

ло, используется фитотерапия (крапива, тысячелистник, пастушья сумка, зверобой, зайцегуб, душица, водяной перец). Основными действующими компонентами при этом являются в большинстве случаев витамины С, К, В₅ (крапива), пантотеновая кислота, каротиноиды, органические кислоты, дубильные вещества. Наиболее распространенным является назначение одновременно с фитосборами препаратов кальция и магния. У некоторых детей удается осуществлять профилактику кровоточивости, ограничиваясь этими средствами. Кроме того, в лечение могут быть включены по индивидуальным показаниям любые из

перечисленных препаратов. Минимальная продолжительность курса лечения не должна быть менее 10—14 дней, что определяется сроками жизни тромбоцитов. Терапия врожденных тромбоцитопатий должна быть непрерывной, до полного прекращения проявлений повышенной кровоточивости, включая основные и профилактические курсы лечения [8, 15, 42]. Многие исследователи справедливо полагают целесообразным сезонное лечение в осеннее, зимнее и весеннее время года [4], предлагая проведение 3 курсов лечения продолжительностью по 1,5—2 месяца и интервалом 1 месяц в холодное время года.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 3/2005, приложение № 12.

© Коллектив авторов, 2004

А.И. Старцева, М.Ю. Щербакова, Т.В. Погода

ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кафедра детских болезней № 1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии ФУВ, РГМУ, Москва

В последние годы отмечается высокий рост частоты остро развивающихся сердечно-сосудистых состояний, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт. И в основе этих грозных состояний лежит атеросклеротическое поражение сосудов [1]. Атеросклероз (АС) — это хроническое очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением и накоплением во внутренней оболочке сосуда апопротеин В-содержащих липопротеидов (ЛП) и доставляемого ими холестерина (ХС) и сопровождающееся как структурно-клеточными изменениями, так и реактивным разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек в артериальной стенке [2]. При эпидемиологических исследованиях было показано, что АС — это многофакториальное заболевание [3]. Описано множество факторов риска (ФР) АС, которые можно разделить на 2 большие группы — модифицируемые и немодифицируемые [4]. Среди модифицируемых ФР АС большое значение имеют дислипидемия, гомоцистемия, артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение. К немодифицируемым ФР АС относят мужской пол и наследственную предрасположенность.

Нарушения липидного обмена относятся к «большим» ФР АС, и их ключевая роль в патогенезе АС доказана многочисленными экспериментальными, клиническими и эпидемиологическими данными [5]. Известно, что дислипидемия — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний обмена веществ, особенно в индустриально развитых странах [6].

Данными Фремингемского исследования, в котором проводилось длительное наблюдение за лицами без ишемической болезни сердца (ИБС) и новообразований, показано, что имеется прямая связь между уровнем общего ХС (ОХС) и как общей, так и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин и женщин моложе 50 лет [7]. К развитию дислипидемии приводит не только повышение уровня холестерина и/или триглицеридов (ТГ) в плазме крови, но и нарушение баланса между отдельными фракциями ХС [8]. По данным исследований, проведенных во Фремингеме, снижение уровня ЛП высокой плотности (ЛПВП) на 1% в течение 6 лет наблюдения за популяционной группой риск возникновения ИБС возрастает на 3—4%. Увеличение уровня ЛП низкой плотности (ЛПНП) на 1% повышает риск ИБС на 2% [9]. Из чего следует, что снижение уровня ЛПВП в сыворотке крови способствует большему атерогенному эффекту, чем повышение уровня ЛПНП. Патогенная роль гипертриглицеридемии [10, 11], высоких уровней ОХС и ХС ЛПНП в развитии АС не вызывает сомнения [9, 12, 13].

Нормальным уровнем ХС, согласно европейским рекомендациям [14], считается содержание ОХС, не превышающее 5,2 ммоль/л (200 мг/дл); 5,2—6,5 ммоль/л (200—250 мг/дл) — легкая гиперхолестеринемия; 6,5—7,8 ммоль/л (250—300 мг/дл) — умеренная; уровень ХС, превышающий 7,8 ммоль/л (более 300 мг/дл), — выраженная гиперхолестеринемия. Нормальный уровень ТГ — до 2,0 ммоль/л для мужчин и 1,5 ммоль/л для женщин. Риск развития АС возрастает при уровне ХС ЛПНП более 4,2 ммоль/л

(164 мг/дл) и ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л (39 мг/дл). Уменьшение ХС ЛПВП менее 0,9 ммоль/л сопровождалось 4-кратным увеличением риска смертности в связи с ИБС [15].

Концентрация ХС и спектр ЛПП в сыворотке крови в течение жизни претерпевают некоторые изменения. Так, содержание ОХС у новорожденных приблизительно составляет 1,65 ммоль/л, ТГ — 0,41 ммоль/л, к 6 месяцам жизни уровень ОХС составляет 4,0 ммоль/л, а ТГ — 0,65 ммоль/л. Эти цифры остаются у детей до пубертатного периода. С 15 лет отмечается увеличение уровня ХС, в основном за счет ХС ЛПНП, которое у мальчиков может сопровождаться снижением ХС ЛПВП. С возрастом концентрация ХС и ТГ продолжает увеличиваться [4].

Для определения атерогенной направленности липидного спектра крови рассчитывают так называемый индекс атерогенности (ИА), который в норме не превышает 4,0 у взрослых и 2,0 у детей. ИА равен отношению ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП к ХС ЛПВП [16].

Однако хорошо известно, что не только ХС ЛП имеет атерогенное значение, но и значительное влияние на процессы атерогенеза оказывают белки-переносчики — апопротеины, которые определяют свойства ЛП [17]. Выделяют следующие основные классы: А, В, С, D, Е, содержащиеся в различных фракциях ЛП. Вероятность развития АС оценивают благодаря расчету соотношения количества антиатерогенных (апоАI — белок ЛПВП) и атерогенных (апоВ100 — белок ЛПНП) ЛП в сыворотке крови. Чем ниже показатель апоАI/апоВ100, тем сильнее атерогенный сдвиг липидного спектра и тем выше вероятность АС [18].

В последние годы все большее число исследователей привлекает к себе изучение ЛП(а), как независимого фактора риска АС [19]. Впервые этот ЛП был обнаружен 1963 г. К. Berg в крови пациентов с ИБС [20]. Позже была идентифицирована структура ЛП(а), которая состоит из 2 ковалентно связанных компонентов, ЛПНП и гидрофильного компонента — апо(а) [19]. Основой интереса к ЛП(а) является иммунохимическое сходство структуры апо(а) и плазминогена [21], благодаря чему апо(а) может конкурировать с плазминогеном за места связывания с фибрином в тромбе, именно поэтому он обладает антифибринолитическим действием [22]. Это позволяет рассматривать апо(а) как объединяющий фактор между нарушениями метаболизма ЛП и гомеостаза [23]. Также подтверждена связь ЛП(а) и коронарного АС, и в большей степени она выражена у лиц молодого возраста [24]. Учитывая патогенную роль ЛП(а) в развитии АС, немаловажное значение имеет уточнение нормального уровня ЛП(а) в сыворотке крови. По данным иммуноферментного анализа, уровень апо(а) практически у всех людей превышает 2 мг %, усредненное содержание апо(а) в крови пациентов с ИБС составило 12 мг% [25]. По данным других авторов [19], уровень апо(а) в интервале 20—30 мг% отмечался у каждого 4-го пациента с ИБС. У лиц молодого возраста в 4 раза чаще отмучалось развитие инфаркта миокарда при

содержании в сыворотке апо(а) выше 50 мг% [26]. У всех больных с атеросклеротическим повреждением вертебральных артерий уровень апо(а) крови превышал 20 мг% [25]. Учитывая все вышесказанное, вопрос о нормальных значениях апо(а) остается спорным, но общепринятая норма содержания ЛП(а) в сыворотке не должна превышать 20 мг/дл для взрослого населения. Для детей вопрос о нормальном уровне ЛП(а) остается открытым.

Все большее число исследователей обращают внимание на гомоцистеин как на независимый фактор риска АС. Гомоцистеин — это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Нарушение превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой [27]. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5—15 ммоль/л. У детей и подростков этот показатель находится в пределах 5 ммоль/л, в течение жизни средний уровень гомоцистеина увеличивается на 3—5 мкмоль/л, у мужчин он несколько выше, чем у женщин. Легкой гомоцистеинемией считается уровень гомоцистеина в плазме в пределах 15—30 мкмоль/л, от 30 до 100 мкмоль/л — умеренной и более 100 мкмоль/л — выраженной [28]. Причинами гомоцистеинемии могут быть генетические факторы, дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты, длительный прием различных лекарственных препаратов [29]. Однако вне зависимости от причин, вызывающих гомоцистеинемия, итогом является целый каскад патологических реакций — активация перекисного окисления липидов, опосредованное увеличение ЛПНП и ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), индукция эндотелиальной дисфункции, усиление тромбогенеза, гиперкоагуляции [28, 30, 31].

Артериальная гипертензия как ФР АС не вызывает сомнения [32]. Это заболевание увеличивает риск развития ИБС более чем в 2 раза даже при нормальных значениях ХС [33]. Многолетнее течение артериальной гипертензии без сопутствующего АС встречается редко, чаще эти заболевания сочетаются [34]. Показано, что артериальная гипертензия может усиливать темп развития АС [35], а нередко и инициировать его начало за счет травматизации сосудистой стенки [36], что облегчает проникновение ЛП под внутреннюю оболочку артерий. Изучение особенностей липидного спектра у детей с повышенным артериальным давлением показало снижение уровня антиатерогенной фракции ЛПВП [37].

Одним из основных ФР АС и эндотелиальной дисфункции является курение [38, 39]. Показано, что существует прямое воздействие курения на атерогенез путем снижения концентрации ЛПВП и усиления окислительной модификации ЛПНП, что увеличивает их атерогенные свойства [39]. По эпидемиологическим данным, ИБС у курящих встречается в 9 раз чаще, чем у некурящих [40], а относительный риск ИБС имеет прямую связь с числом выкуренных сигарет [38]. По данным результатов исследований,

проведенных в Москве, установлено, что 75% мужчин в возрасте 49—59 лет курят, среди женщин курит каждая 6-я [38]. Среди детей к 14 годам курят 2,6—4,2% девочек и от 17 до 31% мальчиков-школьников, половина из них регулярно. К 16 годам число курильщиков достигает 50% [41].

Гиподинамия является одним из самых распространенных ФР АС. По данным исследований, только 27,4% взрослых занимаются физическими упражнениями и от 42,9% до 52,5% детей [42]. Существует обратная корреляция между риском сердечно-сосудистых заболеваний и интенсивностью физических нагрузок [43].

Ожирение является не только ФР сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, но и способствует у больных с ИБС прогрессированию заболевания и повышению риска смерти [44]. Повышенный риск, связанный с ожирением, во многом обусловлен высокой частотой коронарных и церебральных расстройств у тучных людей [45].

Психоэмоциональное напряжение ЦНС относят к одному из наиболее значимых ФР ИБС [46]. Благодаря лабораторным исследованиям было доказано, что у значительного числа больных с коронарной болезнью артерий психоэмоциональное возбуждение и факторы психоэмоционального стресса могут быть пусковыми механизмами возникновения ишемии миокарда [47].

К немодифицируемым, т.е. неуправляемым, ФР АС относятся пол и наследственность. Мужской пол является ФР АС в соотношении 30 к 1 [48]. Также известно, что у части мальчиков с 15-летнего возраста отмечается снижение ХС ЛПВП на фоне повышения содержания ТГ и ХС ЛПНП [49]. До 55 лет уровень ХС выше у мужчин, а в более старшем возрасте — у женщин. Также показано, что концентрация ТГ до 65 лет выше у мужчин, а в дальнейшем становится одинаковой как у мужчин, так и у женщин [50].

Одним из наиболее важных и значимых ФР АС является наследственная предрасположенность. О генетической предрасположенности к нарушению липидного обмена чаще всего можно говорить в случае возникновения не одной какой-то определенной мутации, а в случае возникновения мутаций в нескольких генных системах. В настоящее время открыто большое количество мутаций, которые отвечают за возникновение определенных видов нарушений липидного обмена, таких как семейная гиперхолестеринемия (СГХС), семейная гипо- α -липопротеинемия, семейный дефект апопротеина В, полигенная гиперхолестеринемия, случаи семейного повышения уровня ЛП(а) в плазме и др.

Риск развития раннего АС особенно велик при первичных моногенных гиперхолестеринемиях, наиболее изученной формой которых является СГХС [51]. При этом заболевании в результате мутации

нарушается функционирование мембранного белка-рецептора ЛПНП (ЛПНП-рецептора), что приводит к снижению клиренса ЛП-частиц, вследствие чего резко повышается уровень ХС в плазме крови [52]. В настоящее время идет активное накопление данных о мутациях в гене ЛПНП-рецептора. Уже описано несколько сотен различных наследственных аномалий этого белка. Характерно, что в любой популяции и даже стране набор мутаций ограничен и составляет лишь небольшую часть от общего количества перестроек, обнаруженных во всем мире, что суживает круг поиска и упрощает скрининг групп риска СГХС.

Все большее внимание в последние годы привлекает к себе ген АВСА1. Именно с мутацией в этом гене связывают снижение уровня ЛПВП и ускоренный атерогенез [53] и, как следствие этого процесса, раннее развитие АС и инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет.

Концентрация ЛП(а) также находится под генетическим контролем, за который отвечает ген ЛП(а). 45% генетического контроля определяется количеством повтора 2 и 3 экзона, что обуславливает молекулярную массу ЛП(а). Предполагается, что, чем выше молекулярная масса этого ЛП, тем ниже его концентрация, но это полностью не объясняет высокие уровни ЛП(а) в сыворотке крови. Также известно, что на 15% генетический контроль уровня ЛП(а) определяется структурой промоторной области. Таким образом, в настоящее время осуществляется активный поиск мутаций, определяющих повышение уровня этого ЛП [54].

Наиболее частой причиной наследственной гомоцистеинемии может являться генетический дефект, вызванный мутацией гена, кодирующего фермент 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР), которая обуславливает дефект витамин В₁₂-зависимого реметилирования гомоцистеина в метионин. Гомозиготная С677Т мутация гена МТГФР встречается у 4—14% населения [55]. У пациентов с Т/Т-генотипом уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с С/С-генотипом [56]. Продемонстрирована зависимость значения этой мутации от этнических факторов. Так, в исследованиях, выполненных в Японии, отмечена высокая частота встречаемости данной мутации у больных ИБС, причем обнаружена корреляция между генотипом гена МТГФР и количеством пораженных сосудов [57]. У лиц европейской расы такой взаимосвязи не выявлено.

Таким образом, АС является мультифакториальным заболеванием, и чем большее число ФР одновременно воздействуют на организм человека, тем выше вероятность развития АС. При воздействии одного ФР количество случаев смерти от коронарной недостаточности возрастает в 2 раза, при воздействии двух — в 4, при сочетании 3 ФР — в 8 раз по сравнению с группой контроля того же возраста [58].

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербакова М. Ю., Самсыгина Г. А., Мурашко Е. В. // Больница. 1999. — № 1—2. — С. 17.
2. Превентивная кардиология. / Под ред. Косицкого Г.И. — М., 1987. — 512 с.
3. Евдокимов В. Г. // Мед. вестн. — 1998. — № 12. — С. 67.
4. Кардиология и ревматология детского возраста. / Под ред. Самсыгиной Г.А., Щербаковой М.Ю. — М., 2004. — 735 с.
5. Доборджгинидзе Л.М., Грацианский Н.А. // РМЖ. — 2000. — Т. 8, № 7. — С. 57— 58.
6. Щербакова М.Ю. // Леч. врач. — 1999. — № 9. — С. 24 — 28.
7. Anderson K.M., Castelly W.P., Levy D. // JAMA. — 1987. — Vol. 257. — P. 2176.
8. Щербакова М.Ю. Группы риска детей по атеросклерозу (выявление, профилактика, лечение): Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. — М., 1999. — 46 с.
9. Wilson P. // Amer. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 66. — P. 7A — 10A.
10. Castelli W. // Am. Heart J. — 1986. — Vol. 112. — P. 432 — 437.
11. Hokason J., Austin M. // J. Cardiovasc. Risk. — 1996. — Vol. 3. — P. 213 — 219.
12. Дислипотеинемии и ишемическая болезнь сердца. / Под ред. Чазова Е.И., Климова А.Н. — М., 1980. — 312 с.
13. Плавинская С.И., Шестов Д.Б., Плавинский С.Л., Хоптяр В.П. // Кардиология. — 1997. — № 2. — С. 55 — 58.
14. Лечение гиперлипидемий. Рекомендации для врачей. Доклад экспертной группы: выявление, количественная оценка и терапия высокого уровня холестерина у взрослых. — Швейцария, 1990. — 96 с.
15. Лякишев А.А. // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 19. — С. 28.
16. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — С-Пб., 1995. — 304 с.
17. Парфенова Н.С., Шестов Д.Б. // Кардиология. — 1995. — № 4. — С. 41 — 48.
18. Alaupovic P., Mc Conathy W., Fesmire J. et al. // Clin. Chem. 1988. Vol. 34, № 8. — P. B13 — B27.
19. Титов В.Н., Творогова М.Г., Никитин С.В. // Тер. архив. — 1992. — № 2. — С. 112 — 115.
20. Berg K. // Acta path. Microbiol. scand. — 1963. — Vol. 59. — P. 369 — 381.
21. Eaton D.L., Fless G.M., Khor W.J. et al. // Proc. nat. Acad. sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 3224 — 3228.
22. Hegele R.A., Freeman M.R., Lanper A. et al. // Circulation. 1992. — Vol. 85. — P. 2034—2038.
23. Scanu A.M., Fless G.M. // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 1709 — 1715.
24. Dahlen G.H., Stenlund H. // Clin. Genet. — 1997. — Vol. 52, № 5. — P. 272 — 280.
25. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Сусеков А.В. // Кардиология. 1991. — № 2. — С. 71—75.
26. Hoefler G., Harnoncourd F., Raschke E. et al. // Atherosclerosis. 1988. Vol. 138. — P. 398 — 401.
27. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1395 — 1398.
28. Warren C. // Prog. Cardiovasc. Nurs. — 2002. — Vol. 17. — P. 35 — 41.
29. Fermo I. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123, № 10. — P. 747 — 753.
30. Harpel P.C. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 10193 — 10197.
31. Genser D. // Cardiovasc. Rev. Rep. — 2003. — Vol. 24, № 5. — P. 253.
32. Pyorola K, Savolainen S. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 701. — P. 38 — 52.

33. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ. — MSD, 1991. — 255 с.
34. Липовецкий Б.М. Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. Факторы риска, предвестники, профилактика. — С-Пб., 1997. — 191 с.
35. Карпов Ю.А. // Леч. врач. — 2000. — № 7. — С. 34.
36. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Справочное руководство по диагностике и лечению. — М., 1999. — 139 с.
37. Siervogel R., Roche A., Morris H. // Prev. Med. — 1981. — Vol. 10. — P. 555 — 556.
38. Преображенский Д.В., Шатунов И.М. // Кардиология. — 1988. — № 10. — С. 113 —120.
39. Criqui M., Wallace R., Heiss G. et al. // Circulation. — 1980. — Vol. 62. — Suppl. 4. — P. 70 —76.
40. Жуковский Г.С., Глазунов И.С., Деев А.Д. // Кардиология. — 1987. — № 11. — С. 11—14.
41. Ильченко И.Н., Тубол И.Б., Жуковский Г.С. и др. // Тер. архив. 1989. — № 1. — С. 18 —21.
42. Науменко Е.И. Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей школьного возраста среднего Поволжья. — М., 1995. — 17 с.
43. Kannel W., Wilson P., Blair S. // Am. Heart J. — 1985. — Vol. 109. — P. 3 — 21.
44. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. // Тер. архив. 2001. — № 8. — С. 69 —72.
45. Лупанов В.П. // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 25.
46. Захаров В.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1999. — № 2. — С. 18.
47. Verreklouw S. // РМЖ. — 1996. — Т. 3, № 6. — С. 29.
48. Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н. // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 31.
49. Васина В.И., Талалаева Е.И., Образцова Г.И. и др. // Педиатрия. — 1998. — № 6. — С. 41 — 44.
50. Heiss G., Tamir I., Davis C.E. et al. // Circulation. — 1980. — Vol. 61. — P. 302 — 315.
51. Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S. // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. / Eds. C.T. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. — New York, 1995. — 2030 p.
52. Brown M.S., Goldstein J.L. // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 34 — 47.
53. Attie A.D., Kastelein J.P., Hayden M.R. // Lipid Res. — 2001. — Vol. 42. — P. 1717 — 1726.
54. Volkova M.V., Vasina V.I., Fomicheva E.V., Schwartz E.I. // Biochemical and Molecular Medicine. — 1997. — Vol. 61. — P. 208 — 213.
55. Deloughery T.G., Evans A., Sadeghi A. et al. // Circulation. 1996. — Vol. 94. — P. 3074—3078.
56. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. — 2003. — Vol. 3, № 5. — P. 334 — 340.
57. Morita H., Kurihara H., Sugiyama T. et al. // Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 298 — 302.
58. American Heart Association: Coronary risk handbook. Estimating risk of coronary heart disease in daily practice. // Am. Heart Assoc. — New York, 1973. — P. 1 — 50.