риск любых фатальных осложнений атеросклероза, будь то смерть от ИБС, МИ или разрыва аневризмы аорты, а не только риск смерти от ИБС, как многие другие калькуляторы риска.

2. Шкала риска SCORE оценивает риск именно смерти от ССЗ, а не риск любых осложнений (включая фатальные и нефатальные). Шкала оценки риска фатальных осложнений имеет преимущества в сравнении с калькуляторами риска фатальных и нефатальных осложнений, поскольку статистика нефатальных осложнений зависит от принятых определений и качества диагностики и, следовательно, менее точна, чем статистика смертности.

Риск считается **очень высоким**, если при проекции данных пациента на карту SCORE он  $> 10\%$ , **высоким** — если располагается в пределах  $5–10\%$  и **низким**, если  $< 5\%$ . В случаях высокого и очень высокого риска пациент нуждается в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на устранение и коррекцию ФР. Оценка 10-летнего фатального риска ССЗ в европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС и статуса курения представлена на цветной вклейке (рис. 1).

Ранее приведенные значения липидных параметров оптимальны для лиц взрослой популяции стран Европы, однако для больных ИБС, с атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также с диабетом уровня ОХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) должны быть  $< 4,5$  ммоль/л ( $< 175$  мг/дл) и  $< 2,5$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл) соответственно.

В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр, 2009) указывается, что сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и «липидно-инфильтрационная гипотеза», которые взаимно дополняют одна другую при объяснении различных процессов.

**Гипотеза «ответ на повреждение»** эндотелия сформулирована в середине 70-х гг. XX в. американскими исследователями



R. Ross и J. A. Glomset (Ross R., Glomset J. A., 1976; Ross R., 1993). При этом авторы считали, что инициирующим фактором атеросклеротического процесса является нарушение целостности эндотелия. Причины повреждения эндотелия многообразны, но наиболее важными считались окись углерода, поступающая в кровь при активном и пассивном курении, повышение АД вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, дислипидемия, в особенности гиперхолестеринемия, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы (наиболее часто хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, десалирированные) липопротеины и ряд других факторов. Вне зависимости от того, какой агент вызвал повреждение эндотелия, на месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Следующее за этим прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и близлежащих участках сосуда, что может стать причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной реваскуляризации бляшки из системы *vasa vasorum* адвентиции. Указанные сосуды являются источником микрогеморрагий в сердцевине бляшки, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности.

Рост бляшки на ранних этапах происходит без уменьшения внутреннего диаметра просвета сосуда. При дальнейшем же ее росте, превышающем компенсаторные возможности медиального слоя артерии, происходит ремоделирование сосуда с формированием прогрессирующего сужения его просвета. На этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза.

R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki (1980) обнаружили способность изолированной артерии к изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. При этом авторы главную роль отводили эндотелиальным клеткам, которые рассматривались как своеобразный «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями». Таким образом, эндотелий — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность.

В табл. 2 представлены основные функции артериального эндотелия — барьерная, антитромботическая, вазодилатирующая и способность к активации гладкомышечных клеток.

Таблица 2

**Основные функции артериального эндотелия**  
(Лилли Л., 2003)

Функция	Нормальный эндотелий	Поврежденный эндотелий
Барьерная функция	Формирует барьер для проникновения крупных молекул и клеток в субэндотелиальное пространство	Выявляется повышенная проницаемость эндотелия
Антитромботическая активность	Противостоит тромбозу благодаря действию гепаран сульфата, тромбомодулина, активаторов плазминогена и секреции ингибиторов тромбоцитов (простациклина, ЭЗФР – NO)	Способствует снижению антитромботических свойств из-за нарушения секреции простациклина и ЭЗФР – NO
Влияние на тонус сосудов	Способствует вазодилатации благодаря секреции простациклина и ЭЗФР – NO	Способствует вазоконстрикции из-за нарушения секреции ингибиторов простациклина и ЭЗФР – NO
Влияние на гладкомышечные клетки	Ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (через гепаран сульфат и ЭЗФР – NO)	Способствует миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (сниженная секреция ЭЗФР – NO, повышение секреции ТФР)

Примечание. ЭЗФР – NO — эндотелийзависимый фактор релаксации — оксид азота, ТФР — тромбоцитарный фактор роста.

С учетом изложенного дисфункция эндотелия расценивается в качестве одного из важнейших факторов риска в патогенезе атеросклероза, а нормализация функции эндотелия рассматривается в качестве одной из главных мишеней терапевтического воздействия.

**Липидно-инфильтрационная гипотеза** атеросклероза выдвинута в 1913 г. российским патоморфологом Н. Н. Аничковым. В экспериментах на кроликах он показал, что добавление холестерина к обычному корму этих животных способствует формированию в аорте изменений, сходных с теми, которые наблюдаются у человека при атеросклерозе. На основании полученных данных

сторонники этой гипотезы делают вывод, что пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. Накопление липидов в сердцевине бляшки ведет к увеличению ее размеров. Образовавшаяся фиброзная покрышка бляшки под действием специфических ферментов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при увеличении гемодинамической нагрузки (повышение артериального давления (АД), значительная физическая нагрузка) разрывается. Нарушение целостности фиброзной покрышки сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. В зависимости от степени стеноза, продолжительности его формирования и существования в коронарной или другой артерии развивается клиника нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта или другого поражения. Успехи использования различных гиполипидемических препаратов в терапии и профилактике атеросклероза в значительной степени подтверждают правоту липидной теории. Таким образом, дисфункция эндотелия в сочетании с дислипидемией играет важную роль в развитии атеросклероза. Однако роль основного фактора все же принадлежит дислипидемии и прежде всего гиперхолестеринемии. Именно она запускает механизм атерогенеза, вслед за которым развивается дисфункция эндотелия с последующим каскадом событий.

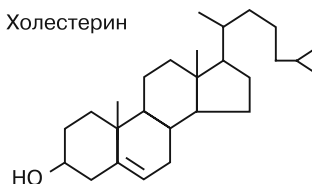
Вопросами изучения атеросклероза в настоящее время занимаются исследователи разных профилей: биохимики, биофизики, молекулярные биологи, иммунологи, морфологи, геронтологи, генетики и др. При этом в каждом из специализированных разделов накоплен огромный материал. Многие частные вопросы одних разделов изучены очень глубоко. По этой же причине они являются непонятными для специалистов других разделов биологии и медицины. Связь между различными элементами патогенеза, особенно на стыке смежных дисциплин, часто представляется достаточно размытой. Очевидно, поэтому существующие схемы патогенеза атеросклероза носят поверхностный, фрагментарный характер. В то же время для клиницистов, работающих именно на стыке различных дисциплин, очень важно иметь пусть не самое глубокое, но более структурированное общее представление о патогенезе атеросклероза. Попытка сформировать такое обобщенное представление и является одной из основных целей данной монографии. Для более точного понимания нарушений липидного обмена при данной патологии следует прежде всего ознакомиться с процессом обмена липидов крови в норме. Основными липидами плазмы крови являются холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и фосфолипиды (ФЛ).

## 1.2. Физиологические основы обмена липопротеинов крови

### 1.2.1. Холестерин

Молекулы холестерина (общая формула  $C_{27}H_{45}OH$ ) могут синтезироваться всеми клетками организма, однако ГЛАВНЫМ источником эндогенного ХС является печень. Структурная основа ХС представлена сложным гетероциклическим стероидным ядром (формула 1).

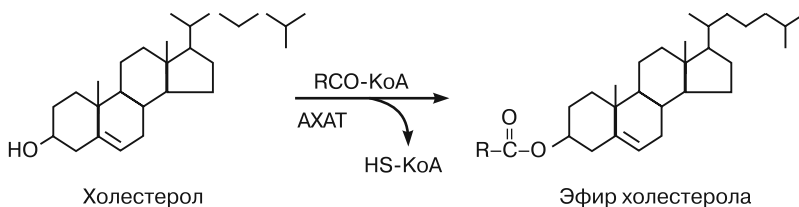
#### Структура холестерина



Формула 1

ХС синтезируется из ацетил-КоэнзимаА (КоА). Реакция катализируется ферментом  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-(ГМГ-КоА)-редуктазой, который является ключевым на этапе превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. В цитоплазме клеток ХС находится в виде эфиров ХС, которые образуют липидные вакуоли. При участии фермента ацил-холестерин-ацилтрансферазы (АХАТ) происходит формирование эфиров холестерина (формула 2).

#### Реакция этерификации холестерина (АХАТ-реакция)



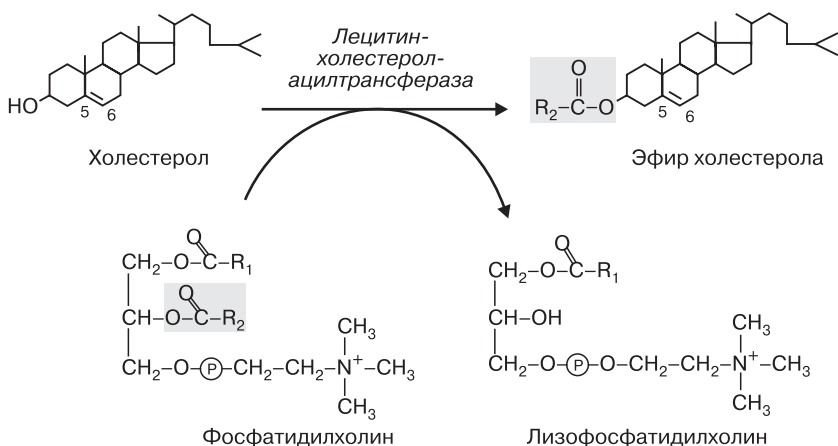
Формула 2

В отличие от внутриклеточной реакции этерификации, этерификация ХС в плазме крови происходит при участии фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Под действием ЛХАТ (ЛХАТ-реакция) происходит перенос остатка ненасыщенной жирной кислоты от  $\beta$ -углеродного атома в молекуле фосфолипида на

гидроксильную группу в молекуле холестерина с образованием эфира холестерина (формула 3).

За счет ЛХАТ-реакции образуется основная часть эфиров холестерина плазмы крови.

### Схема ЛХАТ-реакции



Формула 3

После однократного приема жирной пищи уровень ХС в крови не повышается, однако если пищу с высоким содержанием насыщенных жиров употреблять регулярно и длительно, то это, несомненно, приведет к повышению концентрации ОХС в крови.

В организме ХС выполняет ряд важнейших физиологических функций.

*Во-первых*, он является обязательным структурным компонентом любых клеточных мембран, обеспечивая их важнейшие биофизические показатели: жесткость, стабильность в широком интервале температур, проницаемость — и создает условия для функционирования ассоциированных с мембраной ферментов.

*Во-вторых*, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в тонкой кишке.

*В-третьих*, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), витамина  $D_3$ .

В клеточной мембране холестерин образует каркас, занимая свободное пространство между гидрофобными «хвостами» липидов (фосфолипидов и гликолипидов) и не позволяя им изгибаться.

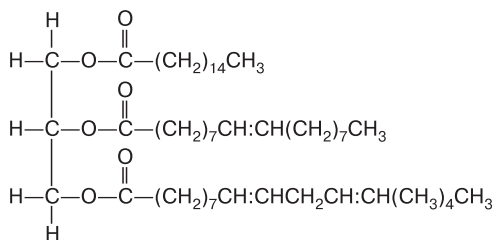
Мембраны с малым содержанием холестерина более гибкие, а с большим — более жесткие и хрупкие.

С пищей животного и растительного (фитостерины) происхождения при обычной европейской диете потребляется от 300 до 500 мг ХС в день. Однако роль экзогенного ХС невелика, так как даже при исключительно вегетарианской диете ХС синтезируется в количествах, вполне достаточных для обеспечения потребности в нем организма. Около 1 г холестерина в сутки синтезируется в клетках печени, кишечника, яичников, надпочечников, почек и аорты. В печени пищевой и эндогенный холестерин окисляется в желчные кислоты (до 1 г в сут), здесь же образуются транспортные формы холестерина. На синтез стероидных гормонов ежедневно расходуется около 40 мг холестерина (Петухов В. А., Стерни-на Л. А., Травкин А. Е., 2004).

### 1.2.2. Триглицериды

ТГ являются эфирами трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. В зависимости от количества двойных связей жирные кислоты могут быть насыщенными (двойные связи отсутствуют), мононенасыщенными (имеется одна двойная связь) и полиненасыщенными (две и более связи) (формула 4).

#### Структура триглицеридов



Формула 4

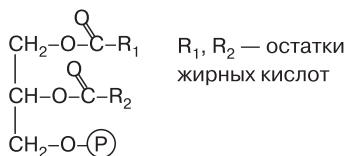
ТГ являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. Энергетическая ценность жирных кислот вдвое превосходит глюкозу и другие моносахариды.

Роль пластического материала ТГ (и жирных кислот) заключается в их способности накапливаться в жировых депо. Установлено, что насыщенные жирные кислоты, содержащиеся в животных жирах, а также в кокосовом масле, являются атерогенными. Мононенасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в оливковом масле, а также полиненасыщенные — в масле подсолнечника и некоторых других растительных маслах, являются неатерогенными.

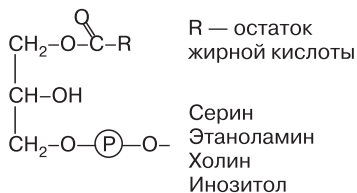
### 1.2.3. Фосфолипиды

ФЛ в организме представлены в основном фосфатидилхолином (лецитином), фосфатидилэтаноломином, фосфатидилсерином, сфингомиелином, фосфатидной кислотой, лизофосфолипидами. ФЛ также являются эфирами трехатомного спирта глицерина, однако, помимо одной или двух молекул жирных кислот, они содержат один остаток фосфорной кислоты и, кроме того, включают азотистое основание (формула 5).

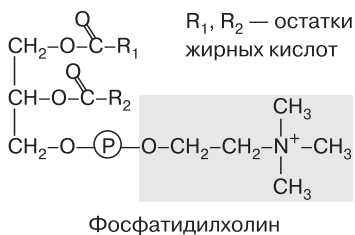
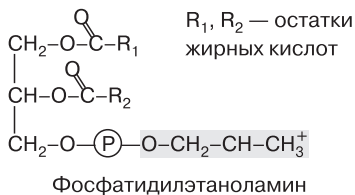
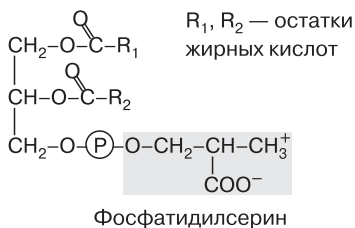
#### Строение преобладающих в организме фосфолипидов



Фосфатидная кислота



Лизофосфолипиды



Формула 5

Возможны небольшие вариации химической структуры ФЛ, но их физические свойства сходны, так как все они растворяются в липидах, транспортируются в составе липопротеинов и используются в организме различными тканями в качестве пластического материала, образуя наружные и внутриклеточные мембраны. ФЛ синте-

зируются практически во всех клетках тела, однако почти 90 % ФЛ синтезируется в печени. Значительное количество ФЛ образуется в эпителиоцитах кишечника при всасывании жиров из кишки. Скорость образования ФЛ увеличивается при депонировании ТГ в печени.

К основным функциям ФЛ относят следующие:

1. ФЛ являются важной составляющей липопротеинов крови. При их отсутствии возникают серьезные нарушения транспорта холестерина.

2. ФЛ являются составной частью тромбопластина, необходимого для инициации процесса свертывания.

3. По своим электрическим свойствам сфингомиелины являются изоляторами и потому в качестве важного элемента входят в состав миелиновой оболочки, окружающей нервные волокна.

4. ФЛ являются донорами фосфатных радикалов и используются в качестве таковых в химических реакциях в различных тканях.

5. Возможно, важнейшей функцией фосфолипидов является их участие в образовании структурных компонентов, главным образом мембран всех клеток организма.

Приведенные данные дают достаточное представление о чрезвычайной важности рассматриваемых классов липидов для организма человека и животных. Однако существует проблема их доставки к органам и тканям. Как известно, липиды в водной среде (а значит, и в крови) нерастворимы, поэтому для транспорта липидов кровью в организме образуются сложные комплексы липидов с белками — липопротеины. Все типы липопротеинов имеют сходное строение — гидрофобное ядро и гидрофильный слой на поверхности (см. цв. вкл., рис. 2).

Поверхностный внешний слой липопротеинов, образованный полярными частями молекул апобелков, ФЛ и свободного ХС, придает липиднобелковым глобулярным структурам липопротеинов водорастворимые свойства. Благодаря этому они приобретают способность циркулировать в крови. Гидрофобное ядро включает эфиры ХС и ТГ.

Основными липопротеинами, в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков, являются: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Физико-химические характеристики основных классов ЛП приведены в табл. 3 (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2004).



**Физико-химические характеристики основных классов ЛП**

Показатели		ХМ	ЛПОНП	ЛПП	ЛПНП	Лп(а)	ЛПВП <sub>2</sub>	ЛПВП <sub>3</sub>
Физико-химические показатели	Плотность (г/мл)	< 0,95	< 1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,050–1,090	1,063–1,125	1,125–1,210
	Диаметр (нм)	80–120	30–80	23–35	18–25	21–26	5–12	
	Электрофоретическая подвижность	На старте	пре-β	широкая β	β	пре-β	α	
Состав в % от общей массы	Белок	2% (B-48; E; C-2; C-3; A-1; A-2)	10% (B-100; E; C-2; C-3)	18% (B-100; E)	25% (B-100)	30% [apo(a)-B-100]	55% (A-1; A-2; C-3; E)	
	ТГ	85%	50%	26%	10%	6%	4%	
	ХС	1%	7%	12%	8%	8%	2%	
	Эфиры ХС	3%	13%	22%	37%	36%	15%	
	ФЛ	9%	20%	22%	20%	20%	24%	

*1.2.4. Хиломикроны*

Ведущую роль в транспорте экзогенных липидов играют ХМ. Из табл. 4 следует, что это самые крупные частицы, с минимальной плотностью, на 85% состоящие из триглицеридов. После расщепления и всасывания пищевых жиров в тонкой кишке там же, в гладком и шероховатом эндоплазматическом ретикулуме эпителиальных клеток ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, происходит ресинтез ТГ и формирование ХМ. В состав сформированных ХМ в минимальных количествах входит ряд апобелков (B-48; E; C-2; C-3; A-1; A-2), ХС, эфиры ХС. Содержание ФЛ в составе ХМ составляет 9%. Большой размер ХМ не позволяет им проникать через стенки капилляров, поэтому из клеток кишечника они сначала попадают в лимфатическую систему и потом через главный грудной проток вливаются в кровь вместе с лимфой. При контакте ХМ с липопротеинлипазой (ЛПЛ) – ферментом, располагающимся

на поверхности эндотелия капилляров, происходит расщепление триглицеридов ХМ до глицерола и высших жирных кислот. Ко-фактором ЛПЛ является апо С-2. ЛПЛ по характеру своего действия является гидролазой: *in vitro* она гидролизует ТГ, ФЛ и даже некоторые простые эфиры, однако в условиях организма предпочтительным субстратом для нее являются триглицериды ХМ и ЛПОНП. Фосфолипазная активность составляет лишь 10% от триглицеридлипазной.

Часть высших жирных кислот и глицерола поступает в клетки, другая их часть связывается с альбуминами и уносится током крови в другие ткани. Биологически важным является то обстоятельство, что ЛПЛ в капиллярах различных органов обладает различным сродством к триглицеридам ХМ и ЛПОНП. Сродство ЛПЛ капилляров миокарда к триглицеридам этих липопротеинов значительно выше, чем у ЛПЛ липоцитов. Поэтому при снижении количества ХМ на фоне голодания, ЛПЛ капилляров миокарда остается насыщенной субстратом, тогда как гидролиз триглицеридов в жировой ткани практически прекращается.

В результате липолиза ХМ теряют часть ТГ и превращаются в ремнантные (от английского *remnant* — остаток) частицы ХМ. Основной апобелок ХМ и ремнантных частиц — апопротеин В-48 обеспечивает связывание ремнантных частиц с апо В-48, Е-рецепторами печени. Гипертриглицеридемия, обусловленная высоким содержанием в крови ХМ и ремнантных частиц у здоровых людей, длится 8—10 ч, а у лиц с ожирением, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом гораздо дольше. Это связано как с нарушением рецепторного захвата ремнантов, так и с подавлением активности гормончувствительной ЛПЛ.

В плазме крови происходит обмен апобелков ХМ с апобелками ЛПВП. Апо А ХМ переходят к ЛПВП, в обмен на апо С и апо Е. Апопротеин Е является вторым, кроме апо В-100, лигандом для клеточных рецепторов. Предполагается, что часть ремнантных ХМ способна проникать путем эндоцитоза через эндотелий в артериальную стенку. В связи с этим возможно, что при определенных обстоятельствах ремнантные ХМ могут участвовать в образовании атеросклеротической бляшки (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2009).

### 1.2.5. Липопротеины очень низкой плотности

Они выполняют ту же функцию обеспечения мышц энергией, что и ХМ, однако в отличие от ХМ синтезируются в печени не из экзогенных, а из эндогенных источников. Основной белок ЛПОНП —

апо В-100 — синтезируется в рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула гепатоцитов. В гладком эндоплазматическом ретикулуме, где синтезируются липидные компоненты, происходит сборка ЛПОНП. Для формирования липопротеиновых частиц могут быть использованы и ТГ, депонированные в цитоплазме гепатоцитов. Процесс сборки ЛПОНП в печеночной клетке происходит с помощью микросомального триглицеридпереносящего белка (*microsomal transfer protein* — МСР). Именно он переносит нейтральные липиды (ТГ и ЭХС) на амфипатные участки синтезированного в эндоплазматическом ретикулуме апо В-100. Ингибирование активности триглицеридпереносящего белка ведет к блокированию секреции ЛП. ЛПОНП по структуре и составу сходны с ХМ, так как на 50% ЛПОНП состоят из эндогенных ТГ. Их плотность выше, чем у ХМ, но ниже, чем у представителей остальных классов ЛП, что и определяет их название. Основные структурно-функциональные белки ЛПОНП: апо В-100, апо Е и апо С-2, С-3. По аналогии с ХМ триглицериды ЛПОНП подвергаются гидролизу ЛПЛ с высвобождением глицерола и высших жирных кислот, которые захватываются клетками жировой и мышечной ткани. Поскольку ЛПОНП в основном состоят из ТГ и в меньшей степени из эфиров ХС, повышение их содержания в плазме крови проявляется гипертриглицеридемией (ГТГ). ГТГ часто выявляется у больных с инсулин-независимым СД, гипотиреозом, ожирением, сочетается с низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), является одним из основных факторов риска развития атеросклероза.

В процессе липолиза в плазме ЛПОНП постепенно уменьшаются в размерах. После извлечения из ЛПОНП большей части ТГ они, как и ХМ, трансформируются в ремнантные частицы (их также называют липопротеинами промежуточной плотности — ЛПП) (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2009).

### 1.2.6. Липопротеины промежуточной плотности

Являясь продуктом липолиза ЛПОНП, ЛПП становятся меньше по объему и выше по плотности, занимая при этом положение, промежуточное между ЛПОНП и ЛПНП. Это обстоятельство и определяет их название. В литературе прошлых лет ЛПП могли встречаться под такими названиями, как «ремнантные ЛПОНП» и «флотирующие»  $\beta$ -ЛП. В своем составе они содержат примерно в равной пропорции ТГ, эфиры ХС, ФЛ и белок (апо В-100 и апо Е). В плазме крови часть ЛПП захватывается рецепторами апо В-100, апо Е печеночных клеток и элиминируется из кровотока. Другая часть подвергается дальнейшему гидролизу под действием фермента пе-

ченочной липопротеинлипазы. При этом ЛППП дополнительно теряют значительную часть ТГ и апо Е, но сохраняют апо В-100 и получают от ЛПВП эфиры ХС, превращаясь в частицы ЛПНП. Транспорт эфиров ХС от ЛПВП к ЛПОНП и ЛППП осуществляется белком — переносчиком эфиров ХС (*cholesterolester transfer protein* — СЕТР). При повышении в крови концентрации ЛППП увеличивается содержание общего холестерина (в основном за счет эфиров холестерина) и триглицеридов. В клинической практике редко встречается изолированное повышение ЛППП. Как правило, оно обусловлено наследственным дефектом печеночной липопротеинлипазы и сопровождается формированием быстропрогрессирующего атеросклероза.

### 1.2.7. Липопротеины низкой плотности

Утратив большую часть триглицеридов и обогатившись дополнительно от ЛПВП эфирами холестерина, ЛППП трансформируются в ЛПНП. Плотность ЛП последнего класса выше, чем у представителей предыдущих классов, это и определяет их название. Основными компонентами ЛПНП, определяющими их физиологическое и функциональное предназначение в организме человека, являются эфиры ХС и апопротеин — апо В-100. Повышенное содержание в плазме ЛПНП традиционно связывают с развитием атеросклероза в аорте, коронарных и других артериях («плохой холестерин»). Однако данное упрощение, допустимое в быту, недопустимо в среде врачей и специалистов биологического профиля. Действительно, в норме примерно  $\frac{3}{4}$  общего холестерина плазмы человека находится в составе частиц ЛПНП, но должен ли из этого автоматически следовать вывод, что холестерин ЛПНП мы должны воспринимать только со знаком «-»?

Из изложенного выше следует, что богатые триглицеридами апо В-содержащие ЛП (ХМ, ЛПОНП и ЛППП) прежде всего выполняют ТГ-транспортную роль. Наиболее важный вклад в изучение роли ЛПНП внесли М. Brown и J. Goldstein (Brown M. S., Goldstein J. L., 1976; 1986). В 1985 г. за изучение механизма транспорта холестерина в составе ЛПНП в клетку посредством рецептор-опосредуемого эндоцитоза им было присвоено звание лауреатов Нобелевской премии.

Авторы показали, что культивируемые фибробласты кожи, гладкомышечные клетки артерий и лимфоциты человека имеют на своей поверхности специфические рецепторы — апо В-100, белковой природы, способные связывать белок-вектор (лиганд), располагающийся на поверхности ЛПНП. Взаимодействие ЛПНП с рецептором происходит в области специальных образований мембраны, получивших название окаймленных ямок (*coated pits*), занимающих

около 2% мембранной поверхности. В этих ямках в присутствии ЛПНП происходит концентрирование рецепторов. Поглощение ЛПНП после связывания с апо В-100-рецепторами окаймленных ямок клеток происходит путем эндоцитоза.

Потребление холестерина клеткой регулируется за счет изменения количества рецепторов на поверхности клетки. При снижении потребности клетки в холестерине уменьшается количество рецепторов. Регулятором является сам холестерин, который репрессирует транскрипцию генов, соответствующих этим белкам. Липопротеины, циркулирующие в крови, обмениваются холестерином. Холестерин в виде свободного незтерифицированного соединения находится в поверхностном монослое липопротеинов. ЛПВП способны этерифицировать холестерин с помощью ЛХАТ. Этот фермент катализирует перенос ацильного остатка с фосфатидилхолина на холестерин. Эфир холестерина погружается внутрь ЛПВП, освобождая место для новых молекул холестерина в поверхностном слое. Двусторонняя диффузия холестерина происходит и при контакте ЛПВП с клетками, при этом ЛПВП извлекают холестерин из мембран клеток. ЛПВП, нагруженные холестерином, поглощаются в основном печенью путем эндоцитоза и там освобождают холестерин. Следовательно, ЛПВП предупреждают накопление холестерина, а ЛПНП обеспечивают клетку холестерином по мере потребности в нем. Таким способом поддерживается постоянство содержания холестерина в клетках. Один апо В-100-рецептор связывает одну частицу ЛПНП, общее количество рецепторов клетки составляет от 15 до 70 тыс.

После связывания частиц ЛПНП специфическими рецепторами окаймленные ямки впячиваются внутрь клетки и отрываются, образуя окаймленные эндоцитозные везикулы. В каждой везикуле содержится такое же число частиц ЛПНП, сколько было рецепторов в одной окаймленной ямке, оторвавшейся от мембраны. Первыми клеточными органеллами, с которыми вступают в контакт окаймленные везикулы, являются мелкие внутриклеточные гладкие везикулы. В результате их слияния происходит образование эндосом, а затем диссоциация комплекса ЛПНП-рецептор вследствие кислой реакции внутри эндосом (рН около 5). Освободившиеся рецепторы возвращаются в плазматическую мембрану и вновь встраиваются в нее. Время рециклизации рецептора — около 20 мин, период жизни — 1–2 сут. За этот период рецептор совершает до 150 циклов, не подвергаясь деградации. Эндосомы, поглотившие частицы ЛПНП и сохранившие их нетронутыми (в эндосомах отсутствуют ферменты деградации), сливаются с лизосомами, где, собственно, и происходит атака лизосомальными энзимами ЛПНП. При этом белок ЛП расщепляется до аминокислот, а эфиры ХС — до свобод-

ного ХС и жирных кислот (ЖК). Расщеплению также подвергаются ТГ и ФЛ.

Основным энзимом, воздействующим на эстерифицированный ХС (ЭХС), является лизосомальная холестеринэстераза, называемая также кислой липазой. В результате ее действия образуется свободный ХС и ЖК. При недостаточности этого энзима происходит нарастание содержания ЭХС в клетках некоторых органов и тканей.

Освободившийся ХС, остающийся в клетке, участвует в реакциях.

*Во-первых*, угнетает активность ГМГ-КоА-редуктазы, подавляя синтез ХС в самой клетке.

*Во-вторых*, при избытке ХС угнетается синтез апо В-, Е-рецепторов, что ведет к уменьшению их количества на мембранах и к уменьшению связывания и захвата новых частиц ЛПНП клеткой.

*В-третьих*, эстерифицированный ХС активирует микросомальный фермент АХАТ, тем самым способствуя депонированию ЭХС в цитоплазме.

Так осуществляется контроль, с одной стороны, синтеза ХС в клетке, а с другой — проникновение ЛПНП в клетку и доставка ими ХС.

Если содержание ХС велико, то происходит ингибирование протеолиза белка, связанного с мембранным эндоплазматическим ретикуломом, и освобождение рецептора не происходит.

Таким образом, одна из функций ЛПНП заключается в доставке ХС в периферические органы и ткани, если последние по какой-то причине не обеспечивают себя своим синтезированным ХС. Однако следует подчеркнуть, что потребности в экзогенном ХС у большинства соматических клеток нет, так как они сами умеют его синтезировать для нужд структурирования мембран. Исключение составляет ряд специализированных клеток, использующих ХС для синтеза стероидных или половых гормонов, желчных кислот. Одновременно необходимо отметить, что далеко не все клетки имеют на своей плазматической мембране апо В-100-рецепторы. Обычно ими обладают те, чья функция существенно зависит от поступления полиеновых ЖК, например, клетки рыхлой соединительной ткани, фибробласты, тромбоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, высокодифференцированные клетки костного мозга, базофилы аденогипофиза. Присутствие апо В-100-рецепторов на мембране этих клеток сопряжено с обязательным наличием в лизосомах высокой активности кислой гидролазы эфиров холестерина. Клетки, не имеющие апо В-100-рецепторов, не могут гидролизовать ЭХС.

Выше отмечалось, что после расщепления ЭХС лизосомальной холестеринэстеразой помимо свободного ХС образуются и полиненасыщенные (полиеновые) жирные кислоты (ПНЖК), которые ис-

пользуются в качестве предшественников синтеза специфичных для данной клетки мембранных ФЛ и эйкозаноидов.

Поскольку большинство клеток могут самостоятельно синтезировать ХС для построения собственных цитоплазматических мембран, существует широко распространенная точка зрения, согласно которой основное предназначение ЛПНП заключается не в доставке ХС в клетку, а в переносе и поглощении клетками ПНЖК. При этом ХС в молекуле этерифицированного ХС играет важную, но более скромную роль — «персональной упаковки» для конкретной молекулы ПНЖК. При этом большая часть освободившегося холестерина переносится из лизосом внутриклеточным липидтранспортным белком Нимана — Пика в микросомы (обычное место синтеза эндогенного ХС в клетке). Затем другой белок цитозоля транспортирует холестерин к мембране клетки, с которой он диффундирует в межклеточную жидкость и в кровь. В водной среде кровотока ХС акцептируется апо А, включается в состав ЛПВП<sub>3</sub> и вновь используется для этерификации следующей ПНЖК (Титов В. Н., 1999; 2001; 2002). После поглощения ЛПОНП клетки также оставляют себе ТГ и фосфатидилхолин, а неэтерифицированный ХС они «экскретируют» в кровь, где его также подбирают ЛПВП.

### *1.2.8. Липопротеины высокой плотности*

Среди представителей класса липопротеинов, ЛПВП имеют самую высокую плотность и наименьший размер. В ЛПВП в процентном соотношении преобладают апобелки, фосфолипиды и эфиры ХС. Главным апопротеином ЛПВП является апо А-1, который синтезируется в печени и тонкой кишке. Выделяют две подфракции ЛПВП: ЛПВП<sub>2</sub> и ЛПВП<sub>3</sub>. ЛПВП<sub>3</sub> имеют дискоидную форму. Именно они обеспечивают выведение ХС из периферических клеток и макрофагов, превращаясь по мере накопления содержания ХС в «зрелые», сферические частицы — ЛПВП<sub>2</sub>, богатые эфирами ХС и фосфолипидами. Транспорт ХС и фосфолипидов из клеток к ЛПВП<sub>3</sub> осуществляется посредством аденозинтрифосфатсвязывающего клеточного рецептора 1 (ABC 1). ЛПВП<sub>2</sub> захватываются сквенджер-рецепторами (SR-B1) печени, откуда в дальнейшем ХС выводится из организма уже в составе желчных кислот. Апобелки апо А-1 и апо А-2 являются основными белками ЛПВП, посредством которых ЛПВП связываются с рецепторами печени. Свободный ХС в ЛПВП<sub>3</sub> подвергается этерификации при участии фермента лизолецитинхолестеринацилтрансферазы. Помимо того что эфиры ХС из ЛПВП поступают в печень, они также переносятся с ЛПВП на ЛПОНП и ЛПП. В результате этой реакции ЛПВП обменивают эфиры ХС на ТГ. Поскольку ЛПВП осуществляют выведение ХС из перифе-

рических клеток, установлена обратная зависимость между степенью выраженности атеросклероза и уровнем ХС ЛПВП. На этом основании в отличие от ХС ЛПНП, получившего название «плохой холестерин», ХС ЛПВП получил название «хороший холестерин». Таким способом частично реализуется антиатерогенное действие ЛПВП. Фермент параоксоназа, входящий в состав ЛПВП, обладает собственным антиоксидантным эффектом, благодаря чему ЛПВП препятствуют окислению ЛПНП. Кроме того, ЛПВП способны стимулировать продукцию эндотелием простациклина, который является вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов.

### *1.2.9. Липопротеин(а)*

В структуре липопротеинов имеется еще одна частица – липопротеин(а) (Лп(а)), очень похожая на ЛПНП. Лп(а) – это липопротеин плазмы крови, состоящий из частицы ЛПНП, в которой молекула апо В-100 при помощи дисульфидного мостика связана с дополнительным апобелком апо(а). Место сборки Лп(а) в организме человека в настоящее время не выявлено, синтез же основного количества апо(а), очевидно, происходит в печени. Предполагается также, что апо(а) образует ковалентную связь с апо В-содержащими частицами, преимущественно с ЛПНП во внеклеточном пространстве (Rader D. J., Cain W., Ikewaki K. [et al.], 1994; Koschinsky M. L., Marcovina S. M., 2004).

Патофизиологическая роль апо(а) изучена недостаточно. Более подробно значение данного ЛП изложено в одном из последних обзоров (Borge G., Nordestgaard M. [et al.], 2011). Установлено, что повышенный уровень Лп(а) потенциально может увеличивать риск ССЗ, с одной стороны, за счет протромботических/антифибринолитических эффектов. Строение молекулы апо(а) структурно гомологично плазминогену и плазмину, но при этом она не обладает фибринолитической активностью. С другой стороны, отмечается накопление в субинтимальном пространстве артериальной стенки ХС, входящего в состав Лп(а), с последующей активацией воспалительного каскада, вовлечением в него различных провоспалительных факторов, в том числе окисленных фосфолипидов, или обоих этих механизмов. Самая высокая концентрация Лп(а) отмечается у представителей негроидной расы.

Представление о частице Лп(а), которое сформировалось среди клиницистов на протяжении последних 20 лет, кратко можно сформулировать в виде нескольких положений:

– повышенный уровень Лп(а) является фактором риска развития ССЗ, независимым от уровня ХС ЛПНП и ХС-не-ЛПВП, в равной степени как и от других факторов риска сердечно-сосуди-



стных осложнений. Для семей со значительно повышенным уровнем Лп(а) характерно прогрессирующее развитие атеросклероза и манифестация ССЗ в раннем возрасте;

– риск развития ССЗ, ассоциированный с повышенным уровнем Лп(а), не связан ни с высокими уровнями воспалительных маркеров (СРБ и фибриногена), ни с традиционными факторами риска (Utermann G., 2001; Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A. [et al.], 2009);

– ниацин в дозе 1–3 г/день приводит к снижению Лп(а) до 30–40% (Erqou S., Kaptoge S. [et al.], 2009), на фоне чего происходит снижение сердечно-сосудистого риска на 25% (Clarke R., Peden J. F., Hopewell J. C. [et al.], 2009).

В значительной степени можно провести аналогию с семейной гиперхолестеринемией (ГХС), когда больные с мутацией в генах, отвечающих за синтез рецепторов к ЛПНП или апо-В, имеют повышенный уровень ХС ЛПНП и у них развивается ИБС в молодом возрасте (Goldstein J. L., Hobbs H. H., Brown M. S., 2001; Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R. [et al.], 1998).

Завершая обзор основных представителей липидов и липопротеинов крови, считаем необходимым подчеркнуть, что, несмотря на то что холестерин составляет основу атеросклеротической бляшки артерий, холестерин ни одного из липопротеинов крови, за исключением Лп(а), не может считаться «хорошим» или «плохим». Каждый выполняет строго определенную, функциональную нагрузку, и в этом отношении они все являются «нужными».

Тем не менее существуют достоверные данные, которые демонстрируют связь различных типов дислипидемии (ДЛП) с их атерогенностью.

### **1.3. Классификации типов дислипидемий**

В конце 60-х гг. XX в. американские ученые D. Fredrickson, R. Levi и R. Lees предложили классификацию гиперлипидемий (Fredrickson D. [et al.], 1967), которая с некоторыми изменениями была принята в качестве официальной классификации ВОЗ. В табл. 4 приведены некоторые характеристики основных типов дислипидемии вместе с наблюдениями о сопряженности типа ДЛП с частотой развития атеросклероза.

В клинической практике широко используется клиническая классификация, основанная на ведущих причинах возникновения ДЛП (Самсонова Н. Г. [и др.], 2010; Корочина И. Э., 2008; Костюквич О. И., 2011) (табл. 5).

В соответствии с клинической классификацией выделяют:

1. Первичные ДЛП, наследственно обусловленные.
2. Вторичные ДЛП, развивающиеся на фоне каких-либо заболеваний.

**Классификация типов гиперлиппротеинемий**  
(Fredrickson D. [et al.], 1967)

<i>Тип ГЛП</i>	<i>Повышен- ные ЛП</i>	<i>Содержание ОХС в крови</i>	<i>Содержание ТГ в крови</i>	<i>Атероген- ность</i>	<i>Распростра- ненность</i>
<b>I</b>	<b>ХМ</b>	<b>Норма</b>	++++	<b>Не атеро- генен</b>	< 1 %
Встречается очень редко. Симптомы: ксантомы, липидная инфильтрация сетчатки, рецидивирующий панкреатит, гепатоспленомегалия. К редким генетическим формам относят — дефицит липопротеинлипазы, апо С-2, при котором блокируется транспорт насыщенных жирных кислот. Основное лечебное мероприятие — ограничение жиров. Медикаментозное лечение обычно не эффективно.					
<b>II а</b>	<b>ЛПНП</b>	++	<b>Норма</b>	<b>Высокая</b>	10 %
Встречается часто. Симптомы: липоидная дуга роговицы, бугорчатые и сухожильные ксантомы, ксантелазмы. Гетеро- и гомозиготная семейная ГХС, смешанная и полигенная ГХС. Блокируется транспорт полиеновых жирных кислот. Диетотерапия и гиполипидемические препараты эффективны, за исключением гомозиготной семейной ГХС.					
<b>II б</b>	<b>ЛПНП и ЛПОНП</b>	++	++	<b>Высокая</b>	40 %
Встречается очень часто. Симптомы: липоидная дуга роговицы, ксантелазмы, нарушение толерантности к глюкозе. Функциональный блок транспорта полиеновых кислот, этерифицированных холестерином, на этапе их перехода от ЛПВП к ЛПНП. Диетотерапия и гиполипидемические препараты обычно эффективны.					
<b>III</b>	<b>ЛПП</b>	++	+++	<b>Высокая</b>	< %
Встречается очень редко. Симптомы: ладонные ксантомы, бугорчато-эруптивные ксантомы. Причина — наследственная аномалия апо-Е. Блокируется транспорт насыщенных и полиеновых жирных кислот. Диетотерапия в сочетании с лечением других метаболических расстройств обычно эффективна.					
<b>IV</b>	<b>ЛПОНП</b>	<b>Норма или +</b>	++	<b>Умерен- ная*</b>	45 %
Встречается очень часто. Нередко сочетается с артериальной гипертонией, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, гиперурикемией. Гипертриглицеридемия может вызвать панкреатит. Эруптивные и сухожильные ксантомы редки. При семейном характере заболевания тип наследования обычно аутосомно-доминантный. Блокируется транспорт насыщенных жирных кислот Диетотерапия и гиполипидемические препараты обычно эффективны.					

Тип ГЛП	Повышен-ные ЛП	Содержание ОХС в крови	Содержание ТГ в крови	Атероген-ность	Распростра-ненность
<b>V</b>	<b>ЛПОНП и ХМ</b>	++	++++	<b>Низкая</b>	5%
<p>Встречается редко. Симптомы: эруптивные ксантомы, одышка, гепато-спленомегалия и хиломикронемия, которая может проявляться болью в животе. Причина — генетическое или функциональное нарушение син-теза ЛХАТ. Блокируется транспорт насыщенных и полиеновых жирных кислот. Диетотерапии обычно не достаточно.</p>					

\* IV тип ГЛП является атерогенным, если ему сопутствуют низкая концен-трация ХС ЛПВП, а также другие метаболические нарушения: гиперглике-мия, инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

Обозначения: «+» — степень превышения.

Таблица 5

### Клиническая классификация дислипидемий

Первичные дислипидемии	Вторичные дислипидемии: причины
<p>Обычные (полигенные) Семейные (моногенные):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— семейная ГХС;</li> <li>— семейная эндогенная гипертри-глицеридемия;</li> <li>— семейная хиломикронемия;</li> <li>— семейная комбинированная гиперлипидемия</li> </ul>	<p>Сахарный диабет (СД) Гипотиреоз Ожирение Хроническая алкогольная инток-сикация Хроническая почечная недоста-точность Заболевания печени, холеста-з Прием β-блокаторов, тиазидных диуретиков, кортикостероидов, гестагенов и др.</p>

Первичные, в свою очередь, подразделяются на моногенные и полигенные.

При первичных полигенных ДЛП (составляют большинство всех ДЛП) наследственная предрасположенность к заболеванию определяется совокупностью генов. Реализация генетической пред-расположенности к нарушениям липидного обмена определяется общепризнанными факторами риска, которые упоминались ранее. В последнее время к значимым факторам риска развития ДЛП ста-ли относить и жировую болезнь печени, а также дисбиоз кишечни-ка. Коррекция полигенных ДЛП является основной задачей про-филактики атеросклероза и ИБС.

Первичные моногенные ДЛП (составляют около 10–15% всех случаев ДЛП) представляют собой наследственные генетические заболевания с четким характером наследования в семьях (обычно ГЛП выявляется не менее чем у половины близких родственников больных).

Вторичные ДЛП развиваются как следствие каких-либо заболеваний, однако на практике не всегда можно провести грань между первичными и вторичными ДЛП. Например, трудно однозначно ответить на вопрос, является ли дислипидемия проявлением СД, ожирения, болезней печени или самостоятельным генетически обусловленным синдромом.

#### **1.4. Роль модификации липопротеинов крови в патогенезе атеросклероза**

Для того чтобы понять, в чем заключается отличие обмена ЛП здорового человека от обмена у больного атеросклерозом, необходимо обратиться к существующим основным представлениям о патогенезе данного заболевания.

Одной из наиболее распространенных гипотез возникновения атеросклероза считается перекисная. В качестве первичной причины возникновения заболевания она предполагает наличие повреждений сосудистой стенки продуктами свободнорадикального (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови. Свободный радикал — это молекула или атом, имеющий неспаренный электрон на внешней орбите, что обуславливает его агрессивность и способность не только вступать в реакцию с молекулами клеточной мембраны, но также превращать их в новые свободные радикалы (самоподдерживающаяся лавинообразная реакция) (Коровина Н. А. [и др.], 2003).

Свободнорадикальное окисление жирных кислот составляет основу процессов ПОЛ. Инициаторами цепи ПОЛ могут быть химические реакции, связанные с изменением валентности иона металла ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ). При окислении ионов железа молекулярным кислородом в растворе образуются как супероксидный, так и гидроксильный радикал. Радикалы, образующиеся вблизи клеточной мембраны или липопротеинов, реагируют с ПНЖК боковых цепей липидов с образованием при этом свободного радикала углерода в мембране. Последний может реагировать с молекулярным кислородом с образованием липопероксильного радикала ( $\text{LOO}^*$ ) (Коровина Н. А. [и др.], 2003).

Источниками свободных радикалов и активных форм кислорода в организме человека могут быть нормальные метаболические процессы, но свободные радикалы могут образовываться и под влиянием

янием внешних факторов. К числу экзогенных прооксидантов относятся: табачный дым, чрезмерная физическая нагрузка, загрязнение воздуха выбросами транспорта и промышленных предприятий, радиационное излучение, ультрафиолетовое излучение, ксенобиотики, в том числе лекарства, анестетики, пестициды, промышленные растворители, стресс, переутомление, озон, компоненты пищи (некачественный, окисленный жир, избыток полиненасыщенных жирных кислот, железа, витамина D). К числу эндогенных прооксидантов следует относить: «утечку» свободных радикалов из митохондрий, фагоцитов, гипоксию, воспаление, канцерогенез, гестозы беременных (Коровина Н. А. [и др.], 2003).

Чрезмерная активность свободнорадикальных процессов в организме уравнивается активностью эндогенной антиоксидантной системы. Антиоксиданты, присутствуя в малых количествах, существенно тормозят или ингибируют процессы окисления. Различают ферментативные и неферментативные звенья антиоксидантной системы (Коровина Н. А. [и др.], 2003).

Ферментативное звено антиоксидантной системы представлено:

- супероксиддисмутазой, которая трансформирует супероксидные анион-радикалы до менее активных форм – перекисей, расщепляющихся впоследствии каталазами и пероксидазами;

- каталазами – гемсодержащими ферментами, катализирующими реакцию  $H_2O_2 + H_2O + O_2$ ;

- пероксидазами, которые устраняют  $H_2O_2$ , а также гидроперекиси липидов при участии в реакции восстановителя (глутатионпероксидазы), защищающего лизосомальные мембраны от ПОЛ и существуют в селеновой (в эритроцитах) и бесселеновой (в митохондриях внутренних органов) формах (Ланкин В. З. [и др.], 2007).

К числу неферментативных антиоксидантов относятся: токоферолы, каротиноиды, биофлавоноиды, хелатные соединения, аскорбиновая кислота, витамины А, Е, белки (церулоплазмин, трансферрин, ферритин, сывороточный альбумин, гаптоглобин, меланотонин, нейропептиды). Они играют дополнительную роль в процессах антиокислительной активности. Одно и то же вещество в зависимости от концентрации может играть роль как про-, так и антиоксиданта. Так, повышение концентрации общего ХС может приводить как к снижению, так и к повышению интенсивности ПОЛ в зависимости от привходящих факторов.

Накопление ХС в нейрональных мембранах, с одной стороны, изменяет их структуру и способность к передаче импульса, с другой – может защитить ткани от окислительного стресса (Simonian N. A., Coyle J. T., 1996; Воейков В. Л., 2003).

После инициации цепи ПОЛ следуют реакции разветвления, когда гидроперекиси разлагаются, иницируя новые цепи. Развет-

вление происходит в присутствии ионов металлов, под действием ультрафиолетового, ионизирующего излучений или значительно реже — спонтанно. Часть радикалов, взаимодействуя друг с другом, образует неактивные продукты, что приводит к спонтанному обрыву цепи. Прерывание возможно и при взаимодействии радикалов с  $Fe^{2+}$ , а также при взаимодействии с антиоксидантами.

В результате самоускоряющейся реакции свободнорадикального окисления образуется множество продуктов ПОЛ, к которым относятся:

— *гидроперекиси липидов* — первичные продукты ПОЛ — неустойчивые вещества — легко подвергаются дальнейшим превращениям с образованием целого ряда более устойчивых вторичных продуктов окисления: альдегидов, кетонов, ряда низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной). Эти вещества являются токсичными для клетки, приводят к нарушению функций мембран и метаболизма в целом;

— *диеновые конъюгаты* — образуются путем отрыва атома водорода от молекулы ПНЖК, чаще арахидоновой (липоперекиси с сопряженными двойными связями);

— *перекисные радикалы* —  $H^*$ ,  $^*OH$ ,  $HO_2^*$ ;

— *малоновый диальдегид (МДА)* — образуется в процессе окислительной деструкции липидов, входит в состав вторичных продуктов ПОЛ;

— *шиффовы основания* — конъюгированные соединения, образующиеся из ПНЖК, диальдегидов и других вторичных продуктов ПОЛ.

Первые данные о накоплении продуктов ПОЛ в атеросклеротических поражениях были опубликованы J. Glavind [et al.] в 1952 г. Авторы допускали, что окисленные липиды могут оказывать цитотоксическое действие на артериальную стенку и способствовать развитию атеросклероза.

Н. Okabe [et al.] (1981) выявил положительную корреляцию между содержанием продуктов ПОЛ в ЛПНП и площадью поражения коронарных артерий атеросклерозом, а A. Fogelman с соавторами (1980) и T. Henriksen с соавторами (1981) установили, что перекисно-модифицированные ЛПНП активно захватываются макрофагами.

В литературе свободнорадикальное и перекисное окисление в основном рассматривается как фактор патологический. Однако следует иметь в виду, что эти процессы являются физиологическими элементами системы регуляции клеточного гомеостаза. В организме человека и животных постоянно образуются многочисленные свободные радикалы и продукты их окисления:  $O_2^*$ ,  $HO_2^*$  и  $HO^*$  и др. Образуются гидроперекиси ПНЖК, входящих в состав ФЛ, ТГ и ЭХС липопротеинов низкой плотности. У здорового

человека СРО необходимо для сохранения оптимальной клеточной массы как важного условия нормального функционирования органов и систем организма. При участии реакций СРО происходит утилизация отживших клеток, элиминация ксенобиотиков, изменяется активность дыхательной цепи в митохондриях, транспорт ионов, регулируется проницаемость клеточных мембран, пролиферация и дифференциация клеток, разрушение поврежденных хромосом, регуляция действия инсулина. В процессе СРО образуются внутриклеточные бактерицидные и вирусцидные факторы, особенно в клеточном ядре (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999; Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А., 2000; Адамов А. К., Павлова Ю. П., 1990; Стукова Н. Ю., 1991; Давиденкова Е. Ф., 1989).

Однако свободные радикалы и продукты СРО могут вызывать существенные конформационные изменения липидов, структурных и функциональных белков клеточных мембран, модифицировать процессы образования биологически активных соединений, в том числе гормонов и других субстратов (Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А., 2000).

Степень и характер тканевых повреждений, нарушений биохимических процессов зависят от выраженности нарушений свободнорадикального окисления (Шувалова Е. П., Антонова Т. В., 1997; Аруин Л. И., 1998, Зенсков Н. К., Меньщикова Е. Б., Вольский Н. Н. [и др.], 1999; Матюшин Б. Н., Логинов А. С., 1996; Владимиров Ю. А., 1998). Однако в литературе не представлены методы количественной оценки физиологического и патологического уровней СРО.

По версии сторонников перикисной гипотезы, в результате СРО и ПО происходит изменение структуры и функции апо В-100. В образующихся при этом модифицированных окисленных формах ЛПНП снижается сродство к апо В-100-рецепторам фибробластов и других тканей. В конечном счете повреждаются эндотелий сосудов (Формазюк В. Е., Осис А. Е. [и др.], 1984; Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А., 2000). Сопутствующее снижение образования ЛПВП в печени способствует подавлению транспорта холестерина из сосудов и периферических тканей в печень. Модификация липопротеинов, происходящая под влиянием продуктов СРО, также способствует появлению у них антигенных детерминант, на которых образуются соответствующие антитела. Образующиеся при этом иммунные комплексы оказывают дополнительное патогенное действие на клеточные мембраны (Ардаматский Н. А., 1991).

Как отмечалось ранее, процессы СРО уравниваются неэнзиматическим и энзиматическим компонентами системы антиоксидантной защиты. В качестве антиоксидантов могут выступать в том числе и пищевые компоненты (витамины Е, С,  $\beta$ -каротин, флавоноиды, Se,  $\text{CoQ}_{10}$ ), белки и другие соединения (трансферрин, церу-

лоплазмин, альбумин, ЛПВП, ураты, глутатион), энзимы (глутатион-пероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, ЛХАТ) и др. (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999).

Модифицированные ЛПНП (в первую очередь апо В-100) obviously можно сравнить с деформированным ключом. Если ранее, на протяжении многих лет, мы успешно открывали и закрывали им дверь, то после его деформации он превращается в бесполезный мусор. Однако испорченный ключ мы можем выкинуть в мусорное ведро и заказать новый. С модифицированными ЛПНП ситуация другая. При блокировании апо В-100-лиганд-рецепторного взаимодействия и поглощения клетками ЛПНП развивается внутриклеточный дефицит эссенциальных поли-ЖК. В соответствии с общебиологическим законом «обратной связи» при блокировании лиганд-рецепторного взаимодействия и возникновении внутриклеточного дефицита эссенциальных поли-ЖК компенсаторно в крови автоматически увеличивается содержание ЛПНП.

Не понятно почему, но отдельные авторы увеличение ЛПНП и патогенез атеросклероза в целом связывают именно с дефицитом в клетках эссенциальных ПНЖК (Титов В. Н., 1998; 1999; 2001; 2002; 2009). Представления об атерогенезе В. Н. Титова во многом совпадают с наиболее распространенными версиями, но есть и существенные различия в трактовке известных фактов. Автор согласен с тем, что патогенетическую основу атеросклероза составляет блокада рецепторного поглощения клетками ЛПНП. Как следствие этого, активируется поглощение ЛПНП функциональными фагоцитами. При этом в результате дефицита экзогенных  $\omega$ -6 тетра-,  $\omega$ -3 пента- и гексаеновых эссенциальных поли-ЖК в клетках начинают синтезироваться афизиологичные эйкозаноиды (простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены) из афизиологичной эндогенной дигомо- $\gamma$ -линоленовой ЖК (Schmidt M. L. H. [et al.], Титов В. Н., 1998; 1999; 2001; 2002; 2009). Следствием этого является изменение фосфолипидного состава плазматических мембран. Формирующийся избыток насыщенных жирных кислот и триглицеридов в ЛПНП не позволяет белку апо В-100 принять физиологичную конформацию и выставляет на мембрану апо В-100-лиганд. После денатурации пероксидным окислением циркулирующие в крови ЛПНП превращаются в биологический мусор. Клетки эндотелия трансцитозом выводят модифицированные ЛПНП в интиму, далее из внеклеточной среды их призваны утилизировать функциональные фагоциты — оседлые макрофаги, которые локализованы во многих местах *in vivo*, в том числе и в интиме артерий. Макрофаги, фагоцитируя выведенные в субэндотелиальное пространство ЛПНП и ЛПОНП, формируют деструктивное воспалительное поражение артерий (Титов В. Н., 1998; 1999; 2001; 2002; 2009).



Трудно согласиться с подобной версией. В самом деле, если отбросить нюансы и выделить узловые моменты, то мы должны констатировать, что к внутриклеточному дефициту полиеновых жирных кислот ведет блокирование апо В-100-лиганд-рецепторного взаимодействия, а не наоборот. Исключением может быть ситуация, при которой имеет место алиментарный дефицит ПНЖК. Возможно, этим и можно объяснить результаты наблюдения чешского патологоанатома Ф. Благи, который находил у узников концлагеря Дахау выраженный атеросклероз, несмотря на резкое обеднение диеты холестерином. Низкокалорийный характер пищевого рациона концлагеря, способствуя усилению катаболических процессов, должен вести к усилению интенсивности как СРО, так и выработки ЛПНП. Возможно, в этом случае теоретически СРО и дефицит ПНЖК можно рассматривать как самостоятельные, независимые факторы риска атерогенеза, но принципиальное взаимоотношение между ними все равно остается практически прежним. Одновременное наличие указанных причин может выступать в роли взаимно отягчающего фактора, что и определяет большую тяжесть течения атеросклероза в данном случае.

Возвращаясь к роли модифицированных ЛПНП в патогенезе атеросклероза следует еще раз напомнить факт, упоминавшийся ранее. Как известно, любая клетка человека и животных способна синтезировать холестерин, однако у человека нет ферментных систем, способных разрушить его гетероциклическое стероидное ядро. Физиологичным является путь выведения избытка холестерина через кишечник. Пищевой и эндогенный холестерин в кишечнике частично реабсорбируется в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Часть же его (в нормальных условиях до 500–800 мг в сут), происходящая из пищи, желчи, слущенного клеточного кишечного эпителия, выводится из организма в неизменном виде (20–40%). В виде редуцированных микробными ферментами форм – копростанола, копростанона, холестенона, стигмастерола, кампестерола, β-ситостерола, эпикопростанола, холест-4-ен-3-ола, ланостерина, дегидроланостерина, холест-7-ен-3-ола, метостерола – и дальнейших продуктов их деградации выводится примерно 60–80%. С мочой ежедневно удаляется около 1–2 мг холестерина. У млекопитающих, включая человека, главным продуктом микробной трансформации является копростанол (Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е., 2004).

В физиологических условиях количество поступающего с пищей, образующегося в клетках и выводимого холестерина находится в состоянии равновесия. При избыточной же его продукции и накоплении в крови в составе модифицированных ЛПНП он превращается в «мусор», который не успевает выводиться из организма через

кишечник. М. Браун и Дж. Гольдштейн предположили, что постсекреторные модификации ЛПНП должны приводить к повышению захвата и расщепления ЛП макрофагами и к трансформации последних в пенистые клетки. И действительно, модификация ЛПНП *in vitro*, при которой аминокруппы лизина химически ацетилировались, приводила к активации захвата ЛПНП макрофагами и к накоплению в клетках эфиров ХС (Goldstein J. L., Ho Y. K., Basu S. K., Brown M. S., 1979; Brown M. S., Goldstein J. L., 1983). Захват ацетилированных ЛПНП осуществлялся с помощью высокоаффинного насыщаемого рецептора (Brown M. S., Basu S. K., Falek J. R. [et al.], 1980), причем за этот рецептор конкурировал целый ряд молекул как белковой, так и небелковой природы. Этот рецептор был назван сквенджер-рецептором (СР) или рецептором-«мусорщиком». Принципиальное отличие СР от ЛПНП-рецептора состоит в том, что, во-первых, он не связывает нативные ЛПНП и, во-вторых, его активность не регулируется внутриклеточным содержанием ХС.

Перекисно-модифицированные ЛПНП плохо или совсем не распознаются апо В-100-рецепторами, но быстро распознаются и захватываются СР макрофагов, превращаясь в пенистые клетки. Апо В-100-рецепторный путь обмена ЛПНП и ХС в клетке регулируется по механизму «обратной связи», сквенджер-рецепторный же путь катаболизма ЛПНП в отличие от рецепторзависимого пути не подавляется при увеличении количества внутриклеточного ХС. В связи с этим образование пенистых клеток становится ключевым звеном в развитии атеросклероза. Формирование пенистых клеток происходит в результате интенсивного накопления в макрофагах ЛПНП. Содержание ХС в пенистых клетках в несколько десятков, а иногда более чем в сотню раз выше, чем в исходных макрофагах. Под микроскопом в пенистых клетках видно не только обилие пузырьков, содержащих эфиры холестерина, но иногда видны даже кристаллы холестерина.

Завершая сравнение лиганд-рецепторного апо В-100 взаимодействия ЛПНП с клетками со сквенджер-рецепторным захватом макрофагами модифицированных ЛПНП, мы можем выделить два основных отличия данных процессов. Захват ЛПНП с помощью апо В-100-рецепторов не ведет к избыточному накоплению ХС в клетках. Захват же модифицированных ЛПНП с помощью сквенджер-рецепторов способствует переполнению липидами фагоцитов и способствует формированию пенистых клеток, являющихся основным морфологическим субстратом липидных пятен и жировых полосок — ранних предшественников атеросклеротических бляшек.

Выделяя узловые моменты атерогенеза, мы можем констатировать, что после модификации ЛПНП их утилизация осуществляется в пенистых клетках, располагающихся в субэндотелиальном про-

странстве. Возникает вопрос: каким образом ЛПНП элиминируются из сосудистого русла? В обзорах последних лет данный процесс представляется следующим образом. В результате дисфункции эндотелия, которая возникает вследствие повреждения эндотелия разными факторами, включая дислипидемию (высокий уровень ЛПНП или низкий уровень ЛПВП), гипертензию, курение сигарет, происходит аккумуляция липидов в субэндотелиальном пространстве, где происходит химическая модификация ЛПНП. Модифицированные ЛПНП привлекают внутрь сосудистой стенки моноциты, где они превращаются в макрофаги, поглощающие модифицированные липопротеины. Нерегулируемый захват модифицированных ЛПНП приводит к образованию крупных пенистых клеток, характерных для жировых полосок (Аронов Д. М., Лупанов В. П., 2011). В то же время известно, что благодаря высокому сродству к СР клеток ретикуло-эндотелиальной системы (макрофаги, купферовские клетки и т. д.) модифицированные ЛПНП, и в первую очередь перекисно-модифицированные, очень быстро удаляются из крови (Nagelkerke J. F., [et al.], 1984; Denisenko A. D. [et al.], 1993). При этом скорость удаления перекисно-модифицированных ЛПНП зависит от степени модификации ЛПНП (Steinbrecher U. P. [et al.], 1987). В то же время предмодифицированные или минимально модифицированные ЛПНП (еще не модифицированы настолько, чтобы распознаваться СР, но уже не способные связываться с ЛПНП-рецептором) могут циркулировать в крови достаточно долго (Berliner J. A. [et al.], 1990; Denisenko A. D. [et al.], 1993). Для того чтобы ЛПНП распознавались СР, необходима модификация не менее 15% аминокислотных лизиновых остатков в апо В. Такие ЛПНП поступают в сосудистую стенку быстрее, чем нативные ЛПНП, подвергаясь дальнейшей модификации и превращаясь в лиганд для СР (Denisenko A. D. [et al.], 1993).

Здесь, правда, возникает вопрос, на который мы не нашли ответа. А могут ли и на каком основании немодифицированные ЛПНП самостоятельно перемещаться в сосудистую стенку? Как отмечалось ранее, они проникают только в те клетки, которые имеют на цитоплазматических мембранах апо В-100-рецепторы. В связи с этим в норме немодифицированные ЛПНП многократно могут поглощаться клетками эндотелия, имеющего на своей поверхности апо В-100-рецепторы, затем возвращаться в кровь, но при этом они не покидают пределов сосудистого русла.

ЛПНП больных ИБС содержат повышенные количества продуктов перекисного окисления липидов. Модифицированные таким образом ЛПНП активнее захватываются сквенджер-рецепторами макрофагов (Denisenko A. D. [et al.], 1993). Сам факт перекисного окисления липидов в составе плазменных липопротеинов сомнений не вызывает, однако место образования этих продуктов неизвестно.

С учетом того что в плазме имеется достаточно мощная антиоксидантная система, высказываются предположения, что окисление ЛП осуществляется в тканях (например, в интиме артерий).

Изложенная точка зрения вновь вызывает вопрос. А могут ли немодифицированные ЛПНП самостоятельно покидать сосудистое русло? Существует корреляция между концентрацией окисленных ЛПНП, с одной стороны, и толщиной интимы и наличием атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях — с другой (Fukumoto M. [et al.], 2000; Hulthe J., Fagerberg B., 2002). В связи с этим можно согласиться с тем, что интенсивность СРО в интиме артерий значительно выше, чем в сосудистом русле, но процесс инициального окисления ЛПНП все же, очевидно, начинается в плазме и обусловлено оно прежде всего недостаточным количеством плазменных антиоксидантов (Scheffler E. [et al.], 1990). Следует отметить, что ЛПНП различаются по размерам и плотности. При этом наименьшей устойчивостью к перекисному окислению обладают ЛПНП-3 (наиболее мелкие и имеющие наибольшую плотность) по сравнению с ЛПНП-1 и ЛПНП-2 (de Graaf J. [et al.], 1991). Мелкие, плотные ЛПНП содержат в 3–4 раза больше модифицированного апо В, чем крупные и легкие. Одновременно выявлена слабая, но достоверная отрицательная корреляция между содержанием модифицированных ЛПНП и концентрацией ХС ЛПВП. (Tanaga K. [et al.], 2002).

Факт модификации ЛПНП при атеросклерозе сомнений не вызывает, однако характер изменений, приводящих к превращению ЛПНП в лиганд для сквенджер-рецепторов *in vivo*, до настоящего времени окончательно не установлен. Возможность перекисной модификации ЛПНП показана в опытах *in vitro*. В процессе инкубации ЛПНП с различными типами клеток или в бесклеточной среде с ионами двухвалентных металлов выявлено массивное окисление ЛП с последующим активным захватом их макрофагами. При этом нативные ЛПНП не конкурируют с окисленными за рецепторы макрофагов (Henriksen T. [et al.], 1981). После инкубации с эндотелиальными и гладкомышечными клетками уже в течение 2 ч существенно увеличивается электрофоретическая подвижность ЛПНП вследствие повышения отрицательного заряда частицы (Henriksen T. [et al.], 1981). Предполагается, что при инкубации ЛПНП с клетками модификации подвергаются все ЛП-частицы в равной степени, при этом модификация происходит очень быстро, и к моменту окончания инкубации уже все ЛП-частицы равномерно модифицированы.

Н. Esterbauer с соавторами (1987) показали, что на ранних стадиях окисления ЛПНП резко снижается содержание связанных с ЛП естественных антиоксидантов, (витамин Е и каротиноиды). И лишь после этого происходило окисление полиненасыщенных жирных кислот. Подобные же изменения происходили и при инкубации

ЛПНП с макрофагами (Jessup W. [et al.], 1990). Добавление антиоксидантов (витамин Е, бутилированный гидрокситолуол) в среду замедляет окисление ЛПНП клетками (Esterbauer H. [et al.], 1987). При окислении ЛПНП теряются линолевая и арахидоновая кислоты (Lenz M. L. [et al.], 1990). Окисление жирных кислот сопровождается образованием широкого спектра альдегидов с короткой и средней длиной цепи, которые обладают многочисленными биологическими эффектами (Esterbauer H. [et al.], 1987). Образующийся водорастворимый МДА легко переходит с ЛПНП в водную среду и может быть удален с помощью диализа или фильтрации (Steinbrecher U. P. [et al.], 1987). Часть же альдегидов может ковалентно связываться с аминокруппами белков или фосфолипидов. Несвязанные липофильные альдегиды, такие как гексаналь, ноненаль или их дериваты, накапливаются в ЛП-частице.

При перекисной модификации липопротеинов фосфолипиды (лецитин), находящиеся в поверхностном слое ЛП-частицы, подвергаются гидролизу до лизолецитина (Parthasarathy S. [et al.], 1985). Окисление жирной кислоты предшествует ее удалению. Перекисное окисление ЛПНП сопровождается минимальным окислением и ХС. В окисленных ЛПНП обнаружены несколько оксистеринов: 5, 6-эпоксихолестерин, 7-гидроксихолестерин, 7-гидропероксихолестерин, 7-кетохолестерин, 26-гидроксихолестерин. Кроме того, были обнаружены эфиры ХС, содержащие окисленные жирные кислоты (Zhang H. [et al.], 1990).

При перекисной модификации апо В расщепляется на более мелкие фрагменты. Антиоксиданты предупреждают фрагментацию апо В, а ингибиторы протеаз нет. В связи с этим сделан вывод, что происходит прямое окислительное «разрезание» полипептидной цепи апопротеина (Fong L. G. [et al.], 1987). Перекисное окисление ЛПНП сопровождается снижением содержания гистидина, пролина, лизина и метионина и увеличением содержания аспарагиновой кислоты в апо В (Koller T. [et al.], 1986). Эти изменения в аминокислотах и приводят к увеличению отрицательного заряда ЛПНП в результате перекисной модификации.

Окисленные ЛПНП не являются гомогенной фракцией, а представляют собой широкий спектр частиц, отличающихся друг от друга как по количественному, так и по качественному содержанию продуктов перекисного окисления липидов и апопротеинов. Разнообразие характера перекисной модификации ЛПНП зависит от множества причин, однако в конечном счете модифицированные липопротеины приобретают ряд характерных общих свойств, которые в обобщенном виде можно сформулировать следующим образом:

– увеличивается отрицательный заряд ЛП-частицы (Henriksen T. [et al.], 1981);

- снижается способность связываться ЛПНП с ЛПНП-рецептором (Henriksen T. [et al.], 1981);
- увеличивается способность модифицированных ЛПНП связываться со скевенджер-рецептором (Henriksen T. [et al.], 1981);
- снижается содержание витамина Е и других антиоксидантов (Jessup W. [et al.], 1990);
- снижается содержание ненасыщенных жирных кислот (Lenz M. L. [et al.], 1990);
- снижается содержание фосфатидилхолина и увеличивается – лизофосфатидилхолина (Parthasarathy S. [et al.], 1985);
- увеличивается содержание продуктов окисления холестерина (Zhang H. [et al.], 1990);
- накапливаются продукты перекисного окисления жирных кислот (Esterbauer H. [et al.], 1987; Steinbrecher U. P. [et al.], 1989);
- происходит фрагментация апо В (Fong L. G. [et al.], 1987);
- утрачиваются гистидин, лизин и пролин (Koller T. [et al.], 1986);
- увеличивается флуоресценция аполипопротеинов (Zawadski Z. [et al.], 1989).
- изменяется иммуногенность (Denisenko A. D., 1991).

### **1.5. Механизм проникновения модифицированных липопротеинов в субэндотелиальное пространство, формирование липидных пятен, полосок, атеросклеротических бляшек**

Если принять за основу точку зрения, что инициирование перекисного окисления ЛПНП начинается в сосудистом русле, то процесс элиминации модифицированных ЛПНП можно представить себе несколько иначе. Поскольку модифицированные липопротеины утрачивают способность к лиганд-рецепторному взаимодействию, в физиологическом и биологическом отношении, в прямом и переносном смысле, они превращаются в мусор, который как можно скорее должен быть выведен за пределы сосудистого русла. Могут ли модифицированные ЛПНП самостоятельно покидать сосудистое русло?

Предполагается, что в норме через межклеточные промежутки эндотелия с трудом и чрезвычайно медленно могут проникать частицы ЛПНП. Через эти же промежутки проникают из кровотока в интиму моноциты и лимфоциты крови, в 500 раз превышающие размеры частиц ЛПНП. Это становится возможным благодаря участию ряда физиологически активных факторов (адгезивные молекулы), способствующих раскрытию эндотелиальных межклеточных промежутков.

Адгезивные молекулы — это целое семейство поверхностных гликопротеиновых рецепторов, которые экспрессированы на различных клетках циркулирующей крови и сосудистой стенки. Они обеспечивают прямой контакт между клетками и лигандами, способствуя адгезии и проникновению форменных элементов крови непосредственно в ткани. Без их участия невозможна миграция лейкоцитов в зону атеросклеротического поражения (Springer T. A., 1994). Адгезивные молекулы определяют взаимодействие эндотелиоцитов, макрофагов, гладкомышечных клеток, тромбоцитов, лейкоцитов, фибробластов между собой и с внеклеточным матриксом на всех этапах роста и развития атеросклеротической бляшки.

На мембранах клеток, участвующих в атерогенезе, выделяют следующие группы адгезивных молекул (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006):

- селектины;
- интегрины;
- суперсемейство иммуноглобулиноподобных молекул;
- кадерины;
- муциноподобные молекулы;
- протеогликаны;
- суперсемейство рецепторов к фактору некроза опухоли (ФНО).

Селектины — это мембранные гликопротеины, которые являются медиаторами взаимодействия лейкоцитов с тромбоцитами и эндотелиальными клетками (Gonzalez Amaro R., Sanchez-Madrid F., 1999). Они обладают способностью прикрепляться к карбоксильным лигандам клеток-мишеней.

Интегрины представлены рецепторами, которые широко распространены на поверхности различных клеточных мембран. Они осуществляют контакт с компонентами внеклеточного матрикса. Интегрины тесно связаны с цитоскелетом, активируя различные биохимические пути клеточного метаболизма, прежде всего каскад митоген-активирующего протеина (Gonzalez Amaro R., Sanchez-Madrid F., 1999). Кроме адгезивной функции, эти рецепторы влияют также на клеточную активацию, пролиферацию и апоптоз. Определенные интегрины на поверхности лейкоцитов обуславливают их адгезию к эндотелиальным клеткам за счет присоединения к соответствующим рецепторам. Кроме того, интегрины обеспечивают миграцию клеток: они соединяются с лигандами внеклеточного матрикса, что является сигналом для начала миграции (Palecek S. P., Loftus J. C., Ginsberg M. H. [et al.], 1997).

Адгезивная молекула суперсемейства иммуноглобулиноподобных молекул ICAM-1 играет ведущую роль в процессе миграции лейкоцитов в зону атеросклеротического поражения и принимает непосредственное участие в его прогрессировании (Bourdillon M.,

Poston R., Covacho C. [et al.], 2000). Hulthe J. с соавторами (2002) показали, что среди мужчин, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, но с высокими уровнями растворимой адгезивной молекулы sICAM-1, при ультразвуковом исследовании значительно чаще выявлялись атеросклеротические бляшки в общей сонной и бедренной артериях. В исследовании VIP (Bezafibrate Infarction Prevention) было установлено, что повышенные уровни sICAM-1 у больных ИБС ассоциируются с увеличением риска развития ишемических инсультов (Tanne D., Halm M., Boyko V. [et al.], 2002).

Кадерины представлены группой адгезивных молекул, отвечающих за  $Ca^{2+}$ -зависимое межклеточное взаимодействие в процессе дифференцировки тканей. Их экспрессия и полиморфизм влияют на дифференцировку быстро обновляющихся клеток, таких, как тромбоциты, эндотелиальные клетки, лимфоциты (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006).

Оксисленные ЛПНП утрачивают способность взаимодействовать с апо В-100-рецепторами различных клеток, в том числе и печени. При этом модифицированные ЛПНП стимулируют адгезию моноцитов на эндотелиоцитах (Alderson L. M., Endemann G., Lindsey S. [et al.], 1986). Логично предположить, что организм стремится как можно быстрее избавиться от модифицированных липопротеинов. В противном случае система кровоснабжения превратится в «канализационную» систему, переполненную шлаками. В связи с этим есть основание считать, что моноциты максимально быстро, как губка, магнит или пылесос, фагоцитируют модифицированные ЛПНП и ЛПОНП в основном в сосудистом русле. После этого с помощью адгезивных молекул они стремительно перемещаются из сосудистого русла в субэндотелиальное пространство, где и осуществляется их окончательная утилизация. Следует подчеркнуть, что если апо В-100-рецепторы клеток — инструмент многократного использования, то СР — это инструмент одноразового использования.

Из изложенного следует, что в соответствии с существующими представлениями сначала ЛПНП самостоятельно проникают в субэндотелиальное пространство и лишь только после этого туда устремляются моноциты, которые, поглотив ЛПНП, модифицируют их, сами же при этом превращаются в пенистые клетки. Можно предположить, что основной причиной данного представления является то обстоятельство, что пенистые клетки, содержащие множественные капли холестерина и продуктов его окисления, выявляются в субэндотелии и отсутствуют в сосудистом русле. Однако нам представляется более приемлемым другой вариант объяснения.

Поскольку модификация ЛПНП происходит в сосудистом русле, а циркулирующие там же моноциты имеют на своей поверхности СР, есть основание для вывода о том, что моноциты связывают



модифицированные ЛПНП в сосудистом русле, после чего, при участии адгезивных молекул, перемещаются в субэндотелиальное пространство. Следует учитывать, что модифицированные ЛПНП сразу после захвата моноцитами продолжают оставаться полярными частицами, а потому формировать липидные капли не способны. Липидные же капли в составе пенистых клеток представлены неполярными жирами (сложное гетероциклическое стероидное ядро холестерина), которые не могут быть разрушены лизосомальными ферментами. Свою полярность липопротеины утрачивают лишь после того, как лизосомальные ферменты моноцитов-макрофагов в максимальной степени расщепят входящие в состав липопротеинов белки и фосфолипиды, определяющие полярность данных частиц. В таком случае становится ясно, что первый этап — захват модифицированных липопротеинов моноцитами — происходит в сосудистом русле. Окончательное же их превращение в пенистые клетки происходит в субэндотелии, после глубокой деградации лизосомальными ферментами инкорпорированных в моноциты липопротеинов. Таким образом, основная задача моноцитов-макрофагов заключается в связывании модифицированных ЛПНП, выведении их за пределы сосудистого русла и по возможности в максимально глубоком разложении на составляющие, которые затем могут быть выведены из организма через печень, почки, кишечник, легкие, кожу или ее придатки. Холестерин же после гибели и разрушения пенистых клеток остается в субэндотелиальном пространстве, формируя сначала липидные пятна и полосы, а затем — атеросклеротические бляшки.

Пенистые клетки переполнены не только ХС, эфирами ХС, но и модифицированными белками. Модифицированные белки фактически являются аутоантигенами, в связи с чем активируется система клеточного и гуморального иммунитета. Активированные пенистые клетки также высвобождают многочисленные биологически активные вещества: факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии и другие. В результате проницаемость эндотелия усиливается не только для макрофагов.

Е- и Р-селектины, обнаруженные на эндотелии, и L-селектин, обнаруженный на лейкоцитах, предопределяют адгезию клеток, как и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), секретируемый эндотелиальными клетками. Цитокины IL-1 и фактор некроза опухоли —  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), так же как и бактериальный эндотоксин (липолисахарид — LPS), воздействуют на эндотелиальные клетки, стимулируя экспрессию последними лейкоцитоадгезивных молекул. Сами эндотелиоциты не продуцируют TNF- $\alpha$ , даже в опытах *in vitro* при их инкубации с иммунным комплексом, включающим модифицированные ЛПНП. Однако эндотелиальные клетки, по-видимому, являются главной мишенью для TNF- $\alpha$  при атерогенезе и отвечают на этот

провоспалительный цитокин рядом функциональных и морфологических перестроек, способствующих очаговой адгезии и активации лейкоцитов.

Е-селектин (эндотелиальная лейкоцитоадгезивная молекула — ELAM-1) участвует в адгезии не только моноцитов, но и субпопуляции Т-лимфоцитов памяти. М. А. Gimbrone с соавторами (1993) выдвинули «атеро-ELAM»-гипотезу, согласно которой локализация и избирательная миграция в интиму моноцитов и лимфоцитов дают основание полагать, что эндотелийзависимый механизм связывания мононуклеаров при атерогенезе протекает так же, как и при любой острой или хронической воспалительной реакции.

Иммуногистохимические исследования показали, что в атеросклеротических поражениях артерий, наряду с макрофагами моноцитарного происхождения, присутствует большое число Т-лимфоцитов (Libby P., Hansson G. K., 1991; Нагорнев В. А. [и др.], 2001). Установлено также, что в зоне начальных атеросклеротических поражений аорты, независимо от возраста, Т-лимфоциты преобладают над макрофагами (Xu Q., Oberhuber G., Gruschwitz M. [et al.], 1990), а в атеросклеротических бляшках они могут составлять около 20 % от общей клеточной популяции. В краевых отделах и покрывке бляшек Т-лимфоциты и макрофаги составляют около 40 % от общей популяции клеток, а в липидном ядре (атероме) — около 70 %.

Нерешенным является вопрос: что способствует одновременной лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации бляшки? Если учесть, что важнейшим предназначением иммунной системы является поддержание постоянства антигенного состава в организме, логично предположить, что пенистые клетки, переполненные модифицированными ЛПНП, с измененными антигенными свойствами, для лимфоцитов превращаются в настоящий «магнит». Вступая в тесный контакт с макрофагами в субэндотелиальном слое, лимфоциты стремятся ликвидировать антигенный дисбаланс в очаге воспаления на месте формирующегося липидного пятна или атеросклеротической бляшки. Таким образом, постоянное образование пенистых клеток ведет к все новому притоку лимфоцитов, что способствует нормализации антигенного состава в результате непосредственного, тесного контакта между макрофагами и лимфоцитами в очагах атерогенеза.

В формирующихся атеросклеротических бляшках обнаруживают не только Т-, но и В-лимфоциты (Климов А. Н., Нагорнев В. А., 1996). Аутоантитела к окисленным ЛПНП обнаруживаются в плазме крови как у человека, так и у кроликов (Palinsky W. [et al.], 1990; Denisenko A. D. [et al.], 1996). Иммуногистохимически с использованием кроличьих антител к перекисно-модифицированным ЛПНП было обнаружено присутствие модифицированных ЛПНП в богатых макрофагами поражениях аорты человека и кроликов Ватанабе (Palin-

sky W. [et al.], 1990). Не сложно понять, что появление в интима аорты при атерогенезе плазматических клеток связано с необходимостью выработки антител для того, чтобы связать антигены продуктов распада пенистых клеток и структурных элементов бляшек, приобретающих аутоантигенные свойства. В связи с изложенным можно сделать вывод, что формирование атеросклероза происходит при участии систем как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Следует отметить, что в качестве «мусорщиков» могут выступать не только макрофаги, но и гладкомышечные клетки (ГМК), также имеющие на своей клеточной мембране сквенджер-рецепторы. Если моноциты, циркулируя в крови, могут проникать в интиму любого отдела сосудистого русла, то гладкомышечные клетки мигрируют туда из меди и лишь в тех участках артерии, где «оседают» «пенистые клетки». При этом ГМК в интима сохраняют способность к делению. Различают два фенотипа ГМК — контрактильный и синтезирующий. Способностью к пролиферации обладает только синтезирующий фенотип (Campbell G. R., Campbell J. H., 1985).

Миграция ГМК из меди обусловлена наличием в интима большого количества не полностью утилизированных, модифицированных ЛПНП, высвобождающихся из разрушенных пенистых клеток. В связи с отсутствием ферментных систем, способных разрушить гетероциклическое стероидное ядро, холестерин и его эфиры постепенно накапливаются в интима, что является постоянным стимулом к миграции ГМК. Внутренняя эластическая мембрана является существенным препятствием для прохождения в глубокие слои артериальной стенки плазменных липопротеинов и других плазменных белков, но через ее отверстия (фенестры) ГМК, расширив отверстия мембраны при помощи своих отростков, проходят из меди в интиму. Наличие пролиферации ГМК дало основание некоторым авторам (Benditt E. P., Benditt J. M., 1973) рассматривать атеросклероз как разновидность доброкачественного новообразования.

В формирующемся липидном пятне или атеросклеротической бляшке образуется большое количество факторов роста и цитокинов, функционирующих как местные «гормоны». Цитокины, и в первую очередь провоспалительные (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), служат индукторами экспрессии генов других цитокинов, обеспечивая каскадный цитокиновый ответ.

В атеросклеротических бляшках артерий человека определяется PDGF. Первоначально он был выделен из тромбоцитов, что и определило его название, но позже было установлено, что он секретируется различными клеточными типами. В атеросклеротических бляшках определяются также факторы роста (FGF, PDEGF), подобные по эффекту PDGF. Локально продуцируемый PDGF действует на ГМК как митоген, благодаря чему поддерживает пролиферацию

клеток в интима артерий в процессе атерогенеза (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006).

Важную роль играют моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF). Экспрессия MCP-1 под воздействием ряда факторов, включая и модифицированные ЛПНП, обладающие мощной моноцито-хемотаксической активностью, осуществляется не только эндотелиоцитами, но и моноцитами-макрофагами и ГМК. Основным продуцентом MCP-1 являются макрофаги (Nelken N. A., Coughlin S. R., Gordon D., Wilcox J. N., 1991).

Ведущую роль в стимуляции моноцитарно-макрофагальной дифференцировки в пенистые клетки играет M-CSF (Clinton S. K., Libby P., 1992). Считается, что цитокины могут определять направленность трансформации липидных пятен в бляшки или их обратное развитие. На основании экспериментальных исследований выдвинута гипотеза, что M-CSF может тормозить развитие атеросклеротических поражений аорты (Inone L., Inaba T., Motoyoshi K. [et al.], 1992).

Важную роль в атерогенезе играет интерлейкин IL-1, вырабатываемый преимущественно макрофагами (Clinton S. K., Libby P., 1992; Nagornev V., [et al.], 1995). Эндотелиальные клетки, моноциты-макрофаги и ГМК вырабатывают биологически активный IL-1 $\beta$ . Как IL- $\alpha$ , так и IL- $\beta$  являются провоспалительными цитокинами и могут запустить местные воспалительные реакции, участвуя в образовании липидных пятен и атеросклеротических бляшек. Одним из факторов, стимулирующих моноцитарно/макрофагальную экспрессию IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , является иммунный комплекс ЛПНП-IgG. Фагоцитоз макрофагами данного иммунного комплекса через Fc-рецептор инициирует «респираторный взрыв» с образованием в фагоцитах активных радикалов O<sub>2</sub><sup>\*</sup>, способствующих перекисной модификации ЛПНП (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006).

Очаговая продукция IL-1 $\beta$  в стенке артерий, которая в норме отсутствует или выражена незначительно, может стимулировать продукцию лейкоцито-адгезивных молекул в эндотелиоцитах; создавать благоприятные условия для коагуляции и образования тромбов; изменять сосудистую реактивность к вазоактивным агентам; стимулировать пролиферацию ГМК и, возможно, макрофагов. IL-1 $\beta$  также является медиатором продукции белков реакции «острой фазы», в первую очередь С-реактивного белка (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006).

Основным провоспалительным цитокином, продуцируемым клетками сосудистой стенки при атерогенезе, является фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Он оказывает провоспалительный эффект на различные клеточные типы, стимулируя пролиферацию,

индуцируя экспрессию адгезивных молекул, оказывает цитотоксический эффект на эндотелий и клетки сосудистой стенки, стимулирует активацию Т-лимфоцитов, присутствующих в бляшках (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006).

Экспрессия моноцитами-макрофагами TNF- $\alpha$  наблюдается уже на стадии адгезии и миграции клеток в субэндотелиальный слой и наиболее интенсивно происходит в глубине бляшек. Обработка макрофагов IFN- $\gamma$  активировывает клетки к интенсивной продукции TNF- $\alpha$ . Создается взаимоактивирующий и взаиморегулируемый процесс: макрофаг – Т-клетка.

Эффекты воздействия TNF- $\alpha$  на эндотелий аналогичны реакциям, связанным с действием IL-1. Возможно, TNF- $\alpha$  запускает экспрессию и реализацию IL-1 $\beta$  в эндотелиоцитах. TNF- $\alpha$  способен реализовать в эндотелиоцитах продукцию M-CSF и GM-CSF (Seelentag W. K., Marmod J. S., Montesano R., Vassalli P., 1987), а также индуцировать секрецию IL-6 и IL-8. Фактор некроза опухоли осуществляет и прямую, без участия интерлейкинов, стимуляцию экспрессии ELAM и ICAM-1, обеспечивая связь лейкоцитов с эндотелиальным монослоем (Doukas J., Pober J. S., 1990).

В изложенном выше материале речь шла о модификации ЛПНП преимущественно продуктами свободнорадикального и перекисного окисления. Однако к настоящему времени известно довольно большое количество реакций, способствующих модификации ЛПНП с последующим захватом их макрофагами. Основными модификациями такого плана являются:

- ацетилирование (Goldstein J. L.[et al.], 1979);
- ацетоацетилирование (Mahley R. W.[et al.], 1979);
- МДА-модификация (Fogelman A. M. [et al.], 1980);
- карбамилрование (Gonen B. [et al.], 1983);
- образование комплекса ЛПНП – декстран (Basu S. K. [et al.], 1979);
- окисление (Henriksen T. [et al.], 1981, 1983);
- гликозилирование (Lopes-Virella M. F. [et al.], 1988);
- десиалирование (Tertov V. V. [et al.], 1990);
- частичный протеолиз (Попов А. В., 1987);
- образование комплекса ЛПНП – антитело (Климов А. Н. [и др.], 1985).

Огромное количество модифицирующих факторов содержит табачный дым (более 600 токсических компонентов), например такие, как сероводород, окись углерода, никотин, ацетальдегид, ацетон, фенолы, нитрозамины и др.

Таким образом, подвергаться постсекреторным модификациям в крови под действием большого числа факторов могут все классы липопротеинов, но основную роль играет модификация ЛПНП.

Следует отметить, что к повышению сродства ЛПНП к СР ведут только те модификации, которые увеличивают отрицательный заряд ЛП-частицы, превращая ее в лиганд для этого рецептора. Кроме вариантов, перечисленных выше, модификация ЛПНП возможна при механическом повреждении ЛПНП (в процессе перемешивания на магнитной мешалке). Агрегация ЛП частиц с усилением захвата макрофагами наблюдается также и при обработке ЛПНП фосфолипазой С (Suits A. [et al.], 1989) или эластазой (Polacek D. [et al.], 1988).

Оксисленные ЛПНП не только захватываются СР макрофагов, но и активируют экспрессию этих рецепторов на поверхности клеток (Feng J. [et al.], 2000). Выяснилось также, что модифицированные ЛПНП не только сами поглощаются макрофагами, они также могут активировать захват нативных ЛПНП макрофагами путем макропиноцитоза, что способствует накоплению в клетках избыточного количества холестерина (Jones N. L. [et al.], 2000). Пожалуй, данный факт может наиболее правдоподобным образом объяснить, как немодифицированные ЛПНП могут проникать в субэндотелиальное пространство, о чем шла речь выше.

Модифицированные ЛПНП индуцируют пролиферацию и накопление макрофагов в интиме артерий (Sakai M. [et al.], 1994) благодаря активизации синтеза и секреции моноцитарного колониестимулирующего фактора эндотелиоцитами (Rajauashisth T. B. [et al.], 1990). Кроме того, перекисно-модифицированные ЛПНП также активируют синтез тромбобитарного фактора роста в макрофагах и основного фактора роста фибробластов в эндотелиальных клетках. Указанные факторы стимулируют миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму, пролиферацию и накопление этих клеток в интиме.

Цитотоксические свойства перекисно-модифицированных ЛПНП *in vitro* были известны даже ранее, чем их роль в трансформации макрофагов в пенистые клетки (Henriksen T. [et al.], 1981; Cathcard M. K. [et al.], 1985). Цитотоксичность окисленных ЛПНП объясняется их плохой расщепляемостью и накоплением окисленных ЛПНП в лизосомах, выходом лизосомальных ферментов в цитоплазму вследствие повреждения мембран лизосом, последующей индукцией апоптоза (Yuang X. M. [et al.], 1997; Нагорнев В. А. [и др.], 2003). Установлено, что клетки наиболее чувствительны к цитотоксичному действию окисленных ЛПНП в S-фазе клеточного цикла (Kosugi K. [et al.], 1987). Перекисно-модифицированные ЛП содержат такие цитотоксические продукты, как 2-алкенали, 4-гидрокси, 2-алкенали и другие продукты окисления жирных кислот и ХС. Однако пока не ясно, какие из этих веществ играют основную роль в повреждении клеток. Возможно, существует специфическая чувствительность различных типов клеток к отдельным продуктам перекисного окисления липидов.

Биологические эффекты окисленных ЛПНП реализуются не только путем образования липидных пятен и атеросклеротических бляшек, но и путем изменения сосудистого тонуса. Они ингибируют секрецию (Yokoyama M. [et al.], 1990) или инактивируют уже секретированный (Chin J. H. [et al.], 1992) эндотелийзависимый фактор релаксации артерий. В то же время окисленные ЛПНП индуцируют синтез и секрецию эндотелина – пептида, повышающего тонус артерий (Boulanger C. M. [et al.], 1992). Пенистые клетки, образовавшиеся *in vitro* после инкубации макрофагов с окисленными ЛПНП, практически полностью теряют способность синтезировать NO. Это способствует спазмированию артерий, что играет важную роль в формировании заболеваний и осложнений, ассоциированных с атеросклерозом.

Окисленные ЛПНП не только повышают тонус артерий, одновременно они ослабляют ингибирующий эффект эндотелия на адгезию и агрегацию тромбоцитов. Кроме того, они подавляют синтез тканевого активатора плазминогена (за счет оксистероинов) и стимулируют образование ингибитора – активатора плазминогена (за счет лизолецитина). В итоге перекисно-модифицированные ЛПНП способствуют формированию тромбов и подавляют фибринолиз. Это ведет к развитию тромбоэмболических осложнений атеросклероза (Holvoet P., Collen D., 1994).

Ранее отмечалось, что ЛПВП относятся к числу липид-белковых комплексов, наиболее богатых белками и фосфолипидами. Основными белковыми компонентами являются апопротеины группы А (А-1 и А-2). Помимо основных белков, ЛПВП содержат ряд минорных апопротеинов (С-3 и Е), а также несколько тесно связанных с ними энзимов (ЛХАТ, параоксоназа и др.). Также в ЛПВП в относительно большом количестве содержится холестерин (до 25%), в основном этерифицированный. Содержание триглицеридов является минимальным среди всех классов ЛП (около 5%).

ЛПВП играют роль важного антиатерогенного фактора в организме. Впервые D. R. Vanт с соавторами (1951) отметили, что у больных ИБС изменено соотношение ЛП в пользу увеличения липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Несколько позднее J. W. Gofman с соавторами (1954) также отметили, что у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза повышенное содержание ЛПНП сочетается с понижением ЛПВП. Однако в то время значение придавалось только тому классу ЛП, уровень которого при атеросклерозе повышался – ЛПНП и ЛПОНП, и не обращалось внимания на тот класс, уровень которого снижался.

Позднее было обнаружено, что у человека и животных, у которых наблюдается спонтанный или легко вызываемый экспериментальный атеросклероз (кролик, морская свинка, свинья, обезьяна),

большая часть холестерина в плазме крови находится в составе ЛПНП и ЛПОНП. Те же животные, у которых спонтанный атеросклероз не встречается, а экспериментальный вызывается с трудом или вообще не вызывается (суслик, крыса, кошка, собака), ХС находился преимущественно в составе ЛПВП (Ловягина Т. И., Баньковская Э. Б., 1970). Причем при скармливании сусликам больших доз ХС уровень его в крови достигал чрезвычайно высоких цифр, но атеросклероз у этих животных не развивался, а большая часть плазменного ХС находилась в составе ЛПВП (Ловягина Т. И., Баньковская Э. Б., 1970). Данное наблюдение является наглядным доказательством антиатерогенной роли ЛПВП. Таким образом, формирование атеросклероза зависит не только от уровня общего холестерина в плазме крови, но и от его распределения между ЛПНП и ЛПОНП, с одной стороны, и ЛПВП — с другой.

После выявления антиатерогенной роли ЛПВП делались неоднократные попытки задержать развитие холестеринового атеросклероза у кроликов многократным внутривенным введением им лошадиных ЛПВП. Было установлено, что в конце опыта у кроликов опытной группы наблюдалась менее выраженная гиперлипидемия и более благоприятное соотношение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов. Однако инфузии кроликам лошадиных ЛПВП не только не задержали развитие атеросклероза, но даже усилили его. Данный факт объяснялся тем, что введение гетерологичных ЛПВП вызывало иммунный ответ (у всех кроликов обнаружены антитела к лошадиным ЛПВП) с ускорением развития атеросклероза (Климов А. Н. [и др.], 1979). Японские исследователи, которые многократно инъецировали кроликам человеческий апо А-1, также наблюдали проявление не защитного, а усиливающего развитие атеросклероза эффекта (Koizumi J. [et al.], 1998).

В то же время установлено, что при использовании достаточно количества гомологичных липопротеинов высокой и очень высокой плотности (ЛПВП + ЛОВП) отмечено повышение уровня ХС ЛПВП и формирование защитного эффекта в отношении развития липидных пятен (Badimon J. J., 1990).

В опытах, проведенных на кроликах, было продемонстрировано, что при блокировании ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) внутривенным введением этилолеата через 24 ч у них в крови возрастает доля ЛПНП с повышенным сродством к сквенджер-рецепторам макрофагов и уменьшается доля с пониженным сродством к ЛПНП-рецепторам фибробластов (Klimov A. N., 1988). Данный факт свидетельствует о том, что образование модифицированных ЛПНП в организме происходит непрерывно и в нормальных условиях РЭС справляется с их удалением из кровотока. Накопление же модифицированных ЛПНП в крови происходит на фоне блокиро-



вания функции РЭС. При внутривенном введении животным с блокированной РЭС большой дозы человеческих ЛПВП отмечено, что содержание ЛПНП с повышенным сродством к сквенджер-рецепторам и пониженным сродством к ЛПНП-рецепторам значительно уменьшается. Эти данные свидетельствуют о том, что ЛПВП задерживают образование в организме опасных модифицированных ЛПНП. Соответственно, при низком уровне ЛПВП в крови эта их функция ослаблена.

Экспериментальные наблюдения за животными согласуются с клиническими у человека. У пациентов с коронарным атеросклерозом отмечается достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП, и этот факт имеет патогенетическое и прогностическое значение (Miller G. J., Miller N. E., 1975). При обследовании в Ленинграде в 1975–1977 гг. почти 4000 мужчин в возрасте 40–59 лет различие в уровне ХС ЛПВП между лицами с ИБС и без нее составило 4 мг/дл. Причем оно оказалось статистически высоко значимым ( $p < 0,001$ ) (Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца, 1989). Часто у больных ИБС содержание ХС ЛПВП определялось ниже 40 мг/дл. Величину менее 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) стали рассматривать как неблагоприятный признак гипо- $\alpha$ -липопротеинемии ( $\alpha$ -липопротеины – первоначальное название ЛПВП).

По данным PROCAMStudy, хорошо известно, что начиная с рождения в широком возрастном диапазоне – от 15 до 64 лет – уровень ХС ЛПВП у женщин на 15–20% выше, чем у мужчин (Assman G., 1993). В связи с этим более низкую распространенность инфаркта миокарда среди женщин в доклимактерическом периоде по сравнению с мужчинами стали связывать с защитным действием эстрогенов и их способностью повышать уровень ЛПВП в крови.

Уровень ХС ЛПВП оказался выше и у лиц физического труда, а также у занимающихся спортом, особенно бегом на длинные дистанции, по сравнению с теми, кто ведет сидячий образ жизни. Установлено, например, что в группе бегунов на длинные дистанции средний уровень ХС ЛПВП был 64 мг/дл против 43 мг/дл в контроле, т. е. в полтора раза выше (!) (Wood P. D. [et al.], 1976).

Защитный эффект ЛПВП проявляется не только при высоком уровне общего ХС в крови, но также и при пониженном. По данным Фремингемского исследования, при уровне общего ХС менее 200 мг/дл и ХС ЛПВП более 59 мг/дл риск заболевания ИБС был в 3 раза меньше, чем при том же уровне общего ХС и ХС ЛПВП менее 40 мг/дл (Castelli W. P. [et al.], 1986). В данном случае гипо- $\alpha$ -липопротеинемия может служить основной причиной возникновения у некоторых лиц клинических проявлений атеросклероза при нормальном уровне общего ХС в крови.

Приведенные факты демонстрируют, что уровень ХС ЛПВП как показатель прогноза возникновения ИБС является более информативным, чем уровень общего ХС или ХС ЛПНП. Еще более информативными оказались коэффициенты, отражающие отношение атерогенных ЛП к антиатерогенным. С этой целью можно использовать следующие коэффициенты атерогенности:

$$\frac{\text{ХС общий (1)}}{\text{ХС ЛПВП}} \quad \frac{\text{ХС общий} - \text{ХС ЛПВП (2)}}{\text{ХС ЛПВП}} \quad \frac{\text{ХС ЛПНП (3)}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Поскольку в третьем коэффициенте ХС ЛПНП определяется путем расчета, в данном показателе возможно появление дополнительной погрешности, что делает его менее информативным, чем два предыдущие. Второй коэффициент представляется наиболее информативным, поскольку в нем отражается отношение не всего липопротеинового ХС, а только ХС атерогенных липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) к ХС антиатерогенных (ЛПВП) (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006).

В норме желательно, чтобы у взрослых здоровых мужчин величина первого коэффициента не превышала 4–5, второго – 3–4 и третьего – 2,5–3. Чем выше значения этих коэффициентов, тем больше вероятность возникновения, наличия и прогрессирования атеросклероза и его клинических проявлений, и наоборот. Наиболее низкие значения коэффициента атерогенности характерны для долгожителей – лиц старше 90 лет (Климов А. Н. [и др.], 1985), а также для строгих вегетарианцев и марафонцев.

В тех случаях, когда диагноз ИБС устанавливается у пациентов, не имеющих выраженной ГЛП, более информативным показателем соотношения атерогенных и антиатерогенных ЛП в крови может оказаться апопротеиновый коэффициент, определяемый по соотношению основных апопротеинов этих классов ЛП, т. е. апо В к апо А-1 (Avogaro P. [et al.], 1979).

К настоящему времени известно значительное число факторов, способствующих как снижению, так и нарастанию содержания ЛПВП в крови.

*Факторы, ведущие к снижению уровня ХС ЛПВП:* прогестагены, ожирение, повышенный уровень триглицеридов, высокое потребление простых углеводов, диабет у взрослых, курение, малоподвижный образ жизни, лечение  $\beta$ -адреноблокаторами и тиазидными диуретиками.

*Факторы, ведущие к повышению уровня ХС ЛПВП:* эстрогены, высокая физическая активность, снижение массы тела, умеренное потребление алкоголя.

## 1.6. Вероятные механизмы антиатерогенного действия ЛПВП

До настоящего времени не существует общепринятой точки зрения, объясняющей механизмы защитного влияния ЛПВП в отношении развития атеросклероза и ИБС. Однако имеются гипотезы, которые могут объяснять формирование отдельных звеньев патогенеза данного патологического процесса.

**Теория обратного транспорта ХС.** Согласно ей циркулирующие в крови ЛПВП захватывают из мембран клеток «периферических» (внепеченочных) органов и тканей избыток ХС и транспортируют его в печень для окисления в желчные кислоты. Таким образом, если ЛПНП транспортируют синтезируемый в печени ХС во внепеченочную клетку, ЛПВП транспортируют его в обратном направлении.

Однако следует отметить, что отсутствуют прямые доказательства того, что при высоком уровне ЛПВП в крови действительно возрастает удаление ХС из артериальной стенки. Кроме того, установлено, что ЛПВП могут не только удалять, но и доставлять ХС в такие ткани, как кора надпочечников, семенники, яичники. Важным возражением служит то обстоятельство, что основной холестерин-акцепторной активностью обладают ЛПВП<sub>3</sub>, в то время как существует отрицательная корреляция между распространенностью ИБС и содержанием подфракции ЛПВП<sub>2</sub>.

Высказывается предположение, что защитное действие ЛПВП обусловлено тем, что они могут проникать внутрь интимы, присоединять и «уносить» через паравазальную систему адвентиции внеклеточные отложения ХС, накапливающиеся при проникновении в нее атерогенных ЛП. Предполагается также, что они способны связывать и уносить избыточный холестерин из артериальных макрофагов. Вероятность подобных предположений подтверждается данными ауторадиографии. Меченые ЛПВП, введенные здоровым кроликом внутривенно, необычайно быстро (в пределах 5–15 мин) проникают в интиму и медию аорты и столь же быстро покидают ее (Нагорнев В. А., 1983). Возможно также, что циркулирующие в крови ЛПВП «забирают» избыток ХС с поверхности эндотелиальных мембран (Климов А. Н., Петрова-Маслакова Л. Г., 1982). Подтверждением высказываемых предположений служат и результаты исследования, при котором с помощью метода цитофлуориметрии установлено значительное уменьшение числа клеток, нагруженных липидами, при инкубации ЛПВП с культурами, выделенными из липидных пятен аорты человека (Чазов Е. И. [и др.], 1983). При этом ЛПВП одновременно ограничивают включение ЛПНП в эндотелиальные клетки.

Антиатерогенное действия ЛПВП проявляется также в способности утилизировать липиды, богатые триглицеридами (ЛПОНП) (Nikkila E. A., 1978). В многочисленных клинических исследованиях показано наличие реципрокных взаимоотношений между уровнями ХС ЛПВП и триглицеридов в крови. Снижение содержания последних в крови любым путем (снижением массы тела, физической нагрузкой, приемом гиполипидемических препаратов) приводит к увеличению уровня ЛПВП. С учетом данных наблюдений высказано предположение, что при липолизе хиломикрон и ЛПОНП вследствие резкого уменьшения объема ЛП-частиц какая-то часть поверхностно расположенных липидов, в том числе неэстерифицированного ХС, фосфолипидов, а также апопротеинов, оказывается «лишней» и переходит на ЛПВП. А это ведет к тому, что в целом система богатых триглицеридами ЛП обедняется холестерином, а система апо А-содержащих ЛП — обогащается. Таким образом, ЛПВП проявляют скевенжер-активность по отношению к липидам, содержащимся как в ЛПНП, так в ЛПОНП и ХМ.

**Антиоксидантное действие ЛПВП.** В опытах *in vitro* показано, что ЛПВП угнетают спонтанную и индуцированную ионами железа или ксантин-ксантинооксидазой пероксидацию ЛПНП (Климов А. Н. [и др.], 1987). Позднее было уточнено, что подфракция ЛПВП<sub>3</sub> проявляет более выраженный защитный эффект, чем подфракция ЛПВП<sub>2</sub> (Mackness M. I., Durrington P. N., 1995).

Защитный антиоксидантный эффект ЛПВП наблюдается также *in vivo*. После внутривенного введения больших доз ЛПВП<sub>3</sub> отмечено снижение содержания диеновых и триеновых конъюгатов в крови (Климов А. Н. [и др.], 1993; Никифорова А. А. [и др.], 1995). В наблюдениях на людях показано наличие отрицательной корреляции между уровнем ХС ЛПВП и содержанием диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов (Климов А. Н. [и др.], 1993; 1994). В исследованиях на трансгенных по апо А-1 мышам установлено, что увеличение уровня ЛПВП в крови у этих животных сопровождается заметным снижением содержания продуктов перекисного окисления липидов (Hayek T. [et al.], 1995). Поскольку атерогенность присуща не нативным, а окисленным и агрегированным ЛПНП (Steinberg D. [et al.], 1989; Орехов А. Н. [и др.], 1995), указанный эффект ЛПВП может лежать в основе их антиатерогенного действия. Предполагается, что антиоксидантное защитное действие обусловлено энзимами, прочно связанными с частицами ЛПВП: параоксоназой, ацетилгидролазой, фактором активации тромбоцитов (ФАТ) и лецитинхолестеринацилтрансферазой.

ЛПВП<sub>3</sub> способны захватывать окисленные фосфолипиды не только с поверхности частиц ЛПНП, но и с поверхности клеточных мембран. После этого окисленный фосфолипидный ацил (при уча-

стии ЛХАТ) переносится на липопротеиновый холестерин. Образовавшиеся окисленные эфиры холестерина в последующем удаляются путем превращения в желчные кислоты в печени (Климов А. Н. [и др.], 2001).

Таким образом, ЛПВП, с одной стороны, задерживают пероксидацию ЛПНП, а с другой — защищают клеточные мембраны от накопления в них окисленных фосфолипидов. И одно и другое действие ЛПВП происходит при участии ЛХАТ. Предполагается, что постоянное обновление окисленных липидов клеточных мембран на нативные происходит при участии ЛПВП и ЛХАТ в процессе удаления окисленных ФЛ и ХС из организма.

Предполагается, что в целом ЛПВП защищают ЛПНП от различных модификаций. Это объясняется тем, что постоянная передача нативных эфиров ХС липопротеинами высокой плотности на апо В-содержащие ЛПНП способствует поддержанию частицами последних сферической формы — наиболее стабильной структуры в условиях циркуляции (Никифорова А. А. [и др.], 1995; Климов А. Н. [и др.], 1997). Важное практическое значение имеет применяемый в службе переливания крови в качестве антикоагулянта цитрат натрия. Он активирует ЛХАТ, способствуя тем самым сохранению консервируемой крови.

Не вдаваясь в подробности, среди возможных антиатерогенных эффектов ЛПВП можно отметить следующие (Климов А. Н. [и др.], 2006):

- ЛПВП стимулируют образование простациклина и задерживают агрегацию тромбоцитов, а апо А-1 стабилизирует плазменный простациклин и активирует фибринолиз;

- ингибируют индуцированную ЛПНП активацию тромбоцитов;

- задерживают проникновение ЛПНП в интиму артерий;

- тормозят пролиферацию ГМК, индуцированную ЛПНП, в артериальной стенке;

- угнетают синтез гликозаминогликанов гладкомышечными клетками артериальной стенки;

- способствуют сольубилизации комплексов ЛПНП — гликозами — ногликаны;

- тормозят экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и миграцию моноцитов из кровотока в интиму, индуцированную окисленными ЛПНП;

- активируют синтез NO эндотелием артерий.

Обращает внимание, что действие ЛПВП направлено не только на липидные факторы, но и на факторы, не имеющие прямого отношения к обмену липидов, но способствующие развитию атеросклероза.

Таким образом, среди механизмов антиатерогенного действия ЛПВП можно выделить главные:

- участие ЛПВП в обратном транспорте избыточного ХС;
- антиоксидантный эффект ЛПВП;
- их способность тормозить экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелия и миграцию моноцитов в интиму.

ЛПВП задерживают прохождение ЛПНП через эндотелий, тормозят окисление в интиме проникших частиц ЛПНП. В самой интиме ЛПВП участвуют в захвате ХС из макрофагальных клеток.

Следует отметить, что существует точка зрения, согласно которой высокий уровень ЛПВП в крови является лишь косвенным отражением антиатерогенной ситуации, имеющей место в организме, и что само содержание ЛПВП (или ХС ЛПВП) является исключительно «маркерным» показателем. Однако вне зависимости от существующих точек зрения установлено, что низкий уровень ЛПВП в крови отражает состояние, способствующее развитию атеросклероза, а высокий уровень – состояние, препятствующее развитию атеросклероза (Stein O., Stein Y., 1999; Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999).

Обратный транспорт ХС (из клетки на ЛПВП) может протекать двумя различными путями. Один из них – неспецифический переход свободного ХС из клеточных мембран на частицы ЛПВП. Другой путь перехода ХС из клетки на частицы ЛПВП осуществляется при активном участии апо А-1 (свободного или входящего в состав ЛПВП) и протекает при взаимодействии его со специфическим сайтом на поверхности клетки (Nofer J. R. [et al.], 2003). Второй путь удаления избыточного ХС является более специфическим и эффективным.

ЛПВП способны не только акцептировать ХС, но и транспортировать его в печень и стероидогенные ткани. Было показано, что селективный захват печенью эфиров ХС из частиц ЛПВП осуществляется при участии рецептора, относящегося к семейству сквенджер-рецепторов и названного SR-B1 (scavenger receptor, class B, type 1), в связи с чем его с полным правом можно назвать ЛПВП-рецептором. *In vitro* SR-B1, помимо ЛПВП, может связывать также модифицированные липопротеины, в частности ацетилированные и окисленные ЛПНП (Acton S. [et al.], 1996).

Изменения уровня плазменных ЛПВП может быть обусловлено как генетическими, так и метаболическими факторами: высокая или низкая активность белка – переносчика эфира холестерина (БПЭХ – СЕТР), высокая активность печеночной липазы, низкая активность ЛХАТ, недостаточность апо А-1.

**Высокая активность БПЭХ – СЕТР.** Перенос ЭХС из ЛПВП на богатые триглицеридами липопротеины происходит при участии СЕТР (см. цв. вкл., рис. 3). Активность этого белка возрастает при употреблении обогащенной жиром пищи (Son Y. S., Zilvermit D. V.,

1986; Stein Y. [et al.], 1990). При этом возрастает уровень ЛПОНП/ЛПНП и снижается уровень ЛПВП за счет повышенного катаболизма последних. Высокая активность этого белка сопровождается пониженным содержанием плазменных ЛПВП и ускоренным развитием атеросклероза при скормливании животным холестерина рациона (Marotti K. R. [et al.], 1993).

**Низкая активность белка – переносчика эфира холестерина.** Различные мутации гена, ведущие к дефициту белка, переносящего эфиры ХС, ведут к увеличению уровня ЛПВП в крови. Развивается состояние, именуемое семейной гиперальфа-липопротеинемией. Нарастание ЛПВП в крови при низкой активности БПЭХ обусловлено замедлением скорости катаболизма апо А-1 и апо А-2. Скорость же образования этих апобелков остается в пределах нормы. У пациентов с семейной гиперальфа-липопротеинемией наблюдается меньшая выраженность ИБС.

**Высокая активность печеночной липазы.** В отношении ЛПВП печеночная липаза осуществляет гидролиз фосфолипидов и ТГ на поверхности капилляров печени. Поэтому у пациентов с недостаточностью печеночной липазы наблюдается увеличение содержания ЛПВП в плазме (Hegele R. A. [et al.], 1993). С другой стороны, сверхэкспрессия печеночной липазы у трансгенных кроликов приводит к снижению уровня ЛПВП на 80% (Fan J. [et al.], 1974).

**Низкая активность ЛХАТ.** Ранее отмечалось, что ЛХАТ считается ключевым энзимом в обратном транспорте ХС. ЛХАТ также принимает участие в катаболизме захваченных ЛПВП окисленных фосфолипидов ЛПНП и клеточных мембран. Сверхэкспрессия человеческой ЛХАТ у трансгенных кроликов сопровождается семикратным снижением отношения общий ХС/ХС ЛПВП и развитием устойчивости к холестеринному атеросклерозу (Hoeg J. M. [et al.], 1996; Berard A. M. [et al.], 1997). Все виды недостаточности ЛХАТ, обусловленные различными мутациями в гене энзима, протекают при низком уровне ЛПВП.

**Недостаточность апо А-1.** При недостаточности апо А-1, самостоятельной или протекающей одновременно с недостаточностью апо С-3 или апо С-3 и апо А-4, у человека наблюдается низкий уровень ЛПВП (Schaefer E. J. [et al.], 1994). У пациентов с недостаточностью апо А-1 отмечается раннее развитие ксантоmatoза и ИБС.

Установлено, что повышение ХС ЛПВП всего лишь на 1 мг/дл уменьшает риск заболевания ИБС на 2–3% (Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.], 2006). В связи с этим делается вывод о том, что следует стремиться к повышению уровня ХС ЛПВП в крови. Из известных факторов, способствующих повышению уровня ЛПВП в крови, наиболее действенными оказались бег на длинные дистанции и потребление спиртных напитков.

Нет необходимости говорить, что злоупотребление алкоголем оказывает генерализованный негативный эффект на организм. Тем не менее в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009) делается осторожное высказывание, что врач может рекомендовать прием умеренных доз алкоголя пациенту, будучи уверенным, что его подопечный не превысит следующие дозы: крепкие спиртные напитки 45–50 мл/сут, сухое вино 100–250 мл/сут. Для женщин эти дозы должны быть сокращены на  $\frac{1}{3}$ . Имеются сообщения, что красное вино оказывает более выраженное протективное действие на сосуды, нежели крепкие напитки, белое вино или пиво, ввиду более высокого содержания флавоноидов, обладающих антиоксидантными свойствами. Следует учитывать ряд ограничений: алкоголь можно рекомендовать только лицам старше 45 лет, у которых отсутствует склонность к алкоголизму. Противопоказаниями являются: наличие случаев алкоголизма среди родственников, наличие заболеваний печени, панкреатита, сердечной недостаточности, некоторых заболеваний крови, гипертриглицеридемии, неконтролируемой гипертензии, беременности.

В тех же рекомендациях отмечается, что лицам без клинических проявлений ИБС можно рекомендовать доступные для них виды аэробных физических упражнений: ходьбу, езду на велосипеде, плавание, ходьбу на лыжах, бег трусцой при условии, что они не причиняют пожилым людям вреда. Частота тренировочных занятий должна быть не менее трех раз в неделю, продолжительностью 45–50 мин, включая период разминки и «остывания». Интенсивность физической нагрузки не должна превышать 60–75 % от максимальной ЧСС (максимальная ЧСС для данного возраста рассчитывается путем вычитания из 220 возраста пациента в годах).

### **1.7. Роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в патогенезе атеросклероза**

Приведенные данные демонстрируют, что упоминаемые ранее гипотезы «ответ на повреждение» и «липидно-инфильтрационная гипотеза» действительно являются взаимодополняющими. При этом становится ясно, что атерогенез – это сложный, многоступенчатый, каскадный процесс. Одним из ключевых, узловых моментов является модификация компонентов липопротеиновых частиц, прежде всего ЛПНП (Witztum J. L., Steinberg D., 1991; Schwartz C. J. [et al.], 1991; Yla-Herttuala S., 1991; Lankin V. Z., Tikhaze A. K., 2003; Ланкин В. З. [и др.], 2007; Willcox B. J., Curb J. D., Rodriguez B. L., 2008). В результате модификации они перестают узнаваться сопряженными тканевыми рецепторами, длительно циркулируют в крови,



превращаются в «мусор», захватываются макрофагами и перемещаются в их составе в субэндотелиальное пространство. Там продолжается их дальнейшая утилизация, которая, к сожалению, является не полной. В субэндотелии образуются скопления липидов в виде липидных пятен и полосок. Одним из основных факторов, противодействующих данному процессу, является высокое содержание и активность ЛПВП. После прорастания фиброзных волокон в скопления липидов формируется фиброзная бляшка. Сопутствующее изменение антигенных свойств липопротеинов инициирует активацию систем клеточного и гуморального иммунитета, а одновременно и неспецифическую воспалительную реакцию в стенке сосуда. Соответственно, провоспалительные цитокины и другие компоненты, сопутствующие любому воспалению, также обладают способностью модифицировать липопротеины, поддерживая атерогенез.

С учетом изложенного есть основание сделать очень важный вывод о том, что атеросклероз может считаться процессом лишь относительно специфическим, так как воспалительная реакция любого генеза (инфекционного, иммунного и др.) может инициировать очередную волну активации атерогенеза. В этом плане представляет интерес наблюдение, в котором отмечается, что у больных с ревматоидным артритом сердечно-сосудистые события, ассоциированные с атеросклерозом, — самая важная причина смертности и заболеваемости. При этом важно отметить, что такие компоненты воспалительной реакции, как макрофаги, моноциты и Т-клетки, одновременно играют важную роль в развитии как ревматоидного артрита, так и атеросклероза. На этом основании делается вывод о том, что ревматоидный артрит следует рассматривать как новый независимый сердечно-сосудистый фактор риска, подобный сахарному диабету (Zeynep O. [et al.], 2010).

Часть факторов, принимающих участие в модификации липопротеиновых частиц, рассмотрена выше, в связи с этим возникает вопрос: в какой степени перечисленный перечень является исчерпывающим? Чтобы ответить на него, следует вновь обратиться к ранее предложенным гипотезам, получившим международное признание. Среди факторов риска, способствующих прогрессированию атеросклероза, большая относится к числу модифицируемых.

В крови лиц, страдающих атеросклерозом, нередко выявляется полиинфицирование (Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А., 2000; Кухарчук В. В., Тарарак Э. М., 2010). При этом на аутопсии, в составе инфекционной коалиции, в различных слоях артериальной стенки, в том числе эндотелии и гладкомышечных клетках, выявляются иммунологические маркеры различных возбудителей: вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вирусов гриппа А и В, аденовируса, РС-вируса, стрептококка и стафилококка.

Шесть из восьми инфекционных агентов у больных атеросклерозом обнаруживаются достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы (Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А., 2000). Возможно, чаще других выявляются ЦМВ. При этом клетки, содержащие геном ЦМВ, не экспрессируют вирусные антигены (латентная инфекция). Развитие атеросклеротических поражений сопровождается реактивацией латентной ЦМВ-инфекции, когда в клетках наблюдается экспрессия сверххранных вирусных антигенов. На основании этих результатов было высказано предположение, что активация латентной ЦМВ-инфекции происходит на ранних этапах, задолго до появления первых клинических признаков заболевания, а потому она может играть роль пускового фактора атерогенеза (Пампу С. Ю. [и др.], 2000; Виноградова Т. М. [и др.], 2000). Обращено внимание на наличие сезонной зависимости (весна, осень) активности ВПГ, совпадающей с обострениями атеросклеротического процесса, что согласуется с данными ряда авторов и результатами когортных исследований (4S) (Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А., 2000). Однако с большой вероятностью можно предположить, что перечень инфекционных агентов, способных инициировать воспалительный процесс, а следовательно и атеросклероз, гораздо обширней. В таком случае становится ясно, что «вирусно-бактериальную гипотезу» следует рассматривать не как самостоятельную теорию, а как скромный фрагмент более глобального представления о патогенезе атеросклероза.

Как отмечалось ранее, вызывать модификацию апопротеина В-100 ЛПНП могут природные дикарбонилы (МДА), накапливающиеся в процессе окислительного стресса при атеросклерозе (Witztum J. L., Steinberg D., 1991; Schwartz C. J., Valente A. J., Sprague E. A. [et al.], 1991; Yla-Herttuala S., 1991; Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.], 2007) и в процессе карбонильного стресса при сахарном диабете (глиоксаль, метилглиоксаль) (Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.], 2007; Oberley L. W., 1988; Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005). При взаимодействии альдегидов с концевыми аминокетильными группами белков происходит образование меж- и внутримолекулярных сшивок (шиффовой основы) в молекулах белков, включая апо В-100 (Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.], 2007; Witz G., 1989; Donato H., 1981).

Действие глюкозы, модифицирующее белки при диабетической гипергликемии, может осуществляться двумя независимыми способами:

— путем гликирования — прямого присоединения молекулы глюкозы при взаимодействии альдегидной группы альдозной формы углевода с аминокетильными группами белка (Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005; Furth A. J., 1997);

— путем реакции аминокрупп белков с дикарбонилами, образующимися вследствие гликоксилирования — автоокисления глюкозы или фрагментации триозофосфатов (Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005; Monnier V. M. [et al.], 2005; Esper R. J. [et al.], 2008).

Окислительный стресс при СД (Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005) способствует увеличению в крови больных уровня дикарбонилов, преимущественно МДА (Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005; Jain S. K. [et al.], 1999; Slatter D. A, Bolton C. H., Bailey A. G., 2000), образующегося в процессе свободнорадикального окисления липидов при гиперлипидемии (Lankin V. Z., Tikhaze A. K., 2003; Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.], 2007; Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005), а также глиоксаля и метилглиоксаля (Beisswenger P., Howell S., Touchette A. [et al.], 1999; Negre-Salvayre A., Salvayre R., Auge N. [et al.], 2009), образующихся в процессе автоокисления глюкозы и фрагментации триозофосфатов при гипергликемии (Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.], 2007; Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005; Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C. [et al.], 2008). Таким образом, в процессе прогрессирования СД окислительный стресс инициирует накопление более токсичных продуктов, способных вызывать значимое повреждение или модификацию молекул биополимеров. При этом молекулярные механизмы первичных повреждений стенки сосудов при атеросклерозе и СД идентичны. В основе их лежит повышенное образование модифицированных альдегидами ЛПНП. Вероятно, модифицированные ЛПНП, накапливающиеся при СД, могут быть более атерогенными (Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.], 2007). Приведенные данные свидетельствуют о том, что при резком накоплении в крови больных СД (Niedowicz D. M., Daleke D. L., 2005) химически агрессивных дикарбонилов (МДА и метилглиоксаль) и взаимодействии их с аминокруппами концевых аминокислот белков может происходить генерирование супероксидных анион-радикалов (Шумаев К. Б. [и др.], 2009). Это должно приводить к усилению интенсивности свободнорадикальных реакций. Таким образом, увеличение содержания глюкозы в крови при диабетической гипергликемии в конечном счете может различными способами ускорять прогрессирование атеросклероза при СД. Атеросклеротические же повреждения стенок сосудов на фоне СД носят более обширный и тяжелый характер, а смерть при СД 2-го типа более чем в 70 % случаев обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями (Laakso M., 2008).

Приведенные данные демонстрируют влияние сахарного диабета на течение атеросклероза. При этом, как отмечалось выше, СД и ожирение одновременно относятся к числу основных факторов риска возникновения атеросклероза и к числу наиболее распространенных причин вторичных дислипидемий. В связи с этим возника-

ет вопрос: в какой мере по отношению друг к другу сахарный диабет (в том числе и метаболический синдром), ожирение и дислипидемия выступают в роли причины или следствия? Может ли дислипидемия оказывать влияние на формирование и течение указанных патологических состояний?

В исследовании Nurses Health Study установлено, что у женщин риск возникновения ИБС увеличивается с ростом ИМТ. При значении ИМТ в пределах 25,0–28,9 кг/м<sup>2</sup> риск ИБС повышается в 2 раза, а при ИМТ > 29 кг/м<sup>2</sup> – в 3 раза по сравнению с лицами, имеющими ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>. У мужчин с наибольшей прибавкой массы тела также отмечено наибольшее возрастание сердечно-сосудистого риска (ССР). Установлено, что ожирение I степени увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа в 3 раза, II степени – в 5 раз и III степени – в 10 раз (Purnell J., Brunzell J., 1997; Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома, 2010). Таким образом, прибавка массы тела является важным самостоятельным фактором ССР. Данный вывод согласуется и с результатами Фремингемского исследования, которое показало, что степень прибавки массы тела после 25 лет прямо коррелировала с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома, 2010).

Наибольшую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Обращено внимание на частое сочетание висцерального ожирения с нарушением углеводного, липидного обмена и АГ. Данное обстоятельство указывает на наличие тесной патогенетической связи между указанными состояниями. Это и послужило основанием для объединения их в самостоятельное понятие – метаболический синдром (МС). С одной стороны, МС является обратимым пограничным состоянием и при адекватном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. С другой – оно предшествует возникновению СД 2-го типа и атеросклероза. Следует отметить, что дискуссии по поводу критериев, определяющих рамки МС, продолжаются и в настоящее время. В рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2009) выделяют следующие диагностические критерии:

1. **Основной признак:**

- центральный (абдоминальный) тип ожирения;
- окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

2. **Дополнительные критерии:**

- артериальная гипертензия (АД  $\geq$  130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq$  1,7 ммоль/л);

- снижение уровня ХС ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Известно, что в основе сахарного диабета 1-го типа (СД 1) лежит деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы аутоиммунного или идиопатического генеза, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности. При сахарном же диабете 2-го типа (СД 2) в основе заболевания может отмечаться преимущественная инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественный дефект секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2009), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Приведенные характеристики демонстрируют, что при СД 1 атеросклероз может выступать только в качестве следствия основного заболевания, роль же дислипидемии при СД 2 и МС требует дополнительного уточнения.

Ранее мы достаточно подробно обсуждали механизм формирования липидных пятен, полосок и атеросклеротических бляшек. При этом фиксировали внимание на том, что одним из важнейших конечных узловых моментов является модификация липопротеиновых частиц, в первую очередь ЛПНП. Объяснить это можно тем, что данные частицы содержат большое количество белка, но, возможно, более важную роль играет то обстоятельство, что они являются основными носителями ПНЖК. В условиях свободнорадикального и перекисного окисления ПНЖК являются наиболее реакционно способными, а следовательно, и более уязвимыми компонентами модифицируемых липопротеинов. Таким образом, степень модификации ЛПНП в значительной степени определяется особенностями химического строения ПНЖК, входящих в состав ЛПНП.

Выделяя особенности обмена липидов при ожирении, МС и СД 2, мы должны констатировать, что дислипидемия при указанных состояниях характеризуется наличием гипертриглицеридемии, которая сочетается со снижением уровня ЛПВП. Если высокую моди-

фицируемость ЛПНП можно в значительной степени связать с химическими свойствами ПНЖК, то с дислипидемиями, при которых повышено содержание триглицеридов, данное обстоятельство может выступать в качестве контраргумента. ЖК, входящие в состав триглицеридов, в основном относятся к категории насыщенных. Насыщенные же ЖК, по сравнению с ПНЖК, в химическом отношении являются высокоинертными. Их присутствие, казалось бы, должно было бы повышать устойчивость липопротеинов и липидов клеточных мембран к воздействию свободных радикалов и других модифицирующих агентов и в конечном счете замедлять атерогенез. В действительности же атеросклероз при указанных патологических состояниях протекает не менее злокачественно.

В литературе нет общепринятой точки зрения, объясняющей данные факты. В консенсусе российских экспертов по проблеме метаболического синдрома (2010) констатируется ряд положений и приводятся некоторые точки зрения, объясняющие определенные фрагменты формирования дислипидемии и атерогенеза при обсуждаемых вариантах патологии. Отмечается, что МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, ГИ и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Установлено, что ГИ инсулинорезистентность (ИР) и другие метаболические нарушения связаны именно с центральным, абдоминальным или висцеральным типом ожирения (Дедов И. И., Мельниченко Г. А., 2008; Despres J. P. [et al.], 1990). В этих случаях белый жир аккумулируется преимущественно в брыжейке и сальнике. Он является предиктором развития СД 2 и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости в отличие от ожирения другой локализации с отложением бурого жира (Дедов И. И., Мельниченко Г. А., 2008). Имеются работы, в которых подчеркивается связь висцерального ожирения с ИР, ГИ, НТГ, СД 2 и атеросклерозом (Sims E. A. [et al.], 1973).

Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной жировой имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой воротной вены печени. Висцеральные адипоциты содержат большое количество  $\beta$ -адренорецепторов (особенно типа  $\beta_3$ ), рецепторов к кортикостероидам, андрогенам. Плотность  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину довольно низкая. Считается, что это и определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. При распаде ТГ в адипоцитах образуются неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), которые попадают через воротную вену в печень. При поступлении в печень большого количества НЭЖК

подавляется чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и ферментов цикла Кребса. Усиливается глюконеогенез в печени. НЭЖК уменьшают связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество самих рецепторов, что приводит к развитию ИР. Поступление большого количества НЭЖК в печень приводит к синтезу ЛПОНП, обогащенных ТГ (Piatto P. M., Monti L. D., 1991). Таким образом, делается вывод, что в развитии ИР при ожирении ведущую роль играют НЭЖК, причем основное значение имеет не общая масса тела, а масса висцерального жира (Randle P. J. [et al.], 1963). Сопутствующая ГИ при ИР способствует накоплению жиров, депонируя глюкозу и жиры в жировой ткани, и ведет к прогрессированию ожирения (Evans D. J., Murrey R., Kisselbah A. H., 1984). Кроме того, ГИ, воздействуя на гипоталамические центры, приводит к развитию гиперфагии и дальнейшему прогрессированию ожирения.

В адипоцитах висцеральной жировой ткани синтезируется большое количество гормонально-активных веществ (лептин, резистин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-I (PAI-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены и др.). В связи с этим многие ученые рассматривают ее как самостоятельный эндокринный орган (Uysal K. T. [et al.], 1997; Dietrich J. M., Turley S. D., Spady D. K., 1993). Данные вещества оказывают непосредственное влияние на развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, чувствительности к инсулину, а также патологических изменений сердечно-сосудистой системы. В конечном счете повышается сердечный выброс и усиливается вазоконстрикция.

Несмотря на наличие достаточно большого количества информации, в литературе нет ясного представления о том, каким образом гипертриглицеридемия влияет на формирование АС, ИР, гипергликемии. Пока достоверно неизвестно, объясняется ли влияние уровня ТГ на риск развития ССЗ уровнем ремнантных частиц, мелких и более плотных частиц ЛПНП или низким уровнем ЛПВП (Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, 2010). В то же время известно, что ПНЖК существенно снижают уровень триглицеридов и в меньшей степени общего холестерина. В связи с этим рекомендуется употреблять рыбу северных морей, содержащую  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (скумбрию, сардины, тунца, лосось, макрель, сельдь, палтус и т. д.). Установлено также, что вероятность развития ИБС снижается, по крайней мере, на 25–30% при употреблении рыбы 2–4 раза в неделю (Российские рекомендации по диагностике коррекции нарушений липидного обмена, 2009). С учетом данного обстоятельства, мы сочли возможным высказать собственную точку зрения по этому вопросу.

Ранее отмечалось, что химические особенности триглицеридов, содержащих большое количество насыщенных жирных кислот, существенно отличаются от особенностей строения ЛПНП и фосфолипидов, содержащих большое количество ПНЖК. Поэтому объяснение может основываться не на химических, а на физических различиях между данными липидами. О чем идет речь? Физические различия между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами наиболее наглядны при сравнении жидких растительных масел, содержащих ПНЖК, и твердых животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты.

Изучаемые под микроскопом различные клеточные структуры представляются нам застывшими и стабильными. В действительности же изменения в клетках происходят непрерывно. Достаточно вспомнить, что обновление эпителия желудочно-кишечного тракта происходит каждые несколько дней. Ранее отмечалось, что взаимодействие ЛПНП с рецепторами на поверхности клеточных мембран происходит в области окаймленных ямок. После связывания ЛПНП с апо В-100-рецепторами окаймленных ямок происходит их поглощение клеткой путем эндоцитоза. После слияния окаймленных везикул с гладкими внутриклеточными везикулами происходит образование эндосом. За этим следует диссоциация комплекса ЛПНП — рецептор. Освободившиеся рецепторы возвращаются в плазматическую мембрану и вновь встраиваются в нее. За 1—2 сут рецептор совершает до 150 циклов, не подвергаясь деградации. В связи с этим представляется логичным, что количество подобных циклов будет зависеть от вязкости и текучести клеточных мембран, которые, в свою очередь, будут зависеть от свойств жирных кислот, входящих в их состав. Увеличение доли ПНЖК будет снижать вязкость мембран и таким образом способствовать увеличению количества подобных циклов, при увеличении же содержания насыщенных жирных кислот количество циклов будет уменьшаться.

Таким образом, при увеличении в крови содержания триглицеридов вязкость клеточных мембран увеличивается, что должно вести к замедлению скорости апо В-100-лиганд-рецепторного взаимодействия. Следствием этого будет увеличение в крови количества циркулирующих ЛПНП, в клетке же будет наблюдаться дефицит полиеновых жирных кислот. ЛПВП осуществляют выведение ХС из периферических клеток. Если гипертриглицеридемия способствует увеличению вязкости клеточных мембран, уменьшению количества циклов захвата и высвобождению апо В-100-рецепторов, соответственно уменьшается количество молекул холестерина, высвобождающихся с поверхности клеточных мембран. Возникающий внутри клетки дефицит полиеновых жирных кислот стимулирует усиление образования ЛПНП. При уменьшении же количества высвобождает-



мого из клеток холестерина, в соответствии с механизмом обратной связи, уменьшается потребность и в ЛПВП. Таким образом, может формироваться ситуация, при которой увеличение в крови содержания триглицеридов сочетается с низким уровнем ЛПВП, нормальным или повышенным уровнем ЛПНП.

Представляется логичным предположение, что на углеводный обмен триглицериды влияют сходным образом. Основными органами-мишенями для инсулина являются печень, жировая ткань и мышцы. В них инсулин вызывает мобилизацию внутриклеточных везикул, содержащих транспортер глюкозы (GLUT-4). Под действием инсулина везикулы начинают перемещаться к клеточной поверхности. Там GLUT-4 выполняет функцию специфического входного канала для глюкозы. Аналогичное действие на GLUT-4 оказывает и физическая нагрузка (Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф., 2007). При увеличении вязкости клеточных мембран на фоне гипертриглицеридемии поступление глюкозы в клетки тканей будет замедлено. В таком случае речь может идти не об уменьшении количества клеточных рецепторов к инсулину, а о замедлении их высвобождения. Внутриклеточный дефицит глюкозы по механизму обратной связи будет стимулировать избыточную продукцию инсулина, в крови же при этом будет регистрироваться гипергликемия. В конечном счете гипертриглицеридемия будет вызывать комплексную реакцию: в крови, помимо гипертриглицеридемии, будет регистрироваться гиперинсулинемия, гипергликемия, нормальное или повышенное содержание ЛПНП, пониженное содержание ЛПВП. Внутри клеток будет отмечаться дефицит полиеновых жирных кислот и глюкозы.

Таким образом, есть основание предположить, что морфологическим субстратом инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперинсулинемии является системное повышение вязкости клеточных мембран в результате увеличения в их структуре соотношения насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот.

При адекватной физической нагрузке триглицериды «сгорают» в мышцах, не накапливаясь в жировых депо. Соответственно, в клеточных мембранах соотношение между полиненасыщенными и насыщенными жирными кислотами будет смещаться в сторону увеличения доли полиненасыщенных. Это может быть одной из причин, объясняющей факт снижения содержания глюкозы у лиц с МС и СД 2 на фоне физической нагрузки. В условиях же гиподинамии избыточное количество триглицеридов не может быть выведено из организма, в результате они утилизируются в жировой ткани. Таким образом, становится ясно, почему у многих людей атеросклероз одновременно сочетается с МС или СД 2.

К числу важных модифицируемых факторов риска относится АГ. Связь атеросклероза с АГ, риском возникновения ассоциированных

клинических состояний и смерти наиболее убедительно демонстрирует таблица SCORE. Хорошо известно, что АГ ускоряет прогрессирование атеросклероза, но приемлемых объяснений в литературе по этому поводу, к сожалению, нет. Первые высказывания делались еще задолго до возникновения понятия атеросклероз, АГ и до появления методики измерения АД. Р. Вирхов (Virchow R., 1879) высказывал предположение, что основной причиной возникновения «артериосклероза» является «срезающая сила кровотока» (Munro J. M., Cotran R. S., 1988). Таким образом, роль основного пускового фактора в повреждении эндотелия отводилась гемодинамическому удару. Считалось, что возникающее при этом повреждение артериальной стенки способствует накоплению в интиме сосуда элементов плазмы, в том числе липидов с сопутствующей гипертрофией ГМК. Данная точка зрения представляется наиболее убедительной в случае сочетания атеросклероза с АГ. Однако хорошо известно, что сочетание атеросклероза с гипертонией является широко распространенным, но не обязательным. Уместно ли в этом случае говорить о роли АД? Утвердительный ответ не покажется странным, если мы не будем забывать, что атеросклероз — это заболевание, в основе которого лежит поражение аорты и ее магистральных ветвей. Давление в мелких артериолах, капиллярах, венах значительно ниже давления в аорте и магистральных артериях, отходящих от нее. Таким образом, становится ясно, что патогенетически значимым является не только абсолютный уровень АД, превышающий общепринятые нормативы, но и наличие факта градиента давления в различных сегментах сердечно-сосудистой системы. Каким же образом АГ может способствовать прогрессированию атеросклероза? Ранее отмечалось, что макрофаги, нагруженные модифицированными ЛПНП, и другие форменные элементы крови могут проникать через межклеточные промежутки при помощи адгезивных молекул. Возвращаясь к идее о «срезающей силе кровотока», можно предположить, что при АГ в результате механического растяжения эндотелия происходит уменьшение плотности контактов между клетками. Данное обстоятельство способствует потенцированию эффекта адгезивных молекул. Возможно также, что повышение гидростатического давления в аорте и ее крупных ветвях может оказывать на клеточные мембраны такое же действие, как и увеличение их вязкости, в результате чего будет замедляться обмен холестерина в клетке.

Наконец, возможно сочетание этих механизмов и дополнение их другими, которые могут быть обусловлены сопутствующей дисфункцией эндотелия.

Представляют интерес наблюдения, в которых показано, что снижение АД является более важным фактором в уменьшении ча-

стоты сердечно-сосудистых осложнений и замедлении прогрессирования поражения почек, чем контроль уровня глюкозы (Bacris G., 1998; Estacio R., Jeffers B., Hiatt W., 1998; Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S., 1998; Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhagen W., 1999; UKPDS Group, 1998).

Когда речь идет о модифицируемых и немодифицируемых факторах риска атеросклероза, ясно, что немодифицируемые факторы, к числу которых относятся возраст, пол, раннее начало ИБС у ближайших родственников, являются генетически обусловленными, и потому мы не можем воздействовать на них. Для клиницистов роль возраста является несомненной, в то же время механизм реализации данного фактора в литературе, посвященной атеросклерозу, детально не обсуждается. В общепатологическом плане обсуждением вопросов возраста и старения занимаются преимущественно геронтологи, биохимики, молекулярные генетики. Но делают это они в узкопрофессиональных направлениях, чаще на основании данных, полученных в эксперименте на различных видах животных, в модельных системах и гораздо реже — на людях. По этой причине их интересы не всегда пересекаются с интересами клинической медицины. В связи с изложенным есть практическая необходимость сблизить точки зрения специалистов разного профиля при обсуждении роли возраста в патогенезе атеросклероза.

В целом не вызывает возражений утверждение, что старение — это глобальный процесс, затрагивающий все органы, ткани и системы жизнеобеспечения. Контролируется он, с одной стороны, самим геномом, с другой — условиями внешней среды, в которых реализуется уникальная наследственная программа каждого человека. Высказываются предположения, что на долю генетических факторов приходится только до 40 % «детерминант» старения, тогда как основная и, по-видимому, решающая роль в старении (более 70 %) принадлежит факторам внешней среды. Например, неблагоприятно сказываются на продолжительности жизни и сокращают ее в среднем на 10 лет избыточный вес (75 %), ожирение (33 %), курение и отсутствие физической активности (Fraser S., Slavik V., 2001; Klatz R., 2005). Трудно однозначно ответить на вопрос, какие факторы риска являются более значимыми — модифицируемые или немодифицируемые. Однако если речь идет о старении популяции в естественных условиях при минимальном участии модифицируемых факторов, то более правдоподобной представляется точка зрения, согласно которой главную роль играют немодифицируемые факторы риска. Подтверждением справедливости данной точки зрения служат данные таблицы 10-летнего риска смерти от ССЗ — SCORE. Результаты ее свидетельствуют о том, что в популяции минимально возможный риск смерти для мужчин при условии ком-

бинированного воздействия гиперхолестеринемии, АГ и курения появляется лишь на четвертом десятке лет жизни. Каждые последующие десять лет риск смерти прогрессивно увеличивается. У женщин те же события начинаются на десять лет позже. В связи с этим можно сделать вывод, что эффект модифицируемых факторов риска становится значимым лишь у человека, достигшего определенного возраста. Каким же образом возраст влияет на формирование дислипидемии и атеросклероза? Уяснить это можно лишь после рассмотрения общебиологических законов и механизмов старения не только человека, но и животных.

### 1.8. Молекулярные механизмы старения

Ранее отмечалось, что первичные моногенные дислипидемии представляют собой наследственные генетические заболевания с четким характером наследования в семьях (обычно ГЛП выявляется не менее чем у половины близких родственников больных). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. В этих случаях выявляются различные генетические дефекты. Возможно наличие таких нарушений, как генетический дефицит ЛПЛ или нарушение структуры апо С-2, снижение (отсутствии) синтеза апо В-100-рецепторов или дефект первичной структуры апо В-лиганда, дефект первичной структуры апо Е-2, снижение взаимодействия апо Е-2/апо В-48 лиганда с рецептором, снижение взаимодействия апо Е-2/А-1-лиганда с рецептором, генетический дефект апо Е/В-100-лигандрецепторного взаимодействия, генетическое нарушение синтеза ЛХАТ и другие. Перечисленные дефекты могут быть причиной таких наследственных заболеваний, как семейная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, семейный дефект аполипопротеина В-100, дисбеталипопротеинемия (ГЛП III типа), семейная эндогенная гипертриглицеридемия, семейная хиломикронемия (Климов А. Н., Никульчева Н. Г., 1999). Наличие подобных генетических дефектов ведет к ранним и более выраженным нарушениям все тех же механизмов липидного обмена, о которых шла речь выше, что может быть причиной ранней смерти больных. Однако следует учитывать, что понятие *ранняя смерть* в рамках узких семейных групп, очевидно, не может считаться тождественным понятию *старение* у основной массы населения в популяции. Если при семейных дислипидемиях основной причиной смерти является передаваемый по наследству грубый генетический дефект, то при полигенных дислипидемиях старение и смерть наступает при участии гораздо большего количества факторов, при этом одними из важнейших являются немодифицируемые — пол и возраст человека.

В самом общем виде старение можно представить как процесс, связанный с прогрессивным замедлением всех физиологических функций организма в результате истощения его внутренних ресурсов (Анисимов В. Н., 2003). В литературе приводится довольно большой перечень генов, который увязывается со старением человека (табл. 6).

Таблица 6

**Экспериментально установленные и подтвержденные гены старения человека** (Баранов В. С., Баранова Е. В., 2007)

Символ гена	Название гена / функции
FOXO 1–4	Рецептор инсулина и инсулинового ростового фактора IGF-1
KLOT HO	Обмен инсулина, IGF-1, витамина D
PROP-1	Модуляция уровня гормонов гипофиза
HGF	Гормон роста человека
CLOC K	Синтез кофермента Q-убиквитина
CAT	Каталаза (обезвреживание перекисных соединений)
P66She	Нейтрализация свободных радикалов
MTP	Микросомальный белок-переносчик
CETP	Белок – транспортер холестерина
TOR	Рост и питание клеток
PPARA	Регулятор обмена жирных кислот и типа гликолиза
SIRT-1	Предполагаемый главный регулятор процесса старения

Нет сомнений в том, что перечисленные гены имеют отношение к старению и смерти, однако правильно ли называть их генами старения? Очевидно, помимо них в этом плане должен учитываться еще целый ряд факторов.

По вопросу изучения механизмов старения к настоящему времени существует целый ряд гипотез, и у каждой из них имеются свои горячие приверженцы. В числе «теорий» старения следует упомянуть **«теорию оксидативного стресса и свободных радикалов»** (Эмануэль Н. М., 1954), **«теорию нейрогуморальной дезрегуляции»** (Дильман В. М., 1957), **«клеточную теорию старения»** (Хайфлик Л., Мурхед М., 1961), **«теломеразную теорию старения»** (Оловников А. М., 1971), **«митохондриальную теорию старения»** (Линнаме К., 1989), **«гипотезы нарушения спектра и функций белков, процессов гликозилирования и окисления липидов»**.

*1.8.1. Роль окислительного стресса в старении*

Ранее уже обсуждалась роль свободнорадикального окисления в модификации липопротеинов. Оказывается, что те же процессы имеют самое непосредственное отношение и к вопросам старения.

Свободнорадикальная теория старения была выдвинута практически одновременно в 1956 г. D. Harman (Harman D., 1994) и в 1958 г. Н. М. Эмануэлем (Эмануэль Н. М., 1975; Emanuel N. M., 1985).

Согласно данной теории молекулы супероксида ( $O_2^-$ ),  $H_2O_2$ , гидроксильного радикала (НО) и, возможно, синглетного кислорода ( $O_2$ ), продуцируемые главным образом в митохондриях клеток, повреждают клеточные макромолекулы (ДНК, белки, липиды) (Cutler R., 1991; Harman D., 1994; Barja G., 2002). Активные формы кислорода вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков и участвуют в регуляции внутриклеточного уровня кальция и т. д. (Гусев В. А., Панченко Л. Ф., 1997; Papa S., Skulachev V. P., 1997; Кольтовер В. К., 1998; Skulachev V. P., 1999; 2001; Barja G., 2002). Подсчитано, что за 70 лет жизни человека организм производит около 1 т радикалов кислорода. Утверждается, что из каждого миллиона образующихся супероксидных радикалов от ферментной защиты ускользает не более четырех. Таким образом, большинство радикалов нейтрализуется, не успевая повредить те или иные компоненты клетки, видовая же продолжительность жизни прямо коррелирует с активностью супероксиддисмутазы (СОД), содержанием  $\beta$ -каротина,  $\alpha$ -токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови (Cutler R., 1991).

Установлена прямая, положительная корреляция между продолжительностью жизни млекопитающих и резистентностью их клеток к окислительному стрессу, вызываемому различными агентами (Karahi P. [et al.], 1999). Существует высокая корреляция между активностью основного обмена, активностью СОД и максимальной продолжительностью жизни у животных 14 видов, включая человека. При повышении температуры усиливается образование 8-оксигуанина в ДНК, что свидетельствует об усилении окислительного стресса за счет повышения уровня активных форм кислорода (Bruskov V. I. [et al.], 2002). С возрастом отмечается существенное накопление продуктов окислительного повреждения белков свободными радикалами, генерируемыми нейтрофилами (Pleshakova O. V. [et al.], 1998; Плешакова О. В. и др., 2000). У крыс ОХYS с ускоренным старением выявлены дисфункция митохондрий и нарушения поведения, свойственные нейродегенеративным заболеваниям (Колосова И. Г. [и др.], 2001).

С возрастом у людей происходит снижение общей антиоксидантной и антирадикальной активности крови (Anisimov V. N. [et al.], 2001). У лиц старческого возраста (83–85 лет) и долгожителей (90–105 лет) выявлено повышение уровня продуктов ПОЛ в ЛПНП и снижение устойчивости ЛПНП к окислению по сравнению со здоровыми людьми в возрасте 36–59 лет (Шабалин А. В. [и др.], 2002).

### 1.8.2. Митохондриально-мутационная теория старения

В основе данной теории лежат два предположения (Linname A. W. [et al.], 1989).

*Во-первых*, предполагается, что делеции и точковые мутации митохондриальных ДНК (мтДНК) накапливаются с возрастом и могут достигать значительной частоты. Однако поскольку каждая клетка содержит несколько митохондриальных геномов, требуется создание достаточно высокой концентрации фенотипически значимых мутантов, способных преодолеть фенотипический порог (Khrapko K. [et al.], 2003; Kraysberg Y. [et al.], 2003).

*Во-вторых*, предполагается, что мутации мтДНК распределяются таким образом, что каждая клетка содержит одну мутацию или главным образом один тип мутаций. При этом повреждения мтДНК приводят к нарушению дыхания митохондрий, что увеличивает образование активных форм кислорода (АФК) и способствует возникновению новых повреждений мтДНК (de Grey A. D. N. J., 2002; Kraysberg Y. [et al.], 2003). Сторонники митохондриальной теории старения считают, что в основе старения лежит прогрессирующая утрата функций митохондрий в различных тканях организма (Gershon D., 1999; Salvoli S. [et al.], 2001).

Подтверждением вероятности митохондриальной теории служат наблюдения, в которых установлено, что клетки молодых крыс быстро стареют и подвергаются дегенерации, когда в них с помощью микроинъекции вводят митохондрии из фибробластов старых крыс. При этом установлена обратная корреляция между продукцией перекиси водорода митохондриями и максимальной продолжительностью жизни вида. Представляет интерес наблюдение, в котором установлено, что частоты полиморфизмов мтДНК в популяциях пожилых людей в Италии, Ирландии и Японии существенно различаются (Ross O. A., [et al.], 2001).

### 1.8.3. Метилирование ДНК и старение

Старение и старческие изменения непосредственным образом связаны с регуляцией экспрессии генов. Факторы же, не вызывающие непосредственных изменений в генетическом коде, но влияющие на экспрессию гена, могут играть существенную роль в старении. Одним из таких факторов является метилирование ДНК (Catania J., Fairweather D. S., 1991; Richardson B., 2003). Метилированные остатки цитозина в ДНК выполняют различные функции. Деметилирование динуклеотидов у позвоночных связано с изменением уровня транскрипции (Mauss-Hoopes L. L., 1989). При изучении возрастного деметилирования ДНК была обнаружена разница в степени деметилирования в тканях крыс — в ткани мозга оно преобла-

дало над тканью печени (Vanyushin B. F. [et al.], 1973). В дальнейшем было обнаружено возрастное снижение 5-метилцитозина (5 мЦ) в легких и культурах фибробластов кожи, для последних была показана связь деметилирования со снижением возможности к росту в культуре (Wilson M., Jones P. A., 1983). Было высказано предположение о том, что возрастное деметилирование предрасполагает клетки к опухолевой трансформации. Установлено, что метилирование с возрастом увеличивается линейно, хотя степень его нарастания может варьировать. Метилирование таких генов репарации ДНК, как hMLH1, MGMT и GSTP1, приводя к их инактивации, может способствовать возрастному накоплению мутаций и, возможно, к ускоренному старению и увеличению риска развития рака.

#### 1.8.4. Гликозилирование белков и ДНК

Добавления сахаров к нуклеиновым кислотам и белкам может способствовать их модификации с последующей структурной и функциональной перестройкой молекул. В частности, глюкоза способна ковалентно, без участия ферментов, модифицировать белки в условиях *in vivo* (реакция Мейяра) (Кудинов Ю. Г., 1994). Процесс неферментативного гликозилирования включает несколько этапов, с образованием в конечном счете продуктов глубокого гликозилирования (AGE — Advanced Glycosylation Endproducts). Конечные продукты реакции Мейяра труднорастворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, весьма активны химически и способны образовывать внутримолекулярные сшивки (например, в коллагене), ковалентно связывать белки (например, ЛПНП, IgG), а также некоторые другие вещества, имеющие свободные аминогруппы (ДНК, некоторые липиды), химически инактивировать окись азота (NO) (Кудинов Ю. Г., 1994).

Группа мембранных белков, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов, выполняет функцию рецепторов для глубокогликозилированных молекул — AGE-рецепторы. В наибольшем количестве данные рецепторы обнаружены на фибробластах, Т-лимфоцитах, в почках (мезангиальные клетки), в стенке сосудов (эндотелий и гладкомышечные клетки), в мозге, а также в печени и селезенке, т. е. в тканях, богатых макрофагами. В макрофагах происходит активация эндоцитоза с интенсивным разрушением продуктов реакции Мейяра, одновременно осуществляется синтез таких регуляторных молекул, как IGF-1 и PDGF (тромбоцитарный фактор роста), являющихся стимуляторами деления фибробластов, гладкомышечных и мезангиальных клеток (Vlassara H. [et al.], 1994).

Такие моносахара, как D-глюкоза или D-галактоза, запускают цепь химических событий, в результате которых образуются мета-



болиты, способные создавать ковалентные связи внутри белковых молекул и связывать различные белки между собой. У пожилых и больных диабетом, по сравнению со здоровыми людьми, отмечено увеличение количества таких связей в коллагене, содержащем большое количество глюкозы (Kohn R. R. [et al.], 1984). Увеличение количества ковалентных связей в коллагене снижает его эластичность и может быть причиной утолщения базальной мембраны в мезангиальном матриксе почек, с формированием почечной недостаточности при диабете, а также причиной возрастного снижения функции почек.

Гипергликемия способствует образованию не только конечных продуктов гликозилирования, но и активных форм кислорода (Кудинов Ю. Г., 1994; Facchini F. S. [et al.], 2000). Это может быть одной из причин накопления делеций в митохондриальной ДНК и других мутаций в клетках мышечной оболочки сосудов. В конечном счете при нелеченом диабете с высоким уровнем глюкозы наблюдаются многие признаки ускоренного старения, такие как нарушенное заживление ран, катаракта, повреждения атеросклерозом крупных сосудов, формирование микроангиопатий, повышенный риск развития рака (Dilman V. M., 1994). Высокий уровень маркера AGE пентозидина при диабете обратно пропорционален видовой максимальной продолжительности жизни, в связи с чем рассматривается как адекватный маркер старения (Ulrich P., Cerami A., 2001).

Снижение калорийности пищи относится к числу эффективных способов предупреждения старения. Возможным механизмом влияния такой диеты является снижение концентрации глюкозы в крови и уменьшение неэнзиматического присоединения глюкозы к долгоживущим белкам, например к гемоглобину (Masoro E. J., 2000; Ulrich P., Cerami A., 2001), а также снижение интенсивности перекисного окисления липидов. Нуклеотиды и ДНК также подвергаются неэнзиматическому гликозилированию, что приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации ошибок рекомбинации. Это также вызывает повышенную ломкость хромосом. Длительное введение мышам и крысам антидиабетических бигуанидов приводило к замедлению старения репродуктивной системы, увеличению продолжительности жизни животных (Dilman V. M., Anisimov V. N., 1980).

### *1.8.5. Возраст и частота мутаций*

Среди современных теорий старения одной из доминирующих является теория соматических мутаций ДНК. Согласно ей, старение является результатом взаимодействия различных эндогенных и экзогенных повреждающих агентов с генетическим материалом

клетки и постепенным накоплением случайных мутаций в геноме соматических клеток (Morley A. A., 1995; Vijg J., 2000; Розенфельд С. В., 2001). Повреждения ядерной и митохондриальной ДНК соматических клеток, такие как точечные мутации, делеции и транслокации, приводят к активации или инактивации специфических генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и контроль роста.

Весьма важен вывод о неодинаковой динамике накопления соматических мутаций в различных органах и тканях. На трансгенных мышцах установлено, что увеличение частоты соматических мутаций в печени происходит равномерно с рождения до глубокой старости, тогда как в головном мозге она нарастает только от рождения до 4–6 мес. жизни, а затем не изменяется. Перестройки генома сначала накапливаются в печени постепенно, до 27-месячного возраста, после чего их число резко увеличивается. В головном мозге геномные перестройки встречаются значительно реже, и с возрастом их частота не увеличивается (Dolle M. E. T., 2000).

Таким образом, частота мутаций увеличивается с возрастом во многих тканях, однако степень этого увеличения существенно варьирует (Ono T. [et al.], 2002). Наибольшая частота мутаций отмечена в клетках тонкой кишки и мочевого пузыря старых мышей. Следует отметить, что степень возрастного увеличения частоты спонтанных мутаций не коррелирует с пролиферативной активностью тканей. Например, в быстропролиферирующих клетках кожи и яичек количество мутаций относительно мало, тогда как в сердце и печени, состоящих из непролиферирующих или малопролиферирующих клеток, скорость их накопления довольно значительна.

### *1.8.6. Возраст и репарация ДНК*

Возрастное накопление повреждений ДНК может быть обусловлено снижением эффективности систем ее репарации. Имеются работы, в которых установлена положительная корреляция между продолжительностью жизни вида и скоростью репарации ДНК, поврежденной ультрафиолетовым светом или ионизирующей радиацией (Burkle A., 2002).

Высказываются предположения (Medvedev Z. A., 1972), что множественность копий генов может быть важным фактором долголетия, поскольку повреждения уникальных генов более вероятно будут способствовать их суммации и преждевременному старению. Однако R. Cutler (1991) не обнаружил четкой связи между числом повторов генов и долголетием или между избыточностью рибосомальных генов и скоростью старения.

Большинство повреждений ДНК репарируется, но не все. Так, у крыс происходит 105 окислительных повреждений ДНК в день

в расчете на клетку. Когда скорость репарации не достигает скорости индукции повреждений, происходит увеличение спонтанных повреждений ДНК с возрастом (Vijg J., 2000). В то же время в работах, выполненных преимущественно на культуре клеток, показано, что эффективность репаративных систем ДНК с возрастом не снижается (Likhachev A. J., 1990). Однако нельзя исключить, что при старении репарационные системы ДНК становятся более подвержены ошибкам, приводящим к усилению индукции мутаций (Anisimov V. N. [et al.], 1993; Vijg J., 2000).

### 1.8.7. Изменения структуры и функции генов при старении

При старении может изменяться не только структура генов, но и направление их функционирования. С возрастом в соматических клетках накапливаются не только мутации, но и хромосомные перестройки (Vijg J., 2000; Vijg J., Dolle M. E. T., 2002). Полагают, что изменения хроматина могут играть главную роль в связанных с возрастом изменениях регуляции экспрессии генов (Medvedev Z. A., 1984).

При обсуждении вопросов старения следует уяснить, ограничен ли потенциал роста клеток многоклеточного организма. 100 лет тому назад А. Каррель (Carrel A., 1912) опубликовал данные, полученные в результате культивирования *in vitro* фибробластов сердца куриных эмбрионов в течение 34 лет. При этом клетки прошли тысячи делений без изменений их морфологического строения или скорости роста. Можно ли в таком случае сделать вывод, что потенциал роста клеток является безграничным? Многие исследователи возражали против подобных предположений, результат же расценивался как артефакт. Указывалось, что имели место технические погрешности, связанные с тем, что в процессе культивирования при каждом пересеве вносились свежие клетки (Хохлов А. Н., 1988). В то же время онкологам хорошо известны многочисленные штаммы перевиваемых *in vivo* и *in vitro* опухолевых штаммов и линий, которые поддерживаются в течение многих, иногда десятков лет. Таким образом, с начала XX в. господствовало мнение, что клетки многоклеточных организмов иммортальны, т. е. способны к бесконечно долгой пролиферации.

Наряду с этими опытами появились наблюдения, при которых в клеточных культурах все же не удавалось длительно поддерживать клетки, полученные из нормальных, не опухолевых тканей. В 1961 г. L. Hayflick и P. S. Moorhead опубликовали данные о том, что при самом тщательном соблюдении всех мер предосторожности при пересевах клетки фибробласты эмбриона человека способны делиться только ограниченное число раз ( $50 \pm 10$ ). При этом клет-

ки переживали *in vitro* ряд вполне морфологически различных стадий (фаз), после чего их способность к пролиферации исчерпывается, и в таком неделящемся состоянии клетки способны находиться длительное время (Matsumura T. [et al.], 1979). После появления работ Хейфлика все клеточные культуры можно было разделить на две группы: с ограниченным пролиферативным потенциалом (смертные, смертные) и иммортали (бессмертные).

Последняя фаза жизни клеток в культуре была уподоблена клеточному старению, а сам феномен получил по имени автора название «предела Хейфлика». Установлено также, что с увеличением возраста донора число делений, которые были способны совершить клетки организма, существенно уменьшалось. Это послужило поводом к предположению о существовании гипотетического счетчика делений, ограничивающего общее их число (Hayflick L., 1998). В связи с этим В. М. Дильман в своих популярных изданиях эволюционной гипотезы старения использует термин, который скорее похож на метафору — «большие биологические часы» (Дильман В. М., 1972; 1986).

В отличие от половых и стволовых клеток большинство типов соматических клеток имеет ограниченный пролиферативный потенциал *in vitro*. Наряду с фибробластами этот феномен показан для глиальных клеток, кератиноцитов, гладких мышц сосудистой стенки, клеток хрусталика, эндотелиальных клеток и лимфоцитов. После ограниченного числа клеточных делений нормальные соматические клетки человека переходят в нерепликативное состояние, называемое клеточным старением (*senescence*) или стадией смертности 1 (M1) (Hayflick L., 1998; Wei W., Sedivy J. M., 1999). Маркером клеточного старения в таких клетках считается активированная  $\beta$ -галактозидаза, которая не обнаруживается в покоящихся или терминально дифференцированных клетках (Dimri G. P., Lee X., Basile C. [et al.], 1995; Yegorov Y. E., Akimov S. S., Hass R. [et al.], 1998).

Стадия увеличенной продолжительности жизни сменяется стадией уменьшения репликативной способности клеток (стадия смертности 2 (M2)). При этом небольшая фракция клеток, находящихся в фазе M2, может подвергаться иммортализации (Wei W., Sedivy J. M., 1999).

В целом *in vitro* имеет место отрицательная зависимость между возрастом донора и репликативной продолжительностью жизни (Hayflick L., 1998). Эта зависимость установлена для клеток нескольких типов: гепатоциты, кератиноциты, гладкомышечные клетки артерий. Вместе с тем у здоровых доноров корреляции между клеточным старением фибробластов человека в культуре и возрастом доноров обнаружить не удается (Cristofalo V. J., Allen R. G., Ptgno-lo R. J. [et al.], 1998). Клеточные культуры, полученные от доноров,

страдающих такими заболеваниями, как сахарный диабет, синдромы Вернера (прогерия взрослых) и Дауна, также характеризуются уменьшенным пролиферативным потенциалом (Hayflick L., 1998).

Пролиферативный потенциал некоторых эпителиальных тканей (кожа, хрусталик, пигментный эпителий сетчатки, кора надпочечников), а также неэпителиальных тканей (клетки гладкой мускулатуры, остеобласты и хондроциты) существенно уменьшается с возрастом (Hornsby P. J., 2002).

Опыты Хейфлика показали, что в ряде клеток существует некий счетчик, ограничивающий общее количество делений, отпущенных данной клетке. Гипотеза возможного механизма работы такого счетчика была предложена А. М. Оловниковым в 1971, 2003 гг. Основой функционирования «молекулярных часов» могут быть изменения ДНК, сопряженные с процессом ее репликации. Автор сформулировал принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Суть принципа заключается в том, что в клетках (как в делящихся, так и в постмитотических) механизм отсчета времени состоит в укорочении специализированной ДНК (хрономеры) в каждом цикле биологического ритма (Т-ритма). Гормональный сигнал Т-ритма запускает механизм укорочения хрономеры, в которой содержатся гены, контролирующие экспрессию хромосомных генов. Поэтому при утрате хрономерных генов в процессе укорочения хрономеры изменяется экспрессия хромосомных генов. Постепенное укорочение ДНК ограничивает пролиферативный потенциал клеток и может служить основой «счетчика» клеточных делений в опытах Хейфлика. Роль Т-ритма может играть циркадианный ритм, отсчитывающий число прожитых дней (для короткоживущих организмов), и инфрадианный (лунный) ритм — для долгоживущих (с целью экономии длины хрономеры).

В настоящее время роль «молекулярных часов» отводится теломерам линейных хромосом эукариотических клеток. В 2009 г. за работы в области исследования механизмов старения клеток и защиты хромосом от деградации при помощи теломер и фермента теломеразы Элизабет Блэкберн (Elizabeth H. Blackburn), Джек Шостак (Jack W. Szostak) и Кэрол Грейдер (Carol W. Greider) награждены Нобелевской премией. Авторами установлено, что концы линейных хромосом с 3'-конца ДНК заканчиваются повторяющимися последовательностями нуклеотидов, получившими название теломер, которые синтезируются специальным рибонуклеиновым ферментом теломеразой. Теломераза — сложный рибонуклеопротеид, достраивающий в клетках эукариот теломерные концы хромосом, укорачивающиеся из-за недорепликации ДНК. Кóровый фермент состоит из белковой каталитической субъединицы (теломеразная обратная транскриптаза, *tert* — telomerase reverse transcriptase) и теломеразной

РНК (tr – telomerase rнA), небольшой определенный участок которой служит матрицей для синтеза теломерных повторов. Активность теломеразы не проявляется в соматических клетках и тканях человека, за редким исключением. Активация теломеразы в раковых клетках достоверно показана в 80–90 % случаев (Скворцов Д. А. [и др.], 2009).

Соматические клетки эукариотов, имеющие линейные хромосомы, лишены теломеразной активности. Их теломеры укорачиваются как в процессе онтогенеза и старения *in vivo*, так и при культивировании *in vitro*. Половые клетки и клетки иммортализованных линий, а также опухолей имеют высокоактивную теломеразу, которая достраивает 3'-конец ДНК, на котором реплицируется комплементарная цепь при делении. Структура теломер всех позвоночных оканчивается одинаковой последовательностью (TTAGGG)<sub>n</sub>, повторенной в теломерах сотни и тысячи раз (Blackburn E. H., 1991). Основными предназначениями теломерного повтора являются защита хромосом от деградации и предотвращение их слияния друг с другом (Zakian V. A., 1989; Counter C. M. [et al.], 1992).

Теломеры укорачиваются с каждым циклом удвоения генома. При каждом клеточном делении минимальная скорость укорочения теломер в человеческих клетках составляет 30–50 пар оснований на каждое деление. Прогрессивное укорочение теломер приводит в конечном счете к урезанию теломер до критической длины или вызывает изменения в структуре теломер. Предполагают, что укорочение хромосом до определенного размера индуцирует процессы клеточного старения, а длина теломер в таком случае может служить мерой пролиферативного потенциала клеток (Allsopp R. C. [et al.], 1992). Следует подчеркнуть, что *in vivo* стволовые клетки не имеют репликативного лимита (Potten M., Loeffler M., 1990).

При сравнительном изучении клеточного старения *in vitro* и *in vivo* Rubin H. (1997) пришел к выводу, что нет оснований полагать, что лимит Хейфлика имеет место в самообновляющихся тканях *in vivo* и играет какую-либо роль в старении организма.

Hornsby P. J. (2002) также считает, что клеточное старение является феноменом, имеющим место только в культуре клеток, и не может рассматриваться как адекватная модель старения *in vivo*. Автор пришел к следующим выводам. Во-первых, укорочение длины теломер, которым опосредуется клеточное (репликативное) старение, наблюдается во многих тканях человека при старении. Во-вторых, неясно, приводит ли укорочение теломер именно к клеточному старению или некоторым другим ситуациям, в которых может оказаться клетка, например кризису. В-третьих, имеются существенные различия в биологии теломер мыши и долгоживущих видов (например, человека), в связи с этим клетки грызунов не являются адекватной моделью клеточного старения человека.

Михельсон В. М. (Mikhelson V. M., 2001), критически рассмотрев имеющиеся данные о роли укорочения теломер в старении, приходит к выводу, что наблюдаемые противоречия обусловлены репликативным мозаицизмом клеток. Он полагает, что истощение пролиферативного потенциала клеток в некоторых участках тканей может быть достаточно для возникновения ассоциированных со старением заболеваний. Комбинация различных нарушений, постепенно нарастающих с возрастом, и представляет собой старение.

Таким образом, имеются доказательства того, что клетки в культуре могут переходить в состояние клеточного старения под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как окислительный стресс, ионизирующая радиация или эктопическая секреция некоторых сигнальных молекул и циклинзависимых ингибиторов киназы (Marcotte R., Wang E., 2002). В таком случае клеточное старение можно представить как процесс, который побуждает клетку к переходу в это «старое» состояние вне зависимости от того, вовлечено в этот процесс укорочение теломер или нет (Hornsby P. J., 2002).

Пытаясь обобщить литературные данные, объясняющие причины старения, можно констатировать, что общепринятой версии по данному вопросу нет. Имеются сторонники точки зрения, согласно которой старение есть результат функционирования «молекулярных часов», сопряженных с процессом укорочения теломер. Другая группа авторов считает, что клеточное старение возможно при участии различных факторов окружающей среды. Откровенно говоря, не совсем понятно, почему эти версии должны противопоставляться друг другу? Более логичным представляется объяснение, учитывающее роль обоих факторов. Вероятно, теломеразная активность определяет потенциально возможные сроки старения различных тканей, в том числе и общую, теоретически возможную, продолжительность жизни. Однако в реальной жизни на человека действует огромное количество факторов внешней среды, которые, разумеется, вносят существенные изменения в эту изначально заложенную программу старения. Нет сомнений в том, что в жизни отдельных людей и животных случайные факторы внешней среды могут играть основную и даже роковую роль, определяющую преждевременную смерть. В то же время средняя продолжительность жизни популяции в первую очередь, очевидно, определяется теломеразной активностью. Подтверждением этому может служить тот факт, что у каждого вида животных, растений, в том числе и у человека, имеется своя, средняя популяционная продолжительность жизни. Сочетание же генетически обусловленных и внешних факторов в конечном счете определяет индивидуальную продолжительность жизни всех живых организмов.

Известно, что все процессы в живых организмах протекают циклически с разными периодами. Такие периодические процессы в живых системах названы биологическими ритмами (Ашофф Ю., 1984; Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., 2000). Ритмы различаются по частоте и продолжительности:

- **высокой частоты** (< 0,5 ч);
- **средней частоты** (0,5 ч – 1 нед.): ультрадианные (30 мин – 20 ч), циркадианные (20–28 ч), инфрадианные (более 28 ч), циркасептанные (около 0,5 нед.), циркасептанные (около 1 нед.);
- **низкой частоты**: циркавигинтанные (1 цикл в 3–4 нед.), цирканнуальные (1 цикл в год), многолетние (цикл в несколько лет);
- **сверхмедленные** (циклы в десятки и сотни лет), характерны для эпидемий и других медленнопротекающих процессов.

К числу основных биологических ритмов, важных для человека, относятся ритмы средней и низкой частоты. Считается, что основным синхронизирующим сигналом циркадианного ритма является свет. В этой связи высказываются предположения, что в качестве «хронометра жизни» может выступать эпифиз (Анисимов В. Н., 2008). Смена дня и ночи, происходящая с постоянным периодом, обеспечивает постоянство периода циркадианного ритма. Однако известно, что и в условиях отсутствия света циркадианные ритмы в живых организмах сохраняются. Если в отсутствие света эндогенные биологические часы продолжают функционировать как автономный механизм, возникает вопрос: от чего они все же зависят? Всем клиницистам хорошо известен факт сезонности обострений различных заболеваний. Очень многие заболевания обостряются весной и осенью, летом же для них спонтанно наступает фаза ремиссии. Поскольку обострения и ремиссии у многих людей в популяции могут возникать в определенные временные отрезки, есть основание утверждать, что главный «часовой механизм» располагается за пределами организма человека и животных. В этой связи представляется уместным предположение, что роль внешнего регулятора, синхронизирующего молекулярно-генетические процессы, протекающие в каждой клетке организма, может играть Солнце – самое крупное космическое тело, вокруг которого вращается Земля. По гипотезе С. Аррениуса, космическое воздействие на земные явления сказывается через колебания электрического и магнитного полей Земли (геомагнитный индекс). Ряд ученых, однако, считают эти колебания недостаточными для восприятия организмом. В то же время многолетняя периодичность явлений четко связана с метеорологическими и гелиогеофизическими явлениями (в том числе флуктуациями магнитного поля), которые обусловлены действием космических факторов, главным образом циклическостью солнечной деятельности (Чижевский А. Л., 1976). Солнечная



активность возрастает, когда ее центры проходят через центральный меридиан обращенной к Земле полусферы. Известны 5–6-, 11–12-летние и вековые циклы солнечной активности, но конкретный механизм биологического действия космических факторов не выяснен.

Наиболее наглядным доказательством справедливости подобного предположения является факт ухудшения самочувствия многих больных в период вспышек на Солнце. Колебания геомагнитного индекса, а вместе с ним молекулярно-генетических процессов, протекающих в каждой клетке живых организмов, будут зависеть от того, насколько близко или далеко мы находимся от Солнца. Наше же положение меняется в течение суток и зависит от вращения Земли вокруг своей оси. Этим можно объяснить существование циркадианного ритма. Наше положение зависит и от вращения Земли вокруг Солнца. Таким образом, можно объяснить существование цирканнуальных (от лат. *annus* – год) ритмов, связанных с одним оборотом Земли вокруг Солнца, и хорошо известных в медицине сезонных биоритмов (Павлович Н. В. [и др.], 1991). Наконец, наше положение может зависеть и от перемещения в течение короткого времени на большие расстояния. Ярким примером влияния перемещения на большие расстояния является хорошо известный в Вооруженных силах факт обострения различных заболеваний у молодых солдат, призванных на срочную военную службу из отдаленных регионов.

Без преувеличения можно констатировать, что Солнце является универсальным «дирижером» биологических процессов для всех живых организмов на Земле на всех уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом, органном. При этом уместным и логичным представляется вывод, что нервная, эндокринная системы, в том числе супрахиазматические ядра гипоталамуса, шишковидная железа и другие элементы системы нейро-гуморальной регуляции, выступают в роли координаторов, синхронизирующих колебания геомагнитного индекса с функционированием различных органов и систем у человека и животных, и таким образом определяют состояние нашего самочувствия. Высказывается точка зрения, что между названными структурами должна существовать иерархическая связь и зависимость. Роль центрального регулятора, передающего информацию из внешнего мира к соответствующим клеткам, вероятнее всего, принадлежит гипоталамусу, представляющему собой, с одной стороны, нервную ткань, связанную со всеми отделами нервной системы, а с другой – эндокринную железу, выделяющую гормоны, которые регулируют деятельность гипофиза. Последний, в свою очередь, представляет собой железу – регулятор различных отделов эндокринной системы. Эпифиз, как особая эндокринная

железа, оказывает влияние на гипоталамус, в частности изменяет его чувствительность к действию гормонов. И все же главное значение в регуляции внутренней среды принадлежит гипоталамусу. Таким образом, гипоталамус участвует в регуляции практически всех функций в организме. Помимо Солнца сигналами циркадианных ритмов, или синхронизаторами, являются:

- чередование освещенности и темноты;
- колебания температуры;
- колебания атмосферного давления;
- режим кормления (особенно для пойкилотермных животных и низших организмов).

Универсальным среди этих синхронизаторов является цикл «свет – темнота».

Установлено, что чувствительность организмов к различным факторам подвержена циклическим изменениям. В частности, содержание алкоголя в крови людей после приема спиртного утром в 7 раз больше, чем после принятия ночью. В послеполуденное и вечернее время регистрируется наименьший уровень алкоголя в крови. Это объясняется циркадианным ритмом продукции и активности ферментов, обезвреживающих алкоголь. Внутривентрикулярное введение алкоголя с 16 до 20 ч вызывает самую высокую смертность мышей и крыс, т. е. его токсичность возрастает при переходе к темному времени суток, когда наступает активный период цикла грызунов. Такое действие в ночное время оказывают и другие токсические вещества (Павлович Н. В. [и др.], 1991).

По данным разных авторов, у человека происходят такие сезонные вариации биохимических и физиологических функций, как увеличение в зимний период содержания белка в сыворотке крови; возрастание у детей с февраля по июль усвоения фосфора и кальция и непрерывное снижение его с августа по январь независимо от количества этих веществ в продуктах питания; повышение холестерина в зимне-весенний период в крови здоровых людей; снижение уровня АД в осенне-зимний период; ускоренное заживление ран весной; ускорение роста детей весной и летом и прибавление их массы в середине осени и зимы; возрастание уровня гемоглобина в декабре – январе; увеличение содержания кортикостероидов в моче в холодный период года и снижение их количества летом (Павлович Н. В. [и др.], 1991).

Сезонные колебания присущи всем проявлениям жизнедеятельности. Отмечаются, например, ритмы рождения с максимумом в весенний и минимумом в осенне-зимний периоды и ритмы смертности с обратной сезонной направленностью. Последние связывают с повышением чувствительности к инфекциям в холодный период года. Среди многолетних циркаритмов лучше других изучены циклы

с трехлетней периодичностью у мальчиков и двухлетней у девочек, проявляющиеся с 10-летнего возраста (Павлович Н. В. [и др.], 1991).

Следует отметить, что максимальная метеозависимость характерна для лиц пожилого возраста, поскольку у них имеются максимальная степень выраженности инволютивных изменений и минимальные приспособительные возможности. Соседние планеты также влияют на нас, однако их роль менее очевидна. Лунные же ритмы, возможно, играют важную роль «часов жизни» для растений с коротким вегетационным периодом и живых организмов с короткой продолжительностью жизни.

### 1.8.8. Апоптоз

Уяснив, что жизнь и смерть живых организмов является результатом взаимодействия генетически детерминированной программы и многочисленных внешних факторов риска, желательно в общих чертах представить, какие события происходят в старости, в период, предшествующий смерти.

Различают **два типа клеточной смерти: апоптоз и некроз**. Выделение этих типов в чистом виде, очевидно, возможно лишь *in vitro*. В реальной же жизни в различных тканях может одновременно протекать и апоптоз, и некроз. Апоптоз (греч. *απόπτωσης* — опадание листьев) — программируемая клеточная смерть, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне. Термин введен в 1972 г. британскими учеными (Kerr J. F. [et al.], 1972).

В биохимическом отношении апоптоз является довольно сложным процессом. В рамках данной монографии мы не ставим цели обсудить все нюансы механизма апоптоза. Выделим лишь некоторые узловые моменты. Инициация апоптоза может происходить посредством внешних (внеклеточных) или внутриклеточных факторов. У млекопитающих апоптоз часто начинается с активации так называемых индуцирующих смерть сигнальных комплексов на плазматической мембране. Эти комплексы образуются при взаимодействии определенных внеклеточных лигандов, например TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*), и Fas-лигандов (CD178) со специальными рецепторами: для TNF- $\alpha$  — это TNF-RI и TNF-RII, а для Fas-лиганда — рецептор Fas/APO-1 (CD95), называемый «рецептором смерти» (Oleinick N. L. [et al.], 2002).

При связывании лигандов активируется каспаза 8, образуя «индуцирующий смерть сигнальный комплекс», содержащий «рецептор смерти», адаптеры TRADD (TNFR1 associated protein with death domain) или FADD (fas-associated protein with death domain) и профермент каспазы 8 (Salvesen G. S., Dixit V. M., 1999). Активированная каспаза 8 высвобождается в цитоплазму и там инициирует про-

теазный каскад, активирующий эффекторные каспазы, в частности, каспазу 3 (Hirata H. [et al.], 1998), которая служит точкой пересечения рецепторного и митохондриального путей активации каспаз (Earnshaw W. C. [et al.], 1999).

Важную роль в апоптозе играют такие вторичные мессенджеры, как  $\text{Ca}^{2+}$ , АФК и NO (Kamata H., Hirata H., 1999). Апоптоз сопровождается продукцией АФК (Fleury C. [et al.], 2002). Поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями — важное и необходимое событие как для апоптоза, так и для некроза (Kruman I. I., Mattson M. P., 1999). Повышение  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к активации ряда АФК-образующих ферментов, включая стимуляцию образования АФК в дыхательной цепи митохондрий (Гордеева А. В., Звягильская Р. А., Лабас Ю. А., 2003).  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимое образование АФК в дыхательной цепи ответственно за высокую проницаемость внутренней митохондриальной мембраны, индуцируемой неорганическим фосфатом, разобщителями или прооксидантами (третбутил гидропероксидом и диамидом) (Vercesi A. E. [et al.], 1997). Связывание  $\text{Ca}^{2+}$  с субмитохондриальными частицами вызывает такую перестройку липидного матрикса, которая приводит к дезорганизации компонентов дыхательной цепи, благоприсутству продукции АФК и последующему окислению белков и липидов. АФК, атакуя тиоловые группы мембранных белков, вызывают образование дисульфидных мостиков, что, в свою очередь, вызывает открывание мембранной поры (Vercesi A. E. [et al.], 1997).

Открывая митохондриальную пору, АФК и  $\text{Ca}^{2+}$  вызывают набухание митохондрий, повреждение их наружной мембраны и выход из межмембранного пространства в цитоплазму цитохрома С апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) (Susin S. A., 2000). Цитохром С формирует комплекс с цитозольными белками Araf 1 (apoptotic protease activating factor 1), Smac/DIABLO и прокаспазой 9, приводя к образованию активной каспазы 9. Она, в свою очередь, активирует прокаспазы 3 и 7. Процессы активации каспаз блокируются ингибиторами белков апоптоза (IAP), а те, в свою очередь, ингибируются Smac/DIABLO. Каспаза 12 может активировать каспазу 9 без участия цитохрома С (Morishima N. [et al.], 2002). Прокаспазы 3 и 7 активируются также каспазой 8, которая, в свою очередь, активируется так называемыми «индуцирующими смерть сигнальными комплексами» в плазмалемме. Они состоят из рецептора смерти и специфичного для него адаптера, взаимодействующего с прокаспазой 8. Белок FLIP (FLICE inhibitory protein) связывается с «индуцирующими смерть сигнальными комплексами», блокируя активацию каспазы 8 и передачу проапоптотического сигнала от «рецепторов смерти» семейства TNFR (Фильченков А. А., 2003). Каспаза 8 вызывает выход из лизосом активного катепсина В, который затем частично расщепляет цитозольный белок Bid,

или сама расщепляет его, после чего он, превращаясь в активный белок tBid, активирует путем частичного расщепления другой проапоптозный белок — Вах. Тот, взаимодействуя с митохондриальным белком порином, образует во внешней мембране канал, по которому выходят цитохром С и AIF (Skulachev V. P., 2000). AIF, проникая в ядро, вызывает деградацию ДНК. Bcl-2 препятствует выходу цитохрома С из митохондрий, а Вах способствует, образуя специальный канал путем взаимодействия с порином. Следует отметить, что в семействе Bcl-2-белков Bcl-2, Bcl-XL, Ced-9, Bcl-w, и Mcl-1 белки ингибируют апоптоз, а Bcl-2 гомологи (BH) 1–3, Вах-подобный белок, Bак, Bок, и состоящие только из BH3 региона, Bad-подобный белок, Bid, Bik, Bim, и Birk выполняют проапоптозную функцию.

Белок p53 активирует PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis), который затем связывает Bcl-2 и тем самым стимулирует выход цитохрома С из митохондрий (Nakano K., Vousden K. H., 2001). NO блокирует апоптоз посредством избирательного нитрозилирования эффекторных каспаз. В процессе высвобождения апоптозных белков митохондрии разрушаются (Kamata H., Hirata H., 1999).

Цитоплазматические мембраны сморщиваются (blebbing), уменьшается объем клетки. Разрывы нитей ядерной ДНК в межнуклеосомальных участках сопровождаются конденсацией хроматина по периферии с последующим распадом ядра на части. Клетки отделяются от внеклеточного матрикса, сжимаются, а затем фрагментируются на везикулы с внутриклеточным содержимым — апоптотические тельца. Апоптотические тельца захватываются и поглощаются путем фагоцитоза соседними клетками или макрофагами, как в случае некроза. Вероятно, меткой, по которой макрофаги узнают погибшие клетки, является фосфатидилсерин. Гликопротеин MFGE8 (milk fat globule EGF factor 8), выделяемый макрофагами, связывается с фосфатидилсерином, переместившимся из внутреннего монослоя цитоплазматической мембраны на поверхность клеток, впадших в апоптоз (Hanayama R. [et al.], 2002). Эти изменения наблюдаются во всех тканях у всех изученных видов (Strasser A. [et al.], 2002). Выброса клеточного содержимого не происходит, воспаления не возникает. Если некроз характерен для группы клеток, то апоптоз — для одной (Mills J. C. [et al.], 1999). Апоптоз играет важную роль в поддержании гомеостаза. Ежедневно у здорового человека возникает от 50 до 70 млрд новых клеток и такое же количество гибнет в основном за счет апоптоза. За год обновляется столько клеток, что их общий вес равен весу тела.

Общебиологическое значение апоптоза в клеточных популяциях кратко можно сформулировать следующим образом (Ярилин А. А., 2003):

— поддержание численности клеток в популяции на заданном уровне;

— определение этого уровня и его изменение под влиянием внешних (по отношению к клетке) сигналов вплоть до полной элиминации данного типа клеток;

— удаление генетически дефектных клеток.

Главное отличие некроза от апоптоза состоит в том, что некроз — это смерть группы клеток, прежде всего вследствие их повреждения внешними по отношению к клеткам повреждающими агентами (рентгеновское излучение, гипо- или гиперосмия, крайние значения рН, гипо- или гипертермия, механические, химические воздействия, действие агентов, повреждающих мембрану, формирование пор в мембране с участием факторов комплемента и др.) (Проскураков С. Я., Габай В. Л., Конопляников А. Г., 2002). При некрозе вода по градиенту концентрации поступает внутрь клетки, все органеллы начинают набухать, лизосомы переваривают все содержимое клетки, клетка раздувается и лопается, ее содержимое выбрасывается в межклеточное пространство и в дальнейшем поглощается фагоцитами. В результате запускается воспалительный процесс. И некроз, и апоптоз сопровождаются резким снижением уровня АТФ и изменением ультраструктуры митохондрий (Kruman I. I., Mattson M. P., 1999; Тоньшин А. А. [и др.], 2003).

Завершая краткое знакомство с вопросами апоптоза, можно констатировать, что апоптоз в организме выполняет две важные функции (Warner H. R., 1997).

1. При помощи апоптоза устраняются поврежденные стареющие клетки, которые затем могут быть заменены путем клеточной пролиферации.

2. Путем апоптоза происходит элиминация постмитотических клеток, которые не могут быть заменены.

Первый вариант апоптоза имеет место преимущественно у молодых людей с сохранным регенераторным потенциалом. При этом количество вновь возникающих клеток равно количеству погибших. Второй вариант апоптоза имеет место преимущественно у пожилых лиц.

Таким образом, в жизни человека и высокоорганизованных животных можно выделить период, когда все или большая часть клеток различных тканей постоянно обновляются. При этом количество погибших в результате апоптоза клеток равно количеству вновь образованных. Во втором периоде клетки, достигнув «предела Хейфлика» вследствие угасания теломеразной активности, сочетающейся с действием внешних факторов, перестают делиться, но длительное время сохраняют функциональную активность. В связи с тем что во втором периоде погибшие в результате некроза или

**Средний возраст начала угасания функциональной активности различных органов и систем организма (Braverman E., 2005)**

Орган / система / пауза	Маркер старения	Начало угасания активности, лет
Менопауза	Эстрогены, прогестерон	40
Гастропауза	Всасывание пищи	40
Пульмопауза	Эластичность ткани легких, повышение нижнего АД	50
Тимопауза	Размеры железы, состояние иммунной системы	40
Кардиопauses / васкулопауза	Объем выброса крови, показания кровотока	50
Остеопауза	Минеральная плотность кости	30
Нефропауза	Уровень эритропоэтина, клиренс креатинина	40
Сенсорная пауза	Слух, зрение, тактильная чувствительность, обоняние	40
Биопауза	Нейротрансмиттеры:	
	Допаминовая система	30
	Ацетилхолиновая	40
	Гамма-аминомасляная	50
	Серотониновая	60
Шишковидная железа (пинельпауза)	Мелатонин	20
Тиропауза	Кальцитонин, тироксин	50
Адренопауза	Тестостерон, ДНЕА	55
Инсулинопауза	Толерантность к глюкозе	40
Дермапауза	Коллаген, синтез витамина D	35

апоптоза клетки не восстанавливаются, функциональная активность органов и тканей постепенно угасает. При этом скорость инволютивных изменений в разных органах и тканях может быть разной.

В литературе приводятся данные о том, что биологический возраст человека и его отдельных органов отнюдь не тождестве-

нен хронологическому, т. е. абсолютному возрасту. Каждый человек и каждый его орган живет и стареет по-своему (Braverman E., 2005). Это означает, что человек в 50 лет может иметь уровень гормонов, соответствующий 40-летнему, кости — 70-летнему, мыслительные способности — 25-летнему возрасту и т. д. Человек — мозаика органов разного возраста. С помощью различных функциональных тестов выяснено состояние возрастных маркеров различных органов и систем организма. На этом основании разработана принципиальная усредненная таблица возрастных оптимумов различных систем, после которых начинается физиологическое возрастное торможение функции — пауза. По типу менопаузы (40 лет) выделяют кардиопазу (50 лет), гастропазу (40 лет), дермапазу (35 лет), пульмопазу (50 лет) и т. д. Такие физиологические оптимумы и «паузы» существуют и для всех эндокринных желез, главных нейротрансмиттеров мозга (биопауза — дофамин, ацетилхолин, ГАМА, серотонин — 30—60 лет), для оценки работы мозга (электропауза — 45 лет), органов чувств (сенсорная пауза — 40 лет) и даже эффективности ДНК-репарации (генопауза). Некоторые из этих «пауз» выделены довольно искусственно и нуждаются в уточнении с помощью методов прямой оценки генной экспрессии (табл. 7).

### **1.9. Связь возраста и пола с атеросклерозом и дислипидемией**

Ранее отмечалось, что пол и возраст являются важными немодифицируемыми факторами риска атеросклероза. Можно ли после того, как мы ознакомились с вопросами старения, апоптоза и некроза, точнее определить роль данных категорий в формировании дислипидемии?

Для того чтобы ответить на данный вопрос, обратимся к некоторым значимым цифрам и фактам. Ранее отмечалось, что первые липидные пятна появляются уже в раннем детском возрасте — до 1 года. Из предыдущей таблицы следует, что менопауза у женщин начинается в 40 лет. Значимым фактором риска развития и прогрессирования ИБС для женщин является возраст 55 лет и старше (Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2004). Из «Обзора демографической ситуации в мире» ООН за 2003 г. следует, что средняя продолжительность жизни женщин европейского происхождения составляет примерно 82 года, у мужчин — примерно на 6 лет меньше (табл. 8).

Если учесть, что во всем мире  $\frac{1}{3}$  людей ежегодно умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь от атеросклероза, то роль возраста в патогенезе данного заболевания



**Средняя продолжительность жизни в различных странах (лет)**  
 (данные из «Обзора демографической ситуации в мире» ООН за 2003 г.)

Страна	Мужчины	Женщины
Япония	77,9	85,1
Швеция	77,6	82,6
Испания	75,9	82,8
Австралия	76,4	82,0
Канада	76,7	81,9
Швейцария	75,9	82,3
Франция	75,2	82,8
Норвегия	76,0	81,9
Бельгия	75,5	81,9
Италия	75,5	81,9
Австрия	75,4	81,5
Греция	75,7	80,9

образно можно сравнить со спуском под гору. Первые 40 лет жизни прогрессирование атеросклероза можно сравнить с еле заметным спуском по очень пологой наклонной плоскости. С началом угасания функции яичников прогрессирование атеросклероза можно сравнить с быстрым спуском под гору, при наступлении же менопаузы прогрессирование атеросклероза уже можно сравнить со стремительным падением с обрыва. В целом динамика прогрессирования атеросклероза обратно пропорциональна продукции эстрогенов, что наиболее ярко проявляется с наступлением менопаузы. Как отмечалось ранее, время начала полового созревания и менопаузы могут задаваться онтогенетическими часами.

Нами установлено, что гипертоническая болезнь (ГБ) у всех, без исключения, протекает на фоне атеросклероза аорты и ее ветвей (Литовский И. А., Гордиенко А. В. [и др.], 2011). Таким образом, динамика прогрессирования гипертонической болезни в полной мере отражает и динамику прогрессирования атеросклероза.

По данным NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) (American Heart Association, 2002), ГНИЦПМ РФ, частота АГ у женщин с возрастом стремительно растет: у женщин 55–64 лет

она составляет 46,5–53%, а в группе старше 65 лет – 68%. Риск развития осложнений АГ у женщин в менопаузе сопоставим с таковым у мужчин.

Важно подчеркнуть, что у женщин в российской популяции атеросклероз и АГ прогрессирует быстрее, чем в американской. Если в американской популяции частота АГ у мужчин и женщин становится одинаковой в диапазоне 55–64 года, то в российской этот показатель возникает гораздо раньше – в диапазоне 40–49 лет (Кобалава Ж. Д. [и др.], 2006).

Представляет интерес сравнение цифр АД в разном возрасте в зависимости от пола. Установлено, что более высокие цифры АД наблюдаются у девочек с 6 лет до пубертатного периода. С момента же полового созревания до наступления менопаузы отмечаются достоверно более низкие показатели АД у женщин. После наступления менопаузы вышеуказанные различия исчезают (Кобалава Ж. Д. [и др.], 2006).

В исследовании СНЕС выявлены расовые различия, которые пока не имеют объяснений в литературе. Установлено, что более низкие показатели систолического АД (САД) у представительниц белой расы наблюдаются в возрасте < 50 лет, темной расы < 65 лет, после вышеуказанного возраста САД у женщин выше, чем у мужчин. Вне зависимости от возраста диастолическое АД (ДАД) у женщин ниже, чем у мужчин (Кобалава Ж. Д. [и др.], 2006).

Приведенные данные демонстрируют, что выявленные различия могут быть объяснены особенностями влияния на липидный обмен женских половых гормонов. По данным Фремингемского исследования установлено, что с наступлением менопаузы в 50 лет уровень холестерина достигает сравнимых значений у мужчин и женщин. Однако у женщин в дальнейшем наблюдается рост данного показателя (в отличие от мужчин, у которых он остается стабильным). Наступление менопаузы сопровождается повышением уровня ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП. У этой категории женщин чаще наблюдаются гипертриглицеридемия, нарушение толерантности к углеводам, изменение показателей гемостаза с увеличением активности коагуляции. Такие факторы риска ИБС, как сахарный диабет, снижение уровня холестерина ЛПВП, гипертриглицеридемия, у женщин имеют большее значение, чем у мужчин. Важно отметить то обстоятельство, что в репродуктивном периоде риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин в 3 раза меньше, чем у мужчин (Кобалава Ж. Д. [и др.], 2006).

Ранее отмечалось, что *in vivo* ЛПВП обладают мощными защитными антиоксидантными свойствами. Это замедляет прогрессирование атеросклероза. Отмечалось также и то, что существует прямая зависимость между уровнями ЛПВП и эстрогенов. Таким образом,

мы вплотную приблизились к пониманию роли пола и возраста в патогенезе атеросклероза и можем попытаться приблизительно воспроизвести общую цепь событий, связанных с данными категориями. Как отмечалось, формирование липидных пятен и полосок, являющихся основой для будущих атеросклеротических бляшек, происходит вследствие модификации апо-рецепторов и липидов в составе липопротеинов, и в первую очередь, ЛПНП. Перечень вероятных модифицирующих факторов приведен выше. Он достаточно длинный, но в действительности может быть гораздо больше. Фактически любое воспалительное заболевание способно активировать атерогенез. Это может служить объяснением, почему первые липидные пятна и полоски обнаруживают у людей уже в грудном возрасте. Однако в большинстве случаев воспалительные заболевания в молодом возрасте носят преходящий характер. И даже при наличии хронических заболеваний у человека отмечаются фазы обострений и ремиссий. В таком случае обострение воспалительного заболевания инициирует более или менее выраженную волну атерогенеза, в фазе ремиссии дислипидемия перестает регистрироваться. Воспалительные же заболевания с неуклонно прогрессирующим течением, например диффузные заболевания соединительной ткани, ревматоидный полиартрит, системные васкулиты и другие, способствуют и непрерывному прогрессированию атеросклероза. Это может быть причиной того, что события, ассоциированные с атеросклерозом, могут стать основной причиной смерти при подобных заболеваниях (Zeuner O. [et al.], 2010).

Первые 30–40 лет жизни, несмотря на наличие многочисленных, но преходящих по продолжительности действия факторов риска, атеросклероз прогрессирует достаточно медленно. Это может быть объяснено тем, что количество погибших в результате апоптоза клеток восполняется адекватным количеством вновь образованных. При этом количество модифицирующих факторов, прежде всего свободных радикалов и продуктов свободнорадикального и перекисного окисления различных клеточных субстратов, в том числе и липопротеинов, находится на минимальном уровне. Эстрогены, повышающие уровень ЛПВП, в этом случае если не прямо, то опосредованно действуют как антиоксиданты и таким образом замедляют прогрессирование атеросклероза.

После 40–50 лет, на фоне угасания теломеразной активности, клетки во многих тканях переходят в качественно новое состояние, известное как «предел Хейфлика». Они достаточно продолжительное время сохраняют жизнеспособность и адекватную функциональную активность. Но абсолютное количество живых клеток прогрессивно уменьшается. Апоптоз без адекватного восполнения погибших клеток сопровождается накоплением значительного количества АФК.

В активно регенерирующих тканях АФК эффективно нейтрализуются системой антиоксидантной защиты (Коровина Н. А., 2003). При прогрессивном же уменьшении количества живых клеток рост количества прооксидантов в организме не уравнивается адекватным увеличением антиоксидантной активности. Увеличение АФК и других прооксидантов способствует модификации всех типов липопротеинов. С началом системных инволютивных изменений в организме активность прооксидантов неуклонно растет, а антиоксидантной защиты — неуклонно падает. Особенно ярко это проявляется у женщин. С наступлением менопаузы на фоне угасания и прекращения функционирования яичников уровень эстрогенов в организме, а следовательно, уровень ЛПВП и степени антиоксидантной защиты падает до минимума. Обратной пропорционально степени падения содержания эстрогенов в крови растет содержание прооксидантов и многочисленных других факторов, модифицирующих липопротеины. Из таблицы 7 следует, что инволютивные изменения в различных тканях начинаются не одновременно, но в близкие временные отрезки. В практическом отношении это означает, что по мере прогрессирования инволютивных изменений в различных тканях прооксидантная активность начинает расти лавинообразно, в геометрической прогрессии. На этом фоне резервы антиоксидантной защитной системы очень быстро истощаются. Таким образом, с наступлением климакса течение атеросклероза приобретает неуклонно прогрессирующий характер.

Из изложенного следует, что эстрогены являются мощным фактором защиты организма женщины, благодаря чему продолжительность ее жизни примерно на 6 лет больше, чем у мужчин. Эта закономерность имеет прямое отношение к атеросклерозу. Однако не будет большого преувеличения, если мы выскажем точку зрения, что данное правило является универсальным если не для всех, то, по крайней мере, для очень многих заболеваний. В самом деле, с наступлением менопаузы у женщин появляются многие «мужские» болезни. В этой связи представляет интерес вопрос: а сопоставима ли роль андрогенов с ролью эстрогенов в атерогенезе?

Тестостерон является основным мужским половым гормоном, его уровень в крови превышает концентрацию любых других андрогенных соединений. Большая часть тестостерона (до 90%) вырабатывается в яичках клетками Лейдига и лишь незначительная часть (10%) имеет надпочечниковое происхождение. Значение тестостерона в организме мужчины весьма многообразно. Он оказывает стимулирующее влияние на половые органы, развитие и выраженность вторичных половых признаков, активизирует метаболические процессы (обмен жиров, белков, углеводов, холестерина, микроэлементов, эритропоэз) и сперматогенез, стимулирует сексу-

альное поведение, возникновение сексуального влечения, способность к эрекции и эякуляции, образование спермы (Дедов И. И., Калиниченко С. Ю., 2006).

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает определенные изменения, с которыми связывают не только снижение качества жизни, но и ее продолжительность. Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, изменения гормонального статуса у мужчин существенно отличаются от происходящих у женщин гормональных сдвигов и определяются как биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте. Он характеризуется недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, которая может сопровождаться или не сопровождаться снижением чувствительности организма к андрогенам (Аметов А. С., Моргунов Л. Ю., 2006). Биологическое действие тестостерона определяется не только его абсолютным значением в крови, но и уровнем чувствительности тканей и органов-мишеней, их ответной реакцией. В отличие от здоровых мужчин содержание тестостерона в крови у мужчин, страдающих различной соматической патологией, в аналогичном возрасте значительно ниже (Верткин А. Л. [и др.], 2006). В литературе имеются данные о том, что андрогены могут непосредственно влиять на метаболизм глюкозы и развитие резистентности к инсулину независимо от эффектов ожирения (Верткин А. Л. [и др.], 2006; Калиниченко С. Ю. [и др.], 2007). Андрогенная недостаточность является одной из основных причин потери костной массы у мужчин. Снижение уровня андрогенов выявляется примерно у 20–30% мужчин с переломами позвоночника и у 50% пожилых мужчин с остеопоротическими переломами шейки бедра. В прогностическом плане эти переломы являются более тяжелыми, чем аналогичные у женщин. Степень дыхательной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) обратно пропорциональна уровню тестостерона. У пациентов с СД 2 отмечена высокая распространенность андрогенного дефицита, частота которого нарастает по мере увеличения возраста больных. При этом более выраженные его проявления наблюдаются у пациентов с декомпенсацией заболевания и дислипидемией (Моргунов Л. Ю., 2010).

Из представленных данных следует, что андрогенный дефицит существенно утяжеляет течение соматической патологии. Однако нас в первую очередь интересует его влияние на липидный обмен и течение атеросклероза. По литературным данным, хорошо известно, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии среди мужчин в 3–5 раз выше, чем среди женщин. Установлено, что низкий уровень тестостерона сопутствует более тяжелому стенозирующему атеросклерозу коронарных артерий и сосудов ног (Верткин А. Л. [и др.], 2006; Арина Е. Н. [и др.], 2006). Установлена

достоверная отрицательная взаимосвязь между уровнем тестостерона, триглицеридов и ЛПНП вне зависимости от приема статинов. В то же время отмечена положительная взаимосвязь между уровнем тестостерона и ЛПВП (Моргунов Л. Ю., 2010). У пациентов с андрогенным дефицитом отмечаются более высокие показатели триглицеридов и ЛПНП, а среднее значение ЛПВП оказывается меньше, чем у пациентов без андрогенного дефицита (0,6 против 1,5 ммоль/л). При этом у пациентов с андрогенным дефицитом, принимающих статины, не отмечалось достоверно лучших показателей уровня ТГ, ЛПНП и ЛПВП по сравнению с пациентами, не принимающими статины. В то же время у больных с ИБС и нормальным уровнем тестостерона отмечалась достоверная разница в показателях ТГ, ЛПНП и ЛПВП в группах, принимающих и не принимающих статины. При ИБС у пациентов с андрогенным дефицитом достоверно чаще отмечаются эпизоды преходящей ишемии миокарда, чаще возникает инфаркт миокарда. Уровень как систолического, так и диастолического артериального давления (ДАД) при АГ тем выше, чем ниже уровень тестостерона крови. При СД 2 частота андрогенного дефицита увеличивается с возрастом больных и зависит от степени компенсации заболевания и уровня дислипидемии. Выраженная клиническая симптоматика андрогенного дефицита и низкий уровень тестостерона сопровождаются большим увеличением ИМТ.

В связи с изложенным можно сделать вывод о том, что андрогены на обмен липидов и прогрессирование атеросклероза действуют с той же направленностью, что и эстрогены. Однако с учетом меньшей продолжительности жизни у мужчин есть основание сделать еще один вывод о том, что защитные свойства эстрогенов намного превышают аналогичные у андрогенов. Низкий же уровень тестостерона, являясь фактором, поддерживающим дислипидемию, может служить аргументом в пользу необходимости в подобной ситуации не ограничиваться только приемом статинов, а дополнительно подключать заместительную гормональную терапию андрогенами (тестостерона ундеканоатом) (Моргунов Л. Ю., 2010).

### **1.10. Влияние алкоголя на липидный обмен**

Обсуждая роль пола и возраста, дефицита эстрогенов и андрогенов в патогенезе атеросклероза, целесообразно обсудить и роль алкоголя. Выше отмечалось, что у женщин эстрогены, вырабатываемые до наступления менопаузы, выполняют защитную роль. При этом их защитные свойства увязываются со способностью увеличивать содержание уровня ЛПВП, которые проявляют антиоксидантный эффект. Результаты многих экспериментальных, клинических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что потре-

бление алкоголя в малых или умеренных дозах коррелирует с пониженным развитием атеросклероза, а также со сниженной заболеваемостью и смертностью от его осложнений (Holman C. D. I., 1996; Перова Н. В. [и др.], 2000). При этом потребление алкоголя в умеренных дозах способствует повышению уровня ЛПВП в крови (Pirwitz M. J. [et al.], 1995; Holman C. D. I., 1996). Задержка развития атеросклероза при потреблении алкоголя, также как и на фоне нормального уровня эстрогенов, связывается с антиоксидантным эффектом ЛПВП в отношении ЛПНП (Gaziano J. M. [et al.], 1993). Одновременно следует отметить, что в литературе приводятся данные, в которых отмечено, что при длительном потреблении очень больших доз алкоголя может наблюдаться не повышенный, а нормальный и даже несколько пониженный уровень ЛПВП, а при абстиненции концентрация последних снижается до величин, характерных для гипо-альфа-липопротеинемии (Трюфанов В. Ф. [и др.], 1993). Известно также, что при употреблении больших доз алкоголя последний выступает как важный фактор риска внезапной смерти от ИБС (например, от фибрилляции желудочков) и других сердечно-сосудистых заболеваний (Kelback H., 1990; Shaper A. G., 1990; Shaper A. G., 1992).

Во многих исследованиях, в которых участвовали представители различных профессий и стран мира, показано, что употребление малых и умеренных доз алкоголя сопровождается наименьшей заболеваемостью и смертностью от ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний (Kitner S. J. [et al.], 1986; Kono S. [et al.], 1986; Fehily A. M. [et al.], 1993; Salonen J. T. [et al.], 1983; Dole R. [et al.], 1994). Данная закономерность отмечается среди лиц как с высоким (жители Финляндии), так и с низким (жители Японии) риском смерти от рассматриваемых заболеваний. С учетом изложенного некоторые исследователи для лечения АГ 1-й степени предлагают использовать в малых дозах алкоголь, рассматривая последний в качестве важного немедикаментозного средства лечения (Ueshima H. [et al.], 1993).

По данным ряда авторов, связь потребления алкоголя со смертностью от ИБС имеет U-образный характер (Shaper A. G., 1990; Fehily A. M. [et al.], 1993; Dole R. [et al.], 1994). Кривая общей смертности в связи с потреблением алкоголя также имеет U-образную форму. Это означает, что общая смертность ниже в группах мало и умеренно пьющих и выше у непьющих и много пьющих (Rimm E. B. [et al.], 1991; Cullen K. J. [et al.], 1991). При этом более высокое потребление алкоголя, например 6 порций и более условного 100 % алкоголя в день (1 порция приблизительно соответствует 10 г 100 % этанола), сопровождается увеличением смертности от указанных заболеваний. Среднесуточное потребление алкоголя, по данным на-

циональной представительной выборки России, составляет 35,0–38,0 г алкоголя в сутки (Шальнова С. А., 1999). Эффект алкоголя реализуется не только за счет влияния на уровень ЛПВП. В умеренном количестве он понижает агрегационную способность тромбоцитов, а также стимулирует образование тканевого активатора плазминогена и снижает концентрацию фибриногена в крови (Djoussé L. [et al.], 2000). Злоупотребление алкоголем уменьшает фибринолитический потенциал крови (Mukamal K. J. [et al.], 2001), оказывает антистрессовое влияние на нервную систему из-за снижения концентрации катехоламинов в крови в ответ на стресс (Pohorecky L. A., 1990), сопровождается наименьшим риском развития облитерирующего эндартериита (Djoussé L. [et al.], 2000).

В большом исследовании, выполненном за период с 1965 по 1988 г., установлено, что при значительно большем потреблении вина и других алкогольных напитков, чем в соседних странах, во Франции смертность от ИБС в 2 раза ниже (Criqui M. N., Ringel B. L., 1994). При этом определено, что в красном вине содержание флавоноидов и фенолитических субстанций значительно выше, чем в других алкогольных напитках, и потребление его в умеренном количестве в 10–20 раз эффективнее терапевтического приема витамина Е (Frankel E. M. [et al.], 1993). Таким образом, «французский парадокс» объясняется наличием высокой антиоксидантной активности у красного вина.

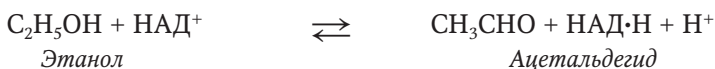
Установлено, что прием 300 мл красного вина сопровождается повышением антиоксидантной способности крови на 18 % в течение часа и на 11 % в течение 2 ч. Употребление белого вина и пива в 3–4 раза менее эффективно (Whitehead T. P. [et al.], 1995).

Общий риск смерти от ССЗ у мужчин в Дании, потребляющих 3–5 стаканов вина в день, составляет 0,51 по отношению к непьющим. У лиц, потреблявших водку, общий риск был равен 1,34. Потребление пива почти не оказывало влияния на смертность от ССЗ (Gronback M. D. [et al.], 1995). Однако снижение риска смерти при потреблении алкоголя от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не снижает общего риска смерти от других заболеваний. В США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн человек. Среди них более чем у 2 млн отмечается поражение печени и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза печени (Kim W. R. [et al.], 2002). Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, около 3,6 л пива и приблизительно 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию печени у мужчин. У женщин эта доза в 2–4 раза меньше. В целом же риск развития алкогольной болезни печени (АБП) сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30 г этанола в сутки (Kim W. R. [et al.], 2002).

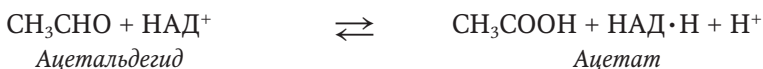


Механизм повышения уровня ЛПВП при потреблении алкоголя до конца не выяснен. Высказываются предположения, что он связан с угнетением активности липопротеинлипазы и печеночной липазы (Taskinen M. R. [et al.], 1982). При употреблении алкоголя также повышается содержание в крови апо А-1 и апо А-2 (Luoma P. V. [et al.], 1982), в связи с чем выдвигается предположение об активации синтеза ЛПВП. Вопросы алкогольной болезни в литературе обсуждаются довольно часто, приводя некоторые факты, делаются попытки их обобщить. Однако в целом следует отметить, что взаимосвязь алкоголя и атеросклероза до настоящего времени остается неясной. На основании данных, изложенных выше, мы также решили попытаться сделать некоторые обобщения. Для начала следует выделить достаточно надежные точки опоры. Алкогольная болезнь — это системное полиорганное заболевание. Мы не собираемся анализировать влияние алкоголя на все органы. Однако представляется, что понять взаимосвязь алкоголя и атеросклероза не удастся без знакомства с АБП. Почему нас в первую очередь интересует именно этот вопрос? Во-первых, печень — это первый орган, через который проходит алкоголь, всосавшийся в желудочно-кишечном тракте. Во-вторых, именно ферменты печени (алкогольдегидрогеназа) разлагают спирт на элементарные, безвредные составляющие. В-третьих, морфологические изменения в гепатоцитах при АБП имеют достаточно большое сходство с пенящими клетками при атеросклерозе, что заставляет думать о наличии и патогенетического сходства между указанными патологическими состояниями.

Окисление этанола в печени происходит при участии трех ферментных систем: алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомального этанолового окисления с вовлечением цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) и наименее значимой — каталазной системы. Алкогольдегидрогеназы — это цитоплазматические ферменты, существующие в печени человека в виде изоформ. Они принимают участие в метаболизме алкоголя, когда его концентрация в крови и тканях относительно низка. До 85% этанола окисляется цитозольным ферментом АДГ до ацетальдегида.



Ацетальдегид, в свою очередь, при помощи митохондриального фермента *альдегиддегидрогеназы* (АлДГ) подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-СоА.



При употреблении больших количеств алкоголя и при хроническом приеме этанол активирует систему цитохрома CYP2E1. И алкогольдегидрогеназа, и CYP2E1 превращают этанол в ацетальдегид. Редко ацетальдегид метаболизируется в ацетат другими ферментами: альдегидоксидазой и ксантинооксидазой. Следует иметь в виду, что альдегиды, кетоны, диеновые конъюгаты, как и целый ряд других веществ, являются продуктами свободнорадикального и перекисного окисления липидов. Это означает, что и ацетальдегид является высокореактивным и токсичным метаболитом этанола. Он вызывает покраснение лица, тахикардию, а иногда и сосудистый коллапс (O Shea R. S. [et al.], 2010; Feldman M. [et al.], 2002). При накоплении ацетальдегида в небольшом количестве печень быстро и эффективно элиминирует это соединение. При скоплении же большого количества удаление ацетальдегида нарушается, он накапливается в печени и крови. Связывание ацетальдегида с основными белками цитоскелета может приводить к необратимому клеточному повреждению и развитию баллонной дистрофии. Соединение ацетальдегида с белками экстрацеллюлярного матрикса способствует фиброгенезу, приводит к индукции фиброза. Предполагают, что внепеченочная циркулирующая ацетальдегида, соединенного с белками, способствует алкоголь-индуцированному поражению других органов и тканей при АБП (Лопаткина Т. Н., Танащук Е. Л., Северов М. В., 2004; Хазанов А. И., 2002; Калинин А. В., 2001; Подымова С. Д., 1998).

Считается, что опосредованное алкогольдегидрогеназой окисление этанола сопровождается образованием избыточного количества никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), сдвигом окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита и изменением метаболизма липидов и углеводов. Последствия этих процессов – стимуляция синтеза жирных кислот, накопление их в цитоплазме гепатоцита, где они эстерифицируются и откладываются в виде триглицеридов, приводя в конечном счете к развитию стеатоза в печени (Байкова И. Е., 2011).

Чтобы точнее обозначить собственную точку зрения, напомним, чем принципиально отличается обмен липопротеинов крови в норме и при атеросклерозе. В норме ЛПНП являются специфическими формами транспорта полиеновых жирных кислот в клетку. При этом в условиях нормального лиганд-рецепторного взаимодействия ЛПНП многократно, беспрепятственно входят и выходят из клеток. При модификации же липопротеинов (как их белкового, так и липидного компонентов) самыми различными способами они утрачивают способность челночного проникновения в клетку, превращаясь при этом в «мусор». В этом случае они сохраняют способность связываться лишь со сквенджер-рецепторами макрофагов, выполняющих роль «мусорщиков». Последние переносят их

в субэндотелиальное пространство аорты и магистральных артерий, где они после частичного преобразования, апоптоза макрофагов, складываются сначала в виде липидных пятен и полосок, а затем в виде атеросклеротических бляшек.

Следует подчеркнуть, что в интактной печени и гепатоцитах обмен липидов происходит по тому же алгоритму. Во-первых, в норме печень самостоятельно синтезирует первичные желчные кислоты. 95% желчи, поступившей в кишечник, реабсорбируется, вновь поступает в печень и таким образом многократно используется. Во-вторых, ремнанты хиломикрон, поступаая в печень, преобразуются в ЛПОНП. После извлечения миоцитами из ЛПОНП большей части ТГ они, как и ХМ, преобразуются в ремнантные частицы (или ЛПП), которые затем переносятся в печень. В отличие от ремнантов ХМ, ЛПП в печени не утилизируются, а трансформируются в ЛПНП. Печень также является основным местом рецептор-опосредованного катаболизма ЛПНП. Скорость синтеза рецепторов ЛПНП регулируется с помощью механизма, чувствительного к содержанию внутриклеточного ХС, по принципу обратной связи. ЛПВП синтезируются в печени и кишечнике. При помощи двухслойных дисковидных ЛПВП свободный ХС удаляется из клеток организма и превращается в эфиры ХС при участии фермента АХАТ. Эфиры ХС из ЛПВП обмениваются с другими липопротеинами, а также поступают в печень. Перечисленные процессы в гепатоцитах протекают при участии многочисленных ферментных систем. Если свободные радикалы и продукты перекисного окисления способны модифицировать различные липопротеины, циркулирующие в периферической крови, то ацетальдегид, накапливающийся в печени при употреблении алкоголя совместно с образующимися гидроксильным и гидроксильным радикалами, супероксид-анионом, оказывают такое же действие на различные белки (ферменты), располагающиеся на цитоплазматических мембранах гепатоцитов. Образующиеся ацетальдегид-белковые комплексы получили название алкогольный гиалин или телец Мэллори. Разобщение окислительного фосфорилирования в электронно-транспортной цепи приводит к уменьшению синтеза АТФ. Свободные радикалы также повреждают и клеточную ДНК. Митохондриальная ДНК более чувствительна к окислительному повреждению, чем ядерная ДНК, так как в меньшей степени защищена гистоновыми и негистоновыми белками, а также из-за меньшей способности к репарации. Мутации в митохондриальной ДНК приводят к дисфункциям митохондрий гепатоцитов (Байкова И. Е., Никитин И. Г., Гогова Л. М., 2011). В этой ситуации обмен липидов в гепатоците блокируется частично или полностью. В таком случае логично предположить, что гепатоциты сохраняют способность к захвату и утилизации раз-

личных липидов и липопротеинов, но утрачивают способность к их обмену. Если пенистые клетки при атеросклерозе в функциональном отношении сравнивают с «мусорщиками», то данное сравнение в полной мере уместно и в отношении гепатоцитов лиц, злоупотребляющих алкоголем. Если продолжить данную аналогию, то печень в целом можно сравнить с «мусорным ведром». В самом деле, выше отмечалось, что селективный захват печенью ЭХС из частиц ЛПВП осуществляется при участии рецептора, относящегося к семейству сквенджер-рецепторов — SR-B1. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, липопротеины, циркулирующие в крови при прохождении через печень, захватываются модифицированными гепатоцитами и секвестрируются из магистрального кровотока, оседая в печени. При этом в гепатоцитах накапливаются липиды и липопротеины, являющиеся предшественниками образования ЛПНП. Задержка или частичное блокирование их выхода из гепатоцитов в кровяное русло может быть причиной низкого содержания ЛПНП в крови, а следовательно, и в стенках сосудов. Уменьшение количества циркулирующих ЛПНП по механизму обратной связи способствует увеличению образования ЛПВП. В целом же складывается такая ситуация, что при употреблении алкоголя в умеренном количестве в магистральном кровотоке снижается абсолютное количество ЛПНП, доля же ЛПВП возрастает. Таким образом, опосредованно может проявляться гиполипидемический эффект низких и умеренных доз алкоголя.

Ранее отмечалось, что смертность от ИБС при злоупотреблении алкоголем имеет U-образный характер (Shaper A. G., 1990; Fehily A. M. [et al.], 1993; Dole R. [et al.], 1994). Она ниже в группах мало и умеренно пьющих и выше у непьющих и много пьющих. Данный факт представляется вполне объяснимым, если продолжить сравнение печени с «мусорным ведром». При потреблении умеренного количества алкоголя основная масса липопротеинов секвестрируется из магистрального кровотока и утилизируется в печени. Выраженность периферического атеросклероза при этом минимальная. При потреблении же избыточного количества алкоголя печень уже можно сравнивать с «переполненным мусорным ведром». В гепатоцитах и печени в целом больше нет места для утилизации модифицированных липопротеинов. В этом случае они транзитом, не задерживаясь в печени, продолжают циркулировать в крови. Утилизация избыточного количества модифицированных липопротеинов, «прорвавшихся» через печеночный барьер, осуществляется обычным способом — путем складирования в субэндотелиальном пространстве магистральных артерий. На фоне прогрессирования атеросклероза растет и риск смерти от ССЗ. При трансформации жирового гепатоза в гепатит и цирроз низкое содержание липопротеинов и холестерина уже является следствием печеночно-клеточной недостаточности.

Прогрессирование атеросклероза при алкогольной болезни имеет пусть минимальное, но все же сходство с Тэнжирской болезнью. Некоторые жители острова Тэнжир, у Атлантического побережья США, страдают этим редким наследственным заболеванием. У них имеется очень низкое содержание ЛПВП и массивное накопление эфиров ХС в лимфатической системе. Низкое содержание ЛПВП обусловлено ускоренным их катаболизмом. В крови отмечается чрезвычайно низкое содержание общего ХС (менее 125 мг/дл), что предохраняет пациентов от развития атеросклероза даже при чрезвычайно низком уровне ЛПВП. Сходство состоит в том, что как в одном, так и в другом случае слабая выраженность атеросклероза обусловлена секвестрацией липопротеинов из магистрального кровотока. В одном случае — вследствие их депонирования в печени (при АБП), в другом — вследствие скопления эфиров ХС в лимфатической системе (Тэнжирская болезнь).

Следует отметить, что морфологические изменения в печени, выявленные при алкогольной жировой болезни печени (АЖБП), характерны и для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая отмечается при сахарном диабете, ожирении, белково-энергетической недостаточности, полном парентеральном питании, еюноилеоанастомозе, приеме ряда лекарственных средств, вирусном гепатите С, синдроме Рейе, острой жировой дистрофии беременных и др. (Вовк Е. И., 2011). В связи с этим возникает вопрос: до какой степени формирование указанных изменений при данных состояниях совпадает или, наоборот, различается? Не ассоциированная с регулярным приемом алкоголя жировая инфильтрация лежит в основе около 25–35 % случаев НАЖБП. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) был описан как самостоятельная нозология в 90-х гг. XX в. По данным аутопсий в индустриальных странах, НАЖБП выявляют у 20–35 % взрослого населения. У 10 % из них (2–3 % всех взрослых) имеет место НАСГ (Clark J. M., 2006; Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H., 2003).

Более 20 % американских подростков страдают избыточным весом, а 10,5 % — ожирением (Clark J. M., 2006). В нашей стране только у пациентов общей практики распространенность НАЖБП достигает 27 % (DIREG, 2007). У больных с НАЖБП в 16,8 % случаев был диагностирован НАСГ, а доля больных СД 2 составила 22,8 %. Почти у 70 % больных с НАЖБП имела место артериальная гипертензия, у 66,4 % — дислипидемия, у 57 % — абдоминальное ожирение и у 25,7 — метаболический синдром (Драпкина О., Смирин В., Ивашкин В., 2010). Таким образом, в практике терапевта НАЖБП (при условии исключения регулярного употребления алкоголя) может рассматриваться как предиктор и один из самых ранних и специфичных маркеров СД 2 и форсированного атерогенеза у больных

с инсулинорезистентностью, морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом (Younossi Z. M. [et al.], 2004; Friis-Liby I. [et al.], 2004).

Содержание ТГ при НАЖБП может достигать 40% от массы печени (при норме около 5%). Вначале жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов и оттесняет ядро к периферии клетки. По мере накопления ТГ гепатоциты разрываются и образуются внеклеточно расположенные жировые кисты (первый «удар по печени» в патогенезе НАСГ). В настоящее время считается, что ведущая роль в прогрессировании доброкачественной жировой инфильтрации печени, развитии НАСГ и фиброза печени принадлежит феномену липотоксичности, который развивается при нарушении утилизации глюкозы как основного энергетического субстрата (Ивашкин В. Т., Мавская М. В., 2010). Существуют экспериментальные свидетельства, что даже после однократной нагрузки жирами в постпрандиальном периоде в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ, лейкоцитов, усиливаются процессы ПОЛ (Carroll M. F., Schade D. S., 2003; Nappo F. [et al.], 2002; Oostrom A. J. [et al.], 2003). Одновременно нагрузка глюкозой (75 г) на 140% увеличивает генерацию супероксида в лейкоцитах, повышая экспрессию р47phoxNADPH-оксидазы – фермента, который конвертирует молекулярный кислород в супероксидный радикал и приводит к активации провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и Egr-1 (Mohanty P. [et al.], 2000; Aljada A. [et al.], 2004).

Липотоксичность даже при отсутствии ожирения и гипергликемии является причиной активации ПОЛ. Этот процесс активно протекает в митохондриях гепатоцитов. При этом образуется большое количество кетоновых тел и свободных радикалов с большим повреждающим окислительным потенциалом как в отношении внутриклеточных мембран органелл, так и наружной мембраны гепатоцитов. Липолиз и избыточное потребление экзогенных насыщенных жиров приводит к оксидативному стрессу посредством активации киназ JKK и IKK и активации фактора NF-κB, который регулирует транскрипцию не менее 125 генов, активирующих провоспалительные реакции (Mohanty P. [et al.], 2002; Ricci R. [et al.], 2004; Wang S. [et al.], 1999; Woronicz J. D. [et al.], 1997).

ПОЛ клеточных мембран преимущественно повреждает фосфолипиды с полиненасыщенными жирными кислотами: незаменимые ω-3, 6, 9-линоленовую, ω-3, 6-линолеовую и ω-6-арахидоновую жирные кислоты, от которых в значительной мере зависит пластичность и функциональная активность мембран и ассоциированных с ними ферментов. Именно развивающаяся на фоне липотоксичности мембранопатия ответственна за снижение активности всей

метаболической карты и активацию апоптоза гепатоцитов, снижение толерантности гепатоцитов к ксенобиотикам (Malhi H., Gores G., 2008).

Сравнивая АБП и НАБП, можно отметить, что как в одном, так и в другом случае атерогенез формируется на фоне модификации липопротеинов и цитоплазматических мембран различными субстратами. Однако в случае НАБП модификация липопротеинов и гепатоцитов происходит одновременно. При АБП активная модификация липопротеинов крови происходит лишь после перегрузки гепатоцитов различными типами липидов и липопротеинов, являющихся предшественниками ЛПНП. В таком случае формирование жирового гепатоза и стеатогепатита при АБП предшествует атерогенезу. При НАБП формирование жирового гепатоза, стеатогепатита и атерогенеза происходит одновременно.

### **1.11. Вероятная комплексная концепция патогенеза атеросклероза**

Завершая обзор основных значимых факторов риска в патогенезе атеросклероза, можно попытаться сформулировать общую, пусть и приблизительную, концепцию патогенеза данного патологического состояния.

С момента рождения человека и на протяжении всей жизни любое очередное воспалительное заболевание, независимо от генеза, сопровождается образованием большего или меньшего количества провоспалительных цитокинов, а также многочисленных модифицирующих факторов. В первую очередь следует отметить роль многочисленных продуктов СРО и ПО, образование которых сопутствует любому воспалению. *In vitro* возможна модификация ЛПНП при активации процессов ацетилирования, ацетоацетилирования, МДА-модификации, карбамелирования, образования комплекса ЛПНП – декстран, гликозилирования, десиалирования, частичного протеолиза, образования комплекса ЛПНП – антитело и др. Однако *in vivo* не все из перечисленных реакций имеют место в организме. При взаимодействии ряда перечисленных факторов с липопротеинами крови, белками, липидами, цитоплазматических мембран происходит их модификация. Подобное же действие на липопротеины крови и цитоплазматические мембраны оказывают табачный дым, избыточное потребление алкоголя, воздействие многочисленных профессиональных, экологических факторов, токсинов, в том числе и лекарственных препаратов.

В результате модификации липопротеинов крови, белков и липидов цитоплазматических мембран ЛПНП утрачивают способность доставлять в клетки ПНЖК, продолжая циркулировать в кро-

ви в качестве «мусора». Обусловленный этим внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот способствует формированию эндотелиальной дисфункции. По механизму обратной связи усиливается образование дополнительного количества ЛПНП, которые циркулируя в крови, также модифицируются.

Наличие в крови избыточного количества модифицированных ЛПНП способствует мобилизации из костного мозга моноцитов, которые, захватив модифицированные липопротеины, при помощи адгезивных молекул немедленно перемещаются в субэндотелиальное пространство, трансформируясь в макрофаги («пенистые клетки»). Если модифицированные липопротеины можно сравнить с «мусором», то макрофаги, захватившие их, играют роль «мусорщиков», секвестрирующих модифицированные липопротеины из магистрального кровотока. Однако в организме, в том числе и в макрофагах, отсутствуют ферментные системы, способные разрушить сложную гетероциклическую молекулу холестерина. В результате апоптоза макрофагов молекулы холестерина и его эфиров постепенно накапливаются в субэндотелиальном пространстве, формируя сначала липидные пятна и полосы, а затем фиброзные бляшки, которые со временем, на фоне дисфункции эндотелия, могут изъязвляться и пропитываться солями кальция.

Помимо макрофагов, роль «мусорщиков» в организме могут выполнять гладкомышечные клетки сосудов и гепатоциты. При полигенном атеросклерозе модификация липопротеинов происходит равномерно во всех сосудах сердечно-сосудистой системы. В таком случае магистральные сосуды и печень в равной степени участвуют в утилизации модифицированных липопротеинов. В субэндотелии аорты и ее ветвей идет формирование липидных пятен, полосок, атеросклеротических бляшек. В гепатоцитах же сначала формируется картина неалкогольного стеатоза, а затем — стеатогепатита.

При длительном потреблении умеренного количества алкоголя основным модифицирующим агентом является ацетальдегид. Именно он обуславливает значительную часть токсических эффектов этанола. В норме ацетальдегид быстро метаболизируется в печени до ацетата, у алкоголиков же его метаболизм замедлен, что приводит к его накоплению. В результате модификации ацетальдегидом белков в гепатоцитах на фоне хронического употребления алкоголя снижается активность митохондриальных ферментов, разобщаются окисление и фосфорилирование в электронно-транспортной цепи, что, в свою очередь, приводит к уменьшению синтеза АТФ, образованию свободных радикалов: гидроксипероксидный радикал, супероксид-анион ( $O_2^-$ ) и гидроксильный радикал ( $OH^\cdot$ ) (Байкова И. Е., Никитин И. Г., Гогова Л. М., 2011). В результате противодействия



этим процессам наступает истощение детоксицирующих механизмов гепатоцита. Обедняется содержание глутатиона и ферментов, осуществляющих детоксикацию перекисей, таких как супероксиддисмутаза ( $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ ), каталаза ( $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ ) и глутатион пероксидаза ( $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GS-SG$ ). Жирные кислоты, ТГ, холестерин и липопротеины накапливаются в цитозоле гепатоцита. При хроническом употреблении этанола в организме также уменьшается содержание витаминов А и Е. Дефицит витамина Е, глутатиона и других антиоксидантов сопровождается дальнейшим усилением перекисного окисления липидов. Нехватка витамина А способствует повреждению лизосом. В целом клетка становится более чувствительной к апоптозу (Feldman M., Friedman L. S., Sleisenger M. H., 2002; Kono H., Rusyn I., Yin M., 2000).

Основными эффектами избыточного количества ацетальдегида являются:

- усиление перекисного окисления липидов;
- нарушение электронно-транспортной цепи в митохондриях;
- подавление репарации ДНК;
- нарушение функции микротрубочек;
- образование комплексов с белками;
- стимуляция продукции супероксида нейтрофилами;
- активация комплемента;
- стимуляция синтеза коллагена.

Поскольку местом образования и действия ацетальдегида является печень, гепатоциты при потреблении алкоголя начинают играть роль «главных мусорщиков». Вследствие интенсивного захвата гепатоцитами модифицированных липопротеинов в печени происходит формирование алкогольного стеатоза. В большинстве случаев жировые включения имеют крупные размеры (крупнокапельное ожирение или макровезикулярный стеатоз). Микровезикулярный стеатоз (мелкокапельное ожирение) ассоциирован с повреждением митохондрий. В результате перераспределительного сокращения количества циркулирующих модифицированных ЛПНП в магистральном кровотоке прогрессирует атеросклероз в аорте и крупных артериях значительно замедляется. В случае же чрезмерного злоупотребления алкоголем постепенно происходит истощение резервов депонирования модифицированных липопротеинов гепатоцитами. Печень при этом можно сравнить с «ведром, переполненным мусором». С определенного момента модифицированные липопротеины уже не могут захватываться гепатоцитами, в результате чего их концентрация в периферической крови увеличивается. Это способствует дальнейшему прогрессированию атеросклероза. Таким образом, становится ясно, почему умеренное потребление алкоголя замедляет прогрессирование атеросклероза, а чрезмерное — ускоряет.

Механизмы этанол-индуцированного фиброгенеза до конца не расшифрованы, однако установлено, что при АБП формирование цирроза может происходить путем прогрессирования фиброза в отсутствие выраженного воспаления. Важными стимуляторами коллагенообразования и фиброгенеза являются провоспалительные цитокины (интерлейкин-1(ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, туморнекротизирующий фактор  $\alpha$  (ТНФ- $\alpha$ )) и продукты ПОЛ.

Модифицированные липопротеины перестают узнаваться соответствующими рецепторами вследствие структурных изменений белков. Однако эти же изменения одновременно являются сигналом и для активизации системы клеточного и гуморального иммунитета, что способствует прогрессированию воспаления, дополнительной модификации липопротеинов. Таким образом, с одной стороны, включение иммунных механизмов является следствием модификации липопротеинов, с другой — они вносят дополнительный вклад в прогрессирование атеросклероза.

Оценивая значение воспаления и внешних модифицирующих факторов, можно констатировать, что они делают важный, но все же не основной вклад в формирование атеросклероза. Очевидно, вклад может считаться значимым лишь в том случае, если он является не преходящим, а постоянно действующим. При преходящем же воздействии он играет роль лишь вспомогательного фактора риска. В связи с этим можно сделать вывод, что более важную роль в атерогенезе могут играть лишь воспалительные заболевания с непрерывно прогрессирующим течением, например: ревматоидный артрит, диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты и др. Курение и многочисленные длительно действующие экологические и профессиональные факторы риска также могут существенно влиять на прогрессирование атеросклероза.

Ожирение, сахарный диабет и ряд других наследственно-конституциональных особенностей метаболизма у конкретных лиц с определенного момента начинают выступать в роли постоянно действующих факторов риска. В связи с этим есть основание их роль в атерогенезе считать более важной, чем значение преходящих воспалительных заболеваний. Гипертриглицеридемия, сопутствующая данным патологическим состояниям, а также другого генеза, будет способствовать увеличению вязкости клеточных мембран, в связи с чем замедлится скорость апо В-100-лиганд-рецепторного взаимодействия. В результате уменьшения количества циклов захвата и высвобождения апо В-100-рецепторов уменьшается и количество молекул холестерина, высвобождающихся с поверхности клеточных мембран в единицу времени. Возникающий внутри клетки дефицит полиеновых жирных кислот стимулирует усиление образования ЛПНП. При уменьшении же количества высвобождаемого

из клеток холестерина уменьшается потребность и в ЛПВП. Таким образом, формируется ситуация, при которой увеличение в крови и клеточных мембранах содержания триглицеридов сочетается с низким уровнем ЛПВП, нормальным или повышенным уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Есть основание полагать, что подобным образом триглицериды влияют и на углеводный обмен. При увеличении вязкости клеточных мембран на фоне гипертриглицеридемии поступление глюкозы в клетки тканей также будет замедлено. Вероятно, данное обстоятельство обусловлено не уменьшением количества клеточных рецепторов к инсулину, а замедлением их высвобождения. Внутриклеточный дефицит глюкозы по механизму обратной связи будет стимулировать избыточную продукцию инсулина, в крови же при этом будет регистрироваться гипергликемия. В конечном счете гипертриглицеридемия может вызывать комплексную реакцию: в крови, помимо гипертриглицеридемии, будет регистрироваться гиперинсулинемия, гипергликемия, нормальное или повышенное содержание ЛПНП, пониженное содержание ЛПВП. Внутри клеток будет регистрироваться дефицит полиеновых жирных кислот и глюкозы. Ранее отмечалось, что стойкая гипергликемия является одним из важнейших самостоятельных факторов модификации циркулирующих липопротеинов путем гликозилирования. Таким образом, стойкая гипертриглицеридемия любого генеза является более значимым фактором риска формирования атеросклероза, чем проходящие воспалительные заболевания.

В условиях гиподинамии избыточное количество триглицеридов не может быть окислено и выведено из организма. В результате, они утилизируются в жировой ткани, гепатоцитах. У многих людей одновременно с атеросклерозом, сахарным диабетом 2 типа выявляется ожирение, стеатогепатоз. С учетом изложенного становится очевидным, что в патогенезе атеросклероза, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, стеатогепатоза сходства имеется гораздо больше, чем различий. В связи с этим уместно высказать предположение, что перечисленные патологические состояния можно рассматривать как варианты формирования атеросклероза — процесса, который является общим для всех них.

К числу важных модифицируемых факторов риска относится АГ. Можно предположить, что АГ, механически растягивая эндотелий, уменьшая плотность контактов между клетками, потенцирует эффект адгезивных молекул, облегчая проникновение моноцитов и лимфоцитов в субэндотелиальное пространство. Возможно также, что при повышении гидростатического давления в аорте и ее крупных ветвях происходит замедление обмена холестерина в клетке. Наконец, возможно сочетание этих механизмов и дополнение их

другими, которые могут быть обусловлены сопутствующей дисфункцией эндотелия.

Нами установлено, что, по данным патологоанатомических вскрытий тел умерших по разным причинам людей в возрасте 64–67,5 года, у всех лиц с клиническими признаками ГБ или ГБ + ИБС отмечались морфологические признаки атеросклероза (преимущественно 2–3-й, реже 4-й стадии). В группе же лиц, умерших от разных причин и не имевших клинических признаков ассоциированного клинического состояния или ГБ (средний возраст 37–47 лет), морфологические признаки атеросклероза выявлялись у 86% (преимущественно 1–2-й стадии) (Литовский И. А. [и др.], 2010). Приведенные данные дают основание для выводов о том, что, во-первых, атеросклероз является процессом универсальным, общим для всей популяции, во-вторых, в патогенезе атеросклероза основную роль играют фактор времени и возраст.

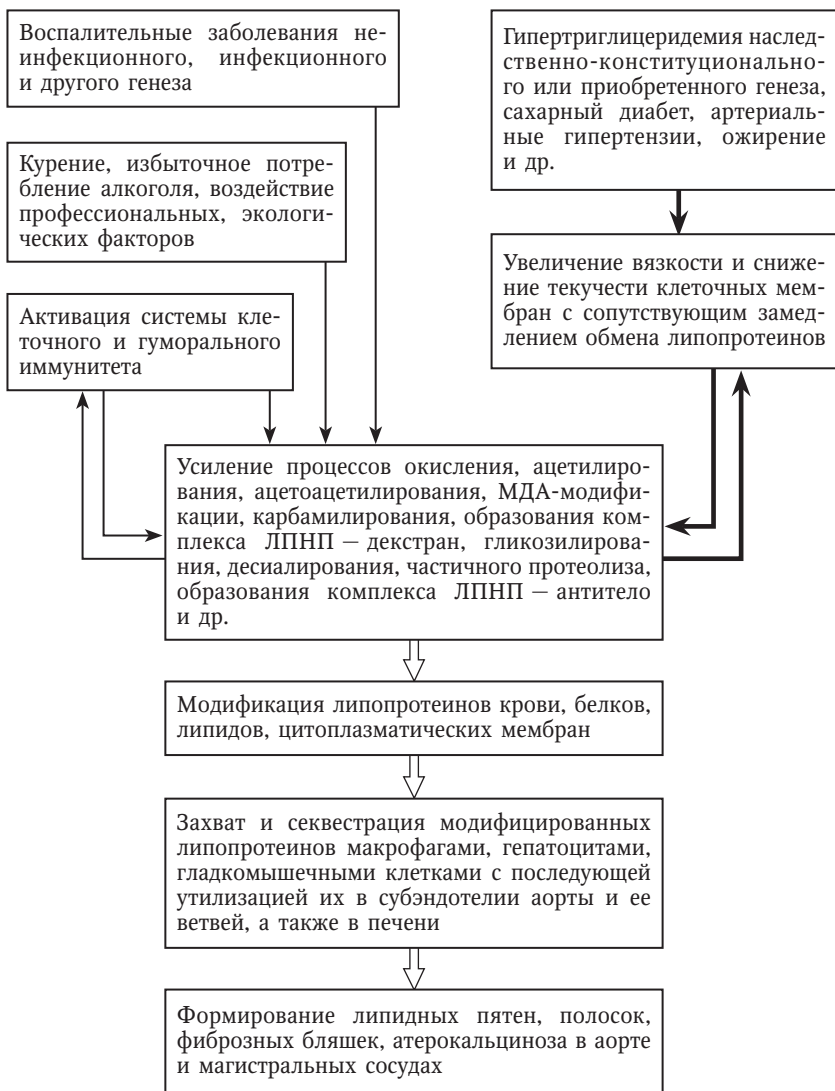
В результате циклических изменений величины электрического и магнитного полей, обусловленных колебаниями солнечной активности (циркадианные, инфрадианные, циркасемисептанные, циркасептанные, циркавигигантанные, цирканнуальные и другие ритмы), циклически происходит укорочение теломер. С возрастом, в результате угасания теломеразной активности, укорочения теломер до определенного предела, индуцируются процессы клеточного старения. При этом клетки перестают делиться, но длительное время сохраняют функциональную активность. В результате инволютивных изменений уменьшается количество функционирующих клеток, соответственно, постепенно угасает и функциональная активность органов и тканей. При этом скорость изменений в разных органах и тканях может быть разной.

В процессе клеточного старения вспомогательную роль могут играть различные факторы окружающей среды: окислительный стресс, ионизирующая радиация, эктопическая секреция некоторых сигнальных молекул, циклинзависимые ингибиторы киназы и др. Можно предположить, что нервная, эндокринная системы, в том числе супрахиазматические ядра гипоталамуса, шишковидная железа и другие, могут выступать в роли координаторов, синхронизирующих колебания геомагнитного индекса с функционированием различных органов и систем у человека и животных. Гибель клеток в различных тканях организма в результате воспаления или некроза происходит периодически. При апоптозе же гибель клеток происходит непрерывно в течение всей жизни. Как воспаление и некроз, так и апоптоз сопровождаются образованием значительного количества продуктов свободнорадикального и перекисного окисления, которые модифицируют липопротеины, липиды и белки цитоплазматических мембран. Однако в молодом возрасте гибель

клеток в результате апоптоза уравнивается адекватным новообразованием тех же клеток и антиоксидантов. В связи с этим признаки оксидативного стресса появляются лишь при воспалении и некрозе, когда количество погибших клеток временно начинает превышать количество вновь образованных. Таким образом, модификация липопротеинов и клеточных мембран в молодом возрасте носит преходящий характер. При достижении же «лимита Хейфлика» в результате угасания теломеразной активности количество клеток, погибших в результате апоптоза, начинает постоянно превышать количество новообразованных клеток. На этом фоне резервы антиоксидантной защитной системы прогрессивно истощаются, в результате чего модификация липопротеинов и клеток идет непрерывно. В этом случае течение атеросклероза приобретает непрерывно прогрессирующий характер.

Инволютивные изменения в отдельных органах могут играть исключительно важную роль. Особенно ярко это проявляется у женщин. С наступлением менопаузы, на фоне угасания и прекращения функционирования яичников, уровень эстрогенов в организме, а следовательно, уровень ЛПВП и степень антиоксидантной защиты падает до минимума. Обратное пропорционально степени падения содержания эстрогенов в крови растет содержание прооксидантов и многочисленных других факторов, модифицирующих липопротеины. Инволютивные изменения в различных тканях начинаются хотя и не одновременно, но в близкие временные отрезки. Поэтому прооксидантная активность растет лавинообразно в геометрической прогрессии. На этом фоне резервы антиоксидантной защитной системы очень быстро истощаются. Таким образом, с наступлением климакса течение атеросклероза приобретает неуклонно прогрессирующий характер. Гипоэстрогения также может отмечаться при бесплодии, воспалительных заболеваниях придатков и др. Защитные свойства андрогенов у мужчин не сопоставимы с защитными свойствами эстрогенов, поэтому у мужчин атеросклероз формируется гораздо быстрее. При наступлении же менопаузы организм женщины становится столь же беззащитным, как и организм мужчины. С этого момента прогрессирование атеросклероза у мужчин и женщин происходит по общему алгоритму. Однако именно эстрогены продляют жизнь женщины на 6–7 лет по сравнению с мужчинами.

В предлагаемом материале сделана попытка обобщить разрозненные литературные данные и сформулировать приемлемую точку зрения по вопросу патогенеза атеросклероза. Авторы в полной мере дают себе отчет в том, что многим излагаемая версия покажется далеко не безупречной. В то же время надеемся, что определенные моменты являются рациональными и привлекут внимание читателей. Патогенез атеросклероза представлен на схеме 1.



Условные обозначения:

- ⇨ Основной патогенетический путь
- ➔ Дополнительный патогенетический путь
- Вспомогательный патогенетический путь

Схема 1. Патогенез атеросклероза

## 1.12. Инструментальная диагностика атеросклероза

### 1.12.1. ЭКГ-диагностика

Вопросы лабораторной диагностики атеросклероза и типов дислипидемий достаточно подробно рассмотрены ранее, поэтому в данном разделе мы более подробно остановимся лишь на вопросах инструментальной диагностики. Перечень инструментальных методов исследования является достаточно большим. Кроме того, в связи с системным характером поражения сосудов при атеросклерозе имеется множество нюансов использования одних и тех же методик при диагностике поражений атеросклерозом различных сегментов сосудистого русла. С учетом данных обстоятельств мы несколько подробнее остановимся на вопросах диагностики атеросклероза лишь при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, изложенных в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) и в Рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009).

Для выявления поражений коронарных артерий атеросклерозом могут быть использованы различные неинвазивные и инвазивные инструментальные методики. Наиболее же широко используемым методом до настоящего времени является ЭКГ-диагностика. Всем больным с подозрением на стенокардию следует зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя. При этом следует учитывать, что роль ЭКГ в покое невелика. Нормальная картина ЭКГ в покое не является редкостью даже у пациентов с очень тяжелой стенокардией. Однако в покое могут выявляться косвенные признаки, свидетельствующие о наличии ИБС (рубцовые изменения после перенесенного инфаркта миокарда, патологический характер реполяризации миокарда, признаки гипертрофии левого желудочка, блокады ножек пучка Гиса, предвозбуждение желудочков, нарушения ритма или проводимости). Острая ишемия обычно приводит к транзиторному горизонтальному или косинусоидальному снижению сегмента *ST* и уплощению или инверсии зубца *T*. Иногда отмечается подъем сегмента *ST*, что свидетельствует о более тяжелой трансмуральной ишемии миокарда.

В отличие от острого инфаркта миокарда при стенокардии все отклонения сегмента *ST* быстро нормализуются после купирования симптомов. При рутинном обследовании пациентов с хронической стабильной стенокардией рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ в покое даже при отсутствии динамики клинического состояния. ЭКГ во время приступа более информативна. Преходящие изменения зубца *T* и сегмента *ST*, а также нарушения прово-

димости указывают на ишемическое происхождение боли. Однако нормальная ЭКГ и в этом случае не позволяет исключить стенокардию.

### *1.12.2. Нагрузочные ЭКГ-пробы*

С учетом изложенного для всех больных стенокардией, если по результатам клинического обследования и ЭКГ в покое не выявлено противопоказаний, показано проведение нагрузочных ЭКГ-проб. Нагрузочные тесты провоцируют ишемию миокарда посредством дополнительного повышения давления в камерах сердца. До настоящего времени наиболее распространенными являются такие простые, недорогие и относительно безопасные неинвазивные нагрузочные пробы, как тредмил-тест или велоэргометрия.

Во время **пробы с дозированной физической нагрузкой** пациент выполняет возрастающую нагрузку на тредмиле или велоэргометре, при этом постоянно регистрируют частоту сердечных сокращений (ЧСС) и ЭКГ, через равные промежутки времени (1–3 мин) контролируют АД. Преимущество тредмил-теста по сравнению с велоэргометрией заключается прежде всего в том, что нагрузка является более физиологичной и воспринимается больными как более привычная. Величина рабочей нагрузки на велоэргометре выражается в ваттах (Вт). Степень увеличения рабочей нагрузки, которую начинают с 25–50 Вт, составляет 25 Вт при длительности ступени в 1–3 мин, но ее можно уменьшить до 10 Вт на каждой ступени у пациентов с сердечной недостаточностью или тяжелой стенокардией. Врач обязан присутствовать при проведении пробы, так как в ходе выполнения нагрузки могут возникнуть серьезные аритмии и даже внезапная смерть (1 случай на 2500 тестов). Регистрация ЭКГ должна быть непрерывной с ее распечаткой на каждой 1-й или 3-й минуте во время нагрузки и 2–10-й минуте восстановления.

Помимо велоэргометрической пробы и тредмил-теста для выявления ИБС могут использоваться проба Мастера, степ-тест, ненормированная физическая нагрузка в виде подъема по лестнице, приседаний, бега, ходьбы и др. Проба Мастера, степ-тест и другие методики мало пригодны для ранней диагностики ИБС в связи с отсутствием возможности точно оценить мощность выполняемой физической нагрузки.

#### **Показания к проведению нагрузочных проб:**

- дифференциальная диагностика ИБС и ее отдельных форм;
- определение индивидуальной толерантности к физической нагрузке у пациентов с установленным диагнозом ИБС и уточнение функционального класса стенокардии;



- оценка эффективности лечебных, в том числе хирургических, и реабилитационных мероприятий;
- экспертиза трудоспособности лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода ИБС;
- оценка эффективности антиангинальных препаратов;
- выявление лиц с безболевым ишемией миокарда.

**Абсолютными противопоказаниями** к проведению теста с физической нагрузкой являются острая фаза инфаркта миокарда (в течение 2—7 дней от начала), нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, острый тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность III—IV функционального класса по классификации NYHA, выраженная легочная недостаточность, лихорадка.

Нецелесообразно выполнять этот диагностический тест при тахикардиях, полной блокаде левой ножки пучка Гиса, высоких степенях синоатриальной и атриовентрикулярной блокады, критическом аортальном стенозе или выраженной гипертрофической кардиомиопатии.

Проба с физической нагрузкой выполняется до появления приступа стенокардии, признаков ишемии миокарда на ЭКГ, достижения целевой ЧСС, развития выраженного утомления, делающего невозможным продолжение физической нагрузки, или отказа пациента от проведения пробы.

Характерными для ишемии миокарда считают горизонтальную и косонисходящую депрессию сегмента *ST* больше 0,1 мВ от изолинии (сегмент *PQ*) на протяжении 0,08 с и более. Косовосходящая депрессия сегмента *ST*, изолированное смещение точки *J*, изменения зубца *T*, желудочковые аритмии и преходящие нарушения проводимости не могут считаться критериями положительной пробы. Если проба прекращена прежде, чем ЧСС достигла 75% от максимальной (для данного возраста и пола), и не было характерных изменений сегмента *ST*, считается, что проба не доведена до диагностических критериев.

**Пробу с физической нагрузкой следует прекратить при:**

- развитии типичного приступа стенокардии;
- появлению угрожающих жизни нарушений сердечного ритма: частой полиморфной или залповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии или пароксизмальной мерцательной аритмии; появлении систолического шума митральной регургитации;
- возникновении выраженной одышки (частота дыхания более 30 в минуту) или приступа удушья;

– развитию нарушений проводимости – блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярной блокады II степени и более;

– ишемическом смещении сегмента *ST* вверх  $\geq 1$  мм в любом из отведений (кроме *aVR* и *V<sub>1</sub>*) или вниз от изоэлектрической линии  $\geq 2$  мм (горизонтальная или косонисходящая депрессия) через 60–80 мс после окончания комплекса *QRS* (особенно если изменения сопровождаются ангинозной болью и сохраняются более 3 мин после окончания теста; депрессия сегмента *ST*  $\geq 4$  мм – абсолютное показание к прекращению теста);

– повышении уровня систолического АД  $> 250$  мм рт. ст., диастолического  $> 115$  мм рт. ст., снижении систолического АД на 20 мм рт. ст.;

– появлении неврологической симптоматики – головокружения, нарушения координации движений, сильной головной боли;

– возникновении интенсивной боли в нижних конечностях;

– развитии резкого утомления больного, его отказе от дальнейшего выполнения пробы;

– достижении 75–100 % максимальной возрастной ЧСС.

У пациентов с положительными результатами теста в сочетании с низкой толерантностью к физической нагрузке чаще бывает тяжелое поражение нескольких коронарных артерий. Проба с физической нагрузкой считается положительной в отношении диагностики ИБС, если при ней воспроизводятся типичные для пациента боль или стеснение в груди и возникают характерные для ишемии изменения на ЭКГ. Не всегда боль сопровождается снижением сегмента *ST*. Проба считается положительной, если снижение появляется без боли или типичный приступ стенокардии развивается без снижения сегмента *ST*, либо боль сопровождается депрессией *ST*. В последнем случае диагностическая ценность пробы выше. Депрессия сегмента *ST* в покое является маркером неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с ИБС или без нее. Дальнейшее увеличение депрессии сегмента *ST*, индуцированное физической нагрузкой, у больных с исходной депрессией в покое  $> 1$  мм является высокочувствительным индикатором наличия ИБС и, как правило, характерно для лиц с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Наиболее информативным и распространенным критерием положительного теста является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента *ST* на 1 мм в течение  $\geq 60$ –80 мс после конечной части комплекса *QRS*.

При нормальной ЭКГ в покое элевация сегмента *ST* (кроме отведений *aVR* и *V<sub>1</sub>*) – редкое явление и может быть следствием трансмуральной ишемии из-за спазма или критического повреждения венечных артерий. Это значительно повышает вероятность возникновения аритмий и указывает на локализацию ишемии. Увели-

чение амплитуды зубца R, которое ассоциируется с его расширением, как правило, указывает на выраженную ишемию.

**Чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭС).** При наличии противопоказаний к проведению нагрузочных проб или невозможности их выполнения в полном объеме проводится чреспищеводная электрокардиостимуляция. Во время пробы коронарная недостаточность моделируется путем постепенного увеличения частоты желудочковых сокращений до достижения субмаксимальных значений или появления признаков ишемии миокарда. Тест считается положительным, если получены достоверные ишемические изменения ЭКГ или спровоцирован типичный ангинозный приступ. Диагностически значимыми при выявлении ишемии миокарда считаются следующие изменения процессов реполяризации:

- элевация сегмента *ST* более чем на 1 мм;
- горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента *ST* на 1 мм и более в 5 и более комплексах *QRS – T*;
- появление косовосходящей депрессии сегмента *ST* на 1,5 мм и более.

Вышеописанные изменения реполяризации должны быть устойчивыми.

**Холтеровское мониторирование** — это метод, с помощью которого осуществляется суточное наблюдение за работой сердца. Для этого используется носимый портативный регистратор, который производит круглосуточную запись электрокардиограммы и передачу информации о работе сердца за сутки в компьютер. Холтеровское мониторирование информативно только тогда, когда эпизоды ухудшения самочувствия появляются довольно часто и есть реальный шанс зарегистрировать их в течение 24 ч. Метод применяется в клинической практике не только для выявления нарушений ритма сердца и ишемических изменений ЭКГ, но и для контроля антиаритмической и антиангинальной терапии. Исследование проводится в амбулаторном режиме, пациент продолжает выполнять привычные для него нагрузки. Через сутки прибор снимают и проводят подробный анализ суточной записи ЭКГ. Методика холтеровского мониторирования ЭКГ позволяет оценить деятельность сердца в условиях обычной активности пациента (реакция сердца на физическую и эмоциональную нагрузку, состояние сердца во время сна, ритм и проводимость сердца в течение суток), выявляет эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, позволяет уточнить причину обмороков и предобморочных состояний и т. д. Основные достоинства методики — высокая информативность и абсолютная безопасность для пациента.

При холтеровском мониторировании оценивается не только ЭКГ, но также описание действий и жалоб больного. Очень важным

является описание симптоматики во время изменений ЭКГ, чтобы оценить соответствие объективной картины и субъективных проявлений. В связи с этим всем пациентам при холтеровском мониторировании рекомендуется вести дневник, в котором они отмечают свое самочувствие, жалобы, вид деятельности, физические нагрузки, прием лекарственных препаратов, время бодрствования и сна. При возникновении боли пациенту предлагается указать характер боли (тупая, давящая, колющая, сжимающая и т. д.), ее продолжительность, при каких обстоятельствах боль возникла (после физических или эмоциональных напряжений, в покое и т. д.) и прошла (остановка при ходьбе, после приема лекарства). Указать время приема и название лекарственных препаратов. Врач вводит данные дневника в компьютер.

При холтеровском мониторировании ЭКГ могут быть выявлены следующие признаки высокого риска неблагоприятного исхода ИБС:

- элевация сегмента *ST* (стенокардия Принцметала) в период дестабилизации стенокардии;

- желудочковая экстрасистолия высоких градаций, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная, синоатриальная блокада II—III степени, остановка синусового узла, мерцательная аритмия во время эпизодов ишемии;

- суммарная длительность эпизодов ишемии за сутки более 60 мин;

- падение АД на 20 мм рт. ст. и более во время эпизодов ишемии миокарда (при одновременном мониторировании ЭКГ и АД).

### *1.12.3. Провокационные фармакологические пробы*

Когда показана велоэргометрическая проба, но по тем или иным причинам ее проведение невозможно, кроме чреспищеводного ишемического теста могут выполняться фармакологические пробы.

**Проба с дипиридамолом** (курантилом) основана на его способности вызывать вазодилатацию в результате блокирования захвата аденозина клетками. При этом кровоток в пораженной артерии остается низким, а в остальных возрастает. При выраженном стенозе крупных коронарных артерий это приводит к феномену обкрадывания и вызывает ишемию у больных со значимым обструктивным поражением коронарных артерий. Дипиридамолом вводят в суммарной дозе из расчета 0,75 мг на 1 кг массы тела. ЭКГ регистрируют до введения препарата, каждую минуту во время введения и после прекращения введения каждые 5 мин в течение 15—30 мин. Дипиридамолом может вызвать бронхоспазм, артериальную гипотензию, боль в груди, чувство жара, дурноту и одышку. Иногда для устранения этих реакций требуется внутривенное введение

2,4% раствора эуфиллина, сублингвальное или внутривенное введение нитроглицерина.

В качестве стрессорного фармакологического агента возможно также использование **аденозина**, который вызывает расширение коронарных сосудов за счет активации аденозиновых рецепторов. В отличие от дипиридамола активность аденозина очень быстро инактивируется. Осторожность при его введении должна соблюдаться у лиц с подозрением на дисфункцию синусового узла.

Критериями положительной пробы с дипиридамолом и аденозином являются депрессия сегмента *ST* на ЭКГ и появление приступа стенокардии. Положительная проба, как правило, указывает на наличие у больного стенозирующего коронарного атеросклероза.

Применение дипиридамола и аденозина противопоказано у больных бронхиальной астмой. Аденозин часто вызывает АВ-блокаду I–II степени. Впрочем, нарушения гемодинамики при этом бывают редко. Поскольку аденозин очень быстро распадается, никакого лечения это не требует.

Для выявления спазма коронарных артерий у больных особой (вариантной) стенокардией проводится **проба с эргометрином**. Она показана в тех случаях, когда в генезе приступа стенокардии у конкретного больного предполагают то или иное участие ангиоспазма. Эргометрина малеат (синоним — эргоновин) вводят внутривенно струйно в нарастающих дозах. Начальная доза — 0,05 мг. Последующие дозы — 0,15 мг и 0,3 мг. Между введениями очередной дозы эргометрина нужно выдерживать пятиминутный интервал. Суммарная доза эргометрина не должна превышать 0,5 мг. При появлении приступа стенокардии или изменений ЭКГ ишемического типа дальнейшее введение эргометрина прекращают.

Пробу с эргометрином проводят под постоянным контролем ЭКГ как в период введения препарата, так и в течение 15 мин после введения последней дозы или после купирования приступа стенокардии, вызванной эргометрином. Критериями положительной пробы являются смещение сегмента *ST* кверху или книзу от изоэлектрической линии, а также появление приступа стенокардии.

Если после введения эргометрина в указанных выше дозах развивается приступ стенокардии, сопровождающийся подъемом сегмента *ST*, это является подтверждением диагноза особой формы стенокардии (типа Принцметала). Положительная проба с эргометрином по другим критериям (депрессия сегмента *ST*, приступ стенокардии, сочетание этих признаков) указывает на определенную роль ангиоспазма в генезе приступов стенокардии у данного больного.

Пробу с эргометрином можно применять только в условиях специализированных кардиологических отделений. Обязательным правилом безопасного проведения пробы с эргометрином являет-

ся немедленное купирование приступа стенокардии, возникшего во время проведения пробы. Проба противопоказана у больных с острыми очаговыми изменениями миокарда.

#### *1.12.4. Ультразвуковые методы исследования*

Высокоинформативными и общедоступными являются ультразвуковые технологии. В клинической и научной практике наиболее востребованными являются методы определения толщины комплекса интима – медиа сонных артерий (ТКИМ), выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях и определения лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИД).

Ультразвуковой метод оценки дисфункции эндотелия имеет ряд существенных достоинств, однако применение его в значительной степени ограничено, поэтому в настоящее время – это инструмент научных исследований, позволяющий выделять группы риска, мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации факторов риска.

**Утолщение комплекса интима-медиа.** При ультразвуковом исследовании у здорового человека комплекс интима-медиа представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным слоем и подлежащим гипоехогенным. Измерение отдельно слоев интимы и медиа с помощью современных инструментальных технологий невозможно. При утолщении комплекса интима – медиа в его изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности.

В многочисленных исследованиях показано увеличение ТКИМ с возрастом. Согласно российским данным, у здоровых лиц до 30 лет ТКИМ составляет  $0,52 \pm 0,04$  мм, от 30 до 40 лет –  $0,56 \pm 0,02$  мм, от 40 до 50 лет –  $0,60 \pm 0,04$  мм, старше 50 лет –  $0,67 \pm 0,03$  мм. У женщин, до наступления менопаузы, ТКИМ меньше, чем у мужчин. После прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку величина ТКИМ у женщин и мужчин постепенно сравнивается. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертензией предлагается использование одной пороговой величины – 0,9 мм.

В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009) предлагается использовать пороговую величину ТКИМ у мужчин и женщин до 40 лет – 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм, для женщин 40–60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм. При этом установлено, что различие в ТКИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ с 10 до 15%, риска развития инсульта с 13 до 18%.

Измерение ТКИМ также используется для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения. Ультразвуковые исследования ACAPS, KAPS, MARS, ARBITER, ASAP, REGRESS, METEOR убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТКИМ и даже привести к уменьшению этого параметра.

При исследовании сонных артерий структуру, выступающую в просвет артерии, описывают как АСБ, если ее высота на 0,5 мм или на 50% превышает ТКИМ прилежащих сегментов артерии или больше 1,3 мм. Количественная оценка – определение процента стеноза и планиметрических параметров (площадь, длина и объем) – позволяет определить степень выраженности патологии.

При описании АСБ оценивают такие параметры, как структура, плотность, состояние поверхности, форма атеромы, подвижность АСБ. К клинически значимым изменениям относят изъязвление поверхности, кровоизлияние в бляшку и гипоехогенные («мягкие») АСБ. Наличие гипоехогенных АСБ в сонных артериях у пациентов со стабильной стенокардией независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений предсказывает развитие коронарных событий (Honda O. [et al.], 2004).

**ЭхоКГ.** Основная цель ЭхоКГ в покое – дифференциальная диагностика с некоронарогенной болью в груди, возникающей при пороках аортального клапана, гипертрофической кардиомиопатии и др. Проведение ЭхоКГ целесообразно у больных с шумами сердца, клиническими или ЭКГ-проявлениями гипертрофии левого желудочка, перенесенного ИМ, наличием сердечной недостаточности. Использование тканевой доплер-ЭхоКГ дает возможность оценить диастолическую функцию миокарда. Особую ценность ЭхоКГ в покое имеет для стратификации риска больных стабильной стенокардией.

Следует отметить, что в неинвазивной диагностике скрытой коронарной недостаточности более востребованным и информативным методом исследования является стресс-ЭхоКГ. Метод основан на изучении изменения сократимости миокарда, возникающего на фоне снижения кровотока в результате предшествующего выполнения:

- физической нагрузки – вертикальная и горизонтальная велоэргометрия (ВЭМ), бег на тредмиле, ручная эргометрия и др.;
- электрической стимуляции сердца – ЧПЭС;
- фармакологических проб – с добутамином, дипиридамолом, аденозином, эргоновином.

Стресс-ЭхоКГ превосходит нагрузочную ЭКГ по прогностической ценности, обладает большей чувствительностью (80–85%) и специфичностью (84–86%) в диагностике ИБС. Тканевая доплер-ЭхоКГ позволяет количественно оценить региональную ско-

рость сокращения миокарда, что позволяет снизить вариабельность результатов и степень субъективности их интерпретации.

#### *1.12.5. Лодыжечно-плечевого индекс давления*

Одним из методов диагностики и оценки степени выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей является измерение регионарного АД в артериях нижних конечностей с оценкой ЛПИД, который рассчитывается как соотношение давления на лодыжке и давления на плече. У здорового человека ЛПИД колеблется от 0,9 до 1,3. Снижение этого параметра менее 0,9 предполагает наличие гемодинамически значимой патологии артерий нижних конечностей. Кроме того, подобный показатель может рассматриваться в качестве независимого фактора, предсказывающего развитие нестабильной стенокардии, нефатального инфаркта миокарда, «сердечной» смерти.

#### *1.12.6. Оценка жесткости сосудов*

Одним из важнейших следствий атеросклероза является изменение жесткости сосудистой стенки. Золотым стандартом измерения жесткости в настоящее время считается такой показатель, как оценка **скорости распространения пульсовой волны (СРПВ)**. Используемые в настоящее время неинвазивные методы оценки сосудистой жесткости являются косвенными и оценивают некоторые суррогатные параметры, которые определяются жесткостью. Они включают три основных метода — СРПВ, анализ формы пульсовой волны на крупных артериях, а также прямое измерение взаимоотношений давления и диаметра сосуда.

В клинике в основном используется два подхода, которые являются доступными и могут быть выполнены вне специализированной лаборатории:

- СРПВ;
- анализ пульсовой волны центральных сосудов (сонных артерий, аорты или лучевой и других артерий с применением передаточной функции).

СРПВ представляет собой региональный показатель сосудистой жесткости. Этот параметр зависит от эластического модуля стенки артерии, ее геометрии (радиус и толщина стенки), а также плотности крови и уровня давления. Измерение включает оценку времени прохода пульсовой волны по анализируемому сегменту сосуда и расстояния между точками регистрации пульсовой волны. Метод имеет высокую прогностическую ценность как индикатор поражения органов-мишеней. СРПВ более 12 м/с считается патологической и свидетельствует о существенном поражении сосудистой стенки.



Существует достаточно простой методический подход оценки жесткости артерий по расстоянию от зубца Q на ЭКГ и исчезновению тонов Короткова. Подобная функция встроена в некоторые приборы для суточного мониторирования АД и дает информацию, приближенную к показателю СРВП (Novasog). Метод может использоваться в эпидемиологических исследованиях. Его преимуществом является полная независимость результата от исследователя. Показатель СРВП входит в официальный перечень рекомендуемых обследований больного с АГ для оценки степени риска, технически прост и объективен.

#### *1.12.7. Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии*

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) основана на обнаружении кальцинатов в атеросклеротических бляшках и количественной или полуколичественной оценке кальциноза. В отличие от других распространенных инструментальных методов раннего выявления коронарного атеросклероза КТ позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза.

Морфологические исследования показали, что большинство атеросклеротических бляшек содержат кальцинаты. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса — начиная с липидных полос. МСКТ позволяет не только выявлять, но и количественно оценивать небольшие количества коронарного кальция, оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза. Оценка коронарного кальциноза осуществляется в единицах кальциевого индекса (КИ). Выявление кальциноза коронарных артерий указывает на наличие у пациента коронарного атеросклероза. Однако наличие кальциноза коронарных артерий не является эквивалентом диагноза ИБС и не является обязательным показанием к коронарографии.

#### *1.12.8. КТ-ангиография коронарных артерий*

МСКТ с болюсным введением контрастного вещества (КТ-ангиография) позволяет выполнить неинвазивную КТ-коронарографию. С ее помощью возможна детальная визуализация коронарных артерий и их ветвей. Помимо диагностики стенотических поражений коронарных артерий КТ-коронарография позволяет выявить врожденные аномалии и аневризмы коронарных артерий. У большинства пациентов с острым инфарктом миокарда или постинфарктными рубцами МСКТ позволяет визуализировать область

инфаркта как зону сниженной плотности на фоне контрастированного миокарда.

*Основные показания* к выполнению КТ-коронарографии можно сформулировать следующим образом:

– неинвазивная коронарография выполняется пациентам с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС, когда отсутствуют явные показания к проведению коронарной ангиографии (КАГ). При обнаружении значимых коронарных стенозов по данным МСКТ больному проводят КАГ для уточнения состояния коронарного русла и выбора метода реваскуляризации;

– КАГ проводят с целью предоперационной оценки состояния коронарных артерий у пациентов, которым планируются различные виды оперативных вмешательств на сердце или других органах;

– для неинвазивной оценки состояния венозных и артериальных коронарных шунтов, стентов;

– для диагностики аневризм и врожденных аномалий коронарных артерий;

– для уточнения данных КАГ, в случаях высокого риска выполнения КАГ;

– в случаях, когда требуется одновременная оценка состояния миокарда (рубцовые зоны) и коронарных артерий (например, при дифференциальной диагностике кардиомиопатий).

### *1.12.9. Возможности МР-томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий*

Важную роль в предоперационной оценке поражений сонных артерий и в научных работах по исследованию структуры атеросклеротических бляшек играет МРТ. Основным методом выявления диагностики стенозов, окклюзий, аневризм и мальформаций экстра- и интракраниальных артерий является МР-ангиография (МРА). Этот метод позволяет получать двух- и трехмерные ангиографические изменения сонных, вертебральных и мозговых артерий на большом протяжении, с высоким пространственным разрешением, без артефактов, присущих УЗИ.

При безконтрастной МРА яркий сигнал от движущейся крови является естественным контрастом. Безконтрастная МРА практически во всех случаях позволяет получать отличные изображения всех основных артерий и ветвей головного мозга и должна входить в базовый протокол МРТ головного мозга при обследовании пациентов с подозреваемой цереброваскулярной патологией.

Для выполнения контрастной МРА (кМРА) пациенту внутривенно (обычно в локтевую вену) болюсно (со скоростью 1–2 мл/с) вводят 20–40 мл контрастного вещества на основе гадолиния и в момент

прохождения препарата через артерии выполняют быстрый сбор данных с помощью трехмерных МР-импульсных последовательностей.

Оценку линейной и объемной скорости кровотока по исследуемому сосуду возможно выполнить с помощью фазово-контрастной (ФК) МРТ.

Для детального изучения структуры атеросклеротической бляшки применяют МРТ высокого разрешения (МРТ ВР) (методика применяется в основном в научных исследованиях).

#### *1.12.10. Современные принципы коронарной ангиографии у больных ИБС*

Коронарная ангиография – рентгеновский метод изображения коронарных артерий при селективном введении контрастного вещества в устье коронарной артерии. КАГ позволяет точно оценить анатомию артерий сердца вплоть до мельчайших ветвей. КАГ позволяет установить анатомический тип кровоснабжения, протяженность и диаметр коронарных артерий, оценить степень их сужения, выявить рентгеноморфологические особенности сужений (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или разрыва бляшки, отложений кальция, спазма артерии в пораженных сегментах). В ходе исследования также определяется наличие и степень выраженности коллатерального кровоснабжения.

#### *Противопоказания к КАГ*

Считается, что абсолютных противопоказаний для проведения КАГ нет.

Относительными противопоказаниями считаются:

- острая почечная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность вследствие СД;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- лихорадка неизвестной этиологии;
- острые инфекционные заболевания;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- выраженная анемия;
- злокачественная артериальная гипертония, рефрактерная к медикаментозной терапии;
- выраженные нарушения электролитного обмена;
- выраженное нарушение психического состояния больного;
- сопутствующие заболевания, значительно укорачивающие жизнь больного или резко увеличивающие риск последующих лечебных вмешательств;
- отказ больного от дальнейшего лечения (эндоваскулярная терапия, АКШ) после исследования;

- интоксикация сердечными гликозидами.
- документированный анафилактический шок на контрастное вещество в анамнезе.
- выраженное поражение периферических артерий, ограничивающее артериальный доступ.
- декомпенсированная сердечная недостаточность или острый отек легких.
- выраженная коагулопатия.
- бактериальный эндокардит с вовлечением аортального клапана.

Несмотря на высокую диагностическую точность, селективная КАГ имеет ряд ограничений. Атеросклеротическая бляшка имеет сложную геометрическую форму и часто неадекватно визуализируется даже при использовании множественных ортогональных проекций. Это обусловлено извитостью артерий, частым наложением боковых ветвей в области бифуркации, а также невозможностью выведения оптимальной проекции. Получаемое при контрастировании артерии изображение ее просвета не позволяет полностью исключить отсутствие атеросклероза в стенке оцениваемого сегмента сосуда. Небольшие атеросклеротические бляшки значимо не нарушают коронарный кровоток, однако могут играть важную роль в возникновении ОКС, включая острый ИМ. При диффузном поражении степень стеноза часто недооценивается из-за невозможности определить локализацию нормального сегмента артерии.

В сложных диагностических случаях применяются методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистый ультразвук, внутрисосудистая оптическая когерентная томография, ангиоскопия), а также методики, позволяющие оценить физиологическую значимость стеноза (внутрисосудистая доплерография, определение фракционного коронарного резерва).

### *1.12.11. Радионуклидные методы диагностики*

Радионуклидные методы позволяют: определить, соответствуют ли анатомические нарушения, определяемые при ангиографии, функциональным нарушениям перфузии миокарда; определить локализацию некротических изменений миокарда и дать количественную оценку величины некроза; зарегистрировать вентрикулограмму по изображению внутрижелудочковой емкости крови неинвазивным способом.

При изучении состояния перфузии миокарда, радионуклиды, тропные к здоровой ткани миокарда (калий-43, рубидий-81, цезий-128, таллий-201, технеций-99т), поглощаются нормальным миокардом желудочков. Поглощение этих веществ миокардом зависит

от состояния миокардиального кровотока, функционального состояния внутриклеточных ионоконцентрирующих механизмов и сохранности клеточных мембран.

При регистрации радиоактивности миокарда получают его изображение. В норме визуализируется левый желудочек овоидной формы с некоторым разрежением в центре, соответствующим полости левого желудочка. Радионуклид накапливается пропорционально степени перфузии жизнеспособных кардиомиоцитов. Поэтому зоны сниженной перфузии (т. е. зоны ишемии) во время нагрузки не накапливают радионуклид и выглядят как холодные очаги. Однако погибшие участки тоже не захватывают радиоизотоп и поэтому тоже будут выглядеть как холодные очаги. С целью дифференциации транзиторной ишемии от рубцовой ткани через несколько часов проводится повторное исследование. Если холодный очаг исчезает, это трактуется как транзиторная ишемия миокарда. Если он остается неизменным, то, вероятнее всего, речь идет об инфаркте.

Нарушения перфузии миокарда у больных с коронарным атеросклерозом носят очаговый характер. При изолированном поражении одной артерии зоны нарушенного кровообращения на сцинтиграммах соответствуют бассейну кровоснабжения пораженной артерии. При наличии дефекта в двух областях следует думать о поражении 2–3 венечных артерий. Сцинтиграммы миокарда, зарегистрированные в покое, нередко бывают нормальными у больных с документированным атеросклерозом венечных артерий. В этих случаях для выявления локальной недостаточности кровоснабжения показана сцинтиграфия миокарда, выполненная на фоне проб с физическими и фармакологическими нагрузками. При этом в миокарде возникает зона преходящей ишемии, которая на сцинтиграммах проявляется как новый холодный очаг или как расширение имевшейся ранее зоны нарушенной перфузии. Стандартная нагрузочная ЭКГ-проба может дать неоднозначные результаты у больных с высоким клиническим риском ИБС (например, у пациентов с исходными отклонениями сегмента *ST* – при блокаде левой ножки пучка Гиса или гипертрофии ЛЖ). В этих случаях с нагрузочными пробами может комбинироваться сцинтиграфия миокарда, что позволяет преодолеть эти ограничения и повысить чувствительность и специфичность пробы.

Оценить функциональное состояние и сократительную способность миокарда ЛЖ можно с помощью радионуклидной вентрикулографии. Метод основан на регистрации импульсов от радиоиндикатора, проходящего с кровью через левый желудочек, с помощью гамма-камеры после внутривенного введения радиодальбумина. С помощью компьютерной обработки полученных результатов

можно оценить состояние сократимости как миокарда в целом по фракции выброса, так и отдельных сегментов ЛЖ. Сопоставление данных радионуклидной вентрикулографии с данными рентгеноконтрастного исследования показывает высокую степень корреляции между ними. Динамические обследования позволяют оценить действие лекарственных препаратов на сократимость миокарда, результаты хирургического лечения, реабилитационных мероприятий.

Поскольку радионуклидные технологии являются дорогостоящими, применение перфузионной сцинтиграфии миокарда должно быть ограничено случаями, когда изменения на исходной ЭКГ не позволяют интерпретировать результаты стандартного теста с физической нагрузкой или когда клинические симптомы ишемии не подтверждаются результатами стандартного стресс-теста.

### **1.13. Связь клинических проявлений с морфологическими особенностями атеросклероза**

В отличие от вопросов патогенеза морфологическая характеристика атеросклероза изучена достаточно подробно. Формирование морфологического субстрата атеросклероза предполагает выделение четырех стадий данного процесса.

*Стадии атеросклеротического процесса (Автандилов Г. Г., 1990)*

I. Липоидные пятна и полосы (включают образование жировых полосок и пятен в виде участков бледно-желтого цвета, содержащих липиды, не возвышающиеся над поверхностью интимы).

II. Липоидные пятна и фиброзные бляшки (помимо липоидных пятен включают фиброзные бляшки, беловатые, иногда как бы перламутровые или слегка желатинозного вида, возвышающиеся над поверхностью интимы, нередко сливающиеся между собой).

III. Липоидные пятна, фиброзные бляшки и осложненные поражения (помимо липоидных пятен, фиброзных бляшек включают изъязвления, кровоизлияния, наложения тромботических масс).

IV. Липоидные пятна, фиброзные бляшки, осложненные поражения и обызвествления (помимо ранее описанных изменений выявляется кальциноз или атерокальциноз — отложение подчас большого количества солей кальция в фиброзных бляшках. Эти изменения могут существовать одновременно, придавая картине поражения большую пестроту и вариабельность).

Липоидные пятна и полосы появляются во внутренней оболочке аорты у некоторых детей младше 10 лет. В возрасте 10 лет липоидные пятна занимают около 10% поверхности аорты, а к 25 годам — от 30 до 50% поверхности. В венечных артериях сердца

липоидоз встречается с 10—15 лет, а в артериях мозга — в конце третьего десятилетия жизни (к 35—45 годам) (Климов А. Н., Никольчева Н. Г., 1999). Позже на месте липоидных пятен и полосок формируются атероматозные бляшки. Будучи плоскими, жировые полоски не препятствуют кровотоку. Их развитие начинается с формирования желтоватых пятен диаметром не более 1 мм, обычно множественных и хорошо выделяющихся на фоне внутренней оболочки аорты, которая в норме имеет цвет слоновой кости. Затем пятна сливаются в продолговатые и плоские полоски, достигая в продольном размере 1 см или более. Под микроскопом жировые полоски представляют собой скопления клеток, производных макрофагов интимы, которые заполнены липидами, придающими цитоплазме пенистый вид («пенистые клетки»). Наряду с этим определяются липиды, лежащие вне клеток, Т-лимфоциты, протеогликаны, а также коллагеновые и эластические волокна внутренней оболочки артерии. Высказываются предположения, что стадия жировых полосок не обязательно переходит в следующую стадию атероматозных бляшек. Однако имеется огромное количество экспериментальных данных, свидетельствующих о поэтапной эволюции жировых полосок в развитые атероматозные бляшки. Поэтому обнаружение жировых пятен в аорте умерших маленьких детей считается общепризнанным доказательством того, что атеросклероз начинается уже в детском возрасте.

Атероматозные бляшки (фиброзные бляшки, фибролипидные или липидные бляшки, зрелые бляшки) развиваются асимметрично и имеют пестрый и неоднородный вид. Они представляют собой белые или беловато-желтые плотные образования на поверхности внутренней оболочки сосуда. Их диаметр колеблется от 0,3 до 1,5 см. Иногда бляшки сливаются и образуют очень большие бляшки или цепочки. На разрезе их поверхностная часть (фиброзная крышка) представлена плотной беловатой тканью, а часть, лежащая глубже, мягким и желтым или беловато-желтым материалом. В центре наиболее крупных, часто сливающихся бляшек нередко находятся желтые или буроватые, кашицеобразные и комковатые продукты распада липидов.

Под микроскопом видно, что атеросклеротические бляшки содержат три важнейших компонента — клеточный, волокнистый и липидный. Клеточный компонент, расположенный в соединительнотканной крышке, включает в себя макрофаги, лейкоциты и гладкомышечные клетки, а в зонах под крышкой и по бокам от нее — смесь из макрофагов, гладкомышечных клеток и Т-лимфоцитов. Как отмечалось ранее, пенистые клетки происходят преимущественно из моноцитов крови. Однако формирование пенистых клеток происходит при участии в том числе и гладкомышечных

элементов. Макрофаги, а также тромбоциты, проникающие в интиму артерий из крови, секретируют факторы роста и митогены, воздействующие на гладкомышечные клетки, расположенные в средней оболочке артерий. Под действием факторов роста и митогенов гладкомышечные клетки мигрируют в интиму и начинают пролиферировать. В интиме они захватывают и накапливают модифицированные ЛПНП, также превращаясь в своеобразные пенные клетки. Сами гладкомышечные клетки способны продуцировать элементы соединительной ткани, включающие коллагеновые и эластические волокна, а также гликозаминогликаны, которые в дальнейшем используются для построения фиброзного каркаса — второго компонента атеросклеротической бляшки. Третий компонент представлен внутри- и внеклеточными отложениями липидов. Основная его масса — некротизированный центр (сердцевина) бляшки, состоящий из холестерина и его эфиров, кристаллов холестерина, «пенных клеток», детрита (остатков клеток), белков плазменного происхождения и извести. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканый каркас атеросклеротической бляшки, отделяющий липидное ядро от просвета сосуда («покрышка»). Следует отметить, что атеросклеротические бляшки могут значительно отличаться друг от друга по составу структурных компонентов. В одних случаях атерома содержит много липидов, старая же фиброзная бляшка может состоять преимущественно из гладкомышечных клеток и фиброзной ткани. При этом фиброзно и рубцово измененная бляшка деформирует стенку артерии, стенозируя ее просвет.

В очагах атеросклеротического поражения происходит формирование новых сосудов, отличающихся повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам сосудистой стенки, которые приводят к таким осложнениям, как изъязвления бляшек и разрывы стенки артерии. Атероматозные язвы представляют собой некротические дефекты фиброзных покрышек бляшек и являются следствием биохимического распада содержимого бляшки. Как правило, они вызывают формирование пристеночных или обтурирующих тромбов, которые, в свою очередь, приводят к соответствующим органам поражениям. Атероматозные язвы могут также становиться источником холестериновой атероэмболии. В этом случае материалом для микроэмболов служат не только небольшие частицы липидов, но и другие части липидного компонента бляшек. Разрывы стенки артерий сопровождаются кровоизлияниями. В крупных артериях встречаются интрамуральные кровоизлияния (расслаивающие гематомы), однако гораздо большее значение имеют кровотечения и гематомы, образовавшие



еся во внутренних органах, тканях и полостях. Для распространения разрыва на всю толщу стенки артерии нужно, чтобы ее средняя оболочка под разрушенной бляшкой претерпела ишемическую атрофию. В тех случаях, когда атрофия в такой зоне средней оболочки развита не слишком сильно и позволяет удерживать давление крови, возможно развитие атеросклеротической аневризмы сосуда.

В длительно существующих бляшках, помимо фиброзной ткани, в большом количестве может накапливаться известь, главным образом фосфат кальция. Эти соли из-за своей каменистой плотности дают характерный хруст при разрезании ножницами. Атеросклероз — процесс системный, но не равномерный, поэтому тяжесть поражения различных артерий существенно различается.

Приведенные данные демонстрируют, что формирование ранних морфологических проявлений атеросклероза начинается буквально с первых лет жизни человека. От момента же формирования липоидных пятен и полосок до первых клинических проявлений атеросклероза проходят десятки лет. Это свидетельствует о том, что первая стадия атеросклероза не ведет к формированию каких-либо местных или общих гемодинамически значимых расстройств. Первые клинические проявления появляются лишь во II стадии атеросклероза, на этапе формирования фиброзных бляшек, когда бляшка, выступающая в просвет сосуда, нарушает кровоток в нем, вызывая в органе или его части ишемию, способную вызвать клинические проявления. Следует подчеркнуть, что клиническое и прогностическое значение сформировавшейся атеросклеротической бляшки во многом зависит именно от структуры ее фиброзной покрывки и размеров липидного ядра. В ряде случаев, особенно на ранних стадиях формирования бляшки, ее липидное ядро выражено лучше («желтые бляшки»), а соединительнотканная капсула достаточно тонкая и может легко повреждаться под действием высокого АД, ускорения кровотока в артерии и других факторов. При наличии фиброзных бляшек с хорошо развитой соединительнотканной капсулой («белые бляшки»), стенозирующих просвет сосуда, возникает клиника преходящего ишемического повреждения органа. Однако появление клинических симптомов становится возможным, когда степень стеноза в различных сосудах достигает определенной величины. Степень стенозирования артерий, вызывающая клинически значимую симптоматику, зависит от многих причин (состояния коллатерального кровообращения, величины перфузионного давления в сосуде, реологических свойств крови, объема циркулирующей крови и других). Например, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) и в Национальных клинических рекомендациях

(2009) отмечается, что существенным считается сужение коронарной артерии  $> 50\%$ , а гемодинамически незначимым — сужение просвета сосуда  $< 50\%$ . В других ветвях аорты степень значимого стеноза может быть иной.

Атеросклероз — процесс диффузный и одновременно неравномерный. Нет критериев, позволяющих на доклинической стадии прогнозировать дальнейшее течение заболевания. На стадии же клинических проявлений симптоматика может очень существенно различаться в зависимости от органной локализации сосудистых изменений. Изучением данных особенностей занимаются врачи разных профилей: кардиологи, невропатологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, сосудистые хирурги. Каждое из перечисленных направлений подробно излагается и анализируется в различных монографиях, руководствах, учебниках. В рамках собственного проекта мы не планируем дублировать эти данные. Однако считаем целесообразным обратить внимание на некоторые аспекты, имеющие универсальное значение. Следует иметь в виду, что при поражении различных сегментов сосудистого русла возможно одновременное выявление разных стадий атеросклероза. В процессе прогрессирования атеросклероза морфологическая картина в различных сосудах постоянно динамично меняется, что сопровождается сменой и клинической симптоматики. Сопоставление клинических и морфологических особенностей поражений сосудов атеросклерозом представляется наиболее наглядным на примере ИБС.

Основными клиническими формами ИБС являются стенокардия и инфаркт миокарда. В подавляющем большинстве случаев и стенокардия, и инфаркт миокарда возникают в возрасте старше 55 лет. Распространенность стенокардии в большинстве европейских стран составляет 20—40 тыс. на 1 млн населения (Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008). При этом основными формами стенокардии являются стенокардия напряжения стабильная и вазоспастическая (вариантная, стенокардия Принцметала). Следует отметить, что в последние десятилетия и стенокардия, и инфаркт миокарда стали встречаться в возрасте 40, 35, 30 лет и моложе.

К настоящему времени клиническая картина стабильной стенокардии напряжения, как и сопутствующие морфологические изменения в коронарных артериях, хорошо известна. В большинстве случаев основным клиническим проявлением данной формы стенокардии является характерный болевой синдром. В покое и при незначительных физических нагрузках клинические проявления отсутствуют. Боль у данных пациентов возникает за грудиной или в области сердца, на пике достаточно постоянной физической или психоэмоциональной нагрузки, она купируется в течение 5—10 мин

в покое или после приема нитроглицерина. При инструментальном же обследовании — КАГ — выявляется сужение как минимум одной из ветвей коронарных артерий. Степень стеноза, как правило, превышает 50%. Во многих учебниках и монографиях возникновение стенокардии объясняется как следствие гипоксии миокарда, которая является результатом несоответствия потребности миокарда в кислороде и его доставки. В популярной литературе для населения такой вариант объяснения может считаться вполне приемлемым. В самом деле, при нагрузке потребность миокарда в кислороде действительно повышается, при наличии же стеноза коронарной артерии доставка кислорода является неадекватной потребностям. Если бы проблема возникновения стенокардии сводилась к гипоксии, то для купирования приступа больным надо было бы носить с собой кислородный баллон или подушку с кислородом. Однако, как известно, приступ успешно купируется приемом нитроглицерина или в покое. В связи с этим в профессиональной практике следует пользоваться более точными представлениями.

Прежде всего следует подчеркнуть, что в патогенетическом плане следует говорить не о гипоксии, а об ишемии. Всякая ишемия в обязательном порядке включает и гипоксию, но не всякую гипоксию можно отождествлять с ишемией. Ишемия — понятие более широкое, оно включает дефицит поступления энергетических, пластических субстратов, антиоксидантов, витаминов, микроэлементов, в том числе и кислорода, в очаг ишемии. Именно этот феномен имеет место при стенозирующем поражении коронарных артерий. В покое, при стабильной стенокардии степень стеноза хотя и увеличивается, но очень медленно, поэтому в рамках ограниченного временного промежутка она может считаться фиксированной, болевой синдром при этом отсутствует. Это означает, что степень ишемии не достигает критического уровня. При увеличении физической или психоэмоциональной нагрузки возрастает потребность периферических органов в дополнительном притоке крови. Организм человека является сложной саморегулирующей системой, в связи с чем компенсаторно, автоматически увеличивается ЧСС, а следовательно, и объем циркулирующей крови (ОЦК). Увеличение ЧСС и ОЦК сопровождается повышением давления в камерах сердца. Кровоснабжение миокарда, как известно, осуществляется в диастолу. Соответственно, при повышении ДАД в камерах сердца создаются условия механического препятствия прохождению крови по мелким артериям, артериолам и капиллярам. Очевидно, в наибольшей степени страдает кровоток в мелких субэндокардиальных ветвях. Таким образом, можно сделать вывод, что стабильная стенокардия напряжения возникает на пике различных видов нагрузок в результате суммирования стабильной ишемии, обусловленной

фиксированным стенозом коронарной артерии, и динамичной, переходящей ишемии в субэндокардиальных сосудах в результате повышения в камерах сердца конечного ДАД. Если данная ишемия достигает определенной пороговой величины, возникает приступ стенокардии. Прекращение нагрузки или прием нитроглицерина сопровождается перераспределительным депонированием крови в емкостных сосудах, следствием чего является уменьшение ЧСС, ОЦК, величины конечного ДАД в полостях сердца, что в конечном счете ведет к быстрому купированию приступа. Подобная динамика является характерной для стенозирующих поражений любой локализации.

При обследовании лиц с острым коронарным синдромом (ОКС), который включает инфаркт миокарда и различные варианты нестабильной стенокардии (НС), установлено, что указанные состояния чаще возникают у лиц с нестабильной («мягкой, желтой» или «ранимой», «уязвимой») атеросклеротической бляшкой (Севергина Л. О., 2005). Данный тип бляшек является наиболее склонным к разрыву. При проведении интракоронарного ультразвукового исследования у пациентов с острым ИМ 69% всех обнаруженных бляшек подпадали под категорию «мягких», с низкой эхогенностью и лишь в 31% случаев находили высокоэхогенные, «плотные» бляшки больших размеров, чем «мягкие» (Frimerman A. [et al.], 1999). Более чем в 75% случаев нестабильные бляшки (НБ) незначительно стенозируют просвет артерии (менее 50%) и имеют массивный (около 2–3 мм) участок некроза в центральной части (Virmani R. [et al.], 2002).

Нет сомнений в том, что тонкая фиброзная покрышка «ранимой бляшки» является слабым барьером между циркулирующей кровью с ее факторами свертывания и тромбогенными составляющими (тканевым фактором) липидного ядра. Таким образом становится ясно, что ключевым звеном патогенеза ОКС является нарушение целостности структуры НБ – разрывы, изъязвления, «дырки», трещины, последующее формирование пристеночного или интрамурального тромбоза и обтурация просвета коронарной артерии, что и обуславливает клиническую симптоматику острого коронарного синдрома, и прежде всего острого ИМ (Saltzman A. J., Waxman S., 2002).

Разрыв покрышки бляшки приводит к контакту ее атероматозного содержимого с плазмой крови. В результате этого контакта запускается процесс тромбообразования, сопровождающийся развитием ОКС. Считается, что в подавляющем большинстве случаев (до 75%) причиной развития ИМ является именно глубокий разрыв покрышки НБ и только около  $1/4$  случаев инфаркта связано с наличием поверхностной эрозии.

Логично предположить, что определяющим фактором развития того или иного варианта ОКС (НС или ИМ) являются индивидуальные качественные особенности процесса тромбообразования у конкретного человека. В случае последовательной реализации всех стадий тромбогенеза с конечным образованием фибрин-полимера и построением фибринового каркаса тромба ОКС, как правило, манифестирует развитием крупноочагового ИМ с наличием характерных клиничко-лабораторных показателей. При ограничении коагулологического каскада в рамках начальной, тромбоцитарно-сосудистой, стадии происходит развитие клиничко-лабораторного симптомокомплекса НС, проявляющейся длительным или рецидивирующим ангинозным болевым синдромом с формированием микроочагов некроза в миокарде, выявляемых только с помощью ранних и высокочувствительных маркеров.

После повреждения эндотелиальных клеток захват ЛПНП липидным ядром бляшки происходит более интенсивно (Fayard Z. A., Fuster V., 2001). Окисленные ЛПНП активируют миграцию Т-лимфоцитов и макрофагов в бляшку. При этом  $\gamma$ -интерферон, выделяемый Т-лимфоцитами, ингибирует выработку коллагена ГМК, что усугубляет истончение фиброзной покрышки НБ (Partyka L. [et al.], 2001). Истончению фиброзной капсулы и разрушению белков внеклеточного матрикса способствуют и матриксные металлопротеиназы (ММП). Установлено, что из всех ММП в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММП-2, тогда как в НБ определяется не менее 5 различных вариантов – ММП 1, 2, 6, 9, 12, экспрессируемых макрофагами. В сердцевине атеромы «пенистые клетки» также сохраняют способность активно образовывать различные классы ММП (Шевченко О. П., Шевченко А. О., 2003).

У пациентов с НС и ИМ в отличие от пациентов со стабильной стенокардией и группой контроля также отмечается высокий уровень экспрессии IL-6, IL-18, MCSF, MCP-1, CD40L и sCD40L, а также циркулирующих ММП (сывороточной ММП-2 и ММП-9) (Aukrust P. [et al.], 1999; Нop Y. [et al.], 2002; Ikeda U., Shimada K., 2003; Kai H. [et al.], 1998; Yamaoko-Tojo M. [et al.], 2003). В самих НБ обнаруживается избыток провоспалительных цитокинов – IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ . Маркером воспалительного процесса в НБ и предиктором ее разрыва является и повышенная концентрация С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови (Ablij H. C., Meinders A. E., 2003).

В НБ отмечается низкий уровень экспрессии противовоспалительных цитокинов IL-10, TGF $\beta$  (Perez Fernandez R., Kaski J. C., 2002; Tedgui A., Mallat Z., 2001). TGF $\beta$  ингибирует IL-8-зависимую миграцию лейкоцитов через активированный эндотелий и тормозит продукцию воспалительных цитокинов макрофагами (Tedgui A., Mallat Z., 2001).

Различные факторы роста (VEGF, bFGF, PDGF) стимулируют ангиогенез (Partyka L. [et al.], 2001). В результате лейкоциты, проникающие через новообразованные сосуды внутрь бляшки, выделяют медиаторы воспаления, усиливают атерогенез. В конечном счете «патологическая» васкуляризация способствует усилению нестабильности бляшки.

Приведенные данные позволяют понять не только патогенетические отличия стабильной стенокардии от инфаркта миокарда, но и различия между инфарктом миокарда и вариантами нестабильной стенокардии. Прежде всего, следует уяснить механизм возникновения спонтанной стенокардии. Спонтанная (вариантная, вазоспастическая, типа Принцметала) стенокардия это особая форма стенокардии, которая возникает внезапно, без видимого участия провоцирующих факторов. Особенностью клинического проявления является тяжелый ангинозный приступ с типичной локализацией, не имеющий четкой связи с физической нагрузкой и сопровождающийся значительным преходящим подъемом сегмента *ST* на ЭКГ. Морфологические изменения венечных сосудов при данной форме стенокардии весьма вариабельны. В одних случаях атеросклеротическое сужение крупных коронарных артерий (КА) по данным КАГ может быть минимальным или даже отсутствовать совсем. В других — имеется более или менее выраженный фиксированный стеноз проксимальной КА, обусловленный атеросклеротической бляшкой, суживающей просвет артерии. В последнем случае вариантная стенокардия может сочетаться со стабильной стенокардией напряжения (Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008). Возникновение приступа вариантной стенокардии на фоне малоизмененных коронарных артерий в литературе объясняется эпизодами выраженного локального спазма коронарных артерий, ведущего к их кратковременной динамической окклюзии. При фиксированном стенозе проксимальной КА возникновение приступа вариантной стенокардии объясняется возможным спазмом артерий на уровне мелких интрамуральных (резистивных) венечных сосудов, морфологические изменения которых обычно не фиксируются при КАГ (Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008). Выше показано, что клиника стабильной стенокардии напряжения непосредственно связана со стенозирующим характером морфологических изменений в коронарных артериях. Это означает, что объяснение механизма возникновения приступа вариантной стенокардии также должно базироваться на соответствующих особенностях морфологического развития атеросклероза.

Атеросклеротические бляшки даже у одного человека могут значительно отличаться друг от друга по составу структурных компо-

нентов. В молодых, формирующихся атеромах содержится много липидов. При этом упруго-эластические свойства и величина просвета сосуда существенно не меняются. В старых же бляшках могут преобладать фиброзная ткань и гладкомышечные клетки. Фиброзно и рубцово измененная бляшка ремоделирует стенку артерии, стенозируя ее просвет. В случае присоединения атерокальциноза сосуд полностью утрачивает способность не только расслабляться, но и сокращаться. Бляшки данного типа в первую очередь участвуют в формировании стабильной стенокардии напряжения. В ряде случаев на фоне быстрого прогрессирования атеросклероза, особенно на ранних стадиях формирования бляшки, скорость формирования ее липидного ядра значительно превышает скорость формирования соединительнотканной капсулы. При этом в покое тонкая фиброзная покрышка бляшки сохраняет способность противостоять растущему давлению внутри липидного ядра. На фоне все той же физической, психозмоциональной нагрузки, высокого АД, ускорения кровотока в артерии, действия протеолитических ферментов — металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизина и др.) ситуация может внезапно измениться. Происходит надрыв тонкой фиброзной покрышки бляшки с одновременным повреждением артериального эндотелия. Повреждение эндотелия сопровождается уменьшением выработки эндотелийзависимого фактора релаксации — оксида азота, простаглицлина, усилением продукции мощного вазоконстриктора — эндотелина. Поврежденный эндотелий является местом адгезии тромбоцитов, что в конечном счете активирует систему свертывания крови. При этом острая ишемия, возникающая в данном случае, обусловлена не повышением конечного ДАД в камерах сердца, а внезапно возникшей полной или пристеночной окклюзией сосуда формирующимся тромбом. Дополнительное усиление ишемии обусловлено сопутствующим ангиоспазмом, вызванным эндотелином, а также высвобождаемым из тромбоцитов серотонином, тромбоксаном  $A_2$  и другими медиаторами ангиоспазма и воспаления. В отличие от стабильной стенокардии, всегда возникающей на пике нагрузки, вариантная стенокардия такой связи не обнаруживает. Объяснить это можно тем, что момент нарушения целостности покрышки бляшки металлопротеиназами может быть отсрочен и не совпадать с пиком физической нагрузки.

В соответствии с универсальным механизмом обратной связи тромбообразование и активация системы свертывания в коронарной артерии сопровождаются одновременной активацией противосвертывающей системы, увеличением продукции активаторов плазминогена, гепаран сульфата, тромбомодулина и др. Дальнейшая судьба формирующегося тромба будет зависеть от соотношения активности систем свертывания и противосвертывания крови

у конкретного пациента. При высокой активности противосвертывающей системы возможен быстрый спонтанный тромбоз формирующегося тромба с быстрым купированием болевого синдрома и обратной динамикой приподнятого сегмента ST. В таком случае мы имеем возможность констатировать наличие у пациента стенокардии типа Принцметала. Если активность противосвертывающей системы недостаточная, формируется стабильный тромб с полной или пристеночной окклюзией коронарной артерии. В этом случае процесс завершается формированием крупно- или мелкоочагового ИМ.

Возникновение стенокардии типа Принцметала возможно и на фоне существующего фиксированного стеноза коронарной артерии, обусловленного атеросклеротической бляшкой. Принципиальное отличие механизма возникновения стенокардии в данном случае состоит в том, что в предыдущем случае ишемия обусловлена сочетанием тромбоза и ангиоспазма, а потому может считаться и ангиоспастической. Во втором же случае она целиком определяется соотношением динамики тромбообразования и спонтанного тромболитизиса. В этом плане уместно использование терминов «стенокардия типа Принцметала», «вариантная стенокардия», но нет оснований говорить об ангиоспазме.

Среди больных, которым проводится диагностическая коронарография в связи с приступами стенокардии и наличием электрокардиографических критериев ишемии, приблизительно у 10–30 % коронарные артерии оказываются интактными (Kaski J. C., Rosano G. V. [et al.], 1995). Вероятнее всего, такой большой разброс определяется различиями показаний к проведению коронарографии в различных центрах и особенностями контингента больных, с которыми они работают.

Наличие типичной стенокардии при неизмененных коронарных артериях впервые описал Н. Kemp (1973). Пациенты с указанными особенностями течения ИБС стали рассматриваться как больные с кардиальным синдромом X (КСХ) или с микрососудистой стенокардией (Иоселиани Д. Г., 1993; Лавинская Н. Н., 2003). Таким образом, кардиальный синдром X рассматривается как форма ИБС, при которой, несмотря на наличие типичной клиники стенокардии напряжения и положительных результатов стресс-тестов, ангиографически не выявляется поражений субэпикардиальных коронарных артерий. У синдрома имеется целый ряд синонимов: стенокардия с поражением сосудов малого диаметра, болезнь малых сосудов (*small vessel disease*), синдром Горлина – Лайкоффа (Gorlin – Licoff syndrome), микроваскулярная болезнь и др. (Калягин А. Н., 2003). Полагается, что из числа тех пациентов, у которых коронарные артерии оказываются интактными, от 17 до 65 % обследованных име-



ют КСХ (Graf S. [et al.], 2007; Kaski J. C., 2002; Kaski J. C. [et al.], 1995; Lichtlen P. R. [et al.], 1995).

Считается, что понятие «ангиографически неизменные коронарные артерии» весьма условно и свидетельствует только об отсутствии суживающих просвет сосудов атеросклеротических бляшек в эпикардиальных коронарных артериях. Анатомические особенности мелких коронарных артерий остаются «ангиографически невидимыми». КСХ обычно встречается у больных в возрасте 30–45 лет, часто речь идет о женщинах в постменопаузе (приблизительно 70%), как правило, без факторов риска атеросклероза и с нормальной функцией левого желудочка (Диагностика и лечение стабильной стенокардии, 2008; Лупанов В. П., Доценко Ю. В., 2009).

Патогенез синдрома Х остается до конца не выясненным, обсуждается ряд гипотез. Согласно первой из них болезнь обусловлена ишемией миокарда вследствие функциональных или анатомических нарушений микроциркуляции в интрамуральных (интрамуральных) преартериолах и артериолах, т. е. в сосудах, которые не могут быть визуализированы при коронароангиографии. Вторая гипотеза предполагает наличие метаболических нарушений, приводящих к нарушению синтеза энергетических субстратов в сердечной мышце. Третья гипотеза предполагает, что синдром Х возникает при повышении чувствительности к болевому стимулам от различных органов, включая сердце. Среди различных факторов риска особое внимание уделяется дисфункции эндотелия (Лупанов В. П., Доценко Ю. В., 2009).

Считается, что эндотелиальная дисфункция является самым ранним звеном в развитии атеросклероза, а повреждение эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке. Эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением продукции эндотелийзависимого фактора релаксации – NO и увеличением уровня эндотелина-1 (ЕТ-1). Низкие показатели отношения NO/ЕТ-1 прямо коррелируют с выраженностью болевого синдрома у этих больных. Дефицит эстрогенов является патогномичным фактором, воздействующим на сосуды через эндотелийзависимый и эндотелийнезависимый механизмы (Лупанов В. П., Доценко Ю. В., 2009).

Клинически менее чем у 50% больных с кардиальным синдромом Х наблюдается типичная стенокардия напряжения, у большей части – болевой синдром в груди атипичен. Боли при КСХ бывают весьма интенсивными и могут существенно нарушать не только качество жизни, но и трудоспособность. У многих больных симптомы

напоминают вегетососудистую дистонию, при этом отмечаются: снижение внутреннего болевого порога, возникновение боли в груди во время внутривенного введения аденозина, склонность к спастическим реакциям гладких мышц внутренних органов.

Диагностика кардиального синдрома X предполагает наличие трех признаков:

1) типичной стенокардии, возникающей при нагрузке (реже – стенокардии или одышки в покое);

2) положительного результата ЭКГ с нагрузкой или других стресс-тестов (депрессия сегмента *ST* на ЭКГ, дефекты перфузии миокарда на скинтиграммах);

3) нормальных или несуженных коронарных артерий на ангиограмме.

По механизму возникновения болевого приступа (на пике нагрузки) синдром X напоминает стабильную стенокардию. Однако клинические проявления у больных с синдромом X весьма переменчивые, а помимо стенокардии напряжения могут наблюдаться и приступы стенокардии покоя. С помощью провокационных проб (с ацетилхолином и др.) в клинике пытаются исключить спазм коронарных артерий.

В целом можно констатировать, что кардиальный синдром X диагностируется методом исключения целого ряда заболеваний: пролапса митрального клапана, аортального стеноза, гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, патологии позвоночника, легких и плевры, легочной гипертензии и др. Но в первую очередь исключают коронарный атеросклероз, в том числе и вазоспастическую стенокардию, а также иные заболевания коронарных артерий.

Следует учитывать, что нагрузочная ЭКГ-проба у некоторых пациентов с синдромом X может оказаться неинформативной из-за преждевременного ее прекращения на низкой нагрузке в связи с усталостью, появлением одышки или дискомфорта в грудной клетке. В этих случаях для выявления ишемии миокарда может применяться проба с чреспищеводной электрической стимуляцией предсердий или внутривенная проба с добутамином.

У некоторых больных выявляются локальные нарушения подвижности стенки сердца при стресс-ЭХО-кардиографии, магнитно-резонансном исследовании либо определяются нарушения метаболизма миокарда при позитронно-эмиссионной томографии.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий позволяет изучить поверхность и внутреннюю структуру атеросклеротических бляшек, верифицировать бляшки сложной конфигурации, дать им количественную оценку, исследовать состояние сосудистой стенки вокруг бляшки, выявить тромбоз коронарной

артерии. Но сложность методики, ее высокая стоимость, необходимость в высокой квалификации персонала препятствуют широкому применению этого ценного метода.

Мнения о прогнозе КСХ разноречивы, однако большинство авторов считает, что пациенты с КСХ имеют относительно благоприятный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. По данным японских авторов, наблюдавших за 86 пациентами с КСХ на протяжении более 7 лет, не было зарегистрировано ни одного инфаркта миокарда или смерти вследствие сердечно-сосудистого заболевания (Suzuki H. [et al.], 2002). В исследовании Kaski за 7 лет наблюдения среди 99 пациентов с КСХ также не было зарегистрировано смертей и инфарктов миокарда. Имел место лишь один случай развития недостаточности кровообращения (Kaski J. C., 2002). Неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 13 лет наблюдения не выявлено и среди 31 пациента, отвечающего критериям КСХ, в исследовании P. R. Lichtlen и соавторов (1995).

При знакомстве с существующими представлениями о патогенезе кардиального синдрома Х обращает внимание одно существенное противоречие. С одной стороны, все авторы единогласно рассматривают КСХ как одну из форм ИБС, т. е. патологии, ассоциированной с атеросклерозом. С другой — они допускают возможность преимущественно самостоятельного поражения мелких, периферических артерий. Ранее отмечалось, что атеросклероз формируется только в аорте и ее крупных ветвях. Это служит главным доказательством роли АД в формировании атеросклероза. Независимо от уровня дислипидемии и действия прочих факторов риска венозная сеть, мелкие артерии и артериолы атеросклерозом не поражаются. Это объясняется тем, что, кроме прочих условий, для формирования атеросклеротического поражения сосудов требуется определенная величина гидростатического давления в них. В мелких же сосудах величина давления ниже того уровня, при котором формируются липидные пятна, полоски и фиброзные бляшки. Возникает вопрос: каким может быть приемлемое объяснение, позволяющее преодолеть данное противоречие? Нам представляется, что подобное объяснение существует и основываться оно должно, как и в предыдущих случаях, на морфологических особенностях формирования и прогрессирования атеросклероза. К сожалению, прижизненное морфологическое исследование коронарных артерий практически невозможно, но с учетом накопленных данных можно попытаться воспроизвести возможный механизм формирования кардиального синдрома Х.

В работе О. П. Шевченко и А. О. Шевченко (2003) показано, что повреждение НБ может проявляться в двух вариантах в зави-

симости от того, происходит или нет разрыв фиброзной покрышки бляшки, отделяющей сердцевину атеромы от ее поверхностных слоев. В случае когда целостность фиброзной покрышки не нарушена, но имеются участки десквамации эндотелия, создаются предпосылки для тромбообразования: снижается синтез простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора, а также активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов. Нарушается активность располагающегося на поверхности эндотелиальных клеток гликопротеида – тромбомодулина, обладающего способностью к связыванию и инактивации тромбина. Кроме того, десквамации эндотелия предшествует снижение его пролиферативной активности (Романов Ю. А., 2003). При втором варианте имеет место разрыв покрышки с нарушением целостности структуры бляшки.

Ранее отмечалось, что стабильная стенокардия напряжения возникает на пике различных видов нагрузок в результате суммирования стабильной ишемии, обусловленной фиксированным стенозом КА и динамичной, преходящей ишемии в субэндокардиальных сосудах вследствие дополнительного повышения в камерах сердца конечного ДАД.

Ангиоспастическая стенокардия типа Принцметала также возникает на фоне все той же физической и /или психоэмоциональной нагрузки, высокого АД, ускорения кровотока в артерии. Однако главной причиной возникновения стенокардии в данном случае является не повышение конечного ДАД в полостях сердца, а преходящая, обратимая окклюзия коронарной артерии в результате надрыва тонкой фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба и быстрым его спонтанным тромболизисом. При этом момент надрыва покрышки, очевидно, зависит от плотности фиброзной капсулы, активности металлопротеиназ, а потому время возникновения приступа стенокардии может не совпадать с пиком физической или психоэмоциональной нагрузки. При стенокардии Принцметала главная причина ишемии – обратимая окклюзия коронарной артерии формирующимся тромбом, но она может быть усилена за счет преходящего ангиоспазма в результате местного действия тромбоксана, серотонина и других медиаторов. Выше отмечалось, что возникновение стенокардии типа Принцметала возможно на фоне нарушения целостности покрышки липидного ядра, не вызывающего гемодинамически значимого стеноза сосуда. В то же время возможно повреждение покрышки бляшки, которая определяет наличие постоянно существующего фиксированного стеноза коронарной артерии. В таком случае у больного эпизоды стабильной стенокардии будут чередоваться с эпизодами стенокардии типа Принцметала. При ангиографии же, в зависимости от срока ее проведения и типа атеросклеротической

бляшки, можно выявить ту или иную степень стеноза коронарной артерии или отсутствие стеноза.

Возвращаясь к кардиальному синдрому X, мы не можем не обратить внимания на наличие элементов сходства со стенокардией типа Принцметала. Вариантная стенокардия, как и КСХ, часто встречается в молодом возрасте, т. е. в то время, когда липидное ядро еще не стабильно и не вызывает стеноза просвета коронарной артерии. Данный факт дает основание полагать, что механизм формирования стенокардии типа Принцметала и кардиального синдрома X может осуществляться по одному алгоритму. Следует лишь уяснить механизм некоторых клинических различий. Мы знаем, что одним из кардинальных признаков вариантной стенокардии является выраженный, преходящий подъем сегмента *ST* на ЭКГ. Другим важным признаком является отсутствие совпадения срока возникновения стенокардии с пиком нагрузки. При кардиальном синдроме X отсутствует подъем сегмента *ST*, кроме того, болевой синдром, так же как и при стабильной стенокардии напряжения, может совпадать с пиком нагрузки. Наличие ряда клинических и инструментальных совпадений дает основание полагать, что в основе возникновения КСХ, так же как и стенокардии типа Принцметала, лежит общая причина — повреждение тонкой покрывки нестабильного липидного ядра. Отличие, очевидно, состоит в том, что при вариантной стенокардии имеет место надрыв, а при КСХ лишь десквамация эндотелия без нарушения целостности фиброзной покрывки. При этом в обоих случаях может наблюдаться преходящий ангиоспазм. Однако большая степень повреждения покрывки при стенокардии типа Принцметала может определять большую степень выраженности клинических проявлений и больший риск трансформации в ИМ. В целом же и стенокардия типа Принцметала, и кардиальный синдром X могут рассматриваться как патогенетически сходные варианты течения ИБС у лиц с быстро формирующимся нестабильным липидным ядром в субэндотелии.

### **1.14. Коррекция липидов и липопротеинов плазмы крови путем изменения образа жизни и вопросы стратегии гиполипидемической терапии**

Вопросы изменения образа жизни и рациона питания для снижения общего риска возникновения атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний достаточно подробно рассмотрены в многочисленных рекомендациях. В связи с этим, не вдаваясь в подробности, приведем лишь основные положения по данной

проблеме, сформулированные в последних Рекомендациях (2011) Европейского кардиологического общества (ЕКО) и Европейского общества по изучению атеросклероза (ЕОА), а также в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2009). Следует подчеркнуть, что немедикаментозные мероприятия в основном акцентированы на роли диеты и повышения уровня физической активности.

1. **Рекомендации по изменению рациона питания** должны всегда разрабатываться с учетом местных пищевых привычек, тем не менее должен поддерживаться интерес к заимствованию образцов здорового питания из других культур.

2. **Питание должно быть разнообразным.** Следует контролировать калорийность потребляемой пищи, чтобы избежать появления избыточного веса и развития ожирения: как правило, смертность от всех причин наименьшая при индексе массы тела от 20.0 до 24.9 (Berrington de Gonzalez A., Hartge P. [et al.], 2010).

3. **Рыбий жир богат полиненасыщенными  $\omega$ -3 жирными кислотами ( $\omega$ -3 ПНЖК)** – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Предпочтение следует отдавать рыбе северных морей, содержащей много  $\omega$ -3 ПНЖК (скумбрия, сардины, тунец, лосось, макрель, сельдь, палтус и т. д.). Установлено, что полиненасыщенные жирные кислоты существенно снижают уровень ТГ и в меньшей степени уровень общего холестерина. Среди других эффектов  $\omega$ -3 ПНЖК отмечено влияние на уровень АД, подавление тромбообразования и улучшение функции эндотелия. Установлено, что вероятность развития ИБС снижается, по крайней мере, на 25–30 % при употреблении рыбы 2–4 раза в неделю.

4. Важный принцип антиатерогенного питания – **увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма:**

– **пищевые волокна (не менее 30 г в день)** содержатся в большом количестве во фруктах (груши, яблоки, апельсины, персики рекомендуется употреблять не менее 400 г в день), ягодах (малина, клубника, черника), овощах (цветная капуста, брокколи, зеленая фасоль) и бобовых (горох, чечевица, фасоль);

– **пектины (не менее 15 г в день)** содержатся в свежих фруктах (яблоки, сливы, абрикосы, персики), ягодах (черная смородина) и овощах (морковь, столовая свекла);

– **растительные станола (не менее 3 г в день)** содержатся в соевом и рапсовом маслах, экстрактах хвойных масел. Стеролы/станола, являясь растительными липидами, снижают уровень ХС ЛПНП в крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонкой кишке.

5. **Насыщенные жиры следует заменить продуктами питания, перечисленными выше**, а также продуктами, содержащими мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения. В целом снижение общего потребления жиров должно составлять < 35 % энергии, насыщенных жиров — < 7 %, транс-жиров — < 1 % общего потребления энергии. Поступающий с пищей холестерин не должен превышать 300 мг/сут. Транс-изомеры ненасыщенных жирных кислот (содержатся в гидрогенизированных растительных маслах — твердый маргарин) подобны насыщенным жирным кислотам, поэтому их потребление более 1 % увеличивает риск развития и прогрессирования ИБС за счет значительного повышения уровня общего ХС, ХС ЛПНП и снижения концентрации ХС ЛПВП. Растительные масла не содержат ХС, но являются высококалорийными, поэтому не рекомендуется употреблять более 1 чайной ложки оливкового масла в день.

6. **Потребление соли следует ограничить < 5 г/сут** путем ограничения использования столовой соли и соли при приготовлении пищи. Необходимо ограничить готовые продукты и полуфабрикаты быстрого приготовления (включая хлеб), богатые солью.

7. **Людям, употребляющим алкогольные напитки, следует ограничить их потребление < 10–20 г/сут для женщин и < 20–30 г/сут для мужчин.** Пациентам с гипертриглицеридемией следует полностью воздержаться от приема алкоголя.

8. **Следует ограничить употребление продуктов питания и напитков с добавлением сахара**, в частности безалкогольных прохладительных напитков, особенно пациентам с гипертриглицеридемией.

9. Пациентам нужно рекомендовать **регулярную физическую активность** (физические упражнения минимум 30 мин каждый день). Лицам без клинических проявлений ИБС можно рекомендовать доступные для них виды аэробных физических упражнений: ходьбу, езду на велосипеде, плавание, ходьбу на лыжах, бег трусцой. Интенсивность физической нагрузки не должна превышать 60–75 % от максимальной ЧСС (максимальная ЧСС для данного возраста рассчитывается путем вычитания из 220 возраста пациента в годах). Больным с ИБС и другими ССЗ режим тренирующих нагрузок подбирается с учетом результатов теста с физической нагрузкой (тредмил). Мета-анализ результатов 22 исследований показал, что под воздействием физических тренировок умеренной интенсивности отмечается снижение общей смертности на 23 % и внезапной смерти на 37 % у больных, перенесших в прошлом ИМ.

10. **Следует избегать курения** и другого воздействия табака. Отказ от курения сопровождается некоторым снижением ХС ЛПНП и заметным повышением ХС ЛПВП уже через 1 мес. Прекращение

курения в течение двух лет приводит к снижению риска коронарной смерти на 36 % и нефатального инфаркта миокарда на 32 %.

Степень влияния конкретных изменений образа жизни на уровень липидов сыворотки крови изложена в рекомендациях (2011) ЕКО и ЕОА (табл. 9).

Таблица 9

**Влияние изменений образа жизни на уровень разных типов липидов и липопротеинов**

Изменение образа жизни	Выраженность эффекта	Уровень достоверности
<i>Для снижения уровня ОХС и ХС</i>		
Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей	+++	A
Снижение количества транс-жиров, поступающих с пищей	+++	A
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Снижение количества холестерина, поступающего с пищей	++	B
Прием функциональной пищи, обогащенной фитостеролами	+++	A
Снижение избыточной массы тела	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+	B
Увеличение уровня регулярной физической активности	+	A
Прием в пищу красного дрожжевого риса	+	B
Прием добавок, содержащих поликозанол	-	B
<i>Для снижения уровня ТГ:</i>		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Снижение количества употребляемого алкоголя	+++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A



Изменение образа жизни	Выражен- ность эффекта	Уровень достовер- ности
<i>Для снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП</i>		
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Использование добавок, содержащих $\omega$ -3 полиненасыщенные жиры	++	A
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Снижение потребления транс-жиров с пищей	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное использование алкоголя	++	B
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих наибольшее количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+	C
Прекращение курения	+	B
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+	C

#### **Оценка выраженности эффекта:**

«+++» — общее согласие относительно эффективности влияния на уровень липидов.

«++» — менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов в пользу эффективности мероприятий;

«+» — противоречивые сведения; эффективность установлена менее достоверно.

«-» — мероприятия неэффективны, или есть сомнение относительно их безопасности.

Вопросы выбора стратегии вмешательства, в зависимости от общего риска развития сердечно-сосудистой патологии и уровня холестерина ЛПНП, также разработаны и представлены в рекомендациях (2011) ЕКО и ЕОА (табл. 10).

**Различные стратегии вмешательства в зависимости от общего риска развития сердечно-сосудистой патологии и уровня холестерина ЛПНП**

		Уровень холестерина ЛПНП				
		< 70 мг/дл, < 1,8 ммоль/л	от 70 до < 100 мг/дл, от 1,8 до < 2,5 ммоль/л	от 100 до < 155 мг/дл, от 2,5 до < 4,0 ммоль/л	от 155 до < 190 мг/дл, от 4,0 до < 4,9 ммоль/л	> 190 мг/дл, > 4,9 ммоль/л
Общий риск развития ССЗ (SCORE), %	< 1	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия
Класс а /уровень b	от $\geq 1$ до < 5	I / C	I / C	I / C	I / C	IIa / A
Класс а /уровень b	от > 5 до < 10, высокий риск	Изменение образа жизни, лекарственная терапия*	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости лекарственная терапия
Класс а /уровень b	от > 10, высокий риск	I / C	I / C	IIa / A	IIa / A	I / A

		Уровень холестерина ЛПНП				
		< 70 мг/дл, < 1,8 ммоль/л	от 70 до < 100 мг/дл, от 1,8 до < 2,5 ммоль/л	от 100 до < 155 мг/дл, от 2,5 до < 4,0 ммоль/л	от 155 до < 190 мг/дл, от 4,0 до < 4,9 ммоль/л	> 190 мг/дл, > 4,9 ммоль/л
Общий риск развития ССЗ (SCORE), %						
Класс а /уровень b	IIa / A	IIa / A	IIa / A	I / A	I / A	
≥ 10, очень высокий риск	Изменение образа жизни, лекарственная терапия*	Изменение обра- за жизни и не- медленное нача- ло лекарственной терапии	Изменение обра- за жизни и не- медленное нача- ло лекарственной терапии	Изменение обра- за жизни и не- медленное нача- ло лекарственной терапии	Изменение обра- за жизни и не- медленное нача- ло лекарственной терапии	
Класс а /уровень b	IIa / A	IIa / A	I / A	I / A	I / A	

Пациентам с инфарктом миокарда статины необходимо назначать независимо от уровня холестерина ЛПНП.  
Класс рекомендаций: а; уровень доказательности: b

Кратко узловые моменты предлагаемой стратегии можно сформулировать следующим образом. При общем риске развития ССЗ (SCORE) < 5% лечение может не потребоваться (риск < 1% в сочетании с уровнем холестерина ЛПНП < 2,5 ммоль/л) или его следует начать с изменения образа жизни, и лишь при необходимости подключается лекарственная терапия. При высоком (от > 5 до < 10%) и очень высоком общем риске ( $\geq 10\%$ ) изменение образа жизни сразу сочетается с лекарственной терапией. При высоком же общем риске с уровнем холестерина ЛПНП > 2,5 ммоль/л и очень высоком риске с уровнем > 1,8 ммоль/л лекарственная терапия должна начинаться немедленно. Пациентам с инфарктом миокарда статины должны назначаться независимо от уровня холестерина ЛПНП.

Подобно тому как при лечении АГ мы стремимся достичь целевого уровня АД, при терапии нарушений липидного обмена также следует добиваться целевых значений уровня ХС ЛПНП (табл. 11).

Таблица 11

**Рекомендации целевых значений уровня ХС ЛПНП  
при проведении гиполипидемической терапии  
(ЕКО и ЕОА, 2011)**

Рекомендации	Класс а	Уровень b
У пациентов из группы <b>ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО</b> СС риска (наличие ССЗ, сахарный диабет 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа с поражением органов-мишеней, умеренные и выраженные хронические заболевания почек или оценка по шкале SCORE $\geq 10\%$ ) целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) и/или снижение исходного уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ при невозможности достижения целевого значения	I	A
У пациентов из группы <b>ВЫСОКОГО</b> СС риска (выраженное проявление одного из факторов риска, оценка по шкале SCORE от $\geq 5$ до < 10%) целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл)	IIa	A
У пациентов из группы <b>УМЕРЕННОГО</b> СС риска (оценка по шкале SCORE от > 1 до $\leq 5\%$ ) целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 3,0 ммоль/л (< 115 мг/дл)	IIa C	IIa C
Класс рекомендаций: а; уровень доказательности: b		

В соответствии с предлагаемыми рекомендациями пациентам группы очень высокого СС риска (целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл)) следует добиваться снижения

исходного уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  при невозможности достижения целевого значения.

В группе высокого СС риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет  $< 2,5$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл).

У пациентов из группы умеренного СС риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет  $< 3,0$  ммоль/л ( $< 115$  мг/дл).

Принципиально новым является требование снижения содержания ХС ЛПНП до целевого уровня ниже  $1,8$  ммоль/л при проведении терапии у больных с очень высоким риском ССЗ.

Если до недавнего времени целевой уровень ХС ЛПНП для лиц с высоким риском составлял  $2,5$  ммоль/л, то сегодня также считается целесообразным достигать уровня ХС ЛПНП равного или даже ниже  $1,8$  ммоль/л.

Не умаляя важности рекомендаций по изменению образа жизни и рациона питания для снижения общего риска возникновения атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний, мы должны констатировать, что в большинстве случаев выполнение предлагаемых рекомендаций все же является лишь обязательным фоном для проведения медикаментозной терапии. Нетрудно понять, что опосредованно на обмен липидов в крови влияют самые различные группы препаратов (ингибиторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты кальция, антагонисты альдостероновых рецепторов, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, гипогликемические препараты, диуретики и др.). Однако в рамках данной монографии мы ограничимся знакомством лишь с теми препаратами, которые влияют преимущественно на метаболизм липидов и используются в практике лечения полигенных дислипидемий. К основным липидкорректирующим медикаментозным средствам относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, ингибитор кишечной абсорбции холестерина,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты.

## **1.15. Методы медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена**

### *1.15.1. Статины*

Данные, представленные выше, убедительно свидетельствуют, что развитие и прогрессирование атеросклероза и его осложнений зависят преимущественно от уровня ХС в сыворотке крови и стенках сосудов. Это обстоятельство и определяет в настоящее время целенаправленный поиск и разработку лекарственных препаратов, влияющих на содержание и метаболизм липидов. Среди разных

групп медикаментозных средств, обладающих гиполипидемическим действием, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) больше других снижают уровень ХС ЛПНП и имеют значительно меньше побочных эффектов (Аронов Д. М., Лупанов В. П., 2009; Бубнова М. Г., 2007; Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., 2009). Другие препараты значительно уступают им.

Статины появились в середине 1980-х гг. Первоначально они были выделены из плесени грибов, а затем синтезированы химическим путем. Несмотря на различия в химическом строении и пути метаболизма, все представители данного класса обладают сходным механизмом действия и фармакологическими эффектами. Все статины уменьшают синтез холестерина в печени посредством конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА редуктазы. При этом снижение внутриклеточной концентрации холестерина вызывает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что способствует повышению экстракции ХС ЛПНП из крови и снижению концентрации циркулирующего ХС ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апопротеины В и Е (ЛПОНП). При назначении в высоких дозах (более 80 мг/сут) статины могут реализовать свой гипохолестеринемический эффект также за счет снижения синтеза ЛПОНП в печени, которые, как известно, являются предшественниками ЛПНП.

В исследованиях со статинами в целях проведения как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ расхождение кривых выживаемости между больными основной и контрольной групп выявлялось уже через 1,5 года. Данный факт расценен таким образом, что статины обладают не только гиполипидемическими свойствами. Эти эффекты, не связанные со снижением уровня липидемии, названы плеiotропными, т. е. дополнительными, и, как выяснено, играют существенную роль в формировании ранних и поздних эффектов статинов (Аронов Д. М., 2008). К настоящему времени накоплен большой материал о наличии у статинов большого числа плеiotропных (не липидных) эффектов. В числе основных плеiotропных эффектов статинов следует отметить:

**1. Влияние на окисленные липопротеины.** Статины снижают чувствительность липопротеинов к окислению как *in vitro*, так и *in vivo*. Например, терапия симвастатином существенно снижает маркеры окислительного стресса у пациентов с гиперхолестеринемией и сахарным диабетом (Marcetou M. E., Zacharis E. A. [et al.], 2006).

**2. Улучшение эндотелиальной функции.** Дисфункция эндотелия проявляется в диффузии липидов и клеток воспаления (в частности, моноцитов, Т-лимфоцитов) в субэндотелиальные участки сосудов (Сусеков А. В., 2005). Прогрессирование атеромы, даже неокклюзирующей, может привести к нарушению ее целостности, что вызывает тромбоз, развитие острого коронарного синдрома и ИМ

(Грацианский Н. А., 2005). Статины способны напрямую улучшать функцию эндотелия (вне зависимости от изменения липидного спектра крови) (Simons L. A, Sullivan D. [et al.], 1998).

**3. Снижение клеточной адгезии.** В эксперименте установлено, что при введении в кровь окисленных ЛПНП увеличивается адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Предполагается, что это может быть результатом экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, P-селектина) на поверхности эндотелиоцитов. На фоне терапии симвастатином отмечается достоверное уменьшение клеточной адгезии (Sardo M. A., Castaldo M. [et al.], 2001).

**4. Противовоспалительное действие.** Эпидемиологические исследования свидетельствуют о существенной зависимости между маркером воспаления — С-реактивным белком (СРБ) — и риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных с документированной ИБС. В исследованиях по изучению влияния симвастатина на показатели СРБ в плазме крови выявлен дозозависимый эффект. У пациентов с острым коронарным синдромом с исходно нормальными значениями ХС ЛПНП при сравнении противовоспалительных эффектов двух дозировок симвастатина — 10 и 40 мг/сут — оказалось, что только максимальная доза изучаемого препарата привела к существенному снижению СРБ (Сусеков А. В., 2005).

**5. Ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.** Пролиферация гладкомышечных клеток возможна при участии изопреновых производных, образующихся в процессе обмена мевалоновой кислоты (Аронов Д. М., 2002). Экспериментальными работами установлено, что у крыс симвастатин индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток; снижает синтез интерлейкина-6 *in vitro* в культуре гладкомышечных клеток сосудов человека (Шевченко О. П., Шевченко А. О., 2003). В результате длительное лечение статинами улучшает дилатирующую функцию гладкомышечных клеток сосудов при гиперлипидемии и способствует снижению жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ и гиперлипидемией.

**6. Стабилизация атеросклеротической бляшки.** Разрыв атеросклеротической бляшки обычно наблюдается в участках, где макрофаги накапливаются и секретируют металлопротеиназы, ослабляющие тонкую фиброзную «покрышку». Экспериментально установлено, что симвастатин снижает секрецию *in vitro* металлопротеиназы-9 макрофагами человека и мышей благодаря своему блокирующему действию на метаболизм мевалоновой кислоты (Eberlein M., Neusinger-Ribeiro J., Goppelt-Struebe M., 2001). В исследованиях *in vivo* продемонстрировано, что у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией статины ингибируют экспрессию металлопротеиназы-9 (Briel M., Schwartz G. G. [et al.], 2006). Таким образом,

подавляя активность макрофагов, статины осуществляют стабилизирующее воздействие на атеросклеротическую бляшку, независимо от липидснижающего эффекта. По данным магнитно-резонансной томографии, длительное лечение статинами пациентов с гиперхолестеринемией приводит к существенному уменьшению площади атеросклеротического поражения и толщины комплекса интима — медиа с увеличением просвета сосуда (Grines C. L., 2006).

**7. Снижение агрегации тромбоцитов.** Перекисное окисление липидов, гиперхолестеринемия, повышенная продукция тромбоксана, повреждение мембраны тромбоцитов и выход кальция в цитоплазму сопровождается повышением агрегации тромбоцитов. Лечение статином пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией приводит к уменьшению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, продукции тромбоксана В2 и уровня кальция в цитоплазме тромбоцитов (Nomura S., Shouzu A. [et al.], 2004). Статины также могут уменьшать выработку тканевого тромбопластина в атеросклеротической бляшке, снижать вязкость и повышать фибринолитическую активность крови. Отмечено, что терапия симвастатином приводит к снижению продукции тканевого тромбопластина в культуре макрофагов человека (Kunieda Y., Nakagawa K. [et al.], 2003).

**8. Улучшение состояния фибринолитической системы.** Тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена-1 являются предикторами последующих сердечно-сосудистых событий. Статины уменьшают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 и увеличивают уровни тканевого активатора плазминогена на участках сосудистых повреждений. В результате снижается образование фибрина и угнетается тромбообразование (Krysiak R., Okopie B., Herman Z., 2003). Кроме того, терапия симвастатином приводит к снижению фактора Виллебранда (Bickel C., Rupprecht H. J. [et al.], 2002). Фибриноген является независимым и мощным предиктором сосудистых событий. У пациентов с ИБС даже кратковременная терапия симвастатином (20 мг) в течение четырех недель существенно уменьшает концентрацию фибриногена и улучшает клиническое течение стенокардии (Broncel M., Marczyk I. [et al.], 2005). Подобные благоприятные эффекты статинов отмечены не только у пациентов с ИБС, но также и у больных сахарным диабетом.

**9. Влияние статинов на другие органы и системы.** В экспериментальных моделях на мышах с раком толстой кишки установлено, что симвастатин вызывает дозозависимую гибель изолированных опухолевых клеток, возрастающую с нарастанием времени экспозиции препарата. Симвастатин способствует повышению активности фермента каспазы-3 и подавляет экспрессию опухолевых маркеров Bcl-2, Bcl-xL, cIAP-1 и cFLIP. Таким образом, авторы



полагают, что симвастатин убедительно продемонстрировал свой противоопухолевый потенциал в качестве как профилактического, так и лечебного средства (Cho S. J., Kim J. S. [et al.], 2008). **Среди прочих эффектов статинов следует отметить такие, как предотвращение остеопороза, переломов костей, снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней, профилактика болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и др.**

Первые статины — мевастатин и ловастатин были продуктами естественного происхождения и выделены из грибов штамма *Aspergillus Terreus*. Второе поколение статинов — симвастатин и правастатин представляют собой химически модифицированные производные ловастатина. Флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами. По химической структуре все статины можно поделить на производные гептановой (в том числе мевинивая кислота) кислоты — симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин и на производные гептеновой — флувастатин и два новых статина: розувастатин и питавастатин, а также снятый с производства — церивастатин. Статины различаются степенью липофильности, которая определяет их фармакокинетические свойства. Так, например, аторвастатин, симвастатин и ловастатин являются липофильными веществами (причем наибольшей липофильностью обладает аторвастатин), в то время как флувастатин и розувастатин — более гидрофильными. Правастатин вообще следует относить к гидрофильным веществам.

В России зарегистрированы оригинальные статины: ловастатин (Мевакор®), правастатин (Липостат®), флувастатин (Лескол® Форте), симвастатин (Зокор®), аторвастатин (Липримар®, Липтонорм®) и розувастатин (Крестор®, Акорта®). Наиболее эффективными препаратами для лечения выраженных нарушений липидного обмена являются полностью синтетические статины, обладающие сильным гиполипидемическим эффектом. Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС ЛПНП. В зависимости от дозы при ГЛП IIa, IIb типа статины снижают уровень этого липопротеина до 65%. При назначении в максимальных дозах различные статины обладают различной способностью снижать уровень ХС ЛПНП. Действие статинов на уровень ХС ЛПНП является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% («правило шести процентов»). Повышать дозу любого статина следует, соблюдая интервал в 2–3 нед., так как за этот период достигается оптимальный эффект препарата. Увеличение АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы (КФК) до 3 раз выше нормы не считается клинически значимым. Только более высокие значения требуют повышенного внимания врача. Статины в незна-

чительной степени влияют на уровни ТГ и ХС ЛПВП. Как правило, они снижают уровень ТГ на 10–15% и повышают уровень ХС ЛПВП на 8–10%.

В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Shepherd J., Cobbe S. M. [et al.], 1995; Lewis S. J., Moye L. A. [et al.], 1998; Downs J. R., Clearfield M. [et al.], 1998). Мета-анализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований использования статинов с участием > 170 000 пациентов (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010) указывает на снижение пятилетнего риска развития крупных сердечно-сосудистых явлений на ~ 20% на каждый ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП независимо от других исходных характеристик. Риск развития патологии коронарных сосудов снижается на 23%, а риск развития инсульта – на 17% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010).

В настоящее время для снижения уровня ХС ЛПНП на 30–40% у большинства пациентов используются *стандартные дозы статинов* (McKenney J. M., 2005):

– **ловастатин** (статины I генерации) рекомендуется назначать в дозе 40–80 мг/сут;

– **правастатин** (статины I генерации) – рекомендуемая начальная доза – 40 мг/сут;

– **флувастатин** (статины I генерации) назначается в форме препарата замедленного высвобождения в дозе 80 мг/сут. Принимаемая доза препарата высвобождается в течение 8 ч. Данные свойства лекарственной формы обуславливают минимальную системную экспозицию, в связи с чем флувастатин может назначаться вне зависимости от времени суток. При этом отмечен наименьший риск мышечных нежелательных явлений. Результаты исследования **DECREASE III** показали, что при назначении флувастатина (Лескол® Форте) за 1 мес до операции на магистральных сосудах риск ишемии миокарда во время и в течение 1 мес после операции уменьшается на 45%, а риск смерти и инфаркта миокарда – на 53%. В связи с этим прием препарата показан в составе периоперационной защиты пациентов сердечно-сосудистого профиля. Метаболизм флувастатина осуществляется в печени через высоко-селективную изоформу 2C9 цитохрома P450. Этим объясняется минимальный риск межлекарственного взаимодействия, и потому он показан больным с пересаженными органами, получающими циклоспорин и другие цитостатики, пациентам с нефротическим синдромом, а также в комбинированной терапии с фибратами. Исследование LIPS также показало, что польза от применения Лескола

в дозе 80 мг была наиболее выражена у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (снижение риска на 34%) и у больных с СД 2 (снижение риска на 47%);

— **симвастатин** (статины II генерации). Практика показала, что симвастатин в дозе 10 мг/сут не обладает достаточным гиполипидемическим эффектом, поэтому препарат рекомендуется назначать в начальной дозе 20 мг/сут, с последующим увеличением дозы до 40 мг/сут. Применение симвастатина в дозе 80 мг/сут возможно лишь у больных с выраженной ГХС с соблюдением мер предосторожности;

— **аторвастатин** (синтетический статин III генерации) рекомендуется назначать в большинстве случаев в дозе 10 мг/сут, а у больных с высоким и очень высоким риском развития атеросклероза в дозе 20–80 мг/сут. В исследовании **AVERT** было показано, что интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 18 мес превосходит по своим конечным результатам даже ангиопластику коронарных артерий. В исследованиях **MIRACL**, **PROVE-IT TIMI 22** с высокими дозами аторвастатина (80 мг/сут) у больных с острым коронарным синдромом установлено, что за 16–24 мес применения препарата можно значительно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны чаще (1 раз в 3 мес) наблюдаться у специалистов с целью выявления возможных побочных реакций;

— **розувастатин** (синтетический статин IV генерации). В Российской Федерации он зарегистрирован в 2004 г. В сравнительных исследованиях **STELLAR**, **MERCURY I, II** розувастатин по своей гиполипидемической активности превосходил другие статины. В связи с этим он рекомендован для применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb), а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В среднем снижение ХС ЛПНП составляет 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. Препарат рекомендован к применению в дозах 5–40 мг/сут. Стартовая доза — 5–10 мг/сут. Терапевтический эффект розувастатина появляется в течение 1 нед. после начала терапии, через 2 нед. лечения достигает 90%. Максимальное действие препарата регистрируется обычно к 4-й нед. и поддерживается при постоянном приеме. В исследовании **ASTEROID** с помощью метода внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий установлено, что под влиянием терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП на 53% (средний уровень ХС ЛПНП снизился до 1,6 ммоль/л). При этом зарегистрировано достоверное снижение объема атеромы в наиболее пораженных сегментах коро-

нарных артерий. У 78% больных было продемонстрировано обратное развитие объема атеросклеротической бляшки. В исследовании **ORION** за два года лечения розувастатином 5 и 40 мг/сут. было получено уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40%.

Сравнительная сила гиполипидемического действия различных статинов и степень снижения ХС ЛПНП с усреднением линии тренда различными статинами в зависимости от дозы представлены на цветной вклейке (рис. 4, 5).

Данные об эквивалентных дозах статинов для одинакового снижения уровня ХС ЛПНП и общего холестерина представлены в табл. 12.

Таблица 12

**Эквивалентные дозы статинов для одинакового снижения ХС ЛПНП и общего холестерина\***

Доза статинов (мг)						Процент снижения	
Розува	Аторва	Симва	Лова	Права	Флува	ОХС	ХС ЛПНП
		10	20	20	40	22	27
5	10	20	40	40	80	27	34
10	20	40	80			32	41
20	40	80				7	48
40	80					46	55
80							58

\* (BMJ., 2003, June 28; 326 (7404): 1423, Am J. Cardiol 1998; 81: 582, Am J. Cardiol. 1997; 80: 106–107, J. Cardiovasc Pharmacol Therapeut, 1997; 2: 7–16, Atherosclerosis, 2002; 163: 157–164, Arzneim-Forsch/Drug Res 2002; 52: 251–255)

Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют о том, что при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛПНП при применении розувастатина выше в 1,5–2 раза, чем при приеме аторвастатина, в 4 раза, чем при приеме симвастатина, в 8 раз – при приеме правастатина и ловастатина, в 16 раз – при приеме флувастатина. Выраженный холестеринснижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет длительно блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС. Таким образом, наиболее выраженное влияние на ХС ЛПНП оказывают розувастатин и аторвастатин, несколько менее эффективным оказался симвастатин.

Значительно меньшее влияние на ХС ЛПНП оказывают правастатин и флувастатин.

Исследование JUPITER (медиана наблюдения составила 1,9 года, максимально 5,0) показало, что у практически здоровых мужчин и женщин без гиперлипидемии, но с повышенными концентрациями высокочувствительного С-реактивного белка длительная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут значительно снижает риск развития ССЗ (Ridker P., Danielson E. [et al.], 2008; Пресс-релиз компании «АстраЗенека», 2008; Kones R., 2010; Результаты испытания JUPITER, 2009). Следует отметить, что по сравнению с США, развитыми странами Европы и Азии в РФ сохраняется низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связывают с различными причинами (Бойцов С. А., Сусеков А. В., Аронов Д. М. [и др.], 2011): 1) плохой приверженностью к терапии (отсутствие разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленностью пациентов о пользе и целесообразности липидснижающей терапии); 2) стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально неверно, так как такая терапия должна проводиться у больных постоянно; 3) назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей (в большинстве случаев необоснованым) получить побочные эффекты.

При лечении гиперлипидемий доза статина должна быть такой, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. Статины должны быть назначены всем больным, перенесшим реконструктивные операции на артериях и сосудах сердца, за исключением случаев выраженной ГТГ. Принцип терапии таких больных: чем меньше уровень ХС ЛПНП, тем лучше.

Помимо оригинальных статинов в России зарегистрировано большое количество генерических статинов. Под генериком подразумевают воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной био- и терапевтической эквивалентностью с оригинальным лекарственным препаратом (ВОЗ, 2003). Одним из преимуществ генериков является их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами, что особенно актуально для стран с развивающейся экономикой. Основные генерики статинов представлены в табл. 13. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость ССЗ и смертность от них при использовании в качестве средств первичной и вторичной профилактики (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010; Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009;

## Основные генерики статинов

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, зарегистрированные в России				
Международное наименование	Торговое название, зарегистрированное в России	Производитель	Начальная суточная доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)
Аторвастатин	Липримар	Пфайзер	10	80
	Аторис	КРКА		
	Липтонорм	Фармстандарт		
	Торвакард	Зентива		
	Тулип	Лек		
Ловастатин	Мевакор	Мерк Шарп и Доум идеа	20	80
	Кардиостатин	Макиз-фарма		
	Ловастерол	Польфарма		
	Медостатин	Медохеми		
	Ровакор	Ранбакси		
	Холетар	КРКА		
Правастатин	Липостат	Бристол-Майерс Сквибб	10	40
Розувастатин	Крестор	АстраЗенека	5–10	40
	Мертенил	Гедеон Рихтер		
	Акорта	Фармстандарт		
Симвастатин	Зокор	Мерк Шарп и Доум идеа	20	80
	Вазилип	КРКА		
	Симвакард	Зентива		
	Симвакол	Тева		
	Симвастол	Гедеон Рихтер		
	Симвор	Ранбакси		
	Симгал	Галена		
	Симло	Ипка		
Флувастатин	Лескол	Новартис	20	80

Mills E. J., Rachlis B. [et al.], 2008). В более ранних исследованиях отмечалось, что при благоприятной в целом оценке роли статинов в первичной профилактике не выявлено их достоверного влияния на главные показатели — смертность от ИБС и общую смертность (Thavendiranathan P., Bagai A. [et al.], 2006). Более поздний мета-анализ (Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009), в который вошли 10 исследований, с общим числом обследованных 70 388 человек (средний период наблюдения составил 4,1 года), показал, что назначение статинов существенно снижает риск смерти от любых причин, риск основных коронарных событий и риск основных цереброваскулярных событий. На этом основании делается вывод, что первичная профилактика с назначением статинов практически здоровым людям, но имеющим высокий риск сердечно-сосудистых осложнений позволяет снизить общую смертность. При этом степень снижения уровня ХС ЛПНП должна являться главной мишенью терапии. В то же время было показано, что нет оснований утверждать, что какой-либо из статинов обладает определенными преимуществами перед другими препаратами этого класса, так как в исследованиях использовались практически все существующие на сегодняшний день препараты этой группы (за исключением флувастатина). Также делается важный вывод, что длительное применение статинов, по данным всех упомянутых выше исследований, относительно безопасно, поскольку не было выявлено серьезных побочных эффектов статинов, препятствующих их массовому применению, не обнаружена связь с повышением вероятности онкологических заболеваний. Акцентируется, что статины должны быть лишь частью терапии больных высокого риска (как медикаментозной, так и немедикаментозной), при этом назначение других лекарственных препаратов имеет не меньшее значение.

Несмотря на столь оптимистичные выводы указанных мета-анализов, в Российских рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2011) делается более осторожный и взвешенный вывод, что вопрос о практическом использовании статинов в качестве средства первичной профилактики ССЗ остается пока открытым, так как для этого огромному количеству людей без каких-либо клинических признаков заболевания придется длительно принимать лекарственные препараты.

Ранее отмечалось, что в современных алгоритмах оценки сердечно-сосудистого риска степень повышения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП используется в качестве основного критерия. Снижение частоты развития крупных сердечно-сосудистых явлений на фоне снижения уровня ХС ЛПНП было значительным уже в первый год лечения, в последующие же годы этот эффект только

усиливался. Повышение риска развития рабдомиолиза на фоне приема статинов было незначительным. По данным различных исследований, нежелательные явления при приеме статинов развиваются редко (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010). Миопатия встречается < 1/1000 пролеченных пациентов. Вероятность возникновения побочных явлений увеличивается у пациентов пожилого возраста, при малой массе тела, у женщин, при наличии нарушений функции почек и печени, в послеоперационном периоде, при гипотиреозе, полиорганных заболеваниях и злоупотреблении алкоголем. Наиболее серьезным нежелательным явлением на фоне приема статинов является миопатия, вплоть до развития рабдомиолиза, почечной недостаточности и смерти в особо тяжелых случаях. Наиболее ярким показателем разрушения и гибели клеток скелетной мускулатуры является повышение в крови уровня креатинкиназы (КК). Высвобождаемый из погибших мышечных клеток миоглобин вызывает прямое повреждение почек. Приемлемым уровнем повышения КК в крови является пятикратное превышение верхней границы нормы, сохраняющееся при двух измерениях.

**Характерными проявлениями миопатии являются** миалгия, выраженные мышечные симптомы, слабость, повышение КФК > 10 верхнего порога нормы (при повторном измерении). При **рабдомиолизе** отмечается повышение КФК > 10 000 МЕ/л, или КФК > 10 верхнего порога нормы, повышение уровня креатинина с развитием острой почечной недостаточности или необходимости медицинского вмешательства с применением гемодиализа, плазмафереза.

На рис. 6 (см. цв. вкл.) представлены данные дозозависимого повышения КФК (в 10 раз выше нормы) и процент снижения ХС ЛПНП при приеме различных статинов.

Механизм повреждения статинами скелетной мускулатуры и печени до конца не ясен. Но если учесть, что холестерин входит в состав практически всех клеток и тканей, обеспечивая стабильность клеточных мембран, логично предположить, что длительный прием статинов, подавляющих синтез холестерина, может вызывать дестабилизацию в первую очередь тех мембран, которые содержат большое количество холестерина, в их число входит скелетная мускулатура и печень. Вероятность развития миопатии выше у пациентов с несколькими заболеваниями и/или у принимающих несколько лекарственных препаратов, у пожилых пациентов, особенно у женщин. У 5–10% пациентов миалгия развивается без подъема уровня КК.

Пациенты, которые жалуются на мышечную боль без подъема уровня КК, могут продолжать лечение, если миалгия легко переносится. Сильнодействующие лекарственные препараты, такие, как аторвастатин или розувастатин, у пациентов, склонных к миалгии,



можно принимать через день для снижения выраженности побочных эффектов.

У 0,5–2,0 % пациентов, принимающих статины, отмечается повышение уровня печеночных трансаминаз, при этом оно носит дозозависимый характер. Значительным считается увеличение уровня печеночных ферментов, превышающего верхнюю границу нормы в 3 раза, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с интервалом времени между ними от нескольких дней до нескольких недель. В таком случае лечение следует прекратить.

На рис. 7 (см. цв. вкл.) представлены данные дозозависимого повышения АЛТ в 3 раза выше нормы и процент снижения ХС ЛПНП при приеме различных статинов.

В мета-анализе крупных испытаний сравнивалась терапия высокими дозами статинов с терапией умеренными дозами. При этом установлено, что за время наблюдения более агрессивное лечение ассоциировалось с большим риском возникновения диабета (Sattar N., Preiss D. [et al.], 2010; Preiss D., Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai [et al.], 2011). Однако явное преобладание снижения риска ишемических событий существенно уменьшило клиническое значение выявленного повышения риска диабета. В связи с этим делается вывод, что явная польза от статинов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний перевешивает любое потенциально вредное действие на обмен глюкозы и риск возникновения диабета (Sattar N., Preiss D. [et al.], 2010).

Среди прочих отрицательных эффектов статинов отмечают такие, как развитие рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, заболеваний дыхательной системы и др. (Hippisley-Cox J., Coupland C. [et al.], 2010; Garcia-Rodriguez L. A., Masso-Gonzalez E. L. [et al.], 2008).

#### *Противопоказания к назначению статинов*

1. Индивидуальная непереносимость /повышенная чувствительность к препарату.
2. Активное (острое или хроническое) заболевание печени.
3. Повышение активности трансаминаз в 3 раза.
4. Беременность.
5. Детородный возраст женщины без надежной контрацепции.
6. Лактация.

Все статины, за исключением правастатина, розувастатина и пивастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов цитохрома P450. Правастатин не метаболизируется с участием ферментов цитохрома, но подвергается сульфатации и конъюгации. Прием статинов может влиять на катаболизм других лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

### 1.15.2. Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)

Фибраты относятся к гиполипидемическим препаратам, преимущественно влияющим на обмен липопротеиновых частиц, богатых ТГ (ХМ, ЛПОНП и ЛПП). Они являются агонистами PPAR – ядерных  $\alpha$ -рецепторов (PPAR- $\alpha$ ) – пролифераторов пироксисом – внутриклеточных органелл клеток, регулирующих синтез апобелков, окисление жирных кислот в гепатоцитах и жировой ткани. Таким образом, стимулируют резервный путь липолиза посредством активации липопротеинлипаз печени и крови и ингибирования синтеза жирных кислот в печени и жировой ткани. Взаимодействуя с пероксисомами (PPAR- $\alpha$ ), фибраты влияют на различные кофакторы. В итоге наблюдается эффективное снижение уровня ТГ в крови натощак (на 20–50 % от исходного), а также постпрандиального. В результате снижаются концентрации ремнантных частиц липопротеинов, богатых триглицеридами (ХМ, ЛПОНП и ЛПП). Умеренное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне приема фибратов происходит за счет уменьшения количества мелких, плотных частиц ЛПНП и увеличения количества больших, менее плотных ЛПНП, что повышает их «узнаваемость» рецепторами печени и улучшает катаболизм. Вследствие усиления синтеза апопротеинов AI и AII фибраты умеренно повышают уровень ХС ЛПВП – примерно на 20 % (Despres Jr. [et al.], 2002; Feher M. D., Caslake M. [et al.], 1999; Chapman M. J., Redfern J. S. [et al.], 2010). При лечении фибратами снижается экспрессия генов молекул адгезии (VCAM-1), циклооксигеназы-2, фибриногена, апобелка апо С-3, ацетилкоэнзим А-карбоксилазы, отвечающей за синтез свободных жирных кислот (Chapman M. J., 2003). Фибраты улучшают гемореологические свойства и фибринолитическую активность крови (Elisaf M., 2002). Имеются данные, что фибраты могут снижать уровень Лп(а) на 20–30 % (Mikhailides D. P. [et al.], 1998).

В группе дериватов фиброевой кислоты используется 4 генерации фибратов.

Препарат первой генерации – **клофибра** (мисклерон – в России не используется из-за высокой частоты осложнений, в частности, холелитиаза), применяется по 500 мг до 4 раз/сут.

Препарат второй генерации – **гемфиброзил** (лопид – в России отсутствует), применяется до 1,5 г/сут и **безафибрат** (безалипид – применяется у очень ограниченного числа пациентов и не нашел широкого применения в повседневной практике) – по 200 мг 2–3 раза/сут.

К третьей генерации относятся – **ципрофибрат** (липанор – обладает неплохой гиполипидемической эффективностью, но мало

изучен в клинических исследованиях), используется по 100 мг 1—2 раза/сут и **фенофибрат** (липантил) — по 200 мг/сут.

Препарат четвертой генерации — **трайкор** (произведен с помощью метода нанотехнологии Nano Crystal), применяется в дозе 145 мг 1 раз/сут.

Результаты четырех проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований: HHS, VA-HIT, VIP и FIELD (Frick M. H., Elo O. [et al.], 1987; Rubins H. B., Robins S. J. [et al.], 1999; The VIP Study Group, 2000; Keech A., Simes R. J. [et al.], 2005) указывают на значительное снижение частоты развития нелетального ИМ на фоне монотерапии фибратами. При этом эффект был более выраженным у пациентов с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП. Однако общее влияние фибратов на снижение риска развития ССЗ оказалось значительно менее выраженным, чем у статинов. У пациентов с повышенным уровнем ТГ (> 2,3 ммоль/л или > 204 мг/дл) и сниженным уровнем ХС ЛПВП фенофибрат снижает частоту развития ССЗ на 27% (Scott R., O'Brien R. [et al.], 2009). В исследовании FIELD было впервые показано, что фенофибрат снижает риск не только макрососудистых, но и микрососудистых осложнений у больных с СД 2-го типа, в отличие от симвастатина, терапия которым способствовала предупреждению, главным образом, макрососудистых осложнений. При этом количество нежелательных событий при приеме фенофибрата не отличалось от группы плацебо. У пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа фибраты значительно снижали риск развития нелетального ИМ (на 21%), однако не влияли на общий риск смерти и риск смерти от коронарной патологии (Saha S. A., Agora R. R., 2009).

Фибраты в целом хорошо переносятся. Наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с действием фибратов, являются миопатия, повышение уровня печеночных ферментов и холелитиаз (Davidson M. H., Armani A. [et al.], 2007). Имеются данные о небольшом, но статистически достоверном увеличении частоты развития панкреатита, эмболии легочной артерии, а также незначительной тенденции к увеличению частоты развития тромбоза глубоких вен у пациентов, принимающих фенофибрат, по сравнению с теми, кто получал плацебо (Keech A., Simes R. J. [et al.], 2005). Применение фибратов у детей противопоказано.

Как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях фибраты повышают сывороточный уровень креатинина и гомоцистеина. Некоторое повышение уровня гомоцистеина на фоне применения фибратов является относительно безопасным. В то же время повышение уровня гомоцистеина под действием фибратов может снижать положительный эффект от повышения уровня ХС ЛПВП

и апо А-1 (Taskinen M. R., Sullivan D. R. [et al.], 2009). Высокий уровень гомоцистеина способствует развитию тромбоза. Фибраты не рекомендуется назначать больным с желчно-каменной болезнью из-за опасности обострения заболевания. У пациентов с хронической почечной недостаточностью рекомендовано снижение дозы фенофибрата вдвое, если клиренс креатинина менее 50 мл/мин.

### *1.15.3. Никотиновая кислота (НК)*

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в больших дозах (3–5 г в день) она обладает способностью снижать в равной степени уровни ХС и ТГ. Никотиновая кислота ингибирует в печени ключевой фермент синтеза ТГ — диацилглицерол ацилтрансферазу-2 (DGAT2) (Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009). В процессе образования ЛПОНП ниацин частично блокирует катаболизм и увеличивает синтез апо А-1 в печени (Charpman M. J., Redfern J. S. [et al.], 2010). Снижая секрецию печенью ЛПОНП, никотиновая кислота одновременно способствует повышению уровня ХС ЛПВП. В результате снижение секреции частиц ЛПОНП в печени ведет к снижению концентрации частиц ЛПП и ЛПНП. Таким образом, никотиновая кислота эффективно снижает не только уровень ТГ, но и ХС ЛПНП, оказывая свое действие на все липопротеины, содержащие в своем составе апо В (Kamanna V. S., Kashyap M. L., 2008). В настоящее время установлено, что никотиновая кислота является наиболее эффективным лекарственным средством, повышающим уровень ХС ЛПВП, фибраты в этом отношении менее эффективны. При использовании никотиновой кислоты в высоких дозах может повышаться уровень гликемии, однако при использовании препарата в средних дозах контроль гликемии осуществляется коррекцией антидиабетической терапии (Canner P. L., Furberg C. D. [et al.], 2005).

В суточной дозе 2 г никотиновая кислота снижает уровень ТГ на 20–40% и уровень ХС ЛПНП на 15–18%, повышает уровень ХС ЛПВП на 15–35% (Kamanna V. S., Kashyap M. L., 2008). В той же дозе никотиновая кислота снижает уровень Лп(а) на 30%.

Никотиновая кислота в клинической практике показана больным с I, III, IV, V типами дислипидемии, изолированной гипоальфа-липопротеинемией, при смешанной ГЛП с умеренно повышенным уровнем ОХС плазмы, а также для лечения пациентов с инсулиновой резистентностью при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме. НК может использоваться в комбинации со статинами (Charpman M. J., Redfern J. S. [et al.], 2010).

Следует подчеркнуть, что в связи с наличием большого количества побочных эффектов сведения об использовании никотино-

вой кислоты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, все еще ограничены (Canner P. L., Berge K. G. [et al.]; Wenger, 1986; Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P., 2010). Основными побочными эффектами никотиновой кислоты и ее производных являются: резкое расширение сосудов кожи лица и верхней части тела с чувством приливов, зуда, жара и жжения, гиперурикемией, токсическое влияние на печень и *acanthosis nigricans*. Назначение никотиновой кислоты пациентам, страдающим сахарным диабетом, может вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. В связи с этим следует тщательно подбирать и титровать сахароснижающие препараты. Наличие многочисленных побочных эффектов является важной причиной низкой комплаентности больных. НК противопоказана при язве желудка, желудочных кровотечениях в анамнезе. Особую осторожность следует соблюдать при назначении НК пациентам с рабдомиолизом, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, геморрагическим диатезом в анамнезе.

Несколько легче переносится пролонгированный препарат никотиновой кислоты – **эндурацин** (не должен назначаться лицам моложе 18 лет). Данная пролонгированная форма никотиновой кислоты зарегистрирована в России, однако, к сожалению, ее невозможно найти на наших аптечных прилавках. Эндурацин назначают в дозе 1,5 г/сут в 3 приема (0,5 г 3 раза в день).

В исследовании ARBITER-6 HALTS никотиновая кислота продленного высвобождения более эффективно, чем эзетимиб, снижала толщину комплекса интима – медиа в сонных артериях на фоне применения статинов у пациентов с уровнем ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл) (Villines T. C., Stanek E. J. [et al.], 2010). У больных, получавших ниацин для вторичной профилактики ИБС через 6 и через 15 лет, частота коронарных событий и коронарной смерти оставалась на 11% ниже, чем в контрольной группе (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Shepherd J., Cobbe S. M. [et al.], 1995). К сожалению, прием лекарственных форм с медленным рассасыванием также не позволяет полностью устранить побочные эффекты никотиновой кислоты. Кроме того, длительная терапия большими дозами ниацина у 10–15% ассоциируется с высокой гепатотоксичностью и риском декомпенсации сахарного диабета и подагры (Lewis S. J., Moye L. A. [et al.], 1998).

Для минимизации побочных эффектов и повышения приверженности к лечению следует соблюдать ряд правил:

– суточную дозу НК следует постепенно увеличивать с малых (250 мг) и до 4 г с интервалом в одну неделю;

– для предупреждения появления чувства жара и покраснения кожи рекомендуется применять аспирин;

- нивелировать побочные явления возможно, принимая НК с пищей;
- не принимать НК с горячими напитками, алкоголем;
- не принимать горячий душ (ванну) вскоре после приема НК;
- начинать применение НК с короткодействующих препаратов.

#### *1.15.4. Секвестранты желчных кислот*

Желчные кислоты синтезированные в печени из холестерина поступают в просвет кишечника. После активного всасывания из терминального отдела подвздошной кишки бóльшая их часть возвращается в печень. Секвестранты желчных кислот (СЖК) — холестирамин и коlestипол — представляют собой сложные полимерные соединения. Присоединяясь к желчным кислотам, основную часть которых составляет холестерин, секвестранты препятствуют их всасыванию из просвета тонкой кишки в системный кровоток, удаляя при этом большое количество желчных кислот из цикла энтеро-гепатической рециркуляции с фекалиями. В результате истощения запасов желчных кислот, печень начинает их активно синтезировать из холестерина. Увеличение катаболизма холестерина и его превращение в желчные кислоты ведет к компенсаторному увеличению активности рецепторов ЛПНП, связыванию ЛПНП из системного кровотока и снижению их уровня в крови. Одновременно секвестранты желчных кислот вызывают снижение уровня глюкозы в крови у пациентов, страдающих гипергликемией, однако механизм такого снижения до конца не ясен. Использование в клинической практике препаратов данной группы в последние годы существенно снизилось, главным образом в силу того, что появились более эффективные гиполипидемические средства. Недавно в данной фармакологической группе появился новый препарат — колесевелам. Препараты данной группы назначают больным со IIa типом гиперлипидотеинемии. В настоящее время СЖК назначают главным образом в качестве дополнительного средства к терапии статинами больным семейной гиперхолестеринемией. В ряде случаев СЖК назначают беременным и детям с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, поскольку они не всасываются в кровь и поэтому лишены побочных явлений, присущих препаратам, поступающим в кровь.

При назначении холестирамина в дозе 8–24 г/сут, коlestипола — 5–30 г/сут, колесевелама — 3,75 г/сут в виде таблеток (в одной таблетке содержится 625 мг) уровень ХС ЛПНП снижается на 18–25%. Содержание ХС ЛПВП не меняется, в то время как у некоторых пациентов, обычно с гипертриглицеридемией, уровень ТГ может повышаться. В связи с этим противопоказаны при III и IV типах гиперлипидотеинемии. В клинических исследованиях установлено,

что СЖК, снижая уровень ХС ЛПНП, снижают риск развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гиперхолестеринемией пропорционально степени снижения уровня ХС ЛПНП (Tyroler Н. А., 1984). Следует отметить, что в России отсутствуют СЖК.

На фоне приема препаратов данной группы часто развиваются метеоризм, задержка стула, диспепсия и тошнота. Многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. Чтобы минимизировать данные эффекты, дозу препарата следует увеличивать постепенно, запивая лекарство большим количеством воды. Возможно снижение всасывания жирорастворимых витаминов, повышение уровня ТГ. Во избежание нарушения всасывания других лекарственных препаратов СЖК следует принимать за 1–2 ч до или через 4 ч после приема других лекарственных средств.

Новая лекарственная форма — колесевелам — лишена отрицательных органолептических свойств и потому переносится лучше, чем холестирамин. Препарат снижает уровень ХС ЛПНП, а также улучшает показатели уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C) у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (Levy R., 2010; Fonseca V. A., Handelsman Y., Staels B., 2010). Колесевелам в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами и может использоваться в комбинации со статинами.

#### *1.15.5. Ингибитор кишечной абсорбции холестерина*

В России зарегистрирован один ингибитор абсорбции ХС в кишечнике — эзетимиб (эзетрол, Schering-Plough/MSD, Сингапур). На поверхности энтероцитов он блокирует специфический белок Ньюмана — Пика (Newman — Pick 1), способствующий транспорту ХС из просвета кишечника. Ингибируя всасывание пищевого и билиарного холестерина, поступающего с пищей и из желчи на уровне ворсинчатой каймы кишечника, снижает количество холестерина, поступающего в печень из хиломикронных ремнантов. В результате печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛПНП, что ведет к увеличению клиренса ЛПНП из крови. Период полужизни препарата составляет 22 ч, что дает основание назначать его один раз в сутки, утром или вечером.

Монотерапия эзетимибом способствует снижению уровня ХС ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 15–22%. Влияние эзетимиба на другие липидные параметры незначительно: уровень ТГ снижается на 6–8%, а уровень ХС ЛПВП повышается на 2–4%. Рекомендуемая доза эзетимиба составляет 10 мг/сут. Эзетимиб можно назначать в комбинации с любым статином в любой дозе. Из числа наиболее частых нежелательных явлений от-

мечено умеренное повышение уровня печеночных ферментов и боль в мышцах. Эзетимиб не рекомендуется назначать детям, лицам с умеренной и выраженной печеночной недостаточностью, комбинировать с циклоспорином, холестирамином.

Клинические исследования показали, что эзетимиб – это препарат, предназначенный, главным образом, для комбинированной терапии с любыми статинами во всем диапазоне доз. Комбинация эзетимиба со статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20%. В исследовании SHARP изучалась эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов, страдающих хроническими почечными заболеваниями. При сочетании эзетимиба 10 мг с симвастатином 10 мг было получено такое же снижение ХС ЛПНП, как и при монотерапии симвастатином 80 мг – 44%. Комбинация эзетимиба с симвастатином повышает возможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП с 15 до 91%. Отмечено снижение частоты развития ССЗ на 17% в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо (SHARP Collaborative Group, 2010). Осенью 2008 г. в РФ зарегистрирована фиксированная комбинация эзетимиба 10 мг/симвастатина 20 мг под торговым названием инеджи (Schering-Plough/MSD, Сингапур).

Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства терапии второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

#### *1.15.6. Ингибиторы белка – переносчика эфиров холестерина (СЕТР)*

Одним из важнейших природных элементов системы антиатерогенной защиты организма человека и животных являются ЛПВП. Низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска преждевременного развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (Cooney M. T., Dudina A. [et al.], 2009). Повышение уровня ХС ЛПВП на  $\geq 7,5\%$  и снижение концентрации ХС ЛПНП до целевых значений  $< 2,0$  ммоль/л ( $< 80$  мг/дл) является минимальным требованием, необходимым для регрессии атеросклеротических бляшек (Nicholls S. J., Tuzcu E. M. [et al.], 2007). Низкая плазменная концентрация ХС ЛПВП часто наблюдается при сахарном диабете 2-го типа, смешанных или комбинированных дислипидемиях, почечной и печеночной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях. Низкий уровень ХС ЛПВП обычно сочетается с уме-



ренной или выраженной гипертриглицеридемией. В связи с этим повышение уровня ХС ЛПВП на фоне лекарственной терапии может сопровождаться снижением концентрации ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП. При этом степень увеличения концентрации ХС ЛПВП оказывается больше у пациентов с более низким исходным значением этого показателя (Poulter N., 1999). Следует отметить, что вариантов воздействия на уровень ХС ЛПВП немного. Изменение образа жизни, включая снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, отказ от курения и ограничение употребления алкоголя может повысить уровень ХС ЛПВП примерно на 10%. В то же время на данный момент нет достоверных доказательств того, что повышение уровня ХС ЛПВП способствует снижению риска развития ССЗ.

В связи с изложенным ведется поиск путей повышения эффективности гиполипидемической терапии с помощью средств, наиболее эффективно повышающих содержание ЛПВП. Способностью в той или иной степени повышать содержание ЛПВП обладают все классы гиполипидемических препаратов. Наиболее эффективным же лекарственным препаратом, повышающим уровень ХС ЛПВП, в настоящее время является никотиновая кислота (Charman M. J., Redfern J. S. [et al.], 2010). Однако наиболее эффективным фармакологическим подходом к повышению уровня ХС ЛПВП оказалось использование СЕТР.

Как отмечалось ранее, белок, переносящий эфиры холестерина, осуществляется перенос эфиров холестерина из ЛПВП на богатые триглицеридами липопротеины. В зависимости от назначаемой дозы при использовании данных молекулярных ингибиторов уровень повышения ХС ЛПВП может составлять  $\geq 100\%$ . Однако в рамках исследования ILLUMINATE (Barter P. J., Caulfield M. [et al.], 2007) установлено, что из трех оригинальных препаратов (торсетрапиб, дальсетрапиб и анасетрапиб) данной группы торсетрапиб способствовал увеличению смертности пациентов, в связи с чем был исключен из дальнейших испытаний. Отрицательные эффекты торсетрапиба объяснялись сопутствующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Разработка и проверка дальсетрапиба и анасетрапиба продолжается в настоящее время.

Обсуждая роль ингибиторов белка — переносчика эфиров холестерина считаем возможным предложить собственную точку зрения, объясняющую их негативный эффект. Ранее отмечалось, что повышение количества белка — переносчика эфира холестерина сопровождается повышением уровня ЛПОНП/ЛПНП и снижением уровня плазменных ЛПВП за счет повышенного катаболизма последних (Son Y. S., Zilversmit D. B., 1986; Stein Y. [et al.], 1990). Соответственно, низкий уровень ЛПВП расценивается как важный проатерогенный фактор. Считаем необходимым еще раз обратить

внимание на то, что в основе атеросклероза все же лежит не сам факт повышения уровня ЛПНП в крови, а их модификация, с последующей секвестрацией из цепи последовательных физиологических реакций. Соответственно, антиатерогенный эффект ЛПВП также должен определяться в первую очередь не абсолютным увеличением количества ЛПВП. При использовании ингибиторов белка – переносчика эфиров холестерина ЛПВП сохраняют способность захватывать тканевой холестерин, но одновременно утрачивают возможность переноса эфиров холестерина на богатые триглицеридами липопротеины. Таким образом, блокируется цепь естественного физиологического обмена липидов. По механизму обратной связи при блокировании переноса эфиров холестерина содержание плазменных ЛПВП будет расти. Накапливающиеся и длительно циркулирующие в магистральном кровотоке ЛПВП будут подвергаться модификации так же, как и ЛПНП. Модифицированные же и лишенные возможности участвовать в цепи передачи холестерина ЛПВП, очевидно, практически ничем не отличаются от модифицированных ЛПНП, а потому, превращаясь в банальный «мусор», так же, как и ЛПНП, будут захватываться моноцитами/макрофагами и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. При этом ЛПВП из фактора антиатерогенного превращаются в атерогенный. С учетом изложенного есть основание предположить, что негативный эффект торсетрапиба является характерным для всего класса ингибиторов белка – переносчика эфира холестерина. В таком случае результаты продолжающихся исследований дальсетрапиба и анасетрапиба не будут существенно отличаться от результатов исследования торсетрапиба.

Завершая обзор основных классов гиполипидемических препаратов, приводим их краткую сравнительную характеристику, изложенную в Рекомендациях ВНОК по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2011) (табл. 14).

Таблица 14

**Сравнительная характеристика основных классов гиполипидемических препаратов**

Препараты	Действие на липиды	Побочные эффекты	Противопоказания	Влияние на прогноз
Статины	ЛПНП↓ 18–55% ЛПВП↑ 5–15% ТГ↓ 7–30%	Миопатия, повышение трансаминаз	Острые или хронические заболевания печени	Уменьшение общей смертности, ИБС, инсульта

Препараты	Действие на липиды	Побочные эффекты	Противопоказания	Влияние на прогноз
Секвестранты желчных кислот	ЛПНП↓ 15–30 % ЛПВП↑ 3–5 % ТГ не изменяется	Диспепсия, снижение абсорбции других препаратов	ТГ > 400 мг/дл	Уменьшение смертности от ИБС
Никотиновая кислота	ЛПНП↓ 5–25 % ЛПВП↑ 15–35 % ТГ↓ 20–50 %	Чувство жара, гипергликемия, гиперурикемия, диспепсия	Хронические заболевания печени, подагра, язвенная болезнь	Уменьшение коронарных событий
Фибраты	ЛПНП↓ 5–20 % ЛПВП↑ 10–20 % ТГ↓ 20–50 %	Диспепсия, камни в желчном пузыре, миопатия	Нарушение функции печени и почек	Уменьшение коронарных событий
Ингибиторы кишечной абсорбции холестерина	ЛПНП↓ 15 % ЛПВП и ТГ не изменяются	Диспепсия	Нарушение функции печени	Пока не известно
СЕТР-ингибиторы*	ЛПНП↓ 15 % ЛПВП↑ 50–60 %	Повышение АД	Пока не известны	Увеличение общей смертности*

Примечание. СЕТР-ингибиторы – ингибиторы белка (протеина), переносящего эфиры ХС; «↓» – уменьшение; «↑» – увеличение.

\* Исследование ILLUMINATE (торсетрапиб) (Barter P. J., Caulfield M. [et al.], 2007).

### 1.15.7. ω-3 жирные кислоты

Среди средств гиполлипидемической терапии особое место занимают полиненасыщенные ω-3 жирные кислоты – препарат **омакор** (содержит эфиры 46 % эйкозапентаеновой и 38 % докозагексаеновой кислот). Так, ω-3 жирные кислоты являются компонентами рыбьего жира, а потому фактически являются пищевыми добавками. Теоретически их эффективность не вызывает сомнений, однако имеющаяся в настоящее время информация о пищевых добавках достаточно ограничена, поскольку в этой области отсутствуют надлежащие

клинические исследования. Тем не менее у  $\omega$ -3 жирных кислот имеется и существенное достоинство — поскольку они являются физиологическими продуктами питания, можно полагать, что количество возможных побочных эффектов у них является минимальным.

Механизм действия  $\omega$ -3 жирных кислот изучен недостаточно. В то же время с учетом данных литературы по использованию этих препаратов в смежных разделах кардиологии, а также соображений, изложенных выше, считаем возможным высказать определенные предположения относительно механизма их действия.

В 2009 г. в группе основных средств лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российских рекомендациях впервые появились эфирные  $\omega$ -3 ПНЖК. При этом в предыдущее десятилетие было установлено, что индекс  $\omega$ -3 ПНЖК (процентное содержание их среди всех других типов ЖК) в мембране эритроцитов определяет риск желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) и внезапной смерти. В европейской популяции величина индекса  $\omega$ -3 ПНЖК колеблется в диапазоне 3–4%, что в 3 раза меньше, чем в Японии. При этом риск внезапной смерти среди практически здоровых лиц в Европе более чем на порядок выше, чем у японцев. С учетом изложенного высказано предположение, что попытка повышения этого индекса путем приема эфирных  $\omega$ -3 ПНЖК внутрь может приводить к снижению риска ЖНРС и внезапной смерти. В ходе многочисленных экспериментальных исследований были определены множественные механизмы антиаритмического действия  $\omega$ -3 ПНЖК (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, 2009):

- блокада натрий-кальциевого насоса в кардиомиоцитах;
- блокада позднего натриевого тока;
- блокада кальциевых каналов L-типа;
- антагонизм к рецепторам растяжения (при повышенном миокардиальном стрессе);
- способность уменьшать образование «пенистых клеток» и воспаления на поверхности атеросклеротической бляшки;
- снижение образования свободных радикалов и уменьшение реперфузионных нарушений;
- улучшение синтеза энергии в митохондриях;
- снижение ЧСС (~ 2 уд./мин) и потребления  $O_2$ .

При этом отмечено, что положительные эффекты свойственны только  $\omega$ -3 ПНЖК, в то время как  $\omega$ -6 ПНЖК и насыщенные жирные кислоты обладают негативным, в том числе и проаритмогенным, эффектом.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что эффект  $\omega$ -3 ПНЖК не связан с определенным типом клеток, тканей или рецепторов, а обладает универсальными защитными свойствами. Очевид-

но, это обстоятельство и определяет неспецифический, универсальный благоприятный эффект  $\omega$ -3 ПНЖК. Ранее мы отмечали, что данный тип ПНЖК повышает текучесть всех типов клеточных мембран. В конечном счете изменяя в клеточных мембранах соотношение насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, прием  $\omega$ -3 ПНЖК будет способствовать оптимизации функционирования всех типов мембраносвязанных ферментов, в том числе и апо В-100-рецепторного транспорта ЛПНП.

Подтверждением справедливости данного предположения могут служить результаты исследования GISSI-Prevenzione (1999), в котором показано, что у больных с острым инфарктом миокарда применение омакора в дозе 1 г/сут позволило увеличить индекс  $\omega$ -3 ПНЖК с 3–4 до 9–10 %, что сопровождалось достоверным снижением риска внезапной смерти на 40 % и уменьшением риска общей смерти. На основании результатов исследования GISSI-Prevenzione его можно назначать больным, перенесшим ИМ, для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в дозе 1 г/сут.

Омакор в дозе  $> 2$  г/сут снижает уровень ТГ примерно на 30 %, его же влияние на уровень других липопротеинов является незначительным. Рекомендуемые дозы  $\omega$ -3 жирных кислот для снижения уровня ТГ колеблются от 2 до 4 г/сут. Эффект  $\omega$ -3 жирных кислот носит дозозависимый характер, достигая  $\sim 45$  % у пациентов с исходным уровнем ТГ  $> 5,6$  ммоль/л (496 мг/дл) (Balk E. M., Lichtenstein A. H. [et al.], 2006).

Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило использование  $\omega$ -3 жирных кислот (рецептурный препарат) в качестве добавки к пище, если уровень ТГ превышает 5,6 ммоль/л (496 мг/дл). Имеются данные о снижении на фоне приема  $\omega$ -3 жирных кислот частоты развития ССЗ на 19 % (Yokoyama M., Origasa H. [et al.], 2007). Однако не все авторы считают эти результаты достаточно убедительными (Hooper L., Thompson R. L. [et al.], 2006). Использование  $\omega$ -3 жирных кислот является безопасным. Однако антитромботическое действие препарата может увеличивать склонность к кровотечениям, особенно при использовании в сочетании с аспирином/клопидогрелом и антикоагулянтами. Прием препарата также может осложняться диареей.

### **1.16. Использование отдельных препаратов и лекарственных комбинаций при некоторых видах дислипидемий**

У лиц с высоким риском или с очень высоким уровнем ХС ЛПНП может возникнуть необходимость в проведении комбинированной лекарственной терапии (Reiner Z., 2010). Комбинация статинов и

секвестрантов желчных кислот способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 10–20 % (Reiner Z., 2010; Zhao X. Q., Krasuski R. A. [et al.], 2009; Huijgen R., Abbink E. J. [et al.], 2010).

При сочетании статинов с эзетимибом отмечается дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20 % (Ballantyne C. M., Weiss R. [et al.], 2007). Комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом эффективна при лечении больных с хроническими заболеваниями почек (SHARP Collaborative Group, 2010).

К настоящему времени установлено, что богатые триглицеридами липопротеины являются важным фактором риска развития ССЗ (Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, 2010). При этом установлено, что уровень триглицеридов после приема пищи является более точным индикатором риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем уровень ТГ натощак (Bansal S., Buring J. E. [et al.], 2007; Nordestgaard B. G., Benn M. [et al.], 2007).

Хотя роль ТГ в развитии ССЗ точно не известна, а их влияние на общий уровень ССР считается умеренным, рекомендуется поддерживать этот показатель на уровне  $< 1,7$  ммоль/л ( $< 150$  мг/дл) (Руководство по лечению дислипидемий, 2011). Снижение веса тела в сочетании с умеренной физической активностью играет важную роль в снижении уровня ТГ на 20–30 %. Это имеет особое значение для пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Несмотря на увеличение риска развития ССЗ в случае повышения уровня ТГ натощак  $> 1,7$  ммоль/л ( $> 150$  мг/дл) (Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, 2010), использование лекарственных препаратов для снижения концентрации ТГ показано только пациентам с уровнем ТГ  $> 2,3$  ммоль/л ( $> 200$  мг/дл), которые не могут добиться снижения этого показателя путем изменения образа жизни. Основными фармакологическими средствами для достижения целевого уровня ТГ являются статины, фибраты, никотиновая кислота и  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты. Статины являются средством первой линии для снижения общего ССР и умеренного снижения уровня ТГ. Сильнодействующие статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) в высоких дозах у пациентов с гипертриглицеридемией эффективнее снижают уровень ТГ.

При использовании статинов в комбинации с фибратами (особенно фенофибратом, безафибратом или ципрофибратом – класс рекомендаций IIa) отмечается значительно более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ, а также более выраженное повышение уровня ХС ЛПВП, чем при использовании этих препаратов в режиме монотерапии (Grundy S. M., Vega G. L. [et al.], 2005).

В то же время одновременное использование статинов и фибратов повышает риск развития миопатии. Однако опыт использования фибратов свидетельствует о том, что риск развития миопатии характерен не для всего класса препаратов, а только для гемфиброзила. Риск развития миопатии в 15 раз выше при использовании гемфиброзила, чем при использовании фенофибрата с любым из пяти часто назначаемых статинов (Jones P. H., Davidson M. H., 2005). Чтобы избежать риска развития миопатии, не следует назначать статины в комбинации с гемфиброзилом. Повышение риска развития миопатии при совместном использовании статинов с другими фибратами (фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) является незначительным (Holoshitz N., Alsheikh-Ali A. A., Karas R. H., 2008; Franssen R., Vergeer M. [et al.], 2009). Среди фибратов наименьшее количество неблагоприятных взаимодействий описано для фенофибрата, поэтому его можно назначать в комбинации со статинами для достижения целевых значений уровня липидов. В исследовании ACCORD у пациентов с уровнем ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л (или  $\geq 204$  мг/дл), а уровнем ХС ЛПВП  $\leq 0,88$  ммоль/л (или  $\leq 34$  мг/дл) отмечены положительные эффекты при комбинации фенофибрата и симвастатина (The ACCORD Study Group, 2010). Имеются данные о хорошей эффективности и переносимости фенофибрата и розувастатина (Durrington P. N., Tuomilehto J. [et al.], 2004). Фибраты предпочтительно принимать утром, а статины — вечером для сведения к минимуму возможного взаимодействия препаратов в пиковых концентрациях. Результаты исследования ACCORD (Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes) (The ACCORD Study Group, 2010) свидетельствуют о том, что назначение фенофибрата в дополнение к статинам может быть полезно для больных сахарным диабетом 2-го типа с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП.

Комбинация никотиновой кислоты замедленного высвобождения и статинов в средних дозах (класс рекомендаций IIa) обеспечивает более выраженное повышение уровня ХС ЛПВП и снижение уровня ТГ, чем использование только статинов в высоких дозах или комбинации статинов и эзетимиба (McKenney J. M., Jones P. H. [et al.], 2007; Brown V. G., Zhao X. Q. [et al.], 2001). При этом частота развития нежелательных явлений на фоне комбинированного использования никотиновой кислоты и статинов не больше, чем при использовании только никотиновой кислоты. Тройная схема терапии, включающая никотиновую кислоту, симвастатин и эзетимиб, обеспечивает более выраженное снижение уровня ХС ЛПВП и повышение уровня ХС ЛПВП, чем использование любого из этих препаратов в отдельности или применение комбинации статинов и эзетимиба (Guyton J. R., Brown V. G. [et al.], 2008). Комбинация

никотиновой кислоты и колестипола может вызывать регрессию атеросклеротических бляшек (Brown G., Albers J. J. [et al.], 1990).

Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению  $\omega$ -3 жирных кислот для снижения уровня ТГ — такая комбинация препаратов безопасна и хорошо переносится пациентами. Комбинация симвастатина и  $\omega$ -3 жирных кислот в дозе 4 г/день способствует более выраженному снижению уровня ТГ и вызывает статистически достоверное повышение уровня ХС ЛПВП по сравнению с использованием только статинов (Davidson M. H., Stein E. A. [et al.], 2007). Использование  $\omega$ -3 жирных кислот в комбинации с правастатином и фенофибратом вызывает дальнейшее снижение уровня ТГ и гомоцистеина, в том числе у пациентов с диабетической дислипидемией.

### **1.17. Особенности гиполипидемической терапии при некоторых видах патологии**

При наличии метаболического синдрома (включает такие факторы риска, как ожирение по центральному типу, повышенный сывороточный уровень ТГ, сниженный уровень ХС ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе и АГ) отмечается более высокий риск развития ССЗ, чем в общей популяции. При этом у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, в 2 раза повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, а смертность от любых причин выше в 1,5 раза (Mottillo S., Filion K. B. [et al.], 2010).

АГ, дислипидемия и абдоминальное ожирение обычно сочетаются с сахарным диабетом 2-го типа и еще больше повышают риск развития ССЗ, который и так повышен у пациентов, страдающих сахарным диабетом и метаболическим синдромом (Liu J., Grundy S. M. [et al.], 2007). В связи с плохим прогнозом у больных сахарным диабетом с коронарной патологией современные концепции лечения ОКС рекомендуют проведение агрессивной терапии для данной категории больных (Donahoe S. M., Stewart G. C. [et al.], 2007).

Гипертриглицеридемия, или низкий уровень ХС ЛПВП, или оба этих нарушения встречаются примерно у половины больных сахарным диабетом 2-го типа (Scott R., O'Brien R. [et al.], 2009). При этом изменения липидного профиля «опережают» развитие сахарного диабета на несколько лет. В связи с этим всем пациентам с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом рекомендуется длительная коррекция атерогенного липидного профиля (Panpe-Parikka P., Eriksson J. G. [et al.], 2008). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛПВП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл). У пациентов с сахарным



диабетом 2-го типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте > 40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛПНП составляет < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010; Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009). В то же время у больных сахарным диабетом 2-го типа моложе 40 лет, с коротким стажем лечения и без наличия других факторов риска или каких-либо жалоб, с уровнем ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл), проведение гиполипидемической терапии может не понадобиться.

У больных сахарным диабетом 1-го типа с хорошим контролем гликемии липидный профиль является «сверхнормальным»: у них снижен уровень ТГ и ХС ЛПНП, при этом ХС ЛПВП отмечается на уровне верхней границы нормы или даже несколько выше. Это объясняется повышенной активностью липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре на фоне введения инсулина. В то же время присутствуют потенциально атерогенные изменения состава ЛПВП и ЛПНП. Всем больным сахарным диабетом 1-го типа с наличием микроальбуминурии и заболеваниями почек независимо от исходной концентрации ХС ЛПНП рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП (минимум на 30%), при этом статины являются средством выбора. В некоторых случаях рекомендуется проведение комбинированной терапии.

С учетом результатов специализированных исследований (Schwartz G. G., Olsson A. G. [et al.], 2001; de Lemos J. A., Blazing M. A. [et al.], 2004; Ray K. K., Cannon C. P. [et al.], 2005) и мета-анализов рекомендуется назначение статинов в высоких дозах в течение первых 1–4 дней госпитализации по поводу ОКС. Если известен исходный уровень ХС ЛПНП, дозу препаратов следует подбирать для достижения уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). Следует помнить, что в остром периоде ИМ снижается обычная для больного концентрация ХС, и это снижение может длиться 2–3 нед. Несмотря на это, больному необходимо начать гиполипидемическую терапию в стационаре. Доза препарата в дальнейшем титруется в зависимости от уровня ХС ЛПНП. Пациентам пожилого возраста, при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно необходимыми лекарственными препаратами показана менее интенсивная терапия статинами. Уровень липидов в крови следует повторно оценивать через 4–6 нед. после развития ОКС для определения того, достигнуты ли целевые значения, а также для оценки безопасности лечения.

Анализ результатов исследования GISSI-P показал, что положительное влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот наблюда-

ется у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, у которых высок риск смерти. При этом считается, что данный эффект скорее объясняется не антилипидемическими, а антиаритмическими свойствами препаратов этой группы (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

В исследовании ARMYDA (Di Sciascio G., Patti G. [et al.], 2009) установлено, что назначение высокой нагрузочной дозы аторвастатина снижает частоту развития ИМ в периоперационном периоде даже у пациентов, постоянно принимающих статины, которым чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполняется для лечения стабильной стенокардии или острого коронарного синдрома.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение уровня холестерина при помощи статинов снижает частоту развития сердечной недостаточности (СН) на 9–45% у пациентов, страдающих коронарной патологией.

При сравнении режимов терапии статинами разной интенсивности установлено, что на фоне более интенсивного лечения статинами частота госпитализации в связи с СН снижается в среднем на 27% у пациентов с острой и стабильной коронарной патологией без СН в анамнезе. Это свидетельствует о большей эффективности интенсивного режима терапии статинами по сравнению с менее интенсивным режимом в отношении профилактики развития СН (Schwartz G. G., Olsson A. G. [et al.], 2001; Shepherd J., Blauw G. J. [et al.], 2002; Scirica B. M., Morrow D. A. [et al.], 2006; Kush K. K., Waters D. D. [et al.], 2007; Sacks F. M., Pfeffer M. A. [et al.], 1996). В то же время при неишемической кардиомиопатии статины подобных свойств не проявляли.

У пациентов с сердечной недостаточностью уровень ОХ и ХС ЛПНП ниже, чем у пациентов без СН. В отличие от пациентов без СН низкий уровень ОХ при СН связан с худшим прогнозом. Нет указаний на наличие какого-либо вреда здоровью больных сердечной недостаточностью, начавших принимать статины, однако результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что лечение статинами не следует начинать у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью (класс III–IV по NYHA) (Kjekshus J., Apetrei E. [et al.], 2007; GISSI-HF Investigators, 2008). В исследованиях CORONA и GISSI-HF у пациентов с симптоматической СН не наблюдалось каких-либо преимуществ в снижении смертности от ССЗ и развития нелетального ИМ или инсульта, несмотря на значительное снижение уровня ХС ЛПНП и вч-СРБ (Kjekshus J., Apetrei E. [et al.], 2007; GISSI-HF Investigators, 2008).

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важным фактором риска развития ССЗ, при этом основной целью терапии пациентов данной группы является снижение уровня ХС ЛПНП (Huye A. D., Fox C. S. [et al.], 2007; de Jager D. J., Grootendorst D. C. [et al.], 2009). Снижение уровня ХС ЛПНП способствует снижению риска развития ССЗ у пациентов с ХБП (SHARP Collaborative Group, 2010; Sandhu S., Wiebe N. [et al.], 2006). Статины способствуют замедлению прогрессирования почечной дисфункции и препятствуют наступлению терминальной стадии ХБП, требующей проведения диализа.

Статины оказывают положительное влияние на протеинурию (> 300 мг/день), в связи с чем их целесообразно назначать пациентам с ХБП 2–4-й стадии (Douglas K., O'Malley P. G. [et al.], 2006). При умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).

Гиполипидемическая терапия у пациентов, страдающих атеросклерозом сосудов нижних конечностей, ведет к снижению частоты развития ССЗ на 20 %, при этом смертность от всех причин снижается на 14 % (Maxwell H. G., Jepson R. G. [et al.], 2007).

Мета-анализ результатов 10 исследований (Kang S., Wu Y., Li X., 2004) выявил значительное замедление темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий у пациентов, получающих статины, по сравнению с теми, кто получал плацебо. ТКИМ сонных артерий на фоне приема статинов значительно уменьшалась (Paraskevas K. I., Hamilton G., Mikhailidis D. P., 2007). P. Amarengo с соавторами (2004) констатировали, что прием статинов снижал на 21 % частоту развития инсультов любой этиологии в различных популяциях пациентов. При этом наблюдалась существенная взаимосвязь между снижением уровня ХС ЛПНП и уменьшением ТКИМ сонных артерий, что соответствовало снижению ТКИМ на 0,73 % в год на каждые 10 % снижения концентрации ХС ЛПНП (Amarengo P., Labreuche J. [et al.], 2004).

Оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие эстроген и прогестин в низких дозах, не увеличивают риск развития коронарной патологии и могут использоваться женщинами с нормальным уровнем ОХ. В то же время заместительная терапия с использованием эстрогенов, несмотря на некоторое положительное влияние на липидный профиль, не снижает сердечно-сосудистого риска и не может рекомендоваться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин (Manson J. E., Hsia J. [et al.], 2003). Не следует назначать какие-либо гиполипидемические препараты во время беременности и периода грудного вскармливания.

## **1.18. Вопросы профилактики атеросклероза**

### *1.18.1. Первичная профилактика атеросклероза*

Мета-анализ исследования JUPITER выявил снижение относительного риска общей смертности на 12 % при использовании статинов для лечения пациентов высокого риска без ССЗ. При этом не наблюдалось различий эффективности препаратов среди мужчин и женщин (Brugts J. J., Yetgin T [et al.], 2009). На основании полученных данных делается вывод о том, что статины показаны для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний пациентам из группы высокого риска независимо от пола.

Абсолютный риск возникновения ССЗ увеличивается по мере старения. От двух третей до трех четвертей пожилых пациентов имеют клинические проявления коронарной патологии или субклинические атеросклеротические поражения. Примерно у 25 % мужчин и 42 % женщин старше 65 лет уровень ОХ выше 6 ммоль/л (более 240 мг/дл). В связи с этим пациенты пожилого возраста входят в группу высокого риска, а потому проведение гиполипидемической терапии у пациентов данной группы оказывает выраженное положительное влияние на снижение заболеваемости и смертности от ССЗ (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010).

В исследовании PROSPER пациенты в возрасте от 70 до 82 лет, имевшие факторы риска развития сосудистой патологии, получали правастатин в дозе 40 мг/день или плацебо. Через 3 года лечения правастатин способствовал снижению уровня ХС ЛПНП на 34 %, ТГ на 13 %, риск коронарной смерти, развития нелетального инфаркта миокарда и инсульта снижался на 15 %. Общая смертность при этом не снижалась, когнитивная функция не улучшалась (Shepherd J., Blauw G. J. [et al.], PROSPER Study Group, 2002). Сведения о лечении пациентов в возрасте 80–85 лет очень ограничены.

### *1.18.2. Вторичная профилактика атеросклероза*

В исследовании 4S было установлено, что симвастатин снижает общую смертность на 35 % и смертность от сердечно-сосудистой патологии на 42 % в течение 5 лет у пациентов обоего пола в возрасте  $\geq 60$  лет (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Результаты шведского исследования ИМ указывают на то, что на фоне приема статинов снижается смертность от ССЗ у очень пожилых пациентов, перенесших ИМ, без повышения риска развития рака (Gransbo K., Melander O. [et al.], 2010).

В целом делается вывод, что пациентам с установленным ССЗ как в пожилом, так и в молодом возрасте показано использование статинов – класс рекомендаций I (Cholesterol Treatment Trialists'

(СТТ) Collaboration, 2010; Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009). В связи с наличием у пациентов пожилого возраста сопутствующей патологии, которая влияет на фармакокинетику лекарств, рекомендуется начинать проведение гиполипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевого уровня липидов — класс рекомендаций I.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, касающиеся вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, показали, что у женщин, принимавших преимущественно статины, отмечено снижение смертности от ССЗ на 26%, снижение частоты развития инфаркта миокарда на 29% и снижение общей частоты развития сердечно-сосудистых явлений на 20% (Walsh J. M. E., Pignone M., 2004). Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемии (СТТ) установлено, что использование статинов одинаково полезно как для мужчин, так и для женщин (Cholesterol Treatment Trialists' (СТТ), 2010). Таким образом, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна рутинно включать проведение гиполипидемической терапии статинами независимо от пола.

### **1.19. Вопросы, ответов на которые пока нет**

Завершая обзор основных методов лечения атеросклероза, следует отметить, что с появлением новых классов гиполипидемических препаратов и по мере накопления информации о них каждые несколько лет появляются все новые рекомендации по лечению дислипидемий. Важной их особенностью является тот факт, что с каждым годом методы терапии становятся все более агрессивными. По мере использования препаратов накоплена информация о том, что при различных типах дислипидемий и в определенных клинических ситуациях в режиме монотерапии предпочтение отдается определенным классам гиполипидемических препаратов. Накоплен достаточно большой объем информации о методах комбинированной терапии. В то же время наиболее эффективными препаратами, с наименьшим количеством побочных эффектов, по общему мнению являются статины. При этом отмечается, что по сравнению с США, развитыми странами Европы и Азии в РФ сохраняется низкий уровень назначения статинов не только у больных высокого риска, но и у пациентов с ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом. Это связывают с различными причинами (Бойцов С. А., Сусеков А. В., Аронов Д. М. [и др.], 2011).

1. Плохой приверженностью к терапии (отсутствие разъяснительной работы со стороны врача и неосведомленность пациентов о пользе и целесообразности липидоснижающей терапии).

2. Стремлением к курсовому лечению статинами, что принципиально неверно, так как такая терапия должна проводиться у больных постоянно.

3. Назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата, что связано с опасением врачей получить побочные эффекты.

Нет сомнений в том, что статины должны назначаться всем больным с клиническими проявлениями атеросклероза. В то же время на основании многочисленных клинических исследований делаются выводы о том, что статины могут использоваться в качестве средств не только вторичной, но и первичной профилактики возникновения заболеваний (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010; Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009; Mills E. J., Rachlis B. [et al.], 2008). В более ранних исследованиях отмечалось, что при благоприятной в целом оценке роли статинов в первичной профилактике, не выявлено их достоверного влияния на главные показатели – смертность от ИБС и общую смертность (Thavendiranathan P., Bagai A. [et al.], 2006). В более позднем мета-анализе (Brugts J. J., Yetgin T. [et al.], 2009), с общим числом обследованных 70 388 человек, со средним периодом наблюдения 4,1 года, показано, что назначение статинов существенно снижает риск смерти от любых причин, риск основных коронарных событий и риск основных cerebrovasкулярных событий. На этом основании делается вывод, что первичная профилактика с назначением статинов практически здоровым людям, но имеющим высокий риск ССО позволяет снизить общую смертность.

Несмотря на категорично оптимистический характер предложенных рекомендаций, следует отметить, что все же имеются определенные сомнения в безупречности сделанных выводов, которые, как ложка дегтя, могут испортить большую бочку меда. О чем идет речь?

При обсуждении вопросов стратегии гиполипидемической терапии отмечено, что при высоком и очень высоком общем риске изменение образа жизни должно сразу сочетаться с лекарственной терапией. При высоком же общем риске с уровнем холестерина ЛПНП > 2,5 ммоль/л и очень высоким риске с уровнем > 1,8 ммоль/л лекарственная терапия должна начинаться немедленно. При этом подчеркивается, что терапия должна быть не курсовой, а постоянной. Если пациент с высоким ССР не будет соблюдать предлагаемых рекомендаций, то даже при отсутствии клинических проявлений на момент установления степени риска, с вероятностью до < 10 %, он может умереть от ИБС, периферического атеросклероза и атеросклероза мозговых артерий в ближайшие 10 лет. Соответственно, с вероятностью около 90 % он останется в живых. Какой из этого следует практический вопрос? А что будет, если

пациенту придется принимать статины 10, 15, 20 лет? Литературные данные свидетельствуют о том, что статины почти безвредны. Однако те же литературные данные свидетельствуют и о том, что реальные сроки наблюдения за больными, получающими статины, в среднем составляют 4—5 лет. Масштабных же исследований, со сроками наблюдения за испытуемыми 10, 15, 20 лет, практически не проводилось. Если бы холестерин выступал лишь в роли «мусора», потребность в подобных исследованиях не возникала бы. Однако мы хорошо знаем, что ХС в организме человека и животных выполняет ряд важнейших физиологических функций. Он является обязательным структурным компонентом любых клеточных мембран, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, наконец, он является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), витамина D<sub>3</sub>.

Какие последствия могут возникнуть? Трудно сказать однозначно, но можно предположить, что при длительном приеме статинов (10, 15 или 20 лет) или других гиполипидемических препаратов может возникнуть полиорганная недостаточность, риск смерти от которой может быть выше, чем от атеросклероза. То есть в прогностическом отношении возможны различные клинические ситуации, например, при продолжительности лечения около 5 лет благоприятный эффект от медикаментозной гиполипидемической терапии несопоставимо выше угрозы возникновения побочных эффектов. При продолжительности лечения около 10 лет класс рекомендаций может соответствовать категории IIa, при продолжительности же лечения 15 лет и более класс рекомендаций может соответствовать категории IIb или III. Это означает, что при длительном приеме статинов или других гиполипидемических препаратов риск смерти от проводимой терапии может существенно превышать риск смерти от атеросклероза и его последствий. Таким образом, продолжая использовать изученные препараты, клиническая медицина остро нуждается в продолжении исследований по изучению эффективности и безопасности средств гиполипидемической терапии на протяжении 10, 15, 20 и более лет.

## Глава 2. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Мне все больше и больше представляется очевидным, что сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом и связанной с ним коронарной недостаточностью настолько часто встречается в практике и так преобладает над «чистыми» формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния не только в их типичном изолированном виде, но и в часто встречающемся комплексе.

*А. Л. Мясников*

### 2.1. Этиология и патогенез гипертонической болезни

Формирование понятия «гипертоническая болезнь» в качестве самостоятельной нозологической формы стало возможным лишь после того, как Николай Сергеевич Коротков, работая над докторской диссертацией под руководством М. В. Яновского, разработал в 1905 г. звуковой метод определения АД (Коротков Н. С., 1905; 1910). Вскоре после этого (в 1911 г.) Франк предложил термин «эссенциальная гипертония». В 1922 г. Г. Ф. Ланг разделил артериальные гипертензии на гипертоническую болезнь (первичная артериальная гипертензия) и симптоматические (вторичные) гипертензии. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г. Ф. Лангом, соответствует употребляемому в других странах понятию «эссенциальная АГ». При этом под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром АГ, не связанной с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические артериальные гипертензии).

В 1948 г. Г. Ф. Ланг обосновал центрогенно-нервную теорию патогенеза ГБ (Ланг Г. Ф., 1950). Он считал, что возникновение гипертонической болезни обусловлено нарушением функций высших нервных отделов аппарата, регулирующего АД. Основной этиологический фактор ГБ – хроническая нервно-психическая травма, приводящая к так называемому «неврозу» сосудодвигательного центра. Данная точка зрения имела широкое распространение как в нашей стране, так и за рубежом. На тот момент данная версия представлялась наиболее вероятной и убедительной по многим причинам. Стоит выделить несколько аргументов. Во-первых, нервно-рефлекторные реакции являются самым быстрым и демонстративным способом реагирования как животных, так и человека на



изменяющиеся условия внешней среды. Во-вторых, препараты с адреноблокирующими свойствами как в прошлом, так и в настоящее время входят в число традиционно используемых и высокоэффективных при ГБ средств. В-третьих, многие больные возникновение гипертонического криза действительно довольно четко связывают с предшествующими стрессовыми ситуациями. Наконец, следует отметить еще один аргумент, который объясняет приверженность многих авторов к данной версии. Дело в том, что начало работы Г. Ф. Ланга над проблемой ГБ совпадает по срокам с получением в 1904 г. И. П. Павловым (первым российским ученым) звания лауреата Нобелевской премии в области медицины и физиологии «За работу по физиологии пищеварения». Авторитет и слава Ивана Петровича в области изучения нервной системы были столь велики, что иллюзия того, что «все болезни от нервов», быстро распространилась не только в кардиологии. Примерно в то же время, когда формировалась нейрогенная теория патогенеза ГБ, были сформулированы и основные положения кортико-висцеральной концепции патогенеза язвенной болезни Быковым и Курциным.

Важными элементами системы быстрого реагирования являются барорецепторный рефлекс, почечный эндокринный плазменный контур и симпатико-адреналовая система. Барорецепторный рефлекс, как и другие системы кратковременного действия, в основном удерживают АД от чрезмерного понижения. Дополнительным аргументом в пользу значимости роли центральной нервной системы в патогенезе ГБ служит тот факт, что в системах кратковременного действия ответ пропорционален величине входного сигнала. В литературе в качестве синонима понятия системы кратковременного действия также используется и такое понятие, как пропорциональные системы. Следует отметить, что в течение XX столетия был выявлен большой перечень факторов, безусловно связанных с ГБ, однако в силу большей многоступенчатости пропорционального влияния их на уровень АД не установлено, в связи с чем они получили название систем длительного действия (интегральные системы). Таким образом, все механизмы регуляции АД условно были объединены в две группы функциональных систем — кратковременного и длительного действия (Кушаковский М. С., 2002; Guyton A., 1980; Folkow B., 1982; Cowley A., 1992).

По мере накопления информации возникали новые концепции патогенеза ГБ. При этом условно они делились на две группы (Кушаковский М. С., 2002). В первой группе ГБ рассматривалась как болезнь нарушений регуляции АД, во второй — как болезнь приспособления. К первой группе прежде всего следует отнести длительное время доминировавшую центрогенно-нервную теорию патогенеза ГБ (Ланг Г. Ф., 1950; Мясников А. Л., 1954). В пользу второй

концепции свидетельствуют данные о нарушении барорецепторного рефлекса у больных АГ (Цырлин В. А., 1970). Однако роль нарушения барорецепторного рефлекса не очень велика, так как перерезка синокаротидных и аортальных депрессорных нервов вызывает лишь лабильную мягкую гипертензию. И симпатико-адреналовая система, и барорефлекс согласно ранее приведенной классификации относятся к системам кратковременного действия. В силу этого АГ, спровоцированная нарушением этих регуляторных механизмов, должна была бы иметь преходящий, лабильный характер.

Б. И. Шулуто (2001) показал, что формирование нефросклероза и АГ сопровождается значимым снижением эффективности депрессорных почечных механизмов регуляции АД. Однако отчетливые нарушения водно-солевого обмена обнаруживаются у большинства людей, перешагнувших возрастной рубеж 60—65 лет, у молодых же гипертоников они отмечаются не более чем в 30 % случаев. В целом нарушение водно-солевого баланса расценивается как следствие нефросклероза в результате естественных инволютивных процессов, следствие мочевого инфекции у женщин и нарушения уродинамики на фоне гиперплазии простаты у мужчин. При этом выраженность склеротических изменений в почках, как правило, весьма умеренна и не сопровождается изменением нормальных значений уровня креатинина и электролитов крови.

Нарушения регуляции обмена кальция как причины развития АГ были изучены Ю. В. Постновым и С. Н. Орловым (1987). Ими же сформулирована «мембранная» теория гипертензии. Суть данной концепции заключается в том, что у больных АГ имеется генетически обусловленный дефект плазматических мембран, вызывающий нарушение трансмембранного транспорта кальция. Следствием этого является накопление кальция в цитозоле с последующим повышением контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, усиление активации симпатико-адреналовой системы, повышение секреции кортизола и инсулина. Все эти процессы закономерно ведут к повышению АД с одновременными морфологическими изменениями сосудов и сердца. Подтверждением значимости этих механизмов является практика использования блокаторов кальциевых каналов.

Концепция нейрогуморального дисбаланса обращает внимание на то, что при нарушении баланса между вазоконстрикторами и проагрегантами, с одной стороны, и вазодилататорами и антиагрегантами — с другой, нормальные вазодилататоры не способны вызвать адекватное расслабление сосудов. Преобладание активности вазоконстрикторов способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, а кроме того, и развитию склеродегенеративных процессов. К вазоконстрикторам и проагреган-

там относятся ангиотензин II, эндотелины 1, 2 и 3, простагландин F<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>, лейкотриены C и D. К вазодилаторам — оксид азота, брадикинин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простаглицлин, простагландин E<sub>2</sub>. Кроме того, нейрогуморальный дисбаланс играет очень важную роль в атерогенезе и тромбогенезе, а также в развитии сердечной недостаточности.

Концепция сердечно-сосудистого континуума, предложенная в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, предполагает наличие совокупности связанных между собой патологических процессов в сердечно-сосудистой системе (атеросклероз, АГ, сахарный диабет) и вариантов их исходов (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность), развивающихся на единой патофизиологической базе (нейроэндокринная дисрегуляция, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сердца и сосудов, тромбозы).

С начала 90-х гг. большие надежды возлагались на достижения бурно развивающихся молекулярно-генетических технологий. Перечень так называемых кандидатных генов, включенных в работу по изучению природы АГ, составляет к настоящему времени не один десяток.

Вторая группа концепций развития АГ рассматривает ее как следствие нарушения процессов адаптационных механизмов человека. А. Guyton (1980) показал, что у больных ГБ артериальная гипертензия носит компенсаторный характер и направлена на поддержание нормального водно-электролитного баланса в организме. Еще в 40-х гг. Н. Н. Савицкий (1948) и позже — в 70-х годах минувшего столетия I. Page (1979) высказали предположение, что АГ является способом компенсации сниженной перфузии тканей.

Согласно концепции Е. Е. Гогина (1997), в условиях избытка стрессовых воздействий (урбанизация, миграции), курения, гипокинезии, ожирения, употребления алкоголя формируется констрикция резистивных сосудов вследствие активации РААС с последующим повышением АД, пролиферацией гладкомышечных клеток, ремоделированием сосудов. Результатом ремоделирования сосудов является стабилизация АГ.

Г. Ф. Ланг считал, что ГБ, скорее всего, представляет собой сумму различных состояний, которые, в свою очередь, по всей видимости, должны иметь особенности клинических проявлений и механизмов их развития. В последующем М. С. Кушаковский (2002) описал гиперadrenergический, гипергидратационный, ангиотензин-зависимый, кальцийзависимый и цереброишемический клинико-патогенетические варианты АГ.

При ГБ, возникающей у мужчин в молодом возрасте (до 35 лет), основной особенностью является гиперактивация симпатико-адреналовой системы. Гораздо реже встречается раннее ремоделирова-

ние резистивных сосудов и сердца, обусловленное генетически предопределенными особенностями РААС.

Основной особенностью АГ, возникшей у мужчин в возрасте от 35 до 48 лет, является наличие метаболического сердечно-сосудистого синдрома. При этом АГ развивается вследствие гиперактивации симпатико-адреналовой системы, снижения натрийуреза с гиперволемией, эндотелиальной дисфункции и гипертрофии гладкомышечных клеток резистивных сосудов.

У женщин верхняя граница среднего возраста, при котором определяется АГ, имеет свой примерный диапазон от 48 до 52 лет, и это, по всей видимости, связано с началом климактерического периода.

В самом общем виде факторы, определяющие уровень гидродинамического давления в различных сегментах сердечно-сосудистой системы, включают: ударный объем (УО), ОЦК, общее периферическое сопротивление и сопротивление резистивных сосудов (артерии — артериолы — метаартериолы — прекапиллярные сфинктеры), эластическое сопротивление стенок аорты и ее крупных ветвей, а также вязкость крови.

По данным М. С. Кушаковского (2002), повышение величины ударного объема происходит только в 20% всех случаев, а повышение общего периферического сопротивления — в 80–90%. Из этого делается вывод, что главной причиной повышения АД является повышение общего периферического сопротивления, которое обратно пропорционально четвертой степени радиуса резистивных сосудов. При этом высказывается точка зрения, что гуморальные механизмы регуляции играют большую роль, чем нервные факторы (Гогин Е. Е., 1997).

Продолжая обсуждение механизмов регуляции АД, следует отметить, что, по данным литературы, у человека к 70-летнему возрасту концентрация норадреналина (НА) крови в 2 раза выше, чем в 20-летнем возрасте. При этом отмечается относительное преобладание симпатической регуляции, повышается чувствительность к катехоламинам, ацетилхолину, гистамину (Compese V. M., Wurgaft A. [et al.], 1998). С возрастом увеличивается концентрация вазопрессина, предсердного натрийуретического пептида (Стрюк Р. И., Токмачев Ю. К. [и др.], 1997), снижаются базальный уровень активности ренина в плазме крови (Compese V. M., Wurgaft A. [et al.], 1998).

В целом изменение уровня функциональной активности центральной нервной системы и чувствительности рецепторов к катехоламинам и другим нейромедиаторам следует относить к системе регуляции кратковременного действия. При выделении понятия системы регуляции длительного действия условно различают два

контура — прессорный и депрессорный. Основными элементами прессорного контура являются представленные в сосудах и сердце тканевые РААС, почечная РААС, а также вазоконстрикторные вещества собственно эндотелия — эндотелины 1, 2 и 3.

К настоящему времени хорошо известно, что в генезе многих видов гипертензии огромную роль играет РААС, которая самым тесным образом связана с СНС. Обе системы взаимодействуют на разных уровнях: центральном, барорецепторном, надпочечниковом, постсинаптическом ангиотензин I (АТ I)-рецепторном. АТ II связывается не только с постсинаптическими рецепторами, локализованными в кровеносных сосудах, но и с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов СНС. В результате связывания АТ II происходит высвобождение НА из пресинаптических гранул, с последующей вазоконстрикцией и повышением периферического сосудистого сопротивления. Внутриклеточные эффекты ангиотензина реализуются вследствие мобилизации внутриклеточного кальция и образования  $IP_3$  (инозитолтрифосфата) (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002).

История изучения роли РААС в генезе АГ имеет продолжительность, не меньшую, чем история изучения роли ЦНС. Вводя экстракт почки кролика, R. Tigerstedt и P. Bergman впервые в 1898 г. вызвали у животных подъем АД. Позже выделенную субстанцию назвали ренином. Было установлено, что это всего одно из звеньев РААС.

Синтез ренина осуществляется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, упаковка его — в комплексе Гольджи, а накопление — в гранулах эпителиоидных клеток юкстагломерулярного аппарата почки (ЮГА) (Пальцев М. А., Серов В. В., 1987; Lindor G. V. M., 1987). В гранулах эпителиоидных клеток ЮГА также содержатся ферменты-протеазы, в частности катепсин В, непосредственно трансформирующий неактивный проренин в активный ренин (Takahashi S., Murakami K., Miyake Y., 1982; Skott O., 2002).

К настоящему времени установлено, что помимо протеолитического пути активации ренина существует так называемый непротеолитический путь его активации. При этом в отличие от протеолитической активации, которая происходит в результате ферментативного отщепления пропептидной цепочки (Nguyen G., Delarue F., Burckl C. [et al.], 2002), непротеолитическая активация происходит без ее отщепления.

В целом активация и высвобождение ренина контролируются с помощью ряда стимуляторов и блокаторов секреции (Stella A., Zanchetti A., 1987).

Стимуляция секреции ренина происходит при:

— снижении интенсивности активации барорецепторов афферентной клубочковой артериолы вследствие уменьшения растяже-

ния ее стенки в результате почечной гипоперфузии (Пальцев М. А., Кротовский Г. С., Егорова И. А., Щербюк А. Н., 1982);

– снижении концентрации натрия в цитоплазме клеток *macula densa*, связанном, как правило, с недостаточной реабсорбцией натрия в почечных канальцах (Chen M., Schnermann J., Smart A. M. [et al.], 1993);

– длительной стимуляции почечных  $\beta_1$ -адренорецепторов в условиях хронической гиперактивации СНС с последующей активацией циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) (Chen M., Schnermann J., Smart A. M. [et al.], 1993).

Также к росту плазменной активности ренина предрасполагает ожирение, увеличение сывороточной концентрации общего белка, курение, повышение сывороточного уровня липопротеинов высокой плотности (Чазова И. Е., Фомин В. В., Розуваева М. А., 2009; Мухин Н. А., Фомин В. В., 2009).

Способствует росту активности ренина плазмы и медикаментозная терапия с использованием препаратов, блокирующих последующие уровни РААС (в первую очередь ИАПФ) (Mooser V., Nussberger J., Juillerat L. [et al.], 1990; Stephan D., Grima M., Welsch M. [et al.], 1996), а также увеличивающие экскрецию натрия (в частности, тиазидные диуретики (Jessup J. A., Brosnihan K. B., Gallagher P. A. [et al.], 2008).

*Блокируют секрецию ренина (Skott O., 2002):*

– **медиаторы вазоконстрикции и антинатрийуреза:** ангиотензин II, альдостерон (синтез стимулируется при повышении концентрации АТ II), эндотелин-1;

– **цГМФ и его физиологические активаторы:** предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, NO;

– **другие медиаторы:** тромбоксан  $A_2$ -кальций,  $\beta_1$ -адреноблокаторы (Molstrom S., Larsen N. H., Simonsen J. A. [et al.], 2009).

Основное физиологическое и биологическое предназначение активации РААС – поддержание системного АД и достаточного кровотока в таких жизненно важных органах, как головной мозг, сердце, почки и печень. Ренин преобразует ангиотензиноген печени в АТ I, который затем под воздействием АПФ переходит в АТ II.

Ключевая роль АТ II в данном процессе обусловлена наличием у данного медиатора ряда чрезвычайно важных компенсаторных и одновременно патологических свойств (Burnier M., Brunner H. R., 2000; Brown N. J., Vaughn D. E., 2000):

– мощное прямое вазоконстрикторное действие АТ II на артерии и вены;

— стимуляция продукции вазопрессина и эндотелина, биосинтеза и секреции альдостерона в коре надпочечников;

— регулирование баланса жидкости путем влияния на реабсорбцию натрия с помощью альдостерона в дистальных отделах почечных канальцев, а также путем изменения тонуса клубочковых артериол;

— увеличение объема циркулирующей крови за счет стимуляции жажды и повышения секреции гипофизом вазопрессина (антидиуретического гормона);

— активация симпатической нервной системы, стимуляция высвобождения катехоламинов из мозгового вещества надпочечников;

— повышение образования супероксиданионов;

— стимуляция агрегации тромбоцитов и тромбообразования;

— стимуляция роста кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток, коллагенообразования с последующим ремоделированием миокарда и сосудов.

Длительное время считалось, что образование АТ II возможно лишь с участием почечного фермента ренина, преобразующего ангиотензиноген печени в АТ I, который затем под воздействием АПФ переходит в АТ II. Одновременно АПФ расщепляет брадикинин до неактивных фрагментов. Однако к концу XX в. были получены данные о том, что образование АТ II возможно и без участия АПФ. АТ II может напрямую образовываться из ангиотензиногена при участии ферментов катепсина G, тонина и калликреина. Фермент химаза способен преобразовывать АТ I в АТ II. Активность химазы проявляется в тех же тканях, что и АПФ, но если активность АПФ максимальна в ткани почек, то химазы — в тканях сердца и стенках сосудов. При этом в поврежденных сосудах активность химазы увеличивается в 4–5 раз, а активность АПФ не изменяется (Lewington S., Clarke R., Qizibash N. [et al.], 2002).

Основные физиологические эффекты АТ II опосредуются через его связь с АТ<sub>1</sub>-R-рецепторами. Помимо АТ II, под действием aminopeptidase A октапептид АТ II превращается в гептапептид АТ III, из которого под действием aminopeptidase N образуется гексапептид АТ IV. Кроме того, непосредственно из АТ I или АТ II при участии нейтральной пептидазы и пропиловой эндопептидазы образуется АТ III (Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S. [et al.], 2003). Физиологическое действие АТ III сходно с таковым АТ II (стимуляция вазоконстрикции, секреции альдостерона, антидиуретического гормона, активация экспрессии цитокинов, повреждающих ткань почек, и др.), а биологическая активность АТ IV в основном обусловлена его взаимодействием с АТ<sub>4-R</sub>-рецепторами в головном мозге (обеспечивает эндотелийзависимую дилатацию сосудов, с чем свя-

зано увеличение мозгового и почечного кровотока при его воздействии).

Существует тесная взаимосвязь пострецепторных сигнальных систем АТ II и инсулина. АТ II дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, контролирующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO (Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S. [et al.], 2003; Mironneau J., 1988). Кроме того, АТ II стимулирует митогенную и пролиферативную активность инсулина. Наряду с мощным вазоконстрикторным, митогенным и пролиферативным действием АТ II обладает прооксидантной и протромбогенной активностью, вызывает спазм эфферентных артериол клубочков. В конечном счете формируется склерозирование и фиброзирование почечной ткани, в сердце идет ремоделирование миокарда, а в стенках сосудов прогрессирует атероматоз (Schini V. B., Dewey J., Vanhoutte P. M., 1990). В условиях инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая в большей степени выражена у пожилых. Следствием дисфункции является снижение реакции на вазодилатационное и усиление реакции на вазоконстрикторное воздействие. Данные изменения происходят прежде всего вследствие утраты способности продуцировать эндотелийзависимые расслабляющие факторы (в первую очередь оксида азота — NO, простаглицлина). В то же время сохраняется способность синтезировать факторы вазоконстрикции (эндотелин, тромбосан А<sub>2</sub>, ПГF<sub>2</sub>, АТ II). Следует отметить, что NO, простаглицлин, Na-уретический пептид С-типа ингибируют рост эндотелия, в то время как супероксидные радикалы, эндотелин, АТ II его стимулируют. NO является важным ингибитором воспаления, в то время как супероксидные радикалы, TNF-α его стимулируют. Тканевой активатор плазминогена является мощным антитромботическим фактором, ингибитор же активатора плазминогена оказывает протромботический эффект. В целом дисфункция эндотелия и АГ взаимно потенцируют друг друга и создают предпосылки для формирования и прогрессирования атеросклероза (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002).

Проренин, совместно с образовавшимся протеолитическим путем активным ренином, может непосредственно участвовать в синтезе ангиотензина I, увеличивая, таким образом, активность РААС в целом. Образовавшийся протеолитическим путем ренин и проренин, подобно ангиотензину II и альдостерону, способны вызывать такие негемодинамические эффекты, как формирование эндотелиальной дисфункции, ремоделирование тканей-мишеней (миокард, сосудистая стенка, почка) (Danser A. H. J., Deinum J., 2005). Стимуляция прорениновых рецепторов ренином и проренином ведет к активации внутриклеточных сигнальных путей, способствующих



интенсивному синтезу медиаторов фиброгенеза (TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) и компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза (PAI-1) (Oliver J. A., 2006). Показано также, что нарастание концентрации TGF $\beta$  в мезангиальных клетках под действием проренина и ренина происходит без участия в этом процессе ангиотензина II и других последующих составляющих РААС (Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J. [et al.], 2006).

Существует прямая корреляция между плазменной активностью ренина, сывороточной концентрацией фибриногена, плазменным уровнем D-димера и ингибитора активатора плазминогена типа 1. Таким образом, рост плазменной активности ренина предрасполагает к активации эндотелийзависимого и плазменного звена гемостаза, при этом увеличивается вероятность тромбозов, в том числе на уровне микроциркуляции (Sechi L. A., Novello M., Colussi G. [et al.], 2008).

Установлено достоверное увеличение риска острого ИМ по мере возрастания активности ренина плазмы (Alderman M. H., Madhavan S., Ooi W. L. [et al.], 1991). У пациентов с ХСН, постоянно получающих эналаприл, рост активности ренина плазмы является независимой детерминантой повышения плазменной концентрации АТ II, по мере увеличения которой, в свою очередь, достоверно возрастает вероятность клинического ухудшения ХСН и смерти (Roig E., Perez-Villa F., Morales M. [et al.], 2000).

С учетом изложенного рост плазменной активности ренина у больных АГ следует рассматривать не только как диагностический маркер, но и как независимый фактор риска потенциально фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Установлена обратная связь между уровнем АД и почечным кровотоком. Почечный кровоток у больных АГ снижается с возрастом быстрее, чем у пациентов с нормальным АД (Schmieder R., Schachinger H., Messerli F., 1974). Повышенный уровень АД неблагоприятно влияет на почечную гемодинамику у пожилых пациентов (Fliser D., Franek E., Joest M. [et al.], 1997).

Большое значение в регуляции АД имеют мозговые механизмы, представленные РААС (влияние на солевое поведение, стимуляция выделения вазопрессина), эндотелинами, вазопрессином и нейропептидом Y (вазопрессия, потенцирование эффектов норадреналина). Альдостерон вызывает задержку натрия и воды в организме, кроме того, он стимулирует экскрецию калия и наработку в стенке сосудов коллагена. Таким образом, помимо преходящей вазоконстрикции он способствует ремоделированию сосудов. Это является основой для закрепления АГ.

Депрессорный контур системы регуляции АД условно может быть разделен на несколько блоков: депрессорную систему стенки

сосудов (оксид азота, натрийуретический пептид С, адреномедуллин), систему натрийуретических пептидов и депрессорные системы мозгового слоя почек (система простагландинов и калликреин-кининов) и ЦНС (стимуляция имидазолиновых, допаминергических, серотониновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов, мозговые натрийуретические пептиды).

Простагландины мозгового слоя почки ( $E_2$ ,  $I_2$ ,  $A_2$ ,  $F_2$ ) ингибируют реабсорбцию натрия и хлоридов в толстом восходящем колене петли Генле. Калликреин-кининовая система почек способствует усилению почечного кровотока и также стимулирует натрийурез. Натрийуретические пептиды, условно объединенные в собственную функциональную систему, продуцируются в стенке предсердий (два наиболее активных субтипа) и головном мозге (три субтипа).

Завершая краткий обзор факторов и механизмов регуляции АД и формирования АГ при ГБ, можно констатировать, что отсутствие общепринятого представления о патогенезе ГБ связано скорее не с отсутствием информации о каком-то ключевом факторе, а с отсутствием надежной точки опоры, позволяющей обобщить многочисленные, уже изученные, но разрозненные факты. В обобщенном виде формирование АГ в литературе представляется как следствие взаимодействия генетической предрасположенности с факторами внешней среды (факторы урбанизации), поведенческими особенностями (вспыльчивость, гневливость, гипокинезия), вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем), особенностями питания (повышенное потребление соли, жиров и рафинированных углеводов, а также сниженного содержания в воде солей кальция). В результате повышается сердечный выброс и общее периферическое сопротивление, формируется лабильная АГ. При этом в качестве ведущих могут выступать один-два патогенетических механизма. В дальнейшем, по мере развития наиболее часто встречающихся патофизиологических процессов (атеросклероз резистивных сосудов, болезни почек, инсулинорезистентность), включаются новые механизмы патогенеза, при этом ранее значимые могут «отмирать» и замещаться новыми. В свою очередь, АГ вызывает поражение органов-мишеней (сердца, сосудов, мозга, почек), способствует формированию атеросклероза, аневризмы, расслоению сосудов (Кушаковский М. С., 2002; Бойцов С. А., 2004; Чазова И. Е., 2006).

Таким образом, значимость каждого из перечисленных факторов при ГБ достоверно доказана. Имеется представление о том, каким образом связаны между собой многие из них, но целостной картины патогенеза по-прежнему нет, отсутствуют клинико-лабораторные, инструментальные критерии, и потому диагноз «гипертоническая болезнь» ставится путем исключения симптоматических

гипертензий, клиника и патогенез которых представляются более определенными и менее размытыми.

Для понимания ранговой значимости отдельных факторов риска и выявления надежной точки опоры следует учитывать, что представление о патогенезе должно всегда в обязательном порядке соответствовать морфологическому субстрату заболевания. Выше уже упоминалось, что величина АД определяется соотношением таких гемодинамически значимых показателей, как ударный и минутный объем сердца и величина периферического сосудистого сопротивления. Существует множество причин увеличения ударного и минутного объемов сердца. Перечень причин увеличения периферического сосудистого сопротивления ничуть не меньше. Следует отметить, что, несмотря на многообразие гипотез патогенеза ГБ, возникавших в течение XX в., все они были объединены общим представлением о том, что роль основного плацдарма морфологических и функциональных изменений при данной патологии отводится резистивным сосудам. Подтверждение этому находили практически все исследователи.

Поражение же крупных сосудов, например атеросклероз аорты, рассматривалось лишь как причина формирования преимущественно симптоматической систолической гемодинамической АГ, не имеющей прямого отношения к гипертонической болезни. Однако в последнее время представления о роли магистральных сосудов стали меняться: «Маленькие сосуды – маленькие проблемы, большие сосуды – большие проблемы» (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002). При этом повышение ригидности сосудов и снижение их эластичности связывается прежде всего с возрастным увеличением отложения эластина, коллагена, гликозаминогликана и кальция в стенках аорты и крупных артерий, потерей способности сосудистого эндотелия продуцировать эндотелийзависимые расслабляющие факторы. Атеросклероз же включен в длинный перечень факторов риска ГБ лишь как вспомогательный, при этом более весомой его роль признается лишь на поздних стадиях заболевания (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002).

Чтобы точнее обозначить свою позицию и ход дальнейших рассуждений, считаем необходимым обратить внимание на перечень факторов риска возникновения АГ, отмеченный в последних Российских и Европейских рекомендациях. Прежде всего, следует отметить, что среди основных факторов риска нервно-психическая травма и нарушение функции ЦНС не упоминаются вообще. Это не следует воспринимать как отрицание роли ЦНС в целом, однако это означает, что в прошлом ее значение переоценивалось. В рекомендациях Европейского общества гипертонии (ESH), Европейского и Российского общества кардиологов (ESC) (2007; 2008; 2010)

выделяются следующие основные факторы риска возникновения ГБ: пол, возраст, курение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, значение систолического, диастолического и пульсового АД. В предыдущих Российских рекомендациях в качестве дополнительных факторов риска, негативно влияющих на прогноз больного с АГ, также отмечались низкая физическая активность и повышение содержания фибриногена. Если задуматься над тем, что общего у перечисленных факторов риска, то можно отметить, что одним из объединяющих признаков следует считать продолжительность их влияния на человека — многие десятилетия или вся жизнь.

В соответствии с терминологией, изложенной выше, все перечисленные факторы должны быть отнесены к системе регуляции длительного действия. Нервно-психические травмы, о которых упоминал Ланг, и другие элементы системы кратковременного действия воздействуют в более ограниченных временных рамках. Это означает, что они могут ускорить формирование ГБ, спровоцировать гипертонический криз или другое осложнение, но роль главной причины принадлежит не им, и потому они не включены в перечень основных факторов риска.

Существенный интерес представляет терминологический аспект проблемы. В нашей стране гипертоническая болезнь рассматривается как самостоятельная нозологическая форма. Понятие же нозологическая форма предполагает наличие оформленного представления о патогенезе, клинической картине и диагностических критериях заболевания. Называя вещи своими именами, мы можем констатировать, что у гипертонической болезни нет ни одного, ни другого, ни третьего. В связи с этим в настоящее время нет оснований относить ГБ к категории самостоятельной нозологической формы. Ее можно рассматривать лишь как синдром АГ, такой же, как и при симптоматических артериальных гипертензиях. Отличие состоит лишь в том, что при симптоматических гипертензиях патогенез и диагностические критерии представляются более ясными.

Несмотря на изложенное, в практической работе путем исключения симптоматических гипертензий мы все же ставим диагноз ГБ. Более того, в структуре всех артериальных гипертензий она занимает более 90%. А это означает, что ГБ все же не миф, а реальность. В англо-американской же и европейской литературе этот вопрос, очевидно, считается не принципиальным, и потому без излишних философских рассуждений там речь идет просто об «артериальных гипертензиях». В связи с этим мы попытались обобщить имеющиеся в литературе данные, дополнив их собственными, и предложить для обсуждения еще один вариант патогенеза, что

позволило бы рассматривать ГБ не как синдром, а как самостоятельную нозологическую форму.

Понимание роли и значимости каждого из многочисленных факторов риска ГБ осложняется тем обстоятельством, что они постоянно меняются местами, выступая то в роли причины, то в роли следствия. При этом решение задачи начинает казаться столь же неразрешимым, как и ответ на известный вопрос: что считать первичным — курицу или яйцо? Однако данный факт не покажется парадоксальным, если учитывать, что организм каждого человека, как и любого животного, представляет собой автоматически саморегулирующуюся систему. При этом в условиях понижения АД включаются механизмы, направленные на его повышение до оптимального уровня, и наоборот — при его повышении. Таким образом, проблема патогенеза ГБ напоминает картину, составленную из множества перемешанных пазлов. Достоверно известно, что каждый пазл является элементом картины, не ясно лишь, каким образом и в какой последовательности они должны быть соединены, чтобы картина предстала в полном виде.

Несмотря на наличие расхождений во взглядах, считаем необходимым обратить внимание на один важный факт. С одной стороны, атеросклероз рассматривается как один из вспомогательных факторов, с другой если сравнить перечень основных факторов риска, имеющих значение для возникновения гипертонической болезни, то мы не можем не обратить внимания на то, что он практически полностью тождествен с перечнем факторов риска, значимых для формирования атеросклероза и ИБС.

В связи с изложенным наиболее логичным и закономерным нам представляется вывод о том, что атеросклероз, по-видимому, является не одним из многих, а «основным этиологическим фактором» возникновения гипертонической болезни. Несмотря на логичность данного предположения, оно отвергается сознанием как невероятное. Трудно однозначно ответить, с чем это связано. Нам хорошо известно, что АГ является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, поражения сосудов мозга, поэтому эти заболевания часто сопутствуют друг другу. Однако, делая подобный вывод, мы, неизвестно почему, практически автоматически исключаем возможность обратного влияния атеросклероза на формирование гипертонической болезни. А между тем хорошо известно, что чем больше величина толщины комплекса интима — медиа (ТИМ) сонной артерии у больных гипертонической болезнью, тем больше число бляшек в сонных и бедренных артериях (Hughes A., Sinclair A., Ceroulacos G. [et al.], 1995). Больные с большими значениями ТИМ сонной артерии имеют более высокий риск развития осложнений, являющихся следствием

атеросклероза: ИМ, ЦВБ — по данным ядерно-магнитного резонанса (Salonen J., Salonen R., 1992). Повышение СРПВ свидетельствует об утрате эластичности и увеличении жесткости крупных сосудов. Установлена корреляция между СРПВ и показателями общей и сердечно-сосудистой выживаемости (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002).

Для уточнения роли атеросклероза при ГБ нами проведен анализ 38 протоколов патологоанатомических вскрытий тел умерших по разным причинам людей. Из них у 26 человек установлена ГБ или ГБ + ИБС. Данные больные объединены в группу ГБ. Другие 12 человек, умершие от разных причин, не связанных с ГБ, составили группу контроля. Средний возраст лиц в группе ГБ составил  $65,8 \pm 1,79$  года, средний возраст в группе контроля составил  $42,5 \pm 5,1$  года. У всех умерших, за исключением 14,2%, в группе контроля выявлен атеросклероз аорты разной локализации и степени выраженности. При этом в 80% распространенный атеросклероз аорты и коронарных артерий сочетался с поражением сосудов нижних конечностей, чревных артерий и сосудов головного мозга. Выраженный кальциноз бляшек отмечался в 63% случаев. Прежде всего, следует отметить тот факт, что при наличии атеросклероза 3–4-й стадий отмечено выраженное увеличение ригидности аорты. При наличии же атерокальциноза отмечался отчетливый хруст при разрезании ножницами аорты. Преимущественное поражение дуги аорты отмечено у 37% обследованных, брюшного отдела — у 41%. 1-я стадия атеросклероза аорты в группе контроля отмечена у 33,3%, 2-я стадия — у 42%, 3-я стадия — у 10,5%, 4-я стадия не отмечена ни у одного пациента. Если в группе контроля преобладали поражения аорты 1-й и 2-й стадий, то в группе ГБ преобладали поражения аорты 2-й и 3-й стадий и распределялись следующим образом: 1-я стадия выявлена у 4,7%, 2-я стадия — у 28,5%, 3-я стадия — у 48,8%, 4-я стадия — у 18% умерших. Изменения в аорте сочетались с достоверным увеличением массы миокарда, толщины стенки левого и правого желудочков в группе ГБ по сравнению с группой контроля.

Для уточнения роли нарушений липидного обмена и сопутствующих функционально-морфологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы нами также обследованы 121 человек (все больные — мужчины). Из них у 29 диагностирована гипертоническая болезнь 1-й стадии (ГБ 1); у 51 — гипертоническая болезнь 2-й стадии (ГБ 2). В группу контроля включались лица с учетом наличия или отсутствия клинических признаков атеросклероза. Использованы две группы контроля. В первую группу контроля (ГК 1 — здоровые) вошли 17 человек без признаков гипертонии, атеросклероза и другой внутренней патологии. Во вторую группу

(ГК 2) включены 24 пациента с атеросклерозом в форме ИБС, стенокардии напряжения I–II функциональных классов, но без сопутствующей гипертонии.

Следует отметить, что индекс массы тела (ИМТ) нормальный в ГК 1 достоверно превышает норму в остальных сравниваемых группах. Кроме того, ИМТ в группе ГБ II достоверно выше, чем в ГК 2 (ИБС) (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010).

При сравнении таких лабораторных показателей, как АСТ, АЛТ, КФК, общий белок, креатинин, общий билирубин, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), протромбин, натрий, хлор, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, СОЭ, не выявлено отклонений от нормы, не обнаружено и достоверных различий в сравниваемых группах (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010).

Состояние липидного обмена в сравниваемых группах оценивалось по соотношению уровней ОХС и ТГ в сыворотке крови. Установлено, что в группах больных ГБ I, ГБ II и ИБС содержание холестерина достоверно выше, чем в ГК 1 (здоровые) (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). В группах ГБ I, ГБ II и ИБС различие в содержании триглицеридов было недостоверным. В то же время содержание ТГ в указанных группах было достоверно выше по сравнению со здоровыми (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). Достоверно более низкое содержание ОХС и ТГ в ГК 1 сочеталось с более высоким содержанием холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в той же группе по сравнению с группами ГБ II и ИБС. Коэффициент атерогенности в группах ГБ I, ГБ II и ИБС достоверно выше, чем у здоровых (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010).

Приведенные факты дают основание сделать ряд важных выводов. Во-первых, достоверное повышение ИМТ в группах ГБ и ИБС по сравнению с ГК 1 свидетельствует о том, что обмен липидов нарушен не только в пределах сердечно-сосудистой системы, но и в масштабе всего организма. Во-вторых, если справедливо утверждение, что повышение ригидности аорты определяется не атеросклерозом, а ее возрастными фиброзно-склеротическими изменениями, это означает, что должны быть лица, у которых есть фиброз, но нет атеросклероза и, наоборот, есть атеросклероз, но нет фиброза. При этом у первых АД значительно выше, чем у вторых. Наши же исследования позволяют сделать вывод, что в изолированном виде фиброз и атеросклероз не существуют. Можно говорить о преобладании фиброза или атеросклероза, но они всегда существуют одновременно. Поскольку атеросклероз с возрастом поражает всех людей, есть основание утверждать, что он так же, как и отложения эластина, коллагена, гликозаминогликана и кальция

в стенках сосудов, с полным правом должен расцениваться как природно-видовое, возрастное явление, а потому отрыв понятия инволютивных изменений в стенках сосудов от понятия атеросклероза носит надуманный, искусственный характер. В-третьих, однотипный уровень и характер дислипидемии в группах ГБ и ИБС говорит об однотипной роли атеросклероза в генезе указанных заболеваний. Несмотря на одновременное поражение аорты и коронарных артерий, в патогенезе ИБС без сопутствующей гипертонии ведущую роль играет поражение коронарных артерий. Если же ГБ не сочетается с признаками другой сосудистой патологии, есть основание утверждать, что имеет место преимущественное поражение атеросклерозом аорты, поражение же других сосудов имеется, но клинически до определенного момента оно не значимо. Таким образом, есть основание утверждать, что атеросклероз аорты является не вспомогательным, а одним из важнейших факторов, определяющих степень ригидности аорты и связанных с этим функционально-морфологических изменений миокарда.

Уровень глюкозы в группах ГБ I и ГБ II достоверно выше, чем у здоровых. Уровень глюкозы в группе ИБС по сравнению с другими группами меняется недостоверно. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что нарушение углеводного обмена самым тесным образом связано с нарушением липидного обмена.

Функционирование как гладкой, так и поперечно-полосатой мускулатуры возможно при обязательном участии различных электролитов, в том числе и ионов калия. В связи с этим представляет интерес характер изменения данного электролита у больных ГБ. Нами установлено, что уровень калия плазмы крови у больных ГБ II, оставаясь в пределах нормальных значений, достоверно выше, чем у здоровых. Повышение содержания  $K^+$ , вероятно, является неспецифичным и наблюдается при дистрофических и воспалительных заболеваниях многих органов. Чтобы понять динамику изменений данного электролита, следует учитывать, что калий в мышечную клетку поступает против градиента концентрации путем активного транспорта с использованием энергии макроэргов. В связи с этим повышение содержание  $K^+$  в плазме крови может свидетельствовать о нарушении его нормального транспорта в различные клетки, в том числе в гладкую и поперечно-полосатую мускулатуру. Если учесть, что увеличение стадии ГБ сопровождается достоверным увеличением ригидности сосудов, логично сделать вывод, что во многих органах происходит усиление ишемии. В зависимости от степени ее выраженности клиническим эквивалентом данного явления служит формирование в организме очагов дистрофии, воспаления или некроза. Таким образом, минимально выраженное, но достоверное увеличение содержания  $K^+$  в группе ГБ II



можно расценить как проявление дистрофии, причем эти сдвиги являются суммой изменений в различных органах. Другой самостоятельной причиной объяснения данного феномена может быть предшествующий длительный прием ИАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонистов альдостерона, которые относятся к числу основных препаратов, применяемых при ГБ, и сами по себе также способны повышать содержание  $K^+$  в сыворотке крови. Справедливости ради следует отметить, что вариантов объяснения изменения содержания  $K^+$  может быть значительно больше, но если предлагаемая версия согласуется с комплексом других изменений, то ее следует учитывать в общей схеме патогенеза ГБ.

Содержание мочевины во всех группах оставалось в пределах нормы, в то же время в группе ИБС отмечено достоверное увеличение уровня мочевины по сравнению со здоровыми. Различия между другими группами недостоверны. В самом общем виде увеличение уровня мочевины можно расценивать как проявление катаболизма белка. В таком случае увеличение содержания мочевины в группе ИБС так же, как и повышение содержания  $K^+$  в группе ГБ II, можно расценить как проявление дистрофии вследствие циркуляторных расстройств прежде всего в миокарде.

Сократительная способность сердца с изменением ударного и минутного объемов миокарда вносит собственный существенный вклад в формирование любого вида АГ. Однако о самостоятельной роли миокарда можно говорить, по-видимому, лишь в тех случаях, когда речь идет о физиологической гипертензии. У здорового человека возрастающая физическая нагрузка сопровождается адекватным увеличением ударного (по закону Франка — Старлинга) и минутного объемов (вследствие рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений). При этом даже в условиях нормальных значений упругоэластических свойств сосудов будет регистрироваться преходящая, преимущественно систолическая АГ.

Если на фоне атеросклероза с сопутствующими фиброзно-склеротическими изменениями наступает ремоделирование сосудов, их упругоэластические свойства изменены постоянно. При этом сердце испытывает уже не преходящую, а постоянную перегрузку. В таком случае представляется важным проследить динамику основных эхокардиографических показателей на разных стадиях ГБ, а также при ИБС без сопутствующей АГ.

При эхокардиографии выявлен ряд достоверных изменений. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в группах ГБ I, ГБ II и ИБС достоверно больше, чем у здоровых. Кроме того, толщина МЖП и ЗСЛЖ в группе ГБ II достоверно больше, чем в группе ГБ I (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). Значение массы

миокарда (ММ) в группах ГБ II и ИБС достоверно выше, чем у здоровых. Индекс массы миокарда (ИММ) в группе ИБС достоверно выше по сравнению со здоровыми и с группой ГБ I (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). Во всех группах по сравнению со здоровыми и у больных ГБ II в сравнении с ГБ I достоверно увеличивается размер левого предсердия (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). Достоверное снижение индекса E/A (соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий) в группах ГБ I, ГБ II и ИБС по сравнению со здоровыми свидетельствует о замедлении заполнения ЛЖ в этих группах в раннюю диастолу, что можно расценить как наличие диастолической дисфункции ЛЖ и свидетельствует о ремоделировании миокарда левых отделов сердца у больных в этих группах. Различия величины фракции выброса (ФВ) во всех группах недостоверны (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). Диаметр восходящей части аорты в группах ГБ I, ГБ II и ИБС достоверно больше, чем у здоровых. Различия же данного показателя между группами ГБ I, ГБ II и ИБС недостоверны (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). При оценке других показателей ЭхоКГ (конечный диастолический и систолический размеры, объем левого желудочка, раскрытие аортального клапана, размеры правого предсердия и правого желудочка) достоверных различий не выявлено (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). В целом результаты ЭхоКГ свидетельствуют о том, что с повышением ригидности аорты увеличивается нагрузка на миокард левого желудочка и левого предсердия. Следующее за этим повышение АД способствует стойкому ремоделированию не только аорты, но и миокарда.

Литературные данные свидетельствуют о том, что степень повышения АД по уровню САД и ДАД совпадает у 64% пациентов. В 32% случаев более высокая степень гипертензии определялась по уровню САД. Таким образом, определение степени гипертензии по уровню САД информативно в 96% случаев, уровень же ДАД информативен в 69% случаев (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002).

При анализе результатов суточного мониторирования АД (СМАД) установлено, что достоверное повышение среднего систолического и диастолического АД по сравнению со здоровыми выявляется лишь в ночные часы и только в группе ГБ II. Данные изменения могут свидетельствовать о достоверном увеличении ОЦК в горизонтальном положении в группе ГБ II (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010). В литературе имеются данные, объясняющие увеличение ОЦК тем обстоятельством, что к старости вдвое уменьшается количество функционирующих нефронов в почках, снижается уровень ренина. Это ведет к нарушению фильтрации и задержке

натрия и жидкости с последующим повышением АД и дальнейшим прогрессированием гломерулосклероза (Mc Lachlan M., 1978; 1977).

Поступление натрия в клетку определяется активностью натриевых каналов, работающих по принципу обмена натрия на водород (Алмазов В. А., Шляхто Е. В., 1999; Вагдер А., 2000). РААС регулирует АД в зависимости от потребления натрия (Алмазов В. А., Шляхто Е. В., 1999). В физиологических условиях потребление соли равно ее экскреции. В патологических условиях значительное употребление соли вызывает формирование объемзависимой гипертензии (Шейман Д. А., 1999). Одновременно возросший уровень ОЦК стимулирует секрецию ингибитора Na-K-АТФазы, что снижает транспорт Na в клетку, вызывая усиление реактивности гладких мышц сосудов на действие вазоконстрикторных гормонов. Высокое потребление соли сочетается с повышением тонуса симпатической нервной системы и РАС, снижением содержания простагландинов (Vulpitt C. J., Shipley M. J., Scemmence A., 1981), повышением АД (Law M. R., Frost C. D., Wald N. J., 1991). Предполагается, что около 50–60 % больных АГ являются солечувствительными (Weinberger M. H., Miller J. Z., Luft F. C. [et al.], 1986). Повышению реабсорбции натрия способствует инсулин (Weir M. R., 1996). Уровень предсердного натрийуретического пептида выше у солерезистентных больных АГ (Lindeman R., Tobin J., Schock N., 1984). Ожирение сочетается с более высоким уровнем солечувствительности (Jassal V., Fillit H., Oreopoulos D., 1998). Солечувствительность сочетается со значительным уменьшением активности ренина плазмы (Galetti F., Strazzullo P., Ferrara I. [et al.], 1997). Среди солечувствительных пациентов с АГ преобладают «non-dipper» (Law M. R., Frost C. D., Wald N. J., 1991), а сокращение потребления переводит их в «dipper» (Uzu T., Ishikawa K., Fujii T. [et al.], 1997). По сравнению с солечувствительными, солечувствительные больные характеризуются более высоким уровнем ТГ, ХС, креатинина, мочевой кислоты сыворотки, более низкой вариабельностью сердечного ритма (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002).

Таким образом, основной причиной увеличения ОЦК может быть вторичный альдостеронизм, максимальная степень выраженности которого пропорциональна стадии ГБ. Задержка жидкости, очевидно, имеет место не только в сосудистом русле, но и в стенках сосудов, что ведет к усилению ригидности уже более мелких сосудов. Подтверждением этому может служить установленное нами достоверное повышение максимального и минимального ДАД в дневные часы в группах ГБ II и ИБС по сравнению со здоровыми. Различия максимальных значений САД в дневные и ночные часы, а также остальных показателей СМАД в сравниваемых группах недостоверны. Данные изменения могут свидетельствовать

о наличии у пациентов в группах ГБ II признаков скрытой или явной сердечной недостаточности. Полученные данные также могут быть расценены таким образом, что стабильное повышение ригидности аорты в хронологическом порядке предшествует повышению ригидности более мелких резистивных сосудов (Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М., 2010).

С учетом возможных осложнений и исходов гипертоническая болезнь воспринимается как явление сугубо патологическое. Однако логично обобщить и объяснить полученные данные возможно лишь с учетом того, что повышение АД — это реакция, прежде всего, компенсаторная, направленная на поддержание адекватной величины перфузии крови в различных органах («болезнь приспособления»).

В самом деле, длительно существующая дислипидемия способствует формированию распространенного атеросклероза. На стадии липидных пятен изменений упругоэластических свойств сосудов, очевидно, нет. Формирование же фиброзных бляшек, а также атерокальциноза уже сопровождается повышением ригидности тех сосудов, в которых они образуются. В таком случае повышение ригидности магистрального сосуда — аорты — будет сопровождаться постоянной гипоперфузией органов, располагающихся дистальнее зоны поражения. Следствием этого вначале является ускорение апоптоза, развитие атрофии и фиброза в ишемизированных органах.

Восстановление адекватной величины перфузионного давления в органах возможно прежде всего за счет компенсаторного увеличения ОЦК. Очевидно, включение механизмов компенсации происходит не всех одновременно, а постепенно, последовательно, с определенными временными интервалами, в зависимости от величины функциональной нагрузки органов.

Увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в группах ГБ I и ГБ II по сравнению с группой контроля свидетельствует об усилении инотропной функции сердца на фоне активации симпато-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и других систем с одновременным увеличением УО и ЧСС.

Другим механизмом повышения ОЦК при гипертонической болезни является активация РААС с повышением активности альдостерона, увеличением реабсорбции натрия и воды в почках.

Повышение ОЦК в ишемизированных органах в период пиковой функциональной нагрузки возможно также за счет временного перераспределения кровотока. При этом снижение кровоснабжения вследствие ангиоспазма в одних органах сопровождается компенсаторным увеличением перфузионного давления в результате вазодилатации в органах с повышенной функциональной нагрузкой.

Таким образом, АГ, несмотря на наличие грозных осложнений, — это прежде всего компенсаторная реакция организма. Если на ранней стадии ГБ усиление инотропной функции миокарда, задержка натрия и воды в сосудистом русле обуславливают преимущественно систолический характер АГ, дальнейшая задержка натрия и воды в стенках сосудов малого и среднего калибра ведет к дополнительному увеличению периферического сосудистого сопротивления. При этом АГ приобретает систоло-диастолический характер.

Увеличение нагрузки на миокард сопровождается увеличением толщины МЖП, ЗСЛЖ, ММ, формированием систолической и /или диастолической дисфункции левого желудочка. Увеличение диаметра восходящей части аорты в группах ГБ свидетельствует о том, что длительное повышение АД способствует ее стойкому ремоделированию.

Формирование АГ создает новые дополнительные предпосылки для дальнейшего прогрессирования атеросклероза, ремоделирования аорты, дополнительного усиления ее ригидности, роста АД. Компенсаторное увеличение активности механизмов снижения АД (повышение содержания простагландина  $E_2$ , простаглицина, активности натрийуретических пептидов, калликреин-кининовой системы и др.) становится неадекватным. Создается порочный круг, подерживающий прогрессирование заболевания.

Подтверждением справедливости наших выводов могут служить результаты исследования С. Б. Шустова, В. А. Яковлева с соавторами (1997). По данным авторов, среднесуточная активность альдостерона и активности ренина плазмы (АРП) начинает достоверно увеличиваться по сравнению с группой контроля на самых ранних стадиях — при пограничной артериальной гипертензии (ПАГ). В последующем при ГБ I и ГБ II уровень альдостерона достоверно, а АРП недостоверно остается выше, чем в группе контроля (Шустов С. Б., Яковлев В. А. [и др.], 1997). Полученные данные свидетельствуют о том, что объемзависимые механизмы компенсации включаются уже на самых ранних этапах формирования ГБ и стойко сохраняют свою активность на протяжении всего заболевания.

При формировании АГ уровень предсердного натрийуретического пептида постепенно растет. Его содержание при ГБ I еще достоверно, а при ГБ II уже достоверно выше, чем в группе контроля (Шустов С. Б., Яковлев В. А. [и др.], 1997). Это означает, что активность механизмов выведения натрия и жидкости из организма проявляется одновременно с механизмами их задержки в организме, однако по мере увеличения продолжительности заболевания начинает преобладать задержка натрия и жидкости, что и определяет прогрессирующий характер заболевания.

Представляет интерес и динамика содержания ПГЕ<sub>2</sub>, его уровень при ПАГ достоверно выше, чем в группе контроля. В последующем

содержание ПГЕ<sub>2</sub> снижается, при ГБ I еще недостоверно, а при ГБ II — уже достоверно (Шустов С. Б., Яковлев В. А. [и др.], 1997). Данные изменения подтверждают наш вывод о том, что общее ухудшение кровоснабжения, обусловленное повышением ригидности аорты, на ранних этапах формирования ГБ сопровождается компенсаторным увеличением перфузионного давления в результате вазодилатации в органах с повышенной функциональной нагрузкой. В последующем, очевидно, наступает истощение механизмов компенсаторной вазодилатации, выведения натрия и воды из организма, в связи с чем отмечается дальнейшее прогрессирование ГБ и рост АД.

Исходя из соображения о том, что представление о патогенезе должно в обязательном порядке соответствовать морфологическому субстрату заболевания, мы должны попытаться объяснить механизм возникновения, роль и место выраженного атерокальциноза и связанного с этим уплотнения аорты и ее ветвей, который нами выявлялся в 63 % случаев вскрытий при гипертонической болезни. Морфологам хорошо известно, что кальциноз ветвей аорты может быть выражен в такой степени, что в ряде случаев в просвет коронарной артерии при ИБС не всегда войдет даже кончик иглы, а в висцеральных ветвях брюшной аорты нередко выявляется даже полная окклюзия сосудов. В связи с изложенным возникает ряд вопросов: является ли кальциноз сосудов самостоятельной причиной увеличения их ригидности или одним из следствий атеросклероза; каков его вклад в формирование АГ; каким образом данное обстоятельство должно учитываться при лечении больных ГБ? Если учесть, что формированию атерокальциноза хронологически предшествует формирование липидных пятен и полосок, затем фиброзных бляшек, есть основание сделать вывод, что кальциноз сосудов скорее является одним из следствий атеросклероза. Однако значительно увеличивая ригидность сосудов на более поздних стадиях ГБ, он вносит собственный существенный вклад в формирование АГ, поражений органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний. С учетом изложенного есть необходимость несколько подробнее остановиться на обмене кальция в организме.

Основными источниками кальция в организме человека и животных являются продукты питания, роль же основной формы его депо принадлежит скелету. Обмен кальция в организме контролируется многими гормонами, витаминами, микроэлементами, однако прежде всего следует иметь в виду роль паратгормона (ПТГ) и кальцитонина, поскольку именно они являются основными функциональными антагонистами обмена кальция в организме. Главная функция ПТГ и кальцитонина — поддержание постоянства концентрации кальция в крови (Cohn D. V., 1983; Potts J. T. Jr., Kronenberg H. M., Rosenblatt M., 1982; Rosenblatt M., 1982).

Паратироидный гормон (ПТГ, Parathyroid Hormone) синтезируется в паращитовидных железах. Структура его представлена односторонним пептидом, состоящим из 84 аминокислотных остатков. Низкая концентрация кальция в плазме крови стимулирует поступление в кровь значительного количества ПТГ, который, в свою очередь, стимулирует резорбцию костной ткани и тем самым усиливает поступление кальция в кровь. Одновременно он снижает экскрецию кальция, тормозит реабсорбцию фосфата в почках и усиливает всасывание кальция в тонкой кишке. Подавление реабсорбции фосфатов в канальцах почек ведет к снижению концентрации фосфатов в плазме. Это еще больше усиливает резорбцию костной ткани. Поскольку при гиперпаратиреозе повышена мобилизация кальция из костей, количество кальция, фильтрующегося в просвет почечных канальцев, также увеличено. Поэтому абсолютное количество кальция, выводящегося с мочой, повышается, несмотря на фракционное увеличение его реабсорбции. Этим объясняется частое возникновение кальциевых камней в почках у больных гиперпаратиреозом.

При хронической стимуляции ПТГ происходит активация остеокластов, либо остецитов с последующей резорбцией кости, высвобождением кальция, фосфора, продуктов распада коллагена. В то же время физиологические концентрации паратгормона оказывают анаболический эффект. При этом наблюдается увеличение числа остеобластов, возрастает активность щелочной фосфатазы, что свидетельствует о формировании новой костной ткани.

Содержание ПТГ в крови может повышаться при D-гиповитаминозе, при энтерогенной тетании и тетании беременных. У большинства больных с метастазами в кости определяют гиперкальциемию и повышенное содержание ПТГ в крови. Паратгормон стимулирует образование в почках активной формы витамина D, что ведет к увеличению абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте.

Кальцитонин — пептидный гормон, состоящий из 12 аминокислот, образуется в парафолликулярных C-клетках щитовидной железы. Физиологическая функция заключается в регуляции обмена кальция и фосфора. Повышение уровня кальция в крови, особенно его ионизированной формы, усиливает секрецию кальцитонина, а снижение — угнетает. Уменьшение уровня кальция в пищеварительном тракте способствует секреции гастрина, что, в свою очередь, приводит к усилению синтеза и выделения кальцитонина щитовидной железой. Кальцитонин через специфические рецепторы (в костях, почках) воздействует на систему цАМФ. Замедление резорбции костной ткани под влиянием кальцитонина происходит вследствие угнетения активности остеокластов и уменьшения их

количества, а также стимуляции остеобластов. При этом подавляется распад коллагена. Значительно влияют на интенсивность синтеза кальцитонина половые гормоны. Тестостерон и эстроген повышают его уровень в крови. В процессе старения его уровень, как у женщин, так и у мужчин снижается, особенно у женщин в период наступления менопаузы.

Помимо ПТГ и кальцитонина в регуляции обмена кальция в организме принимают участие витамин D и его метаболиты, бор, ванадий, магний, марганец, фосфор, фтор, некоторые простагландины. Например, PGE заметно ускоряют выход кальция из кости. Экзогенные простагландины PGE<sub>2</sub> существенно увеличивают генерацию остеокластов, которые разрушают кость.

Деминерализация костей происходит также при введении кортикостероидов вследствие их ингибирующего действия на синтез протеогликанов.

Как известно, формирование скелета, повышение его прочности происходит в молодом возрасте и связано с накоплением в костях кальция. С увеличением же возраста у многих людей формируется возрастной остеопороз, повышается предрасположенность к переломам костей и замедлению их репарации. Таким образом, в течение жизни происходит постепенное и значительное перераспределение кальция в организме человека. Понять суть изменений, происходящих с кальцием при гипертонической болезни, можно, сопоставляя результаты наших морфологических исследований с литературными данными. По данным С. Б. Шустова с соавторами (1997), у больных с ПАГ, ГБ I и ГБ II по сравнению со здоровыми отмечается достоверное повышение содержания как паратиреоидного гормона, так и кальцитонина в сыворотке крови, а также содержания ионизированного внутриклеточного кальция при стабильно нормальном содержании кальция в плазме.

Роль кальция в формировании атерокальциноза и АГ при ГБ можно представить следующим образом: гипоперфузия органов, обусловленная атеросклерозом аорты и ее основных ветвей по механизму обратной связи, способствует повышению тонуса резистивных сосудов. Повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудов сопровождается повышением потребности во внутриклеточном кальции. Мобилизация кальция из основного депо — скелета, и других форм его депонирования в организме происходит в результате одновременного увеличения продукции ПТГ и кальцитонина, которое отмечается уже на самых ранних этапах — ПАГ — и сохраняется в течение всей жизни человека. Продолжительное (на протяжении десятилетий), даже незначительное, перераспределение кальция в организме может вести к формированию у многих больных гипертонической болезнью сопутствующего остеопороза.



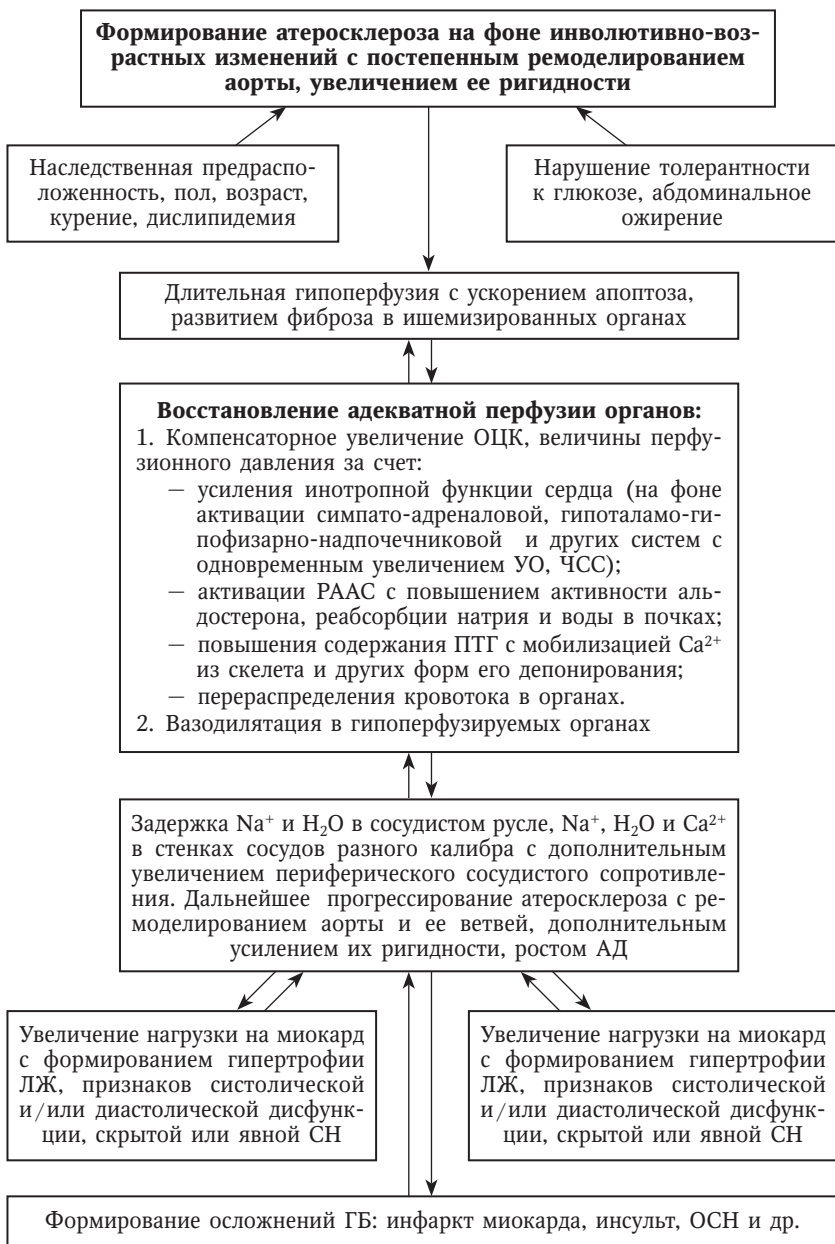


Схема 2. Патогенез ГБ

Повышение функциональной активности гладкомышечных клеток ведет к ускорению их апоптоза. При разрушении же клеток, перегруженных кальцием, последний высвобождается в кровь и депонируется в межклеточном пространстве аорты и крупных ее ветвей уже в минерализованной форме, способствуя дополнительному уплотнению стенок сосудов разного калибра и росту АД.

Обобщив изложенное, **есть основание рассматривать гипертоническую болезнь как нозологическую форму, основным проявлением которой является синдром АГ, обусловленный прежде всего атеросклерозом аорты.** В обобщенном виде патогенез гипертонической болезни представлен на схеме 2.

## **2.2. Диагностика и классификация гипертонической болезни**

Завершив обсуждение патогенеза ГБ, мы получаем возможность не только понять механизм формирования АГ, но и сформулировать основные диагностические критерии данного заболевания. Логичным выводом из изложенного выше является то, что основными отличительными особенностями ГБ являются: сочетание АГ как минимум с признаками дислипидемии и /или атеросклеротического поражения сосудов, и в первую очередь аорты. Присоединение к указанным основным показателям поражений органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний или сахарного диабета, с одной стороны, служит дополнительным аргументом, подтверждающим диагноз заболевания, с другой – позволяет определить степень риска и стадию процесса. Считаю необходимым отметить, что при подобном подходе к вопросу диагностики представление о патогенезе в полной мере согласуется со сложившимися взглядами на классификацию ГБ. Считаю, что данный факт служит дополнительным подтверждением справедливости представлений о патогенезе, изложенных выше.

В классификации АГ, изложенной в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 3-го (2008) и 4-го (2010) пересмотров, признаки дислипидемии и атеросклероза сосудов сформулированы вполне детально:

– дислипидемия (ОХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл), или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин);

– ультразвуковые признаки утолщения стенки артерии (толщина слоя интима – медиа (ТКИМ) > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов;

— скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии  $> 12$  м/с;

— лодыжечно-плечевой индекс  $< 0,9$ .

Следует отметить, что если дислипидемия рассматривается как один из основных факторов риска, то наличие УЗ-признаков утолщения стенок артерий, атеросклеротических бляшек магистральных сосудов, увеличения скорости пульсовой волны от сонной к бедренной артерии и снижения лодыжечно-плечевого индекса расценивается как поражение органов-мишеней. Поскольку для постановки диагноза «гипертоническая болезнь» требуется сочетание АГ хотя бы с одним из перечисленных признаков, есть основание сделать вывод, что степень риска при данном заболевании не может быть ниже средней.

Высказывая предположение о ведущей роли атеросклероза в патогенезе ГБ, мы получаем возможность дать ответ на целый ряд вопросов. Как известно, диагноз ГБ на сегодняшний день ставится путем исключения возможных вариантов симптоматических гипертензий, клиника и диагностика которых известны в достаточной степени. В связи с тем что большинство симптоматических гипертензий имеет вполне определенные диагностические критерии, изложенные в многочисленной литературе, мы не считаем необходимым дублировать их изложение в очередной раз. В то же время есть необходимость остановиться на том виде симптоматической гипертензии, который в литературе ассоциируется прежде всего с атеросклерозом аорты.

В самом деле, ознакомившись с представленной версией, многие могут возразить, что АГ, в основе которой лежит атеросклероз аорты, хорошо известна как симптоматическая гемодинамическая АГ и к гипертонической болезни она не имеет никакого отношения. Многими данное утверждение воспринимается как аксиома. Но при этом оно больше похоже не на вывод, опирающийся на конкретные факты, а на гипотезу, основанную на эмоциональном убеждении: «...этого не может быть, потому что не может быть никогда!» В чем причина подобной твердой уверенности? Объяснения, очевидно, могут быть разными, мы же считаем необходимым отметить тот факт, который нам представляется наиболее важным. Дело в том, что большую часть более чем столетнего периода изучения гипертонической болезни повышение АД в сознании большинства клиницистов и морфологов ассоциировалось преимущественно с ангиоспазмом и отеком резистивных сосудов (артерии — артериолы — метаартериолы — прекапиллярные сфинктеры). Поскольку данные факты подтверждены многочисленными морфологическими исследованиями, возражать против роли резистивных сосудов нет никаких оснований. Однако при этом непонятно, почему признание роли

одного сегмента сосудистого русла (резистивных сосудов) должно автоматически исключать роль другого (аорта и ее ветви). Ранее мы уже отмечали, что к настоящему времени происходит переоценка роли аорты и резистивных сосудов в генезе АГ: «Маленькие сосуды – маленькие проблемы, большие сосуды – большие проблемы» (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2002). В связи с изложенным попытаемся понять, до какой степени данное противоречие является непреодолимым.

Когда речь идет о симптоматической гемодинамической гипертензии, связанной с атеросклерозом аорты, то в качестве одного из основных критериев мы имеем в виду повышение преимущественно систолического артериального давления (САД). При этом считается, что данный феномен обусловлен изолированным снижением эластичности и повышением ригидности аорты у больных атеросклерозом (Шулутко Б. И. [и др.], 1993). Высказываются предположения, что повышение жесткости аорты и крупных артерий обусловлено коллагенизацией и склерозом средней оболочки, а не атеросклерозом (Цфасман А. З., 1981).

Данная версия практически без изменений на протяжении десятилетий переходит из монографии в монографию, из учебника в учебник, а между тем в медицине совсем не так уж много фактов, которые можно расценивать как аксиому. Очевидно, поэтому пересмотр рекомендаций по диагностике и лечению ГБ происходит каждые несколько лет. Однако до настоящего времени существуют вопросы, на которые никто не пытался ответить. О чем идет речь? Если обратиться к последним международным, европейским и российским рекомендациям по классификации, диагностике и лечению ГБ, то мы убедимся, что изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) уже включена в структуру ГБ. Возникает вопрос: ИСАГ, включенная в классификацию гипертонической болезни, и систолическая гипертензия при атеросклерозе аорты – это одно и то же понятие или это разные понятия? Если одно и то же, то понятие «гемодинамическая гипертензия, обусловленная атеросклерозом аорты», должно быть заменено понятием «гипертоническая болезнь». Если разные, то спрашивается: каким образом их дифференцировать между собой? Ответа на этот вопрос нет.

Следующий вопрос является не менее важным. Если исходить из того, что атеросклероз аорты является главной причиной возникновения гемодинамической гипертензии, то как мы должны расценивать гипертензию, возникающую на фоне атеросклероза крупных ветвей аорты? Ведь при подобных ситуациях поражение периферических артерий всегда сочетается с атеросклерозом аорты. Продолжая логику рассуждений в том же духе, мы придем к абсурдному выводу, что если человек страдает ИБС, цереброваскулярной

болезнью, стенозирующими поражениями висцеральных артерий или артерий нижних конечностей атеросклеротического генеза, то у него может быть только симптоматическая гемодинамическая гипертензия, но не может быть гипертонической болезни. В действительности же все обстоит как раз наоборот. В этой связи уместно уточнить, что исследование АТР (Angina Treatment Pattern), проведенное в 2001 г. в России, зарегистрировало АГ у 82 % больных со стабильной стенокардией. При этом она расценивается именно как гипертоническая болезнь, а не как симптоматическая гемодинамическая АГ. Сочетанные поражения атеросклерозом аорты и ее ветвей могут протекать как на фоне ИСАГ, так и на фоне систолической гипертензии. В связи с этим возникает вопрос: как дифференцировать данные виды гипертензии? Означает ли наличие в одних случаях при атеросклерозе ИСАГ, а в других — систолической гипертензии, речь идет о разных заболеваниях или о двух сторонах одной медали? Могут ли приведенные факты свидетельствовать о том, что атеросклероз аорты способствует формированию только симптоматической, гемодинамической, систолической АГ и не может быть причиной гипертонической болезни?

Как отмечалось выше, в настоящее время роль магистральных сосудов в генезе ГБ пересматривается, но при этом опять с оговоркой, что повышение ригидности аорты обусловлено не атеросклерозом, а инволютивным фиброзом аорты. Если задуматься над обоснованностью данного утверждения, то невольно приходишь к выводу, что оно столь же уместно, как и утверждение, что в России зима возможна без снега. В самом деле, подобный вывод можно было бы сделать, если бы морфологи выявляли лиц, как с изолированным фиброзом, так и с изолированным атеросклерозом аорты. При этом у данных больных выявлялись бы достоверные клинические отличия. Фактически же у каждого пациента с ГБ фиброз и атеросклероз выявляются одновременно. Наличие фиброза, склероза и связанного с ними уплотнения ткани включено в само название — атеросклероз (греч. *ἀθήρος* — «мякина, каша» и *σκληρός*: «твердый, плотный»). Возникает вопрос: возможны ли другие варианты объяснения механизма формирования ИСАГ?

Практика показывает, что, несмотря на то что атеросклероз — это процесс системный, поражение аорты и ее ветвей формируется неравномерно. Именно этим можно объяснить тот факт, что в одних случаях преобладает клиника ИБС, в других — цереброваскулярной болезни или стенозирующего поражения магистральных сосудов нижних конечностей. С учетом изложенного логично предположить, что у значительной части больных поражение атеросклерозом аорты на этапе, который может быть коротким, а может длиться многие годы и даже десятилетия, не сопровождается кли-

тически значимым поражением периферических артерий. В этом случае мы выявляем ИСАГ. При значимом же распространении атеросклероза на периферические артерии гипертензия приобретает систоло-диастолический характер. Таким образом, все логично встает на свои места, если ИСАГ рассматривать не как вариант симптоматической гемодинамической гипертензии, а как фазу или этап формирования ГБ. В самом деле, в условиях неравномерного прогрессирования атеросклероза у части больных происходит преимущественное поражение аорты. На этом этапе гипертензия в основном определяется степенью ригидности аорты. При этом выраженность вторичного альдостеронизма еще не очень велика, натрийуретические механизмы функционируют адекватно. В таком случае восстановление адекватной перфузии в ишемизированных органах происходит преимущественно за счет рефлексорного увеличения ударного и минутного объемов крови, перераспределения ее между органами в соответствии с уровнем их функциональной активности. В результате мы регистрируем у пациента изолированную систолическую гипертензию. Очевидно, на более раннем этапе формирования ГБ субъективно роль ЦНС нам представляется в качестве главного дирижера в оркестре. Поэтому и версия Г. Ф. Ланга длительное время казалась наиболее убедительной. Однако атеросклероз — процесс непрерывный, и на более поздних стадиях дислипидемии он продолжает распространяться уже и на периферические артерии. При этом увеличивается количество ишемизированных органов (в том числе и почек), степень их гипоперфузии. Автоматически, пропорционально выраженности суммарной ишемии или гипоперфузии наиболее важных критических органов (сердце, мозг, почки) увеличивается степень выраженности вторичного альдостеронизма. При этом натрий и вода сначала задерживаются в сосудистом русле (в этот период по-прежнему может определяться преимущественно систолическая гипертензия). Позже наступает дисбаланс натрийуретических и натрийсберегающих механизмов, в результате чего натрий и вода начинают задерживаться уже и в стенках периферических резистивных сосудов. В этой ситуации гипертензия начинает приобретать систоло-диастолический характер.

По классификации ВОЗ, возраст до 44 лет считается молодым, 45—59 — средним, 60—74 — пожилым, 75—89 — старческим, люди в возрасте 90—100 лет и старше считаются долгожителями. По данным исследования SHEP, ИСАГ у пожилых людей в возрасте 60—69 лет определяют в 8% случаев, в 70—79 лет — в 11%, старше 80 лет — в 22%. В нашей стране распространенность ИСАГ составляет 9,6% среди мужчин и 7,7% — среди женщин. В структуре АГ этот показатель составляет 24,9% для мужчин и 21,9% для женщин,

тогда как систоло-диастолическая АГ составляет 49,2% и 54% соответственно. С учетом соображений, изложенных выше, приведенные эпидемиологические данные можно расценивать таким образом, что чем дольше атеросклероз не распространяется на периферические артерии, тем доброкачественнее течение и прогноз заболевания, тем дольше гипертензия носит характер ИСАГ. Сама же ИСАГ не должна противопоставляться гипертонической болезни, поскольку является одним из синдромов и этапов, входящих в ее программу.

Обсуждая вопросы патогенеза и диагностики гипертонической болезни мы не можем обойти молчанием такую проблему, как нейроциркуляторная дистония (НЦД) гипертензивного типа. Как неоднократно отмечалось выше, гипертоническая болезнь — это самостоятельная нозологическая форма, которая диагностируется путем исключения симптоматических гипертензий. Но то же самое можно сказать и про нейроциркуляторную дистонию гипертензивного типа. Если гипертоническую болезнь II и III стадии отличить от НЦД несложно, то адекватных, надежных критериев для того, чтобы отличить ГБ I стадии от НЦД гипертензивного типа практически нет. В самом деле, по современным представлениям, о ГБ I стадии речь идет в ситуациях, когда АГ не сочетается ни с поражением органов-мишеней, ни тем более с ассоциированными клиническими состояниями. Слово в слово то же самое можно сказать и о НЦД гипертензивного типа. Спрашивается: в чем же разница?

Чтобы ответить на данный вопрос, следует учитывать, что гипертоническая болезнь — это заболевание, которое сопровождает человека с момента постановки диагноза до конца дней. Если же проследить судьбу больных НЦД гипертензивного типа, то спустя 5, 10, 15 лет от данного диагноза остается только воспоминание. Но при этом вместо утраченного заболевания появляется гипертоническая болезнь или какая-то из симптоматических гипертензий. Из этого следует вывод, что НЦД является не самостоятельной нозологической формой, а пограничным состоянием — этапом в формировании гипертонической болезни или симптоматической гипертензии.

Если аргументы о ведущей роли атеросклероза в патогенезе гипертонической болезни представляются приемлемыми, то уместно и логично внести уточнение в перечень диагностических критериев ГБ I стадии. Как известно, о ГБ II стадии мы говорим при сочетании АГ с поражением органов-мишеней, о ГБ III стадии — при сочетании АГ с ассоциированными клиническими состояниями. В таком случае есть основание считать, что основным отличием ГБ I стадии от ГБ II и III стадий будет наличие характерных для атеросклероза признаков дислипидемии (повышение в крови ОХС, ТГ, ЛПНП или ЛПОНП, снижение ЛПВП) без сопутствующего поражения органов-

мишеней, ассоциированных клинических состояний. С учетом изложенного есть основание сделать вывод, что наличие или отсутствие дислипидемии позволяет дифференцировать ГБ I стадии и от НЦД гипертензивного типа. При НЦД гипертензивного типа АГ будет носить изолированный характер, не сочетающийся не только с поражением органов мишеней или ассоциированными клиническими состояниями, но и с дислипидемией. Сочетание же дислипидемии даже с минимальной АГ первой степени автоматически означает, что речь идет о гипертонической болезни I стадии.

Представляет интерес еще один вопрос. В последних Европейских и Российских рекомендациях, посвященных АГ, появились понятия, место которых пока не определено — «изолированная амбулаторная АГ» (гипертензия белого халата), «изолированная амбулаторная гипертензия». Несмотря на внешние различия, можно отметить, что объединяющим признаком является то обстоятельство, что гипертензия возникает в редких ситуациях на приеме у врача, в домашних или других условиях, вне стен лечебного учреждения. Следует ли указанные ситуации считать проявлением гипертонической болезни? Единого мнения по данному вопросу нет, поэтому мы изложим свою точку зрения.

Очевидно, нередко перечисленные состояния действительно являются ранними проявлениями гипертонической болезни, но могут быть и признаками симптоматической гипертензии. В данной ситуации уместно вспомнить пословицу, что все новое — это хорошо забытое старое. В самом деле, в предложенной классификации А. Л. Мясникова выделялись три стадии ГБ, при этом каждая стадия делилась на фазы А и Б. I стадия делилась на фазы: А — предгипертоническую и Б — транзиторную. В предгипертонической фазе отмечается лишь склонность к повышению АД, т. е. гиперреактивность на фоне невротических реакций. Транзиторная фаза характеризуется непостоянным и нестойким повышением АД, легко возвращающимся к нормальному уровню под влиянием покоя и отдыха. Классификация А. Л. Мясникова так и не получила широкого распространения. Можно предположить, что одной из основных причин этого является сложность ее дифференцированного применения. В самом деле, с точки зрения русского языка понятия «предгипертоническая» и «транзиторная» гипертензия в том виде, как они представлены в классификации, воспринимаются как синонимы и потому практически не различимы. Соответственно, понятия «гипертензия белого халата», «офисная гипертензия», «амбулаторная гипертензия» вполне сопоставимы с понятиями «предгипертоническая» и «транзиторная гипертензия». Казалось бы, что по аналогии с классификацией А. Л. Мясникова «гипертензия белого халата», «офисная гипертензия», «амбулаторная гипертензия» могут быть



отнесены к проявлениям гипертонической болезни I стадии. Однако если исходить из представления о том, что в основе гипертонической болезни лежит атеросклероз, то мы приходим к выводу, что ситуация является более сложной.

Если перечисленные виды гипертензии сочетаются с дислипидемией, поражением органов-мишеней или ассоциированными клиническими состояниями, то они должны расцениваться как проявление гипертонической болезни. В остальных случаях они могут рассматриваться как пограничное состояние на этапе формирования симптоматической гипертензии. В таком случае уместно говорить не о «гипертензии белого халата», «офисной» или «амбулаторной гипертензии», а о НЦД гипертензивного типа, которая во избежание путаницы и должна рассматриваться как единственное пограничное состояние.

Если имеет место проявление гипертонической болезни, то следует учитывать важное обстоятельство, которое упоминалось выше. Распространенность атеросклероза и степень его выраженности в различных сегментах сердечно-сосудистой системы имеет неравномерный характер. В зависимости от количества пораженных сосудов, последовательности распространения процесса, степени выраженности атеросклероза аорты, стеноза периферических артерий возможен ряд комбинаций клинических проявлений. Например, ситуации, в которых возникновение признаков поражения аорты предшествует появлению признаков поражения периферических артерий, и наоборот. В тех случаях, когда «гипертензия белого халата», «офисная» или «амбулаторная гипертензия» сочетаются только с признаками дислипидемии, есть основание расценивать данную гипертензию как гипертоническую болезнь I стадии. В тех же случаях, когда проявления «гипертензии белого халата», «офисной» или «амбулаторной гипертензии» возникают на фоне признаков поражения органов-мишеней или ранее существовавших ассоциированных клинических состояний, данную гипертензию следует расценивать как гипертоническую болезнь II или III стадии.

## **2.3. Тактика ведения больных АГ**

### *2.3.1. Общие принципы ведения больных*

При обсуждении направлений лечения больных гипертонической болезнью мы прежде всего должны иметь в виду главную цель — максимальное снижение риска развития ССО и увеличение продолжительности жизни. Одновременно следует четко представлять, что методы медикаментозной и немедикаментозной терапии являются не взаимозаменяемыми, а взаимодополняющими. Более

того, игнорирование методов немедикаментозной терапии может быть одной из основных причин резистентности к проводимой медикаментозной терапии. Среди факторов риска, принимающих участие в формировании атеросклероза и ГБ, такие, как пол, возраст, наследственность, являются немодифицируемыми, не подлежащими коррекции. Остальные же факторы риска в той или иной степени могут модифицироваться. С учетом данного обстоятельства для первичной и вторичной профилактики возникновения и прогрессирования атеросклероза врач на каждом приеме должен разъяснять пациентам важность соблюдения определенного образа жизни, вредность и опасность такой привычки, как курение. Лицам, predisposed к полноте (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>), необходимо разъяснять особенности диеты, снижающей риск возникновения атеросклероза, увеличения массы тела. Пища должна быть низкокалорийной, с ограничением в первую очередь животных жиров, рафинированных углеводов, должна содержать повышенное количество пищевых волокон, солей калия, кальция и магния. Необходимо фиксировать внимание пациента с АГ на необходимости ограничения потребления алкогольных напитков < 30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г/сут для женщин. Потребление поваренной соли должно быть снижено до 5 г/сут. Снижение ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> достижимо лишь при условии увеличения физической нагрузки с учетом индивидуальных возможностей пациента.

Проводя немедикаментозную и медикаментозную терапию, следует учитывать, что АГ все же является реакцией компенсаторной, направленной на улучшение перфузии в наименее кровоснабжаемых органах. В связи с этим ясно, что, оптимизируя кровоток в одних органах, мы ухудшаем его в других. К сожалению, в настоящее время нет научно обоснованных методов подбора индивидуального, целевого уровня АД. Имеются лишь примерные рекомендации, выработанные методом проб и ошибок на основе многочисленных многоцентровых исследований, выполненных на больших контингентах больных.

Общепринятая точка зрения, сформулированная в различных международных и российских рекомендациях, предусматривает (ESH/ESC, 2007; 2009; Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010), что величина целевого уровня АД при ГБ должна быть менее 140/90 мм рт. ст. При хорошей переносимости лечения можно продолжить снижение АД до более низких значений (до 130/80 мм рт. ст. и менее). При высоком и очень высоком риске ССО необходимо снижать АД до уровня < 140/90 мм рт. ст. в течение 4 нед. У пациентов с СД, поражением органов-мишеней, у пожилых больных и уже имеющих сердечно-сосудистые осложнения бывает трудно достичь целевого уровня АД. Стремиться к дости-

жению более низкого целевого уровня АД можно лишь при условии хорошей переносимости лечения. При плохой переносимости уменьшения АД рекомендуется его индивидуальное снижение в несколько этапов. На каждой ступени АД снижается на 10–15% от исходного уровня за 2–4 нед. с последующим перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД. При ухудшении состояния пациента целесообразно вернуться на некоторое время на предыдущий уровень. Использование этапной схемы снижения АД позволяет достичь целевого уровня АД менее 130/80 мм рт. ст. и избежать увеличения риска развития ИМ и МИ. При достижении целевых уровней АД необходимо учитывать нижний предел снижения САД – до 110–115 мм рт. ст. и ДАД – до 70–75 мм рт. ст., а также следить за тем, чтобы в процессе лечения не происходило увеличения пульсового АД, особенно у пожилых пациентов, что происходит главным образом за счет снижения ДАД.

Еще более сложным и спорным является вопрос о лечении пожилых пациентов с АГ. Литературные данные свидетельствуют о том, что пациенты старше 85 лет, имеющие уровень САД < 140 мм рт. ст., а ДАД < 70 мм рт. ст., живут меньше, чем пациенты этого же возраста, имеющие САД > 160 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. Результаты данного исследования (проводилось в Нидерландах) показали, что АГ не влияет на продолжительность жизни в очень пожилом возрасте, более того, низкие значения АД ухудшают прогноз данных больных. Это определяет возможность и необходимость пересмотра значений целевых уровней давления для данной категории больных (Чазова И. Е., 2006).

## **2.4. Медикаментозная терапия**

В середине 1980-х гг. практиковалась тактика дифференцированного выбора препаратов и применения их в режиме монотерапии. Комбинированная терапия проводилась на поздних этапах лечения. При этом монотерапия антигипертензивными препаратами в максимальных дозах, как правило, сопровождалась выраженной активацией контррегуляторных или компенсаторных механизмов. В настоящее время допускается использование двух стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости. В то же время подчеркивается, что при монотерапии достижение целевого АД возможно лишь у 50% больных АГ I степени без ССО. В связи с этим большинство кардиологов считает, что монотерапия на начальном этапе лечения показана только при высоком нормальном АД и АГ

I степени у пациентов с низким или средним сердечно-сосудистым риском. В остальных же случаях, при AG II и III степени у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в качестве первого выбора предпочтительна комбинация из двух препаратов в низких дозах. Комбинацию из двух антигипертензивных препаратов (АГП) рекомендуется также назначать больным, у которых исходное АД на 20/10 мм рт. ст. превышает целевой уровень для данной категории пациентов (ESH/ESC, 2007; 2009; Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

По мнению европейских экспертов, ранжирование препаратов не имеет научного и практического обоснования. В современных Национальных и Европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ESC, 2007; 2009; Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010) не рекомендуется деление на основные и не основные классы АГП, а указывается на необходимость влиять на конкретную клиническую ситуацию. Ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества в плане снижения АД и эффективности снижения риска ССО и смерти от них. У большинства пациентов выбор должен осуществляться из 5 основных классов АГП (ESH/ESC, 2007; 2009; Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010): ИАПФ, БРА, АК, БАБ, тиазидные диуретики.

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться: прямые ингибиторы ренина (алискирен),  $\alpha$ -адреноблокаторы ( $\alpha$ -АБ), агонисты имидазолиновых рецепторов (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010).

При назначении АГП учитываются особенности их действия в условиях конкретной клинической ситуации. Выбор АГП проводят с учетом ряда наиболее важных факторов:

- наличие у больного ФР;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, поражения почек, МС, СД;
- наличие сопутствующих заболеваний, при которых необходимо назначение или ограничение применения АГП различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятности взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Для рационального назначения различных групп АГП необходимо учитывать основные групповые и индивидуальные особенности главных представителей АГП.

### 2.4.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

По мнению многих исследователей, ИАПФ можно считать самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последней четверти XX в. Поскольку в патогенезе ГБ исключительно важную роль играет активация РААС, ИАПФ в современных стандартах лечения АГ отводятся одно из основных мест. Они эффективно уменьшают степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фиброза миокарда, выраженности микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии, предотвращают снижение функции почек.

Самым изученным среди ИАПФ является эналаприл. Результаты крупных многоцентровых исследований ABCD, SOLVD, SLIP, PRACTICAL, CASSIS, CONSENSUS достаточно убедительно продемонстрировали гипотензивную эффективность эналаприла, а также его органопротективное действие (Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S. [et al.], 2003).

Ренин, взаимодействуя с  $\alpha_2$ -глобулином (ангиотензиногеном), способствует образованию слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в октапептид — ангиотензин II, который оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также стимулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калий-урезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение вазодилататора — брадикинина, участвует в биохимических превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). АПФ содержится в крови — плазменное звено РААС (составляет 10% всего объема РААС) — и многих клетках (эндотелиальных, нервных, сердце, эпителии почечных канальцев, семенных придатков и др.) — тканевое звено РААС (составляет 90% всего объема РААС). Плазменное звено РААС активируется быстро, но оказывает кратковременные эффекты. Активность тканевых звеньев РААС нарастает постепенно, сохраняется же долго. ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70—80% ангиотензина II (АТ II) синтезируется в органах и тканях с помощью таких ферментов, как химаза, катепсин и другие, без участия АПФ. В связи с этим при лечении ИАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. С этим связывают возможность «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевой диеты.

Включение плазменного звена РААС с увеличением выработки ангиотензина II происходит по механизму обратной связи автома-

тически, при снижении уровня кровотока в жизненно важных органах — головном мозге, сердце, почках и печени. Восстановление адекватного перфузионного давления в указанных органах происходит благодаря различным эффектам ангиотензина II (Хлопонин Д. П., Кротова Ю. Н., Иванов И. В., 2007):

- мощной вазоконстрикторики артерий и вен вследствие прямого воздействия ангиотензина II на рецепторы к ангиотензину;

- усилению выделения эндотелиальными клетками другого мощного вазоконстриктора — эндотелина I;

- стимуляции высвобождения катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний;

- стимуляции в коре надпочечников биосинтеза и секреции альдостерона;

- регуляции баланса жидкости путем влияния на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев и изменения тонуса клубочковых артериол;

- увеличению объема циркулирующей крови за счет стимуляции жажды и повышению секреции гипофизом вазопрессина (АДГ).

Активация тканевых РААС ведет к формированию неблагоприятных последствий. В миокарде ангиотензин II вызывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов, способствует развитию кардиососудистого ремоделирования. На уровне сосудов ангиотензин II способствует ускорению атерогенеза.

Использование ИАПФ блокирует большую часть эффектов ангиотензина II. Реализуется не только антигипертензивное действие указанных препаратов, одновременно улучшаются и реологические свойства крови (вязкость, агрегационная активность тромбоцитов и эритроцитов).

Следует выделить еще ряд важных эффектов ИАПФ (Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., 2002; Шевченко О. П., Пращурничий Е. А., Шевченко А. О., 2006):

- активация локальной калликреин-кининовой системы — одного из компонентов внутреннего каскада конверсии плазминогена в плазмин — способствует удалению под действием плазмина избытка фибриногена из сосудистого русла;

- ИАПФ снижают активность тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Тромбоциты человека имеют рецепторы к АТ II. Антитромбоцитарная активность ИАПФ связана, с одной стороны, с блокадой рецепторов тромбоцитов, с другой — с благоприятным влиянием ИАПФ на эндотелий сосудов (антиагрегантные эффекты) и уменьшением внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах;

- ИАПФ тормозят рост, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, трансформацию моноцитов в «пени-

стые клетки», вызывают регрессию структурных изменений в артериолах;

— ИАПФ улучшают липидный профиль крови (снижают концентрацию атерогенных липидов — ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и увеличивают ХС ЛПВП), снижают толерантность к глюкозе путем увеличения чувствительности клеточных рецепторов к инсулину. В результате снижается вязкость крови.

Имеется несколько десятков химических соединений, способных блокировать переход ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Предпочтение отдают ИАПФ, обладающим высоким сродством к обеим формам АПФ, особенно к тканевой, поскольку именно она определяет развитие органных поражений.

В настоящее время общепринятой классификации ИАПФ не существует. По химическому составу ингибиторы АПФ делят на четыре типа, в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах ангиотензин-1-превращающего фермента (Сулимова Г. А., 2007; Никифоров В. С., Свистов А. С., 2005; Сидоренко Б. А., Преображенский Д. Б., Савина Н. М., 1998).

1. Препараты, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл и др.).

2. Препараты, содержащие карбоксильную группу (эналаприл, **лизиноприл**, рамиприл, трандалоприл, периндоприл, квинаприл, беназеприл, цилазаприл, спираприл).

3. Препараты, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

4. Препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

В зависимости от фармакокинетических особенностей и активности ИАПФ можно разделить на следующие классы (Сидоренко Б. А., Преображенский Д. Б., Савина Н. М., 1998):

— первый — липофильные ИАПФ, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени (каптоприл);

— второй — липофильные пролекарства, приобретающие активность после биотрансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, мозексиприл, трандолаприл, фозиноприл);

— третий — гидрофильные препараты, обладающие фармакологической активностью, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизмененном виде (лизиноприл).

По продолжительности периода полужизни различают ИАПФ с короткой (2–8 ч — каптоприл, квинаприл, периндоприл), средней (9–14 ч — эналаприл, беназеприл, лизиноприл, мозексиприл, рамиприл, фозиноприл) и большой (более 20 ч — спираприл, трандолаприл) длительностью.

Подавляя активацию одного из ключевых ферментов, контролирующих уровень АД в организме, ингибиторы АПФ демонстрируют ряд многочисленных эффектов (Mahmud A., Feely J., 2004; Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H., 2005; Dzau V., 2005; Gryglewski R. J., Uracz W., Swies J. [et al.], 2001; Сулимова Г. А., 2007; Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф., Смолярчук Е. А., Жукова О. В., 2007; Стуров Н. В., 2006; Хлопонин Д. П., Кротова Ю. Н., Иванов И. В., 2007; Abbott K., Basta E., Bakris G. L. [et al.], 2004; Hollenberg N. K., Price D. A., Fisher N. D. [et al.], 2003; Goldsmith S. R., 2004).

### *1. Гемодинамические эффекты*

В результате сложного механизма сосудорасширяющего действия ИАПФ расширяют не только артериальные, но и венозные сосуды, в связи с чем уменьшается возврат крови к сердцу (снижение постнагрузки и преднагрузки на миокард) и давление в малом круге кровообращения.

В отличие от многих других вазодилататоров ИАПФ, как правило, снижают АД, не вызывая рефлекторной тахикардии, они также потенцируют вазодилатирующее действие нитратов и предотвращают развитие толерантности к ним.

Установлено, что выраженность вазодилатирующего эффекта ингибиторов АПФ значительно варьирует в разных сосудистых бассейнах. Например, ингибиторы АПФ практически не влияют на тонус сосудов малого круга кровообращения, в то время как тонус сосудов почек при назначении данных препаратов заметно снижается.

При длительной терапии этими лекарственными средствами наблюдается понижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), пост- и преднагрузки на миокард, снижение САД и ДАД, уменьшение давления наполнения левого желудочка, уменьшение частоты возникновения желудочковых и реперфузионных аритмий, улучшение регионального (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения.

### *2. Органопротективное действие*

ИАПФ проявляют кардиопротективные свойства, предотвращая и способствуя обратному развитию гипертрофии и дилатации левого желудочка, улучшая диастолическую функцию сердца, тормозя процессы фиброза миокарда и ремоделирования сердца.

Ангиопротективный эффект выражается в предотвращении гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, в обратном развитии гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки артерий, уменьшении степени эндотелиальной дисфункции.



### *3. Нефропротективное действие*

За счет уменьшения продукции и высвобождения альдостерона из надпочечников усиливается диурез и натрийурез, повышается уровень калия, нормализуется водный обмен (особенно при применении препаратов в больших дозах).

На фоне применения ИАПФ у пациентов с АГ и нормальной функцией почек увеличиваются почечный кровоток и клубочковая фильтрация (за счет дилатации в большей степени эфферентных артериол), уменьшается синтез компонентов мезангиального матрикса, тормозится пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, подавляется миграция макрофагов. Это способствует уменьшению проницаемости клубочкового фильтра.

### *4. Нейрогуморальные эффекты*

ИАПФ не оказывают влияния на мозговое кровообращение. Кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне снижения АД. Ангиотензин II активирует симпатические центры продолговатого мозга, усиливая симпатическое влияние на сердце и сосуды, а также стимулирует передачу импульсов в симпатических нервных окончаниях и вегетативных ганглиях, секрецию адреналина в мозговом слое надпочечников. В связи с этим применение ИАПФ способствует снижению активности симпатико-адреналовой системы, уровня норадреналина, вазопрессина. Уменьшается влияние симпатической нервной системы на тонус сосудов.

При применении ИАПФ происходит повышение активности калликреин-кининовой системы (повышение уровня кининов и простагландинов  $I_2$  и  $E_2$ ) с увеличением концентрации активного вазодилатора — брадикинина. С влиянием на деградацию брадикинина связаны такие побочные эффекты ИАПФ, как сухой кашель и ангионевротический отек.

ИАПФ повышают уровень предсердного натрийуретического пептида, улучшают функцию эндотелия, повышают высвобождение оксида азота, уменьшают секрецию эндотелина-I, повышают фибринолитическую активность за счет увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена и уменьшения синтеза ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа. Уменьшается агрегация тромбоцитов, подавляются многие этапы атерогенеза.

### *5. Метаболические эффекты*

ИАПФ обладают антиоксидантными свойствами. Это, по-видимому, способствует повышению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, улучшению метаболизма глюкозы.

Среди фармакологических эффектов ИАПФ следует также отметить влияние на липидный и пуриновый обмен, противовоспалительное действие. Антиатеросклеротический эффект реализуется за счет торможения образования на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензина II и увеличения образования оксида азота.

К возможным эффектам ингибиторов АПФ при кардиальной патологии следует отнести и антиаритмический, что активно изучается в последние годы.

Имеются указания на возможное противоопухолевое действие ингибиторов АПФ.

Ингибиторы АПФ, как правило, хорошо переносятся больными. У больных гипертонической болезнью ИАПФ переносятся лучше, чем тиазидные диуретики, неселективные  $\beta$ - и  $\alpha_2$ -адреноблокаторы. Для них не характерен синдром отмены.

Отмечена способность рамиприла снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений не только при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске у больных АГ, но также и у лиц с высоко нормальным и даже нормальным АД.

В субисследовании PERTINENT в рамках исследования EUROPA получены данные, что периндоприл улучшает эндотелиальную функцию путем восстановления баланса компонентов брадикинин/ангиотензин II и снижения активности фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Seconi C., Fox K. M., Remme J. M. [et al.], 2007). Применение периндоприла эффективно предотвращает развитие повторного МИ и способствует снижению риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений и смерти от них при наличии ИБС.

Наличие многочисленных положительных свойств определяет и значительный перечень патологических состояний, сочетающихся с ГБ, при которых ИАПФ наиболее показаны.

*Преимущественные показания к назначению ИАПФ при сочетании АГ с другими видами патологии: гипертрофия и дисфункция левого желудочка (ГЛЖ), ХСН, ИБС, диабетическая и недиабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ, атеросклероз сонных артерий, мерцательная аритмия (МА), СД, МС.*

Основными *побочными эффектами*, которые могут возникать при применении ИАПФ, являются гипотензия вплоть до коллапса (нередко после приема первой дозы препарата «гипотония первой дозы»), тахикардия на фоне снижения АД (особенно при одновременном приеме диуретиков). Гипотензия в основном незначительная и быстро исчезающая. Возможно появление диспепсических явлений, нарушений вкусовых ощущений, изменений в периферической крови (тромбопения, лейкопения, нейтропения, анемия), протеинурии, сыпи, ангионевротического отека, сухого кашля, очень редко — бронхита, удушья, синусита, ринита, бронхоспазма и др.

*Абсолютными противопоказаниями к назначению являются:* беременность, лактация, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, выраженное нарушение функции почек, состояние после трансплантации почек, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек при лечении ИАПФ в анамнезе, гипертрофическая кардиомиопатия. С осторожностью следует назначать эти препараты больным с нарушением функции печени и почек, находящимся на гемодиализе. При почечной недостаточности, снижении почечной фильтрации ниже 60 мл/мин дозы всех ИАПФ должны быть уменьшены вдвое. Исключением являются фозиноприл и спираприл, дозу которых не нужно адаптировать, так как они имеют два взаимокомпенсирующих пути выведения из организма — почки и желудочно-кишечный тракт (Sica D. A., Cutler R. E., Parmer R. J. [et al.], 1991; Greenbaum R., Zucchelli P., Caspi A. [et al.], 2000; Noble S., Sorkin E. M., 1995).

*6. Рекомендуемые ориентировочные дозы ИАПФ для лечения АГ (средняя суточная доза / кратность приема)*

Каптоприл 12,5–150 мг/в 2–3 приема (6,25–50 мг/сут для пожилых);

Эналаприл 5–40 мг/в 1–2 приема;

Цилазаприл 1,25–5 мг/1 раз в сут;

Периндоприл 5–10 мг/1 раз в сут;

Квинаприл 5–40 мг/в 1–2 приема;

Рамиприл 2,5–10 мг/1 раз в сут;

Лизиноприл 10–40 мг/1 раз в сут;

Фозиноприл 10–40 мг/1 раз в сут;

Спираприл 3–6 мг/1 раз в сут;

Трандолаприл 0,5–4 мг/1 раз в сут;

Беназеприл 10–80 мг/1 раз в сут.

*2.4.2. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)*

По механизму действия и клинической эффективности БРА сходны с ингибиторами АПФ, однако они не вызывают кашля и ангионевротического отека. Как отмечалось выше, описано по меньшей мере четыре типа рецепторов АТ: АТ<sub>1-R</sub>, АТ<sub>2-R</sub>, АТ<sub>3-R</sub> и АТ<sub>4-R</sub>, из которых хорошо изучены только первые два. Большинство известных физиологических эффектов АТ II опосредовано через АТ<sub>1-R</sub>-рецепторы (Хлопонин Д. П., Кротова Ю. Н., Иванов И. В., 2007).

При взаимодействии АТ II с АТ<sub>1-R</sub>-рецепторами регистрируется ангиоспазм, задержка натрия и жидкости, повышается симпатическая активность, проявляется положительный инотропный эффект, стимулируется клеточная пролиферация, снижается тонус блужда-

ющего нерва. АТ II ухудшает цереброваскулярную реактивность, способствует нарушению ауторегуляции, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, обуславливает ремоделирование интрацеребральных артерий и т. д. (Остроумова О. Д., 2010).

При взаимодействии АТ II с АТ<sub>2-R</sub>-рецепторами отмечается депрессорный сосудистый эффект за счет вазодилатации, преимущественно в сосудах головного мозга и почек, натриуретического действия, антипролиферативного эффекта, активации кининогена, высвобождения оксида азота и простагландина I<sub>2</sub>. Гипотензивное действие блокаторов рецепторов АТ<sub>1-R</sub> связано прежде всего с ослаблением эффектов АТ II в условиях селективной блокады АТ<sub>1-R</sub>-рецепторов. Следствием блокады АТ<sub>1-R</sub>-рецепторов является реактивная гиперактивация РААС и дополнительная стимуляция АТ<sub>2-R</sub>-рецепторов. У БРА не отмечено феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта. Препараты данной группы оказывают положительное влияние на состояние органов-мишеней и в целом снижают риск развития всех ССО (Остроумова О. Д., 2010).

К основным эффектам антагонистов АТ<sub>1-R</sub>-рецепторов следует отнести:

- гипотензивный;
- кардиопротективный;
- ангиопротективный;
- нефропротективный;
- уменьшение проявлений застойной сердечной недостаточности.

Снижение ССР у больных АГ на фоне лечения БРА показано в ряде крупномасштабных исследований, таких как LIFE (АГ и ГМЛЖ), RENAAL (АГ, СД 2-го типа, поражение почек), IRMA-2 (АГ, СД 2-го типа, поражение почек), VALUE (АГ и высокий риск) и др. БРА и ИАПФ являются приоритетными классами препаратов для лечения больных АГ и СД.

### *1. Классификация БРА*

По химической структуре селективные блокаторы АТ<sub>1-R</sub>-рецепторов можно разделить на следующие основные группы (Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Фролова Л. И., 2010):

1. Бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан).
2. Небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан).
3. Бифениловые нететразоловые соединения (телмисартан).
4. Негетероциклические соединения (валсартан).

По фармакокинетическим свойствам БРА делятся на две группы: активные лекарственные вещества и пролекарства. Телмисартан, эпросартан, валсартан и ирбесартан являются активными ле-

карственными формами. Кандесартан и лозартан представляют собой пролекарства и становятся активными препаратами после ряда метаболических превращений в печени. У лозартана активные метаболиты обладают более сильным и продолжительным действием, чем сами препараты (Остроумова О. Д., 2010; Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Фролова Л. И., 2010).

В связи с высокой эффективностью и одной из лучших среди всех классов АГП переносимостью отмечается наиболее высокая приверженность пациентов к лечению БРА. С учетом данного обстоятельства, а также накопленной к настоящему времени информации за последние годы существенно расширились показания к применению БРА.

Мета-анализ 2007 г. показал, что из числа АГП самый низкий риск развития СД установлен для сартанов и ингибиторов АПФ, далее следуют АК,  $\beta$ -блокаторы и диуретики (Elliot W. J., Meyer P. M., 2007). При высоком и очень высоком риске развития ССО из числа БРА к настоящему времени способность снижать частоту развития всех ССО доказана для телмисартана (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010; Yusuf S., Teo K., Pogue J. [et al.], 2008). Большой объем распределения гарантирует, что телмисартан проникает в ткани, блокируя не только системную, но и местную (тканевую) РААС. Данный препарат обеспечивает селективную и самую длительную блокаду  $AT_{1-R}$ -рецепторов. Телмисартан не обладает родством к  $AT_{2-R}$ -рецепторам и к рецепторам ацетилхолина, аденозина, катехоламинов, дофамина, гистамина, серотонина.

В предутренние часы происходит процентное изменение гемодинамических, электролитных и гормональных показателей. При этом активация РААС вносит значимый вклад в формирование утреннего подъема АД — в 10–20 раз по сравнению с другими патофизиологическими механизмами. Соответственно, пик сердечных смертей также приходится на утро, в период с 09.00 до 12.00 ч, а наименьшее число — на вечер (18.00–21.00). Отмечена еще более тесная взаимосвязь со временем пробуждения — в первые 3 ч после пробуждения риск повышается в 2,6 раза по сравнению с другим временем суток (Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Фролова Л. И., 2010). Благодаря длительному периоду полувыведения, прочному и длительному связыванию с  $AT_{1-R}$ -рецептором телмисартан (в дозе 80 мг по сравнению с рамиприлом в дозе 10 мг) значительно эффективнее других АГП снижает АД в ранние утренние часы.

Важными особенностями препаратов этого класса являются: возможность однократного приема суточной дозы, отсутствие выраженных побочных эффектов и хорошая переносимость. БРА не оказывают негативного влияния на липидный спектр, пуриновый и углеводный обмен. Они обладают выраженными органопротек-

тивными свойствами, способствуя снижению смертности у больных АГ с сопутствующей выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка, нарушением почечной функции, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, цереброваскулярным поражением. Данный класс АГП может рассматриваться как средство первого выбора для многих больных с повышенным АД.

Увеличенная масса левого желудочка (ГМЛЖ) является самостоятельным установленным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. С учетом результатов исследования ONTARGET/TRANSCEND установлено, что использование БРА целесообразно не только у больных с АГ и ГМЛЖ для регресса массы миокарда левого желудочка, но и для профилактики ГМЛЖ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кроме того, влияние телмисартана на почечные исходы не уступало таковому рамиприла.

Артериальная гипертония является одним из наиболее важных факторов риска возникновения МА. В исследовании LIFE установлено, что у больных, получавших лозартан, частота новых случаев фибрилляции предсердий была существенно ниже, чем в группе атенолола. В связи с этим наличие пароксизмальной формы МА с 2007 г. является показанием для назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у больных АГ. При этом назначение БРА для антигипертензивной терапии является более предпочтительным (Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. [et al.], 2002).

Одним из важнейших патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования гиперлипидемии, атеросклероза, ГБ, СД 2-го типа, ИБС, является эндотелиальная дисфункция. Подавление активности ренин-ангиотензиновой системы с помощью БРА улучшает функцию эндотелия, причем данный эффект наблюдается помимо снижения АД (Klingbeil A. U., John S., Schneider M. P. [et al.], 2003).

БРА задерживают развитие конечной стадии почечной недостаточности или значительное увеличение сывороточного креатинина и снижают или предупреждают развитие микроальбуминурии или протеинурии у больных как с диабетической, так и с недиабетической нефропатией (Casas J. P., Chua W., Loukogeorgakis S. [et al.], 2005; Barnett A. H., Bain S. C., Bouter P. [et al.], 2004).

В исследовании LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) лозартан продемонстрировал практически одинаковый антигипертензивный эффект с препаратом сравнения атенололом, однако при этом риск инсульта на фоне приема лозартана был на 25% (!) ниже, чем в группе атенолола.

В мета-анализе 6 исследований (ONTARGET, VALIANT, ELITE I и II, OPTIMAAL и DETAIL) сравнивали эффекты ИАПФ и БРА.

При этом установлено, что при сопоставимой гипотензивной эффективности препаратов сравнения, несмотря на одинаковое влияние на риск развития инфаркта миокарда, БРА снижают риск инсульта в достоверно большей степени (на 8%), чем ИАПФ. Таким образом, есть основание для вывода о том, что снижение риска инсульта при приеме БРА можно расценивать как класс-эффект. В плане первичной профилактики инсульта БРА сопоставимы с АК длительного действия. С учетом изложенного можно предположить, что БРА имеют дополнительные АД-независимые положительные эффекты, связанные с улучшением функции эндотелия, уменьшением толщины комплекса интима – медиа сонных артерий. Следует отметить, что эти эффекты БРА отличают их даже от представителей ИАПФ (Остроумова О. Д., Степура О. Б., Средняков А. В., 2010).

*Преимущественные показания к назначению БРА при сочетании АГ с другими видами патологии:* ГЛЖ, ХСН, после перенесенного ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, СД, МС, кашель при приеме ИАПФ.

*Абсолютными противопоказаниями к применению БРА являются:* беременность, лактация, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, телмисартан (кроме того, противопоказан больным с обструкцией желчевыводящих путей).

*Ориентировочные суточные дозы антагонистов  $AT_{1-R}$ -рецепторов («сартаны») – прием 1 раз в сутки (Nixon R. M., Muller E., Lowy A., Falvey H., 2009):*

- лозартан (козаар, блоктран, лозап) 50–100 мг;
- ирбесартан (апровель) 150–300 мг;
- кандесартан (кандесар) 8–16, до 32 мг;
- эпросартан (теветен) 400–800 мг;
- телмисартан (микардис) 20–60–80 мг;
- валсартан 80–160, до 320 мг.

### 2.4.3. Диуретики

Большинство диуретиков, применяемых в настоящее время, созданы в 50-е и 60-е гг. XX в. (хлоргиазид – в 1956 г., спиронолактон – в 1957 г., гидрохлортиазид – в 1958 г., фуросемид, хлорталидон – в 1959 г., триамтерен – в 1961 г., амилорид – в 1966 г., индапамид – в 1974 г., торасемид – в 1988 г., индапамид ретард 1,5 мг – в 1997 г.).

Как отмечалось выше, одной из основных причин формирования АГ является задержка натрия и жидкости в крови и стенках резистивных сосудов. Данное обстоятельство является наиболее естественным обоснованием целесообразности применения диуре-

тиков при ГБ. Практически невозможно представить себе достижение целевого АД без использования диуретиков, так как никакой другой класс АГП не может более эффективно уменьшить избыточный объем жидкости в организме, особенно у больных пожилого возраста (старше 60 лет), женщин в постменопаузе, при наличии изолированной систолической гипертензии.

В настоящее время существуют разные классификации диуретических средств: по химической структуре, механизму диуретического действия, влиянию на разный уровень нефрона. Традиционно выделяют следующие группы диуретиков (Метелица В. И., 2005):

1) петлевые (буметанид, этакриновая кислота, фуросемид, торасемид);

2) осмотические (маннитол);

3) тиазидные (гидрохлоротиазид – ГХТ);

4) тиазидоподобные (индапамид, хлорталидон, клопамид);

5) калийсберегающие (амилорид, спиронолактон, триамтерен);

6) ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид).

На уровне проксимальных канальцев проявляется эффект слабейших из мочегонных – ингибиторов карбоангидразы (ацетозоламида). В качестве средства гипотензивной терапии при АГ они не используются.

На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев действуют тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон). Тиазидные диуретики вызывают экскрецию 5–10% профильтрованного натрия. Они эффективны при уровне фильтрации до 30–50 мл/мин. Поэтому при выраженной почечной недостаточности их применение бесполезно. Индапамид обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, но, кроме того, он обладает прямым вазодилатирующим эффектом благодаря блокированию медленных кальциевых каналов и повышению синтеза простаглицина в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также простагландина  $E_2$  ( $PGE_2$ ) в почках и подавлению синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора (Bataillard A., Schiavi P., Sassard J., 1999). Нефропротективный эффект индапамида ретард 1,5 мг изучался в исследовании NESTOR (Marre M., Puig J. G., Kokot F. [et al.], 2004), при этом он оказался сопоставимым с таковым эналаприла.

Самые мощные – петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) действуют на все восходящее колесо петли Генле и вызывают экскрецию более 15–20% профильтрованного натрия.

На дистальные канальцы направлено действие конкурентных (спиронолактон) и неконкурентных (триамтерен) антагонистов аль-



достерона, относящихся к группе калийсберегающих мочегонных. Данные слабодействующие диуретики вызывают экскрецию менее 5% профильтровавшегося натрия.

Мочегонный эффект осмотических диуретиков обусловлен возрастанием ОЦК за счет повышения осмотического давления плазмы. Жидкость из тканей начинает перемещаться в сосудистое русло. При этом происходит увеличение клубочковой фильтрации, которая превышает уровень канальцевой реабсорбции. Увеличение диуреза сопровождается умеренным увеличением натрийуреза без существенного влияния на выведение  $K^+$ . Поскольку эффект осмотических диуретиков сопровождается увеличением ОЦК, что является одним из важнейших факторов формирования АГ, данный вид диуретиков в лечении АГ использоваться не может.

С учетом свойств различных групп препаратов, результатов многочисленных многоцентровых исследований в лечении АГ наиболее целесообразным считается использование таких диуретиков, как тиазидные и тиазидоподобные. Однако в связи с выявлением у них ряда нежелательных метаболических эффектов в последние годы ценность данных типов препаратов стала подвергаться сомнению (Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. [et al.], 2008; Messerli F. H. [et al.], 2009). В целом основным недостатком всех активных мочегонных салуретиков являются гиперактивация РААС, способствующая «рикошетной» задержке жидкости, а также возникновение сопутствующих электролитных расстройств. Классические тиазидные диуретики выводят из организма натрий, калий и магний. Причем по мере увеличения длительности применения тиазидных диуретиков потеря электролитов только увеличивается.

К настоящему времени установлено, что антигипертензивный эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сопоставим с эффектом ИАПФ, БРА, АК и  $\beta$ -АБ, а у лиц пожилого возраста оказывается гораздо более выраженным, чем у  $\beta$ -адреноблокаторов. Однако при наличии сопоставимого гипотензивного эффекта у диуретиков дальнейшие исследования, посвященные их применению при АГ, показали наличие значительного количества негативных свойств.

К настоящему времени выполнены многочисленные исследования по оценке эффективности применения диуретиков при АГ. При этом одни исследования демонстрировали наличие преимуществ (ALLHAT), другие фиксировали внимание на отсутствии различий (TONMS, INSIGHT), а третьи основное внимание уделяли недостаткам (ASCOT, ANBP-2, ALPINE, PHYLLIS) диуретиков по отдельным позициям в сравнении с другими АГП. Одним из важнейших недостатков диуретиков является их способность существенно увеличивать риск развития СД прежде всего у пациентов с исходно повы-

шенным уровнем глюкозы в крови (Verdecchia P., 2004; Bakris G. L., 2003; Elliot W. J., Meyer P. M., 2007). При этом негативное влияние тиазидных диуретиков на метаболизм глюкозы и липидов может повысить риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений почти в 2 раза (Schillarc G., 2004).

*Преимущественные показания* к назначению различных групп диуретиков при сочетании АГ с другими видами патологии:

– **диуретики тиазидные (ТД):** ИСАГ у пожилых лиц, ХСН;

– **диуретики (антагонисты альдостерона):** ХСН, после перенесенного инфаркта миокарда;

– **диуретики петлевые:** конечная стадия ХПН, ОСН и ХСН.

Применение гипотиазида сопровождается целым рядом *побочных метаболических эффектов*: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипохлоремический алкалоз, импотенция. Для нейтрализации перечисленных побочных эффектов применение тиазидных и петлевых диуретиков желательно сочетать с блокаторами РААС и калийсберегающими препаратами (ИАПФ, БРА, антагонистами альдостерона).

Повышение в сыворотке крови уровня мочевой кислоты является дозозависимым эффектом терапии ТД и связано с усилением ее реабсорбции в проксимальных канальцах (Michael E. Ernst, Pharm D., Marvin Moser M. D., 2009). В связи с этим единственным *абсолютным противопоказанием* к назначению тиазидных диуретиков является подагра.

*Относительными противопоказаниями* к назначению тиазидных диуретиков являются: МС, НТГ, дислипидемия (ДЛП), беременность.

Неблагоприятное влияние гидрохлоротиазида на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и величину калия в плазме крови проявляется при его приеме в дозе 50–100 мг/сут. В связи с этим для предупреждения побочных эффектов не следует назначать гидрохлоротиазид в дозе  $\geq 25$  мг/сут в виде монотерапии. Эффективной и безопасной является комбинированная терапия низкими дозами тиазидных диуретиков (6,25–12,5 мг) в сочетании с БРА или ИАПФ. Такая комбинация может назначаться даже больным СД (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

К настоящему времени сформировалась общепризнанная точка зрения, что лечение АГ должно быть пожизненным, а так как это заболевание неуклонно «молодеет», продолжительность антигипертензивной терапии в среднем составляет 30–40 лет. При сходной антигипертензивной активности различных гипотензивных препаратов следует учитывать, что конечный прогноз зависит в том

числе и от кардиопротективного эффекта, который определяется способностью препаратов предупреждать или уменьшать степень ГЛЖ.

В ряду диуретиков следует отметить особое положение индапамида ретард (арифона ретард). Он единственный всегда остается вне критики. У больных АГ вазодилатация при приеме индапамида ретард обусловлена уменьшением прегрузки сосудистой стенки натрием, увеличением синтеза просталандина  $E_2$  и простациклина, активацией депрессорного звена калликреин-кининовой системы. Кроме того, индапамид является единственным из диуретиков, который, помимо свойств классического тиазидного диуретика, обладает свойствами антагониста кальция и способен тормозить поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов.

Таким образом, вазодилатирующее действие индапамида зависит от его диуретического эффекта. Препарат мало влияет на экскрецию калия, уровень глюкозы и мочевой кислоты в крови (Метелица В. И., 2005). По данным многих исследований, установлено, что по своей антигипертензивной активности он существенно превосходит гидрохлортиазид (Hartower A. D., McFarlane G., 1988). С учетом литературных данных есть основание утверждать, что арифон ретард наиболее эффективно снижает САД по сравнению с другими АГП (Baguet J. P., Robitail S., Boyer L. [et al.], 2005). Кроме того, он оказался эффективнее не только гидрохлортиазид, но и эналаприла в уменьшении гипертрофии левого желудочка (исследование LIVE – Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) при одинаковом гипотензивном эффекте (Gosse P., Sheridan D. J., Zannad F. [et al.], 2000). Переносимость индапамида ретард была лучшей в сравнении с амлодипином и гидрохлортиазидом (Emerian J-P., Knauf H., Pujadas J. O. [et al.], 2001). По данным суточного мониторирования АД (СМАД), индапамид ретард сглаживает раннее утреннее пиковое повышение АД, которое считается чрезвычайно опасным в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. Даже при пропуске очередной дозы индапамид ретард обеспечивает адекватный контроль АД в течение 32 ч после последнего приема.

Таким образом, пролонгированная лекарственная форма – индапамид ретард – оказалась равноэффективной стандартному антагонисту кальция III поколения – амлодипину у пожилых пациентов с АГ, а у больных с ИСАГ – более эффективной, чем гидрохлортиазид. В недавно завершившемся исследовании HUYET было показано, что индапамид в сравнении с плацебо достоверно снижает риск развития смерти от всех причин на 21% (Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. [et al.], 2008). Арифон ретард является единствен-

ным диуретиком, доказавшим свою эффективность и безопасность в прямом сравнительном исследовании с эналаприлом NESTOR у больных СД 2-го типа. Он не только эффективно уменьшал микроальбуминурию, но и не хуже, чем эналаприл, влиял на биохимические показатели.

Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью в российском исследовании МИНОТАВР у пациентов с АГ и МС показана высокая метаболическая нейтральность арифона ретард, представлены доказательства органопroteкции и благоприятного влияния на прогноз у больных АГ. На фоне лечения в течение 3 мес. не было выявлено ухудшения липидного и углеводного спектров. Установлено достоверное снижение индекса атерогенности по сравнению с контрольной группой пациентов, лечение которых включало только диетотерапию (Чазова И. Е., Мычка В. Б., 2006).

Тиазидные и тиазидоподобные препараты наиболее показаны при изолированной систолической АГ и при ее сочетании с хронической сердечной недостаточностью. На прием диуретиков обычно лучше реагируют больные пожилого возраста, представители негроидной расы, лица с избыточной массой тела, а также больные с «низкорениновой» АГ (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

В связи с повышением реабсорбции кальция почечными канальцами, снижением активности общей и костно-специфичной щелочной фосфатазы на фоне приема ТД отмечено уменьшение числа переломов костей. Однако через 4 мес. после прекращения терапии ТД риск переломов соответствовал таковому до лечения (Schoofs M., Kliff M., Hofman A. [et al.], 2003).

Индапамид ретард в дозе 1,5 мг принимают один раз в сутки. Длительность его стабильного антигипертензивного эффекта может составлять до 32 ч. АД-снижающее действие индапамида наступает медленно – после 1–2 нед. регулярного приема, постепенно прогрессирует к 8–12-й нед. лечения.

*Абсолютные противопоказания* к назначению антагонистов альдостерона – наличие гиперкалиемии, ХПН.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) – самые эффективные мочегонные, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле и сохраняющие активность даже при ХПН и фильтрации > 5 мл/мин. Иными словами, они эффективны даже при явлениях почечной недостаточности. С учетом данного обстоятельства применение петлевых диуретиков при АГ показано в случаях оказания неотложной помощи при гипертонических кризах, в конечной стадии ХПН, при декомпенсации хронической сердечной недостаточности (III ФК) (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

#### 2.4.4. $\beta$ -Адреноблокаторы (БАБ)

В 1948 г. R. P. Ahlquist впервые описал наличие в тканях  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, которые позднее были подразделены на подтипы. В настоящее время выделяют три типа адренорецепторов:  $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha$ );  $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ ); допаминовые адренорецепторы (d), которые, в свою очередь, на уровне синапсов подразделяются на пресинаптические и постсинаптические.

$\alpha$ -Адренорецепторы находятся в стенках артерий. Стимуляция их вызывает сужение артерий, а блокирование – расширение.

Одним из основных классов АГП являются  $\beta$ -адреноблокаторы. В настоящее время используется более трех десятков  $\beta$ -адреноблокаторов. По данным многочисленных исследований, их гипотензивный эффект не уступает антагонистам кальция, диуретикам, ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II (Чазова И. Е., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В., 2004). Эти препараты используются в клинике с начала 1960-х гг. Их роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний признана столь значительной, что в 1988 г. J. W. Black и его коллегам, принимавшим участие в создании и исследовании роли  $\beta$ -АБ в клинической практике, была присуждена Нобелевская премия. При этом Нобелевский комитет отметил исключительную клиническую значимость этих препаратов как «величайший прорыв в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад»:

–  $\beta_1$ -адренорецепторы располагаются в сердце. Их стимуляция приводит к учащению ритма и силы сердечных сокращений;

–  $\beta_2$ -адренорецепторы расположены преимущественно в мышцах бронхов, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, поджелудочной железе. Их стимуляция вызывает бронхо- и вазодилатацию, релаксацию мышц и секрецию инсулина;

–  $\beta_3$ -адренорецепторы локализованы преимущественно на мембранах адипоцитов, они принимают участие в термогенезе и липолизе (Jouven X., Desnos M., Guerot C. [et al.], 1999; Komajda M., Follath F., Swedberg K. [et al.], 2003).

В основе использования  $\beta$ -адреноблокаторов при гипертонической болезни лежит их способность обратимо блокировать  $\beta$ -адренергические рецепторы. При этом снижение систолического, а затем и диастолического АД обусловлено уменьшением сократимости миокарда и ЧСС, подавлением центрального адренергического влияния (для препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер), наличием антиренинового действия. На фоне терапии больных ГБ  $\beta$ -блокаторами наблюдается обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка. Поскольку увеличение толщины стенки миокарда на 1 мм в 7 раз увеличивает риск смерти

у больных с артериальной гипертонией, вопрос о целесообразности применения любых препаратов, в том числе и  $\beta$ -блокаторов, уменьшающих степень гипертрофии миокарда, становится естественным и актуальным.

$\beta$ -АБ классифицируются по фармакологическим свойствам, характерным в разной степени для отдельных препаратов:

- по селективности к  $\beta_1$ -адренорецепторам;
- по липо- или гидрофильности (растворимость в жирах или воде);
- по наличию внутренней симпатической активности;
- по наличию мембраностабилизирующей активности;
- по силе блокады специфических рецепторов;
- по стабильности и длительности действия.

Важнейшими характеристиками  $\beta$ -АБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность их действия. Особенностью кардиоселективных  $\beta$ -АБ по сравнению с неселективными является большее сродство к  $\beta_1$ -адренорецепторам сердца, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам, размещенным в гладкой мускулатуре сосудов и бронхов. Степень кардиоселективности у различных препаратов может различаться существенно. Например, индекс, характеризующий степень кардиоселективности  $\beta_1/\beta_2$ , составляет 1:1,8 для неселективного пропранолола, 20 — для метопролола, 35 — для атенолола и бетаксоллола, 75 — для бисопролола (Komajda M., Follath F., Swedberg K. [et al.], 2003; Wellstein A., Palm D., Belz G. G. [et al.], 1986). Коэффициент кардиоселективности небивола (  $\beta_1/\beta_2$  ) равен 293. Кардиоселективность к  $\beta_1$ -рецепторам позволяет избежать ряда существенных побочных эффектов. Отсутствие у селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов блокирующего влияния на  $\beta_2$ -адренорецепторы позволяет избежать нежелательного действия на функцию легких, периферическое кровообращение, липидный и углеводный обмен, функциональное состояние форменных элементов крови (агрегационная активность тромбоцитов, подвижность и эластичность эритроцитов). Кардиоселективные  $\beta_1$ -блокаторы имеют преимущества при назначении больным с бронхообструктивными заболеваниями и заболеваниями периферических сосудов (Метелица В. И., 2005).

Следует учитывать, что степень селективности препаратов является дозозависимой. Максимальная селективность проявляется при небольших концентрациях препарата в крови, и, наоборот, если кардиоселективный  $\beta$ -АБ назначают в большой дозе, то указанный эффект может снижаться или полностью исчезать (Метелица В. И., 2005).

Некоторые препараты из группы  $\beta$ -блокаторов (ацебуталол, пиндолол, соталол, талинолол), помимо блокады  $\beta$ -адренорецепто-

ров, могут одновременно оказывать на них и слабое стимулирующее воздействие, т. е. совмещают в себе функции антагониста и агониста. Это свойство определяется как наличие собственной внутренней симпатомиметической активности (ВСА).  $\beta$ -Блокаторы с ВСА в меньшей степени уменьшают ЧСС, а также сердечный выброс в покое и во время сна.

$\beta$ -Блокаторы с мембраностабилизирующими свойствами (метопролол сукцинат) также обладают «хининид-подобным» эффектом, характерным для антиаритмических препаратов I группы, к числу которых принадлежат хинидин, прокаинамид и др., основным свойством которых является снижение поступления ионов натрия в клетку во время деполяризации, что влечет за собой снижение скорости деполяризации и в меньшей степени величины потенциала действия.

Ни в одном из исследований с  $\beta$ -блокаторами, обладающими ВСА, не было выявлено положительного влияния этих препаратов на снижение смертности, частоты инсульта, инфаркта миокарда, частоты госпитализаций при таком же или худшем антиангинальном, антигипертензивном и пульсурежающем эффекте, как у  $\beta$ -блокаторов I и II поколения. Поэтому как препараты «тупикового» направления, не прошедшие проверку,  $\beta$ -блокаторы с ВСА не рекомендованы к широкому применению в связи с низким пульсурежающим и кардиопротективным эффектом, а также реальным риском проаритмического и проишемического действия.

## 1. Основные эффекты блокады $\beta$ -адренергических рецепторов

### **Блокада $\alpha_1$ -рецепторов:**

- отрицательный хронотропный эффект: урежение ЧСС;
- отрицательный дромотропный эффект: замедление скорости проведения импульса по проводящей системе сердца;
- отрицательный батмотропный эффект: уменьшение автоматизма предсердий и желудочков, антиаритмическое действие;
- уменьшение сократимости миокарда;
- снижение секреции ренина (блокада  $\beta_1$ -рецепторов, юкстагломерулярного аппарата);
- снижение внутриглазного давления.

### **Блокада $\beta_2$ -рецепторов:**

- повышение тонуса периферических артерий;
- бронхоспазм;
- повышение тонуса гладких мышц кишечника и матки;
- уменьшение секреции слезной жидкости;
- снижение секреции инсулина и глюкагона;
- торможение гликогенолиза.

Некоторые  $\beta$ -блокаторы обладают свойствами вазодилататоров. Механизмы вазодилатирующего действия  $\beta$ -блокаторов различны. Так, лабеталол и карведилол проявляют наряду с  $\beta$ -блокирующим действием и  $\alpha$ -адреноблокирующую активность. Соотношение блокирующего действия на  $\alpha/\beta$ -адренорецепторы составляет: для лабеталола — 1 : 3, для карведилола — 1 : 23. Карведилол также обладает прямым (гидралазиноподобным) действием на сосуды. Сосудорасширяющий эффект  $\beta_1$ -блокатора третьего поколения — *небиволола* обусловлен активацией синтеза эндотелиального оксида азота.

В ишемизированной ткани селективные и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы снижают концентрацию свободных жирных кислот и повышают продукцию лактата, при этом не влияя на выраженность ишемии (Староверов И. И., 2002).  $\beta$ -Блокаторы могут уменьшать вероятность разрыва атеросклеротической бляшки благодаря уменьшению гемодинамических нарушений, вызванных повышением уровня АД и активацией симпатического тонуса (Lotze U., Heinke S., Fritzenwanger M. [et al.], 2002). Активация симпатической нервной системы приводит к увеличению агрегации тромбоцитов и тонуса коронарных сосудов (Bouzamondo A., Hulot J. S., Sancher P. [et al.], 2001; Feuerstein G. Z., Bril A., Ruffolo R. R., 1997). Ингибирование эффектов катехоламинов  $\beta$ -адреноблокаторами снижает последствия этой активации. Отмечена способность  $\beta$ -адреноблокаторов снижать вероятность повреждения эндотелия сосудистой стенки, а также ингибирование апоптоза кардиомиоцитов (Matsuda Y., Akita H., Terashima M. [et al.], 2000). Для отдельных  $\beta$ -адреноблокаторов свойственны антиоксидантные свойства и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (Vander Does R., Nauf Zachariou U. [et al.], 1999).

Фармакокинетические различия определяются такими физико-химическим свойствам  $\beta$ -блокаторов, как растворимость в жирах или водной среде. В этом плане они подразделяются на гидрофильные (водорастворимые), липофильные (жирорастворимые) и водорастворимые (амфобильные).

**Гидрофильные**  $\beta$ -АБ после приема внутрь плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, медленнее выводятся из организма в неизмененном виде либо в форме активных метаболитов преимущественно почками. Для них характерно длительное время полувыведения (6—24 ч). Они не имеют эффекта первого прохождения через печень и не взаимодействуют с другими препаратами, синтезируемыми в печени. Препараты этой группы почти не проникают через гематоэнцефалический барьер. Время полувыведения удлиняется при снижении клубочковой фильтрации, особенно у лиц старшей возрастной группы и при почечной недостаточности. К водорастворимым  $\beta$ -блокаторам относятся: атенолол, надолол, соталол.



**Липофильные**  $\beta$ -АБ быстро и практически полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, но подвергаются выраженному метаболизму в стенке кишечника и особенно в печени. Это способствует короткому времени полувыведения из организма преимущественно печенью (1–5 ч). В конечном счете в организме отмечаются существенные индивидуальные колебания суточных доз препаратов. Данное обстоятельство диктует необходимость постепенного подбора эффективной дозы препарата, начиная с минимальной, с постепенным увеличением ее не чаще чем через 2–3 дня. В связи с легким проникновением липофильных  $\beta$ -АБ через гематоэнцефалический барьер в ряде случаев могут возникать такие побочные эффекты, как бессонница, яркие сновидения, депрессия и др. Блокируя центральные  $\beta_1$ -рецепторы, препараты этой группы повышают тонус блуждающего нерва, с чем связывают антифибрилляторное действие и снижение риска внезапной смерти. К числу липофильных  $\beta$ -блокаторов относятся: пропранолол, метопролол, тимолол, карведилол.

**Амфофильными** считаются  $\beta$ -АБ, обладающие способностью растворяться в воде и жирах (бисопролол, ацебуталол, пиндолол и др.) и имеющие два пути элиминации. Сбалансированный клиренс этих  $\beta$ -АБ обеспечивает безопасность их применения у больных с умеренной почечной или печеночной недостаточностью.

Эсмолол — кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор ультракороткого действия, не проявляющий внутренней симпатомиметической,  $\alpha$ -адреноблокирующей активности и мембраностабилизирующих свойств. Представлен только инфузионной формой. Период полувыведения составляет 9 мин. Все эффекты эсмолола устраняются в течение 30 мин после прекращения инфузии. С учетом указанных характеристик эсмолол используется только при оказании неотложной помощи.

При лечении ГБ предпочтение следует отдавать пролонгированным, действующим 24 ч и предотвращающим утренние подъемы АД высокоселективным  $\beta$ -АБ, таким, как бетаксолол, бисопролол, метопролола сукцинат, небиволол.

Согласно данным официальной статистики, 80 % больных СД 2-го типа имеют АГ, остальные 20 % — высокий риск развития этой сосудистой патологии. Практически такой же высокий сердечно-сосудистый риск имеют и пациенты с МС. В развитии АГ у таких пациентов первоочередную роль играют инсулинорезистентность, хроническая гиперинсулинемия и феномены, наблюдающиеся при избытке висцерального жира. Основными механизмами повышения АД при МС считаются:

— гиперволемиа, обусловленная повышенной реабсорбцией натрия и воды в проксимальных канальцах почек и вызывающая повышение сердечного выброса;

— активация симпатической нервной системы, приводящая к спазму периферических сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов.

Также в формировании патофизиологических механизмов принимают участие гормон лептин и свободные жирные кислоты, синтезируемые в большом количестве адипоцитами висцеральной жировой ткани. Лептин и свободные жирные кислоты могут оказывать влияние непосредственно на область гипоталамуса, стимуляция которого приводит к активации симпатической нервной системы, а также на сосуды, вызывая их спазм.

Патогенез развития АГ при МС и СД диктует необходимость применения средств, снижающих активность симпатической нервной системы. Такими препаратами являются  $\beta$ -адреноблокаторы. К сожалению, применение  $\beta$ -адреноблокаторов одновременно способствует возникновению ряда неблагоприятных метаболических эффектов. Они способствуют развитию дислипидемий, нарушению толерантности к глюкозе, формированию гипергликемии, СД, гипергликемической комы. Наиболее частым видом дислипидемии при их применении является гипертриглицеридемия, которая сочетается с уменьшением концентрации ЛПВП. Атенолол и метопролол увеличивают концентрацию триглицеридов плазмы на 20% и 30% соответственно (Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne S., 1989). Для больных СД подобное нарушение особенно опасно. Предполагается, что причиной гипертриглицеридемии является снижение активности липопротеинлипазы, вследствие ингибирования аденилатциклазы адипоцитов. Также возможно маскирование симптомов гипогликемии и увеличение длительности гипогликемических состояний. В связи с изложенным с определенного времени врачи стали избегать назначения  $\beta$ -блокаторов в качестве гипотензивных препаратов у больных СД. В основе негативного отношения к  $\beta$ -адреноблокаторам лежат результаты исследований (ASCOT), выполненных с использованием не самого лучшего  $\beta$ -адреноблокатора — атенолола. А между тем следует учитывать, что у препаратов данной группы отсутствует класс-эффект.

В Великобритании в июне 2006 г. сформулированы новые рекомендации по диагностике и лечению АГ. В них  $\beta$ -адреноблокаторы отнесены лишь к четвертой линии АГП (Kaplan N. M., Opie L. H., 2006). К препаратам первой линии отнесены ИАПФ (для больных АГ в возрасте до 55 лет), антагонисты кальция (для пациентов старше 55 лет или представителей негроидной расы вне зависимости от возраста) или диуретики. Ко второй линии отнесены

комбинации препаратов первой линии при неэффективности монотерапии. Третья линия включает сочетание ИАПФ, антагонистов кальция и диуретиков. Если тройная комбинация не ведет к достижению целевых уровней АД, рекомендуется усиление диуретической терапии и только затем добавление  $\alpha$ - или  $\beta$ -адреноблокаторов.

В канадской же программе по диагностике и лечению АГ, опубликованной в том же 2006 г.,  $\beta$ -адреноблокаторы представлены как препараты первой линии (наряду с тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ, БРА и антагонистами кальция) (СНЕР, 2006). В качестве препарата первого выбора они не рекомендуются лишь пациентам старше 60 лет.

Данные Фремингемского исследования показали, что ЧСС является независимым фактором сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС и АГ (Gillman M. W. [et al.], 1993). На основании накопленных данных в 2007 г. было сформулировано мнение экспертов рабочей группы Европейского общества кардиологов по ЧСС о том, что этот показатель является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти и мишенью для потенциально благоприятного воздействия в целях снижения смертности. Результаты анализа исследования INVEST продемонстрировали, что ЧСС  $\geq 75$  уд/мин ассоциируется с большим риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и АГ.

Контроль АД по своей эффективности улучшения прогноза ИБС у больных СД 2 занимает сейчас приоритетное место между другими аналогичными вмешательствами. По данным IDF (2001), *контроль уровня АД позволяет снизить развитие сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа на 51%*, в то время как контроль гиперлипидемии снижает у них смертность от ИБС на 36%, а тщательная коррекция уровня гликемии снижает частоту развития инфарктов миокарда на 16%.

После проведения дополнительных исследований в апреле 2009 г. на XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» было отмечено, что неблагоприятные эффекты выявлялись в основном при использовании неселективных  $\beta$ -АБ либо при использовании препаратов, утрачивающих селективность (атенолол) в терапевтических дозах, приводящих к блокаде  $\beta_2$ -рецепторов в поджелудочной железе, нарушению секреции инсулина, гипергликемии и нарушению толерантности к глюкозе. Указанные выше ограничения не распространяются на  $\beta$ -АБ, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные  $\beta$ -АБ (биспролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения).

*Преимущественные показания к назначению β-адреноблокаторов при сочетании АГ с другими видами патологии: ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардии, глаукома, беременность.*

Одной из наиболее частых причин отказа от назначения и приема β-блокаторов является развитие эректильной дисфункции (ЭД), в основе которой лежит эндотелиальная дисфункция с утратой эластичности стенок артерий. Их возникновению способствуют те же факторы, которые принимают участие в формировании ИБС: АГ, дислипидемия, СД, курение. Чаще всего возникновение ЭД связывают с применением таких АГП, как тиазидные диуретики и β-блокаторы. В такой ситуации препаратами выбора при наличии абсолютных показаний к назначению β-блокаторов являются высокоселективные липофильные представители этой группы.

Наличие вазодилатирующих свойств у селективного β<sub>1</sub>-блокатора третьего поколения небиволола приводит к улучшению кровоснабжения органов и тканей, обеспечивая положительное влияние на липидный и углеводный обмен (Ратова Л. Г., Чазова И. Е., 2009). Его прямой сосудорасширяющий эффект обусловлен активацией синтеза эндотелиального оксида азота (вследствие активации β<sub>3</sub>-адренорецепторов) (Дедов И. И., Бондаренко И. З., Соляник Ю. А., Александров А. А., 2001). Этот эффект зависит от функциональной способности эндотелия и активности NO-синтетазы и не устраняется при блокаде β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторов. Более того, назначение небиволола стимулирует неогенез (Dessy С., Salliez J., Gbisdal P. [et al.], 2005). Улучшение чувствительности к инсулину происходит у 78,6% больных, получавших небиволол. Таким образом, небиволол можно назначать даже пациентам с МС и СД (Ратова Л. Г., Чазова И. Е., 2009).

Особое место среди препаратов с β-блокирующим эффектом занимает карведилол (дилатренд). В отличие от β<sub>1</sub>-селективных блокаторов карведилол, помимо β<sub>1</sub>-адренорецепторов, блокирует также β<sub>2</sub>- и α-адренорецепторы в такой последовательности: β<sub>1</sub> > α<sub>1</sub> > β<sub>2</sub> (Sponeg G., Bartsch W., Strein K., Muller-Beckmann V., Bohm E., 1987). Блокада α<sub>1</sub>-рецепторов приводит к периферической вазодилатации и тем самым к уменьшению периферического сопротивления, что приводит к снижению АД.

Дилатренд обладает сбалансированным аденолитическим эффектом: β-блокада нивелирует негативные эффекты α-блокады, а α-блокада компенсирует негативные эффекты β-блокады. Комбинированная блокада β- и α-рецепторов способствует снижению общего и периферического сосудистого сопротивления (Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S. H., 1996; Giugliano D., Acampora R., Marfella R., De Rosa N., Ziccardi P., Ragone R., De Angelis L., D'Onofrio F., 1997). В результате усиления периферического крово-

тока, улучшения почечной перфузии и повышения скорости клубочковой фильтрации повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов, характерные для  $\beta$ -блокаторов, уменьшаются с помощью  $\alpha_1$ -блокады. Кроме того, карведилол обладает дополнительными антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, показанными *in vitro* и *in vivo* (Jacob S., Rett K., Wicklmayr M., Agrawal B., Augustin H. J., Dietze G. J., 1996; Lysko P. G., Webb C. L., Gu J. L., Ohlstein E. H., Ruffolo R. R. Jr., Yue T. L., 2000).

*Противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов:*

— **абсолютные противопоказания:** выраженная брадикардия (ЧСС < 50), выраженная гипотония (АД сист < 100 мм рт. ст.), кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, синоаурикулярная блокада, бронхиальная астма (БА), лечение ингибиторами МАО, недигидропиридиновыми антагонистами кальция;

— **относительные противопоказания:** заболевания периферических артерий, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ, декомпенсация ХСН.

*Ориентировочные суточные дозы:*

— **кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы** без внутренней симпатомиметической активности (прием препарата 1 раз в сутки): бисопролол (конкор, бисогамма) 5–20 мг, метопролол сукцинат (беталок ЗОК) 50–100 мг, небиволол (небилет) от 2,5–5 до 10 мг;

— **некардиоселективный  $\beta/\alpha$ -адреноблокатор:** карведилол (дилатренд, карветренд, карвидил) от 12,5–25, до 50 мг/сут (1–2 приема).

#### 2.4.5. Антагонисты кальция (АК)

АК — класс препаратов, широко применяющийся в клинической практике уже почти полвека. Термин «АК» предложен Флекенштейном в 1969 г. для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали одновременно коронарным вазодилатирующим и отрицательным инотропным эффектом (Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B. [et al.], 1969). Их основным свойством является способность тормозить проникновение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренергические пути и медленные кальциевые каналы L-типа периферических сосудов. Фактически речь идет не о блокаде кальциевых каналов, а об их модуляции, следствием чего является увеличение и/или уменьшение продолжительности раз-

ных фаз состояния (фаза 0 — закрытые каналы, № 1 и № 2 — открытые каналы) с последующим изменением величины кальциевого тока. Сокращение гладкомышечных клеток сосудов зависит от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме. При подавлении трансмембранного проникновения  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку ее готовность к сокращению уменьшается. АК также уменьшают чувствительность артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина. В результате снижения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, действия других потенцирующих эффектов АК расширяют коронарные и периферические артерии и артериолы, что способствует снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД, снижению нагрузки на сердце, уменьшению сократимости миокарда (Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., 1997). Снижая АД, АК не ухудшают мозговое и почечное кровообращение. Общим свойством АК является липофильность. Единственным путем элиминации из организма является метаболизм в печени, где они метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ.

### *1. Классификация антагонистов кальция в зависимости от химической структуры*

**Производные дигидропиридина:** нифедипин (фармадипин, коринфар); адалат СЛ, адалат-осмо, кордипин XL, коринфар уно, нифекард XL, никардия ретард-ретардные формы, амлодипин (норваск, эмлодин, дуактин, нормодипин, амло, стамло, амловас, амловаск, амлодак, амлонг, амлопин, тенокс и др.), левовращающий амлодипин — азомекс, лацидипин (лаципил), лерканидипин (леркамен), фелодипин, исрадипин.

**Производные фенилалкиламина:** верапамил (изоптин, лекоптин, финоптин); верогалид ER, вератард 180, изоптин SR (ретардные формы).

**Производные бензотиазепина:** дилтиазем, кардил; диакордин ретард (ретардные формы).

Выделяется также группа *антагонистов кальция неселективного действия*: производные пиперазина (лидофлазин, циннаризин, флунаризин, белредил, пергекселин, препиламин и др.).

Дигидропиридиновые антагонисты кальция в терапевтических дозах оказывают антиангинальное действие, рефлекторно могут увеличивать ЧСС, за что их называют также увеличивающими пульс антагонистами кальция. Они не влияют на синусовый узел и на проводящую систему сердца, поэтому не обладают антиаритмическими свойствами, не влияют на сократимость миокарда. Блокируя агрегацию тромбоцитов, АК улучшают реологические свойства крови,

предотвращают развитие новых атеросклеротических поражений в коронарных артериях.

АК по способности снижать АД не уступают другим классам гипотензивных препаратов — диуретикам,  $\beta$ -блокаторам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. В связи с этим в Рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов для лечения АГ, АК рекомендованы в качестве препаратов первой линии.

В отличие от дигидропиридинов последние две группы АК помимо гипотензивного и антиангинального эффекта обладают отрицательным инотропным (снижение сократительной способности миокарда) и отрицательным хронотропным (замедление ритма сердца) действием и потому во многом сходны с  $\beta$ -адреноблокаторами.

## 2. Классификация АК по длительности действия

— короткого действия (6–8 ч) — нифедипин, верапамил, дилтиазем;

— средней продолжительности действия (8–18 ч) — исрадипин, фелодипин;

— длительного действия (24 ч) — нитрендипин, ретардные формы верапамила, дилтиазема и фелодипина, нифедипин GITS;

— сверхдлительного действия (24–36 ч) — амлодипин.

## 3. Классификация АК по поколениям (Тоуо-Ока Т., Nayler W., 1996)

**АК I поколения** — к ним отнесены нифедипин, дилтиазем и верапамил.

**АК II поколения** отличаются от препаратов-прототипов улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой вазоселективностью. Их разделяют на две подгруппы.

Препараты с замедленным высвобождением действующего начала — нифедипин SR (медленно высвобождающийся), нифедипин GITS (желудочно-кишечная терапевтическая система), фелодипин ER, верапамил SR.

Новые соединения — активные и долгодействующие (фелодипин, исрадипин).

Препараты II поколения отличаются меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов благодаря более медленному наступлению максимального действия и более продолжительному эффекту. Кроме того, они в меньшей степени влияют на сократимость и проводимость сердца из-за большей вазоселективности. Однако биодоступность этих препаратов невелика и концентрация их в крови в конце «междозового» интервала резко падает, что может вести к быстрому прекращению терапевтического действия.

К **АК III поколения** относятся новые соединения (амлодипин, лацидипин).

Амлодипин и лацидипин обладают выраженным селективным сосудистым эффектом. Их действие начинается медленно, но продолжается до 24–36 ч. В числе фармакологических особенностей следует отметить незначительные различия в минимальной и максимальной концентрациях препарата в крови в течение суток, редкое возникновение и меньшая выраженность нежелательных побочных эффектов.

В исследовании ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) изучалось антигипертензивное действие амлодипина в зависимости от пола и возраста пациентов. При этом установлено, что он эффективно и безопасно снижает АД независимо от расы, пола или возраста пациентов (Kloner R. A., Sowers J. R., Di Bona G. F. [et al.], 1996).

Исследование FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) (Tatti P., Pahor M., Byington R. P. [et al.], 1998; Sowers J. R., 1998) продемонстрировало, что антагонисты кальция: не ухудшают липидный профиль плазмы; не изменяют толерантности к углеводам; не повышают содержания в крови мочевой кислоты; не нарушают половой функции; не ухудшают бронхиальной проходимости; не снижают физической работоспособности; не токсичны и обычно хорошо переносятся. В исследовании AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) установлено, что при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 40$  мл/мин амлодипин замедляет прогрессирование почечной недостаточности более эффективно, чем ИАПФ рамиприл (Agodoa L. Y., Appel L., Bakris G. L. [et al.], 2001; Wright J. T., Bakris G., Greene T. [et al.], 2002).

Высокая эффективность дигидропиридинового АК III поколения – амлодипина – изучена в целом ряде исследований (TOMHS, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, PREVENT, CAMELOT, ABCD, FACET и STOP-2).

При этом установлено, что эффективность и безопасность амлодипина у пациентов с АГ не уступает эффективности и безопасности  $\beta$ -блокаторов, диуретиков, ИАПФ и  $\alpha$ -адреноблокаторов. Это обеспечивает наилучшую результативность лечения. При сравнении амлодипина с ИАПФ, валсартаном гипотензивный эффект амлодипина был более выраженным, особенно в первые месяцы лечения. Особый интерес представляет то обстоятельство, что амлодипин замедляет прогрессирование атеросклероза, причем его эффективность даже превосходит таковую при применении правастатина. Амлодипин оказался одним из наиболее эффективных классов АГП в первичной профилактике инсульта, снижении частоты госпитали-



заций по поводу нестабильной стенокардии. Высокая эффективность АК по предупреждению инсульта, нестабильной стенокардии обусловлена не только влиянием на уровень АД, но и их способностью при длительном применении уменьшать толщину комплекса интима – медиа артерий (Остроумова О. Д., Степура О. Б., Средняков А. В., 2010).

Одной из проблем, связанных с применением антагонистов кальция, остается большая частота развития отеков по сравнению с другими группами лекарственных препаратов. Широко используемый амлодипин представлен рацемической смесью изомеров (R) и (S). Однако большей фармакологической активностью обладает S изомер амлодипина. В этой связи использование изолированного S-амлодипина (ЭсКорди Кор) вместо рацемической смеси дает большие преимущества. Использование препарата ЭсКорди Кор в дозе 2,5 мг демонстрирует клиническую эффективность, сопоставимую с эффективностью препарата амлодипин в дозе 5 мг. При этом антигипертензивный эффект наступает быстрее и является более выраженным. Таким образом, появляется возможность существенно снизить нагрузку на печень и многократно уменьшить риск развития периферических отеков (Недогода С. В., 2009; Житникова Л. М., 2010; Арсеньева К. Е., 2008).

С учетом изложенного в Международных рекомендациях, Рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и ВНОК (2008; 2010) по лечению АГ приводятся клинические ситуации, когда применение АК наиболее показано.

*Преимущественные показания к назначению АК при сочетании АГ с другими видами патологии:*

– **АК (дигидропиридиновые):** ИСАГ у пожилых, лечение больных ишемической болезнью сердца с АГ (в том числе профилактика приступов стенокардии напряжения, лечение вазоспастической стенокардии), ГЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, сопутствующие заболевания периферических артерий, беременность, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания почек, хроническая почечная недостаточность, СД с диабетической нефропатией;

– **АК (верапамил/дилтиазем):** профилактика приступов стенокардии напряжения при сочетании с наджелудочковой эстрасистолией и при склонности к тахикардии, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярные тахикардии.

*Противопоказания к назначению АК:*

– **недигидропиридиновые** – противопоказаны при систолической дисфункции левого желудочка, синдроме слабости синусового узла, при нарушении функции печени или почек; абсо-

лютно противопоказаны при атриовентрикулярной блокаде II—III степени;

— **дигидропиридиновые** — относительно противопоказаны при тахикардии, остром инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, хронической сердечной недостаточности, гемодинамически значимом аортальном стенозе, кардиогенном шоке, выраженной гипотонии (особенно на фоне гиповолемии), при нарушении функции печени или почек.

Недостатками АК I поколения являются: быстрое снижение АД и активация систем нейрогуморальной регуляции (активация симпатoadреналовой системы (САС)), увеличение показателей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сыворотке крови с последующим повышением тонууса симпатической нервной системы, АД и ЧСС. Короткодействующие лекарственные формы нифедипина не обеспечивают постоянной концентрации препарата в крови, возможны резкие ее перепады, с чем связана высокая частота побочных эффектов (головная боль, приливы, гиперемия кожных покровов лица и шеи, артериальная гипотония, запоры, тахикардия, отеки голеней и стоп, не связанные с сердечной недостаточностью). В связи с активацией симпатического тонууса повышается риск развития инсульта или инфаркта миокарда. В связи с быстрым снижением АД дигидропиридиновые производные короткого действия (нифедипин) допустимы исключительно при лечении гипертонического криза. Нифедипин назначают внутрь по 10—20 мг. Начало действия наступает через 30—60 мин, гемодинамический эффект продолжается от 4 до 6 ч. Разжевывание препарата ускоряет начало его действия. Эффект при сублингвальном применении наступает через 5—10 мин, достигая максимума через 15 мин. Антиангинальный эффект несколько уступает действию нитроглицерина. Считается, что увеличение дозы нифедипина свыше 60 мг в сутки увеличивает риск смерти от коронарной недостаточности. Длительное применение производных дигидропиридина в больших дозах способствует ухудшению течения ИБС (у 10—20%). Основная причина этого — укорочение диастолы и нарушение перфузии миокарда в результате рефлекторной тахикардии. Следует избегать назначения этих препаратов в первые дни инфаркта миокарда, в дальнейшем (через одну-две недели после возникновения острого инфаркта миокарда) урежающие ритм антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) могут оказаться полезными, особенно в тех случаях, когда противопоказан прием  $\beta$ -адреноблокаторов.

Независимо от деления на дигидропиридины и недигидропиридины лишь при назначении препаратов II поколения можно рассчитывать на благоприятное влияние на исходы болезни. Частота побочных реакций у АК II—III поколения в 2—3 раза меньше.

Среди недостатков «кардиоселективных» АК (группы верапамила и дилтиазема) — угнетение сократимости миокарда, брадикардический эффект, нарушения проводимости — атриовентрикулярная блокада и в редких случаях (при применении больших доз) — атриовентрикулярная диссоциация. Антагонисты кальция II поколения обладают тканевой специфичностью и лучше переносятся. При применении АК возможно развитие толерантности через 2–6 нед.

Если при длительном приеме АК наблюдаются тахикардия, покраснение лица, приливы, то таким больным антагонисты кальция не показаны вообще, либо необходимо тщательно подбирать препараты пролонгированного действия.

Верапамил (является производным хорошо известного препарата папаверина) оказывает расширяющее действие на артериолы и сильно замедляет проведение в АВ-узле, обладает более выраженным отрицательным инотропным действием, чем дилтиазем, что ограничивает его применение у больных со значительным снижением сократительной функции левого желудочка. Верапамил эффективен при лечении наджелудочковых тахикардий, но может вызвать брадикардию или АВ-блокаду высокой степени, и потому он противопоказан при синдроме слабости синусового узла, поражении АВ-узла и выраженной застойной сердечной недостаточности. Эффект верапамила начинается через 1 ч после приема с продолжительностью действия до 10 ч. При внутривенном введении действие препарата наступает через 1 мин с продолжительностью до 2 ч. Старикам вследствие изменения фармакокинетики (удлинения  $T_{1/2}$  в 2 раза и уменьшения клиренса препарата в 1,5 раза) дозы верапамила должны быть уменьшены в 1,5–2 раза.

Дилтиазем замедляет проведение в АВ-узле и умеренно снижает ЧСС. Период его полувыведения составляет от 2 до 7 ч. С учетом данного обстоятельства лечение начинают по 60 мг 3 раза в сутки до еды. Препарат не следует назначать больным со сниженной сократимостью левого желудочка, недавно перенесшим инфаркт миокарда. Дилтиазем увеличивает концентрацию дигоксина в плазме крови.

Все антагонисты кальция, кроме амлодипина и фелодипина, противопоказаны при сердечной недостаточности вследствие заметного негативного инотропного действия.

#### *Взаимодействие антагонистов кальция с другими ЛС*

Нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, трициклические антидепрессанты, фентанил, алкоголь усиливают гипотензивный эффект. При одновременном применении НПВП, сульфаниламидов, лидокаина, диазепама, непрямых антикоагулянтов возможно изменение связывания с белками плазмы, значитель-

ное увеличение свободной фракции АК и, соответственно, увеличение риска побочных эффектов и передозировки. Верапамил усиливает токсическое действие карбамазепина на ЦНС. Опасно сочетать препараты группы верапамила и дилтиазема с хинидином, прокаинамидом и сердечными гликозидами, так как возможно чрезмерное снижение ЧСС. Сок грейпфрута (большое количество) увеличивает биодоступность.

#### 4. Побочное действие АК (Метелица В. И., 2005)

**Сердечно-сосудистая система:** аритмии (желудочковая тахикардия и мерцание предсердий), артериальная гипотония, головокружения, учащение приступов стенокардии напряжения, брадикардия, синоатриальная блокада, нарушения атриовентрикулярной проводимости, асистолия (верапамил, дилтиазем), сердечная недостаточность.

**Желудочно-кишечный тракт:** запоры, диспепсия, гингивит, дисфагия, метеоризм, тошнота, рвота, нарушения функции печени, сухость во рту.

**Костно-мышечная система:** артралгии, миалгии, боли в спине, мышечные судороги.

**Психические расстройства:** сексуальная дисфункция, бессонница, нервозность, депрессия, сновидения, тревожность, головная боль, спутанность сознания, головокружение, усталость, слабость, недомогание, озноб, тремор, астения.

**Дыхательная система:** одышка, носовые кровотечения.

**Кожные расстройства:** зуд, сыпь, покраснение, потливость, пастозность в области лодыжек и голеней.

**Зрение, слух:** конъюнктивит, диплопия, боли в глазах, шум в ушах.

*Аллергические реакции*

**Мочевая система:** болезненное и нарушенное мочеиспускание, никтурия, полиурия.

1. Гинекомастия.
2. Гиперплазия слизистой десен.

Побочные эффекты, такие как головная боль, приливы, отеки, головокружение и сердцебиение, являются преходящими и не требуют отмены препарата, так как они связаны с расширением периферических сосудов.

*Ориентировочные дозы АК при лечении АГ (средняя суточная доза/кратность приема):*

– **производные дигидропиридина:** нитрендипин (байпресс, унипресс) 10–40 мг/1 раз/сут, исрадипин (ломир) 2,5–10 мг/1 раз/сут (до 20 мг/сут), фелодипин (фелодип, плендил) 5–10, (до 20 мг/1 раз/сут), амлодипин (норваск, амловас, стамло, нормоди-

пин, ЭсКорди Кор) 2,5–10 мг/1 раз/сут, ЭсКорди Кор – 2,5–5 мг/1 раз/сут, лерканидипин (леркамен) 10–20 мг/1 раз/сут; лацидипин (лаципил) 2–4 мг/1 раз/сут;

– **производные фенилалкиламина:** верапамил (верапамил, изоптин, финоптин, лекоптин) 120–480 мг /2–3 раза/сут;

– **производные бензотиазепина:** дилтиазем (дилтиазем SR, алтиазем PP) 180–360 мг/1–2 раза/сут.

#### *2.4.6. Прямой ингибитор ренина (ПИР)*

В течение второй половины XX в. РААС стала объектом фармакологических воздействий, блокирующих ее на разных уровнях. Выше рассмотрены две группы препаратов, контролирующих данную систему, – ИАПФ и БРА. В настоящее время они являются важным компонентом стратегии длительного ведения больных АГ высокого и очень высокого риска (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

По закону отрицательной обратной связи при применении препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ и БРА), происходит как увеличение концентрации проренина, так и увеличение плазменной активности ренина. В начале 1990-х гг. было показано, что по мере увеличения их дозы достоверно нарастают плазменная активность ренина и плазменная концентрация ангиотензина I (Mooser V., Nussberger J., Juillerat L. [et al.], 1990). После прекращения длительного приема ИАПФ постепенно снижаются как плазменная активность ренина, так и сывороточная концентрация ангиотензина I (Stephan D., Grima M., Welsch M. [et al.], 1996). При сочетанном использовании ИАПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II установлен максимальный рост плазменной активности ренина (Azizi M., Chatellier G., Guyene T. T. [et al.], 1995). В исследовании ONTARGET установлено, что данная комбинация неспособна обеспечить дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (Yusuf S., Teo K. K., Pogue J. [et al.], 2008). Наряду с ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II провоцировать подъем плазменной активности ренина могут также тиазидные и петлевые диуретики (Bleich M., Greger R., 1997). Именно этим можно объяснить нередко отмечаемое снижение эффективности ИАПФ при ГБ и других ассоциированных клинических состояниях.

Несмотря на стабильное подавление активности АПФ, концентрация АТ II повышается за счет активации обходных путей синтеза. При применении БРА концентрация АТ II повышается также по механизму обратной связи вследствие повышенной выработки ренина почками. Повышение концентрации АТ II стимулирует синтез альдостерона надпочечниками (эффект ускользания альдостерона).

Альдостерон же способен самостоятельно оказывать неблагоприятные эффекты на органы-мишени (почки, сердце, сосуды), вызывать фиброз, гипертрофию и возникновение эндотелиальной дисфункции.

В последние годы появился единственный препарат нового класса, селективный ПИР — алискирен (расилез), снижающий повышенное АД даже в режиме монотерапии (Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C., Brunner H. R., 2002; Чазова И. Е., Фомин В. В., Розуваева М. А., 2009). Если ИАПФ блокируют АПФ, БРА блокируют рецепторы к АТ II, то ПИР блокирует активный центр молекулы ренина, препятствуя превращению ангиотензиногена в АТ I. Алискирен, уменьшая активность ренина плазмы и предотвращая образование АТ I, блокирует запуск порочного каскада обратной связи, предотвращая рост концентрации АТ II, а следовательно, и альдостерона. Молекула алискирена является устойчивой, имеет непептидную структуру и высокое сродство к ренину человека. Алискирен очень хорошо переносится в любых дозах. Снижение систолического и диастолического АД при приеме алискирена имеет дозозависимый характер и сохраняется в течение 2 нед. после его отмены (OhV-H, Mitchell J., Herron J. R. [et al.], 2007). Большая безопасность алискирена по сравнению с другими блокаторами РААС у больных со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации может быть объяснена тем, что его экскреция осуществляется преимущественно не с мочой, а с желчью (Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C., Brunner H. R., 2002). Он почти в равной степени с эналаприлом уменьшает плазменную концентрацию ангиотензина II, но в отличие от алискирена прием эналаприла приводит к более чем 15-кратному росту активности ренина в плазме крови (Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C., Brunner H. R., 2002). Способность алискирена влиять на баланс активности компонентов РААС была также продемонстрирована при его сопоставлении с блокатором рецепторов ангиотензина II (Azizi M., Menard J., Bissery A. [et al.], 2004).

Прием алискирена в дозе 150 или 300 мг/сут обуславливает снижение систолического АД на 12,5 и 15,2 мм рт. ст. (в группе, принимавшей плацебо, снижение составляет 5,9 мм рт. ст.). Диастолическое АД снижается на 10,1 и 11,8 мм рт. ст. соответственно (в группе, принимавшей плацебо, — на 6,2 мм рт. ст.). Различий в антигипертензивном эффекте алискирена у мужчин и женщин, а также у лиц старше и моложе 65 лет не выявлено (Dahlof B., Anderson D. R., Arora V. [et al.], 2007).

Алискирен демонстрирует большую эффективность в снижении систолического и диастолического АД у пациентов с АГ в монотерапии по сравнению с ИАПФ рамиприлом, в том числе у пациентов

с ожирением (Uresin Y. [et al.], 2008). В исследовании ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy, 2008) алискирен вызывал уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АГ, сопоставимое с лозартаном (Solomon S. D., Appelbaum E., Manning W. J. [et al.], 2009). В исследовании ALOFT (The Aliskiren Observation Of Heart Failure Treatment Study) показано, что добавление препарата к стандартной терапии у пациентов с АГ и ХСН приводило к достоверно большему снижению уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, являющегося маркером тяжести течения ХСН (Pitt B., McMurray J., Latini R. [et al.], 2007).

Алискирен и ИАПФ периндоприл обладают практически одинаковыми нефропротективными свойствами и в равной степени уменьшают альбуминурию и выраженность гломерулосклероза. Однако прямой ингибитор ренина в большей степени, чем ИАПФ, обуславливает замедление тубулоинтерстициального фиброза (Kelly D. J., Zhang Y., Moe G. [et al.], 2007). В международном исследовании AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes) алискирен показал способность обеспечивать дополнительную нефропротекцию при добавлении к терапии БРА (Parving H. H., Persson F., Lewis J. B. [et al.], 2008).

В 2009 г. опубликованы результаты многоцентрового контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали эффективность алискирена и гидрохлоротиазида в качестве препаратов инициальной антигипертензивной терапии. Уже к завершению периода монотерапии (12-я нед.) стало ясно, что алискирен приводит к более выраженному снижению АД, чем гидрохлоротиазид (Schmieder R. E., Philipp T., Guerediaga J. [et al.], 2009).

К числу преимуществ метаболизма алискирена следует отнести отсутствие потенциально опасного взаимодействия с варфарином (Dieterle W., Corynen S., Mann J., 2004), статинами (ловастатин), атенололом, целекоксибом и циметидином (Dieterle W., Corynen S., Vaidyanathan S., Mann J., 2005).

Основным побочным эффектом при превышении рекомендованных терапевтических доз является частая диарея (Weir M. R., Bush C., Anderson D. R. [et al.], 2007).

В информационном письме – обращении в регионы рабочей группы экспертов Российского медицинского общества артериальной гипертонии во главе с профессором И. Е. Чазовой указаны потенциально предпочтительные клинические ситуациями для назначения алискирена.

*Преимущественные показания к назначению алискирена при сочетании АГ с другими видами патологии:* абдоминальное ожирение (АО), СД 2, МС, АГ II–III степени в составе комбинированной терапии, ХСН, МАУ/протеинурия, резистентная АГ.

#### 2.4.7. Агонисты имидазолиновых рецепторов

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться  $\alpha$ -АБ и агонисты имидазолиновых рецепторов.

СНС играет важную роль в регуляции АД и сердечной деятельности. Центры, расположенные в стволе головного мозга, осуществляют кратковременный и долгосрочный контроль функционирования сердца, кровеносных сосудов и многих других органов. При этом преобладают рефлекторные механизмы регуляции, позволяющие поддерживать динамическое постоянство организма.

В настоящее время известно, что за регуляцию тонуса СНС в продолговатом мозге ответственны два вида рецепторов —  $\alpha_2$ -адренергические и имидазолиновые рецепторы. Их стимуляция приводит к снижению АД и урежению ЧСС.

Существующие центральные препараты, блокирующие повышенную симпатическую активность, можно разделить на три поколения (Александрян Л. А., Полосьянец О. Б., 2010).

Первое поколение представлено алкалоидом резерпином и метилдофой. Препарат адельфан — комбинация резерпина и триамтерена — до сих пор не исчез с аптечных полок. Для другого препарата — метилдофы осталось только одно показание: гипертония беременных, так как он не проникает через плацентарный барьер.

Второе поколение включает центральные агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов — клонидин, гуанфацин, последний из которых интересен только исторически. Данные препараты обладают выраженными побочными эффектами: седатация, сухость во рту, резкая гипотензия, гипотензивный эффект их непредсказуем и нестабилен, характерен синдром отмены. Спектр нежелательных явлений столь велик, что все это вывело их из клинической практики. Криминальная слава клонидина перевела его в разряд редко используемых средств. В международной практике клонидин применяется по очень ограниченному кругу показаний — при гипертоническом кризе, связанном с отменой симпатомиметиков, как адьювант в анальгетической терапии при онкологических заболеваниях, для диагностики феохромоцитомы.

Третье поколение симпатолитиков центрального действия представлено моксонидином и рилменидином. Эти два современных препарата, в отличие от первых поколений высокоселективны в отношении имидазолиновых рецепторов, что вызывает подавление симпатической активности и последующее снижение периферического сопротивления в артериолах практически без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики.



Различают имидазолиновые рецепторы (I-рецепторы) двух подтипов. Подтип I<sub>1</sub>-рецепторов локализуется в ЦНС (в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, отвечающих за тонический и рефлекторный контроль над СНС). Также I<sub>1</sub>-рецепторы обнаружены на мембранах тромбоцитов и на митохондриях. Подтип I<sub>2</sub>-рецепторов определяется на периферии (на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев и хромоаффинных клеток надпочечников, в окончаниях симпатических нервов, поджелудочной железе, жировой ткани, плаценте) (Ernsberger P., Damon T. H., Graff L. M. [et al.], 1993). Имеется еще один тип I-рецепторов, не относящийся ни к одному из упомянутых типов (не I<sub>1</sub>-, I<sub>2</sub>-рецепторы) и локализующийся в симпатических нервных окончаниях. Их активация приводит к снижению выработки норадреналина (Gothert M., Brass M., Bonisch H., Molderings G. J., 1999). I<sub>1</sub>-рецепторы преимущественно участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы, и именно с их стимуляцией связывают многие положительные качества данных препаратов, например, влияние на такие сопутствующие факторы риска, как инсулинрезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертрофия левого желудочка.

Стимуляция имидазолиновых рецепторов ведет к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ионообменных каналов (Ernsberger P., 1999). При этом активация центральных I<sub>1</sub>-рецепторов ведет к подавлению активности симпатических преганглионарных нейронов промежуточной зоны спинного мозга, угнетению активности симпатической нервной системы с уменьшением высвобождения катехоламинов из окончаний симпатических нейронов. В результате уменьшается частота сердечных сокращений, снижается АД. В этом плане I<sub>1</sub>-рецепторы аналогичны центральным α<sub>2</sub>-адренорецепторам продолговатого мозга, а потому рядом авторов они рассматриваются как аллостерическая модификация α<sub>2</sub>-рецепторов (Timmermans P., van Zwieten P. A., 1982). I<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-адренорецепторы участвуют в центральной регуляции тонуса вегетативной нервной системы. Препарат центрального действия первого поколения — клонидин — обладает средством к обоим типам рецепторов. Считается, что его гипотензивный эффект в большей степени связан со стимуляцией имидазолиновых рецепторов, побочные же эффекты опосредуются кортикальными α<sub>1</sub>-адренорецепторами (van Zwieten H., 1996). Активация периферических I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов в хромоаффинных клетках надпочечников приводит к уменьшению выделения адреналина из мозгового слоя, в почках — к уменьшению выделения ренина, снижению концентрации альдостерона и ангиотензина II, уменьшению реабсорбции натрия и воды, в окончаниях симпатических

нервов — к ингибированию высвобождения норадреналина в синаптическую щель.

Помимо перечисленных основных эффектов, стимуляция  $I_1$ - и  $I_2$ -имидазолиновых рецепторов способствует увеличению глюкозо-зависимого высвобождения инсулина и переносу глюкозы внутрь клеток. Следствием этого является снижение гипергликемии, улучшение энергетического обеспечения тканей за счет усиления аэробного окисления глюкозы и увеличения синтеза гликогена. Снижается инсулинрезистентность тканей и уровня гликемии, снижается образование лактата, повышается чувствительность к глюкозе тканей мозга, одновременно усиливается липолиз. В конечном счете у больных СД улучшается микроциркуляция: увеличивается скорость кровотока, уменьшается число интраваскулярных агрегатов.

В почках замедляется развитие гломерулосклероза, тубулярной атрофии, кортикального интерстициального фиброза и клеточной инфильтрации в корковом слое. Важным достоинством агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов является то, что они практически не влияют на бронхиальное сопротивление у больных с АГ и сопутствующей бронхиальной астмой.

У пациентов молодого возраста, страдающих АГ, агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов, нормализуя АД, увеличивают степень его ночного снижения и существенно снижают его суточную вариабельность. У пожилых больных при АГ I—II степени агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов, снижая АД, улучшают память и параметры мышления. Существенным достоинством является то обстоятельство, что гипотензивный эффект не ослабевает при длительном применении, а внезапная отмена не сопровождается развитием «рикошетной» гипертензии.

Селективность рилменидина и моксонидина в отношении  $I_1$ -рецепторов более чем в 100 раз превосходит средство к  $\alpha_2$ -адренорецепторам (Naggon D., 1992). Их прием сопровождается уменьшением прессорного действия СНС на периферические сосуды, снижением ОПСС и АД без существенного изменения сердечного выброса и ЧСС.

Установлено, что брадикардия на фоне применения клонидина в большей степени связана со стимуляцией  $\alpha$ -адренорецепторов (Chan C. K., Head G. A., 1996).

Стимуляция  $I_1$ -рецепторов вызывает изменение питьевого поведения, оказывает влияние на процессы фильтрации и реабсорбции в почках. Прием агонистов имидазолиновых рецепторов сопровождается уменьшением потребности в соли и воде, увеличением экскреции натрия и калия, суточного диуреза, гипотензивным эффектом (Menani J. Y., Sato M. A., Haikel L. [et al.], 1999; Cechetto D. F.,

Kline R. L., 1997). Увеличение диуреза при введении моксонидина способствует компенсаторному возрастанию концентрации предсердного натрийуретического пептида (Mukaddam-Daher S., Gutkowska J., 2000), однако данные этих исследований противоречивы (Trimarco V., Morisco C., Sarno D. [et al.], 1995).

Симпатолитическое действие моксонидина и рилменидина сопровождается значительным уменьшением концентрации циркулирующих катехоламинов, ренина, снижением общего периферического сосудистого сопротивления и системного АД (Szabo B., Bock C., Nordheim U. [et al.], 1999; Dickstein K., Manhenke C., Aarsland T. [et al.], 1999). В меньшей степени снижается концентрация альдостерона, а уровень ангиотензина I достоверно не изменяется (Mitrovic V., Patyna W., Hutting J., 1991).

Стимуляция моксонидином центральных  $I_1$ -рецепторов гипоталамической области способствует снижению уровня глюкозы в крови. Увеличение секреции инсулина при этом связывается с активацией имидазолиновых рецепторов, локализованных в поджелудочной железе (Harron D., 1992).

Стимуляция моксонидином имидазолиновых рецепторов в гладких мышцах дыхательных путей сопровождается снижением тонуса гладких мышц трахеи и бронхов (Naxhiu M. A., Dreshaj I. A., McFadden C. B. [et al.], 1999).

Применение моксонидина у крыс вызывает снижение уровня гипоталамического нейротензида  $\Upsilon$ , что может быть одним из механизмов снижения массы тела на фоне терапии этим препаратом (Bing C., King P., Pickavance L. [et al.], 1999).

Клонидин и моксонидин стимулируют секрецию гормона роста и других тропных гормонов гипофиза. Предполагается, что этот эффект опосредуется не только  $\alpha$ -адренорецепторами, но и имидазолиновыми рецепторами (Bamberger C. M., Monig H., Mill G. [et al.], 1995).

Таким образом, часть перечисленных эффектов может быть объяснена активацией центральных  $I_1$ -рецепторов, но некоторые из них все же опосредуются  $\alpha_2$ -адренорецепторами. Определенный вклад вносит и периферическое действие лекарств.

Основным путем элиминации препаратов является почечная экскреция. Моксонидин и рилменидин не взаимодействуют с АГП других групп, дигоксином, антикоагулянтами, анальгетиками и гипополипидемическими препаратами (Messerli F., 2000; Genissel P., Bromet N., 1989).

В сравнительном исследовании рилменидина и нифедипина SR у пациентов с АГ и ГЛЖ терапия обоими препаратами в равной мере способствовала уменьшению выраженности ГЛЖ, снижению ИММ левого желудочка (Sadowski Z., Szwed H., Kuch-Wocial A.

[et al.], 1998), уменьшению периферического сосудистого сопротивления, улучшению эластических свойств крупных артерий.

Несмотря на снижение агонистами имидазолиновых рецепторов величины периферического сосудистого сопротивления и уровня норадреналина у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (II–IV функциональный класс по NYHA), моксонидин, назначаемый в дополнение к стандартной терапии, не только не улучшает общий прогноз, но ассоциируется с возрастанием риска внезапной смерти и прогрессированием сердечной недостаточности. Кроме того, в группе моксонидина отмечается увеличение числа госпитализаций и повторных инфарктов миокарда (Coats A., 1999).

У пациентов с эссенциальной АГ и нефропатией моксонидин в дозе 0,4 мг/сут снижает уровень микроальбуминурии и демонстрирует нефропротективные свойства (Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J. [et al.], 2001; Krespi P. G., Makris T. K., Hatzizacharias A. N. [et al.], 1998). В то же время рилменидин при стрессе не оказывает достоверного влияния на снижение клубочковой фильтрации и увеличение реабсорбции натрия и воды (Fauvel J. P., Najem R., Ryon B. [et al.], 1999). У пациентов же с СД 2 и АГ рилменидин вызывает снижение микроальбуминурии, не изменяя клиренса креатинина (Bauduceau V., Mayaudon H., Dupuy O., 2000).

Гиперинсулинемия при МС способствует повышению активности СНС, увеличению сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления и АД. Агонисты же имидазолиновых рецепторов у пациентов с АГ, избыточной массой тела и с предшествующим нарушением толерантности к глюкозе, оказывая центральное симпатолитическое действие, достоверно улучшают чувствительность к инсулину (Haenni A., Lithell H., 1999).

При сравнении амлодипина и рилменидина при АГ установлено, что оба препарата оказывают сходное гипотензивное действие. Однако только рилменидин вызывает улучшение толерантности к глюкозе (De Luca N., Izzo R., Fontana D. [et al.], 2000). Также установлено, что при одинаковой гипотензивной эффективности каптоприла и рилменидина у пациентов с СД 2 и АГ оба препарата не оказали существенного влияния на уровень метаболизма глюкозы (Bauduceau V., Mayaudon H., Dupuy O., 2000; De Luca N., Izzo R., Fontana D. [et al.], 2000).

Несмотря на сходный механизм действия, установлено, что улучшение параметров углеводного обмена наблюдается при лечении моксонидином, и не отмечено при приеме рилменидина.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что через воздействие на имидазолиновые  $I_1$ -рецепторы в печени моксонидин тормозит синтез и секрецию триглицеридов печенью более чем на 75% от исходного (Velliquette R. A. [et al.], 2006). Потенциально моксо-

нидин может быть полезен пациентам с ожирением и гиперлипидемией. Однако при лечении агонистами имидазолиновых рецепторов пациентов с АГ достоверное снижение АД не сопровождается достоверным снижением уровней общих липидов, липопротеинов низкой плотности (Krespi P. G., Makris T. K., Hatzizacharias A. N. [et al.], 1998; Naenni A., Lithell H., 1999).

Побочные эффекты отмечаются редко, как правило, слабо выражены и имеют транзиторный характер. Наиболее частыми побочными эффектами агонистов имидазолиновых рецепторов являются сухость во рту, которая носит легкий и умеренный характер, астения, бессонница. Головная боль, головокружение, нарушение сна также носят, как правило, легкий характер и проходят в течение 2–3 нед. терапии, не требуя коррекции дозы или отмены препарата. Возможно появление сонливости или бессонницы, слабости при физических нагрузках, чувства страха, депрессии, судорог, сердцебиения, похолодания конечностей, ортостатической гипотензии, приливов, болей в эпигастрии, диареи, тошноты, запора, периферических отеков, расстройства половой функции, кожных высыпаний, зуда.

### *1. Показания для назначения агонистов имидазолиновых рецепторов*

В связи с хорошей переносимостью, удобным режимом дозирования и отсутствием негативного влияния на биохимические показатели крови агонисты имидазолиновых рецепторов в первую очередь показаны пациентам, у которых АГ I–II степени сочетается с сопутствующим сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе, метаболическим синдромом.

Оба агониста I<sub>1</sub>-рецепторов, накапливаясь в ядрах головного мозга, в течение 24 ч демонстрируют сходные фармакокинетические характеристики. Начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг однократно утром, которую можно через 2 нед. увеличить максимально до 0,6 мг/сут в два приема. Чем выше исходные цифры АД, тем больше антигипертензивный эффект. Препарат хорошо комбинируется с другими гипотензивными средствами (гидрохлоротиазидом, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и др.) с суммацией эффекта на АД, что позволяет достичь снижения АД при устойчивой гипертензии или снизить дозы препаратов в целях безопасности лечения. Моксонидин не вызывает привыкания, при длительном приеме почти не отмечено ускользания эффекта, а резкое прекращение приема не сопровождается развитием синдрома отмены и рикошетной гипертензии (Алексян Л. А., Полосьянец О. Б., 2010).

Однократный прием рилменидина (альбарела) в дозе 1 мг/сут обеспечивает гипотензивный эффект в течение 24 ч (Troconiz I. F, de Alwis D. P., Tillmann C. [et al.], 2000). Если АД снижается недостаточно после одного месяца лечения, дозу альбарела можно увеличить до 2 мг/сут в 2 приема.

## *2. Противопоказания для назначения агонистов имидазолиновых рецепторов*

- выраженная депрессия;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к препарату;
- синусовая брадикардия (менее 50 уд/мин);
- синдром слабости синусового узла;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 15 мл/мин).

### *2.4.8. $\alpha$ -Адреноблокаторы*

Выше упоминалось, что в качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться и  $\alpha$ -адреноблокаторы ( $\alpha$ -АБ), прежде всего  $\alpha_1$ -адреноблокаторы. Наиболее распространенными и изученными являются доксазозин (камирен®), теразозин (сетегис®), празозин.

Препараты данной группы являются селективными конкурентными блокаторами постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов. В результате снижения тонуса мышц артериол и венул снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению постнагрузки и преднагрузки на сердце. В конечном счете снижается АД, улучшается системная и внутрисердечная гемодинамика, снижается давление в малом круге кровообращения (Справочник ВИДАЛЬ, 2010).

Одновременно блокируются  $\alpha_1$ -адренорецепторы, расположенные в строме и капсуле предстательной железы и в шейке мочевого пузыря. Это способствует снижению сопротивления и давления в мочеиспускательном канале, уменьшению сопротивления внутреннего сфинктера. В конечном счете значительно улучшаются показатели уродинамики, уменьшаются проявления симптомов заболевания. При длительном введении препараты обычно не вызывают рефлекторной тахикардии, не влияют на сердечный выброс. Скорости почечного кровотока и клубочковой фильтрации не изменяются или изменяются мало (Справочник ВИДАЛЬ, 2010).

При длительном применении  $\alpha_1$ -адреноблокаторов наблюдается регрессия гипертрофии левого желудочка, подавляется агрегация тромбоцитов и повышается содержание в тканях активного

плазминогена. Также наблюдается снижение уровня концентрации в плазме крови триглицеридов, общего холестерина. На 4–13 % увеличивается соотношение ЛПВП/общий холестерин.

$\alpha_1$ -Адреноблокаторы показаны для лечения АГ мягкой или умеренной степени тяжести (в сочетании с другими АГП — тиазидными диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, ИАПФ), которая сочетается с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Доксазозин назначается в начальной дозе 1 мг/сут. Постепенно она может быть увеличена с интервалами в 1–2 нед. до 2 мг, 4 мг и 8 мг 1 раз в день. Средняя терапевтическая доза при поддерживающей терапии обычно составляет 2–4 мг/сут, максимальная суточная доза составляет 16 мг. Препарат начинает действовать через 1–2 нед. лечения, максимальный эффект наступает после 14 нед., эффект сохраняется в течение длительного времени.

Теразозин также назначается в начальной дозе 1 мг перед сном. Суточную дозу можно постепенно повышать с недельными интервалами до достижения поддерживающей дозы, которая составляет 5–10 мг один раз в день. Максимальная поддерживающая доза составляет 20 мг/сут.

Начальная доза празозина обычно составляет 500 мкг 2–3 раза/сут. Средняя терапевтическая доза составляет 4–6 мг/сут; максимальная доза — 20 мг/сут; кратность применения — 2–3 раза/сут.

Побочное действие чаще наблюдается в начале лечения, в виде ортостатической гипотензии, головокружения, обморока, головной боли, сонливости астении, утомляемости, недомогания, отеков, тошноты, ринита. Эффект первого приема препарата проявляется в максимальной степени на фоне предшествующей диуретической терапии и диете с ограничением натрия.

## **2.5. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии**

Ранее существовавшие подходы к терапии АГ предполагали проведение на начальном этапе монотерапии со ступенчатым увеличением дозы препарата. При неэффективности монотерапии рекомендовалась комбинация с другим АГП. Однако монотерапия высокими дозами АГП запускает контррегуляторные механизмы, которые вновь ведут к повышению АД и способствуют появлению других побочных эффектов. Кроме того, выше отмечалось, что достижение целевого АД при монотерапии возможно лишь у 50 % больных АГ 1-й степени без ССО. В связи с этим большинство кардиологов пришло к выводу, что наличие АГ 2-й и 3-й сте-

пени у пациентов с высоким и очень высоким ССР или превышение исходного АД на 20/10 мм рт. ст. является основанием для назначения комбинированной медикаментозной терапии (ESH/ESC, 2007; 2009; Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010). Основной целью данной терапии считается достижение целевого уровня АД при использовании более низких доз препаратов с уменьшением спектра их побочных эффектов, замедлением прогрессирования и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Комбинированную терапию целесообразно начинать с двух препаратов в низких дозах. При этом препараты должны обладать взаимодополняющими свойствами и синергично усиливать эффект каждого. Желательно также, чтобы они нейтрализовали контррегуляторные механизмы и по-возможности уменьшили количество нежелательных эффектов, которые вызывает каждый препарат в отдельности. С учетом изложенных требований комбинации двух АГП в последних рекомендациях делятся на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010). Данный подход совпадает с мнением американских и европейских экспертов по АГ (Gradman A. H., Basile J. N., Carter B. L. [et al.], 2010; Mancina G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. [et al.], 2009).

Перечисленные преимущества комбинированной терапии при-сущи только **рациональным комбинациям** АГП (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010). К ним относятся:

- ИАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;
- ИАПФ + АК;
- БРА + АК;
- дигидропиридиновый АК +  $\beta$ -АБ;
- АК + диуретик;
- $\beta$ -АБ + диуретик.

Использование возможных комбинаций АГП в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. Сделать выбор в пользу такого сочетания допустимо только при полной уверенности в невозможности использования рациональных комбинаций. К числу **возможных комбинаций** (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010) относят сочетание:

- дигидропиридинового и недигидропиридинового АК;
- ИАПФ +  $\beta$ -АБ;
- БРА +  $\beta$ -АБ;
- ИАПФ + БРА;
- прямого ингибитора ренина или  $\alpha$ -адреноблокатора со всеми основными классами АГП (ИАПФ, БРА, АК,  $\beta$ -АБ, диуретиком).



Комбинация препаратов с одинаковым механизмом действия способствует компенсаторному усилению механизмов повышения АД и увеличению числа побочных эффектов (Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. [et al.], 1998; UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), 1998). В связи с этим они отнесены к категории **нерациональных комбинаций** (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010):

- $\beta$ -АБ + недигидропиридиновый АК;
- ИАПФ + калийсберегающий диуретик;
- $\beta$ -АБ + препарат центрального действия.

У 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании двух препаратов. В этом случае используется комбинация из трех и более лекарственных средств или изменяется сочетание препаратов.

К рекомендуемым **комбинациям трех АГП** относятся (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2010):

- ИАПФ + дигидропиридиновый АК +  $\beta$ -АБ;
- БРА + дигидропиридиновый АК +  $\beta$ -АБ;
- ИАПФ + АК + диуретик;
- БРА + АК + диуретик;
- ИАПФ + диуретик +  $\beta$ -АБ;
- БРА + диуретик +  $\beta$ -АБ;
- дигидропиридиновый АК + диуретик +  $\beta$ -АБ.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов. Эксперты РМОАГ рекомендуют практически врачам в большинстве случаев отдавать предпочтение фиксированным комбинациям АГП. В этом случае есть максимальная уверенность, что данная комбинация:

- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска ССО;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению;
- в фармакоэкономическом плане улучшается соотношение стоимость/эффективность (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

Эксперты считают, что назначение фиксированной комбинации двух АГП может быть первым шагом лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или следовать сразу за монотерапией.

Отказаться от назначения фиксированной комбинации АД-снижающих средств можно только при абсолютной невозможности ее использования в случае наличия противопоказаний к одному из компонентов.

### 2.5.1. ИАПФ (БРА) и диуретики

Среди перечисленных рациональных комбинаций комбинация ингибитора АПФ (БРА) с диуретиком заслуживает особого внимания. Это обусловлено наличием преимуществ не только с теоретических позиций, но и высокой антигипертензивной эффективностью, доказанной практически. В рекомендациях Американского общества АГ (ASH) по комбинированной терапии АГ приоритет отдается комбинации препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (блокаторы ангиотензиновых рецепторов или ингибиторы АПФ), с диуретиками или с антагонистами кальция (Gradman A. H., Basile J. N., Carter V. L. [et al.], 2010). Снижение ОЦК вследствие салуретического действия диуретиков приводит к стимуляции РАС, чему противодействует ингибитор АПФ (БРА).

В мета-анализе, включающем 7 крупных многоцентровых исследований, сравнивались метаболические и «диабетогенные» эффекты разных групп АГП. «Старые» (тиазидные диуретики, БАБ) и «новые» (ИАПФ, БРА, АК) препараты сравнивались между собой. ИАПФ и БРА снижали риск возникновения новых случаев СД на 20%, АК – на 16% (Opie L. H., Schall R., 2004; Mancía G., Grassi G., Zanchetti A., 2006; Lindholm L. H., Persson M., Alaupovic P. [et al.], 2003; Elliott W. J., Meyer P. M., 2007; Abuissa H., Jones P. G., Marso S. P., O’Keefe J. H. Jr., 2005). С учетом изложенного ИАПФ и БРА с полным основанием можно расценивать как препараты выбора у пациентов с МС.

У больных с МС имеет место сочетание ожирения и сольчувствительной АГ. В связи с этим в качестве препаратов второй и третьей линии при комбинационной терапии целесообразно использование небольших доз тиазидных диуретиков. Антигипертензивная эффективность комбинаций ИАПФ или БРА с диуретиком тиазидного ряда доказана во многих крупных клинических исследованиях (Беленков Ю. Н. [и др.], 2005; Мартынюк Т. В., Колос И. П., Чазова И. Е., 2007; Chalmers J. [et al.], 2000; Mourad J. J. [et al.], 2004). Поддержание нормального уровня калия в крови предупреждает снижение толерантности к глюкозе, индуцированное тиазидами (Helderman J. H., Elahi D., Andersen D. K. [et al.], 1983). Добиться же уменьшения степени снижения сывороточного калия, ослабления формирования инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе можно за счет использования тиазидных диуретиков в малых дозах (Zillich A. J., Garg J., Basu S. [et al.], 2006; Bakris G., Molitch M., Hewkin A. [et al.], 2006).

Благоприятный эффект ИАПФ на липидный и пуриновый обмен, толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность нейтрали-

зуют негативные метаболические эффекты диуретической терапии. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ или БРА. Данная комбинация эффективна при низко-, нормо- и высокорениновой АГ.

Сочетание ИАПФ с индапамидом является еще более эффективным, поскольку последний, в отличие от тиазидных диуретиков, обладает самостоятельным прямым сосудорасширяющим действием и благоприятным метаболическим профилем. Он также тормозит увеличение объема кардиомиоцитов и перичеллюлярного фиброза. В исследовании PREMIER показано, что комбинация индапамида с ИАПФ позволяет достичь у больных СД не только большего снижения АД, но и существенно большего снижения уровня экскреции альбумина с мочой, чем при применении только ИАПФ (Mogensen C. E. [et al.], 2003). В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) (Beskest N., Peters R., Fletcher A. [et al.], 2008) назначали арифон ретард с возможностью добавления периндоприла. При этом установлено, что у пациентов с АГ старше 80 лет антигипертензивная терапия, основанная на арифоне ретард, позволяет достоверно снизить общую смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, сочетание ИАПФ (БРА) с тиазидными диуретиками может использоваться при наличии у больного с АГ сопутствующей хронической сердечной недостаточности, выраженной гипертрофии левого желудочка, диабетической и недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, метаболического синдрома, избыточной массы тела, сахарного диабета, ИСАГ, у пожилых больных (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

В настоящее время в международной практике используется достаточно большое количество фиксированных комбинированных препаратов, включающих ИАПФ (БРА) и диуретик.

#### *ИАПФ и диуретик*

**Аккузид** (квинаприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг; квинаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Амприлан НД** (рамиприл 5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Инхибейсплюс** (цилазаприл 5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Ирузид** (лизиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг; лизиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг; лизиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 25 мг);

**Капозид** (каптоприл 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг);

**Ко-ренитек** (эналаприла малеат 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Ко-диротон** (лизиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг; лизиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Листрил плюс** (лизиноприл 5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Нолипрел** (периндоприла третбутиламинная соль 2 мг + индапамид 625 мкг);

**Нолипрел форте** (периндоприла третбутиламинная соль 4 мг + индапамид 1,25 мг);

**Нолипрел А** (периндоприла аргинин 2,5 мг + индапамид 625 мкг);

**Нолипрел А форте** (периндоприла аргинин 5 мг + индапамид 1,25 мкг);

**Приленап** (эналаприла малеат 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Рениприл ГТ** (эналаприла малеат 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Тритаце плюс** (рамиприл + гидрохлортиазид: 2,5/12,5 мг; 2,5/12,5 мг; 5/12,5 мг; 5/25 мг; 10/12,5 мг; 10/25 мг);

**Фозикард Н** (фозиноприл натрия 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Хартил-Д** (рамиприл 2,5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Энап-Н** (эналаприла малеат 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг);

**Энап-НЛ** (эналаприла малеат 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Энап-НЛ 20** (эналаприла малеат 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Энзикс, энзикс дуо** (эналаприла малеат 10 мг + индапамид 2,5 мг);

**Энзикс дуо форте** (эналаприла малеат 20 мг + индапамид 2,5 мг).

#### *БРА и диуретик*

**Атаканд плюс** (кандесартана цилексетил 16 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Валз Н** (валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Гизаар** (лозартан калия + гидрохлортиазид 50/12,5 мг; 100/12,5 мг);

**Коапровель** (ирбесартан 150 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг; ирбесартан 300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Ко-диован** (валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг, или валсартан 160 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг, или валсартан 160 мг + гидрохлортиазид 25 мг);

**Лозап плюс** (лозартан калия 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Лориста Н** (лозартан калия 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Лориста НД** (лозартан калия 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг);

**Микардис плюс** (телмисартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);

**Теветен плюс** (эпросартан 600 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг).

### 2.5.2. ИАПФ (БРА) и антагонисты кальция (АК)

Как упоминалось ранее, в рекомендациях Американского общества АГ (ASH) комбинация ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов с антагонистами кальция считается равноценной по сравнению с комбинацией ингибиторов АПФ (БРА) с диуретиками (Gradman A. H., Basile J. N., Carter V. L. [et al.], 2010).

ИАПФ (БРА) и АК являются сильными вазодилататорами, взаимодополняющими эффект друг друга. Вазодилатирующее действие АК обусловлено блокадой входа ионов кальция в клетку, а действие ИАПФ реализуется за счет снижения активности РААС. При этом оба класса препаратов обладают натрийуретическим эффектом. Причем ИАПФ более эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, а АК — у пациентов с низким уровнем ренина. Данное обстоятельство определяет высокую эффективность терапии этой комбинации независимо от уровня ренина в крови. На фоне монотерапии дигидропиридиновыми АК возможна активация РААС и симпатической нервной системы. Следствием этого могут быть такие побочные эффекты, как отеки и тахикардия. Комбинированное использование АК с ИАПФ препятствует проявлению этих эффектов, так как ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатoadреналовой системы (САС).

В исследовании ASCOT — BPLA, где исследовалась комбинация АК амлодипина в дозе 5–10 мг с ИАПФ периндоприлом в дозе 4–8 мг, показано, что при одинаково эффективном контроле АД комбинированная терапия амлодипин + периндоприл имеет преимущества в отношении предупреждения как ССО, так и снижения риска смерти от всех причин (Dahlof B. [et al.], for the ASCOT, 2005). Благоприятные эффекты на риск развития ССО отмечены при комбинации фелодипин + ИАПФ в исследовании HOT (Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. [et al.], 1998), на нефропатию (снижение экскреции альбумина), риск развития сахарного диабета при комбинации верапамил + трандолаприл в исследовании INVEST (Pepine C. J. [et al.], 2003), BENEDICT (Ruggenti P. [et al.], 2004), NOS (Scholze J. [et al.], 2007).

Важным теоретическим и практическим выводом исследования ACCOMPLISH является демонстрация преимуществ использования при лечении АГ комбинации ИАПФ не с диуретиком, а с АК длительного действия амлодипином (Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. [et al.], 2008). В этом же исследовании продемонстрированы преимущества комбинации БРА (валсартан) + АК (амлодипин) по сравнению с комбинацией БРА (валсартан) + диуретик. В первой группе больных отмечено достоверно более выраженное снижение относительного риска ССО на 20% по сравнению со второй (Kjeld-

sen S. E. [et al.], 2008). В исследовании ALPINE установлено, что комбинация фелодипина с кандесартаном способствовала снижению риска развития метаболического синдрома. Подобного эффекта не отмечалось при комбинации атенолол + гипотиазид (Lindholm L. H. [et al.], 2003). Также установлено, что как ИАПФ, так и БРА и АК поддерживают физическую, психическую и сексуальную активность.

По результатам исследований PREVENT и CAMELOT (Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D. [et al.], 2000; Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P. [et al.], 2004), эксперты Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2007 г. внесли уточнение в рекомендации, согласно которому наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных с АГ является одним из показаний для первоочередного назначения антагонистов кальция. Амлодипин продемонстрировал достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза при АГ в таких сравнительных исследованиях, как ALLHAT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH (Julius S., Kjeldsen S. E., Weber M. [et al.], 2004; Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. [et al.], 2005; Jamerson K. A., Weber M. A., Bakris G. L. [et al.], 2008).

В ряде клинических исследований (Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. [et al.], 2005; Jamerson K. A., Weber M. A., Bakris G. L. [et al.], 2008; Bertrand M. E., Ferrari R., Remme W. J. [et al.], 2010; Elliott H. L., Meredith P. A., 2010) сравнивалось влияние двух режимов исходно комбинированной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ высокого риска (у 60% больных имеется сахарный диабет, у 46% — ИБС, у 13% — инсульт в анамнезе, средний возраст 68 лет, среднее значение индекса массы тела 31 кг/м<sup>2</sup>) — ингибитора АПФ беназеприла с амлодипином либо с тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом. При этом было показано, что при переводе больных на фиксированную комбинацию лекарственных препаратов существенно улучшился контроль АД. Через три года это исследование было прекращено досрочно, поскольку были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбинации антагониста кальция с ингибитором АПФ (Jamerson K. A., Weber M. A., Bakris G. L. [et al.], 2008). Одновременно установлено, что в группе, где антагонист кальция сочетался с ингибитором АПФ, риск развития сердечно-сосудистых осложнений был на 20% ниже, чем в группе, получавшей комбинацию ингибитора АПФ с диуретиком. Усиление гипотензивного эффекта при комбинации антагонистов кальция и ингибиторов АПФ сопровождается уменьшением частоты возникновения отеков голеней, возникающих при приеме дигидропиридиновых антагонистов кальция. Имеются данные о том, что включение амлодипина способствует ослаблению кашля, ассоциированного с приемом ингибиторов АПФ.

С учетом изложенного в Рекомендациях РМОАГ, ВНОК (2008; 2010) отмечается, что комбинация антагониста кальция с ингибитором АПФ наиболее востребована при лечении больных АГ, сочетающейся с атеросклерозом сонных и коронарных артерий, ИБС, гипертрофией левого желудочка, дислипидемией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, у пожилых больных, больных ИСАГ.

К числу наиболее известных фиксированных комбинаций ИАПФ (БРА) и АК в нашей стране относятся препараты экватор и эксфорж (Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., 2009; Недогода С. В. [и др.], 2009). Оба имеют хорошую доказательную базу. Однако помимо них есть еще ряд высокоэффективных комбинированных препаратов, относящихся к данной группе:

**гиприл А** (амлодипин 5 мг + лизиноприл 5 мг);

**гиприл А плюс** (амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг);

**лексксель** (эналаприл 5 мг + фелодипин ER 5 мг);

**лотрель** (амлодипин + беназеприл (лотензин) 2,5/10 мг; 5/10 мг; 5/20 мг; 5/40 мг; 10/20 мг; 10/40 мг);

**престанс** (периндоприла аргинин 5 мг + амлодипина 5 мг; периндоприла аргинин 5 мг + амлодипина 10 мг; периндоприла аргинин 10 мг + амлодипина 10 мг; периндоприла аргинин 10 мг + амлодипина 5 мг);

**тарка** (трандолаприл 2 мг + верапамила гидрохлорид 180 мг);

**текзем** (эналаприл 5 мг + дилтиазем ER 180 мг);

**триапин** (рамиприл 2,5 мг, или 5 мг + фелодипин ER 2,5 мг, или 5 мг);

**экватор** (амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг);

**эксфорж** (амлодипин 5 мг + валсартан 80 мг; амлодипин 5 мг + валсартан 160 мг; амлодипин 10 мг + валсартан 160 мг).

### 2.5.3. $\beta$ -Адреноблокатор (БАБ) и антагонисты кальция (дигидропиридиновые)

В комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и БАБ оба препарата хорошо дополняют гемодинамические эффекты друг друга. Как известно, БАБ эффективно снижают сердечный выброс, уменьшают сердечно-сосудистое сопротивление, могут предотвращать активацию симпатической нервной системы и тахикардию. Дигидропиридиновые АК являются периферическими вазодилататорами, при этом увеличивают активность симпатической нервной системы, сердечный выброс, способствуют усилению тахикардии, уменьшают выраженность брадикардии в ответ на применение БАБ. В силу метаболической нейтральности антагонистов кальция их совместное применение с БАБ не должно приводить

к развитию неблагоприятных метаболических эффектов последних в отношении липидного профиля больных. Побочные эффекты, обусловленные вазодилатацией АК, такие как отеки лодыжек, покраснение и тахикардия, встречаются значительно реже, чем в группе больных, получавших монотерапию нифедипином. Таким образом, антигипертензивный эффект при комбинации данных препаратов является взаимоусиливающим и хорошо переносимым. БАБ и АК дигидропиридинового ряда успешно предотвращают негативные эффекты друг друга (Остроумова О. Д., Жукова О. В., Головина О. В., Гусева Т. Ф., 2009). Не следует комбинировать БАБ и недигидропиридиновые АК (верапамил), так как при этом значительно увеличивается риск замедления атриовентрикулярной проводимости.

Данные литературы о влиянии  $\beta$ -блокаторов на обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) противоречивы. По данным мета-анализа R. Schimide [и др.] (1990), уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) под влиянием терапии  $\beta$ -блокаторами составило 5–6%. В то же время механизмы обратного развития ГМЛЖ на фоне лечения  $\beta$ -блокаторами остаются неясными, так как в экспериментальных условиях рост миоцитов предотвращается блокадой  $\alpha$ -, а не  $\beta$ -рецепторов. Уменьшение выраженности ГМЛЖ под влиянием терапии БАБ, по-видимому, не зависит и от их способности снижать гемодинамическую перегрузку миокарда давлением. В то же время по степени влияния на регресс ММЛЖ, по данным ряда мета-анализов, антагонисты кальция выходят на второе место после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

В настоящее время наиболее известной фиксированной комбинацией дигидропиридинового антагониста кальция II В поколения и БАБ является препарат логимакс, содержащий метопролола сукцинат 47,5 мг и фелодипина 5 мг. По данным О. Д. Остроумовой с соавторами (2009) установлено, что на фоне 24-недельной терапии логимакс продемонстрировал высокоэффективные антигипертензивные свойства (95% достижение целевого АД при рутинном измерении и 50% — по данным СМАД у больных АГ II–III степени). Одновременно он продемонстрировал и органопротективный эффект в отношении регресса ГМЛЖ. Однако, по данным СМАД, не отмечено достоверных отличий в снижении ИММ ЛЖ у пациентов, достигших и не достигших целевых значений АД. Данное обстоятельство авторы расценивают как свидетельство наличия у логимакса негемодинамических эффектов терапии. Также авторы делают выводы, что регресс ММЛЖ на фоне терапии логимаксом реализуется главным образом за счет антагониста кальция фелодипина, входящего в его состав.



С учетом накопленного опыта в рекомендациях РМОАГ, ВНОК (2008; 2010) комбинация БАБ и дигидропиридиновых АК считается наиболее показаной больным с АГ в сочетании с атеросклерозом коронарных и сонных артерий, ишемической болезнью сердца, при тахикардиях, ИСАГ, пожилым больным, при беременности (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

#### *2.5.4. Антагонисты кальция (АК) и диуретики*

В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями при ИСАГ, сочетании АГ с ИБС и у пожилых больных в числе рациональных комбинаций следует выделить как наиболее эффективную комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция и диуретика (ESH/ESC, 2007; 2009; Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010). Британское же общество гипертензии рекомендует использовать данную комбинацию для всех больных АГ старше 55 лет, причем предпочитает ИАПФ, БРА и БАБ (Williams B., Poulter N. R. [et al.], 2004).

На территории стран СНГ есть единственная фиксированная комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и диуретика. Этот препарат — азомекс Н, в нем левовращающий S-амлодипина бесилат в дозе 2,5 или 5 мг комбинируется со стандартной дозой гидрохлоротиазида — 12,5 мг.

Раздельные эффекты S-амлодипина и гидрохлоротиазида хорошо известны. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС и постнагрузку. Поскольку ЧСС при этом практически не изменяется, то снижается нагрузка на сердце, потребление энергии и потребность миокарда в кислороде. Гидрохлоротиазид действует на механизм реабсорбции электролитов в почечных канальцах, повышая выделение ионов калия, натрия и гидрокарбоната. Одновременно он повышает активность ренина плазмы крови, секрецию альдостерона и снижает концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Представляет интерес недавнее выполненное исследование, в результате которого показано, что азомекс Н у пожилых больных с АГ эффективно снижает АД. При ИСАГ снижение САД не сопровождается снижением ДАД. Препарат не вызывает чрезмерного снижения АД в ночные часы. Его прием сопровождается достоверным улучшением мозгового кровообращения за счет снижения повышенного тонуса мозговых артерий. Прием азомекса Н в течение 3 мес. способствует достоверному снижению индекса ММЛЖ за счет уменьшения толщины стенки ЛЖ и размера его полости, а также уменьшения размера левого предсердия. Перечисленные изменения сопровождаются улучшением диастолического наполнения

ЛЖ у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ (Свищенко Е. П., Матова Е. А., Гулкевич О. В., 2010).

С учетом результатов проведенных исследований препарат назначается внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если при применении препарата в указанной дозе АД не снижается, дозу можно повысить до 2 таблеток. Максимальная суточная доза – 2 таблетки азомекса Н 5/12,5 мг. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам или к другим сульфонидами, артериальной гипотензии (АД  $\leq$  90 мм рт. ст.), остром инфаркте миокарда, анурии, шоковом состоянии, кардиогенном шоке, нестабильной стенокардии, выраженном аортальном стенозе, тяжелой почечной (клиренс креатинина  $\leq$  30 мл/мин) или печеночной недостаточности, в период беременности и кормления грудью, детям в возрасте до 18 лет. Азомекс Н безопасен при сочетании с блокаторами  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для сублингвального применения, с НПВП и пероральными гипогликемизирующими препаратами. При длительном лечении необходим постоянный контроль уровня электролитов в сыворотке крови. Рекомендуется диета, богатая калием (фрукты, овощи), а в случае усиления потери калия или при одновременном применении препаратов дигиталиса или глюкокортикоидов может возникнуть необходимость в постоянном приеме калия. Из-за увеличения экскреции магния может наблюдаться гипомagneмия. В случае снижения функции почек необходим контроль клиренса креатинина. При длительном лечении пациентов с выраженным или латентным сахарным диабетом следует регулярно контролировать метаболизм углеводов; может потребоваться повышение дозы антидиабетических препаратов. Необходимо тщательное наблюдение пациентов, у которых имеется нарушение метаболизма мочевой кислоты.

### *2.5.5. БАБ и диуретики*

Одним из наиболее острых и дискуссионных вопросов комбинированной терапии АГ является целесообразность использования ранее считавшейся одной из основных комбинаций БАБ и ТД.

БАБ наиболее эффективно подавляют активность симпатико-адреналовой системы, тормозят повышение активности ренина плазмы, индуцированное приемом диуретика, и уменьшают натрийурез. Диуретики же, напротив, увеличивают натрийурез, повышая одновременно активность РААС. Таким образом, комбинация БАБ и диуретиков позволяет дополнительно усилить антигипертензивные возможности каждого из указанных препаратов. Главным негативным качеством обоих классов препаратов является их способ-

ность повышать уровень триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты, а также вызывать сексуальные дисфункции. При данном сочетании препаратов также возможно значительное уменьшение объема циркулирующей крови, что может вести к гипоперфузии отдельных органов у некоторых пациентов.

В исследовании ASCOT пациенты с АГ и другими сердечно-сосудистыми факторами риска были рандомизированы в две группы с начальной терапией либо АК амлодипином, либо БАБ атенололом. После титрации к АК добавляли ИАПФ, а к БАБ — ТД. Несмотря на то что периферическое АД в конце исследования в обеих группах было одинаковым, в группе с АК + ИАПФ число сердечно-сосудистых событий было достоверно меньше, особенно это касалось частоты инсультов. Таким образом, и в этом исследовании комбинация БАБ с ТД также продемонстрировала меньшую эффективность (Kloner R. A., Birnbaum Y., 2005). Комбинация БАБ + ТД уступает также по кардиопротективным, нефропротективным и метаболическим эффектам другим режимам комбинированной терапии (Dahlof B. [et al.], 2005; Dahlof B. [et al.], 2002; Lindholm L. H. [et al.], 2003; Pepine C. J. [et al.], 2003; Scholze J. [et al.], 2007). Однако в большинстве (75%) исследований больные получали атенолол и гидрохлортиазид или хлорталидон.

Уже отмечалось, что в 2006 г. Британское общество АГ в своих рекомендациях исключило БАБ из числа АГП первого ряда в случаях, когда отсутствуют показания к их назначениям (перенесенный ИМ, стенокардия или систолическая дисфункция). Тем не менее в Рекомендациях ЕОАГ и ЕОК за 2007 г. БАБ продолжают использоваться в числе основных АГП. Но при этом уточняется, что БАБ, особенно в комбинации с ТД, не следует использовать у пациентов с метаболическим синдромом и в ситуациях высокого риска СД. В результате комбинация БАБ с ТД в Рекомендациях ЕОАГ и ЕОК исключена из рациональных комбинаций.

В то же время в Рекомендациях ВНОК (2008; 2010) (третьего и четвертого пересмотра) БАБ не только остаются препаратами первого выбора в числе основных 5 классов АГП, но в том числе и комбинация БАБ + ТД включена в перечень рациональных.

Добиться максимального снижения нежелательных метаболических эффектов терапии можно, уменьшив дозу каждого из препаратов. К настоящему времени установлено, что при комбинации диуретиков с БАБ увеличение дозы гидрохлортиазида выше 6,25—12,5 мг не сопровождается значимым увеличением эффективности. Поэтому комбинированная терапия бисопрололом в суточной дозе 22,5 мг и гидрохлортиазидом 6,25 мг в течение 12 нед. позволяет контролировать ДАД на уровне 90 мм рт. ст. и менее в 59% случа-

ев. Переносимость такого сочетания препаратов была сопоставима с плацебо (Frishman W. N. [et al.], 1994).

В настоящее время имеется несколько фиксированных комбинаций БАБ + ТД: атенолол/хлорталидон (50/25 мг и 100/25 мг); метопролол тартрат/ГХТ (50/25 мг, 100/25 мг и 100/50 мг); надолол/бендрофлуметиазид (40/5 мг и 80/5 мг); пропранолол/ГХТ (40/25 мг и 80/25 мг) и бисопролол/ГХТ (2,5/6, 25 мг, 5/6, 25 мг и 10/6, 25 мг) (Beta-blockersreview, 2007). Современным же представлениям об эффективности и безопасности комбинации БАБ + ТД соответствует только комбинация бисопролола (2,5; 5 и 10 мг) с ГХТ (6,25 мг) (лодоз). В этой фиксированной комбинации низкая доза ГХТ позволяет избежать возможных нежелательных эффектов, связанных с угрозой возникновения нарушений углеводного обмена и гипокалиемии. Высокоselectивный БАБ бисопролол с продолжительностью действия 24 ч в разных дозировках позволяет применять его в ситуациях, когда необходимы и низко-, и полнодозовые комбинации. Частота побочных эффектов лодоза была сопоставима с таковой плацебо, а изменение уровня липидов и глюкозы по сравнению с исходными значениями не отличалось от препарата сравнения амлодипина. Очевидно, за счет сочетания БАБ и ТД лодоз был одинаково эффективен и у пожилых (старше 60 лет), и у более молодых (моложе 60 лет) пациентов (Burriss J. F., Mroczek W. J., 1997).

Таким образом, назначение фиксированных низкодозовых комбинаций БАБ + ТД позволяет достичь целевого уровня АД, снизить риск возникновения негативных метаболических эффектов, улучшить приверженность большого лечению. Комбинация БАБ + тиазидные диуретики наиболее показана при сочетании АГ с хронической сердечной недостаточностью, после перенесенного инфаркта миокарда, при тахикардиях и у пожилых (Рекомендации РМОАГ, ВНОК, 2008; 2010).

Завершая обзор наиболее рациональных комбинаций АГП, следует отметить, что при наличии у больного с АГ признаков поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний или особых клинических ситуаций Рекомендации РМОАГ, ВНОК (2008; 2010) предлагают использовать следующие наиболее изученные и эффективные комбинации препаратов.

*1. При поражении органов-мишеней*

**ГЛЖ** – БРА/ИАПФ с ТД или дигидропиридиновым АК;

**Бессимптомный атеросклероз** – БРА/ИАПФ с дигидропиридиновым АК;

**МАУ, поражение почек** – БРА /ИАПФ с ТД.

*2. При наличии ассоциированных клинических состояний*

**Предшествующее ОНМК** – любые рациональные комбинации АГП;

**предшествующий ИМ** —  $\beta$ -АБ/АК с БРА/ИАПФ,  $\beta$ -АБ с дигидропиридиновым АК;

**ИБС** —  $\beta$ -АБ или дигидропиридиновый АК с БРА или ИАПФ;

**ХСН** — БРА/ИАПФ с  $\beta$ -АБ и ТД;

**почечная недостаточность/протеинурия** — БРА/ИАПФ с петлевым диуретиком;

**заболевания периферических артерий** — дигидропиридиновый АК с БРА/ИАПФ.

### 3. При особых клинических ситуациях

**Пожилые** — БРА/ИАПФ с дигидропиридиновым АК/ТД;

**ИСАГ** — дигидропиридиновый АК с ТД, дигидропиридиновый АК или ТД с БРА/ИАПФ;

**МС, СД** — БРА/ИАПФ с дигидропиридиновым АК/ТД;

**беременность** — метилдопа с дигидропиридиновым АК/ $\beta$ -АБ.

## 2.6. Сопутствующая терапия для коррекции имеющихсЯ ФР

Ранее отмечалась ведущая роль дислипидемии и атеросклероза в генезе ГБ. В связи с этим следует подчеркнуть, что в последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению атеросклероза (2011) пациентам группы очень высокого СС риска рекомендуется добиваться снижения целевого уровня ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл) и/или снижения исходного уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  при невозможности достижения целевого значения. В группе высокого СС риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет  $< 2,5$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл). У пациентов из группы умеренного СС риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет  $< 3,0$  ммоль/л ( $< 115$  мг/дл).

Кроме того, при наличии перенесенного ИМ, МИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА), если нет угрозы кровотечения, рекомендуется применение аспирина в низких дозах (75–150 мг в сутки) (BMJ, 2002). Также низкие дозы аспирина показаны пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ. При этом польза от снижения риска ССО на фоне использования аспирина превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагических осложнений лечение аспирином может быть начато только после достижения величины АД  $< 140/90$  мм рт. ст.

Достижение эффективного гликемического контроля при сочетании АГ и СД возможно при соблюдении диеты и/или медикаментозной терапии. Следует стремиться поддерживать уровень глюкозы в плазме крови натощак менее 6 ммоль/л (108 мг/дл) и гликиро-

ванного гемоглобина менее 6,5% (Ryden L., Standl E., Bartnik M. [et al.], 2007).

Приняв за основу версию, согласно которой атеросклероз является главной причиной возникновения ГБ, мы не можем не остановиться более подробно на вопросе медикаментозной гиполипидемической терапии. Следует отметить, что в настоящее время на эту тему делаются довольно категоричные высказывания. Например, профессор Г. П. Арутюнов (2010) считает, что на сегодняшний день не стоит вопрос, назначать или не назначать статины. Этот вопрос давно решен в пользу назначения. Главный вывод, который мы все должны взять на вооружение, — альтернативы статинам не существует и не существует плохих статинов. Принципиально важным является утверждение, что данная терапия должна быть пожизненной, потому что только такой режим реально позволяет снижать риски смерти.

Высказываются мнения, что лечение больных атеросклерозом целесообразно начинать на более ранних этапах (Подзолков В. И., Булатов В. А., Можарова Л. Г. [и др.], 2003). В настоящее время в качестве одного из ранних и самостоятельных объектов медикаментозной коррекции развития атеросклероза считается дисфункция эндотелия (Drexler H., Horning V., 1999). Поскольку гиперхолестеринемия рассматривается в качестве одной из наиболее частых причин, инициирующих нарушение функции эндотелия, считается, что гиполипидемические препараты, и прежде всего статины, должны составлять основу патогенетической терапии (Сорокин Е. В., Карпов Ю. А., 2001).

В многоцентровом открытом рандомизированном сравнительном проспективном исследовании «ЭЛАСТИКА» (Агеев Ф. Т. [и др.], 2009) изучались сосудистые эффекты у больных с АГ и умеренной гиперлипидемией при применении симвастатина (симвастол, «Гедеон Рихтер») и ингибитора АПФ лизиноприла. Данная комбинация является одной из наиболее часто встречающихся в повседневной клинической практике. В исследование были включены 130 мужчин и женщин в возрасте 40–80 лет с АГ 1–3-й степени и умеренной ГЛП (уровнем сывороточного холестерина < 6,5 ммоль/л). Повышенный уровень АД и умеренная ГЛП сочетались с СД 2-го типа, клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий или признаками поражения одного из органов-мишеней. В исследование не включались больные с доказанной ИБС, а также с гипертриглицеридемией, вторичной гиперлипидемией. Больным 1-й группы назначался лизиноприл в возрастающих дозах от 5 до 40 мг/сут; во 2-й группе сразу назначалась комбинация лизиноприла также в возрастающих дозах от 5 до 40 мг/сут с симвастатином в постоянной дозе 20 мг/сут. К концу исследования, через 6 мес.,

в обеих группах было достигнуто сопоставимое и достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД. Однако полученные данные показали, что у больных АГ с высоким риском ССО комбинированное применение лизиноприла с симвастатином имеет преимущество по сравнению с терапией одним лишь ИАПФ. В группе комбинированной терапии по степени снижения уровня ОХС, ХС ЛПНП, процент больных, достигших уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, был достоверно больше, чем в группе монотерапии лизиноприлом. В группе комбинированного лечения также отмечалось достоверно более выраженное снижение индекса SCORE. Индекс окислительной устойчивости ХС ЛПНП в этой группе также достоверно возрастал в большей степени. Таким образом, делается вывод, что при аналогичном по силе гипотензивном воздействии на фоне комбинированной терапии наблюдается суммация ангиопротективных эффектов каждого из препаратов, что проявляется более выраженным, чем при монотерапии, восстановлением функциональных свойств эндотелия сосудов и снижением жесткости сосудистой стенки (Агеев Ф. Т. [и др.], 2009).

В исследовании SAFE у больных с выраженной артериальной гипертонией и большим числом факторов риска изучали центральное АД. Пациенты получали 3 препарата: антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и статины. Использование данной комбинации привело к значительному снижению риска смерти у этих больных от ИБС или от ишемического инсульта (Арутюнов Г. П., 2010).

В исследовании ASCOT у больных с повышенным АД без проявления ИБС примерно у каждого четвертого, включенного в исследование, был СД 2-го типа. Пациенты получали аторвастатин в дозе 10 мг. Это привело к снижению на 23% риска любых сердечно-сосудистых событий (Арутюнов Г. П., 2010).

Наиболее впечатляющими представляются результаты исследования REVERSAL. В нем сопоставляли эффекты правастатина и аторвастатина. При этом показано, что аторвастатин в дозе 80 мг вызывает снижение уровня ХС ЛПНП на 46% от исходного и фактически останавливает развитие коронарного атеросклероза (Арутюнов Г. П., 2010). Следовательно, у человечества появился инструмент, с помощью которого можно победить атеросклероз и связанные с ним ассоциированные клинические состояния. В связи с этим возникла идея использования статинов в рамках первичной профилактики атеросклероза, в первую очередь у лиц с СД 2.

На основании мета-анализа исследований JUPITER, СТТ сделан, как нам кажется, поспешный вывод о том, что явная польза от статинов в отношении ССЗ перевешивает любое потенциально вредное действие на обмен глюкозы и риск возникновения диабета, а потому статины показаны как для первичной, так и для вторичной

профилактики ССЗ пациентам из группы высокого риска независимо от пола. Можно согласиться с выводом о том, что вторичная профилактика ССЗ может рутинно включать проведение гиполипидемической терапии статинами независимо от пола, однако в целом мы вынуждены повторить свой вывод о том, что нужны многоцентровые исследования, в которых статины назначались бы больным в течение не 4–5, а 15, 20 лет и более. Если подобные исследования продемонстрируют достоверное снижение риска смерти, статины могут и должны быть включены в число основных средств лечения не только ассоциированных клинических состояний, СД 2-го типа, поражений органов-мишеней и ГБ, но также могут быть использованы и как средство первичной профилактики возникновения указанных состояний. В случае же неопределенно долгого их приема возможно выявление другой закономерности — вред от длительного приема статинов может значительно превысить пользу. В таком случае потребуются уточняющие исследования, которые позволят более детально систематизировать показания к использованию статинов.

Не следует забывать, что плеiotропным действием обладают ИАПФ, БРА, АК. И если вопрос о возможности неопределенно долгого приема статинов остается открытым, то, чередуя прием этих препаратов, мы на более ранних этапах можем какое-то время обходиться без статинов. С учетом данного обстоятельства заслуживает внимания использование **кадуэта** — препарата с фиксированной комбинацией в таблетке: амлодипин 5 мг + аторвастатин 10 мг; амлодипин 10 мг + аторвастатин 10 мг. Кадуэт применяется в случаях, когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало- или неэффективными. Препарат применяется в случаях, когда рекомендуется комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина. Возможно сочетание кадуэта с другими антигипертензивными и/или антиангинальными средствами.

*Основные показания* к назначению кадуэта — АГ в сочетании с тремя и более факторами риска развития сердечно-сосудистых событий (фатальная и нефатальная ИБС, необходимость в реваскуляризации, фатальный и нефатальный ИМ, инсульт и транзиторная ишемическая атака), с нормальным или умеренно повышенным уровнем ОХС без клинически выраженной ИБС.

*Противопоказания:*

- активное заболевание печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии;
- выраженная артериальная гипотензия;
- беременность;



- период лактации (грудное вскармливание);
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
  - детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
  - повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту кадуэта.

Кадуэт принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз/сут в любое время независимо от приема пищи. Начальную и поддерживающую дозы подбирают индивидуально с учетом эффективности и переносимости обоих компонентов в лечении АГ/стенокардии и дислипидемии. Кадуэт можно назначать пациентам, которые уже принимают один из компонентов препарата в монотерапии. Препарат используют в сочетании с немедикаментозными методами лечения. Начинать лечение следует с приема таблеток 5/10 мг (амлодипина/аторвастатина соответственно). У пациентов с АГ необходимо контролировать АД каждые 2–4 нед. и при необходимости возможен перевод на прием таблеток 10/10 мг (амлодипина/аторвастатина соответственно).

## 2.7. Гипертонические кризы

Материал, представленный выше, дает основание утверждать, что АГ, выявляемая как при ГБ, так и при симптоматических гипертензиях, реакция, прежде всего, приспособительная. В то же время у каждого человека имеются индивидуальные пределы повышения АД, за рамками которого возникает ряд жизнеугрожающих осложнений: инфаркты, инсульты, ОН и др. Возникновению же данных осложнений часто предшествует гипертонический криз (ГК).

*Гипертонический криз* — это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней.

Кризы могут осложнить течение как ГБ, так и симптоматических гипертензий. В большинстве случаев ГК развивается при систолическом АД > 180 мм рт. ст. и /или диастолическом АД > 120 мм рт. ст., однако возможно развитие данного неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД. По степени нуждаемости больного в оказании экстренной медицинской помощи в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ выделяют два типа ГК:

1. **Осложненные** (*emergencies* — жизнеугрожающие) — характеризуются наличием жизнеугрожающих осложнений, появлением

или усугублением поражений органов-мишеней и требуют снижения АД начиная с первых минут в течение нескольких минут или часов при помощи парентерально вводимых препаратов. ГК считается осложненным, когда он способствует возникновению:

- гипертонической энцефалопатии;
- мозгового инсульта;
- острого коронарного синдрома;
- острой левожелудочковой недостаточности;
- расслаивающей аневризмы аорты;
- ГК на фоне феохромоцитомы;
- ГК на фоне преэклампсии или эклампсии беременных;
- субарахноидального кровоизлияния или сочетается с травмой головного мозга;
- угрозы кровотечения у послеоперационных больных;
- ГК на фоне приема амфетаминов, кокаина и др.

2. **Неосложненные** (*urgencies* – нежизнеугрожающие) – данный тип кризов от осложненного отличается прежде всего не уровнем АД, а отсутствием признаков острого поражения органов-мишеней. Обязательная госпитализация при этом не требуется.

Следует отметить, что данное деление носит условный характер. По результатам исследований А. П. Голикова, М. М. Лукьянова и др., (2005), среди больных с неосложненными ГК на фоне ИБС целесообразно выделять группу с высоким краткосрочным риском развития осложнений криза (т. е. трансформация неосложненного ГК в осложненный). Высокий риск развития ССО криза определяется следующими обстоятельствами:

- наличие инфаркта миокарда, либо острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки в анамнезе (особенно в последние 2 мес.), либо стенокардии напряжения IV функционального класса;

- возникновение нестабильной стенокардии на фоне повторных кризов в течение последнего месяца;

- возникновение повторного ГК у больных, находившихся ранее на стационарном лечении по поводу осложненного ГК;

- наличие гемодинамически значимых изменений коронарных артерий без проведенных ранее операций коронарного шунтирования или транслюминальной баллонной коронароангиопластики, стентирования коронарных артерий;

- наличие резко выраженной АГ во время ГК (АД более 220/120 мм рт. ст.).

С учетом изложенного сформулированы следующие показания к госпитализации больных с ГК (Голиков А. П., Лукьянов М. М. [и др.], 2005).

Осложненные ГК по кардиальному и церебральному вариантам:  
— все больные с ГК, осложненными острой коронарной недостаточностью, острой левожелудочковой недостаточностью, выраженными нарушениями ритма и проводимости сердца, а также с ГК, осложненными острой гипертонической энцефалопатией, транзиторной ишемической атакой, острым нарушением мозгового кровообращения.

Неосложненные ГК:

- впервые выявленный ГК;
- ГК, не купирующийся на догоспитальном этапе;
- повторный ГК, в течение 48 ч с повторным обращением за медицинской помощью;
- ГК с высоким краткосрочным риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (т. е. трансформации в осложненный ГК).

Значимость рассмотренной классификации определяется тем, что она прежде всего ориентирована на прогноз возникновения осложнений в ближайшие сроки с момента развития криза и порядок оказания неотложной помощи. Больным с неосложненным ГК неотложная помощь может оказываться в амбулаторных условиях с использованием таблетированных препаратов. При осложненных же кризах больные госпитализируются в обязательном порядке, неотложная помощь начинает оказываться немедленно путем внутривенного введения гипотензивных препаратов. Недостатком этой классификации является то обстоятельство, что в ней не учитываются патогенетические особенности ГК. Удачно восполнить данный пробел позволяет клинико-патогенетическая классификация гипертонических кризов, разработанная Н. А. Ратнер (1958). По этой классификации выделяют два вида кризов (криз I и II типов).

Выше отмечалось, что уровень гидродинамического давления в различных сегментах сердечно-сосудистой системы определяется соотношением ударного объема, ОЦК, общего периферического сопротивления, сопротивления резистивных сосудов и эластического сопротивления стенок аорты и ее крупных ветвей, а также вязкости крови. При этом на более ранних этапах формирование гипертензии преимущественно обусловлено переходящим повышением активности САС. Длительное же течение заболевания сопровождается возрастанием роли РААС. Во втором случае стойкое повышение активности альдостерона ведет не только к дополнительному увеличению объема циркулирующей крови, но и к стойкой задержке натрия и воды в стенках сосудов. С учетом данных обстоятельств более понятны механизмы возникновения и особенности клинического течения указанных типов кризов.

**Криз I типа** (нейровегетативный, симпатoadреналовый, гиперкинетический) характерен для ранних стадий ГБ, развивается вне-

запно, бурно на фоне хорошего или удовлетворительного общего самочувствия, без предвестников. Очень быстро появляется церебральная симптоматика в виде психоэмоционального возбуждения, сильных головных болей, головокружения, тошноты, рвоты, мелькания мушек, появления сетки или черных точек перед глазами. Больные возбуждены, ощущают чувство жара, дрожь во всем теле. Кожа на ощупь влажная, на коже лица, передней поверхности груди и шеи появляются красные пятна. Кардиальные симптомы проявляются ощущением тяжести и ноющих болей за грудиной, усиленных сердцебиений, тахикардии. АД повышается преимущественно за счет систолического (эффект катехоламинов), диастолическое же повышается умеренно, увеличивается пульсовое давление. Продолжительность данного вида криза 1–3 ч, к моменту его завершения у больного выделяется большое количество светлой мочи низкого удельного веса, появляется слабость, развивается сонливое состояние. Криз чаще протекает по типу неосложненного.

**Криз II типа** (натрий-объемзависимый, норадреналовый, гипокINETический) ГБ гипертонической болезни, возникает на фоне неадекватного лечения, продолжительного нарушения рекомендованного образа жизни. Как правило, в его основе лежит нарушение водно-электролитного баланса. Повышение уровня АД происходит за счет резкого увеличения периферического сосудистого сопротивления. Криз развивается обычно в течение нескольких дней. Довольно часто можно отметить пастозность лица. У больных появляются медленно нарастающая тупая головная боль, головокружение, боли в сердце, снижение зрения, слуха, тошнота, иногда позывы на рвоту. Рвота не приносит облегчения. Больные при осмотре производят впечатление несколько заторможенных и безучастных к окружающей обстановке людей. При опросе отмечается повышенная раздражительность, стремление свести контакты к минимуму, уединиться. Пульс остается нормальным или отмечается склонность к брадикардии. Ударный объем может снижаться, АД повышается преимущественно за счет диастолического. Криз нередко протекает по типу осложненного, может завершаться гемодинамическими расстройствами, от преходящих нарушений зрения и мозгового кровообращения до развития острого инфаркта миокарда, инсульта и др. Продолжительность данного вида криза — до нескольких суток.

### *2.7.1. Неотложная помощь*

Существуют международные Европейские рекомендации врачам по лечению гипертонических кризов (Update on Hypertension Management, 2006). Но большинство препаратов, которые рекомен-

дованы для лечения всех видов гипертонических кризов, в нашей стране в силу разных причин не используются. Впрочем, общепринятых стандартов лечения гипертонических кризов в мире не существует. Российские же рекомендации по диагностике и лечению АГ предлагают использовать собственные алгоритмы.

*Лечение пациентов с осложненным ГК* проводится в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии кардиологического или терапевтического отделения. При наличии МИ целесообразна госпитализация в палату интенсивной терапии неврологического отделения или нейрореанимацию. АД следует снижать постепенно, во избежание ухудшения кровоснабжения головного мозга, сердца и почек, как правило, не более чем на 25% за первые 1–2 ч. Наиболее быстрое снижение АД необходимо при расслаивающей аневризме аорты (на 25% от исходного за 5–10 минут, оптимальное время достижения целевого уровня САД 100–110 мм рт. ст. составляет не более 20 мин), а также при выраженной острой левожелудочковой недостаточности (отек легких). Пациенты с МИ, ЦВБ требуют особого подхода, так как избыточное и/или быстрое снижение АД приводит к нарастанию ишемии головного мозга. В остром периоде МИ вопрос о необходимости снижения АД и его оптимальной величине решается совместно с неврологом индивидуально для каждого пациента. Для лечения осложненных ГК используются следующие парентеральные препараты.

### *1. Вазодилататоры*

**Эналаприлат** — относится к классу ИАПФ, предпочтителен при острой левожелудочковой недостаточности. Препарат вводится в/в, медленно, по 0,625 мг (0,5 мл) в течение 5 мин (в 20 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида) только в условиях стационара. Эффект отмечается через 5–15 мин, продолжается до 6 ч. Если через 1 ч после введения терапевтический эффект неудовлетворительный, то введение можно повторить. Повторные инъекции возможны каждые 6 ч. У больных, принимающих диуретики, начальную дозу эналаприлата следует уменьшить вдвое.

**Нитроглицерин** — предпочтителен при ОКС и острой левожелудочковой недостаточности. Раствор готовят непосредственно перед применением (10 мг нитроглицерина смешивают со 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Препарат вводится в/в капельно, со скоростью 5–100 мкг/мин до достижения необходимого АД. Эффект отмечается через 2–5 мин, продолжается до 3–5 мин.

Для быстрого купирования приступа стенокардии в повседневной жизни пациенту следует всегда иметь при себе Нитроспрей. Он в отличие от таблеток действует гораздо быстрее, не теряет своей эффективности в течение 3 лет срока годности, удобен в хранении,

так как выдерживает температуру до 30 °С. Полупрозрачный флакон Нитроспрея всегда позволяет видеть остаток препарата. Во флаконе 200 доз, что в 2,5 раза дешевле 5 упаковок по 40 таблеток.

**Нитропруссид натрия** — является препаратом выбора при гипертонической энцефалопатии, геморрагическом инсульте, расслаивающей аневризме аорты, кризе II типа. Он позволяет контролировать АД «на игле». Следует иметь в виду, что препарат может повышать внутричерепное давление. Раствор готовят непосредственно перед применением (30 мг нитропруссид натрия смешивают с 300 мл 5% раствора глюкозы). Вводят в/в капельно, повышая скорость введения (50–500 мкг/мин), до достижения необходимого АД. Его действие прекращается в пределах 3–5 мин после прекращения инфузии. При гипертонической энцефалопатии дополнительно в/в может назначаться сульфат магния (8–10 мл 25% раствора).

2. *β-адреноблокаторы (предпочтительны при расслаивающей аневризме аорты и ОКС)*

**Метопролол тартрат** — селективный β<sub>1</sub>-адреноблокатор. В остром периоде инфаркта миокарда под мониторингом АД, сердечного ритма и ЭКГ проводят 3 болюсных в/в инъекции по 5 мг (в течение двух минут) с интервалом в 5 мин (суммарная доза 15 мг).

**Эсмолол** — селективный β<sub>1</sub>-адреноблокатор, обладающий уникальными свойствами, — быстрым началом (через 1–2 мин) и малой продолжительностью действия (в течение 10–20 мин). При гипертоническом кризе назначается в/в в начальной дозе 35 мг за 1 мин, затем в/в капельно в дозе 3,5–20 мг/мин (поддерживающая доза). При отсутствии эффекта назначается повторно, до 4 раз, соблюдая последовательность инфузий и увеличивая каждую следующую поддерживающую дозу на 0,05 мг/кг. Максимальная поддерживающая доза для взрослых 0,2 мг/кг/мин.

3. *Антиадренергические средства*

**Фентоламин** — периферический вазодилататор, «тотальный» пре- и постсинаптический блокатор α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-адренорецепторов, вызывает быстрый артерио- и венодилатирующий эффект. Показан при ОКС, феохромоцитоме. При кризе с подозрением на феохромоцитому препарат вводится в/в в дозе 5–10 мг (в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида; скорость введения — 1,3 мг/мин или капельно по 10 мг/ч). Если при повторном (через 5 мин) введении фентоламина АД не снижается, то наличие феохромоцитомы очень сомнительно. Эффект отмечается через 1–2 мин, продолжается до 3–10 мин.

4. *Диуретики*

**Лазикс** — петлевой диуретик, предпочтителен при кризе II типа, острой левожелудочковой недостаточности, судорожной форме ГК

(острой гипертонической энцефалопатии). Для достижения быстрого эффекта лазикс вводят внутривенно медленно в дозе 20–80 мг. Эффект отмечается через 5 мин, продолжается до 2–3 ч. Следует иметь в виду, что при применении лазикса у больных с ГК через несколько часов после обильного диуреза и натрийуреза может вновь повыситься АД (синдром «рикошета») в связи с рефлекторной стимуляцией САС и РАС в ответ на значительную потерю  $\text{Na}^+$  и резкое снижение ОЦК.

#### 5. *Нейролептики*

**Дроперидол** — блокирует центральные дофаминовые и  $\alpha$ -адренорецепторы. С этим связаны его многочисленные эффекты: антипсихотический, каталептогенный, седативный, противошоковый, противорвотный, в том числе и гипотензивный (вследствие расширения периферических сосудов). Для купирования ГК, сочетающихся с ОКС, дроперидол вводят внутривенно струйно медленно в дозе 5–10 мг (обычно 2 мл 0,25% раствора). При в/в введении действие дроперидола развивается через 3–10 мин, максимальный эффект наблюдается через 30 мин.

#### 6. *Ганглиоблокаторы*

**Пентамин** — предпочтителен при расслаивающей аневризме аорты. Для быстрого достижения контролируемой артериальной гипотонии (до 100–110 мм рт. ст.) пентамин вводят внутривенно капельно по 1–2 мл 5% раствора в 200–300 мл 5% раствора глюкозы. Контроль АД проводится каждые 5 мин. Эффект отмечается через 5–15 мин, продолжается до 3–4 ч.

*Лечение пациентов с неосложненным ГК* должно быть построено у учетом того, что ярко выраженная клиническая симптоматика обычно не сопровождается острым нарушением функций органов-мишеней. В связи с этим неотложная помощь может оказываться и в амбулаторных условиях. При этом в зависимости от выраженности повышения АД и клинической симптоматики возможно как внутривенное, так и пероральное либо сублингвальное применение АГП. Лечение следует начинать немедленно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24–48 ч) от начала терапии. Как правило, используют препараты с относительно быстрым и коротким действием: нифедипин, каптоприл, клонидин, пропранолол, празозин. При впервые выявленном неосложненном ГК у больных с неясным генезом АГ, при некупирующемся ГК, частых повторных кризах показана госпитализация в кардиологическое или терапевтическое отделение стационара.

**Нифедипин** — селективный блокатор «медленных» кальциевых каналов 1-го поколения. Снижает АД, ОПСС за счет расширения периферических (главным образом, артериальных) сосудов. По некоторым данным, нифедипин короткого действия при приеме под язык может вызывать тяжелую артериальную гипотонию, обмороки, проходящую ишемию мозга, инсульт, ишемию и ИМ. Поэтому для более безопасного купирования ГК таблетку нифедипина (10 мг) после размельчения рекомендуется принять внутрь. При этом больные в течение 30–60 мин должны находиться в положении лежа. При необходимости через 20–30 мин повторяют прием препарата, иногда дозу увеличивают до 20–30 мг. При наличии стенозирующего атеросклероза коронарных или церебральных артерий, аортального стеноза, СН, из-за опасности чрезмерного и непредсказуемого снижения АД с последующим возможным усугублением ишемии сердца или мозга применение нифедипина противопоказано.

**Каптоприл** — ингибитор АПФ. Хорошо переносится почти при любых ГК. После перорального приема гипотензивное действие проявляется через 15–60 мин, достигает максимума через 60–90 мин и продолжается 6–12 ч. Каптоприл является одним из основных гипотензивных препаратов для купирования ГК в амбулаторной практике, назначается внутрь или под язык по 6,25–25 мг, при необходимости повторно. Противопоказан при двустороннем стенозе почечных артерий.

**Клонидин** — агонист имидазолиновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов гипоталамуса и сосудодвигательного центра продолговатого мозга. При ГК с выраженной нейровегетативной симптоматикой клонидин в дозе 0,15–0,3 мг внутрь или под язык может эффективно и безопасно купировать его. Начало действия препарата — через 30–40 мин, эффект сохраняется до 8–10 ч. Повторный прием возможен через 30–40 мин (в дозе 0,075 мг).

**Пропранолол** — неселективный блокатор  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, снижением активности РАС, чувствительности барорецепторов дуги аорты. Начало действия препарата при приеме внутрь — в течение 30 мин, продолжительность действия — до 12 ч. При неосложненном ГК назначают сублингвально или внутрь в дозе 20–40 мг.

**Празозин** — блокатор постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Понижает АД за счет блокирования сосудосуживающего влияния катехоламинов, уменьшения ОПСС, расширения периферических вен. Для купирования ГК в амбулаторной практике назначается сублингвально в дозе 1 мг, при необходимости повторный прием в той же дозе возможен через 20 мин.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая работу, посвященную вопросам патогенеза, диагностики и лечения атеросклероза и гипертонической болезни, мы хотим выделить ряд принципиальных, узловых моментов.

В основе атеросклероза лежит системное нарушение липидного обмена, обусловленное модификацией различными способами циркулирующих в крови липопротеинов, в первую очередь ЛПНП.

Формирование первичного полигенного атеросклероза происходит при участии многочисленных факторов риска. Однако в целом данный вид патологии должен рассматриваться как природно-видовое возрастное явление, так как, медленно начинаясь еще в грудном возрасте, атеросклероз начинает бурно прогрессировать лишь в зрелом возрасте, с началом системных инволютивных изменений в различных органах.

Эстрогены являются одним из наиболее эффективных естественных факторов защиты, определяющих большую продолжительность жизни женщин, чем у мужчин.

Немедикаментозная коррекция нарушений липидного обмена позволяет несколько замедлить скорость прогрессирования атеросклероза, однако большего эффекта удастся добиться лишь с помощью гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов.

В настоящее время статины являются сильнейшим, наиболее эффективным и универсальным средством коррекции нарушений липидного обмена. Однако следует констатировать, что глобальный вывод о возможности использования статинов в качестве пожизненного средства лечения, первичной и вторичной профилактики возникновения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, можно будет сделать лишь после изучения их переносимости в течение длительного (15, 20 и более лет) срока.

Гипертоническая болезнь относится к числу заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, в первую очередь аорты.

Повышение ригидности аорты при атеросклерозе ведет к системной гипоперфузии различных органов и систем. Восстановление адекватного кровоснабжения органов происходит за счет компенсаторной активации симпат-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и других систем. На ранних этапах, при преимущественном поражении аорты, артериальная гипертензия носит характер изолированной систолической гипертензии. При распространении же атеросклероза на ветви аорты гипертензия приобретает систоло-диастолический характер.

Для лечения гипертонической болезни в настоящее время используются различные группы препаратов. При этом монотерапия эффективна лишь при ГБ I стадии. В большинстве же случаев эффективна комбинированная терапия. Сочетание АГ с различными клиническими ситуациями определяет оптимальный вид комбинации препаратов.

Наиболее эффективно и безопасно использование фиксированных комбинаций препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

Абакумова Ю. В., Ардаматский Н. А. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор // Вестник новых медицинских технологий. — Тула, 2000. — Т. 7. — № 3. — С. 66–71.

Агеев Ф. Т., Плисюк А. Г., Кулев Б. Д. [и др.]. Эффективность и безопасность комбинированной терапии лизиноприлом и симвастатином — результаты исследования «ЭЛАСТИКА» // Российский кардиологический журнал. — М., 2009. — № 1 (75). — С. 42–48.

Адамов А. К., Павлова Ю. П. Антимикробное действие системы ксантино-ксидаза — ксантин на возбудителя холеры // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1990. — № 8. — С. 3.

Александян Л. А., Полосьяныч О. Б. Моксонидин в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний // РМЖ. — № 18. — Т. 18. — 2010. — С. 1098–1103.

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 468 с.

Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов // Кардиология. — М., 2008. — № 8. — С. 60–68.

Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и ИБС: некоторые аспекты патогенеза (обзор) // Атеросклероз и дислипидемии. — М., 2011. — № 1 (2). — С. 48–56.

Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. — 2-е изд., перераб. — М.: Триада-Х, 2009. — 248 с.

Арсеньева К. Е. S(-) амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии // РМЖ. — М., 2008. — № 16 (21). — С. 1466–1496.

Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтологии. — СПб., 2007. — № 2. — Т. 20. — С. 26–34.

Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). — М., 2002. — 86 с.

Биологические ритмы / под ред. Ю. Ашофф. — М.: Мир, 1984. — Т. 1. — 406 с.

Бойцов С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии // Consilium Medicum. — М., 2004. — Т. 6. — № 5. — С. 315–319.

Бубнова М. Г. Новые возможности в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска. Розувастатин и перспективы его применения в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — М., 2007. — № 6 (6). — С. 75–82.

Вихерт А. М. Атеросклероз // Руководство по кардиологии / под ред. Е. И. Чазова. — М.: Медицина, 1982. — Т. 1. — С. 417–443.

Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. — М., 1997. — 399 с.

Голиков А. П., Лукьянов М. М., Полумисков В. Ю. [и др.]. Новые возможности лечения и профилактики кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — М., 2005. — № 4 (3). — С. 10–16.

Голиков А. П., Лукьянов М. М., Руднев Д. В. [и др.]. Тактика лечения и профилактика кризов у больных гипертонической болезнью на фоне ишемической болезни сердца. Методические рекомендации. — М., 2005.

Голубев А. Г. Естественная история теломер // Успехи геронтологии. — СПб., 2001. — Т. 7. — С. 95—104.

Гусев В. А., Панзенко Л. Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия. — М., 1997. — Т. 14. — С. 14—29.

Дедов И. И., Калинингенко С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина, 2006. — 240 с.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 456 с.

Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (II пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. — М., 2004. — № 2. — 36 с.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК (III пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 3. — М., 2007. — № 6. — 26 с.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 3. — М., 2009. — № 6. — 88 с.

Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (III пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. — М., 2008. — № 7 (6). — 32 с.

Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (IV пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5—26.

Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (II пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 4. — 2008. — № 7 (6). — 40 с.

Еришова А. К. О применении статинов у больных с артериальной гипертонией // РМЖ. — 2010. — № 22. — Т. 18. — С. 1389—1393.

Карпов Ю. А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК (2010 г.): вопросы комбинированной терапии // РМЖ. — М., 2010. — № 22. — Т. 18. — С. 1290—1298.

Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.

Климов А. Н., Шляхто Е. В. [и др.]. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. — СПб.: Медицинская литература, 2006. — 248 с.

Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Consilium medicum. — 2010. — № 5. — Т. 12. — 148 с.

Коровина Н. А., Захарова И. Н., Обызгодная Е. Г. Применение антиоксидантов в педиатрической практике // Consilium medicum. — 2003. — № 9. — Т. 5. — С. 7—18.

Коротков Н. С. К вопросу о методах исследования кровяного давления // Известия Императорской Военно-медицинской академии. — СПб., 1905. — С. 365—367.

Кухарчук В. В., Тарарак Э. М. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. — М., 2010. — № 1. — С. 12—20.

- Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. — Л.: Медгиз, 1950. — 496 с.
- Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И. [и др.]. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбо-нильном стрессе // Биохимия. — М., 2007. — № 72 (10). — С. 1330—1341.
- Литовский И. А., Гордиенко А. В., Павлович И. М. [и др.]. Гипертоническая болезнь — миф или реальность? // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — СПб., 2011. — № 1. — С. 33—44.
- Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М. Взаимосвязь функционально-морфологических изменений в аорте и миокарде при ИБС и гипертонической болезни (ГБ) // Материалы Всероссийской научно-практической конференции: актуальные вопросы внутренней медицины кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и эндокринологии. 7—8 октября 2010. — СПб. — С. 148.
- Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М. Динамика суточных колебаний систолического и диастолического АД у лиц, страдающих гипертонической болезнью I и II стадии по сравнению со здоровыми и страдающими ИБС // Материалы Всероссийской научно-практической конференции: Актуальные вопросы внутренней медицины кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и эндокринологии. — 7—8 октября 2010. СПб. — С. 148—149.
- Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М. Морфологические изменения в аорте и миокарде при гипертонической болезни // Материалы Всероссийской научно-практической конференции: Актуальные вопросы внутренней медицины кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и эндокринологии. — 7—8 октября 2010. — СПб. — С. 149.
- Литовский И. А., Смирнов А. А., Сергеев С. М. Сравнительная оценка нарушений липидного обмена при ИБС и гипертонической болезни // Материалы Всероссийской Научно-практической конференции: Актуальные вопросы внутренней медицины кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и эндокринологии. — 7—8 октября 2010. — СПб. — С. 149—150.
- Место статинов в современной кардиологии. Интервью (Г. П. Арутюнов) // РМЖ. — М., 2010. — № 18. — Т. 18. — С. 1093—1098.
- Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — 3-е изд. — М.: МИА, 2005. — 1528 с.
- Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 448 с.
- Мухин Н. А., Фомин В. В. Активность ренина плазмы — фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена // Consilium Medicum. — М., 2009. — Т. 11. — № 10. — С. 54—61.
- Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. — М.: Медицина, 1965. — 615 с.
- Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. — М.: Медгиз, 1954. — 392 с.
- Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat. Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/ukorochenie-dliny-telomernykh-raionov-dnk-pri-immunodefitsitnykh-allergicheskikh-i-autoimmu-0>
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009) // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11. — № 1 (57). — 62 с.
- Недогода С. В. [и др.]. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений // Consilium Medicum. — М., 2009. — Т. 11. — № 5. — С. 37—42.

Недогода С. В. Пациент с артериальной гипертензией: в фокусе амлодипин // Consilium Medicum. — М., 2009. — Т. 11. — № 10. — С. 62–65.

Остроумова О. Д. Антагонисты рецепторов ангиотензина II: новое время — новые возможности для лечения пациентов высокого риска // Артериальная гипертензия // Consilium medicum. — 2010. — Т. 12. — № 1. — С. 34–38.

Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Фролова Л. И. Все ли сартаны одинаковы? // Рациональная фармакотерапия // Consilium medicum. Приложение. — М., 2010. — Т. 12. — № 10. — С. 72–75.

Остроумова О. Д., Жукова О. В., Головина О. В. [и др.]. Фиксированная комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и  $\beta$ -адреноблокатора: возможности в регрессе гипертрофии миокарда левого желудочка // Consilium Medicum. — М., 2009. — Т. 11. — № 1. — С. 41–43.

Остроумова О. Д., Степура О. Б., Средняков А. В. Комбинированная антигипертензивная терапия в первичной профилактике инсульта: каковы перспективы? // Consilium Medicum. — М., 2010. — Т. 12. — № 5. — С. 60–65.

Павлович Н. В., Павлович С. А., Галлиулин Ю. И. Биомагнитные ритмы. — Минск: Университетское, 1991. — 136 с.

Перова Н. В., Бубнова М. Г., Озерова И. Н. [и др.]. Как влияет ежедневное употребление малых доз алкоголя на систему транспорта холестерина // Российский кардиологический журнал. — М., 2000. — № 25 (5). — С. 23–28.

Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.

Проскуряков С. Я., Габай В. Л., Коноплянников А. Г. Некроз — активная, управляемая форма программируемой клеточной гибели: Обзор // Биохимия. — М., 2002. — Т. 67. — № 4. — С. 467–491.

Ратова Л. Г., Чазова И. Е. Эффективность и безопасность лечения  $\beta$ -адреноблокатором III поколения пациентов с артериальной гипертензией // Consilium medicum. — М., 2009. — Т. 11. — № 5. — С. 26–29.

Свищенко Е. П., Матова Е. А., Гулкевич О. В. Азомекс Н в лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Здоровье Украины. — Киев, 2010. — № 6 (235). — С. 54–55.

Севергина Л. О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома // Архив патологии. — М., 2005. — № 3. — С. 51–54.

Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФарм-Сервис, 2010. — 1728 с.

Стуров Н. В. Плейотропные эффекты ИАПФ // Трудный пациент. — М., 2006. — № 7. — С. 18–21.

Титов В. Н. Все дело в дефиците эссенциальных полиеновых кислот // Кардиологический вестник. — М., 2009. — Т. I (XVI). — № 3. — С. 60–61.

Хлопонин Д. П., Кротова Ю. Н., Иванов И. В. Особенности фармакологии современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (на примере мозексприла) // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов // Consilium medicum. Приложение. — М., 2007. — Т. 2. — № 3. — С. 62–68.

Цфасман А. З. Склеротическая артериальная гипертония. — М., 1981. — 88 с.

Чазова И. Е. Успехи и неудачи в лечении артериальной гипертензии // Consilium Medicum. Экстравыпуск. — М., 2006. — С. 3–6.

Чазова И. Е., Мыгга В. Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с метаболическим синдромом — эффективность и переносимость

арифона ретард в лечении артериальной гипертонии) // *Consilium medicum*. – М., 2006. – Т. 8. – № 11. – С. 11–15.

Чазова И. Е., Фомин В. В., Розуваева М. А. Прямой ингибитор ренина алискирен – инновационная стратегия антигипертензивной терапии // *Consilium medicum*. – М., 2009. – Т. 11. – № (1). – С. 9–14.

Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь. – М.: Мысль, 1976. – 367 с.

Шевченко О. П., Праскурнигий Е. А., Шевченко А. О. Артериальная гипертония и ожирение. – М.: Реафарм, 2006. – 144 с.

Шевченко О. П., Шевченко А. О. Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. – М.: Реафарм, 2003. – 112 с.

Шляхто Е. В., Лебедев С. В., Маслова Н. П. [и др.]. Влияние празозина на системную и регионарную гемодинамику при гипертонической болезни // *Советская медицина*. – М., 1987. – № 9. – С. 3–5.

Шулутко Б. И. Артериальная гипертензия. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 382 с.

Шумаев К. Б., Губкина С. А., Кумскова Е. М. [и др.]. Механизм образования супероксидного радикала при взаимодействии L-лизина с дикарбонильными соединениями // *Биохимия*. – М., 2009. – № 74 (4). – С. 568–574.

Шустов С. В., Яковлев В. А., Баранов В. Л. [и др.]. Артериальные гипертензии. – СПб.: Специальная Литература, 1997. – 320 с.

Ярилин А. А. Апоптоз и его роль в целостном организме // *Глаукома*. – М., 2003. – № 2. – С. 46–54.

*Abuissa H., Jones P. G., Marso S. P. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // J. Am Coll Cardiol. – 2005. – № 46. – P. 821–826.*

*Bacris G. Progression of diabetic nephropathy: a focus on arterial pressure level and methods of reduction // Diabetes Res. Pract. – 1998. – Vol. 39. – P. 35–49.*

*Bertrand M. E., Ferrari R., Remme W. J. [et al.]. Clinical synergy of perindopril and calcium – channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study // American Heart Journal. – 2010. – V. 159. – P. 795–802.*

*Blackburn E. H. Structure and function of telomeres // Nature. – 1991. – V. 350. – P. 569–573.*

*Blasco M. A. Telomerase beyond telomeres // Nature Rev. Cancer. – 2002. – V. 2. – P. 1–7.*

*Borge G., Nordestgaard M. [et al.]. Липопротеид(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса // Атеросклероз и дислипидемии. – М., 2011. – № 1. – С. 6–17.*

*Braverman E. Age Print for Anti-Ageing Medicine // J. Europ. Antiaging Med. – 2005. – № 1. – P. 7–8.*

*Brown M. S., Goldstein J. L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // Science. – 1986. – V. 232. – P. 34–47.*

*Brown N. J., Vaughn D. E. Prothrombotic effects of angiotensin // Adv. Intern. Med. – 2000. – V. 45. – P. 419–429.*

*Brugts J. J., Yetgin T., Hoeks S. [et al.]. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. – 2009. – 338:b2376 (review).*

*Burnier M., Brunner H. R. // Lancet. – 2000. – V. 355. – P. 637–645.*

Chen M., Schnermann J., Smart A. M. [et al.]. Cyclic AMP selectively increases renin mRNA stability in cultured juxtaglomerular granular cells // Journal of Biological Chemistry. – 1993. – V. 268 – P. 24138–24144.

Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommendations for the management of hypertension. – 2006.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials // Lancet. – 2010. – V. 376. – P. 1670–1681.

Cohn D. V., Elting J. Biosynthesis, processing, and secretion of parathormone and secretory protein-1 // Recent Prog. Horm. Res. – 1983. – V. 39. – P. 181.

Dahlof B., Sever P.S., Poulter N. R. [et al.]. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – V. 366. – P. 895–906.

Dahlof B., Anderson D. R., Arora V. [et al.]. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability independent of age or gender in patients with hypertension (abstr) // J. Clin Hypertens. – 2007. – 9 (Suppl. A). – A. 157.

EH-EC Guideline Committee. 2007 guideline for the management of arterial hypertension // J. Hypertenion. – 2007. – V. 25. – P. 1105–1187.

Elliot W. J., Meyer P. M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. – 2007. – V. 369. – P. 201–207.

Elliott H. L., Meredith P. A. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the `ACTION` database in patients with angina // J. Human. Hypertension. – 25 Feb. 2010.

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.

Estacio R., Jeffers B., Hiatt W. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension // New Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 645–652.

Fredrikson D. S., Levi R. I., Lees R. S. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders // N. Engl. J. Med. – 1967. – V. 276. – P. 34–44.

Gaziano J. M., Buring J. E., Breslow T. L. [et al.]. Moderate alcohol intake, increased levels of high density lipoprotein and subtractions and decreased risk of myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1993. – V. 329. – P. 1829–1834.

GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 447–455.

Gradman A. H., Basile J. N., Carter B. L. [et al.]. Combination therapy in hypertension // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – V. 4. – P. 42–50.

Guyton J. R., Brown B. G., Fazio S. [et al.]. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe / simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – V. 51. – P. 1564–1572.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. [et al.]. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet*. – 1998. – V. 351. – P. 1755–1762.

Hayflick L. How and why we age // *Exp. Gerontol.* – 1998. – V. 33. – P. 639–653.

Hayflick L., Moorhead P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* – 1961. – V. 253. – P. 585–621.

Hanne-Parikka P., Eriksson J. G., Lindstrom J. [et al.]. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study // *Diabetes Care*. – 2008. – V. 31. – P. 805–807.

Jamerson K. A., Weber M. A., Bakris G. L. [et al.]. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 359. – P. 2417–2428.

Kelly D. J., Zhang Y., Moe G. [et al.]. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats // *Diabetologia*. – 2007. – V. 50. – № 11. – P. 2398–2404.

Lindholm L. H., Persson M., Alaupovic P. [et al.]. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) // *J. Hypertens.* – 2003. – V. 21. – P. 1563–1574.

Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs // *J. Hypertens.* – 2006. – V. 24. – P. 3–10.

Matsumura T., Zerrudo Z., Hayflick L. Senescent human diploid cells in culture: survival, DNA synthesis and morphology // *J. Gerontol.* – 1979. – V. 34 (3). – P. 328–334.

Mills E. J., Rachlis B., Wu P. [et al.]. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 52. – P. 1769–1781.

Niedowicz D. M., Daleke D. L. The role of oxidative stress in diabetic complications // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2005. – V. 43 (2). – P. 289–330.

Opie L. H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes // *J. Hypertens.* – 2004. – V. 22. – P. 1453–1458.

Parving H. H., Persson F., Lewis J. B. [et al.]. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358. – № 23. – P. 2433–2446.

Pepine C. J. [et al.]. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2003. – V. 290. – № 21. – P. 2805–2816.

Pitt B., McMurray J., Latini R. [et al.]. Abstract 2491: Neurohumoral Effects Of A New Oral Direct Renin Inhibitor In Stable Heart Failure: The Aliskiren Observation Of Heart Failure Treatment Study (ALOFT) // *Circulation*. – 2007. – V. 116. – P. 549.

Potts J. T. Jr., Kronenberg H. M., Rosenblatt M. Parathyroid hormone: Chemistry, biosynthesis and mode of action // *Adv. Protein Chem.* – 1982. – V. 35. – P. 323.

Rosenblatt M. Pre-proparathyroid hormone, parathyroid hormone and parathyroid hormone // *Clin. Orthop. (Oct.)*, 1982. – P. 170–260.



*Ruggenti P.* [et al.]. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*, 2004. — P. 1941–1951.

*Scholze J.* [et al.]. Optimal treatment of obesity-related hypertension: The hypertension-obesity-sibutramine (HOS) study // *Circulation*. — 2007. — V. 115. — № 15. — P. 1991–1998.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program // *JAMA*. — 1991. — V. 265. — P. 3255–3264.

*Skott O.* Renin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2002. — V. 282. — P. 937–939.

*Solomon S. D., Appelbaum E., Manning W. J.* [et al.]. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, Either Alone or in Combination With Losartan, Compared to Losartan, on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy // The Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Presented at the American College of Cardiology. — 57th Annual Scientific Session. — March 31, 2008.

The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — V. 362. — P. 1563–1574.

UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) // *Brit. Med. J.* — 1998. — V. 317. — P. 703–713.

*Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S.* [et al.]. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-age women and men: The Framingham Heart Study // *JAMA*. — 2003. — V. 289. — P. 2363–2369.

*Warner H. R.* Aging and regulation of apoptosis // *Curr. Top. Cell. Regul.* — 1997. — V. 35. — P. 107–121.

*Whitehead T. P., Robinson D., Allaway S.* [et al.]. Effect of wine ingestion on the antioxidant capacity of serum // *CIE Chem. J.* — 1995. — V. 41. — P. 32–35.

*Willcox B. J., Curb J. D., Rodriguez B. L.* Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — V. 101 (10A). — P. 75D–86D.

*Williams B., Poulter N. R.* [et al.]. The BHS Guidelines Working Party Guidelines for Management of Hypertension: Report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society // 2004-BHS IV. *J. Hum. Hypertens.* — 2004. — V. 18. — P. 139–185.

*Wood P. D., Haskell W., Klein H.* [et al.]. The distribution of plasma lipoproteins in middle-aged male runners // *Metabolism*. — 1976. — V. 25. — P. 1249–1257.

*Zeynep O., Cumali E., Mustafa C.* [et al.]. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2010. — V. 212. — P. 377–382.

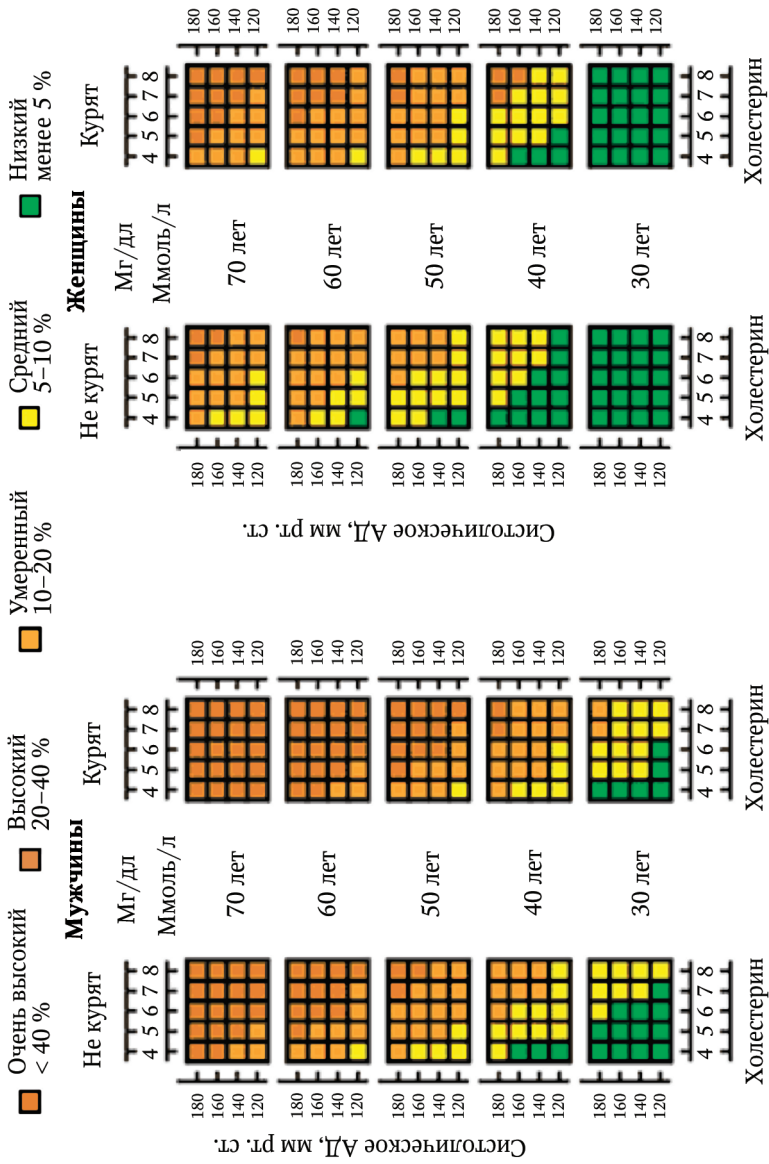


Рис. 1. Общий сердечно-сосудистый риск SCORE (Systemic coronary risk evaluation, 2003)

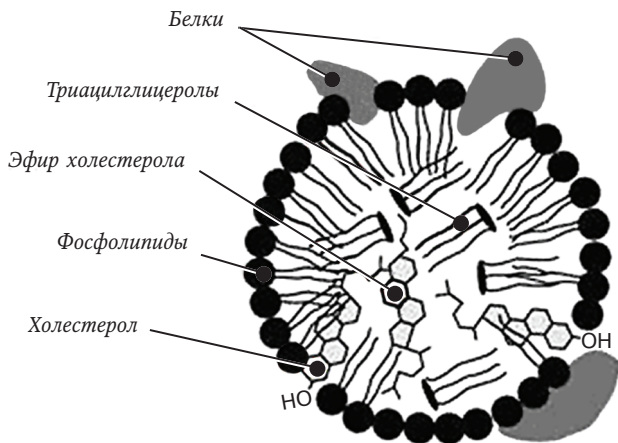


Рис. 2. Строение липопротеина

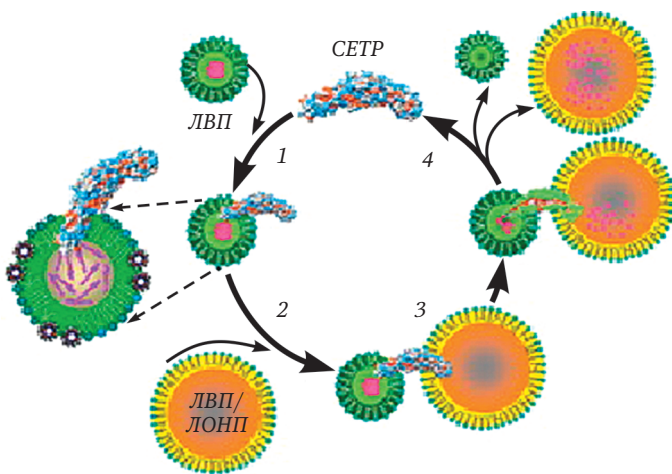


Рис. 3. Участие CETP в переносе эфиров холестерина на липопротеины, богатые триглицеридами (по: Lawrence Berkeley National Laboratory, 2012):

1. Белок **БПЭХ** проникает в холестериновое ядро ЛПВП.
2. Взаимодействие с **ЛПНП** / **ЛПОНП** создает молекулярные силы, вызывающие образование пор на обоих концах БПЭХ.
3. Эти поры соединяются с центральными полостями БПЭХ, образуя туннель для движения **холестерина** к **ЛПНП** / **ЛПОНП**.
4. Транслокация холестерина сопровождается уменьшением размера **ЛПВП**.

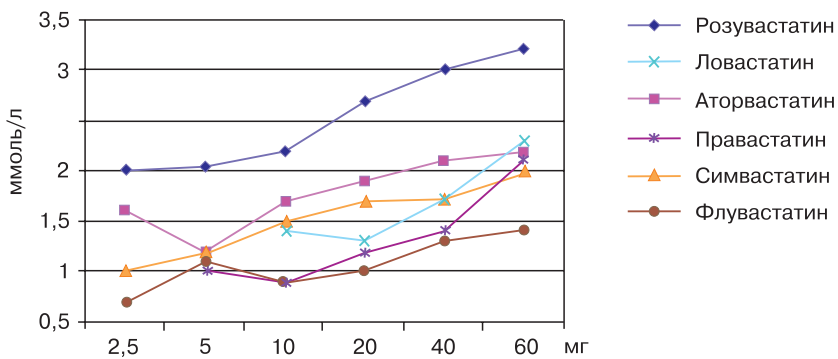


Рис. 4. Сила гиполипидемического действия различных статинов по данным мета-анализа (BMJ., 2003, June 28; 326 (7404): 1423)

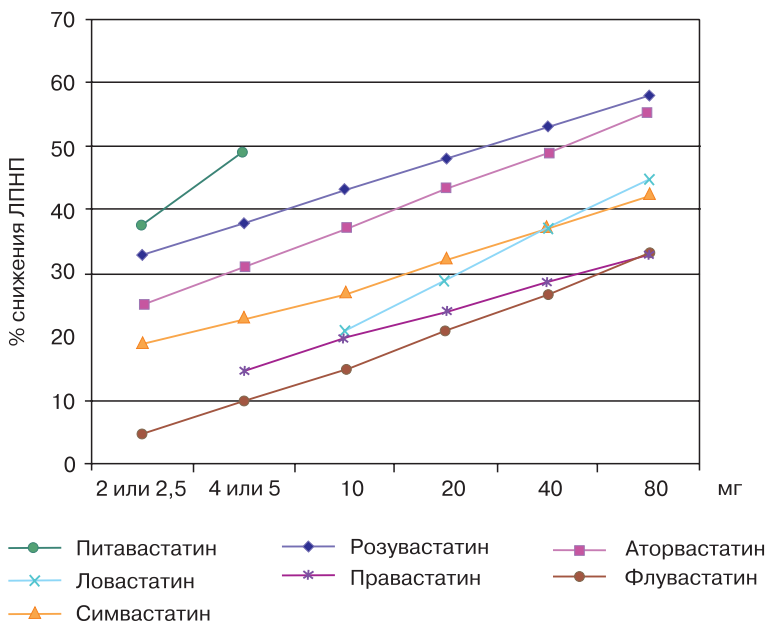


Рис. 5. Степень снижения ХС ЛПНП (в %) различными статинами в зависимости от дозы

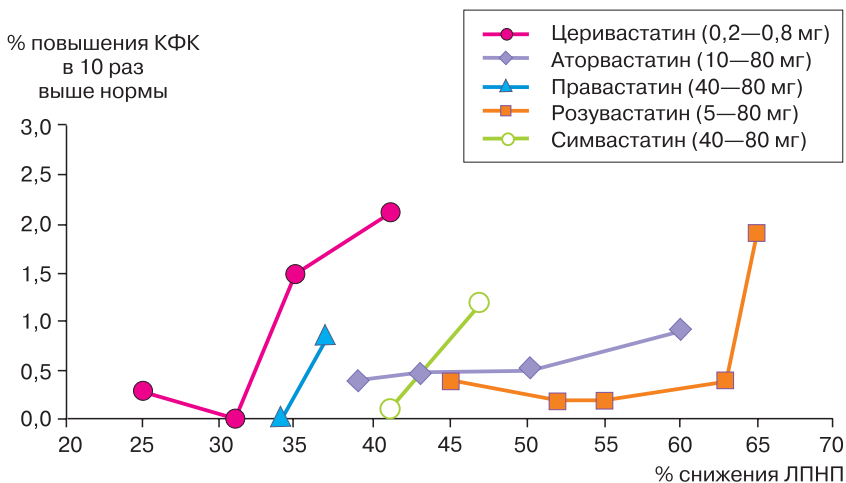
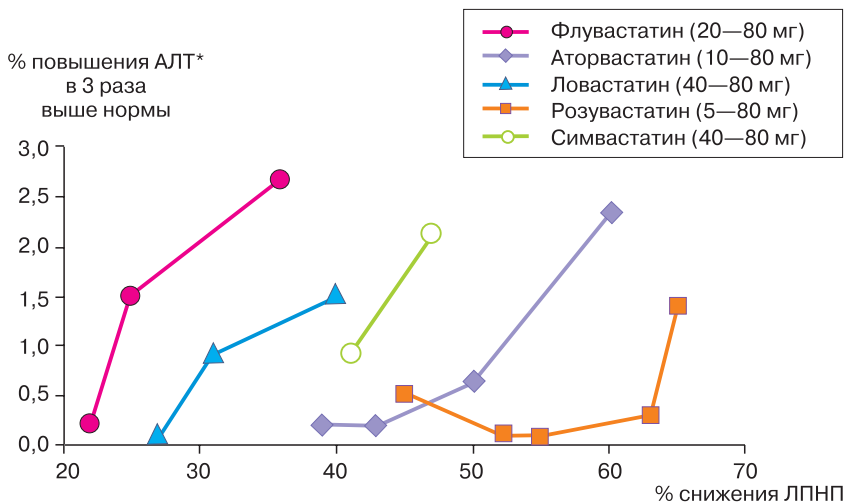


Рис. 6. Дозозависимое повышение КФК (в 10 раз выше нормы) и % снижения ХС ЛПНП при приеме различных статинов (Режим доступа: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3968S1\\_01\\_C-AstraZeneca-Safety.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3968S1_01_C-AstraZeneca-Safety.ppt)).



\* АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Рис. 7. Повышение АЛТ в 3 раза выше нормы и % снижения ХС ЛПНП при приеме различных статинов (Режим доступа: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3968S1\\_01\\_C-AstraZeneca-Safety.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3968S1_01_C-AstraZeneca-Safety.ppt))