

Современные проблемы атеросклероза: взгляд клинициста*

Карпов Р.С.

Actual problems of atherosclerosis: point of view of clinician

Карпов R.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, г. Томск

© Карпов Р.С.

В лекции приведены сведения об исторических этапах фундаментальных исследований патогенеза атеросклероза, изложены современные данные о роли биохимических, иммунологических, генетических нарушений. Показано значение рентгенологических, ультразвуковых, радионуклидных методов диагностики сосудистого поражения. Отражены достижения последних лет в разработке эффективных методов лечения и профилактики атеросклероза. Предложена собственная оригинальная синтетическая (клинико-патофизиологическая) классификация атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, диагностика, лечение, современные достижения.

In this lecture there is the information about historical steps of fundamental researches of pathogenesis of atherosclerosis, about biochemical, immunological and genetic abnormalities. Significance of x-ray, radionuclide methods in diagnosis of vascular affection is shown. The achievements of nowadays in the methods of treatment and prophylaxis of atherosclerosis are presented. Author's own original synthetical classification of atherosclerosis is suggested.

Key words: atherosclerosis, diagnostics, treatment, actual achievements.

УДК 616.13–004.6

Этапы фундаментальных исследований атеросклероза

XX век ознаменовался блестящими открытиями в биологии и медицине. Вместе с тем, если оценивать достижения медицинской науки с точки зрения практической медицины, самыми выдающимися все же следует считать успехи в разработке научных основ профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний — пандемии ушедшего и текущего столетий.

Тем приятнее сознавать, что первые страницы этого капитального труда огромного количества исследователей принадлежат российским ученым Н.Н. Аничкову и С.С. Халатову, которые разработали холестериную модель атеросклероза. Вокруг этого, несомненно, гениального откры-

Решение проблемы атеросклероза, учитывая, что он — основная причина возникновения инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, значительной части инсульта, изменит судьбу миллионов жителей нашей планеты.

Е.И. Чазов

тия дискуссии продолжают до сих пор, предложено значительное количество интересных теорий, гипотез, догадок, многие из которых существенно дополнили взгляды Н.Н. Аничкова на природу атеросклероза. Но в настоящее время вся практика профилактики и лечения атеросклероза основывается на классической концепции «Нет атеросклероза без холестерина».

Нет сомнений, что прошедшее столетие существенно изменило инфильтрационную (холестериновую) гипотезу Н.Н. Аничкова.

Успехи клинической медицины связаны с признанием многофакторного происхождения атеросклероза, фактически объединившего в себе ролитическую теорию Рокитанского, роль эндотелия моноклональную

* Актовая лекция, прочитанная 11 февраля 2003 года на заседании ученого совета Сибирского государственного медицинского университета. Томск, 2003.

теорию американского ученого E. Benditt, мембранную гипотезу R. Sakson и A. Gotto, аутоиммунную теорию А.Н. Климова. Все большее место занимает взгляд на атеросклероз как на следствие воспаления (роли вирусов, хламидийной инфекции).

Школа Н.Н. Аничкова обоснованно предлагает инфильтрационно-комбинационную (липидную) теорию. Величайшим достижением науки конца XX в. было открытие J. Goldstein и M. Brown рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Авторы были отмечены Нобелевской премией. Именно на рецепторной теории обмена липидов основано самое эффективное направление фармакотерапии атеросклероза ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы. Трудно сегодня переоценить значение учения о паракринной функции эндотелия (открытие эндотелинов и эндотелий-расслабляющего фактора — оксида азота NO).

Под нашим руководством активно исследовалась роль иммунной системы в развитии гиперлипидемий. Данный цикл работ обобщен в монографии «Роль иммунной системы в развитии гиперлипидемий» (в соавторстве с Н.В. Канской и С.Г. Осиповым). У больных коронарным атеросклерозом был установлен высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Выявлено существенное нарушение целостности монослоя эндотелиальных клеток под влиянием ЦИК. Высказано предположение о том, что гиперлипидемии могут быть следствием метаболической реакции организма, направленной на восстановление иммунного гомеостаза в условиях многофакторной антигенной стимуляции и поликлональной активации В-лимфоцитов. На основании этой серии исследований нами был предложен новый метод диагностики дислипидемий как фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС), заключающийся в том, что дополнительно к исследованию липидов в сыворотке крови и электрофоретического определения липопротеинов в преципитатах иммунных комплексов определяют концентрации холестерина и триглицеридов, и при концентрации холестерина 0,3—2,1 ммоль/л, а

триглицеридов — 0,1—0,9 ммоль/л диагностируют дислипидотеинемию на ранних стадиях ИБС. На этом принципе разработан и метод оценки эффективности лечения ИБС (по динамике данного теста в процессе лечения).

Обнаружение антиатерогенной роли липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — одно из наиболее ярких открытий в области атеросклероза. Оно способствовало расширению представлений о нарушениях в обмене липопротеинов и привело к формированию понятия о дислипидотеинемиях как отклонениях от нормы в липопротеиновом спектре крови. Снижение уровня ЛПВП имеет, пожалуй, не меньшее значение в реализации атеросклероза, чем повышение ЛПНП.

В настоящее время, кроме циркулирующих иммунных комплексов, предложены и другие иммунологические маркеры атеросклероза, как-то: С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А (SAA), неоптерин, интерлейкин-6 и другие «провоспалительные» цитокины. Особенно четко продемонстрирована прямая корреляционная связь между уровнем С-реактивного белка и риском развития ИБС, острого инфаркта миокарда, инсульта и облитерирующего атеросклероза периферических артерий (Ridker, 1997; Koenig, 1999; Strandberg, Tilvis, 2000).

Вместе с тем было бы по меньшей мере странным сводить современные представления об этиологии и патогенезе атеросклероза к нарушениям обмена липидов и липопротеинов атерогенного характера. Вопрос о том, быть или не быть атеросклерозу у конкретного человека, определяется весьма сложными взаимоотношениями липопротеинов с артериальной стенкой. При этом способствовать развитию дислипидемий или нарушению эндотелиального покрова артерий может большое количество внешних и внутренних факторов, и в каждом конкретном случае может наблюдаться различное сочетание нескольких из них, но основу патогенетического звена атеросклероза составляет все же накопление холестерина в стенке артерий.

Оценивая историю научных исследований по проблеме атеросклероза с позиции клинической медицины, вторым после открытия Н.Н. Аничкова событием следует назвать разработку так называемой концепции факторов риска.

Факторы риска и роль наследственности

В первые послевоенные годы ученые США, обеспокоенные нарастающей проблемой сердечно-сосудистых заболеваний, начали знаменитый Фремингемский эксперимент, суть которого заключалась в тщательном клинко-эпидемиологическом обследовании населения небольшого города Фремингема. Это позволило уже к концу 50-х гг. прошлого века установить важнейшие закономерности связи частоты развития основных сердечно-сосудистых заболеваний с определенными факторами, которые вошли в науку под названием факторов риска. В настоящее время выделяют 2 группы факторов риска (ФР): факторы, которые практически невозможно изменить (пол, возраст, наследственность), и факторы, поддающиеся влиянию, так называемые модифицируемые (табл. 1).

Таблица 1
Основные факторы риска атеросклероза

1. Нерациональное питание	1. Пол	1. Повышенное артериальное давление
2. Курение	2. Возраст	2. Нарушения липидного обмена
3. Чрезмерное употребление алкоголя	3. Наследственная предрасположенность	3. Нарушения углеводного обмена
4. Низкая физическая активность	4. Избыточная масса тела	

↓

АТЕРОСКЛЕРОЗ

- гемостатические факторы
- гемостеин
- психосоциальные и другие факторы

Безусловно, практическую медицину в наибольшей степени интересуют модифицируемые факторы. Основное внимание при этом уделяется трем из них: курению, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии (дислиппротеинемия).

Воздействуя именно на эти факторы, удалось добиться поразительных успехов в снижении смертности от ИБС и инсульта. Примером может служить известный проект «Северная Карелия» в

Финляндии. В результате его реализации удалось снизить смертность от ИБС за 20 лет более чем на 50%.

Впечатляющие достижения практической реализации результатов проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемский эксперимент) фактически утвердили большое значение клинической эпидемиологии как важнейшего направления современной клинической медицины.

В его основе лежит изучение закономерности возникновения болезни в популяции с учетом временных, климато-географических и социально-экономических условий. Здесь следует особо подчеркнуть важность эпидемиологических исследований в конкретной местности (континент, страна, область, город, село), включая эпидемиологический мониторинг. Это позволяет избежать эклектического подхода, выделить наиболее важные для конкретных условий факторы в их взаимодействии.

С этих позиций интересны результаты клинико-эпидемиологических исследований, выполненных в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН и на кафедре факультетской терапии СГМУ (рис. 1—4). Исследования проводили по стандартизированной методикам ВОЗ среди коренного и пришлого населения г. Томска и Томской области. Доказан факт высокого распространения ИБС и факторов риска атеросклероза, в том числе у населения сельской местности. В мужской популяции лидировали курение, дислиппротеинемии, артериальная гипертензия. В женской популяции преобладали избыточная масса тела, дислиппротеинемии и артериальная гипертензия.

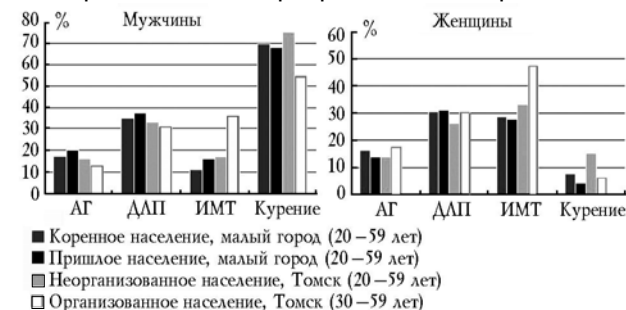


Рис. 1. Распространенность факторов риска атеросклероза у населения г. Томска и Томской области

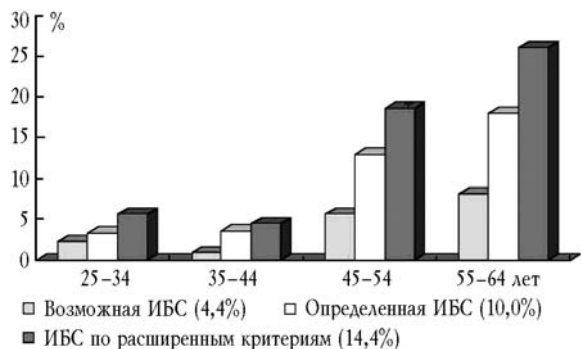


Рис. 2. Распространенность ИБС по эпидемиологическим критериям у мужчин 25—64 лет г. Томска

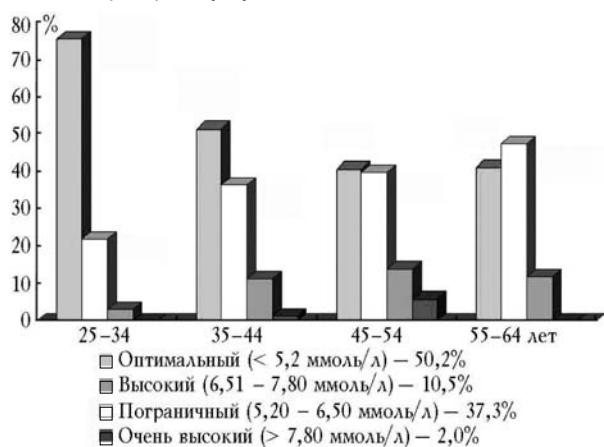


Рис. 3. Встречаемость отдельных уровней ОХС у мужчин 25—64 лет г. Томска

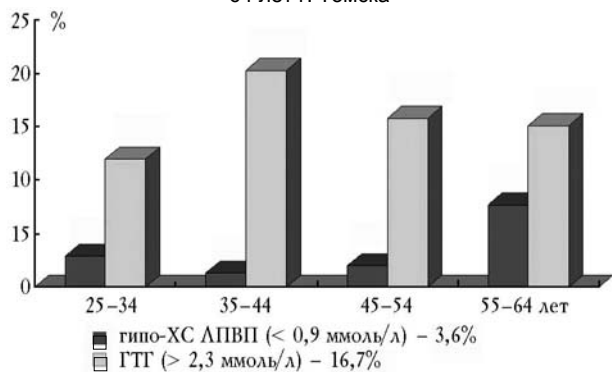


Рис. 4. Распространенность гипо-ХС ЛПВП и ГТГ у мужчин 25—64 лет г. Томска

Многочисленными исследованиями убедительно доказано, что лица с эпидемиологическим диагнозом ИБС на протяжении 5 лет после выявления патологии умирают в 3,5 раза чаще, чем без ИБС, в том числе от всех ССЗ в 7 раз чаще.

Таким образом, становится очевидным, что обследование населения по программе кардиологического скрининга позволяет выделять в по-

пуляции группу высокого риска последующих коронарных катастроф.

Особенно волнующий нас факт установлен в эпидемиологических исследованиях детской популяции томичей (Н.А. Рабцун, 1999). Как видно на рис. 5, у школьников 11—16 лет г. Томска весьма значительна распространенность таких предвестников атеросклероза, как низкая физическая активность, курение (мальчики), повышенное артериальное давление, избыточная масса тела.

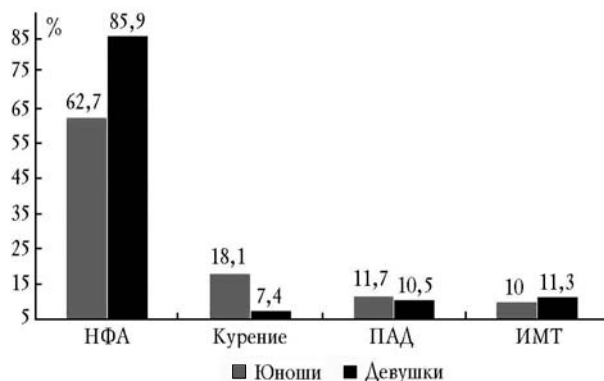


Рис. 5. Распространение предвестников атеросклероза у школьников 11—16 лет г. Томска

Интересные исследования были проведены в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (Г.П. Филиппов, И.А. Ковалев, Г.И. Марцинкевич, Т.Е. Сулова, А.А. Соколов). Изучались семьи с отягощенной по атеросклерозу наследственностью. Наличие коронарного атеросклероза верифицировалось коронарографически.

Значительная роль наследственной компоненты в патогенезе атеросклероза подтверждает наличие достоверных ассоциаций изученных полиморфных вариантов кандидатных генов атеросклероза (AGT, ACE, NOS3) с уровнем артериального давления, массой тела, рядом биохимических и иммунологических маркеров, характеризующих липидный спектр сыворотки крови, активность процессов перекисного окисления липидов, функционального состояния системы иммунитета и периферических артерий (совместные исследования с НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН). Несомненный интерес представляет тесная взаимосвязь показателей липидного спектра сыворотки крови у лиц мужского пола из

группы риска и выраженностью атеросклероза у их отцов (рис. 6).

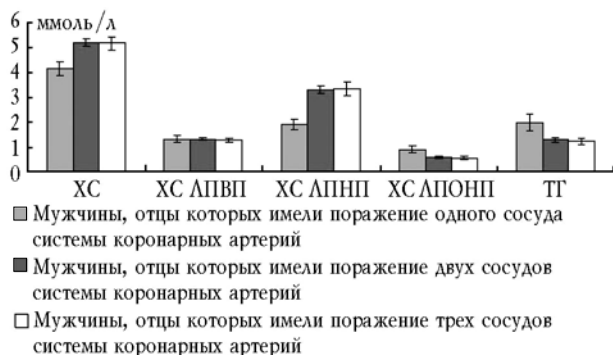


Рис. 6. Взаимосвязь показателей липидного спектра сыворотки у лиц мужского пола из группы риска с тяжестью атеросклероза у отцов

У 80% мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью отмечается нарушение функции эндотелия, проявляющееся снижением чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии и уменьшением степени вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией. Изменение сосудодвигательных реакций характеризуется также нарастанием констрикторного компонента периферической сосудистой реактивности.

Степень нарушений сосудодвигательных реакций наиболее выражена при сочетании факторов риска развития атеросклероза (гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, курение). Факторами, оказывающими наибольшее влияние на сосудодвигательные реакции у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, по данным множественного регрессионного анализа, являются курение, уровень триглицеридов, ХС ЛПНП в сыворотке крови, продукция моноцитами окиси азота, фактора некроза опухоли и ИЛ-1 бета.

Результатом исследований явилась разработка математической модели прогнозирования риска раннего развития атеросклероза у мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью (И.А. Ковалев).

Современные концепции атеросклероза

Анализ результатов экспериментального и клиничко-эпидемиологического исследований позволяет суммировать современные взгляды на этиологию и патогенез атеросклероза тремя концептуальными положениями (рис. 7).

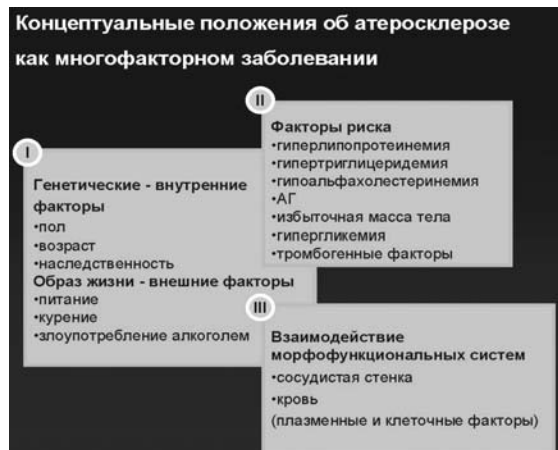


Рис. 7

Во-первых, с полной уверенностью можно признать, что атеросклероз — это многофакторное заболевание, и связать его развитие с одним каким-либо фактором невозможно. Его этиология обусловлена взаимодействием генетических и внешних факторов, ни один из которых не является самостоятельной причиной заболевания.

Второе концептуальное положение гласит, что атеросклероз и все болезни, им обусловленные, связаны с образом жизни и выработанными привычками, основными элементами которых являются: пищевой рацион с повышенным содержанием насыщенных жиров, холестерина, калорий, поваренной соли; курение, злоупотребление алкоголем; низкая физическая активность. Различные сочетания этих компонентов приводят к тем биохимическим и физиологическим изменениям, которые объединяются под названием «факторы риска» и могут трансформироваться в атеросклероз.

И, наконец, третье концептуальное положение заключается в том, что в развитии атеросклеротического поражения артерий взаимодействуют две морфофункциональные системы, составляющие два ключевых звена атерогенеза, — сосудистая стенка и кровь (плазменные факторы

и форменные элементы). Среди плазменных факторов особая роль придается атерогенным липопротеинам, а среди форменных элементов — тромбоцитам.

Визуализация атеросклеротического поражения артерий

Следующим, поистине революционным, достижением науки XX столетия следует считать разработку методов визуализации атеросклеротического поражения артерий, что фактически открыло эпоху хирургической и эндоваскулярной терапии атеросклероза, позволило оценивать эффективность фармакотерапии и доказать возможность регрессии атеросклероза.

К сожалению, в своей лекции мы не имеем возможности детально осветить этот важнейший раздел современной кардиологии. С первых дней формирования научно-клинических программ института была поставлена задача внедрения всех основных современных методов диагностики атеросклероза. Сегодня мы можем с полной ответственностью сказать — это сделано коллективом НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

В настоящее время основными методами визуализации атеросклеротического поражения артерий являются рентгенологический, ультразвуковой и томографический.

В современной клинической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии трудно переоценить роль ангиографии в формировании представлений о характере и степени выраженности атеросклеротического поражения различных отделов артериальной системы. Рентгеноконтрастная коронарная ангиография уже более 30 лет прочно сохраняет роль «золотого стандарта» в диагностике коронарного атеросклероза и является решающим методом в выборе тактики хирургического лечения больных. В НИИ кардиологии с 1981 по 2002 г. проведено 12116 коронарографических исследований. Стенозирующий атеросклероз установлен у 85% больных, у 4% выявлен диффузный атеросклероз и 11% больных не имели признаков атеросклероза.

Несмотря на то, что рентгеноконтрастная коронарная ангиография до сих пор остается «зо-

лотым стандартом» в диагностике атеросклеротического поражения, данный метод имеет и недостатки. Так, ангиографическое исследование дает возможность оценить просвет сосуда, но не позволяет судить об изменении сосудистой стенки, эксцентричности атеросклеротической бляшки и ее морфоструктуре. Однако это является особенно важным для диагностики ранних стадий коронарного атеросклероза, когда стенозирование артерии менее 40% и вследствие адекватного сегментарного ремоделирования просвет сосуда при рентгеноконтрастной коронарной ангиографии остается неизменным. Компенсаторное расширение (ремоделирование) сохраняет стабильным просвет сосуда до тех пор, пока атеросклеротическая бляшка не заполнит 40% пространства сосудистой стенки, и только после этого начинается истинное стенозирование просвета, которое выявляется при ангиографическом исследовании. Процесс коронарного ремоделирования представлен на рис. 8.

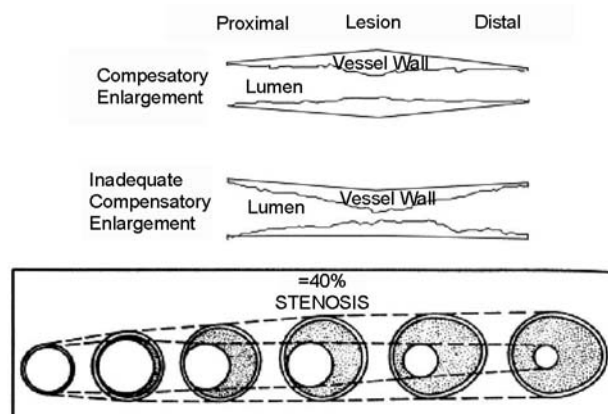


Рис. 8. Феномен коронарного ремоделирования (Glagov S., 1987)

В последнее десятилетие для более детального исследования изменений сосудистой стенки применяется внутрисосудистое ультразвуковое исследование с применением высокочастотных датчиков. В отличие от рентгеноконтрастной ангиографии внутрисосудистое ультразвуковое исследование дает возможность получить томографический срез сосудистой стенки, позволяя количественно и качественно оценить просвет сосуда и область бляшки. Именно внутрисосудистое ультразвуковое исследование позволяет

визуализировать атероматозные массы в стенке сосуда, которые не диагностируются на ангиограммах.

На рис. 9 приведен пример визуализации просвета коронарной артерии при внутрикоронарном ультразвуковом исследовании и пример кальцинированной бляшки в коронарной артерии по данным внутрисосудистого исследования.

Как обсуждалось выше, компенсаторное ремоделирование наблюдается до тех пор, пока атеросклеротическая бляшка не заполнит 40% просвета сосуда. В связи с этим в группе больных с так называемым синдромом X и ангиографически неизменными коронарными артериями при проведении внутрисо-

судистого ультразвукового исследования может быть выявлено атеросклеротическое поражение менее 40% просвета сосуда.

В качестве примера (см. рис. 9) приведены ангиограмма и внутрисосудистое ультразвуковое изображение передней нисходящей коронарной артерии в проксимальной и средней трети. По данным коронарной ангиографии передняя нисходящая артерия не изменена, имеет четкий ровный контур. При внутрикоронарном ультразвуковом исследовании выявлен диффузный симметричный атеросклероз. Анализ коронарных артерий с помощью электронно-лучевой томографии позволяет получить непосредственное подтверждение

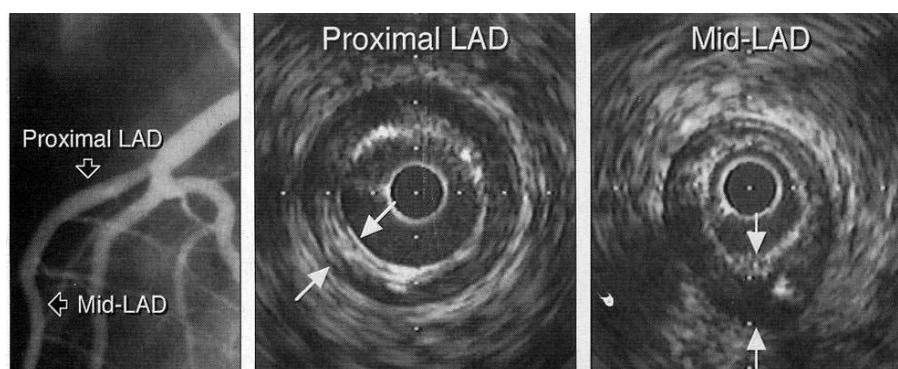


Рис. 9. Передняя нисходящая артерия: неизменная ангиограмма и атеросклероз по данным УЗИ (указан стрелками)

наличия и распространенности коронарного атеросклероза. Многочисленными исследованиями показано, что общая площадь коронарного кальциноза, определенная с помощью электронно-лучевой томографии, линейно коррелирует с общей площадью атеросклеротического поражения как в отдельных сегментах коронарных артерий, так и в коронарном бассейне в целом.

Вновь обращаясь к возможностям рентгенологического метода визуализации атеросклеротического поражения коронарного русла, необходимо остановиться на неинвазивном исследовании — рентгеноскопии органов грудной клетки, которая и в наши дни не утратила своего диагностического значения в выявлении обызвествлений коронарных артерий. Для этих целей используется рентгеноскопия с электронно-оптическим усилением и прицельная крупнокадровая рентгенография. Диагностика атерокальциноза венечных артерий основана на де-

тальном рентгенологическом анализе участков тени сердца, на которые проецируются коронарные артерии, имеющие характерную направленность движений во время кардиоцикла.

И все же ультразвуковое исследование является ведущим неинвазивным методом в диагностике атеросклеротического поражения артериального русла. В современной практике для оценки локализации, эхоморфоструктуры бляшки и степени стенозирования широко применяется серошкальная визуализация просвета сосуда в продольном и поперечном сечении (В-сканирование) в сочетании с цветным картированием (дуплексное исследование) или с цветным картированием и спектральным доплером одновременно (триплексное исследование). Кроме того, нередко используются возможности энергетического доплера и эхоконтрастирования.

На рис. 10 приведены примеры ультразвуковых режимов, применяемых в настоящее время для диагностики проявлений атеросклероза. Ультразвуковые методы позволяют достаточно достоверно диагностировать атеросклероз на ранних стадиях его развития, включая нестенозирующий процесс.

На рис. 11 приведен пример визуализации атеросклеротической бляшки в сонной артерии.

Внедрение мультиплановой чреспищеводной эхокардиографии в клиническую практику позволило неинвазивно визуализировать атеросклероз проксимальных сегментов коронарных артерий.

На рис. 12 представлен пример визуализации кальцинированной бляшки в просвете ствола левой коронарной артерии.

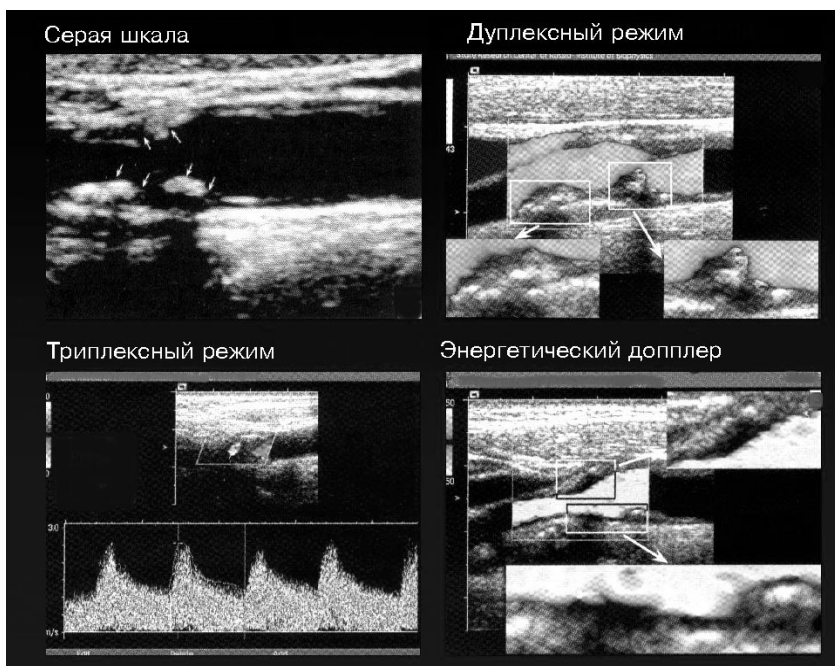


Рис. 10. Примеры ультразвуковых режимов. Атеросклеротические бляшки указаны стрелками

2*



Рис. 11. Стеноз общей сонной артерии



Рис. 12. Визуализация кальцинированной бляшки в просвете ствола левой коронарной артерии

Применяя спектральный доплеровский режим, можно рассчитать стенозирование коронарных артерий. Пример доплерограмм коронарно-

го кровотока при 80%-м стенозе в проксимальной трети передней нисходящей коронарной артерии.

Высокочастотная трансторакальная эхокардиография также позволяет неинвазивно визуализировать бляшки в коронарных артериях. На рис. 13 представлен пример диагностики стеноза в дистальном участке передней нисходящей коронарной артерии с помощью высокочастотной трансторакальной доплерэхокардиографии.

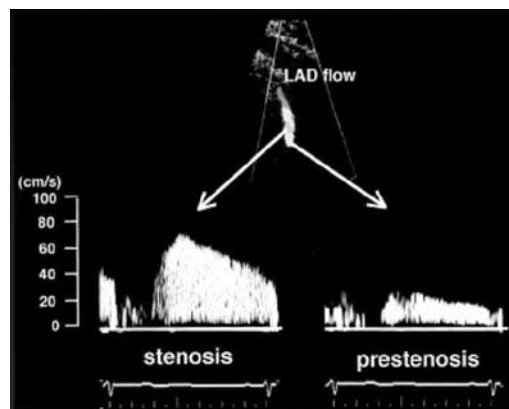


Рис. 13. Дистальный стеноз в передней нисходящей артерии

В настоящее время бесспорное лидерство в оценке атеросклеротического поражения грудной аорты принадлежит ультразвуковым методам исследования. Так, мультиплановая чреспищеводная эхокардиография позволяет быстро (в течение 10—15 мин), точно, без лучевой нагрузки диагностировать локализацию атеросклеротических бляшек в любом регионе грудной аорты, оценить их эхоморфоструктуру и выявить элементы расслоения аортальной стенки. На рис. 14 представлены стадии атероматоза грудной аорты.

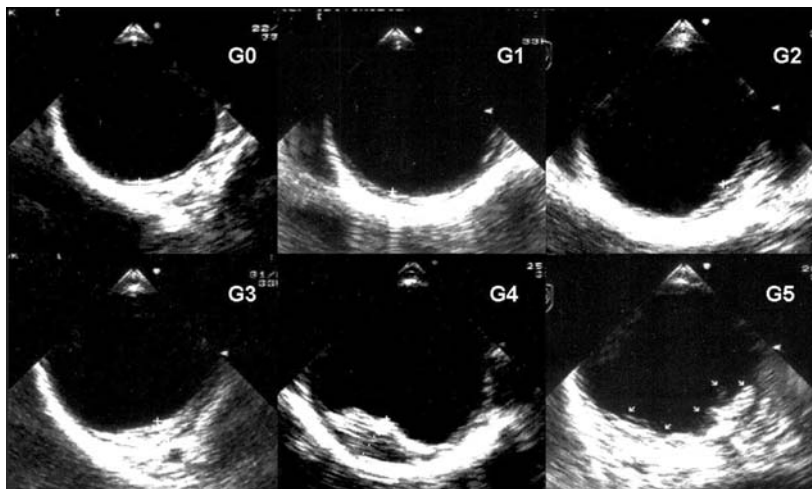


Рис. 14. Стадии атероматоза грудной аорты

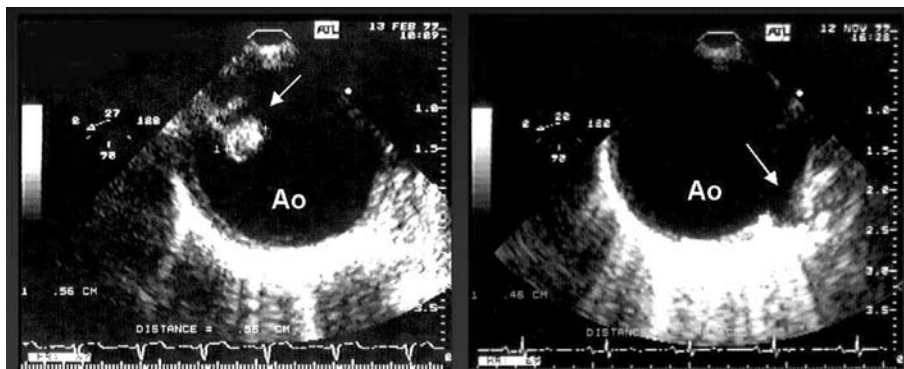


Рис. 15. Бляшки в грудной аорте: с мобильным компонентом (слева) и ulcerогенная (справа)

Не вызывает сомнений высокая практическая значимость своевременной диагностики атероматоза грудной аорты, так как известно, что бляшки с мобильным компонентом являются источником системных эмболий и становятся, например, частой причиной инсульта, а бляшки с изъязвлением и пенетрацией аортальной стенки — причиной расслаивающих аневризм. На рис. 15 приведены примеры атеросклеротической бляшки в грудной аорте с мобильным компонентом и ulcerогенной пенетрирующей бляшки. Данный метод позволяет с высокой точностью диагностировать расслаивающую аневризму грудной аорты.

Заканчивая раздел об ультразвуковой диагностике проявлений атеросклероза, нельзя не сказать о новом перспективном направлении — стресс-эхокардиографии с ультразвуковыми контрастами в исследовании миокардиальной перфузии. Применение современных ультразвуковых технологий при эхоконтрастировании миокарда позволяет во время нагрузочного исследования выявить скрытую ишемию в виде отчетливых дефектов перфузии.

Другим интенсивно развивающимся методом неинвазивной визуализации коронарных артерий является электронно-лучевая ангиография. Клинический опыт применения электронно-лучевой ангиографии свидетельствует о высокой точности этого метода в диагностике стенозов и окклюзии проксимальных коронарных артерий.

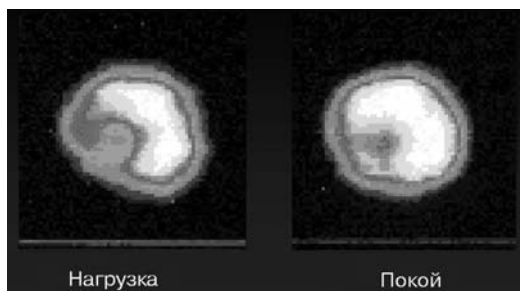
Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что, несмотря на различную физическую природу отдельных видов медицинского изобра-

жения, их объединяет, прежде всего, одна цель — получение качественной визуальной информации о тех или иных проявлениях атеросклероза. Важным общим свойством всех видов изображений является схожесть психофизических и психофизиологических принципов их восприятия. Мощным стимулом для объединения различных визуализационных методик является широкое использование в них вычислительной техники для построения, обработки, хранения и представления изображения. Хочется верить, что в ближайшие годы мы станем свидетелями новых крупных достижений в области медицинской визуализации, которые позволят нам диагностировать ранние проявления атеросклеротического процесса.

Весьма перспективным для клинической медицины аспектом ультразвуковой визуализации сосудов является возможность оценки уменьшения выраженности атеросклеротического поражения, снижения тромбогенного потенциала бляшки в процессе лечения. В частности, такие эффекты уже доказаны при использовании статинов и экстракорпорального удаления атерогенных липопротеинов при лечении тяжелого атеросклероза. Но об этом чуть ниже.

Нельзя обойти вниманием радионуклидный метод диагностики ИБС, в частности, перфузионную сцинтиграфию миокарда. Для этих целей в НИИ кардиологии совместно с НИИ ядерной физики разработан новый радиофармпрепарат изотопа 199-таллий. Пример дефекта перфузии при нагрузочной сцинтиграфии миокарда с изотопом 199-таллий представлен на рис. 16.

Средства и методы лечения атеросклероза

Рис. 16. Сцинтиграфия миокарда с ^{199}Tl

Новые достижения в лечении атеросклероза

Успехи в изучении механизмов развития атеросклероза, его клинической и особенно лабораторно-инструментальной диагностики фактически обусловили революцию и в наших возможностях лечения.

Если сегодня выделить главную линию в лечении атеросклероза, то, по мнению известного российского кардиолога Д.М. Аронова, ее можно очертить, перефразировав классическую концепцию «Нет атеросклероза без холестерина», следующим образом: «Нет лечения атеросклероза без воздействия на липиды крови». Итак, прежде всего — липидкорректирующая терапия.

В отделении ИБС и атеросклероза НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН накоплен солидный опыт лечения атеросклероза. Учитывая принципиальную важность этого направления исследований, при отделении был создан липидный центр (Е.Ю. Коломин, Д.А. Измайлов, К.С. Лихоманов), который обладает полным набором необходимых методов диагностики и лечения (тестирование дислипидемий, ультразвуковая, рентгеноконтрастная визуализация пораженных артерий, комбинированная фармакотерапия, лазеротерапия и, наконец, селективный LDL-аферез с помощью современного плазмосепаратора «Коба-Спектр»). Средства и методы лечения атеросклероза представлены в табл. 2.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

- Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (ловастатин, провастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин)
- Производные фиброевой кислоты (гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат)
- Секвестранты желчных кислот (колестипол, холестирамин)
- Препараты никотиновой кислоты (эндурацин)
- Гепарины (сулодексид)
- Эстрогензаместительная терапия

РАДИКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

- Илеоцекустомия
- LDL-аферез
- Пересадка печени
- Генная терапия (экспрессия рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах)

Выдающимся достижением медицины последних десятилетий можно считать разработку и внедрение в практику ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, ключевого фермента в синтезе холестерина (рис. 17). В 1987 г. в США был зарегистрирован первый препарат ловастатин (мевакор). К настоящему времени имеется 6 статинов: ловастатин (мевакор), симвастатин (зокор), провастатин (липо-стат), флувастатин (лескол), аторвастатин (липри-мор), церивастатин (снят с производства). Доказана высокая эффективность статинов (табл. 3), включая снижение смертности. Динамические ультразвуковые и ангиографические исследования доказали способность этой группы препаратов вызывать регрессию атеросклероза. Наши исследования подтверждают эти данные.

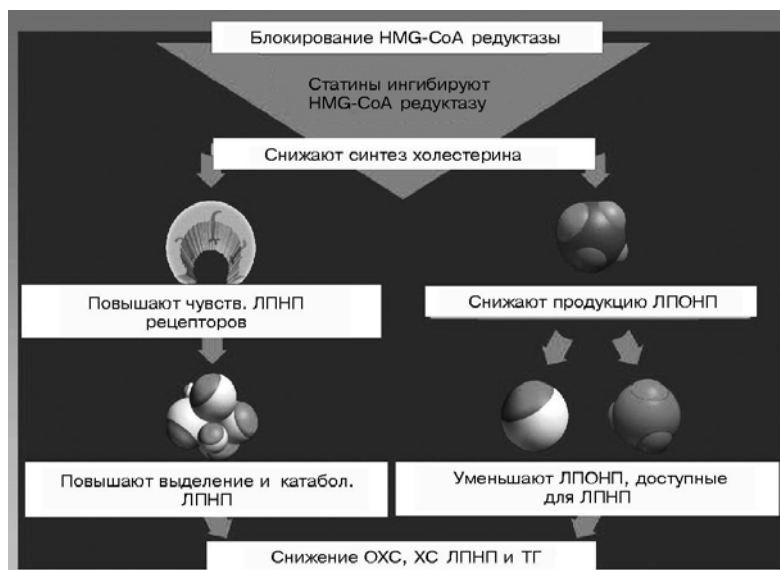


Рис. 17. Гиполипидемические эффекты статинов

Работы последних лет свидетельствуют, что действие статинов выходит далеко за пределы липидкорректирующего эффекта. Речь идет о нормализации эндотелиальной функции, антиоксидантного, противовоспалительного, антикоагулянтного, антипролиферативного действия, стабилизации атеросклеротической бляшки. Особое внимание клиницистов привлекают противовоспалительные эффекты статинов. Последнее обусловлено снижением синтеза и фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 макрофагами, снижением экспрессии E-селектина, индуцированную аФЛ, ФНО-α и ИЛ-1, на эндотелиальные клетки (табл. 3); выраженным иммуномодулирующим эффектом.

Таблица 3

Статины — доказанные эффекты

- Снижение числа коронарных событий
- Снижение смертности от ИБС
- Уменьшение количества оперативных вмешательств (PTCA/CABG)
- Снижение количества инсультов
- Уменьшение общей смертности

В связи с этим в последнее время статины рекомендуют больным атеросклерозом вне зави-

симости от наличия дислипидемии, в том числе при остром коронарном синдроме. Основная цель — снизить уровень ХС ЛПНП как минимум до 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). К сожалению, статины в России применяют непозволительно редко (табл. 4).

Таблица 4

Использование статинов у больных ИБС (EUROASPIRE II)

Нидерланды	75,1 %
Швеция	73,5 %
Великобритания	67,6 %
Чешская Республика	38,8 %
Польша	34,7 %
Греция	30,7 %
Россия	< 1 %

Не останавливаясь на других группах липидокорректирующих лекарств, мы не можем не обсудить столь популярные у экспериментаторов и практических врачей антиоксиданты.

В многочисленных исследованиях, в том числе проведенных учеными нашего института, достаточно убедительно показана роль перекисного окисления липидов, в частности, модифицированных ЛПНП. На этом основании в клинике статины широко применяют такие препараты, как аль-

фа-токоферол, каротин, витамины А и Е. Однако последующие многоцентровые исследования, такие как CARET, не подтвердили теоретического предположения. Прием бета-каротина через 6 лет привел к увеличению случаев рака легких, числа смертей. У мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе прием альфа-токоферола и бета-каротина повышал риск смерти от ИБС. Приводим мнение компетентных экспертов. Профессор Е.А. Stein: «Мне кажется, исследование HPS было только последним «гвоздем в гроб» витамину Е и антиоксидантной теории атеросклероза, впервые постулированной Dan Steinberg 15 лет назад. В других ранних исследованиях HOPE тоже не было никакой пользы. С точки зрения доказательной медицины применение антиоксидантов при атеросклерозе — либо никакой пользы, либо вред (онкология)». Профессор G.R. Tompson: «По данным HATS, антиоксиданты не только не показаны, но даже противопоказаны больным ИБС. Несмотря на экспериментальные данные, практически отсутствуют доказательства, что антиоксиданты помогают при атеросклерозе. Впрочем, пока не проводились исследования по первичной профилактике. Я лично никогда не принимал их, предпочитаю фрукты».

Лечение атеросклероза и его осложнений немислимо без хирургических и эндоваскулярных методов. Прогресс кардиохирургии и интервенционной кардиологии достиг просто фантастических результатов. И мне приятно отметить, что Томск по праву считается одним из лидирующих кардиохирургических центров России. В сибирском регионе томичи были первопроходцами коронарной и эндоваскулярной хирургии. Результаты лечения сопоставимы с результатами ведущих кардиохирургических центров Европы.

Важно отметить, что в НИИ кардиологии сформировалась кардиохирургическая школа, представители которой работают в различных кардиохирургических центрах Сибири. Активно развивается интервенционная кардиология и кардиохирургия в филиалах нашего института в Тюмени и Владивостоке. Достижения томской кардиохирургии иллюстрируют табл. 5—7.

Современные проблемы клинической классификации атеросклероза

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что атеросклероз является причиной основных заболеваний сердечно-сосудистой системы человека, рост которых приводит к повышению смертности населения. Мы научились диагностировать и достаточно хорошо лечить атеросклероз. Совершенно очевидно, что болезнь эта носит системный характер. В значительном проценте случаев клиницисты находят у больных ИБС одновременное поражение аорты, сонных и бедренных артерий. Более того, обнаружение атеросклеротической бляшки при ультразвуковом исследовании в сонных, бедренных артериях, аорте изолированно или в сочетании является, по нашим данным, высокочувствительным маркером коронарного атеросклероза (табл. 8).

Вместе с тем, атеросклероз практически исчез из диагноза. Мы говорим об ишемической болезни

сердца, мозга, ставим основной диагноз ИБС, а атеросклероз (сонных и периферических артерий, например) оказывается сопутствующим заболеванием. Лечим, естественно, основную патологию, чаще всего антиангинальными лекарствами. В лучшем случае врач вспоминает об аспирине и практически забывает об основном лечении липидкорректирующими препаратами. Это касается и больных, перенесших сложнейшие операции на сердце и сосудах, очень дорогостоящие при этом.

Мы уже поднимали этот вопрос в пленарном докладе на сессии АМН СССР в 1985 г. Возможно,

в то время мы еще не были готовы в полной мере технологически, да и статины стали внедряться после 1987 г.

Сейчас же проблема на поверхности. Последняя (десятая) версия международной классификации болезни имеет наконец-то и такие формулировки, как «атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания» (125.0), «атеросклеротическая болезнь сердца» (125.1).

Таблица 5

Опыт вмешательств при ИБС в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (1988—2002 гг.)

Процедура	Аортокоронарное шунтирование		АКШ + резекция аневризмы левого желудочка	АКШ + протезирование клапанов сердца	АКШ + хирургия брахиоцефальных артерий	АКШ + хирургия синдрома Лериша
	с ИК	без ИК				
Число операций	1216	184	76	49	24	4
Летальность, %	3,6	1,7	14,5	8,1	0	0

Таблица 6

Опыт хирургии аневризмы аорты в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (1988—2002 гг.)

Процедура	Восходящая аорта	Грудной отдел аорты	Брюшной отдел аорты
Число операций	32	4	44
Летальность, %	0	50	15

Таблица 7

Опыт хирургии поражений ветвей дуги аорты и периферических артерий в НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (1988—2002 гг.)

Процедура	Протезирование брахиоцефального ствола	Операции на сонных артериях	Синдром Лериша	Реконструктивные вмешательства на периферических артериях
Число операций	12	276	145	315
Летальность, %	8,3	2,8	7,5	3,1

Таблица 8

Чувствительность, специфичность, точность и предсказующее значение внесердечного атеросклероза в диагностике коронарной болезни сердца

Атеросклероз	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Положительное предсказующее значение, %
Аорта	91	69	81	83
Сонные артерии	72	53	65	72
Бедренные артерии	78	58	70	89
Аорта + сонные артерии	68	79	75	85
Сонные + бедренные	59	71	71	74
Аорта + сонные + бедренные	59	84	70	85

Необходимо менять формулировки диагноза ИБС на атеросклеротические болезни сердца (хотя бы для тех случаев, где атеросклероз верифицирован). Тогда и врач будет лечить атеросклероз.

В связи с этим необходима классификация атеросклероза. Мы в соавторстве с проф. В.А. Дудко попытались сформулировать проект современной классификации атеросклероза.

Синтетическая (клинико-патолофизиологическая) классификация атеросклероза

I. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Дислипидемия

- Иммунные нарушения
- Реакция воспаления (активность процесса)

II. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА

- Стадии процесса: начальная (доклиническая), ишемическая, дистрофическая, склеротическая (фиброзная)
- Локализация преимущественного поражения артерий
- Степень стенозирования
- Состояние коллатерального сосудистого русла
- Выраженность органных поражений (ПИКС, очаговое поражение мозга, ишемия конечностей)

III. КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА

- Преобладающий ишемический синдром
- Классы HBVL*
- Характеристика компенсаторных резервов

IV. СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

- «Агрессивная» гиполипидемическая терапия
- Индивидуальная терапия в зависимости от особенностей клинического течения атеросклероза и классов HBVL (преобладание ИБС, ХЦВН, ОААНК)
- Выбор метода хирургического лечения и определение последовательности сосудистого вмешательства при мультифокальном атеросклеротическом поражении

*классы HBVL при многососудистом поражении: H — heart (сердце); B — brain (головной мозг); V — visceral vessel (висцеральные сосуды); L — lower extremities (нижние конечности).

V. КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА

- Пол, возраст
- Анамнез (инфаркт, инсульт, операции на сосудах)
- Сопутствующие заболевания (АГ, ХОБЛ, ИНСД, ЖКБ, МКБ)
- Отягощающие факторы (курение, ИМТ и пр.)
- Балльная оценка риска возможных осложнений

Рядом с каждой буквой ставится функциональный класс артериальной недостаточности

сосудистого бассейна (степень выраженности стенозирования от 0 до 4) [Константинов Б.А., Белов Ю.В. // Хирургия. 1995. < 5. С. 50—53]. АГ — артериальная гипертония; ЖКБ — желчно-каменная болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — избыточная масса тела; ИНСД — инсулинонезависимый сахарный диабет; МКБ — мочекаменная болезнь; ОААНК — облитерирующий атеросклероз нижних конечностей; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ — хронические обструктивные болезни легких; ХЦВН — хроническая цереброваскулярная недостаточность.

Мы хорошо понимаем всю сложность данной проблемы и признаем, что в данном варианте классификация весьма громоздка и несовершенна. Вместе с тем с чего-то необходимо начинать, и мы впервые выносим на широкое обсуждение предлагаемую клинико-патолофизиологическую классификацию атеросклероза.

Заключение

Медицина как специальность является деятельностью массового характера в том смысле, что врач имеет дело с достаточно большим контингентом больных, однако каждый конкретный результат этой деятельности зависит от личных качеств отдельного врача — его ума, опыта и темперамента. В этом есть определенная проблема, не всегда успешно решаемая традиционной системой последипломного обучения.

Заслуживает упоминания и другая сторона массовости врачебной деятельности. В условиях неизбежной дифференциации отдельных областей медицины и еще не очерченных четко зон их интеграции трудно рассчитывать на равномерно высокий уровень квалификации врача в различных областях патологии. Можно привлечь к обследованию пациентов высококвалифицированного, но сравнительно «узкого» специалиста, однако рассчитывать придется лишь на то, что он не пропустит «свою» патологию. Хуже, если квалифицированный специалист из-за доминанты профессионально направленного диагноза видит «свою» болезнь там, где она отсутствует.

Для решения сложных диагностических задач и проведения наиболее рациональной и эффек-

тивной лечебной тактики врачу необходимо постоянно совершенствовать свое клиническое мышление. При этом следует подчеркнуть, что менталитет врача, базирующийся на законах и правилах формальной и диалектической логики, оказывается основным инструментом диагностического процесса и лечебно-профилактической работы, то есть всей врачебной деятельности. Таким образом, логико-методологические возможности врачебного мышления в значительной степени определяют квалификацию врача и успехи его профессиональной деятельности.

Во все фазы клинического мышления и практических действий тесно вплетена врачебная интуиция, включая такие элементы, как эмоции, фантазия, воображение, самозаинтересованность. Интуиции, исполняющей роль катализатора клинического познания, сопутствует творчество врача, на основе которого развивается его воображение, что имеет немаловажное значение в целостном познании патологической картины. Вот что писал по этому поводу Н.Н. Бурденко: «Врач с ярким воображением, с умением на основании нескольких фактов построить целостную картину ошибается реже, чем честный педант и только трудолюбивый исследователь».

Из сказанного выше следует, что эстетически-образное восприятие картины болезни не является неким украшением в клиническом мышлении врача. Оно не просто выполняет функцию иллюстрации абстрактной мысли, а прибавляет нечто новое к размышлениям врача, способствует уточнению и конкретизации логических рассуждений, позволяет более определенно и в короткое время выразить отношение к совокупности симптомов. Эта сторона диагностического процесса заслуживает самого пристального внимания в настоящее время, когда поднимаются серьезные вопросы опасной тенденции дегуманизации медицины в связи с широким развитием технических средств диагностики.

Действительно, в диагностике соматических заболеваний все большее место занимают инструментальные, лабораторные морфологические методы обследования больных. Это вывело распознавание многих болезней и лежащих в их основе патологических процессов на новый уро-

вень, позволило уточнить и верифицировать диагностические суждения. Однако, к сожалению, возникла другая тенденция — подменять тщательный осмотр и врачебное обследование пациента данными инструментальных методик.

Впечатляющие успехи инструментальных исследований привели к переоценке и девальвации самостоятельных диагностических возможностей апробированных в клинике методов. В период коммерциализации медицины это приобретает прямо-таки карикатурный характер: на станциях метро в каких-то служебных помещениях открываются кабинеты ультразвуковой диагностики, обещающие каждому прохожему определить его болезнь. Между тем сам по себе диагноз заболевания, может быть, и не столь уж важен, поскольку он служит исключительно задачам лечения. Поэтому процессы принятия решений о диагнозе и о выборе лечения в практической деятельности врача обычно рассматриваются неразрывно друг от друга.

Анализ процесса диагностического поиска с точки зрения психологической теории решений позволяет понять конкретные механизмы нелегкой мыслительной деятельности врача. На основе такого анализа могут быть разработаны диагностические алгоритмы, эвристические схемы, использование которых в процессе обучения помогут преодолеть стихийность в формировании клинического мышления врача, что в конечном итоге приведет к повышению эффективности его работы, уменьшению числа диагностических ошибок, улучшению качества лечения.

Исследования последних лет показывают, что применение новых и все более эффективных методов лечения позволяет пресекать прогрессирование болезни даже в стадии далеко зашедших структурно-функциональных нарушений. Последние, как оказалось, после устранения этиологических факторов не только не прогрессируют, но могут в той или иной мере даже подвергаться обратному развитию вследствие интенсификации метаболических, регенераторных и гиперпластических процессов. Ярким примером могут служить торможение прогрессирования и регрессия атеросклеротических бляшек под влиянием активной гиполипидемической терапии.

Понятно, что врач обязан хорошо знать все новейшие лекарственные средства и механизм их действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Эта проблема с каждым годом приобретает все большую остроту в связи с тем, что фармация и фармакология с ее мощной индустрией и изощренной рекламой фактически привязали все человечество прочными нитями к гигантскому пулу медикаментозных препаратов. Лекарственная зависимость, неуклонный рост аллергических и аутоиммунных заболеваний, дисбактериозы, увеличение генетически обусловленных заболеваний — вот далеко не полный перечень известных опасностей современного лекарственного бума, объективно загрязняющего внутреннюю среду живых организмов.

Одной из тяжелых бед нашего сегодняшнего общества является разрыв слова и дела. Декларированная в Конституции бесплатная доступная медицинская помощь на деле стала во многих случаях платной и малодоступной. Правильные этические принципы, заложенные в наших законах, сплошь и рядом остаются на бумаге: слишком часто попираются достоинство пациентов, их личная неприкосновенность. С легкостью нарушаются основополагающие принципы информированного согласия, правила испытания новых лекарственных средств, новых методов диагностики и лечения. Пышным цветом расцвело шарлатанство, колдовство, обман доверчивых и больных. Многие из этих пороков появились в условиях экономической перестройки страны, отчаянного дефицита средств, скудного финансирования медицины и науки. В этих жестоких

условиях тем более представляется необходимым и важным утверждение в стране принципов медицинской этики с ее высокими гуманными целями.

В заключение хотелось бы отметить следующее.

В сложные периоды крутых преобразований политических, экономических и социальных основ государства выживает и успешно восстанавливается то общество, которое умеет наилучшим образом сохранить и сберечь главное свое богатство — высокий интеллектуальный потенциал и моральные устои народа. Нельзя допустить, чтобы медицина и медико-биологическая наука, составляющие важнейшие звенья общечеловеческой культуры, утратили свои лучшие интеллектуальные черты, гуманизм, бескорыстие, высокую нравственную ответственность за будущее народов.

Список собственных трудов по проблеме атеросклероза

1. Карпов Р.С., Яковлев В.М. Аускультативно-фонокардиографическая диагностика сердца и сосудов. Томск: Изд-во ТГУ, 1983. 219 с.
2. Карпов Р.С., Иванова Д.Д., Грацианов Д.А. Ревматизм у пожилых. Томск: Изд-во ТГУ, 1985. 145 с.
3. Карпов Р.С., Канская Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлиппротеинемий. Томск: Изд-во ТГУ, 1990. 166 с.
4. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT, 1998. 656 с.
5. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск: Изд-во ТГУ, 2002. 196 с.
6. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT, 2003. 416 с.

Поступила в редакцию 20.03.2003 г.