

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН

Б. М. Липовецкий

ДИСЛИПИДЕМИИ, АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИХ СВЯЗЬ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МОЗГА



Эко-Вектор

Санкт-Петербург, 2012

Борис Липовецкий

**Дислипидемии, атеросклероз
и их связь с ишемической
болезнью сердца и мозга**

«Эко-Вектор»

2012

Липовецкий Б. М.

Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. М. Липовецкий — «Эко-Вектор», 2012

В книге изложены современные представления о наследственных и приобретенных нарушениях липидного состава крови – дислипидемиях – и их последствиях. С этими нарушениями тесно связано развитие атеросклероза и таких его осложнений, как инфаркт и инсульт. Представленный в книге материал основан не только на данных литературы, но и на многолетнем опыте автора. В развитии указанных выше осложнений, кроме дислипидемии (ДЛП), участвует много других факторов риска (артериальная гипертензия, курение, ожирение и др.), механизмы их вредного воздействия также обсуждаются в книге. Здесь представлены все современные методы ранней диагностики атеросклеротических поражений сосудов сердца и мозга, позволяющие распознать эту патологию еще в доклиническом периоде болезни. Равное внимание в книге уделяется как кардиологическим, так и ангионеврологическим проблемам, связанным с дислипидемиями и атеросклерозом. Необходимое место отдано вопросам первичной и вторичной профилактики осложнений при этих патологических состояниях, причем особый акцент сделан на борьбе с нарушениями липидного обмена. Компактное, общедоступное изложение материала иллюстрировано клиническими примерами и характерными снимками (ЭКГ, ангиограммы, дуплексные сканы сосудов, магнитно-резонансные и позитронно-эмиссионные томограммы мозга). Есть все основания считать, что книга станет хорошим ориентиром в каждодневной практике терапевтов, кардиологов, неврологов и будет ими востребована.

© Липовецкий Б. М., 2012

© Эко-Вектор, 2012

Содержание

Список сокращений	6
Введение	7
Глава 1. Липиды крови и дислипидемии	9
1.1. Понятие о липидах, классификация дислипидемий	9
1.2. Ориентиры нормы для липидного состава крови	13
Конец ознакомительного фрагмента.	14

Борис Маркович Липовецкий

Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга: руководство для врачей и студентов-медиков

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
Апо – апопротеин
ВСА – внутренняя сонная артерия
ГКМ – гладкомышечные клетки
ГЛП – гиперлипидемия
ГТГ – гипертриглицеридемия
ГХС – гиперхолестеринемия
ДЛП – дислипидемия
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КИМ – комплекс интима-медиа
ЛП – липопротеин
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛППП – липопротеины промежуточной плотности
МИ – ишемический мозговой инсульт
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМК – нарушение мозгового кровообращения
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПМА – передняя мозговая артерия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РМК – регионарный мозговой кровоток
СЖК – свободные жирные кислоты
СМА – средняя мозговая артерия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТГ – триглицериды
ФЛ – фосфолипиды
ФР – факторы риска
ХМ – хиломикроны
ХС – холестерин
ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание

Введение

В медицинской литературе можно найти много публикаций по дислипидемиям и атеросклерозу в отдельности, но руководства, где бы эти патологические состояния обсуждались совместно, с клинических позиций кардиолога и ангионевролога, встречаются редко.

Это объясняется тем, что в вопросах дислипидемии хорошо разбираются специалисты-биохимики, тогда как атеросклероз – это проблема патофизиологов и клиницистов.

К тому же атеросклероз – сосудистая патология, поэтому она разветвилась на множество дисциплин. Атеросклерозом сосудов сердца занимаются кардиологи, сосудов мозга – неврологи (ангионеврологи), атеросклерозом аорты, артерий нижних конечностей – сосудистые хирурги. В диагностике атеросклероза большая роль принадлежит врачам-инструменталистам, владеющим методами дуплексного сканирования сосудов, электрокардиографией, рентгенографией (магнитно-резонансной томографией, ангиографией, контрастными методами исследования, позитронно-эмиссионной томографией).

Таким образом, универсальных специалистов по этой проблеме нет. Есть врачи, которые хорошо ориентируются в вопросах атеросклероза того или иного сосудистого региона, но в вопросах биохимии липидов у них чаще всего дилетантские познания. В связи со сказанным становится понятным, что больные атеросклерозом требуют мультидисциплинарного подхода и в большинстве случаев должны курироваться коллегиально, врачами разного профиля.

Автор настоящей книги в силу сложившихся обстоятельств объединил здесь необходимые врачам сведения по липидологии и клиническим проявлениям ИБС и ЦВЗ.

Академик А. Н. Климов, возглавлявший в последней четверти XX века отдел биохимии Института экспериментальной медицины в Ленинграде – Санкт-Петербурге и считавший себя последователем академика Н. Н. Аничкова, организовал в своем отделе лабораторию популяционного изучения атеросклероза, в которой мне довелось работать в качестве кардиолога. Естественно, что в этой лаборатории постоянно проводились клинико-биохимические сопоставления с углубленным анализом липидного спектра крови.

Для выявления скрытых форм ИБС у обследуемых из популяции проводились пробы на тредмиле и велоэргометре со скрупулезным изучением особенностей ЭКГ.

Последующая многолетняя работа в Институте мозга человека РАН заставила столкнуться с больными цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ). И у них на первое место в качестве причины болезни выступали атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ). Это означало необходимость вникать в вопросы дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, анализировать результаты магнитно-резонансной ангиографии сосудов мозга, данные позитронно-эмиссионной томографии мозга, не говоря об изучении особенностей липидного состава крови и у этих больных.

Параллельно многие годы нам пришлось заниматься диспансеризацией больных с семейной гиперхолестеринемией совместно с генетиками из Института экспериментальной медицины АМН (М. Ю. Мандельштам и его сотрудники).

Все это позволило приобрести опыт работы, который сочетал в себе отдельные проблемы кардиологии, ангионеврологии, липидологии, генетики, изучить клинико-генетические и клинико-биохимические особенности больных с дислипидемией и атеросклерозом.

Книга иллюстрирована рядом характерных клинических примеров (кратких историй болезни) и наглядными материалами, позволяющими увидеть ту или иную патологию, о которой идет речь.

Данное руководство, несмотря на свою лаконичность, можно считать итогом многолетней работы в области кардиологии и ангионеврологии и постоянных контактов с биохимиками,

неврологами и врачами-инструменталистами, работающими в кабинетах ультразвукового сканирования, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии мозга.

Хотелось бы надеяться, что эта книга окажется полезной врачам разных специальностей, занимающихся больными с нарушенным липидным обменом и атеросклерозом сосудов разной локализации.

Приношу благодарность сотрудникам Института мозга человека РАН (Г. В. Катаева, З. Л. Бродская, Т. Ю. Скворцова) и Института экспериментальной медицины РАМН (М. Ю. Мандельштам, В. Ф. Трюфанов, Л. Е. Васильева), участвовавшим в нашей повседневной работе, результатом которой явился выход в свет этой книги.

Глава 1. Липиды крови и дислипидемии

1.1. Понятие о липидах, классификация дислипидемий

Липиды – жироподобные соединения – входят в состав плазмы крови; для нормального функционирования они необходимы каждой клетке организма. Понятие «дислипидемия» (ДЛП) появилось в медицинской литературе в последней четверти XX века. До этого времени при описании липидного состава крови чаще всего говорили о «гиперлипидемиях» (ГЛП), т. е. о повышенном содержании холестерина (ХС) или триглицеридов (ТГ). О других отклонениях от нормы в липидном составе крови в то время было мало что известно.

Помимо ХС и ТГ, к липидам относят фосфолипиды (ФЛ) и свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК).

ХС, ТГ, ФЛ в водной среде, каковой является кровь, нерастворимы. Чтобы циркулировать в составе плазмы (а в этих соединениях почти все клетки постоянно нуждаются), липиды должны были приобрести способность растворяться в водной среде. Это оказалось возможным после объединения ХС, ТГ и ФЛ в комплексы с белками, в результате чего образовались липопротеидные частицы – липопротеины или липопротеиды.

Проще транспортируются СЖК, поскольку они легко объединяются с альбуминами крови и с ними переносятся.

J. Gofman et al. (1949) предложили классификацию липопротеинов в зависимости от их поведения в растворе определенной плотности при ультрацентрифугировании. С этого времени липопротеины (ЛП) стали разделять на классы: хиломикроны (ХМ) – самые большие и наименее плотные частицы, ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП), ЛП высокой плотности (ЛПВП). Эти физические свойства ЛП отражают особенности их химической структуры.

ЛП-частица имеет сферическую форму, ее ядро образовано холестерин-эстерами и ТГ, а его окружение составлено из молекул фосфолипидов и свободного ХС. Один конец этих молекул аполярен и обращен к ядру, другой (наружный) конец молекул имеет заряд, так что его сразу окружают полярные молекулы воды, благодаря которым ЛП-частицы приобретают растворимость в водной среде, транспортабельность и способность доставляться к любой клетке.

Приводим схематическое изображение липопротеидной частицы низкой плотности – ЛПНП (рис. 1).

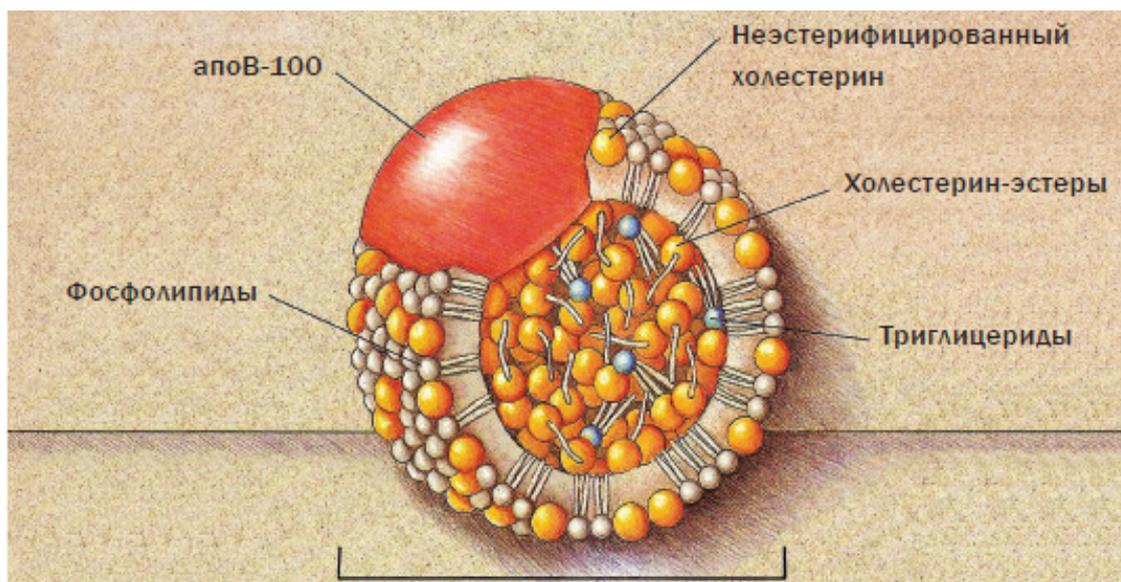


Рис. 1. ЛПНП-частица (липопротеин низкой плотности) с диаметром 225–275 ангстрем

Апо В-100 – белковая частица, показаны также фосфолипиды, триглицериды, холестерин-эстеры и неэстерифицированный холестерин.

Разная плотность ЛП объясняется неодинаковыми соотношениями между содержанием ХС, ТГ и ФЛ в ЛП-частицах, а также количественными и качественными характеристиками входящих в их состав специализированных белков – апопротеинов.

Самые крупные ЛП – хиломикроны с диаметром от 80 до 1000 наномикрон, на 95 процентов состоят из ТГ и обладают самой низкой плотностью, при электрофорезе в полиакриламидном геле они остаются на старте.

ЛПОНП имеют диаметр 30–80 наномикрон и на 60 % состоят из ТГ, содержат до 15 % ХС-эстеров и столько же ФЛ, их апобелки (апоВ, апоС, апоЕ) составляют 5–7 %, причем ключевым белком является апопротеин В-100.

ЛПНП образуются из ЛПОНП под действием ферментов, их диаметр меньше – 20–25 наномикрон, на 40 % они состоят из ХС-эстеров, на 25 % – из апопротеинов, причем их главный апобелок – апопротеин В-100 (составляет 95 %), в малых количествах в ЛПНП присутствуют апопротеины апоС и апоЕ. ЛПНП содержат также некоторое количество свободного ХС и 6 % ТГ. ЛПНП являются основным транспортером ХС из печени на периферию.

Не так давно ЛПНП стали дифференцировать на отдельные субфракции (наиболее атерогенны – мелкие, плотные частицы), то же касается и ЛПОНП [R Krauss, 1995; Ю.И. Рагино, 2004].

ЛПВП характеризуются наименьшим диаметром (13 наномикрон) и на 45 % состоят из белков. Ключевой белок ЛПВП – апопротеин А-I, он составляет 65 %, 20 % апобелков представляют А-II. В состав ЛПВП входит по 20 % ХС-эстеров и ФЛ. Основная функция ЛПВП – доставка ХС с периферии (с поверхности соматических клеток) в печень. В настоящее время различают несколько субфракций ЛПВП (в зависимости от степени их зрелости): ЛПВП-2 а, ЛПВП-2б и ЛПВП-3, их функциональные отличия до конца не выяснены.

Важнейшей миссией ЛПВП является не только захват ХС на периферии и перенос его в печень, но и защита ЛПНП от перекисного окисления. Известно, что ЛПНП приобретают атерогенность лишь после своей модификации (перекисного окисления и др. изменений). Эти важнейшие свойства ЛПВП доказаны работами А. Н. Климова и сотрудников и завоевали все-

общее признание. С этого времени за ЛПВП закрепилось определение антиатерогенной фракции липидов.

Необходимо отдельно упомянуть еще об одной – особой фракции ЛП – ЛП (а). В нее входят ЛПНП, в которых апо В-100 соединен дисульфидным мостиком с особым белком – апо (а), гомологичным плазмину [B. Nordestgaard et al., 2011]. Повышенное содержание в плазме крови ЛП (а) ведет к его накоплению в сосудистой стенке и довольно быстро осложняется атеросклерозом.

Необходимо различать **первичные и вторичные ГЛП**. Что касается вторичных ГЛП, то они носят симптоматический характер и вызваны определенным первоначальным заболеванием. Чаще всего это сахарный диабет, гипотиреоз, хронический нефрозо-нефрит или билиарный цирроз печени. У большинства людей ГЛП можно вызвать искусственно, если в ежедневный рацион включать чрезмерное количество яиц и животных жиров (алиментарная ГЛП). На вторичных ГЛП мы здесь не останавливаемся.

Под **первичными ГЛП (ДЛП)** подразумеваются генетически обусловленные нарушения липидного состава крови, в генезе которых большую или меньшую роль все же могут играть особенности питания, физического режима, некоторые сопутствующие заболевания.

Классификация ГЛП Фредриксона [D. Fredrickson & R. Lees, 1965] различает 6 типов ГЛП: **I тип – гиперхиломикронемия**, при которой сыворотка крови приобретает молочно-белый цвет за счет большого количества хиломикронов, содержащих много ТГ (до 800-1000 мг/дл и более). При стоянии пробирки с кровью в холодильнике ХМ всплывают вверх, так что верхнюю треть пробирки образует сливкообразный слой. I тип ГЛП встречается редко, проявляется с раннего детства, сопровождается тяжелыми панкреатитами и гепатолиенальным синдромом.

IIa тип – гиперхолестеринемия (ГХС) – характеризуется резко повышенным содержанием ЛПНП, тогда как содержание ТГ остается нормальным; при **IIb типе (ГХС в сочетании с умеренной гипертриглицеридемией)** наблюдается высокий уровень ХС крови, но при этом повышено содержание не только ХС ЛПНП, но и ХС ЛПОНП.

Отличительной особенностью III типа ГЛП является очень высокий уровень как ХС, так и ТГ, а также наличие бета-фракции ЛПОНП. Эта фракция липопротеинов ведет себя при электрофорезе как ЛПНП, а при ультрацентрифугировании – как ЛПОНП [А. Н. Климов, Н.Г. Никульчева, 1999]. Данный тип ГЛП приводит к распространенному атеросклерозу, поражающему аорту и большинство ее ветвей, так что ему могут быть свойственны аневризма аорты, синдром перемежающейся хромоты, ишемическая болезнь сердца и мозга.

IIa и IIb типы ГЛП встречаются у 15–20 % взрослого населения Европы и США, больные с III типом ГЛП попадают очень редко.

IV тип ГЛП распространен сравнительно широко и в основном проявляется гипертриглицеридемией (значительно повышается уровень ЛПОНП); этот тип ГЛП может осложняться цереброваскулярным заболеванием и/или ишемической болезнью сердца. Очень часто в этих случаях развивается нарушение толерантности к углеводам, а нередко и сахарный диабет 2-го типа.

Изредка можно столкнуться с **V типом ГЛП**. По составу крови он напоминает I тип ГЛП, но степень ГХМ меньше. Развертывается эта патология лишь к 35–40 годам и тоже характеризуется гепатолиенальным синдромом (хотя и менее выраженным, чем при I типе), панкреатитом, а также нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом II типа.

С конца XX века стало ясно, что классификация Фредриксона не исчерпывает всего многообразия нарушений липидного состава крови, основанного на определении ХМ, ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП. Все чаще стали описывать такие формы ДЛП, при которых нет повышения уровня липидов, но выявляется снижение содержания ЛПВП (по старой терминологии – альфа-липопротеидов). Как указывалось выше, ЛПВП – единственная форма ЛП, нацеленная

на захват ХС с поверхности периферических клеток и его транспортировку в печень для дальнейшей «переработки». Как оказалось, дефицит ЛПВП способствует задержке ХС в тканях, т. е. ведет к развитию атеросклероза без ГХС.

Такая форма ДЛП – избирательно низкий уровень ЛПВП при отсутствии ГЛП – встречается совсем нередко. Это означает, что более общее определение нарушений липидного состава крови – ДЛП – правильное, чем ГЛП, поскольку оно охватывает все варианты этих нарушений. Таким образом, фенотипическая классификация Фредриксона должна быть дополнена еще одним типом нарушения липидного состава крови – **избирательным снижением уровня ЛПВП (гипоальфалипо-протеинемией¹)**.

Если использовать термин «атерогенность» по отношению к типам ДЛП, т. е. способность осложняться атеросклерозом, то наиболее атерогенным надо считать III тип ГЛП, затем почти равные позиции занимают Ia, Ib типы ГЛП (ДЛП) и низкий уровень ЛПВП (избирательное снижение альфа-фракции липопротеинов); ступенью ниже стоит IV тип ГЛП, и последнее место занимает V тип.

I тип ГЛП не принимается здесь во внимание, т. к. в основном встречается у детей и связан не с поражениями сердца, а других внутренних органов (поджелудочной железы, печени, селезенки).

Следует оговориться, что хотя такие крупные липидные частицы, как ЛПОНП, свойственные IV и V типам ГЛП, не способны проникать через межэндотелиальные пространства во внутреннюю оболочку сосудов, однако после ферментативного расщепления они трансформируются в более мелкие частицы – ремнанты, которые тоже могут инфильтрироваться в интиму сосудов.

¹ – по старой терминологии альфа-ХС – ХС ЛПВП, бета-ХС – ХС ЛПНП, пребета-ХС – ХС ЛПОНП

1.2. Ориентиры нормы для липидного состава крови

Необходимо различать норму липидных показателей, свойственную здоровому человеку, и целевой уровень этих же показателей, к которому надо стремиться у больных с клиническими проявлениями атеросклероза или с комплексом факторов риска ИБС или ЦВЗ. В этих последних случаях подход к липидным нормативам должен быть более жестким, иначе остановить прогрессирование болезни будет трудно.

Когда идет речь о нормальных показателях липидов крови у здоровых лиц, тоже надо учитывать пол, возраст, уровень АД, индекс Кетле, привычку к табакокурению, наследственную отягощенность по атеросклерозу и его осложнения. При наличии нескольких факторов риска атеросклероза у еще здорового человека подход к нормативам липидного состава тоже должен быть более строгим. Так, у здорового, но курящего мужчины с наследственной отягощенностью по ИБС, ведущего сидячий образ жизни, с избыточной массой тела, нормы липидов крови должны быть более жесткими, чем у здорового человека без указанных факторов риска.

Женщины, если они не курят и не страдают сахарным диабетом, значительно меньше подвержены атеросклерозу, поэтому для них допустим более высокий уровень липидов крови.

С учетом сказанного, нормальные пределы липидных показателей крови можно определить как «скользящие».

Возьмем для примера здорового некурящего мужчину 40 лет, правильного телосложения (рост – 180 см, масса тела – 82 кг), ведущего активный образ жизни, без наследственной отягощенности по атеросклерозу. Для него нормальными могут считаться следующие показатели: общий ХС – 5,2 ммоль/л, ТГ – 1,3 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ЛПНП – 3,2 ммоль/л, коэффициент атерогенности при этом составит 3 ед. ($\frac{5,2-1,3}{1,3} = 3,0$ ед.). В этом ряду показателей только ХС ЛПВП соответствует идеальной норме для мужчины среднего возраста. Для больных с факторами риска ИБС или ЦВЗ или с проявлениями этих заболеваний желательно иметь более низкий уровень общего ХС, чем указано в предыдущем примере, т. е. при наличии признаков атеросклероза и его осложнений следует добиваться более низких значений ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности.

У женщин, как указывалось, верхний предел нормы для общего ХС, и ХС ЛПНП выше, чем у мужчин, но у них более высокой должна быть и нижняя граница нормы для антиатерогенной фракции ЛП (ХС ЛПВП), которая определяется как 53 мг/дл или 1,35 ммоль/л (у мужчин этот показатель должен быть не ниже 1,05 ммоль/л или 41 мг/дл).

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.