

function. *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43: 299–349.

60. *Fryckstedt J, Svensson L.-B, Linden M, Aperia A.* The effect of dopamine on adenylate cyclase and  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase activity in the developing rat renal cortical and medullary tubule cells. *Pediatr. Res.*, 1993; 34: 308–311.

61. *Shaffer S.G., Kilbride H.W., Hayen L.K., Meade V.M., Warady B.A.* Hyperkalemia in very low birth weight infants. *J. Pediatr.*, 1992; 121: 275–279.

62. *Aizman R.I., Terner A.Y., Velikanova L.K.* Hydro- and ion-depositive function of tissues in ontogeny. 6-th Symp. on Developmental

*Pharmacology.* Jena, 1987; 116–120.

## Атерогенные нарушения метаболизма липидов (Лекция\*)

**Н.В. Перова**

### Atherogenic changes in lipids metabolism

**N.V. Perova**

Липиды – жизненно необходимые организму жирорастворимые вещества. Они представлены тремя классами жиров: триглицеридами (ТГ), в которых глицерин соединен с тремя жирными кислотами (собственно жир), холестерином (ХС) и фосфолипидами (ФЛ). Поступление липидов в кровоток и последующая их доставка к разным органам и тканям осуществляется при помощи их комплекса с белками, которые называют липопротеинами (ЛП). Схематически липопротеины можно представить в виде шара, в ядре которого находятся негидрофильные ТГ и эфиры ХС, а снаружи – в коре молекулы ФЛ и неэстерифицированный ХС, направленные заряженной частью к воде, что препятствует склеиванию отдельных ЛП. Между заряженными головками ФЛ и ХС расположены крупные белковые глобулы – апопротеины, образующиеся в кишечнике из пищи и называемые хиломикронами. Хиломикроны – самые крупные частицы ЛП, необходимые для переноса экзогенных ТГ. В печени синтезируются липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые служат транспортерами эндогенных ТГ. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) (более мелкие частицы), называемые по другой классификации бета-липопротеинами (т. к. имеют такую же электрофоретическую подвижность, как бета-протеины), являются основными переносчиками ХС в ткани (в ЛПНП находится приблизительно 2/3 общего ХС).

В периферических клетках существуют специфические рецепторы к структурному апопротеину-В, входящему в состав ЛПНП, которые позволяют им проникать внутрь клетки, доставляя таким образом ХС и ФЛ. ЛП высокой плотности (ЛПВП), или альфа-липопротеины, отличаются от ЛПНП составом белков (А1; А2), которые, проникая в ткани, способны притягивать к себе избыточный холестерин. Образующиеся в печени и кишечнике ЛПВП – насыщенные ЛП – захватывают свободный ХС из клеток и дискообразных ЛПОНП, эстерифицируют ХС, т. е. присоединяют к одной его

незанятой связи жирную кислоту. ХС, не имея средства к воде, убирается в ядро ЛПВП, который по мере поступления ХС приобретает форму шара. Таким образом осуществляется максимальное удаление ХС из периферических тканей.

Классификация липопротеинов:

1. Экзогенные ЛП – хиломикроны. Основные апопротеины: В-48, Сs, Е, АI, АII. Переносят, главным образом, ТГ. Хиломикронами обусловлена молочность плазмы крови после приема пищи, в течение первых 8 часов они расщепляются периферическими ферментами (ТГ-липазой). Именно поэтому, во избежание хилеза сыворотки крови, забор крови рекомендуется проводить через 12 часов после еды.

2. ЛПОНП. Их основными компонентами являются эндогенные ТГ, а также апопротеины В-100, Сs, Е.

3. ЛПНП содержат апопротеин В-100 и транспортируют эфиры ХС.

4. ЛПВП состоят из апопротеинов АI, АII, Е, Сs и эфиров ХС.

У здоровых людей почки не оказывают значительного влияния на обмен липидов. В то же время при поражении почек, особенно при массивной протеинурии, с белками в первую очередь удаляются самые мелкие ЛПВП, выполняющие функцию обратной доставки ХС из тканей в печень для его катаболизма и выведения с желчными кислотами. При нефротическом синдроме на фоне снижения ЛПВП возрастает по неизвестным причинам количество ЛПНП и ЛПОНП. В печени повышается синтез ЛПОНП, обнаруживается снижение процессов липопротеинлиполиза, которые приводят к расщеплению ТГ в ТГ-богатых ЛПОНП и хиломикронах. Задержка, нарушения в скоординированной деятельности ферментов, участвующих в ЛП-липолизе, ведут к накоплению в плазме крови ЛПОНП, ЛПНП и ЛП промежуточной плотности (ЛППП), которые являются промежуточными между ЛПОНП и ЛПНП и также обладают способностью проникать в артериальную

\* Лекция прочитана на Российско-французской школе-семинаре «Передовые рубежи нефрологии» в Голицино

стенку, задерживаясь в ней и вызывая накопление ХС в мембранах, эндотелиальных, гладкомышечных клетках, которые являются одним из первых моментов развития атеросклеротического процесса.

В связи с улучшением отдаленных результатов лечения почечных больных заболеваемость атеросклерозом и смертность от заболеваний, связанных с атеросклерозом у таких больных, стали привлекать к себе все большее внимание.

В норме метаболизм липидов осуществляется следующим образом. Синтезированные в кишечнике хиломикроны на периферии под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) распадаются на ТГ, которые, в свою очередь, высвобождают свободные жирные кислоты. Последние используются тканями для энергетических потребностей и для отложений жира в депо. Остатки хиломикронов обладают атерогенным эффектом. Часть из них поступает в печень, другая может проникать в ткани и, прежде всего, в стенку артерий. Поэтому липемия, развивающаяся после каждого приема пищи (постприанальная), также имеет атерогенные свойства. ЛПОНП под действием ЛПЛ расщепляются, высвобождая ТГ, и трансформируются в ЛППП, которые возвращаются в печень. Часть из них подвергается действию печеночной липазы, и из них образуются ЛПНП. Последние доставляют ХС в периферические ткани, где осуществляется рецепторный захват ЛПНП, который сопряжен со снижением собственного синтеза ХС. Отдельные ЛПНП непосредственно поступают в печень и утилизируются. В условиях физиологического процесса ЛПНП отвечают потребностям организма. При большом их количестве, либо при их химической модификации (окисленные или гликозилированные), ЛПНП подвергается нерцепторному захвату, особенно макрофагами, в результате чего последние в стенке артерий превращаются в пенистые клетки, которые дают начало атеросклеротическому процессу. В свою очередь, ЛПВП препятствуют отложению ХС в периферических тканях, возвращая его в печень.

Вся эта система при почечных заболеваниях нарушается таким образом, что, с одной стороны, снижается количество ЛПВП, вследствие чего уменьшается отток ХС из периферических тканей, и, с другой стороны, в печени повышается синтез и снижается распад атерогенных ЛП низких плотностей, транспортирующих ХС в артериальную стенку. Если в норме ТГ необходимы организму для производства и хранения энергии, а ХС для синтеза стероидов, построения клеточных мембран и образования желчных кислот, то при нарушениях обмена липидов, в том числе и при заболеваниях почек (особенно при нефротическом синдроме) развиваются заболевания, связанные с атеросклерозом. Морфологические проявления атеросклероза начинаются с отложения жировых полосок и последующего образования фиброзной бляшки. Далее процесс усугубляется кальцификацией, геморрагиями, изъязвлениями бляшки и тромбозами, что в результате приводит к таким серьезным клиническим проявлениям, как инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей, аневризма аорты.

В настоящее время выделяют доброкачественные и злокачественные бляшки. Доброкачественная имеет небольшое липидное ядро и толстую соединительно-

тканную покрывку, обычно она развивается при невысокой гиперлипидемии, преобладают фиброзные процессы, и она не подвержена опасности быстрого расщепления с последующим повреждением сосудистой стенки. В свою очередь, злокачественная бляшка отличается большим липидным ядром и тонкой покрывкой, такая бляшка часто изъязвляется и подвергается действию протеолитических ферментов с боковых сторон. Нередко это приводит к выбросу ядра в кровоток с формированием на этом месте тромба. Преобладание в этих случаях процессов тромбообразования над тромболлизом является своеобразным физиологическим механизмом восстановления повреждения, хотя продолжение процесса может вызывать и полную закупорку сосуда. Таким образом, именно процесс атеротромбоза является основной причиной клинического проявления атеросклероза. Высокая гиперлипидемия, в т. ч. возникающая при заболеваниях почек, способствует развитию мягкой или злокачественной (нестабильной) бляшки, что в конечном результате приводит к ускорению атеросклеротического процесса. При этом в последние годы большое значение придается нарушениям функции эндотелиальных клеток, связанным с гиперлипидемией (вследствие накопления холестерина в клеточных мембранах и их уплотнения), в результате которых они меньше вырабатывают NO (фактор релаксации подлежащих гладкомышечных клеток) и усиливают продукцию эндотелина. Последний, наоборот, повышает сократимость гладкомышечных клеток, усиливает адгезию тромбоцитов и способствует, таким образом, тромбообразованию. Помимо гиперлипидемии, повреждающее действие на эндотелий оказывают и такие факторы, как гипертония, возраст, токсины, в том числе инфекционные, а также ишемия, диабет и механические силы. Это приводит к выработке веществ, привлекающих гладкомышечные клетки и способствующих их пролиферации, а также превращению моноцитов в макрофаги. Образно их называют дирижером судьбы атеросклеротической бляшки, т. к. именно они выделяют протеолитические ферменты, расщепляющие бляшку.

Существуют разные гипотезы атерогенеза, однако при более глубоком анализе выяснилось, что они тесно взаимосвязаны между собой.

#### **Взаимосвязь между гипотезами атерогенеза: холестерин-инфильтрационной и ведущего повреждения эндотелия**

|                                      |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Высокий уровень в плазме ХС ЛНП      | Повреждение эндотелия               |
| Инфильтрация ингибирует артерий      | Прилипание тромбоцитов              |
| Окисление ЛНП, накопление макрофагов | Освобождения тромбоцитарного роста  |
| Образование пенистых клеток          | Прролиферации гладкомышечных клеток |
| Жировые полоски                      | Атероматозное повреждение           |
| Другие ростовые факторы              |                                     |

Таким образом, в развитии атеросклеротического процесса обязательно участие трех основных компонентов: ЛП, эндотелия и макрофага.

Теперь поговорим об эпидемиологии атеросклероза.

Исследование на больших популяциях впервые было выполнено в Америке (Фремингемское исследование). Изучались факторы риска заболеваний, связанных с атеросклерозом и, в первую очередь, ИБС. Выяснилась прямая связь между уровнем ХС крови, который выявлялся при первом обследовании, и риском коронарной болезни сердца.

С целью оценки прогноза и выбора препаратов для лечения гиперлипидемии целесообразно оценить уровень каждого класса ЛП, а не только общий ХС, и, в первую очередь, ЛПНП. Для этого была предложена формула Фридвальда.

$$\text{ХС общ.} = \text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП}$$

#### Формула расчета ХС ЛПНП

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС общ.} - \text{ХС ЛПОНП} - \text{ХС ЛПВП},$$

т. е. формула Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС ТГ} / 5 \text{ ХС ЛПВП (мг/дл) или}$$

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС ТГ} / 2,2 \text{ ХС ЛПВП (ммоль/л)}$$

Расчет этих показателей важен, так как он позволяет оценить риск ИБС в зависимости от уровня разных классов ЛП. По данным проспективного кардиологического исследования в Мюнстере (PROCAM) выяснилось, что частота развития коронарной болезни сердца на 1000 населения возрастает почти в 8 раз у пациентов с ХС ЛПНП более 5 ммоль/л по сравнению с теми из них, у кого этот показатель был ниже 3,5 ммоль/л. В отношении влияния ТГ на возникновение ИБС мнения авторов расходятся. Вместе с тем, при последнем мета-анализе (Копенгагенское исследование) установить достоверную связь между ТГ и риском ИБС. Выявилась также обратная корреляция между уровнем ЛПВП и частотой ИБС на 1000 человек за 6 лет, которая равнялась 110 у пациентов с низким уровнем ЛПВП, составлявшим менее 0,9 ммоль/л и снижалась до 31, если ЛПВП превышали 1,4 ммоль/л.

Предлагается несколько способов оценки индекса (коэффициента) атерогенности, при расчете которого важным является отношение ХС атерогенных ЛПНП к ХС антиатерогенных ЛПВП. В нашей стране наиболее распространен коэффициент Климова (общий ХС ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, что принципиально не отличается от определяемого за рубежом индекса атерогенности общ. ХС/ХС ЛПВП. По данным PROCAM, большее значение для развития ИБС имеет отношение ХС ЛПНП к ХС ЛПВП, поэтому такой подход к расчету индекса атерогенности используется все чаще. Анализ смертности от ИБС в зависимости от ХС на больших и разнородных популяциях показал, что эта зависимость почти прямолинейная, вместе с тем оказалось, что

при одном и том же уровне ХС смертность на 100 000 человек в год может быть разной. Так, например, при ХС 5,7 ммоль/л во Франции этот показатель меньше 100, Польше – 200, а в США – 400. Это свидетельствует о том, что ХС является не единственным фактором риска смерти от ИБС. Последний особенно возрастает при сочетании гиперхолестеринемии с артериальной гипертензией (АГ), в таких случаях среди некурящих мужчин в возрасте 35–57 лет он возрастает почти в 4 раза, а у курящих уже в 7 раз по сравнению с группой пациентов с нормальными уровнями АД и ХС.

Ниже представлены общепризнанные факторы риска развития ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом.

#### Стиль жизни:

1. Питание с высоким содержанием насыщенных жиров, ХС и калорий.
2. Курение.
3. Избыточное потребление алкоголя.
4. Снижение физической активности.

#### Биохимические и физиологические параметры (модифицируемые факторы):

1. Повышенный уровень общего ХС плазмы крови за счет ХС ЛПНП.
2. Повышенное АД.
3. Низкий уровень ХС ЛПВП.
4. Повышенный уровень ТГ.
5. Гипергликемия, диабет.
6. Ожирение.
7. Тромбогенные факторы.

#### Личностные (немодифицируемые) факторы:

1. Возраст.
2. Наследственная предрасположенность.

В соответствии с существующими факторами риска разработаны различные таблицы оценки суммарного риска ИБС. Общепризнано, что при суммарном риске более 20% необходима более активная медикаментозная терапия в отношении гиперхолестеринемии и АГ. Наиболее распространенными препаратами для лечения гиперхолестеринемии являются статины и фибраты. Применение анионообменных смол, связывающих желчные кислоты в кишечнике, в последнее время ограничено так же, как и использование никотиновой кислоты в связи с ее побочными эффектами. Вопрос об эффективности статинов и фибратов при почечных заболеваниях остается предметом продолжающихся исследований. Учитывая вторичный характер гиперхолестеринемии у таких больных, важная роль отводится лечению основного заболевания.