

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней № 1**

**Рецензия доцента, КМН кафедры внутренних болезней № 1 Верещагиной
Татьяны Дмитриевны на реферат ординатора первого года обучения по
специальности Кардиология Крюкова Всеволода Евгеньевича по теме:
Нарушение липидного обмена. Атеросклероз.**

Атеросклероз и связанные с ним поражения внутренних органов (ИБС, инфаркт миокарда, нарушения кровообращения мозга, нижних конечностей, органов брюшной полости и т.п.) вышел на первое место как причина заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения большинства экономически развитых стран, опередив в этом отношении онкологические, инфекционные заболевания, травмы и другие болезни. Атеросклероз обуславливает примерно половину всех смертных случаев и около 1/3 летальных исходов у лиц в возрасте 35–65 лет.

Целью данного реферата является рассмотрение врачом-ординатором, данных об эпидемиологии, патогенезе и клинических особенностях фибрилляции предсердий. Реферат соответствует всем требованиям, тема раскрыта в полном объеме, информация актуальна.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения по специальности Кардиология:

Оценочные критерии	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Дата: 28.11.2019

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

РЕФЕРАТ

Нарушение липидного обмена. Атеросклероз

Введение

Атеросклероз в настоящее время является одной из наиболее острых и важных проблем, связанных со здоровьем человечества. По данным ВОЗ, в настоящее время наблюдается рост смертности от атеросклероза. Это заболевание встречается не только как самостоятельный процесс, но в значительном числе случаев присоединяется к гипертонической болезни, сахарному диабету, гипотиреозу.

Наиболее широко заболевание распространено в высокоразвитых странах, таких как США, Россия, Франция, Англия, Германия, Италия. В странах Африки и Южной Америки атеросклероз встречается намного реже. Кроме того, в крупных городах заболевание наблюдается значительно чаще, чем в сельской местности. Мужчины болеют атеросклерозом в 3-4 раза чаще, чем женщины.

1. Стенка артерий в норме

В норме стенка артерий мышечного типа состоит из трех слоев (рис.): интимы (она ближе всего к просвету сосуда и поэтому интимно связана с кровью), меди (среднего слоя) и наружной адвентиции.

Интима представлена одним слоем эндотелиальных клеток, под которыми находится соединительная ткань. Эндотелий формирует барьер, который удерживает циркулирующую кровь внутри просвета сосуда и в норме выполняет множество дополнительных метаболических и сигнальных функций, которые помогают поддерживать целостность сосудистой стенки.

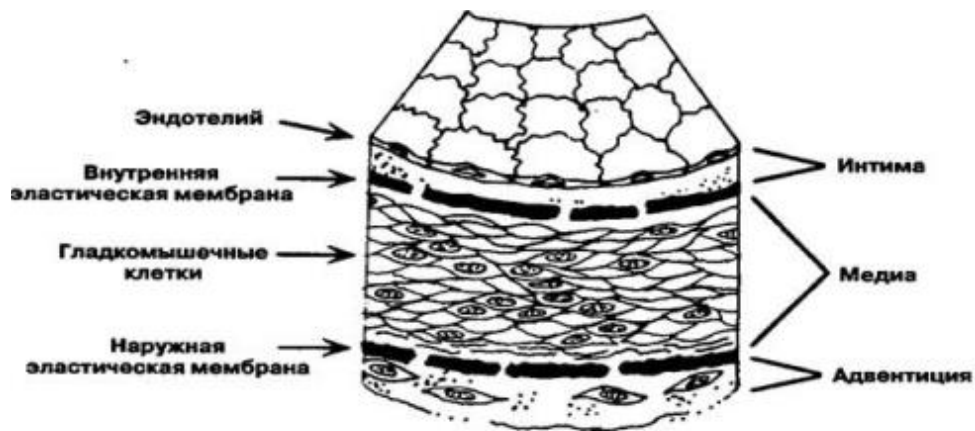


Рис. 5.1. Схема строения стенки артерии. Интима, являющаяся наиболее внутренним слоем, отделяется от мышечных клеток медиальной эластической мембраной. Наружная эластическая мембрана отделяет медию от адвентиции. (Модифицировано из: Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976;295:369.)

В случае развития атеросклеротических поражений они формируются внутри интимы.

Медия - наиболее толстый слой нормальной артериальной стенки, который отделяется от интимы и адвентиции соответственно внутренней и наружной эластическими мембранами, имеющими поры,

через которые могут проникать клетки. Медия состоит в основном из гладкомышечных клеток и матрикса из коллагена, эластина и протеогликанов. В крупных артериях эластического типа, таких как аорта и ее крупные ветви, медия в систолу растягивается под влиянием высокого давления, создаваемого сердцем, а затем в диастолу сокращается, так что кровь проталкивается вперед на протяжении всего кардиоцикла. В меньших по размеру артериях мышечного типа степень сокращения гладкомышечных клеток внутри медики определяет сопротивление сосуда и, таким образом, регулирует кровоток. Наружный слой стенки артерии, адвентиция, содержит фибробласты и коллаген, а также кровеносные сосуды (*vasa vasorum*), нервы и лимфатические сосуды артерии. Считается, что адвентиция не участвует в развитии атеросклероза.

2. Атеросклероз

Атеросклероз - это хроническое заболевание, основные проявления которого связаны с образованием в стенке артерий специфических для данной патологии атероматозных бляшек, вызывающих нарушение кровотока в органах и тканях. Термин «атеросклероз» (от греч. *athere* - каша, *sclerosis* - уплотнение) был предложен в 1904 г. Ф. Маршаном, который выделил это заболевание в качестве самостоятельной нозологической единицы из собирательного понятия «артериосклероз», объединявшего практически все виды структурных изменений сосудистой стенки (медиокальциноз, гиалиноз, атеросклероз и др.).

Коварность атеросклероза состоит в том, что он длительное

время протекает бессимптомно и клинически не проявляется до тех пор, пока не нарушается кровообращение соответствующего органа. Как правило, симптомы ишемии появляются при стенозировании просвета сосуда более чем на 50% (так называемый гемодинамически значимый стеноз). Чаще всего атеросклеротическим изменениям подвергаются аорта, артерии сердца, головного мозга, нижних конечностей и почек. Поэтому среди причин смерти на первом месте стоят ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, разрыв аневризмы аорты, ишемический или геморрагический инсульт.

Места поражения

Осложнения



Заболевания сердечнососудистой системы, вызванные атеросклерозом

3. Этиология атеросклероза

В настоящее время господствует точка зрения, что атеросклероз - многофакторное заболевание. Факторы, которые способствуют развитию атеросклероза, принято называть факторами риска. Они могут проявиться, но могут и не оказывать своего действия. Чем больше факторов риска у человека, тем вероятнее развитие атеросклероза.

Возраст. Известно образное выражение немецкого ученого М. Burger о том, что «физиологический склероз стариков - судьба, а атеросклероз - болезнь». Эти два процесса имеют и достаточно четкие морфологические отличия. Однако важно отметить, что хотя

атеросклероз не является результатом физиологического процесса старения организма, но имеются определенные соотношения между атеросклерозом и возрастом. Начальные признаки атеросклероза выявляются на секции уже в 20-летнем возрасте. Однако клинические проявления заболевания чаще всего обнаруживаются у людей старше 30-40 лет, когда уже имеется гемодинамически значимое стенозирование.

Пол. Фактором риска в этом смысле является принадлежность к мужскому полу. У мужчин риск развития атеросклероза в 3 раза выше, чем у женщин того же возраста при одинаковом уровне холестерина, а клинически выраженные формы атеросклероза возникают у женщин примерно на 10 лет позже, чем у мужчин. С этим в основном связана большая продолжительность жизни женского населения. Точный механизм большей защищенности женщин от атеросклероза пока не полностью ясен. Возможно, это связано с протекторной ролью эстрогенов. Например, развитие атеросклеротического процесса у женщин, перенесших в возрасте до 30 лет овариэктомию, как правило, ускоряется. Аналогичная тенденция обнаруживается у женщин в связи с наступлением менопаузы.

Наследственность. Атеросклероз нельзя отнести к «чисто наследственной» патологии. Вместе с тем генетические детерминанты оказывают свое влияние на результат воздействия факторов окружающей среды (образ жизни, характер питания, вредные привычки и др.). В настоящее время идентифицировано по меньшей мере 6 мутантных генов - кандидатов на роль эндогенных факторов, предопределяющих развитие атеросклероза. Подобные гены получили название кандидатных генов. Одним из них является ген, кодирующий

рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Американские ученые J. Goldstein и M. Brown разработали концепцию о том, что недостаток или дисфункция названных рецепторов приводят к развитию наследственной гиперхолестеринемии. Генетические нарушения в данном случае проявляются в гомо- и гетерозиготной форме. Наиболее опасны гомозиготные формы (один случай на миллион населения), при которых клеточные рецепторы к ЛПНП отсутствуют. У больных с такой патологией концентрация ЛПНП в крови может в 8-10 раз превышать их нормальный уровень. Механизм этого явления состоит в том, что аномалия в структуре рецептора ЛПНП препятствует утилизации последних клетками печени, а следовательно, приводит к увеличению концентрации циркулирующих атерогенных липидов. Это повышает вероятность развития раннего, резко выраженного и нередко фатального атеросклероза. В 1985 г. работа J. Goldstein и M. Brown была удостоена Нобелевской премии.

На роль кандидатных генов атеросклероза претендует также ген, кодирующий структуру транспортного белка эфира холестерина. Мутация этого гена сопровождается нарушением транспорта холестерина из крови в печень и отложением его избытка в интима артерий.

Аномалия гена, детерминирующего аминокислотную последовательность в пептидной цепочке фермента супероксиддисмутазы, приводит к уменьшению антиоксидантной активности крови, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, роль которых в атерогенезе несомненна.

Установлено, что важную роль в генезе атеросклероза играет ген, кодирующий структуру ангиотензинконвертазы - фермента, который

катализирует биосинтез ангиотензина-II. Этот мутантный ген обозначили латинской буквой D. Установлено, что у людей, гомозиготных по данному гену, повышается активность ангиотензинконвертазы, в результате чего возрастает уровень ангиотензина - II, который вызывает вазоконстрикцию и способствует избыточной пролиферации гладкомышечных клеток, участвующих в формировании атеросклеротической бляшки. Более того, оказалось, что у людей, страдающих сахарным диабетом и имеющих генотип DD, резко увеличивается риск развития атеросклероза даже при нормальном уровне холестерина и липопротеинов крови.

Дислипидемия. Оптимальный уровень общего холестерина в крови - 200-230 мг% (5,2-6,0 ммоль/л). При обычном питании в организм человека ежедневно поступает с пищей около 500 мг холестерина, кроме того, столько же образуется в самом организме, главным образом в печени.

На процесс атерогенеза влияет не столько уровень общего холестерина крови, сколько нарушение оптимального соотношения между разными фракциями липопротеинов. В связи с этим для клиники важным является определение трех основных показателей плазмы крови, взятой натощак:

-) общего холестерина;
-) холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);
-) триацилглицеролов. Общий холестерин представляет собой сумму холестерина, входящего в состав трех липопротеинов: общий холестерин = холестерин ЛПВП + холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) + холестерин ЛПНП.

Во всех европейских странах уровень общего холестерина до 250

мг% (6,5 ммоль/л) принято считать умеренной гиперхолестеринемией, от 250 до 300 мг% (7,8 ммоль/л) - выраженной гиперхолестеринемией и свыше 300 мг% - высокой гиперхолестеринемией. Многочисленные популяционные исследования показали достоверное возрастание смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний по мере повышения уровня холестерина.

Кроме того, на практике чаще пользуются определением так называемого коэффициента атерогенности (К), который рассчитывают по формуле:

$$K = (\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}) / \text{холестерин ЛПВП}.$$

У здоровых людей значение этого коэффициента не превышает 2-3 (максимум 3,5), при прогрессировании атеросклероза может увеличиваться до 4, а иногда даже более 6-7 единиц.

Гипертензия. Сочетание атеросклероза и гипертонии встречается настолько часто, что неоднократно возникали суждения об этиологической и патогенетической общности этих заболеваний. Стойкий подъем кровяного давления любой этиологии намного ускоряет развитие атеросклероза. Это обусловлено тем, что спазм артерий сопровождается сдавлением проходящих в их стенке собственных кровеносных и лимфатических сосудов (vasa vasorum) и как следствие нарушением оттока липидов из интимы и меди. Кроме того, повышенный тонус сосудов стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, что способствует формированию атеросклеротической бляшки. Вместе с тем атеросклероз может протекать без гипертонии, равно как известны случаи гипертонической

болезни, когда в артериальной стенке атеросклеротические изменения вовсе не выявляются.

Курение. Установлено, что выкуривание 1-2 сигарет после еды сопровождается достаточно выраженным и продолжительным подъемом уровня холестерина и атерогенных липопротеинов в крови. Наряду с этим никотин вызывает спазм артерий, в том числе и *v. vasorum*, нарушая микроциркуляцию в сосудистой стенке, и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Никотин повышает свертываемость крови и способствует тромбообразованию в области атеросклеротической бляшки.

Нерациональное питание. Употребление в пищу избыточного количества животных жиров и продуктов, богатых холестерином, в сочетании с недостатком в диете растительных жиров, витаминов и микроэлементов приводит к развитию гиперхолестеринемии, увеличению содержания атерогенных липопротеинов одновременно со снижением уровня ЛПВП. Наиболее богаты холестерином такие продукты, как зернистая икра, шоколад, мозги, печень, сливочное масло, сметана, сливки, яичные желтки. Кроме того, атерогенность жиров в большой степени зависит от транс-или цисконфигурации жирных кислот. В частности, такие жиры, как маргарин, содержащие искусственные трансизомеры, могут увеличивать риск развития атеросклероза. Атерогенным действием обладают и легкоусвояемые углеводы (сахар, крахмал), что связано с их способностью быстро расщепляться до глюкозы, которая метаболизируется в ацетил-КоА, являющийся субстратом для синтеза холестерина и липидов, поэтому любое избыточное усиление его продукции неизбежно ведет к дислипидемии и атерогенезу.

Ожирение. Известно, что для мужчин в возрасте 40-69 лет, у которых избыточная масса тела составляет 30% и более, показатель смертности от заболеваний, непосредственно связанных с атеросклерозом, увеличивается на 40%, а у женщин того же возраста - на 35%. Ожирение, как правило, сопровождается гиперхолестеринемией и увеличением концентрации атерогенных липопротеинов. При ожирении возникает «порочный круг»: избыточная масса тела способствует развитию гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, прогрессированию осложнений атеросклероза. Перечисленные состояния приводят к ограничению физической активности, которое способствует увеличению избыточной массы тела.

Стресс и хроническое психоэмоциональное напряжение. Считается признанным, что чрезмерные, особенно длительные стрессовые ситуации способствуют развитию атеросклероза. Достаточно красноречиво свидетельствуют об этом результаты секционных исследований более 10 тыс. людей, погибших в фашистском концлагере Дахау в 1940-1945 гг. Энергетическая ценность лагерного рациона в первые годы указанного периода составляла около 1000 ккал в сутки, а к концу войны - 600 ккал. Кроме того, бесчеловечный режим сопровождался постоянными стрессами, истязаниями, тяжелым физическим трудом, чувством абсолютной безысходности и комплексом тяжелых нервно-психических травм. При патологоанатомическом вскрытии погибших узников в их аорте, коронарных и церебральных артериях выявлялся значительный атероматоз, несмотря на полное отсутствие в рационе заключенных животных жиров, в том числе холестерина. Выраженность этих

изменений не была связана с возрастом погибших, а находилась в прямой зависимости от длительности их пребывания в концлагере. Этот пример показывает, что значение чрезвычайно сильных и длительных отрицательных эмоций у человека может быть главенствующим фактором риска развития атеросклероза.

Полагают, что одним из механизмов атерогенного действия отрицательных эмоций является активация симпатoadреналовой системы с повышением концентрации катехоламинов в крови. В результате в жировых депо усиливаются процессы липолиза и происходит мобилизация жирных кислот, которые в нормальных условиях обеспечивают организм достаточным количеством энергии. Выделяясь же в избыточном количестве, они не утилизируются, а используются на синтез липидов, в том числе холестерина, триацилглицеролов и атерогенных липопротеинов.

Гиподинамия. Малоподвижный образ жизни постепенно снижает интенсивность метаболических процессов в организме, способствуя развитию ожирения и других нарушений обмена.

Гормональные нарушения. Среди эндокринных факторов, способствующих возникновению атеросклероза, ведущую роль играют сахарный диабет и гипотиреоз. Чем тяжелее протекает сахарный диабет, тем выше гиперхолестеринемия и дислипидопроteinемия. При этой патологии в организме нарушается не только утилизация глюкозы, но и метаболизм ацетил-КоА, который в этом случае не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза холестерина и липидов, что способствует формированию диабетической дислипидопроteinемии с последующим развитием атеросклероза.

Известно, что гипофункция щитовидной железы является одной

из причин прогрессирования атеросклероза. Это связано с тем, что тироксин и трийодотиронин стимулируют катаболизм липидов и их окисление в цикле Кребса, а недостаток названных гормонов способствует преобладанию процессов синтеза липидов над их распадом и как следствие увеличению содержания холестерина и атерогенных липопротеинов в плазме крови.

Подагра. При подагре поражаются не только суставы, но и сосуды (преимущественно почек, сердца, легких), что может создавать дополнительные условия для ускоренного развития. Приводятся данные о том, что в регионах, где население систематически употребляет слишком мягкую воду, среднепопуляционный уровень холестерина выше, чем в соседних регионах, где вода имеет обычную жесткость. По-видимому, отсутствие в воде определенных микроэлементов оказывает отрицательное влияние на липидный обмен.

4. Патогенез атеросклероза

Многочисленные теории патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух основных положений:

-) первичным при атеросклерозе является нарушение липидного обмена, а повреждение артериальной стенки - вторичным;
-) основным звеном патогенеза атеросклероза является повреждение клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки различной этиологии.

Первая теория патогенеза атеросклероза, получившая в литературе название холестериновой, была сформулирована Н.Н. Аничковым в 1915 г. Суть ее сам автор выразил словами: «без

холестерина не может быть атеросклероза». Продолжая свои исследования, Н.Н. Аничков выдвинул комбинационную теорию происхождения атеросклероза, согласно которой холестерин рассматривается как фактор, непосредственно реализующий атеросклеротические изменения артерий. Способствуют отложению холестерина следующие явления: 1) нарушения липидного обмена и его регуляции (конституциональные, эндокринные и др.); 2) алиментарный фактор (избыток холестерина в пище); 3) «механические» влияния (главным образом гемодинамические) на стенки сосудов; 4) первичные изменения артерий (дистрофические, возрастные и др.).

Представления Н.Н. Аничкова о патогенезе атеросклероза легли в основу так называемой инфильтрационно-комбинационной теории, которая исходит из положения о том, что основная часть энергетических потребностей артериальной стенки восполняется за счет липидов плазмы крови, которые поступают в интиму и медию путем инфильтрации. В норме эти липиды проходят в адвентицию без задержки и удаляются через систему лимфатических сосудов. В тех же случаях, когда концентрация липидов в крови возрастает, они накапливаются в сосудистой стенке, вызывая развитие липидоза. Однако инфильтрационная теория не давала ответа на два важных вопроса: почему атеросклерозом поражаются только артерии и не поражаются вены и почему нередко развитие атеросклероза происходит при нормальном уровне холестерина и липопротеинов в крови? В связи с этим возникли другие теории атерогенеза атеросклеротических бляшек.

Эндотелиальная теория утверждает, что «пусковым фактором» для возникновения атерогенной бляшки служит повреждение клеток

эндотелия, а роль нарушений липидного обмена сводится к способствующим атерогенезу условиям. Например, известно, что ряд вирусов (Коксаки, Эпштейна-Барр, простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции и др.) может поражать клетки сосудистого эндотелия, нарушая в них липидный обмен и создавая условия для формирования атеросклеротической бляшки. Повреждения внутренней оболочки сосудов могут индуцировать перекиси липидов, которые ингибируют в эндотелиальных клетках артерий фермент простациклин-синтазу. В результате развиваются локальная недостаточность простациклина (вазодилатор) и относительное преобладание его функционального антагониста тромбоксана, проявляющего вазоконстрикторные свойства. Это приводит к адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия, способствующей повреждению клеток последнего и развитию бляшки.

В 1974 г. появилась моноклиальная теория, рассматривающая атероматозную бляшку как своеобразную «доброкачественную опухоль», образование которой вызвано вирусами и мутагенами. Автором этой теории явился американский ученый Е. Bendit, обративший внимание на то, что для атеросклеротических поражений характерна пролиферация гладкомышечных клеток. Близка по своей сути к предыдущей теории мембранная гипотеза D. Jackson и A. Gotto (1976), объясняющая причину пролиферации гладкомышечных клеток избыточным поступлением в них незэстерифицированного холестерина, который, встраиваясь в мембранные структуры клеток, способствует их гиперплазии.

В нашей стране под руководством академика А.Н. Климова активно развивается аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза,

согласно которой этот патологический процесс инициируют аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена. Аутоиммунные комплексы характеризуются следующими особенностями: 1) вызывают повреждение эндотелия и тем самым ускоряют проникновение липопротеинов крови в сосудистую стенку; 2) продлевают циркуляцию липопротеинов в крови; 3) задерживают окисление и экскрецию холестерина с желчью, т.е. способствуют развитию гиперлиппротеинемии; 4) проявляют цитотоксическое действие, откладываясь и фиксируясь в стенке артерий.

Список литературы

1. Патифизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 2. - с. 304-306; с. 452-458.

. Луцкая И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов // Медицинские новости. - 2008. - №5. - с. 24-32.

Лилли. Л. Патифизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. - 3.М.:Бином. Лаборатория знаний, 2003. - с. 138-139.

. Патифизиология: учебник / Литвицкий П.Ф. - 4-е изд., - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - с. 290-294.