

К НАУЧНЫМ ИТОГАМ XX ВЕКА: РОЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ В РАЗРАБОТКЕ ПРОБЛЕМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.И. Бородулин, А.В. Тополянский

ФГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

Раскрытие роли холестерина в патогенезе атеросклероза многие эксперты считают одним из величайших достижений медицины XX века [1, 2]. В предыдущие века кардиология развивалась исключительно как учение о сердце и его болезнях. Вопросы физиологии и патологии сосудов — другого важнейшего звена кровообращения — не попадали в поле зрения клиницистов.

Точнее говоря, и в XIX веке отдельные частные проблемы патологии сосудов были предметом внимания исследователей. Так, например, была хорошо известна перемежающаяся хромота при облитерирующем поражении артерий нижних конечностей (синдром Шарко—Эрба). В XIX веке был известен и сифилитический аортит, получивший в первой половине XX в. широкое распространение. Имелось представление и об артериосклерозе, однако и патологи, и клиницисты трактовали эту проблему исключительно с позиций морфологии; различные его формы еще не рассматривались как самостоятельные заболевания и в литературе приводились самые разные его симптомы. Причину его развития К. Рокитанский видел в так называемой дискразии крови — первичном локальном нарушении свертываемости с образованием пристеночных и интрамуральных тромбов, на которых «строится» атеросклеротическая бляшка [3]. Р.Вирхов и его последователи (Ю. Конгейм и др.), наоборот, считали сущностью этого патологического процесса «паренхиматозное воспаление» — первичное нарушение структуры сосудистой стенки (очаговая клеточная пролиферация в ответ на перемещение плазмы в сосудистую стенку), с последующим фиброзом и «жировой дегенерацией» [4].

Все эти исследования в XIX веке имели, однако, частный характер; представления о назначении сосудистого звена как единого целого, как активного фактора кровообращения отсутствовали, не обсуждалась проблема общих, системных болезней сосудов. Учение об этих важнейших формах частной патологии сердечно-сосудистой системы, и прежде всего об атеросклерозе и артериальной гипертензии, в отличие от учения о ревматизме и ревматических пороках сердца — детище именно XX столетия.

В 1904 г. немецкий патолог Ф. Маршан предложил термин «атеросклероз артерий» для обозначения той частой формы артериосклероза, при которой изменения крупных артерий эластического типа характеризуются скоплением жировых веществ в интиме и соединительнотканном уплотнением (собственно склероз) стенки сосуда [5]. Это можно считать началом первого этапа развития учения об атеросклерозе. Тогда же (в первом десятилетии XX века) в работах другого немецкого патолога — Л. Ашоффа — и его сотрудников было показано, что «жировая дегенера-

ция» интимы (накопление в ней липидов) при атеросклерозе предшествует развитию соединительнотканых утолщений. В 1910 г. было показано, что по сравнению с нормальной артерией в пораженной атеросклерозом сосудистой стенке содержится в 6 раз больше свободного и в 20 раз больше этерифицированного холестерина [6]. Во Франции терапевт А. Шоффар и его ученики поставили на обсуждение вопрос о роли нарушений холестерина обмена в развитии атеросклероза.

В России сотрудник профессора Военно-медицинской академии М.В. Яновского (Петербург) А.И. Игнатовский показал (1908), что кормление кроликов нетипичной для них животной пищей (мясо, яйца) приводит к развитию атеросклероза, но объяснил этот феномен токсическим действием продуктов белкового метаболизма [7]. Интенсивное клинико-экспериментальное изучение атеросклероза началось после разработки «кроличьей модели» заболевания. В 1912 г. российские патологи С.С. Халатов и Н.Н. Аничков при кормлении кроликов пищей, богатой холестерином, получили изменения в сосудах, близкие к атеросклерозу у человека; точно такая же диета, но без добавления холестерина не вызывала развития атеросклеротических изменений в артериях подопытных животных. Результаты исследования были опубликованы год спустя в Германии, где Н.Н. Аничков проходил стажировку во Фрейбургском университете в лаборатории знаменитого патолога Л. Ашоффа [8]. Эта модель послужила Н.Н. Аничкову и его ученику В.Д. Цинзерлингу, ленинградскому терапевту Г.Ф. Лангу и его ученикам Б.В. Ильинскому и А.Л. Мясникову (Ленинград—Москва), П.Е. Лукомскому (Москва) и другим отечественным и зарубежным (главным образом американским) исследователям основой для всесторонней разработки холестериневой инфильтрационной теории патогенеза атеросклероза [9]. В 1958 г. редактор журнала «Анналы внутренней медицины» У. Док сравнил значимость открытия Н.Н. Аничкова с открытием бактерий туберкулеза Р. Кохом [10]. Подчеркивая значение, которое сыграла теория Н.Н. Аничкова для клиницистов, А.Л. Мясников в монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (1965) писал, что «модель послужила для клиницистов базой для поисков предупредительных и терапевтических средств в отношении атеросклероза».

В середине XX века начался второй этап развития учения об атеросклерозе, характеризующийся углубленным изучением патогенеза этого заболевания и попытками активно воздействовать на патологический процесс. При этом подход к проблеме изменился: из преимущественно патоморфологического он стал клиническим, патофизиологическим, биохими-

ческим. В 1950 г. Дж. Гофман и его коллеги с помощью ультрацентрифугирования выделили белково-липидные комплексы — липопротеины низкой и высокой плотности. Они показали, что при инфаркте миокарда в крови повышен уровень липопротеинов низкой плотности, а также отметили обратную связь между уровнем липопротеинов высокой плотности и риском развития ишемической болезни сердца [11]. В конце 60-х годов D. Fredrickson и соавт. [12] предложили классификацию гиперлипидемий, которая с большими изменениями была принята ВОЗ в качестве официальной классификации. Согласно этой классификации, различают 5 типов гиперлипидемий, из которых наиболее существенное значение имеют типы IIa (повышен уровень липопротеинов низкой плотности), IIb (повышен уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности) и IV (повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности сопровождается снижением концентрации липопротеинов высокой плотности).

Получили распространение и широкие эпидемиологические исследования, в том числе длительные многоцентровые рандомизированные. Эталоном здесь и в XXI веке остается так называемое фремингемское исследование, начатое в 1948 г. в типичном американском городе Фремингем, штат Массачусетс; с момента начала исследования по его результатам было опубликовано около 1200 статей в основных медицинских журналах мира. Инициаторами этих исследований, способствовавших становлению неинфекционной эпидемиологии как самостоятельного научного направления в клинической медицине, были П.Д. Уайт и другие видные американские кардиологи. В средствах массовой информации была развернута борьба за рациональное питание и здоровый образ жизни. За годы тщательного наблюдения за участниками исследований были выявлены основные факторы риска, ведущие к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы: повышенный уровень холестерина в крови, курение, повышенное артериальное давление, ожирение, сахарный диабет (сочетание главным образом последних трех факторов получило в конце века название «метаболический синдром») и т. д.

В середине XX века связь между гиперлипидемией и развитием атеросклероза стала очевидной и естественным путем снижения риска сердечно-сосудистых осложнений представлялось соблюдение диеты. В 1952 г. L. Kinsell и соавт. [13] показали, что потребление растительных продуктов питания и исключение животных жиров снижают уровень холестерина в крови. Акцент на роль пищевого холестерина обусловил не только позитивные (всеобщая борьба с избыточной массой тела), но и негативные социально-психологические последствия, вызвав в середине века в экономически развитых странах подлинную холестеринофобию (в ресторанных меню требовалось рядом с каждым блюдом указывать содержание в нем холестерина и т. п.).

Дальнейшие исследования, однако, выявили более сложную картину патогенеза атеросклероза. Факторами риска наряду с избыточным потреблением животного жира гиперлипидемией и ожирением были признаны наследственность и дислипидемия. Показано, что эндогенный холестерин играет такую же важную роль в патогенезе атеросклероза, как и экзогенный (пищевой) холестерин, что в биохимическом смысле атеросклероз — неоднородный процесс: атеросклеротическое поражение сосудов может наблюдаться не только при гиперхолестеринемии, но и при гиперлипидемии с повышением уровня триглицеридов и нормальным уровнем холестерина; решающую роль играют не липопротеины вообще, а

именно липопротеины низкой и очень низкой плотности («плохой» холестерин), способные при избыточном их содержании в крови откладываться в стенках кровеносных сосудов и вызывать развитие атеросклероза.

В СССР во второй половине XX века головным исследовательским учреждением по проблеме атеросклероза был Институт терапии, которым руководил А.Л. Мясников, а затем — Всесоюзный кардиологический научный центр под руководством Е.И. Чазова. Интенсивное изучение патогенеза и клиники атеросклероза проводилось сотрудниками многих ведущих терапевтических кафедр страны (П.Е. Лукомский, Москва; Б.В. Ильинский, Ленинград, и др.). Их исследования, как и работы, проведенные в США и других странах, не подтверждали прямой зависимости между уровнем потребления холестерина с пищей и выраженностью атеросклеротического процесса, что обусловило отказ от ортодоксальной (холестериновой инфильтрационной) патогенетической модели заболевания. Трудности решения проблемы обусловили оригинальную точку зрения некоторых выдающихся ученых (в СССР — И.В. Давыдовский), для которых атеросклероз представлялся неизбежным следствием старения [14], а попытки его лечения и профилактики выглядели практически бесперспективными.

Ученик Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга, автор классических трудов «Болезни печени» (1934), «Гипертоническая болезнь» (1954), «Атеросклероз» (1960), «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (1965), А.Л. Мясников, сыгравший особенно значительную роль в становлении в СССР кардиологии как самостоятельной области научного знания и удостоенный за работы по атеросклерозу премии Международного кардиологического фонда «Золотой стетоскоп» (1964), пришел к нейрометаболической концепции происхождения атеросклероза, учитывающей роль нарушений структуры и метаболизма сосудистой стенки. Именно эту концепцию развивала ведущая в СССР кардиологическая научная школа А.Л. Мясникова. Разработанная им классификация атеросклероза учитывала этиологические, патолого-анатомические, патофизиологические и клинические особенности патологического процесса; она была принята в 1958 г. на XIV Всесоюзном съезде терапевтов и считалась лучшей клинической классификацией этого заболевания.

Представителями школы А.Л. Мясникова — исследователями проблемы атеросклероза, кроме Е.И. Чазова, были директор (1968—1981) Института кардиологии им. А.Л. Мясникова И.К. Шхвацабая, автор фундаментальной монографии «Ишемическая болезнь сердца» (1975) акад. АМН СССР; директор (с 1961 г.) тбилисского НИИ экспериментальной и клинической терапии акад. РАМН Н.Н. Кипшидзе, известный исследованиями по проблемам атеросклероза и инфаркта миокарда, и руководитель клинического отдела МОНИКИ им. Владимирского акад. РАМН Н.Р. Палеев; преемник А.Л. Мясникова на кафедре ленинградской Военно-морской медицинской академии (с 1948 г.), автор классических лекций по заболеваниям сердца и сосудов (1969) проф. З.М. Вольнский, и преемник (1966—1987) А.Л. Мясникова на кафедре госпитальной терапии I Московского медицинского института (ныне I-й МГМУ) им. И.М. Сеченова, автор приоритетных исследований по проблеме атеросклероза и монографии «Болезни аорты» (1964) проф. В.С. Смоленский, и другие известные ученые-кардиологи.

В последней четверти XX века гиперхолестеринемия пищевого или эндогенного происхождения при атеросклерозе стали рассматривать как важный, но не обяза-

Основные теории атерогенеза и лечебно-профилактическая практика

Источник литературы	Название теории	Сущность теории	Принципы лечения и профилактики
Н.Н.Аничков (1915)	Холестериновая инфильтрационная	Первичная инфильтрация холестерина и других липидов во внутреннюю оболочку артерий	Снижение уровня холестерина с помощью диеты и гиполипидемических средств (препаратов йода; в современной клинической практике — статинов и др.)
А.Л. Мясников (1965)	Нейрометаболическая	Нейрогенные нарушения обмена липидов в сочетании с нарушениями структуры и метаболизма сосудистой стенки	Диета, витаминотерапия, липотропные средства (холин, метионин, делипин); в современной клинической практике — гиполипидемические средства (статины и др.)
И.В. Давыдовский (1966)	Геронтологическая теория	Старческие изменения артериальной стенки	Терапия не подразумевается
Р. Росс (R. Ross) (1976)	«Ответ на повреждение»	Первично поражение сосудистой стенки — нарушение целостности эндотелия под воздействием повышения артериального давления, курения и др.	В современной клинической практике с целью поддержания нормальной функции эндотелия используют статины
К.Г. Фабрикант (C.G. Fabricant), (1978—1984)	Инфекционная теория	Первично повреждение эндотелия инфекционными агентами (различными бактериями и вирусами)	Теоретически — антимикробные средства, клиническая эффективность которых при атеросклерозе не доказана

тельный патогенетический фактор. Теория Н.Н. Аничкова приняла модифицированный вид, однако выстояла и была признана мировым сообществом кардиологов. Согласно современной ее версии, пусковой момент развития атеросклеротического процесса — инфильтрация интимы и субэндотелия сосудистой стенки липидами; увеличение размера бляшки приводит к истончению ее фиброзной покрышки и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) — к разрыву; образующийся тромб закрывает просвет сосуда, что клинически проявляется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, инсультом.

Наиболее принята сегодня концепция развития атеросклероза — гипотеза «Ответ на повреждение», сформулированная американским исследователем Р. Россом [15], не противоречит теории Н.Н. Аничкова. Согласно этой концепции, пусковым фактором атерогенеза служит нарушение целостности эндотелия. В качестве повреждающих агентов рассматриваются окись углерода (поступающая в кровь при курении), повышение артериального давления, дислипидемия (гиперхолестеринемия вследствие семейной предрасположенности либо диетических погрешностей), а также инфекции (хламидии, возбудители пневмонии, цитомегаловирус) и др. Повреждение эндотелия приводит к повышению проницаемости стенки для липидов плазмы и адгезии к поврежденному эндотелию моноцитов и тромбоцитов. Часть моноцитов мигрирует во внутреннюю оболочку сосудистой стенки и превращается в макрофаги, которые накапливают липиды; при адгезии тромбоцитов на поврежденных участках эндотелия активируется образование этими клетками тромбоксанов, стимулирующих агрегацию тромбоцитов и образование тромба (тромбогенную теорию атерогенеза выдвигал еще К. Рокитанский).

В середине XX века американский биохимик немецкого происхождения К. Блох изучил пути синтеза

холестерина и показал цепочку превращений холестерина в организме — ацетат, холестерин, жирные кислоты, женские половые гормоны. Благодаря его открытию стало ясно, что все стероидные вещества в организме человека вырабатываются из холестерина (Нобелевская премия по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся механизмов и регуляции обмена холестерина и жирных кислот», 1964).

В конце XX века (третий этап истории изучения атеросклероза) были раскрыты важные механизмы регуляции метаболизма холестерина. Выдающихся результатов добились американские терапевты, биохимики и генетики М.С. Браун и Дж.Л. Гольдштейн, открывшие рецепторы липопротеинов низкой плотности (Нобелевская премия, 1985). Рецепторная теория обмена липидов принципиально дополнила теорию Н.Н. Аничкова и концепцию Р. Росса.

Человечество не получило избавления от атеросклероза, но постепенно стало избавляться от всеобщего страха перед холестерином, а медицина сосредоточила усилия на поисках активных и безопасных гиполипидемических средств: в 50-е — 60-е годы XX века появились никотиновая кислота, клофибрат, холистирамин; в 80-х годах в США начались широкомасштабные клинические исследования статинов. Статины (симвастатин, аторвастатин и др.) наиболее эффективно снижают уровень холестерина, блокируя фермент, участвующий в его образовании. Их применяют главным образом при гиперлипидемии с повышенным уровнем холестерина при повышенном или нормальном уровне триглицеридов. Проведенные многоцентровые рандомизированные клинические исследования не только показали высокую эффективность статинов в отношении гиперлипидемии, но и доказали их способность снижать смертность от заболеваний сердца и другие сердечно-сосудистые осложнения на 24—42% [16].

Сведения об авторах:

Бородулин Владимир Иосифович — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИ истории РАМН.

Тополянский Алексей Викторович — канд. мед. наук, доцент МГМСУ; зав. кардиологическим отделением городской клин. больницы № 50.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Friedman M., Friedland G.W.** Medicine's 10 greatest discoveries. New Haven (CT): Yale University Press; 1998.
2. **Mehta N.J., Khan I.A.** Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. Tex. Heart Inst. J. 2002; 29: P. 164—71.
3. **von Rokitansky C.** A Manual of Pathological Anatomy. Sydenham Society. London; 1852.
4. **Virchow R.** Der atheromatose Prozess der Arterien. Wiener medizinische Wochenschrift. 1856; 6: 809—25.
5. **Marchand F.** Ueber Atherosclerosis. Verhandlungen der Kongresse fuer Innere Medizin. 21 Kongresse, 1904.
6. **Windaus A.** Ueber der Gehalt normaler und atheromatoser Aorten an Cholesterol und Cholesterinester. Zeitschrift Physiol Chemie. 1910; 67: 174.
7. **Ignatowski A.I.** Ueber die Wirkung der tierschen Einwesses auf der Aorta. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1909; 198: 248.
8. **Anitschkow N., Chalатов S.** Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. 1913; 24: 1—9.
9. **Кухарчук В.В.** Н.Н. Аничков (1885—1964). Атеросклероз и дислипидемии. 2010; 1: 59—61.
10. **Dock W.** Research in arteriosclerosis; the first fifty years. Ann. Intern. Med. 1958; 49: 699—705.
11. **Gofman J.W., Jones H.B., Lindgren F.T., Lyon T.P., Elliot H.A., Strisower B.** Blood lipids and human atherosclerosis. Circulation. 1950; 2: 161—78.
12. **Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S.** Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. N. Engl. J. Med. 1967; 276: 34—44.
13. **Kinsell L.W., Patridge J., Boling L., Margen S., Michaels G.** Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels [letter]. J. Clin. Endocrinol. 1952; 12: 909—13.
14. **Давыдовский И.В.** Геронтология. М.: Медицина; 1966: 204—18.
15. **Ross R., Glomset J.A.** The pathogenesis of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. Vol. 1976; 295: 369—77, 420—5.
16. **Кухарчук В.В., Тарарак Э.М.** Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010; V (XVII): 12—20.

Поступила 23.06.13