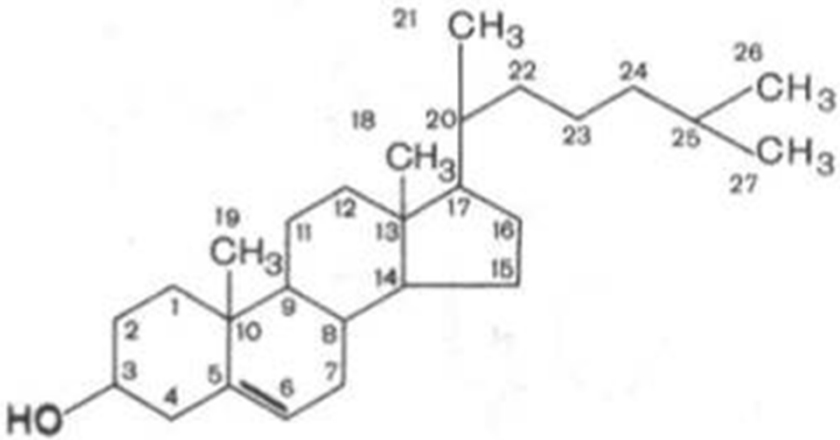
Атеросклероз: мифы и реальность

Фомина К.В.
Меньшиков И.В.
Бедулева Л.В.

Атеросклероз лежит в основе широкого спектра кардиоваскулярных заболеваний. За длительную историю изучения атеросклероза сложились устойчивые представления о его патогенезе, которые лежат в основе профилактики, диагностики и терапии этого заболевания. Но, несмотря на многочисленные исследования, которые ведутся в рамках этих представлений этиология и патогенез атеросклероза остаются неизвестны. До сих пор не существует универсальной теории, объясняющей причины этого грозного заболевания. Более того, существует более десятка различных гипотез, которые каждая со своей позиции, пытаются объяснить механизмы развития атеросклероза.

Центральной парадигмой патогенеза атеросклероза является холестериновая концепция. Начиная со 2 половины XX века, велись активные клинические и эпидемиологические исследования по изучению связи повышенного уровня холестерина с развитием атеросклероза. Их результатом стало формирование устойчивых представлений, что основным этиологическим фактором атеросклероза является высокий уровень холестерина в крови, который возникает в результате избыточного потребления холестерина.

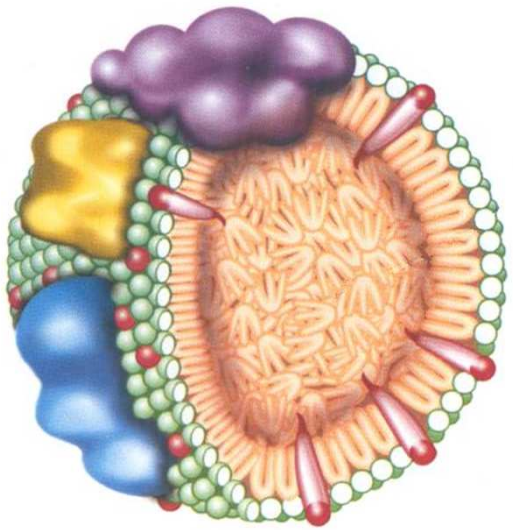


Холестерин (холестерол)

Открытие липопротеинов, изучение их метаболизма способствовало появлению представлений о том, что нарушение метаболизма классов липопротеинов приводит к атерогенезу. Особый интерес вызвали липопротеины низкой плотности (ЛПНП), как основные переносчики холестерина. Считается, что гиперхолистеринемия, продлевая время циркуляции ЛПНП, способствует образованию их модифицированных (окисленных) форм.

В настоящее время окисление ЛПНП называют ключевым фактором инициации ранних атеросклеротических поражений. Согласно современным представлениям об атеросклерозе как об аутоиммунном заболевании, образование окисленных ЛПНП является необходимым условием формирования механизмов, которые ведут к воспалению в стенке сосуда.

Согласно аутоиммунной гипотезе, окисляясь ЛПНП, приобретают антигенные свойства, вызывая усиленную продукцию антител к окЛПНП. Формирующиеся иммунные комплексы запускают дальнейший каскад патогенетических событий. Однако, имеющиеся данные об уровне аутоантител к окЛПНП у больных атеросклерозом и здоровых людей противоречивы, однозначной связи между уровнем аутоантител к окЛПНП и атеросклерозом не обнаружено.



Несмотря на то, что в последнее время появляется все больше фактов, противоречащих традиционным представлениям, идея о причинной роли избыточного потребления ХС и атеросклероза поддерживается ведущими учеными и авторитетными организациями, значительными финансовыми ресурсами, в частности фармацевтических компаний и производителей обезжиренных продуктов.

Это значительно осложняет продвижение альтернативных гипотез патогенеза атеросклероза и способствует укоренению мифов об атеросклерозе среди обывателей:

Миф.1 - Причина атеросклероза – избыточное потребления холестерина с пищей

Некоторые эпидемиологические исследования демонстрируют связь между повышенным уровнем холестерина в крови и риском развития атеросклероза. В то же время есть авторы, которые критически относятся к мнению о том, что причиной атеросклероза может служить повышенный уровень холестерина. U. Ravnskov провел тщательный анализ экспериментальных и эпидемиологических исследований по изучению влияния пищевого ХС на развитие ССЗ и обнаружил, что большинство исследований часто противоречат друг другу. Равнсков подверг критике некоторые эпидемиологические исследования, в которых были обнаружены положительные корреляция между потреблением жиров и коронарной смертностью. Оказалось, что данные из стран, которые не соответствовали идее о влиянии пищевого холестерина, были исключены из результатов исследования .

Интересные факты:

1. Некоторые африканские племена живут в основном на верблюжьем молоке или молоке Себу, которое гораздо жирнее, чем молоко коров голштинской породы, основного источника молока в Соединенных Штатах. Несмотря на это, их уровень холестерина намного ниже, чем у среднего американца, и сердечно-сосудистые заболевания встречаются редко.

2. Народ Масаи, потребляющий в два раза больше насыщенных жирных кислот, чем средний американец имеют меньше патологических электрокардиографических результатов, чем американцы, соответствующие им по возрасту и полу, также у представителей народа Масаи редко наблюдались осложненные атеросклеротические поражения.

3. В исследовании более миллиона человек смертность от ИБС в семь раз была выше в Южной Индии, чем в Пенджабе. Средний возраст умерших от ИБС в Южной Индии был 44 года, а в Пенджабе - 52 года, хотя люди из Пенджаба ели в 19 раз больше жира, в основном животного происхождения, а также больше курили.

4. Многочисленные исследования не обнаружили связи между степенью развития атеросклероза и уровнем холестерина в крови. Атеросклеротические повреждения наблюдались у людей с низким и высоким уровнем холестерина в крови.

5. Многочисленные исследования не показали влияния пищевого холестерина на уровень холестерина в крови. Кроме того, известно множество случаев развития атеросклероза у людей с нормальным уровнем холестерина в крови. 75% людей, госпитализированных с сердечным приступом, имели уровень холестерина в пределах нормы.

6. Агрессивная терапия статинами, может приводить к таким побочным эффектам как миопатия, увеличение риска развития сахарного диабета и др.(Jeger R., 2012)

Суммируя факты можно сказать, что представление о холестерине как о вредном для организма веществе не более чем предрассудок. Более того, холестерин очень важен для организма, т.к. входит в состав мембран клеток, обеспечивая их эластичность, является источником образования желчных кислот, стероидных гормонов, необходим для выработки витамина D.

Лишь треть необходимого для нормального функционирования организма холестерина приходиться на пищевой холестерин.

Миф 2. Причина атеросклероза - «плохой» атерогенный холестерин, «хороший» антиатерогенный холестерин – защищает от атеросклероза.

В литературе широко распространены понятия «плохой» и «хороший» холестерин. Это крайне упрощенное и не вполне верное представление о классах липопротеинов.

Холестерин – органическое вещество, нерастворимое в воде, в плазме крови транспортируется в составе липопротеинов. Существует несколько классов этих соединений – хиломикроны, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), обеспечивающих транспорт липидов экзогенного и эндогенного происхождения в систему циркуляции и далее к местам утилизации и депонирования.

ЛПНП, наиболее богатые холестерином, обеспечивают основной транспорт холестерина в токе крови, доставляя холестерин клеткам периферических тканей. ЛПНП считаются атерогенным классом липопротеинов, так как именно они накапливаются в стенке сосуда. Хотя известно, что часто люди с ИБС не имеют повышенного уровня холестерина ЛПНП (Ballantyne C.M., 2003).

ЛПВП, напротив принято считать антиатерогенными, т.к. они обеспечивают обратный транспорт холестерина, с плазматических мембран клеток в печень для окисления в желчные кислоты. Интересно, что антиатерогенное действие ЛПВП в большинстве случаев продемонстрировано in vitro и убедительных экспериментальных и клинических доказательств их положительной роли у человека не получено. В частности не подтверждено, что увеличение уровня ЛПВП с помощью лекарств может уменьшить возникновение ССЗ (Langslet G.,2008).

Миф 3. Окисленные ЛПНП – ответственны за развитие атеросклероза.

В настоящее время наиболее обоснованной является аутоиммунная гипотеза развития атеросклероза. В качестве мишени для аутоиммунных реакций рассматриваются окисленные липопротеины низкой плотности (окЛПНП). В соответствии с гипотезой уровень окЛПНП и аутоантител к ним должны быть ассоциированы с развитием атеросклероза.

Однако, имеющиеся данные об уровне аутоантител к окЛПНП у больных атеросклерозом и здоровых людей противоречивы, однозначной связи между уровнем аутоантител к окЛПНП и атеросклерозом не обнаружено. Интересно, что аутоантитела к окЛПНП обнаружены и у здоровых людей.

В то же время известны факты существования в норме аутоантител к нЛПНП, уровень которых при атеросклерозе существенно повышается. Недавно полученные результаты исследований, указывают на то, что аутоиммунные Т-клетки, распознающие эпитопы белка Apo B100 нативных ЛПНП, способствуют развитию атеросклероза, тогда как ингибирование Т-клеточного ответа против нативных ЛПНП подавляет развитие атеросклероза (Hermansson A. et al., 2010).

Выше сказанное свидетельствуют о противоречивости связи уровня аутоантител к окЛПНП и атеросклерозом и ставят под сомнение идею об аутоиммунной реакции против оЛПНП как причине индукции и развития атеросклероза.

Критический анализ основных «положений» холестериновой концепции атеросклероза показал, что они являются скорее мифами, чем догмами. Поэтому нужны новые гипотезы о причинах и механизмах развития атеросклероза, новые экспериментальные исследования которые позволят понять истинный механизм лежащий в основе атеросклероза и найти эффективные способы его лечения.

В недавно проведенных исследованиях обнаружены факты которые позволяют по-новому взглянуть на механизм развития атеросклероза и понять причинно-следственные связи между факторами и процессами, вовлеченными в патогенез атеросклероза.

Новые факты о патогенезе атеросклероза

- Эпикардиальный жир является ранним маркером атеросклероза человека (Yorgun H., 2011)
- Эпикардиальный и периваскулярный жир вызывает атеросклеротические повреждения стенки сосудов «снаружи-внутрь» (Verhagen S.N.,2011, Djaberi, 2008)

а б в г

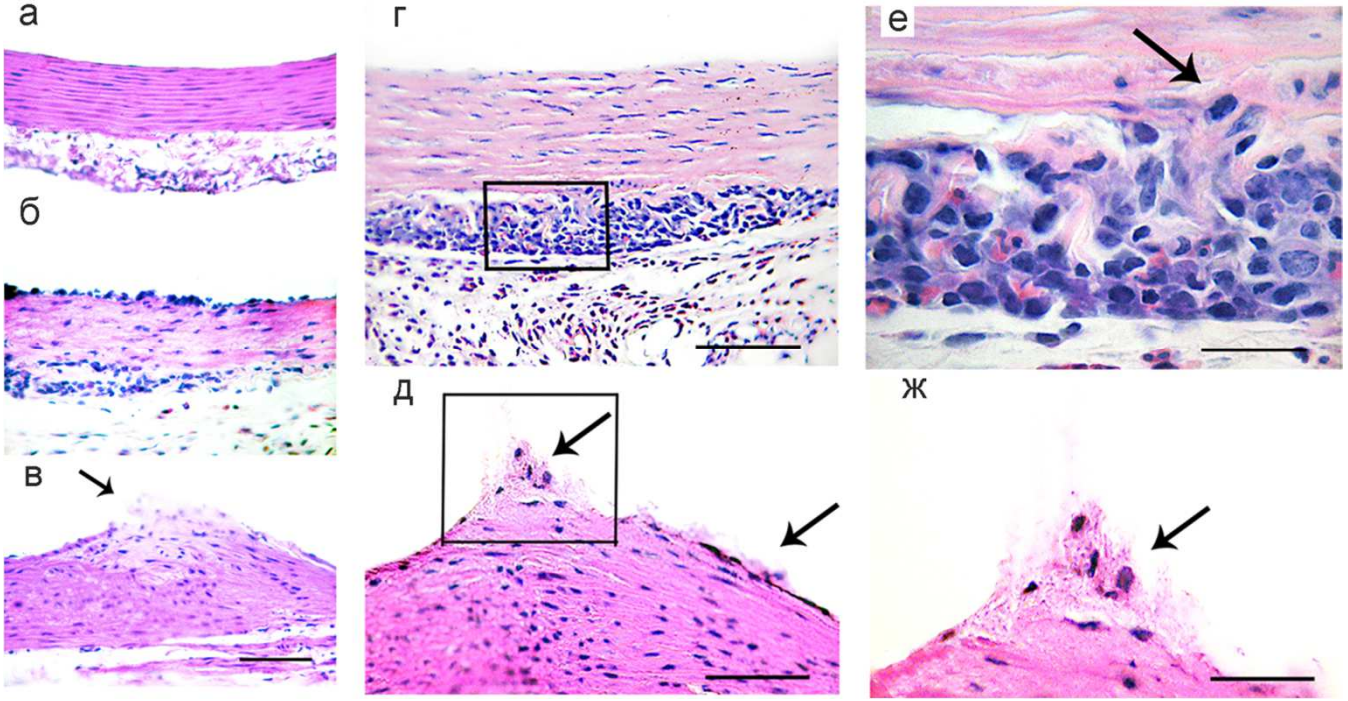
Эпикардиальный жир на сердце крысы. а,б– сердце здоровых крыс, в,г –сердце больных атеросклерозом крыс. Окраска суданом III. Красные области – эпикардиальный жир.

Новые факты о патогенезе атеросклероза

- Дефицит андрогенов вызывает пролиферацию и увеличение провоспалительной активности белой жировой ткани, окружающей сосуды (Mammi C., 2011)
- При атеросклерозе клетки и ткани организма, не синтезирующие холестерин и получающие его преимущественно из липопротеинов плазмы, могут испытывать дефицит холестерина (Меньшиков И.В., 2010, Фомина К.В., 2013)

Новые факты о патогенезе атеросклероза

- Ранним событием атеросклероза является инфильтрация стенки сосудов лейкоцитами (Меньшиков И.В., 2012)



Стенка аорты крыс, окрашенная гематоксилином-эозином.

а - стенка аорты здоровых крыс.

б,в,г,е - стенка аорты крыс, с признаками атеросклероза. Наблюдается утолщение интимы, дезорганизация медии, накопление лейкоцитов в стенке сосуда.

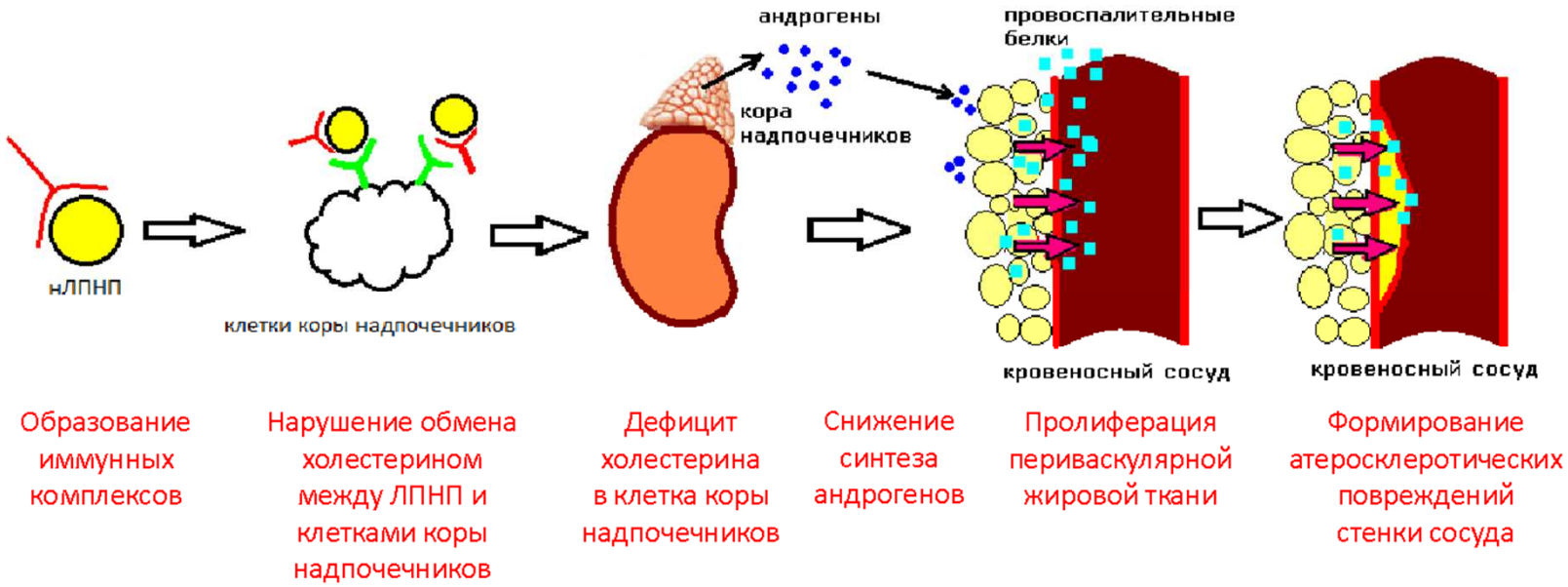
д,ж - участок полной деградации интимы, вспучивание и обнажение медии.

Новые факты о патогенезе атеросклероза

- У больных атеросклерозом людей уровень аутоантител против нативных липопротеинов низкой плотности выше, чем у здоровых людей, а уровень аутоантител против окисленных липопротеинов низкой плотности ниже, чем у здоровых (Меньшиков И.В., 2010).

От новых фактов к новой гипотезе о патогенезе атеросклероза

На основании современных фактов можно предложить новую гипотезу, объясняющую механизм развития атеросклероза. Гипотеза отводит ведущую роль в развитии атеросклероза аутоантителам против нативных липопротеинов низкой плотности, которые запускают каскад метаболических и патофизиологических изменений, ведущих в конечном итоге к атеросклеротическим повреждениям стенки сосудов.



Аутоантитела против нативных ЛПНП связывают ЛПНП плазмы крови и препятствуют нормальному обмену холестерином между ЛПНП и клетками коры надпочечников. Известно, что надпочечники используют холестерин липопротеинов плазмы для стероидогенеза. Поэтому нарушение нормального поглощение холестерина из липопротеинов плазмы может привести к снижению производства андрогенов в коре надпочечников. Андрогенная недостаточность вызывает пролиферацию периваскулярной и эпикардиальной белой жировой ткани, которая выделяет провоспалительные цитокины. Провоспалительные цитокины привлекают в стенку сосуда лейкоциты и формируют в ней очаг воспаления, ведущий к повреждению стенки сосуда.