

**90 % сердечно-сосудистых катастроф происходит
у пациентов низкого и промежуточного риска.**

Феномен Роуза

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	5
Введение	8
Глава 1. Патогенез и органы-мишени при начальном атеросклерозе	10
Глава 2. Факторы риска атеросклероза	25
Глава 3. Изменения адипокинового и инкретинового статуса при начальном атеросклерозе.....	40
Глава 4. Геномные и эпигеномные детерминанты атеросклероза	45
Глава 5. Профессиональные и климатогеографические факторы риска атеросклероза	55
Глава 6. Прогнозирование развития и диагностика атеросклероза	60
Глава 7. Атеросклероз и синдром раннего сосудистого старения	72
Глава 8. Современное состояние лечебно-профилактических мероприятий при атеросклерозе.....	80
Заключение	95
Литература	98

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АО	– абдоминальное ожирение
апо А1 (В)	– аполипопротеин А1 (В)
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГИП	– глюкозозависимый инсулиотропный полипептид
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГПП-1	– глюкагоноподобный пептид-1
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДЛП	– дислипидемия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела (Кетле)
ИР	– инсулинорезистентность
КА	– коэффициент атерогенности
КТ	– компьютерная томография
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛП	– левое предсердие
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МС	– метаболический синдром
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАЖБПЖ	– неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы
НТГ	– нарушенная толерантность к глюкозе
НГН	– нарушенная гликемия натощак
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	– однонуклеотидный полиморфизм
ОСА	– общая сонная артерия
ОТ	– окружность талии
ОТС ЛЖ	– относительная толщина стенок левого желудочка
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПГГТ	– пероральный глюкозотолерантный тест

РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СГХС	– семейная гиперхолестеринемия
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТГЛ	– триглицериды
ТИМ	– толщина комплекса интима-медиа
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФВ	– фракция выброса
ФНО- α	– фактор некроза опухолей- α
ФР	– фактор риска
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭхоКГ	– эхокардиография
АВІ	– Ankle-Brachial Index
AGT	– ангиотензиноген
AGTR I/II	– рецепторы первого и второго типов к ангиотензину II
BDNF	– brain derived neurotrophic factor
CARDIA	– Coronary Artery Risk Development in Young Adults
CARDIOGRAM	– Coronary Artery Disease Genome-wide Replication and Metaanalysis
CAVI	– Cardio-Ankle Vascular Index
CYP11B2	– ген альдостерон-синтазы
СРБ	– С-реактивный белок
GNB 3	– ген гуанин-связывающего белка 3
FTO	– ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением
HbA1C	– гликированный гемоглобин
НОМА-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
KCNJ11	– ген субъединицы АТФ-зависимого калиевого канала
LEPR	– ген рецепторов к лептину
LIPC	– ген печеночной триацилглицероллипазы
LPL	– ген липопротеин липазы
MDRD	– Modification of diet in renal disease
MESA	– Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NOS 3	– ген синтазы окиси азота 3
PESA	– Progression of Early Subclinical Atherosclerosis
PCSK9	– ген пропротеиновой конвертазы субтилизин-кек-синового типа 9

PPARG — ген, кодирующий рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом

SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation

TCF7L2 — ядерный рецептор бета-катенина, аналог транскрипционного фактора 7

TLR — Toll-like рецепторы

TNF- α — ген ФНО- α

ВВЕДЕНИЕ

Кардинальное изменение образа жизни населения экономически развитых стран (изменение качественного и количественного состава употребляемых продуктов питания, гиподинамия, широкая распространенность табакокурения, хронический психоэмоциональный стресс), а также контроль над большинством инфекционных заболеваний существенным образом изменили картину современной актуальной терапевтической патологии. Так, лидирующие позиции в Российской Федерации продолжают удерживать заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклерозом, — ишемическая болезнь сердца (ИБС) в ее острой (инфаркт миокарда (ИМ)) и хронической формах, внезапная кардиальная смерть, цереброваскулярная болезнь, стенозирующие поражения артерий нижних конечностей [32]. Дополнительное негативное влияние на раннюю инвалидизацию и смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) оказывают широкая распространенность гипертонической болезни (ГБ) при неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), а также сахарного диабета (СД) 2-го типа [16, 50]. В амбулаторно-поликлиническом и госпитальном звеньях Вооруженных Сил (ВС) РФ в структуре обращений и госпитализации пациентов кардиологического профиля ИБС и АГ за 2015 г. составили 16,3 и 66,1 % соответственно [83].

В последние 10–15 лет значительно возрос научный интерес к начальным этапам ремоделирования сосудистой стенки. Был завершен и проанализирован ряд проспективных исследований, опубликованы результаты мета-анализов, по результатам которых в руководствах по сердечно-сосудистой профилактике появился раздел, посвященный начальному, или субклиническому, атеросклерозу [48, 50, 60, 109, 111, 127, 157, 158, 163]. Вместе с тем ни в одном из источников литературы не встречается его развернутое определение. Причина данного факта — отсутствие его единого подхода к диагностике, интерпретации и прогностическому значению получаемой информации. До сих пор открыт вопрос о возрасте, в котором рекомендован первичный скрининг, и наиболее оптимальных для него методах лабораторно-инструментальной диагностики [1, 50, 120, 123, 126, 139, 154, 198].

Основным контингентом популяционных исследований, посвященных риску развития атеросклероза и ССО, были мужчины и женщины старше 40 лет [6, 48, 109, 112, 124, 135, 137, 138, 145, 161, 195]. Вместе с тем известно, что в РФ распространенность ГБ и развившегося ИМ [32, 50] у молодых мужчин значительно превышает показатели развитых стран, что свидетельствует об их большей уязвимости по отношению к заболеваниям, обусловленным атеросклерозом.

Остаются неразработанными аспекты взаимосвязи субклинического атеросклероза с начальными нарушениями углеводного обмена, жировой дистрофией печени и поджелудочной железы, а также изменениями микробиоты и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, необходимость генетического и эпигенетического скрининга.

Практически отсутствует информация о влиянии профессиональных вредностей (контакт с химикатами, шумы, вибрация, источники электромагнитного и ионизирующего излучения) и климатогеографических особенностей на начальные этапы развития атеросклероза при наличии достаточных сведений о связи этих факторов с конкретными нозологическими формами, такими как ГБ, ИБС, цереброваскулярные заболевания, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей [29, 110, 113, 114]. В этой связи разработка оптимального диагностического алгоритма и своевременных профилактических мер не только отвечает потребностям современной медицинской науки, но и может быть эффективным решением проблемы многих болезней, обусловленных атеросклерозом, а также их осложнений.

Глава 1

ПАТОГЕНЕЗ И ОРГАНЫ-МИШЕНИ ПРИ НАЧАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Определение. В доступной литературе отсутствует согласованное мнение по развернутому определению начального атеросклероза. Данный термин обозначен в качестве начального этапа атеросклеротического ремоделирования и имеет ряд синонимов: донозологический, доклинический, субклинический, инициальный. В исследовании Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) [158] **донозологический атеросклероз** определялся как наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонных/бедренных артериях или аорте или индекс коронарного кальция ≥ 1 . В Национальных рекомендациях этот процесс представлен как бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование АСБ находится на начальной стадии и степень сужения сосуда не достигает гемодинамической значимости [50]. По результатам изучения научной литературы и собственных исследований нами предложено следующее определение: **начальный (субклинический) атеросклероз** — состояние предболезни, характеризующееся наличием АСБ (более 1,5 мм), очаговым утолщением комплекса интима-медиа (более 0,9 мм) или избыточным накоплением липидов, клеточных элементов и солей кальция в стенке одного или нескольких сосудистых артериальных бассейнов (коронарного, церебрального, висцерального, нижних конечностей) без объективной клинической симптоматики в покое и при нагрузочных пробах, а также без влияния на регионарную гемодинамику (стенки менее 50 % диаметра исследуемой артерии) [90].

Теории патогенеза атеросклероза. Атеросклероз — хроническое заболевание, основу которого составляет локальное отложение липопротеидов в стенке артерий мышечно-эластического типа различного калибра, сопровождающееся активацией провоспалительных цитокинов, изменением реактивности и проградентным сужением сосуда с последующим нарушением регионарной перфузии [53, 66].

В отношении возникновения и прогрессирования атеросклероза существует множество теорий и научных взглядов, что свидетельствует о сложности и многофакторности данного процесса [53]:

— инфильтрационная теория — накопление липопротеидов в сосудистой стенке;