

Атеросклероз: артиллерия бьет по своим



БОЛЕЗНИ И ЛЕКАРСТВА

*Мы под Колпином скопом стоим,
Артиллерия бьет по своим.
Это наша разведка, наверно,
Ориентир указала неверно.*

*Недолет. Перелет. Недолет.
По своим артиллерия бьет.*

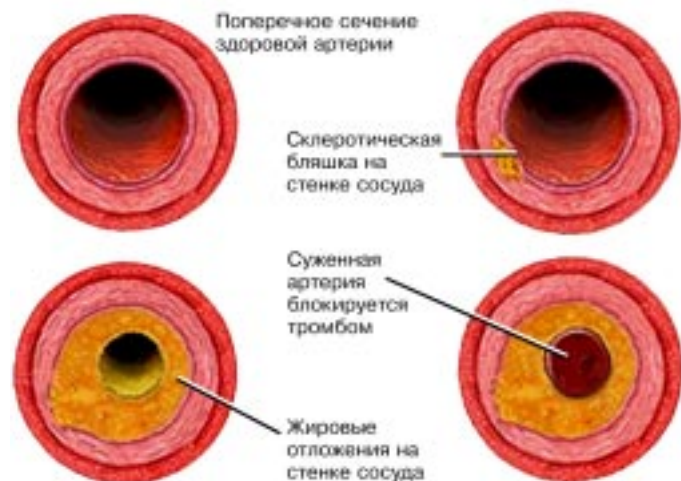
Александр Межиров

О нем плохо говорят и еще хуже пишут. О нем шепчутся на поминках. На борьбу с ним тратятся миллиарды. Чтобы его понять, защищают тысячи диссертаций и пишут тысячи научных статей. А он присутствует в каждой нашей клетке, и без него — никак.

Говоря точнее, он содержится в организмах всех животных, но отсутствует в растениях. Он необходим для образования и восстановления клеточных мембран, для формирования связей между клетками мозга, для обучения и памяти, для синтеза гормонов (в частности, половых — эстрогена и тестостерона), а также для образования витамина D на поверхности кожи под действием ультрафиолета. Он — это холестерин.

Третью его мы получаем с едой, две трети синтезирует печень, причем синтез стимулируют насыщенные жиры, которые содержатся в животной и молочной пище. Холестерин не растворим в воде, поэтому в крови он всегда упакован в липопротеины — округлые частицы, которые переносят по кровотоку липидные молекулы. Именно таким способом холестерин путешествует из печени в ткани. А если он в избытке — из тканей обратно в печень, где излишний холестерин утилизируется (или ретулизируется).

Традиционно считается, что причина атеросклероза, а также большинства сердечно-сосудистых заболеваний — повышение уровня холестерина в плазме крови. Но в последнее время много говорят о «хорошем» и «плохом» холестерине. В чем разница между ними?



1

Возникновение и развитие атеросклероза

Основной виновник атеросклероза — так называемый «плохой» холестерин, тот, который идет из печени в ткани и органы. Но «плохим» он становится только при плохом раскладе, когда начинает образовывать на внутренних стенках артерий жировые образования — бляшки. Маленькие бляшки остаются мягкими, но более старые, большие бляшки могут образовывать фиброзные шляпки, в которых откладывается кальций, — происходит кальцификация артерий. Это приводит к атеросклерозу: к сужению артерий и их затвердеванию. А это, в свою очередь, может вести к двум последствиям: кальцинированные и неэластичные артерии становятся узкими (именно это называют *стенозом*), скорость кровотока в них замедляется, так что кровь, обогащенная кислородом, не поступает в сердце (рис. 1). Возникает кислородная недостаточность — *ишемия*. За ней — ишемическая болезнь сердца, боль — *стенокардия*, а иногда сердечный приступ.

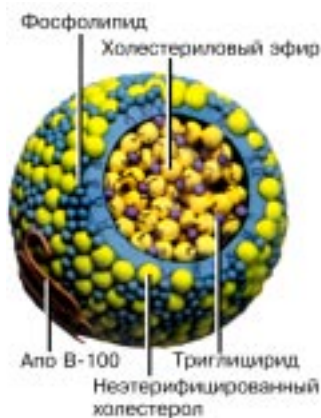
Второй вариант развития событий еще хуже: маленькие, так называемые нестабильные бляшки могут разорваться, что приведет к образованию тромба на их поверхности. Тромбы закупорят артерии, и тогда... в лучшем случае — острое коронарное событие.

Все эти процессы могут ускориться и утяжелиться факторами риска, которые действуют синергично: повышенным давлением, курением, ожирением, диабетом, малоподвижным образом жизни и, как становится очевидно в последнее время, — генетической предрасположенностью. Вдобавок повышенный уровень холестерина влияет не только на артерии, но и на сердечную мышцу, вызывая сердечную недостаточность.

Одно из самых главных доказательств, что именно избыточный холестерин главный виновник атеросклероза, — это многократно проверенный факт: если содержание холестерина повышено, его лекарственное понижение снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Но было бы полезно разобраться в деталях: что и почему происходит на пути от липидного шарика в крови до бляшки в сосуде. Тогда мы, во-первых, сможем выявлять начало атеросклероза как можно раньше, задолго до изменений в кардиограмме. А во-вторых, создадим лекарственные препараты, которые будут не снижать холестерин, а предотвращать его повышение.

Когда много плохого и мало хорошего

Итак, липопротеины — это частицы сферической формы, оболочка которых состоит из фосфолипидов, а внутри содержатся холестерин (точнее, эфир холестерина) и триглицериды. Белки, которые расположены на поверхности липопротеинов, называют аполипопротеинами, или апопротеинами. Именно они определяют судьбу холестерина — высвободится ли он из «упаковки», чтобы его поглотили клетки, или, наоборот, излишний холестерин будет удален из тканей и крови, упакован внутрь липопротеиновой



2
Строение холестерина липопротеинов низкой плотности — Х-ЛПНП. Частицы холестерина липопротеинов высокой плотности Х-ЛПВП имеют похожую организацию, но их основной аполипопротеин — АпоА

частицы и направлен в печень. Как правило, апопротеины — это коферменты (активаторы) ферментов, обеспечивающих метаболизм холестерина и триглицеридов. Апопротеины могут отсоединяться от одних липопротеинов и присоединяться к другим, тем самым меняя их «специализацию». Если сравнить фосфолипидную оболочку с конвертом, то апопротеин — это адрес, прямой или обратный.

Есть два основных типа липопротеинов. Первый из них содержит «плохой» холестерин. Правильное его название — холестерин липопротеинов низкой плотности — Х-ЛПНП (прошу прощения за неблагозвучную аббревиатуру, но без нее никак). Частицы Х-ЛПНП содержат преимущественно эфир холестерина и малые количества триглицеридов, поэтому и плотность у них низкая. На поверхности каждой частицы расположена одна молекула аполипопротеина — АпоВ (рис. 2). Этот белок обеспечивает «распаковку» холестерина и передачу его в клетки.

Содержание частиц Х-ЛПНП в крови определяется тем, сколько их синтезируется в печени и сколько уходит обратно в печень. Клетки печени распознают в крови избыточный Х-ЛПНП с помощью особых поверхностных рецепторов и «заглатывают» его. (За открытие этих рецепторов американские генетики Майкл Браун и Джозеф Голдстайн в 1985 году получили Нобелевскую премию.)

Второй главный игрок в этой команде — холестерин липопротеинов высокой плотности, Х-ЛПВП. Он «хороший». Именно он обеспечивает обратный транспорт — направление избыточного холестерина из тканей в печень. Иногда Х-ЛПВП называют «мусорщиком» или «дворником» (scavenger) — ведь он очищает от холестерина поверхности клеток и другие липопротеины. Эти пустые «мусорные контейнеры» секретируются в печени и кишечнике. Печень же расщепляет Х-ЛПВП после его странствия по организму, причем собранный в нем холестерин или экскретируется в виде желчных солей, или используется вновь. У Х-ЛПВП есть и другие хорошие свойства — противовоспалительные и антиоксидантные. Но о них мы поговорим позже. Здесь скажем только, что основной белок Х-ЛПВП — аполипопротеин А-1, или АпоА.

(На самом деле липопротеинов, связанных с холестерином, гораздо больше. Например, «съеденный» холестерин из кишечника в печень переносят хиломикроны, громадные частицы диаметром до 500 нм. Для сравнения, диаметр Х-ЛПВП — до 15 нм.)

Итак, «плохой» Х-ЛПНП называют атерогенным — вызывающим атеросклероз, а Х-ЛПВП — антиатерогенным. Это показали многочисленные проспективные исследования. Например, у 10 000 исходно здоровых мужчин и женщин в течение 10 лет регулярно измеряли уровни Х-ЛПНП и Х-ЛПВП. За это время у некоторых добровольцев возникал атеросклероз, происходили нефатальные и фатальные инфаркты миокарда, ишемические инсуль-

ты (вызванные атеросклерозом сонной артерии, снабжающей кровью мозг). Так вот, было доказано, что повышение уровня «плохого» Х-ЛПНП и понижение уровня «хорошего» Х-ЛПВП повышают риск возникновения всех этих опасных недугов.

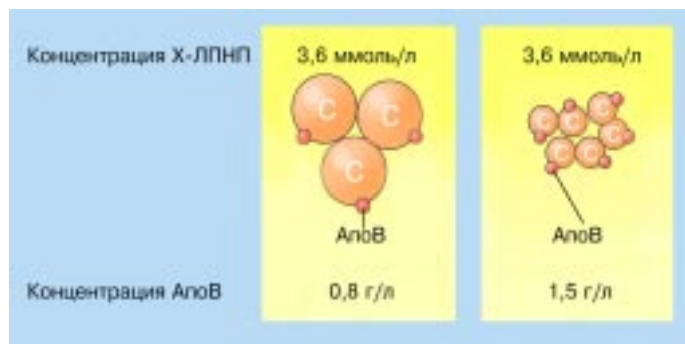
Выяснилось, однако, что дело не только в количестве, но и, как ни странно, в расфасовке.

Мелкий враг коварней крупного

Частицы Х-ЛПНП сильно различаются по своему липидному составу, заряду, размеру и даже по форме. И чем меньше диаметр частиц Х-ЛПНП, тем они опаснее. Такие частицы Х-ЛПНП были названы мелкими плотными (по сравнению с «нормальными» они имеют более высокую плотность и пониженное содержание триглицеридов).

Теперь самое время познакомиться с новым термином — «предиктор», от английского *predict* — предсказывать. Предиктором медики называют соединение, изменение концентрации которого предсказывает возникновение некоей патологии или группы патологий. Например, мелкие частицы Х-ЛПНП — предиктор сердечно-сосудистых заболеваний и острых коронарных событий. Будучи более мелкими и плотными, они быстрее проникают в стенки сосудов и вызывают образование бляшек. К тому же они медленнее поглощаются печенью, поскольку у них изменено сродство к рецепторам печени и, как следствие, больше срок жизни в плазме (рис. 3). В общем, тот самый случай, когда «шесть чекушек гораздо хуже трех поллитр»...

Уровень мелких плотных частиц Х-ЛПНП в значительной степени предопределяется генетическими фактора-



3
При одинаковой концентрации Х-ЛПНП в одном случае количество мелких плотных частиц (определяемых по концентрации АпоВ) в два раза выше, чем в другом. В этом случае в два раза выше и риск сердечно-сосудистых заболеваний

ми. А повышение этого уровня связано не только с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, но и с метаболическим синдромом (это глубокое очень опасное изменение в обмене веществ), и с инсулинзависимым диабетом.

Итак, у двух лиц с одинаковыми уровнями холестерина, связанного с Х-ЛПНП и с Х-ЛПВП, могут быть разные риски и разные тяжести атеросклероза, — если у одного из них большая часть «плохого» холестерина расфасована в мелкую упаковку. Но можно ли измерять размеры частиц Х-ЛПНП в биохимической лаборатории обычной центральной районной больницы? Теоретически — можно, на деле — увы. Для этого нужны электрофорез в полиакриламидном геле в неденатурирующих условиях, или электронная микроскопия, или высокоэффективная гель-фильтрационная хроматография, или (мечтать так мечтать) ядерная

магнитно-резонансная спектроскопия... А нет ли метода попроще?

Вспомним, что на каждую частицу X-ЛПНП, независимо от ее размера, приходится только одна молекула апопротеина В. Измерить концентрацию этого белка можно с помощью иммунологических методов (например, иммунотурбидиметрии). Одновременно измерим и концентрацию АпоА, его тоже только по одной молекуле на каждую частицу X-ЛПВП.

В марте 2006 года на страницах одного из самых престижных медицинских журналов появился «манифест», подписанный тридцатью специалистами из 10 стран («Journal of Internal Medicine», 2006; 259 (3)). Они призывают установить новые правила для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний — заменить принятое сейчас определение в плазме общего холестерина, X-ЛПНП и X-ЛПВП на измерение концентраций АпоВ и АпоА. Ведь риск атеросклероза связан не столько с концентрациями холестерина, сколько с количеством атерогенных и антиатерогенных частиц, которые присоединяются к стенкам сосудов и проникают в артериальные стенки. Именно баланс Апо В/Апо А — самый точный индикатор риска у лиц с бессимптомными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у диабетиков. Более того, отношение АпоВ/АпоА — самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение «плохого» холестерина.

Но уменьшение размера частиц X-ЛПНП — к несчастью, далеко не единственное, что делает «плохой» холестерин очень плохим. Есть весьма убедительные указания на то, что избыток глюкозы в крови диабетиков приводит к нарушению обмена холестерина: главная причина смертности таких больных — сердечно-сосудистые заболевания, вызванные гиперхолестеринемией. Высокая глюкоза ведет к высокому холестерину. Но как?

Прежде всего, путем гликозилирования — неэнзиматического присоединения глюкозы к апопротеину В. Такой модифицированный Апо В делает частицы X-ЛПНП более атерогенными. Получается, что из двух пациентов с одинаковым количеством частиц X-ЛПНП одинакового размера в худшем положении тот, у кого больше глюкозы в крови, — его «плохой» холестерин опаснее.

Похоже, традиционная концепция атерогенеза становится прокрустовым ложем для новых фактов: все, что в нее не укладывается, подлежит «обрубанию». В этом ложе удобно располагается нарушение баланса «хорошего» и «плохого» холестерин, но что делать с другими фактами? Не замечать их? Не видеть, что изменения концентраций холестерина, связанного с липопротеинами, не объясняют всех случаев риска сердечно-сосудистых заболеваний? Закрывать глаза на то, что примерно половина всех сердечных приступов и ишемических инсультов происходит при нормальных холестеринах? А между тем размер «плохих» частиц и уровень гликозилирования апопротеина — лишь два факта из множества...

Слепая артиллерия неспецифического иммунитета

Как известно, у человека есть неспецифический и специфический иммунитет. С неспецифическим мы рождаемся, специфический приобретаем при столкновении с инфекциями. Его основа — антитела, синтезированные лимфоцитами при их контакте с антигенами. Обычно для синтеза нужных антител и, следовательно, для уничтожения инфекционного агента требуется как минимум несколько дней. И весьма вероятно, что появление в крови этого



высокоточного оружия, мягко говоря, слегка запоздает. В 1346—1351 годы в Западной Европе бушевала «черная смерть» — бубонная чума, от которой умерло более 25 миллионов человек. Из десяти заболевших выживал только один...

К счастью, в борьбе со смертоносными врагами нас может выручить «оружие массового поражения» — неспецифический иммунитет. Он состоит из комплекса защитных факторов, заранее готовых к бою, независимо от того, проник ли враг в организм. Неспецифический иммунитет обеспечивает однотипные и простые реакции на любые чужеродные антигены. Его главные клеточные компоненты — фагоциты, а не клеточные — система комплемента, цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок (этот последний персонаж будет для нас особенно важен). Основная задача фагоцитов — захватывать и переваривать микроорганизмы. Система комплемента — это группа белков, которые, взаимодействуя в строго определенной последовательности, разрушают и стенки бактериальных клеток, и — внимание! — стенки собственных клеток организма. Образно говоря, неспецифический иммунитет — это тяжелая артиллерия, которая, уничтожая смертельного врага, бьет и по своим. И делает это сразу. Как иногда пишут в обзорных статьях, fast but blunt — быстрая, но слепая.

Основа неспецифического иммунитета — «химическое оружие»: окисление бактериальных клеток за счет специально синтезируемых активных форм кислорода. Молекулярный кислород сам по себе внутри организма в неконтролируемые реакции обычно не вступает. Чтобы перевести кислород в боевую форму, нужны ферменты: оксидазы и оксигеназы.

Главные активные формы кислорода — супероксидные радикалы (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные (свободные) радикалы ($^{\bullet}OH$, NO_2^{\bullet}), синглетные формы кислорода (1O_2), ионы HO_2^{\bullet} . Когда фагоцитирующая клетка вступает в контакт с врагом, в ее плазматической мембране активируется НАДФ⁺Н-оксидаза, которая из свободного молекулярного кислорода образует O_2^- . В конечном счете с участием ионов железа происходит дисмутация активной формы кислорода до H_2O_2 . Выброс активных форм кислорода убивает бактериальные клетки.

Центральный нападающий в этой атаке — миелопероксидаза, гем-содержащий фермент фагоцитов. Когда эти клетки активируются чужеродным агентом, часть молекул миелопероксидазы выбрасывается во внеклеточное пространство. Снаружи клетки много хлорида, который этот фермент превращает в хлорноватистую кислоту: $H_2O_2 + Cl^- + H_3O^+ = HClO + 2 H_2O$. Ее соли, гипохлориты, — сильнейшие окислители и, следовательно, мощные антимикробные средства. Кроме того, миелопероксидаза катализирует реакцию между NO и H_2O_2 , которая дает пероксинитрит OONO — еще один мощный окислитель. Такое химическое оружие может повреждать ткани собственного организма. Это и происходит при многих воспалительных процессах, таких, как ревматоидный артрит, ки-

стозный фиброз, воспалительные заболевания кишечника, сепсис, заболевания легких у новорожденных.

Так почему же природа изобрела и повсеместно внедрила этот обоюдоострый механизм неспецифического иммунитета? Потому, что был выбор: или верная и быстрая смерть от инфекций, или вероятная и медленная — от атеросклероза.

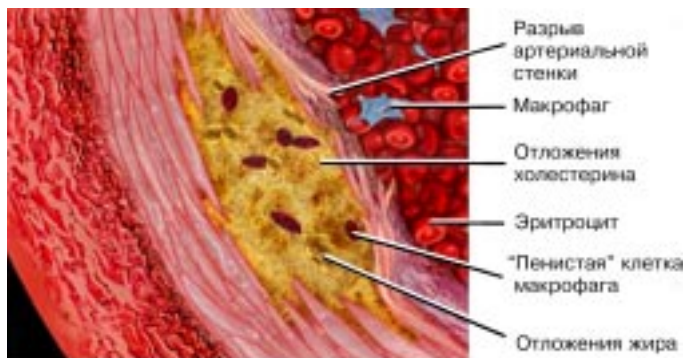
Но при чем здесь атеросклероз?

Осмотр на месте преступления

При том, что миелопероксидаза, по образному выражению исследователей, «дымящийся пистолет», всегда обнаруживаемый на «месте преступления» — в атеросклеротических повреждениях стенок сосудов. Отсюда и тяжелое обвинение: одна из главных причин атеросклероза — не повышение уровня Х-ЛПНП, а его окисление за счет миелопероксидазы. Этот фермент, как уже говорилось, образует целый букет высокорективных соединений. А они окисляют и модифицируют в «плохом» Х-ЛПНП практически все — белки, фосфолипиды, холестерин. Нормальный, пусть «плохой», но «свой» Х-ЛПНП превращается в окисленный и уже «чужой» Х-ЛПНП. И тогда иммунная система начинает его уничтожать. Макрофаги опознают модифицированный Апо В как чужеродный агент и начинают интенсивно поглощать окисленный Х-ЛПНП. При этом они становятся так называемыми пенистыми клетками, перегруженными окисленными фосфолипидами и холестерином. И в стенках артерий начинается медленный воспалительный процесс (рис. 4).

Второй «дымящийся пистолет», как многократно и четко показано, — это собственно повышенные уровни окисленного Х-ЛПНП. Они значительно повышают риск атеросклероза, острых коронарных событий и ишемических инсультов.

Часто появляются сообщения, что атеросклероз — инфекционное заболевание. И в самом деле, если атеро-



4

Строение атеросклеротической бляшки, образовавшейся в результате воспалительного процесса

склероз — это воспалительный процесс, вызванный активацией неспецифического иммунитета, то микробы, основная мишень иммунитета, могут заодно с воспалением вызывать и атеросклероз. В одном из недавних исследований изучалась связь между окисленным Х-ЛПНП, хроническими инфекциями (кишечная палочка *Escherichia coli*, хламидии *Chlamydia pneumoniae*, возбудитель язвы *Helicobacter pylori*, цитомегаловирус) и атеросклерозом сонной артерии. Подозрения подтвердились. У пациентов с клиническими проявлениями хронических инфекций наблюдались и высокие уровни окисленного Х-ЛПНП, и высокие показатели тяжести атеросклероза. Так что связь действительно есть. Инфекции активируют неспе-

цифический иммунитет, а он повреждает ключевые компоненты метаболизма холестерина, вызывает воспаление в сосудистой системе и, следовательно, сердечно-сосудистые заболевания.

Таким образом, атеросклероз — не инфекционное заболевание, но хронические инфекции могут приводить к его возникновению и развитию.

Еще один соучастник — фосфолипаза А2, ассоциированная с липопротеинами. Ее цель благородна: уничтожить подвергнувшиеся окислению фосфолипиды, которые содержатся уже в совсем «плохом» окисленном Х-ЛПНП. Но с другой стороны, высокий уровень этой фосфолипазы — тревожный признак, ведь она присутствует в атеросклеротических бляшках. А ее повышенная активность — предиктор заболеваний коронарных артерий, инфарктов миокарда и ишемических инсультов. (Что касается инсультов, этот предиктор более надежен, чем уровень холестерина! Тест для определения уровня этого фермента в плазме одобрен в США для оценки индивидуального риска ишемического инсульта.)

Итак, в атеросклеротических повреждениях обнаруживаются миелопероксидаза, окисленный ею Х-ЛПНП и фосфолипаза А2, которая это безобразие пытается удалить. Но там же обнаруживается еще один «дымящийся пистолет», и какой! Настоящий крупнокалиберный «магnum». Это СРБ — С-реактивный белок (читается как «Ц-реактивный»).

Тот, кто отдал приказ

У человека, как и у других млекопитающих, в воспалительном процессе есть «острая фаза» — важнейшее звено неспецифического иммунитета. Для острой фазы характерны повышенная температуры, изменение проницаемости сосудов, а также биосинтетического и метаболического профиля многих органов. В развитии этого процесса участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая.

Белки острой фазы — это около 30 белков плазмы крови, которые синтезируются в печени. Важнейшее свойство большинства этих белков — их неспецифичность по отношению к первопрочине воспаления («семь бед — один ответ»), высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью заболевания. А роль их состоит в том, чтобы ограничить очаг повреждения, удалить повреждающий фактор, восстановить нарушенную структуру.

СРБ — это центральный нападающий острой фазы воспаления. Как только в организме появляется чужеродный агент — бактерии, вирусы, частицы некротизированной ткани, — это запускает синтез СРБ. И его уровень в крови возрастает не только очень быстро, в первые 6—8 часов, но и очень резко — в 20—100, а иногда и в 1000 раз! (Нормальная концентрация СРБ в плазме здорового человека составляет 1,0 мг/л.)

Этот белок состоит из пяти одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. На одной стороне молекулы расположен участок, с которым, в присутствии ионов кальция, связываются «чужие» лиганды, на другой участок, который, после того как первый распознал врага, включает систему уничтожения — так называемый каскад комплемента.

Так вот, при концентрациях СРБ меньших, чем 1,0 мг/л, риск сосудистых осложнений (таких, как острый инфаркт миокарда, инсульт) минимальный. При 1,1—1,9 — низкий. При 2,0 — 2,9 — умеренный. При больших, чем 3 мг/л, — высокий. Есть над чем задуматься.

Доказано, что СРБ специфически связывается с окисленным Х-ЛПНП — а коль скоро связывается, то и вклю-

чает воспалительный процесс в стенках артерий. Кроме того, его находят в местах преступлений: на воспаленной поверхности атеросклеротических сосудов, в бляшках, в поврежденных участках при остром инфаркте. А самое важное — увеличение его концентрации связано с повышенным риском коронарных приступов, даже если концентрация холестерина в норме.

И пожалуй, одно из самых серьезных доказательств виновности СРБ в атерогенезе — недавно синтезированный ингибитор этого белка. Он был создан на основе комплекса СРБ и фосфохолина — компонента бактериальных мембран, к которому СРБ имеет наибольшее сродство. В опытах на мышах этот ингибитор уменьшал риск смертности и предотвращал увеличение зоны инфаркта.

В общем, вердикт мировой медицинской общественности по поводу роли СРБ в развитии атеросклероза и его тяжелых осложнений единодушен: «Виновен!» Похоже, что приговор окончательный и обжалованию не подлежит.

Когда «хороший» становится «плохим»

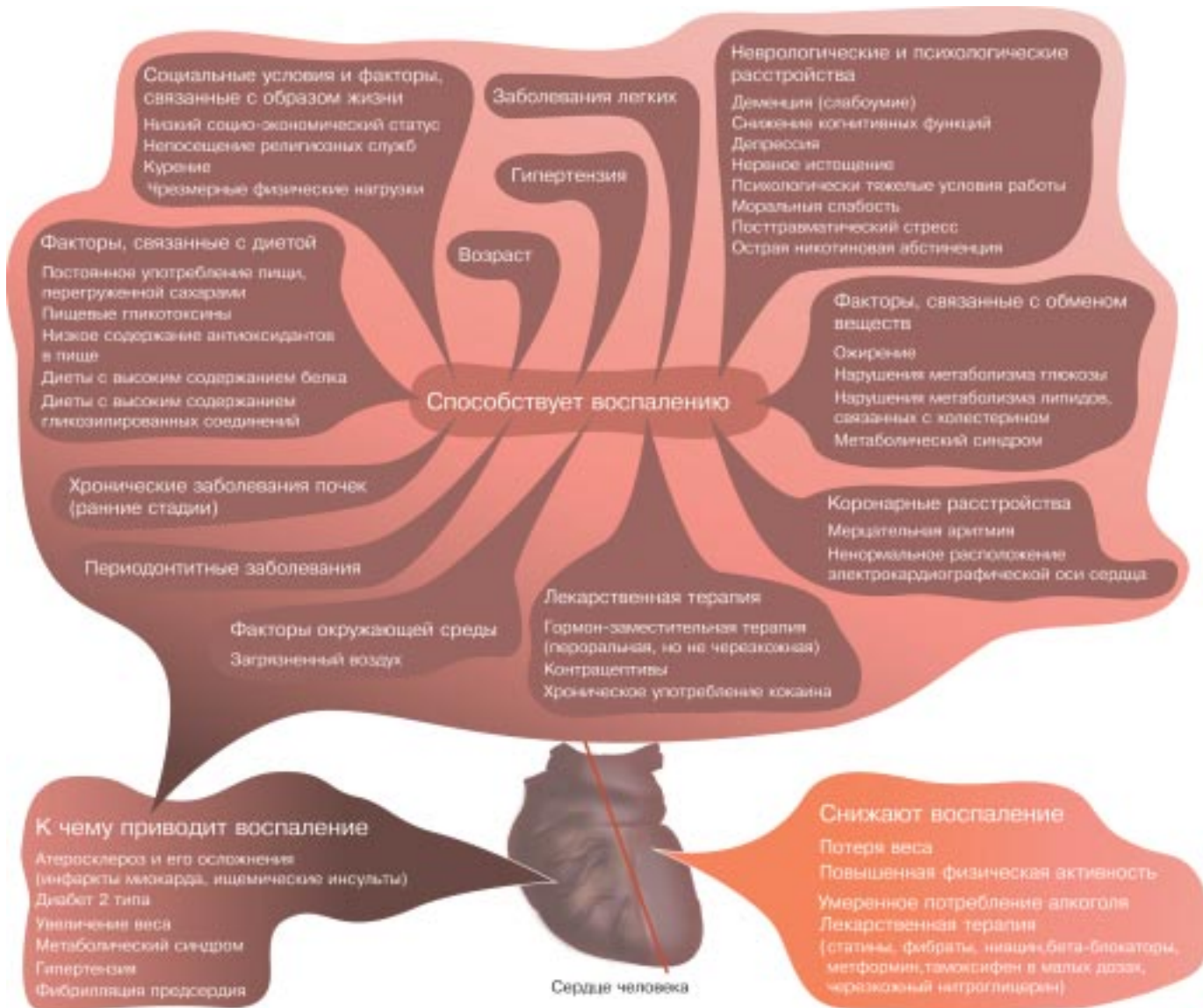
Разумеется, все, что здесь говорится о холестерине, неспецифическом иммунитете и атеросклерозе, — сильное упрощение. Если сравнить реальную общую картину метаболизма холестерина, например, с многоходовыми схе-



мами уклонения от налогов, последние будут выглядеть проще пареной репы.

Казалось бы, частицы Х-ЛПВП — однозначно хорошие: удаляют избыточный холестерин из тканей и крови, обладают антиатерогенными, антиоксидантными, противовоспалительными и другими полезными свойствами. С ними связан особый фермент параоксоназа 1, который предотвращает окисление Х-ЛПВП и даже расщепляет токсичные окисленные липиды в составе о-Х-ЛПВП. Можно ли было ожидать, что при воспалении Х-ЛПВП из антиатерогенного станет атерогенным?

Оказывается, при острой фазе воспаления снижается концентрация основного апопротеина Х-ЛПВП — АпоА,





который обеспечивает обратный транспорт холестерина. И более того, также снижается уровень параоксоназы 1. Таким образом, при воспалительном процессе большинство из антиатерогенных функций Х-ЛПВП превращаются в свою противоположность. И «хороший» Х-ЛПВП становится «плохим».

Но зачем это делается? Вопрос «зачем?» вполне правомерен: ведь если окисление Х-ЛПВП при воспалении — побочный эффект действия неспецифического иммунитета, то переход в острой фазе воспаления противовоспалительного Х-ЛПВП в провоспалительную форму больше похож на запрограммированный механизм. Неужели для того, чтобы человек, не погибший от острой инфекции, медленно умирал от атеросклероза?

Есть точка зрения, что Х-ЛПВП появился в процессе эволюции как составная часть системы неспецифического иммунитета. И его противовоспалительные свойства — дополнительная функция, направленная на предотвращение воспаления в отсутствие острой фазы. А при остром воспалении переоплощение Х-ЛПВП из доктора Джекила в мистера Хайда усиливает воспалительный процесс, цель которого — восстановление нормы. А уж если при этом начинается атеросклероз, то... извините, организму не до того. Лечим сначала самое страшное и неотложное, выживем — там разберемся.

Разобрались. У лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями действительно часто обнаруживается «плохой» — провоспалительный и атерогенный вариант Х-ЛПВП.

Но это, к несчастью, еще не все, что делает воспаление с Х-ЛПВП. Не будем забывать о миелопероксидазе. Как оказалось, она окисляет и его тоже. АпоА частиц Х-ЛПВП, циркулирующих в плазме пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержит много 3-нитротирозина и 3-хлортирозина — это признаки активности миелопероксидазы. Хлорирование и нитрирование АпоА приводит к уменьшению обратного транспорта холестерина, осуществляемого Х-ЛПВП.

Итак, Х-ЛПВП — действительно «хороший». Но до поры до времени. Как только в организме начинается воспалительный процесс — и он становится «плохим».

Еще одна загадка — липопротеин (а)

Обозначается он как Lp (a), а читается как «липопротеин «а» малое». Это опасный родственник «плохого» Х-ЛПВП. Собственно, он и есть Х-ЛПВП, но с довеском: еще одним белком — апопротеином (а), который связан с Апо В дисульфидной связью. Опасность его предопределяется генетически — размером гена апо (а). У кого ген Апо (а) короткий, у того и жизнь может быть такой же. Ибо чем меньше размер апопротеина (а), тем выше концентрация частиц Lp (a) в крови. А атерогенность у них очень высокая. Из-за того что уровни Lp (a) заданы генетически, понизить его концентрацию в крови практически невозможно ни изменением диеты, ни снижением веса, ни препара-

татами, обычно применяемыми для снижения холестерина (статины). Тем не менее измерять уровни Lp (a) рекомендуется лицам с ранними проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, тем, у кого от этих заболеваний страдают близкие родственники, и тем, у кого терапия, направленная на снижение холестерина, их не снижает. Итак, согласно современным представлениям атеросклероз — это вызываемый неспецифическим иммунитетом вялотекущий воспалительный процесс в стенках сосудов. Однако в последнее время было сделано тревожное открытие. Стало ясно, что неспецифический иммунитет активируется различными и крайне неожиданными факторами, не имеющими отношения ни к инфекциям, ни к чужеродным агентам. Такими факторами могут быть, во-первых, внутренние нарушения метаболизма, во-вторых, гомеостатические стрессы (стрессы, которые нарушают координирование физиологических процессов, поддерживающих устойчивые состояния организма), в-третьих, преддиабетические состояния, в-четвертых, ранние нарушения тканей (почечных, легочных, соединительных) и, наконец, в-пятых — внешние факторы, не связанные с внедрением в организм чужеродных агентов. Новая модель активации неспецифического иммунитета названа «моделью опасности». О каких опасностях она предупреждает и как им противостоять — можно увидеть на схеме.

Но что это все означает? Побочный эффект мощной артиллерии неспецифического иммунитета, которая, поражая смертельного врага, бьет и по своим? Или может быть, в каких-то особых условиях организм почему-то сам подает команду «Огонь на меня!»?

Мы под Колпином скопом лежим
И дрожим, прокопченные дымом.
Надо все-таки бить по чужим,
А она — по своим,
По родимым.

P.S. Согласно статистике ВОЗ Россия занимает первое место в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. От них умирает 57% наших соотечественников. Из каждых 100 тысяч только от инфаркта миокарда ежегодно умирает 330 мужчин и 154 женщины, от инсультов — 204 мужчины и 151 женщина. Всего от сердечно-сосудистых заболеваний в России погибает 1 300 000 человек в год.

Более подробную информацию об атеросклерозе и его диагностике можно найти на сайте www.diakon-diagnostics.ru (ЗАО «ДИАКОН», г.Пушино Московской области)

