

Холестерин



Холестерин — это вещество, необходимое организму для строительства клеточных мембран, синтеза желчных кислот, выработки гормонов и витамина D. С химической точки зрения холестерин является жироподобным веществом — липидом (от греческого «lipid» - жир). Холестерин в организме человека синтезируется главным образом в печени. Являясь жироподобным веществом, нерастворимым в воде, он переносится по кровеносным сосудам только в составе

комплексов с белками – хиломикронами и липопротеидами. Главными переносчиками холестерина в организме являются липопротеиды. Липопротеиды (белково-липидные комплексы) различаются по размеру, плотности и содержанию липидов.

По плотности липопротеиды разделяются на следующие классы:

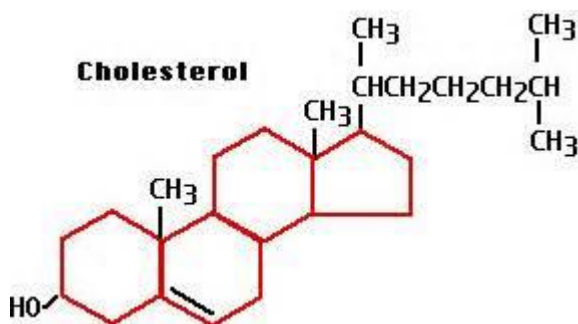
- липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)
- липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП)
- липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)

Соотношение жиров (липидов) и белков в липопротеидах различно. Минимальное количество белка содержится в хиломикронах. Возрастание плотности липопротеидов характеризуется увеличением содержания в них белкового компонента, как показано в таблице.

Процентный состав липопротеидов плазмы крови (G.R. Thompson, 1991)

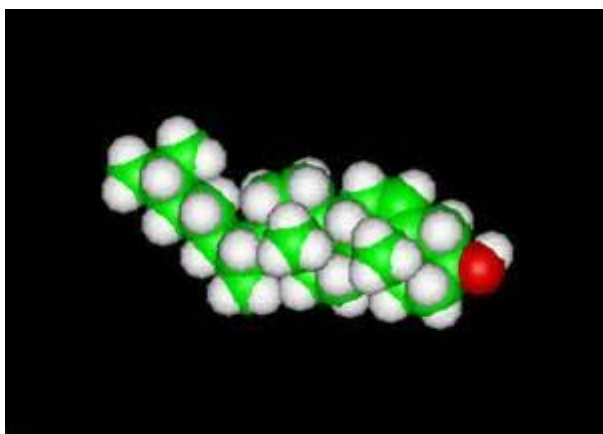
| Тип | Липиды | Белки |
|-------------|--------|-------|
| Хиломикроны | 98–99% | 1–2% |
| ЛПОНП | 90% | 10% |
| ЛППП | 82% | 18% |
| ЛПНП | 75% | 25% |

Липопротеиды различаются по их роли в развитии атеросклероза. Так, липопротеиды низкой и очень низкой плотности считаются атерогенными (способствующими развитию атеросклероза), а содержащийся в них холестерин называют «плохим» холестерином. ЛПОНП и ЛПНП транспортируют холестерин из печени в клетки и ткани организма.



Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), напротив, считаются антиатерогенными (препятствующими развитию атеросклероза), а содержащийся в них холестерин называют «хорошим» холестерином. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) за рубежом называют «полицейскими атеросклероза». Антиатерогенное действие ЛПВП проявляется благодаря их способности захватывать холестерин, выводить его из клеток, тканей, в том числе стенок артерий, и транспортировать обратно в печень. В организме имеется три субстрата (или «пула»), где находится холестерин. Это плазма крови, печень, вернее — клетки печени (гепатоциты), и клетки других органов. Холестерин, находящийся в печени, находится в динамическом равновесии с холестерином плазмы крови. В зависимости от активности печеночных клеток количество (концентрация) холестерина плазмы крови может существенно меняться. Содержание достаточного для организма количества холестерина поддерживается его постоянным синтезом в клетках печени. Холестерин, образующийся в клетках печени, называют эндогенным холестерином. Холестерин также поступает в организм с пищей. Это так называемый экзогенный холестерин. Если экзогенного холестерина доставляется в печень много, то при нормальном обмене ограничивается синтез эндогенного холестерина. Как уже отмечалось холестерин жироподобным веществом, нерастворимым в воде, он переносится по кровеносным сосудам только в составе комплексов с белками. Эти белково-липидные комплексы (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и ЛПВП) также образуются в печени и затем поступают в кровоток. Помимо перечисленных соединений в печени образуется еще один вид жиров, ассоциированных с риском развития атеросклероза. Это триглицериды. Они транспортируются к мышцам, накапливаются там, и при необходимости расщепляются, становясь источником энергии.

Обмен холестерина



Свободный холестерин подвергается окислению в печени и органах, синтезирующих стероидные гормоны (надпочечники, семенники, яичники, плацента). Это единственный процесс необратимого выведения холестерина из мембран и липопротеидных комплексов. Ежедневно на синтез стероидных гормонов расходуется 2–4% от общего количества холестерина. В гепатоцитах 60–80% холестерина окисляется до желчных кислот, которые в составе желчи выделяются в

просвет тонкой кишки и участвуют в пищеварении (эмульгирование жиров). Вместе с желчными кислотами в тонкую кишку попадает небольшое количество свободного холестерина, который частично удаляется с каловыми массами, а оставшаяся часть его растворяется и вместе с желчными кислотами и фосфолипидами всасывается стенками тонкой кишки. Желчные кислоты обеспечивают разложение жиров на составные части (эмульгирование жиров). После выполнения этой функции 70–80% оставшихся желчных кислот всасывается в конечном отделе тонкой кишки (подвздошной кишке) и поступает по системе воротной вены в печень. Здесь стоит отметить, что желчные кислоты имеют еще одну функцию: они являются важнейшим стимулятором поддержания нормальной работы (моторики) кишечника. Схематично обмен холестерина можно представить так. Печень нагружает жиром липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), которые потом путешествуют по

кровеносным сосудам, разгружая жир. Частично «разгрузившиеся» ЛПОНП становятся липопротеидами низкой плотности (ЛПНП). Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), главные переносчики холестерина при их движении по кровеносным сосудам, могут прилипать к стенкам сосудов, сужая их внутренний просвет. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) освобождают прилипшие к стенке сосуда частицы ЛПНП с холестерином и несут их обратно в печень, где частицы ЛПНП снова нагружаются холестерином и превращаются в ЛПОНП, либо распадаются и выводятся из организма.

При активном потреблении жирной пищи и нарушениях жирового обмена печень вырабатывает избыточное количество липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП). При наличии повреждений эндотелия и отсутствии достаточного количества липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), частицы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с холестерином начинают «прилипать» к стенкам сосудов. Постепенно развивается сужение сосудов, т. е. атеросклероз, а следом все неприятности: стенокардия, инфаркт, инсульт и другие осложнения атеросклероза.

Для чего определяют индекс атерогенности?

Для оценки выраженности атерогенных (способствующих развитию атеросклероза) свойств плазмы крови и степени риска развития клинических проявлений атеросклероза используются формулы, позволяющие рассчитать индекс атерогенности (ИА) по соотношению атерогенных и антиатерогенных фракций липопротеидов. Существует множество способов для вычисления индекса атерогенности. Один из наиболее распространенных в мире – определение индекса атерогенности, как соотношения общего холестерина (ОХС) к холестерину ЛПВП (ОХС/ХС ЛПВП). Он свидетельствует об атерогенности липидного спектра крови при уровне > 5 . В России широко используют другое соотношение, называемое индексом атерогенности А. Н. Климова. Это отношение суммы холестерина атерогенных липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) к холестерину антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

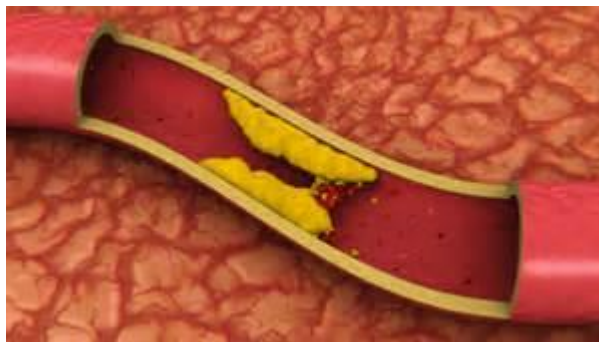
Индекс атерогенности (А.Н. Климова) = $\frac{\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}}{\text{ХС ЛПВП}} = \frac{\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$

Обе формулы приведены потому, что они одинаковы. Дело в том, что общий холестерин (ОХС) состоит из ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП.

Лабораториям в поликлинике или больнице для простоты вычисления индекса атерогенности достаточно определить в крови пациента уровни общего холестерина и холестерина ЛПВП. Если от уровня общего холестерина отнять показатель ХС ЛПВП, то получим сумму холестерина атерогенных липопротеидов – ЛПНП и ЛПОНП. Нормальное значение индекса атерогенности А.Н. Климова — 3,0–4,0. Значение индекса атерогенности выше 4,0 указывает на высокий риск развития атеросклероза или возможность его прогрессирования вплоть до развития серьезных осложнений.

Высокий уровень холестерина – ключевой фактор риска атеросклероза

Еще в начале XX века петербургский ученый, основатель холестериновой теории атеросклероза Н. Н. Аничков говорил: «без высокого уровня холестерина в крови не бывает атеросклероза». С этим согласно большинство отечественных и зарубежных исследователей.



С начала прошлого века была установлена связь атеросклероза с повышенным содержанием в крови холестерина — химического соединения, необходимого для жизнедеятельности человеческого организма. В первую очередь, как уже отмечалось, он необходим как строительный материал для клеточных мембран. Кроме формирования каркаса клеток, организм использует холестерин для синтеза многих жизненно необходимых веществ, например, гормонов (кортикостероидов, андрогенов, эстрогенов и др.) и витаминов. Таким образом, с одной стороны — жизнь без холестерина невозможна, с другой стороны — холестерин является едва ли не главной угрозой для современного человека. Это противоречие кажущееся, так как исследователями было установлено, что ответственным за возникновение и развитие атеросклероза является не сам холестерин, а повышенный уровень ряда его соединений с белками — ЛПОНП и ЛПНП в сочетании с пониженным уровнем ЛПВП.



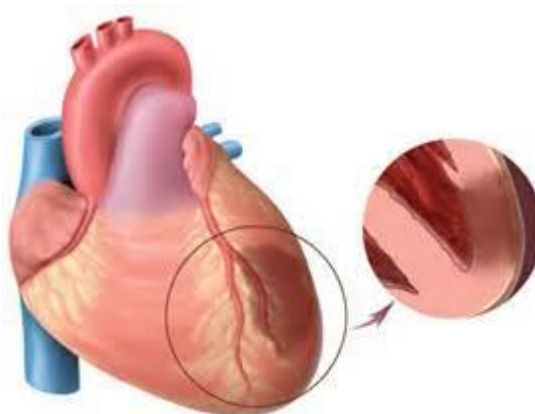
К сожалению, люди, сами того не замечая, способствуют развитию атеросклероза. Как уже отмечалось ранее, еще в раннем детском возрасте на стенках сосудов могут образовываться жировые (или липидные) пятна. Если уровень холестерина в крови нормальный, то жировые пятна со временем исчезают и атеросклеротические бляшки не образуются. Но в условиях повышенного уровня холестерина, вернее холестерина ЛПОНП и ЛПНП, человек подвергается повышенному риску развития грозного по своему прогнозу заболевания. А если он еще и курит, имеет избыточный вес и повышенное артериальное давление, то риск развития атеросклероза возрастает в несколько раз. Все перечисленные факторы

могут приводить к повреждению эндотелия (внутренней выстилки) сосудов, где начинается процесс образования атеросклеротических бляшек. Поэтому так важно знать пути профилактики и основы лечения «болезни века». Риск развития осложнений атеросклероза особенно высок при тяжелых врожденных нарушениях липидного обмена, которые передаются по наследству и которыми, как правило, страдают все близкие родственники. Такие случаи принято относить к семейной гиперхолестеринемии, вызываемой наследственным дефектом рецепторов липопротеидов низкой плотности. Ген локализуется в 19-й хромосоме. Различают гомозиготную и гетерозиготную семейную гиперхолестеринемии. При гетерозиготной гиперхолестеринемии общий холестерин бывает выше нормативных показателей в 2–3 раза, а при гомозиготной гиперхолестеринемии — в 4–6 и более раз. Оба эти состояния — предвестники раннего развития клинических проявлений атеросклероза в виде ишемической болезни сердца и даже — инфаркта миокарда.

Мы лечили семнадцатилетнюю (!) девушку, страдавшую тяжелой формой ишемической болезни сердца. У ее родителей также наблюдалось раннее развитие атеросклероза. Отец перенес инфаркт миокарда в 29 лет, мать была оперирована по поводу ишемической болезни сердца в 35 лет и в 40 лет — по поводу ишемической болезни головного мозга. В предисловии к монографии, посвященной хирургической коррекции нарушений жирового обмена, изданной в 1987 г., академик А. Н. Климов пишет о девочке с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая в 6-летнем возрасте перенесла инфаркт миокарда, имея цифры холестерина плазмы крови в 10 раз превышающие нормальные.

При наследственной гиперхолестеринемии степень риска развития в молодом возрасте ишемической болезни сердца в 20 раз выше, чем у людей, имеющих нормальный липидный спектр крови. Каким же образом нарушается липидный обмен при наследственной гиперхолестеринемии? В результате мутаций генов нарушается обмен липопротеидов низкой плотности — самых атерогенных липопротеидов. Этот механизм открыли во второй половине XX века американские ученые Браун и Гольдштейн, за что получили Нобелевскую премию. Как они выяснили, на поверхности большинства клеток организма имеются особые молекулы белка, называемые «рецепторами». Их задача — забирать из тока крови не все липопротеиды, а только липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), богатые холестерином, и отправлять их внутрь клетки. Освободившись от холестерина, рецепторы возвращаются обратно на ее поверхность. Так как холестерина внутри клетки становится много, то угнетается его синтез самой клеткой и значит — уменьшается количество рецепторов к липопротеидам низкой плотности, находящихся на мембране. В течение суток эти рецепторы захватывают из плазмы крови до 1 г холестерина. Такой захват рецепторами липопротеидов низкой плотности обеспечивает нормальный уровень холестерина в крови, препятствуя развитию атеросклероза. Недостаток таких рецепторов находится в основе наследственной семейной гиперхолестеринемии.

Мы не будем останавливаться очень подробно на механизме различных видов семейной гиперхолестеринемии, но отметим, что существует 5 типов мутаций, при которых рецепторы к липопротеидам низкой плотности не работают.





Частота гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии составляет 1:500, гомозиготной семейной гиперхолестеринемии - 1: 1 000 000 жителей нашей планеты, и люди, имеющие их, обязательно заболевают атеросклерозом, даже если соблюдают низкохолестериновую диету. Чтобы в молодом возрасте не возникли тяжелейшие клинические проявления атеросклероза (например, инфаркт миокарда и другие), они обречены на пожизненный прием лекарственных препаратов, нормализующих липидный обмен.

Таким образом, в основе развития атеросклероза лежат процессы, связанные с нарушением жирового (липидного) обмена.

Они проявляются различным соотношением липидов и липопротеидов и называются дислипидемиями.

Наиболее часто встречаются дислипидемии, обусловленные нарушением синтеза и замедлением распада липидов, снижением активности мембранных транспортных систем, обеспечивающих перенос холестерина и триглицеридов из клетки. Различают первичные и вторичные дислипидемии. Первичные дислипидемии — это самостоятельные нарушения процессов синтеза и распада липопротеидов, связанные как с особенностями образа жизни, так и с генетически обусловленными метаболическими дефектами. Вторичные дислипидемии возникают на фоне различных заболеваний, в том числе гормональных (гипотиреоз, беременность), метаболических (сахарный диабет, ожирение, подагра), почечных (нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность), токсикозависимостей (алкоголь).

Какой уровень холестерина считается нормальным?

Первым шагом в соблюдении правил по снижению уровня холестерина является проверка его содержания в крови. Анализ на содержание холестерина в крови выполняется практически во всех поликлиниках и больницах бесплатно или за небольшую плату. Анализ крови на содержание в ней холестерина обычно не требует предварительной подготовки, но выполняется это исследование натощак, через 10 часов после последнего приема пищи. Берется небольшое количество крови, которое исследуется сразу же экспресс-методом или посылается в лабораторию. Если исследование проводится экспресс-методом, то ответ выдается сразу же. Если выполняется развернутый анализ (липидограмма), кровь отсылается в лабораторию, и ответ может быть готов на следующий день или через день.

Запомните уровень своего холестерина и его компонентов.

Самый простой анализ – это определение уровня общего холестерина. Общий холестерин (ОХС) складывается из холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП):

$$\text{ОХС} = \text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП} + \text{ХС ЛПВП}$$

Поговорим о нормативах липидного спектра крови. Количество холестерина и липопротеидов измеряется в миллимолях на литр (ммоль/л) или в миллиграмм на децилитр (мг/дл). Какой уровень показателей липидного спектра считается нормальным?

Нормативы разные для здоровых людей, имеющих низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Итак, нормативы липидного спектра крови для здоровых людей:

| | | | | |
|---------------------------|-------|---------|--------|-----------------|
| Общий холестерин (ОХС) | < 5,0 | ммоль/л | (< 190 | мг/дл) |
| Холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП) | < 3,0 | ммоль/л | (< 115 | мг/дл) |
| Холестерин ЛПВП (ХС ЛПВП) | > 1,0 | ммоль/л | (> 40 | мг/дл) у мужчин |
| | > 1,2 | ммоль/л | (> 45 | мг/дл) у женщин |
| Триглицериды (ТГ) | < 1,7 | ммоль/л | (< 150 | мг/дл) |

Нормативы липидного спектра крови для больных ишемической болезнью сердца и больных диабетом:

| | | | | |
|---------------------------|-------|---------|--------|-----------------|
| Общий холестерин (ОХС) | < 4,5 | ммоль/л | (< 175 | мг/дл) |
| Холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП) | < 1,8 | ммоль/л | (< 70 | мг/дл) |
| Холестерин ЛПВП (ХС ЛПВП) | > 1,0 | ммоль/л | (> 40 | мг/дл) у мужчин |
| | > 1,2 | ммоль/л | (> 45 | мг/дл) у женщин |
| Триглицериды (ТГ) | < 1,7 | ммоль/л | (< 150 | мг/дл) |

Если у пациента выявлена гиперхолестеринемия, принято определять ее степень выраженности. Различают 3 степени гиперхолестеринемии:

- легкая гиперхолестеринемия при уровне общего холестерина (ОХС) крови $5,0 \leq \text{ОХС} < 6,5$ ммоль/л ($190 \leq \text{ОХС} < 250$ мг/дл)
- умеренная гиперхолестеринемия при $6,5 \leq \text{ОХС} < 7,8$ ммоль/л ($250 \leq \text{ОХС} < 300$ мг/дл)
- выраженная гиперхолестеринемия при уровне $\text{ОХС} \geq 7,8$ ммоль/л ($\text{ОХС} \geq 300$ мг/дл)

