

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА*

Российские рекомендации. IV пересмотр

Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК)

Члены авторского коллектива:

Д.м.н., профессор Д.М. Аронов (г. Москва); к.м.н. Н.М. Ахмеджанов (г. Москва); д.м.н., профессор Т.В. Балахонова (г. Москва); д.м.н., профессор С.А. Бойцов (г. Москва); д.м.н. М.Г. Бубнова (г. Москва); к.м.н. С.В. Виллевалде (г. Москва); д.м.н., профессор Э.Г. Волкова (г. Челябинск); к.м.н. Н.Б. Горнякова (г. Москва); д.м.н., профессор Н.А. Грацианский (г. Москва); д.м.н., профессор О.М. Драпкина (г. Москва); к.м.н. М.Ю. Зубарева (г. Москва); д.м.н., профессор Ж.Д. Кобалава (г. Москва); д.м.н., профессор Г.А. Коновалов (г. Москва); д.м.н., профессор В.О. Константинов (г. Санкт-Петербург); член-корр. РАМН, профессор В.В. Кухарчук (г. Москва); академик РАМН, профессор А.И. Мартынов (г. Москва); д.м.н. профессор С.Ю. Марцевич (г. Москва); д.м.н. Ю.Г. Матчин (г. Москва); академик РАМН, профессор Ю.П. Никитин (г. Новосибирск); д.м.н., профессор Н.В. Перова (г. Москва); д.б.н., профессор С.Н. Покровский (г. Москва); д.м.н., профессор Г.И. Симонова (г. Москва); д.м.н., профессор В.Е. Синицин (г. Москва); д.м.н. А.В. Сусеков (г. Москва); д.м.н., профессор В.Н. Титов (г. Москва); д.м.н., профессор И.Е. Чазова (г. Москва); д.м.н., профессор С.В. Шалаев (г. Тюмень), д.м.н., профессор С.А. Шальнова (г. Москва); д.м.н., профессор М.Ю. Щербакова (г. Москва).

Экспертная группа по подготовке текста рекомендаций:

член-корр. РАМН, профессор В.В. Кухарчук (председатель), д.м.н. А.В. Сусеков (координатор проекта), к.м.н. М.Ю. Зубарева, к.м.н. Н.Б. Горнякова.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСБ — атеросклеротическая бляшка
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АКШ — аорто-коронарное шунтирование
АХАТ — ацил-холестерин-ацилтрансфераза
БАБ — бета-адреноблокаторы
БРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов
ВСА — внутренняя симпатомиметическая активность
ВПН — верхний порог нормы
ГЛП — гиперлипотеинемия
ГМК-КоА-редуктаза — гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктаза
ГТГ — гипертриглицеридемия
ГХС — гиперхолестеринемия
ДЛП — дислипидемия ДС — декстран сульфат

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца, **ИМ** — инфаркт миокарда **ИС** — иммуносорбция
КАГ — коронарная ангиография
КК — креатинкиназа
КПФ — каскадная плазмафильтрация
КФК — креатинфосфокиназа
ЛПИД — лодыжечно-плечевой индекс давления
ЛОНП — липопотеины очень низкой плотности
ЛПП — липопотеины промежуточной плотности
ЛНП — липопотеины низкой плотности
Лп(а) — липопотеин(а) малое
ЛПЛ — липопотеинлипаза
ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРА — магнитно-резонансная ангиография
МС — метаболический синдром
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
нЖК — насыщенные жирные кислоты
нена-ЖК — ненасыщенные жирные кислоты

* Публикуется с согласия председателя экспертной группы по подготовке текста Рекомендаций чл.-корр. РАМН, профессора В.В. Кухарчука.

НК — недостаточность кровообращения
 НЭЖК — незатерифицированные жирные кислоты
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОСА — общая сонная артерия
 ОХС — общий холестерин
 омега-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
 ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
 пре-л-ХМ — прелигандные хиломикроны
 пост-р-ЛП — постремнантные липопротеины
 поли ЭХС — полиеновые эфиры холестерина
 ПА — плазмаферез
 р-ЛП — ремнанты липопротеинов
 СГХС — семейная гиперхолестеринемия
 СГЛП — семейная гиперлипидемия
 СД — сахарный диабет
 СЖК — свободные жирные кислоты
 СК ГЛП — семейная комбинированная ГЛП
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ССС — сердечно-сосудистая смертность
 ТБКА — транслюминальная баллонная ангиопластика
 ТГ — триглицериды
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ТИМ — толщина (комплекса) интима-медиа
 УДХК — урсодеохсихолевая кислота
 ФР — факторы риска
 ХМ — хиломикроны
 ХПН — хроническая почечная недостаточность
 ХС — холестерин
 ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности
 ХС-ЛПП — холестерин липопротеинов промежуточной плотности
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭС поли-ЖК — эссенциальные полиеновые жирные кислоты
 ЭФ — электрофорез
 ЯМР — ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия
 CTSU — Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit (Отдел Клинических и Эпидемиологических исследований в Оксфорде)
 HELP — Препитация ЛНП гепарином
 NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
 NCEP ATP III — National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines (Национальная образовательная программа США по снижению ХС, III пересмотр по терапии у взрослых лиц)

NLA — National Lipid Association (Национальная липидная ассоциация США)

ПЕРЕЧЕНЬ УПОМЯНУТЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А

ACAPS — Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (Изучение динамики бессимптомного течения атеросклероза в сонных артериях)
 ADMIT — Arterial Disease Multiple Intervention Trial (Исследование по оценке влияния различных методов терапии на течение атеросклероза и его осложнений)
 ALERT — Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial (Исследование, в котором оценивались результаты терапии Лесколом у больных, перенесших трансплантацию почки)
 ALLHAT-LLT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial (Исследование, в котором изучалось влияние снижения АД и уровня ХС-ЛНП на развитие ИМ и других ССЗ)
 ALLIANCE — Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (Исследование по влиянию интенсивной липидснижающей терапии на предупреждение новых сердечно-сосудистых заболеваний)
 AMORIS — Apolipoprotein Mortality RISK study (Исследование, в котором изучался риск смерти от ССЗ в зависимости от спектра апопротеинов, входящих в различные классы липопротеинов)
 ARBITER — Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (Ультразвуковое исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниаспаном, в дозе 1000 мг, добавленного к терапии статинами в течение 1 года, по сравнению с плацебо)
 ASAP — Atorvastatin Simvastatin Atherosclerosis Progression (Ультразвуковое исследование эффекта интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином 80 мг и симвастатином 40 мг на ТИМ у больных с семейной ГЛП)
 ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (Англо-Скандинавское исследование, показавшее эффективность аторвастатина 10 мг в предупреждении ССО, в частности ишемического инсульта, у больных с АГ)
 ASTEROID — A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden (Исследование, показавшее возможность регрессии объема атеросклеротической бляшки по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования у лиц

с нормальным уровнем холестерина, принимавших розувастатин 40 мг/сут)

AVERT — Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment (Исследование, показавшее преимущества длительной терапии аторвастатином на течение ИБС по сравнению с внутрисосудистой баллонной ангиопластикой)

АТЛАНТИКА — Аторис в лечении пациентов с ИБС и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности (Исследование, проведенное в России по изучению препарата генерика аторвастатина Аториса 10–80 мг/сут)

В

BIP — Bezafibrate Infarction Program (Исследование, в котором оценивалось влияние безафибрата 400 мг на предупреждение ССО у больных, перенесших ИМ)

С

CARDS — Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Исследование, доказавшее эффективность применения аторвастатина в дозе 10 мг у больных с СД 2-го типа в первичной профилактике ССО)

CARE — Cholesterol and Recurrent Events (Исследование, в котором изучали правастатин у больных с ИБС и ИМ в анамнезе, но с умеренным уровнем ХС-ЛНП, которое доказало необходимость назначения статинов у больных высокого риска, безотносительно уровня ХС)

CDP — Coronary Drug Project (Исследование, проходившее в период, когда статины еще не вошли в клиническую практику, и в котором оценивалось влияние никотиновой кислоты на предупреждение ССО)

CLAS — Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарной ангиографии CLAS I-II (колестипол 30 г + никотиновая кислота 4 г))

CORONA — Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (Исследование, в котором изучалось влияние розувастатина на предупреждение ССО у пожилых больных с ишемической кардиопатией и СН III-IV функционального класса по классификации NYHA)

Д

DAIS — Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (Исследование, в котором оценивалось влияние фенофибрата 200 мг/сут на течение атеросклероза у больных с СД II типа в коронарных артериях по данным повторной коронарографии)

Е

ENHANCE — Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression

(Исследование, в котором сравнивали два режима терапии: симвастатин 80 мг (монотерапия) против комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 80 мг на динамику ТИМ у больных с СГХС; исследование не показало преимуществ комбинации по сравнению с монотерапией)

Ф

FATS — Familial Atherosclerosis Treatment Study (Исследование по изучению регрессии атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарографии при лечении колестиполом 30 г и ловастатином 40 мг; колестиполом 30 г и никотиновой кислотой 4 г)

FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Многоцентровое рандомизированное исследование фенофибрата у больных с СД 2-го типа с целью оценки влияния терапии на предупреждение ССО. Исследование показало, что фенофибрат более эффективно влиял на снижение частоты осложнений, связанных с поражением микроциркуляторного русла, и в значительной степени снижал частоту макрососудистых осложнений)

ФАРВАТЕР — Эффективность действия аторвастатина на сосудистую стенку и СРВ. Открытое проспективное, без повышения дозы, сравнительное, рандомизированное, 24-недельное исследование генерика аторвастатина Аториса 10–40 мг/сут по изучению его влияния на показатели функции эндотелия, СРВ, эластичности и жесткости сосудистой стенки у пациентов с документированной ИБС и гиперлипидемией

Г

GISSI — Prevention Study — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (Рандомизированное исследование, проведенное в Италии и показавшее эффективность омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий у лиц, перенесших ИМ)

GISSI-HF — Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure Study (Рандомизированное исследование, проведенное в Италии и показавшее эффективность омега-3 ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий у лиц с СН, в этом же исследовании розувастатин 10 мг/сут не показал каких-либо преимуществ у больных с СН)

Н

HATS — HDL — Atherosclerosis Treatment Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность комбинированной терапии ниацином замедленного высвобождения 2–4 г с симвастатином 10–20 мг/сут в течение 3 лет в снижении риска смерти, ИМ, инсульта или необходимости в операциях реваскуляризации)

HHS — Helsinki Heart Study (Рандомизированное исследование, показавшее эффективность гемфиброзила 1200 мг/сут в предупреждении смертельных исходов и ИМ, особенно у больных с повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛВП)

HPS — Heart Protection Study (Самое крупное исследование со статинами с участием 20526 пациентов, показавшее достоверное снижение риска общей смертности, количества ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов, в первичной и вторичной профилактике, у мужчин и женщин, у лиц с различным исходным уровнем ХС при терапии симvastатином 40 мг в течение 5 лет)

I

IDEAL — Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering (Рандомизированное исследование, не показавшее преимущества агрессивной терапии аторvastатином 80 мг/сут по сравнению со «стандартной» терапией симvastатином 20–40 мг/сут у пациентов с ИБС в предупреждении «больших» коронарных событий)

ILLUMINATE — Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (Исследование с применением торсетрапиба, ингибитора белка-переносчика эфиров ХС. Гипотеза о возможности предупреждения осложнений атеросклероза при значительном повышении ХС-ЛВП с использованием торсетрапиба в этом исследовании не подтвердилась; в группе, получавшей торсетрапиб, наблюдали большее число смертельных исходов от ССО)

IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Исследование, в котором изучается влияние комбинированной терапии эзетимиб/симvastатин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных после ОКС)

INTER-ARS — Comparison of the efficacy and safety of generic atorvastatin versus original atorvastatin in the patients of high coronary risk with hyperlipidemia (Исследование, в котором сравнивались параметры фармакокинетики оригинального аторvastатина (Липримар) и генерического аторvastатина (Аторис). В этой работе не было получено разницы в концентрации двух препаратов как по эффекту на липиды, так и по показателям фармакокинетики)

J

JUPITER — Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (Исследование по первичной профилактике, показавшее ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект по снижению ССС и

общей смертности при лечении розувастатином 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском ССО, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка)

K

KAPS — Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (Сравнительное рандомизированное плацебо контролируемое исследование по первичной профилактике каротидного и феморального атеросклероза. Исследование по применению правастатина в дозе 40 мг/сут было проведено у 447 мужчин в течение 3 лет. В группе правастатина прогрессирование средней ТИМ было на 45 % меньше, чем в группе плацебо)

L

LAARS — LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (Исследование LAARS показало улучшение перфузии миокарда, наблюдаемое в группе больных СГХС, получавших комбинированную терапию: аферез ЛНП + симvastатин 40 мг/сут, по сравнению с группой, получавшей только симvastатин 40 мг/сут)

LCAS — Lipoproteins in Coronary Atherosclerosis Study (Исследование регрессии коронарного атеросклероза при монотерапии флуvastатином 40 мг/сут и комбинированной терапии колестиполом и флуvastатином 40 мг/сут)

LIPID — Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (Исследование по долговременному применению правастатина в дозе 40 мг/сут у пациентов с ИБС и умеренной ГХС, в котором наблюдали снижение сердечно-сосудистой смертности и осложнений ИБС; в исследовании также была показана хорошая переносимость и безопасность правастатина при длительном применении)

LIPS — Lescol Intervention Prevention Study (Двойное-слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование с участием 1677 пациентов, перенесших успешную операцию ангиопластики, показавшее, что лечение флуvastатином 80 мг/сут способствовало снижению количества ССО у больных после успешной ангиопластики)

M

MARS — Monitored Atherosclerosis Regression Study (Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование с повторной количественной коронарографией по применению ловастатина у пациентов с коронарным атеросклерозом)

MERCURI — Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (Исследование по изучению эффективности снижения холестерина с использованием розувастатина. В

двух (MERCURI 1 и MERCURI 2) сравнительных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг в сутки по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС-ЛНП согласно критериям NCEP ATP и EAS)

MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (В рамках многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий и создана референсная база по определению возрастных норм коронарного кальция)

METEOR — Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin (В исследовании METEOR показана возможность обратного развития ТИМ под влиянием терапии розувастатином 40 мг/сут в течение 24 месяцев у лиц, относящихся к группе низкого риска с гиперхолестеринемией)

MIRACL — Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (Двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование, показавшее, что терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут, назначенная в первые 24–96 ч после начала ОКС, снижает смертность и количество нефатальных ишемических событий в последующие 16 недель)

MONICA — Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (Эпидемиологический проект ВОЗ MONICA, в котором проведен мультивариантный анализ связи динамики традиционных ФР с сердечно-сосудистой смертностью, а также с заболеваемостью ИБС и мозговым инсультом)

MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention Trial (Проспективное исследование по изучению основных факторов риска ИБС, включая липиды сыворотки крови у мужчин 35–57 лет (361 662 человека). Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), начиная с которого регистрировался значительный рост смертности от ИБС за 12-летний период наблюдения)

MSS — Moscow Statins Survey (Московское исследование по изучению назначения статинов в поликлиниках г. Москвы)

N

NASDAC — New Atorvastatin Starting Doses-A Comparison («Новые стартовые дозы аторвастатина-сравнение». 8-недельное сравнительное исследование разных стартовых доз аторвастатина 10–80 мг/сут)

O

ORION — Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Im-

aging Observation («Исходы при лечении розувастатином на каротидную атерому: наблюдение с помощью магнитного резонанса». Современное регрессионное сравнительное исследование с розувастатином 5 и 40 мг/сут у больных с гиперхолестеринемией и стенозами в сонных артериях, продолжительность 24 месяца. По результатам работы через 2 года терапии количество «опасных» бляшек уменьшилось на 41,4 %, разницы по морфологии атеросклеротических бляшек у лиц на терапии розувастатином 5 мг и розувастатином 40 мг получено не было)

ORIGIN — Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Текущее исследование по изучению применения гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа)

ОСКАР — Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг. (Российское эпидемиологическое исследование, в котором показана низкая частота назначения статинов в различных городах России и низкая приверженность пациентов к назначаемой терапии)

P

PROCAM — PROspective Cardiovascular Munster Study (Внутрипопуляционное исследование в г. Мюнстер, Германия, в котором изучалось влияние факторов риска на вероятность развития ИМ и была выявлена взаимосвязь ассоциации низкого уровня ХС-ЛВП, высокой концентрации ТГ и умеренно повышенных значений ХС-ЛНП и риска развития ИБС)

R

PROSPER — Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Рандомизированное, плацебо контролируемое исследование, показавшее эффективность терапии правастатином 40 мг/сут у пожилых пациентов в возрасте 70–82 года с высоким риском ИБС или ишемического инсульта; по результатам исследования терапия правастатином в течение 3 лет снижает риск ИБС у пожилых пациентов на 24 %)

PROVE IT — TIMI 22 — Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (В рандомизированном исследовании по применению агрессивной терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с правастатином 40 мг/сут у пациентов с ОКС было установлено, что снижение уровня ХС-ЛНП до 1,8 ммоль/л (при агрессивной терапии), более эффективно в предупреждении повторных сердечно-сосудистых событий, чем достижение стандартного уровня ХС-ЛНП 2,6 ммоль/л (при терапии правастатином))

REVERSAL – Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (Исследование с использованием методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения, показавшее возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут)

РОЗА – РОЗувастатин у пациентов с артериальной гипертонией. Программа «РОЗА» ставила своей целью оценить влияние немедикаментозных мероприятий и лечения розувастатином на липидный спектр и артериальное давление у больных с леченной артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией. Лечение розувастатином позволило снизить ОХС на 35 %, ХС-ЛНП – на 40 %, ТГ – на 23 %, ИА – на 39 % и повысить ХС-ЛВП на 12 %, благодаря чему достигли целевого уровня ХС-ЛНП – у 61 % больных, ХС-ЛВП у 70 % и ТГ – у 73 % пациентов

S

SAFARI – The Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (В исследовании сравнивались монотерапия симвастатином 20 мг, монотерапия фенофибратом 160 мг или комбинация фенофибрата 160 мг с симвастатином у больных с комбинированной ГЛП. За 12 недель лечения уровень ТГ на комбинации снизился на 43 %, ХС-ЛНП – на 31,2 %, уровень ХС-ЛВП повысился на 18 %)

SEAS – Simvastatin and Ezetemibe in Aortic Stenosis (В исследовании SEAS основной гипотезой работы было изучение влияния комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) по сравнению с плацебо на количество больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия (эзетимиб 10 мг/симвастатин 40 мг) позволила добиться значительного снижения уровня ХС-ЛНП на 61 % (абсолютное снижение на 2 ммоль) и снижения частоты ишемических событий на 22 %, вместе с тем достоверной разницы между группами по первичной КТ получено не было)

SHARP – Study of Heart and Renal Protection (Рандомизированное исследование с «твердыми» конечными точками проводится в настоящее время у пациентов с ХПН, принимающих комбинированную терапию эзетимиб/симвастатин)

SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование, проведенное у пациентов с инсультом или ТИА (в течение 6 месяцев до рандомизации) и без ИБС показало, что применение аторваста-

тина 80 мг/сут снижало количество инсультов и кардиоваскулярных событий у этих пациентов)

STELLAR – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rozuvastatin (В исследовании изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут или правастатином 10, 20 или 40 мг/сут у пациентов с гиперхолестеринемией)

4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study (По результатам плацебо контролируемого исследования 4S было впервые показана возможность существенно снижать сердечно-сосудистую (–42 %) и общую (–30 %) смертность у больных с высоким уровнем ХС, перенесшим ИМ, которые в течение 5 лет получали симвастатин в дозе 20–40 мг в сутки)

T

TNT – Treating to New Targets Study (В исследовании изучалась эффективность и безопасность длительного снижения уровня ХС-ЛНП (<2,6 ммоль/л) у пациентов со стабильной ИБС, находящихся на терапии аторвастатином 10 мг или 80 мг в сутки)

U

UCSF SCOR – University of California, San Francisco, Specialized Center for Research (Рандомизированное исследование проводилось у 72 лиц с семейной гиперхолестеринемией без ИБС. Прием гиполипидемических препаратов (колести-пол, ниацин, ловастатин) в течение 26 месяцев способствовал существенному регрессу коронарного атеросклероза как у женщин, так и у мужчин. Средний процент изменения площади стеноза коррелировал со степенью снижения уровня ХС-ЛНП с 7,32 +/- 1,5 до 4,45 +/- 1,6 ммоль/л)

V

VA-HIT – Veterans Affairs High-Density Lipoprotein term Evaluation Intervention (В рандомизированном двойном-слепом, плацебо контролируемом исследовании было впервые показано, что у пациентов с ИБС и исходно сниженным уровнем ХС-ЛВП лечение гемфиброзилом в дозе 1200 мг в сутки приводило к достоверному снижению числа случаев нефатального ИМ)

W

WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study (В этом исследовании по первичной профилактике атеросклероза у мужчин 45–64 лет с высоким риском была доказана эффективность правастатина в дозе 40 мг/сут по влиянию на сердечно-сосудистую смертность)

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. ЭПИДЕМИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕВРОПЕ И РОССИИ

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 году на долю ССЗ приходилось менее 10 % смертельных исходов, то по данным ВОЗ в 2000 году ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 году в мире от ССЗ умерло 15 миллионов людей и по прогнозам экспертов к 2020 году эта цифра может достичь 25 миллионов. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного АД, курения. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеинов (ХС-ЛНП, ТГ) и низкий уровень ХС-ЛВП в плазме крови являются одними из важнейших ФР развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза ХС — статинов, позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от ССЗ. Результаты клинических исследований с «твердыми» конечными точками со статинами послужили весомым обоснованием для расширения показаний к назначению статинов у больных с ОКС, АГ, СД 2 типа, у лиц, перенесших ТИА или инсульт, у пожилых больных. Последние годы ознаменовались значительным пересмотром существующих целевых уровней ХС-ЛНП в сторону их снижения у больных с высоким и очень высоким риском смерти от ССЗ. По данным европейского исследования EUROASPIRE, в котором ведется наблюдение за динамикой ФР и ССЗ, в Европе назначение статинов за последнее десятилетие возросло с 32,2 до 88,8 %. Однако достижение целевых уровней ХС-ЛНП остается пока на уровне 40 %. Одна из основных проблем по улучшению терапии статинами как в Западной, так и в Восточной Европе заключается в низкой приверженности больных к терапии статинами. В Российской Федерации ситуация с применением статинов остается далекой от оптимальной. Основная задача настоящих рекомендаций состоит в том, чтобы преодолеть этот недостаток.

2. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение, классификация, уровень доказанности.

Клинические рекомендации созданы для того, чтобы помочь практическим врачам в принятии решений относительно врачебной тактики в конкретных клинических ситуациях.

Настоящие рекомендации подготовлены с целью помощи практическим врачам в правильной постановке диагноза, определении лечебной стратегии, оценке степени риска развития и прогрессирования атеросклероза, результатов лечения и наблюдения пациентов с различными нарушениями липидного обмена.

Коррекция ФР и терапия ДЛП включает в себя немедикаментозные меры профилактики атеросклероза и медикаментозную терапию ДЛП. Для оценки реальной пользы назначаемого вмешательства рекомендуется пользоваться таблицами по классификации рекомендуемых вмешательств (Таблица 1) и уровню их доказанности (Таблица 2).

Таблица 1

Классификация рекомендуемых вмешательств

Класс I	Рекомендуемое вмешательство, вид терапии, несомненно, полезны и эффективны
Класс II а	Данные в пользу эффективности рекомендуемого вмешательства, вида терапии перевешивают противоположное мнение
Класс II б	Данные в пользу эффективности рекомендуемого вмешательства, вида терапии менее очевидны и носят противоречивый характер
Класс III	Польза, эффективность рекомендуемого вмешательства, терапия не подтверждена в исследованиях и в некоторых случаях может принести вред

Таблица 2

Уровень доказанности

Уровень А: Данные получены при проведении многочисленных рандомизированных клинических исследований	Уровень В: Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований
Уровень С: Данные основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи	

* Таблицы адаптированы с разрешения авторов рекомендаций «AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic vascular Disease:2006 Update».

3. ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Основными липидами плазмы крови человека являются ХС, эфиры ХС, ТГ, ФЛ, а также длинноцепочечные ЖК в составе ТГ, ЭХС и ФЛ. Все молекулы липидов входят в состав липопротеиновых частиц. ХС и ФЛ являются структурными компонентами всех клеточных мембран. Неэстерифицированный (свободный) ХС является предшественником желчных кислот, стероидных, в частности, половых гормонов, витамина Д. ФЛ являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран и внешнего слоя липопротеиновых частиц. ТГ — гидрофобные эфиры ЖК и глицерина, которые поступают в кровоток либо в составе хиломикронов, либо липопротеинов очень низкой плотности. В процессе липолиза из этих частиц образуются соответственно ремнанты ХМ или ЛПП и свободные ЖК.

Синтез ХС происходит во всех клетках организма, но наиболее интенсивно — в гепатоцитах. ХС синтезируется из ацетил-КоэнзимаА (КоА), реакция катализируется ферментом β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-(ГМГ-КоА)-редуктазой, который является ключевым на этапе превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту.

В мембранах клеток ХС влияет на их биофизическое состояние, в частности, обеспечивая жесткость и проницаемость мембраны. В цитоплазме клеток ХС находится в виде эфиров ХС, которые образуют липидные вакуоли. Процесс этерификации ХС происходит при участии фермента — ацил-холестерин ацилтрансферазы (АХАТ). Эфиры ХС являются формой запаса внутриклеточного ХС, который при необходимости высвобождается из эфиров и входит в состав клеточных мембран. В отличие от внутриклеточной реакции этерификации, этерификация ХС в плазме крови происходит при участии фермента: лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Четкого представления о нормальном уровне ХС в плазме нет. До недавнего времени нормальное содержание общего ХС плазмы крови составляло 4,0–6,5 ммоль/л, однако в настоящее время уровень ОХС > 5 ммоль/л считается повышенным. После однократного приема жирной пищи уровень ХС в крови не повышается, однако если пищу с высоким содержанием насыщенных жиров употреблять регулярно и длительно, то это, несомненно, приведет к повышению концентрации ОХС в крови.

ТГ представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с тремя высшими ЖК. ТГ накапливаются в жировой ткани и являются резервным источником энергии, которая расходуется в случае длительной физичес-

кой нагрузки или при недостаточном питании (голодании). Распад ТГ в жировых депо осуществляется с участием специфических липаз. В плазме крови ТГ находятся в составе наиболее крупных липопротеиновых частиц — ХМ и ЛОНП. Липолиз хиломикронов и ЛОНП осуществляется при участии фермента периферической ЛПЛ, молекулы которой связаны с эндотелием капилляров. В результате распада ТГ, находящихся в ядре ХМ и ЛОНП, образуются более мелкие и плотные частицы, которые называются ремнантами ХМ и липопротеинами промежуточной плотности (ЛПП). С участием другого фермента — печеночной липазы, происходит частичный липолиз триглицеридного ядра ЛПП, в результате чего образуются ЛНП и свободные жирные кислоты. В норме уровень ТГ в сыворотке крови, взятой натощак, колеблется от 0,5 до 2,0 ммоль/л у мужчин и до 1,5 ммоль/л у женщин; уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л считается ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень ТГ в крови резко возрастает в первые часы после приема пищи, особенно жирной. Такое состояние обозначают как постпрандиальная липемия.

Основными ФЛ плазмы крови являются фосфатидилхолин (лецитин) и сфингомиелин. В молекуле ФЛ выделяют полярную «головку», образованную фосфорной кислотой и азотистым основанием и ориентированную к наружной водной фазе, и участок неполярных цепей насыщенных и/или ненасыщенных ЖК, направленных к гидрофобному ядру липопротеиновой частицы. ФЛ играют роль пограничного слоя между плазмой крови и гидрофобным ядром липопротеиновой частицы, состоящим из ЭХС и ТГ. Уровень ФЛ в сыворотке крови в норме колеблется от 2,3 до 3,0 ммоль/л.

Неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) транспортируются в плазме крови в связанной с альбумином форме из места их хранения в составе ТГ жировой ткани к местам утилизации — печени и мышцам. В результате действия липазы в плазму крови высвобождаются НЭЖК и глицерин, этот процесс стимулируется стрессом, голоданием и недостаточностью инсулина. Скорость обмена НЭЖК очень велика. Основными местами их окисления в состоянии покоя являются печень и сердце, а во время физических нагрузок — скелетные мышцы. Значительная часть НЭЖК захватывается печенью и подвергается реэтерификации с образованием ТГ и ФЛ. Концентрация НЭЖК в плазме крови человека в норме колеблется от 0,4 до 0,8 ммоль/л.

4. МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

4.1. Аполипопротеины

Аполипопротеины являются специфическими белками липопротеиновых частиц. Их также называют апопротеинами.

Апопротеины выполняют три основные функции: способствуют растворению ЭХС и ТГ посредством взаимодействия с ФЛ; регулируют реакции липидов с ферментами ЛХАТ, ЛПЛ, печеночной липазой; связывают липопротеины с рецепторами на поверхности клеток. Каждая липопротеиновая частица имеет в своем составе один или несколько апопротеинов, которые во многом определяют ее функциональные свойства.

Аполипопротеин А

Аполипопротеины (апо А) являются главными белковыми компонентами ЛВП и подразделяются на апо А-I и апо А-II. Апо А-I обеспечивает связывание частицы ЛВП с соответствующими рецепторами. Если в частице ЛВП обнаруживают оба апопротеина, то апо А-II способствует улучшению липидсвязывающих свойств апо А-I. Помимо своей рецепторной функции апо А-I является кофактором фермента ЛХАТ.

Аполипопротеин В

Аполипопротеин В (апо В) — наиболее крупный апопротеин, он гидрофобен и гетерогенен: выделяют два подкласса апопротеина В: апо В-100 и апо В-48. Апо В-100 входит в состав ЛОНП, ЛПП и ЛНП, тогда как апо В-48 обнаруживают только в ХМ. Апо В-100 синтезируется в печеночных клетках и является лигандом (связывающим элементом) ЛНП к рецепторам, которые по наименованию апобелка, обозначают как апо В-рецепторы. Апо В-48 синтезируется в эндотелии кишечника и входит в состав хиломикрон и ремнантов хиломикрон, однако, в отличие от апопротеина В-100, таким лигандом не является, и ремнанты хиломикрон удаляются из крови посредством рецепторов, которые «распознают» апопротеин Е, который также является структурным апобелком ремнант хиломикрон.

Аполипопротеины С

Аполипопротеины С (апо С) представляют собой три различных апопротеина, которые входят в состав как ЛОНП, так и в минимальных количествах ЛВП. Апо С-I является активатором фермента ЛХАТ, апо С-II — активатором фермента ЛПЛ, апо С-III оказывает ингибирующий эффект на этот фермент.

Аполипопротеин Е

Аполипопротеин Е (апо Е) находится в составе липопротеиновых частиц: ХМ, ЛОНП, ЛПП и ЛВП. Изначально он поступает в плазму

крови в составе «наскентных» (вновь синтезированных) ЛВП. В дальнейшем на различных этапах метаболизма липопротеинов, этот апобелок переходит на другие липопротеиновые частицы. Апо Е обладает рядом функций, в частности, обеспечивает лиганд-рецепторное взаимодействие липопротеиновых частиц с рецепторами, в результате чего происходит перенос ХС и его эфиров из крови в клетки тканей и органов, главным образом в печень.

4.2. Липопротеины

Липиды транспортируются в крови в составе сложных надмолекулярных комплексов — липопротеинов. Липопротеины представляют собой водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, в состав которых входят молекулы апобелков, свободного ХС, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов. Полярные части молекул апобелков, фосфолипидов и свободного ХС образуют внешний, гидрофильный слой липопротеиновых частиц, в то время как эфиры ХС и ТГ составляют их гидрофобное ядро.

Основными липопротеинами, в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих в них липидов и апобелков, являются: ХМ, ЛОНП, ЛПП, ЛНП, ЛВП.

4.2.1. Хиломикроны

Хиломикроны являются наиболее крупными и, вместе с тем, легкими липопротеиновыми частицами. Их плотность составляет 0,95 г/мл. ХМ осуществляют транспорт экзогенных липидов, преимущественно ТГ и, в меньшей степени, ХС к тканям. ЖК, глицерин, моноглицериды, освобожденные из пищевых жиров в кишечнике под действием кишечных липаз, абсорбируются энтероцитами с последующей резидентификацией в ТГ. В процессе формирования ХМ липиды связываются с апо В-48. В состав ХМ входят и другие функционально важные апопротеины: апо А, апо С, апо Е. В плазме крови ХМ обмениваются апобелками с ЛВП: их апо А переходят к ЛВП в обмен на апо С и апо Е. Апопротеин Е является вторым, кроме апо В-100, лигандом для клеточных рецепторов. Ремнанты ХМ способны проникать путем эндоцитоза через эндотелий в артериальную стенку, где могут участвовать в образовании атеросклеротической бляшки. Поэтому гиперлипидемия, развивающаяся сразу после приема пищи и характеризующаяся высоким содержанием в плазме крови ТГ, но не ХС, и длящаяся всего несколько часов, может, при определенных обстоятельствах, способствовать развитию атеросклероза.

4.2.2. Липопроотеины очень низкой плотности

ЛОНП по структуре и составу сходны с ХМ, но синтезируются в печени. Их плотность варьирует от 0,95 до 1,006 г/мл. Основные структурно-функциональные белки ЛОНП: апо В-100, апо Е и апо С-I, С-II, С-III.

ЛОНП в основном состоят из эндогенных ТГ и, в меньшей степени, из эфиров ХС, поэтому их повышенное содержание в плазме крови проявляется ГТГ. ГТГ часто выявляется у больных с инсулиннезависимым СД, гипотиреозом, ожирением. ГТГ в сочетании с низким уровнем липопроотеинов высокой плотности является фактором риска развития атеросклероза.

ЛОНП подвергаются липолизу в плазме и превращаются в ЛПП.

4.2.3. Липопроотеины промежуточной плотности

ЛПП содержат в своем составе больше эфиров ХС, нежели ЛОНП. Основные транспортные и функциональные белки ЛПП: апо В-100 и апо Е. Благодаря этим апобелкам ЛПП связываются с соответствующими рецепторами печени. Плотность ЛПП составляет 1,006–1,019 г/мл. Повышенная концентрация в крови ЛПП проявляется ГХС и ГТГ. Довольно редко в клинической практике встречается изолированное повышение ЛПП, которое обусловлено наследственным дефектом печеночной ЛПЛ и сопровождается прогрессирующим атеросклерозом. В норме часть ЛПП захватывается рецепторами печени, а часть гидролизует и превращается в ЛНП.

4.2.4. Липопроотеины низкой плотности

Удельная плотность ЛНП составляет 1019–1063 г/мл. Они состоят в основном из эфиров ХС, их функциональным апопротеином является апо В-100. Повышенное содержание в плазме ЛНП отчетливо связано с развитием атеросклероза в коронарных артериях. Однако для того чтобы ЛНП стали атерогенными, они должны подвергнуться модификации. Причиной модификации чаще всего является процесс перекисного окисления ЛНП. Окисленные ЛНП изменяют свои свойства в двух направлениях: в первую очередь, нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, во вторую — они становятся активными хемоаттрактантами (раздражителями) для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛНП и превращаются в пенистые клетки, т.е. клетки, переполненные эфирами ХС. Актив-

ированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества — факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате усиливаются процессы проницаемости эндотелия, что ведет к росту атеросклеротической бляшки и, в конечном итоге, к сужению просвета сосуда и разрыву покрышки бляшки с образованием тромба. Именно ХС-ЛНП, учитывая его важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, является главной мишенью гиполипидемической терапии.

Выделяют подфракцию мелких плотных частиц ЛНП (частицы типа В), которые плохо связываются с ЛНП-рецептором и поэтому долго циркулируют в кровотоке, подвергаются окислению, проникают в субэндотелиальное пространство, захватываются макрофагами и участвуют в формировании атеросклеротической бляшки по уже известному пути.

4.2.5. Липопроотеины высокой плотности

ЛВП (их плотность находится в пределах 1,063–1,210 г/л) являются антиатерогенными липопроотеиновыми частицами, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот. Выделяют два подкласса ЛВП: ЛВП-2 и ЛВП-3. ЛВП-3 имеют дисковидную форму, и именно они обеспечивают выведение ХС из периферических клеток и макрофагов, превращаясь в ЛВП-2, сферические частицы, богатые эфирами ХС и фосфолипидами. Апобелки апо А-I и апо А-II являются основными белками ЛВП, посредством которых ЛВП связываются с рецепторами печени.

Уровень ХС-ЛВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза, чем ниже содержание ХС-ЛВП, тем выше вероятность развития атеросклероза.

4.2.6 Липопроотеин(а)

Лп(а) это атерогенная липопроотеиновая частица с плотностью 1,051–1,082 г/мл, со средним диаметром 26 нм. Лп(а) представляет собой частицу, похожую на ЛНП, но основным отличием между ними является наличие в составе Лп(а) молекулы уникального апобелка апо(а), ковалентно связанного с молекулой апо В-100. Показано, что первичная структура активных участков апо(а) имеет 98 % гомологии с молекулой плазминогена. Это структурное сходство обеспечивает участие Лп(а) в процессах атеротромбоза. Концентрация Лп(а) в крови человека имеет прямую зависимость с тяжестью ате-

росклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях. Лп(а) рассматривается в качестве независимого биохимического маркера развития атеросклероза.

4.3. Основные ферменты, рецепторы и белки-переносчики липидов. Липазы липопротеинов

Липолитическая активность, проявляющаяся после внутривенного введения гепарина, обусловлена двумя триглицеридлипазами. Внепеченочная или липопротеинлипаза (ЛПЛ) находится главным образом в жировой ткани и скелетных мышцах, где она связана цепями гликозаминогликанов с поверхностью капиллярного эндотелия. Она активируется апопротеином С-II и ингибируется хлоридом натрия или протамин сульфатом. Печеночная липаза локализуется на поверхности эндотелиальных печеночных клеток, на нее не действуют активаторы и ингибиторы ЛПЛ. Обе этих триглицеридлипазы обладают также активностью фосфолипазы А, особенно печеночная липаза. Обе липазы участвуют в катаболизме липопротеинов, обогащенных ТГ: ХМ и ЛОНП. Активность обеих липаз сопряжена с увеличением ХС-ЛВП.

Печеночная липаза, вероятно, вовлечена в катаболизм ремнантов, образующихся после действия липопротеинлипазы на ХМ и ЛОНП. Этот процесс происходит преимущественно в печени. Он включает гидролиз еще остающихся ТГ, а также ФЛ ремнантных частиц, приводя в результате к образованию частиц ЛНП. Вторая роль печеночной липазы состоит в трансформации частиц ЛВП-2 обратно в частицы ЛВП-3 посредством гидролиза ТГ и ФЛ, находящихся в ЛВП-2.

Предполагается, что ЛПЛ и, вероятно, печеночная липаза обладают также функцией лигандов для связи с клеточными мембранами частиц липопротеинов, с которыми они образуют комплексы.

4.3.1 Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза

Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза — это фермент, синтезирующийся в печени, но проявляющий свою активность в плазме крови, где он катализирует трансэстерификацию ХС жирной кислотой из 2-й позиции лецитина, которая может быть моно- или полиненасыщенной. Молекулярный вес очищенного фермента около 60 000 кД. Активность ЛХАТ в плазме крови определяется или с препаратами липопротеинов, или с искусственным субстратом, состоящим из смеси лецитина и свободного ХС. Активаторами фермента являются апо А-I, апо А-IV и апо С-I.

В эстерификации ХС с участием ЛХАТ чаще всего используется линолевая ЖК, находящаяся во 2-й позиции лецитина. Физиологическим субстратом ЛХАТ, как предполагается, является ЛВП-3 из-за высокого содержания в них фосфолипидов. Образующиеся в результате зрелые частицы ЛВП-2 содержат, главным образом, эстерифицированный ХС, который затем транспортируется в печень и подвергается там катаболизму. Свободный ХС-ЛОНП и ЛНП тоже могут служить в качестве субстрата для ЛХАТ. Таким образом, фермент ЛХАТ также участвует в катаболизме частиц, обогащенных ТГ, посредством удаления свободного ХС и лецитина с их поверхностного слоя.

4.3.2. β -Гидроксиг- β -метилглутарил-коэнзим А-редуктаза

ГМГ-КоА-редуктаза представляет собой гликопротеин с молекулярным весом 97 кД, который находится в эндоплазматическом ретикулуме всех клеток, обладает способностью синтезировать ХС, в частности, клеток печени, тонкого кишечника, надпочечников и гонад. Фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Его активность снижается конечными продуктами реакции, в том числе ХС, а также метаболитами, такими как 26-гидроксиг-ХС. Эндогенный синтез ХС снижается при экспозиции клеток с ЛНП, которые обеспечивают доставку к клетке ХС, тогда как ЛВП, которые осуществляют акцепцию ХС из клеток, оказывают обратный эффект. Фармакологические агенты, которые конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, блокируют эндогенный синтез ХС и посредством этого стимулируют активность ЛНП-рецепторов. В результате уровень ХС-ЛНП в плазме крови снижается.

4.3.3. ЛНП-рецептор

Было показано, что культивируемые фибробласты кожи от практически здоровых людей имеют на своей поверхности рецепторы, которые распознают и связывают апо В-100 — основной структурный апобелок ЛНП. Связанные ЛНП включаются в фибробласты в эндоцитозных везикулах. Затем эндоцитозные везикулы становятся эндосомами, в которых ЛНП диссоциируются от рецепторов. Последние возвращаются на поверхность клетки, а ЛНП подвергаются лизосомальному перевариванию. Это приводит к деградации апо В и гидролизу эфиров ХС. Образующийся свободный ХС контролирует скорость синтеза ХС в клетке посредством подавления активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Избыток свободного ХС реэстерифи-

цируется в клетке ферментом АХАТ, которая использует для этих целей преимущественно олеиновую ЖК. Скорость синтеза ЛНП-рецепторов, таким образом, находится в обратной зависимости от внутриклеточного содержания ХС.

Более недавние исследования показали, что ЛНП-рецептор представляет собой одноцепочечный трансмембранный белок с отдельными доменами (активными участками). Рецепторы синтезируются в рибосомах, эндоплазматическом ретикулуле и гликозилируются в аппарате Гольджи. Мутации гена, кодирующего ЛНП-рецептор, который локализуется в хромосоме 19, приводят к нарушению синтеза и/или функции ЛНП рецепторов и развитию заболевания – семейной (наследственной) ГХС.

Главная роль ЛНП-рецепторов – снабжение клеток достаточным количеством ХС, который необходим для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов (например, кортикостероидов, половых гормонов) витамина D и нормального функционирования клеточных мембран. Поэтому печень, половые железы, надпочечники хорошо обеспечены ЛНП-рецепторами, а печень является основным местом катаболизма ХС, опосредованного рецепторами ЛНП. ЛНП-рецепторы также связывают ремнанты ЛОНП или ЛПП, а также подфракции ЛВП, которые содержат апо Е.

4.3.4. Белок, подобный ЛНП-рецептору

Ремнанты ХМ удаляются рецепторами печени, поскольку рецепторы распознают апо Е, но не апо В-48. При отсутствии апо Е, при дефиците апо Е или в присутствии его особых изоформ, как при типе III гиперлипопротеинемии, происходит накопление ремнантов в плазме крови. Кандидатом на роль рецептора ремнантов ХМ является недавно открытый белок, подобный ЛНП-рецептору. Его очень крупная молекула имеет способность связывать как апо Е-обогащенные ремнантные частицы, так и α 2-макроглобулин.

4.3.5. Другие рецепторы к липопротеинам

ЛВП-рецептор был идентифицирован в культуре фибробластов и гладкомышечных клеток. Его экспрессия стимулируется нагрузкой ХС. ЛВП-3 связывается более эффективно, чем ЛВП-2, и этот процесс сопровождается акцепцией свободного ХС из клеток. Печеночный ЛВП-рецептор, который распознает апо А-I, был также определен, его активность возрастает при нагрузке ХС. Не выяснен ряд вопросов, касающихся природы и механизмов действия этих двух рецепторов, также как их роль в обратном транспорте ХС.

Описаны два других липопротеиновых рецептора, хотя не ясно, в какой степени они участвуют в обмене липопротеинов *in vivo*. Ацетил ЛНП или скавенджер рецептор (рецептор «уборщик мусора») обнаружен в макрофагах и эндотелиальных клетках печени, он связывает и обеспечивает деградацию химически модифицированных ЛНП, включая ацетилированные и окисленные ЛНП; весьма вероятно, что он играет важную роль в атерогенезе.

4.3.6. Белки, переносящие липиды

Передвижение эфиров ХС, ТГ и ФЛ между липопротеинами различных классов в плазме крови хорошо изучено, чего нельзя сказать о быстром обмене свободным ХС, который постоянно происходит. Перенос эфиров ХС от ЛВП к ЛОНП и ТГ в противоположном направлении опосредуется белком, переносящим эфиры ХС (БПЭХС). Посредством этого процесса обеспечивается выход эфиров ХС, накапливающихся в ЛВП в результате ЛХАТ реакции; в результате поддерживается постоянное передвижение ХС из клеток в плазму крови. Отсутствие или дефицит этого фактора приводит к накоплению эфиров ХС в ЛВП.

Другой белок, переносящий липиды, опосредует перенос ФЛ между липопротеинами, включая перенос лецитина к ЛВП, освобождаясь из хиломикронов и ЛОНП при их липолизе (гидролизе). Этот белок можно назвать переносящим фосфолипиды (БПФЛ).

4.3.7. Метаболические взаимоотношения между липопротеинами

Метаболизм липопротеинов является динамическим процессом, включающим передвижение как липидов, так и апопротеинов между индивидуальными классами липопротеинов, а также реакции, катализируемые ферментами; в результате это приводит к опосредуемой рецепторами доставке ХС в клетки и обеспечению его оттока из клеток. ХМ транспортируют липиды, абсорбированные энтероцитами из просвета кишечника, сначала с лимфой в плазму крови; затем в кровотоке в капиллярах происходит деградация частиц ХМ до ремнантов под действием внепеченочной ЛПЛ, которая активируется апопротеином С-II. Ремнанты ХМ взаимодействуют с печеночными рецепторами, которые распознают на их поверхности апо Е. ЛОНП транспортируют в плазме крови эндогенно синтезированные ХМ, подвергаются частичной деградации до ЛПП. ЛПП затем или захватываются ЛНП-рецепторами, распознающими как апо Е, так и апо В-100,

которые содержатся в этих липопротеинах, или подвергаются дальнейшей деградации до ЛНП, которые содержат апо В-100, но не содержат апо Е. ЛНП подвергаются катаболизму через два основных пути, основной из них опосредуется ЛНП-рецептором. ЛВП имеют иное происхождение, их липиды происходят из свободного ХС и ФЛ, отщепляющихся от поверхностного слоя частиц ХМ и ЛОНП во время липолиза, а также из свободного ХС, акцептируемого из периферических клеток. Главный апопротеин ЛВП — апо А-I, синтезируется как в печени, так и в тонком кишечнике. Насцентные ЛВП вначале представлены в плазме крови как подфракция ЛВП-3, но в конце концов превращаются в крупные частицы подфракции ЛВП-2 под действием фермента ЛХАТ, активатором которого является апо А-I.

5. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Этиология и патогенез

Атеросклероз — заболевание, поражающее артерии эластического типа, такие как аорта, подвздошные сосуды, а также крупные и средние артерии мышечного типа (коронарные, сонные, внутримозговые, артерии нижних конечностей). Атеросклероз проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек. Это динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз прогрессирует, приводя, в конечном итоге, к клиническим проявлениям заболевания. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией, ИМ и кардиосклерозом, ведущим к прогрессирующей сердечной недостаточности. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающей хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей.

В атерогенез вовлекается комплекс сложных взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови и растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Вирхова). История научных исследований, направленных на выяснение сущности процессов, лежащих в основе развития атеросклероза, началась более 150 лет назад. К настоящему времени

сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: **гипотеза «ответ на повреждение»** и **липидно-инфильтрационная гипотеза**. Многочисленные исследования в области липидологии и других областях показали, что обе гипотезы в принципе не противоречат и во многом дополняют одна другую.

Гипотеза «Ответ на повреждение», сформулированная американским исследователем Россом (Ross), ставит во главу угла нарушение целостности эндотелия в качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, весьма многообразны, но наиболее распространены окись углерода, поступающая в кровь при активном и «пассивном» курении, повышение артериального давления вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, дислипидемия, в особенности ГХС, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь, диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы (наиболее часто хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, дезаилированные) липопротеины и целый ряд других, как эндогенных, так и экзогенных факторов. Каков бы ни был агент, вызвавший повреждение эндотелия, на его месте происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму.

Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и в близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной васкуляризации бляшки из системы ваза-вазрум адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий (апоплексии) в ней, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается «нормальным», до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на этом этапе

бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза.

Липидная теория атеросклероза была выдвинута русским ученым, патоморфологом Н.Н. Аничковым, который еще в 1913 году в экспериментах на кроликах показал, что добавление ХС к обычному корму этих животных вызывает изменения в аорте, сходные с теми, которые наблюдаются у человека при атеросклерозе. В дальнейшем это научное направление получило развитие в работах ученых США, Англии, Германии, Японии и ряда других стран. В отличие от теории «Ответ на повреждение», сторонники этой гипотезы, считают, что пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, ИМ, инсультом.

Как видно из изложенного, последние стадии атеросклероза в обеих гипотезах описываются практически одинаково и не имеют противоречий.

Успехи последних лет в терапии и профилактике атеросклероза и его осложнений с помощью препаратов ингибиторов синтеза холестерина — статинов, во многом подтверждают правоту липидной теории. В то же время еще раз необходимо подчеркнуть, что обе теории не являются взаимоисключающими, скорее, наоборот, объясняя основные механизмы, лежащие в основе формирования атеросклероза и его осложнений, они открывают новые возможности в поисках более совершенной терапии этого недуга и его последствий.

6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ

6.1. Анализ липидов, нормальные значения, критерии оценки образа

Согласно данным Совета Экспертов и Методических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, которые опублико-

ваны в 2004 году, верхняя граница нормального уровня ХС в сыворотке крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л. Эта цифра получена в результате проведенного в 1973–1976 гг. популяционного исследования в рамках международной программы липидных клиник. Однако с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений желательно, чтобы уровень ОХС в сыворотке крови не превышал 5,0 ммоль/л; ТГ — 1,7 ммоль/л, ХС-ЛНП — 3,0 ммоль/л, а ХС-ЛВП был в пределах 1,0–1,89 ммоль/л.

6.2. Фенотипирование гиперлипидемий

Основу фенотипирования ГЛП исторически составляет метод ЭФ на бумаге, позже бумагу заменили гелем ацетат целлюлозы и агарозы. При ЭФ липопротеинов все фракции, которые используют при фенотипировании ГЛП, образуются одной молекулой белка — апо В, двумя ее изоформами: апо В-48 и апо В-100. Большинство клиничко-диагностических лабораторий в результате ЭФ липопротеинов выдают сведения о типе ГЛП, именно эти типы ГЛП (фенотипы) являются той основой, которая необходима клиницисту для формирования эффективной терапии.

ГЛП типа I

При стоянии пробирки с плазмой крови на холоде ХМ всплывают на поверхность в виде сливкообразного слоя, в то время как нижележащая плазма остается прозрачной. Этот тест нередко применяют для дифференциальной диагностики I и V типов ГЛП. В последнем случае плазма остается мутной из-за повышенного содержания ЛОНП. Для I типа ГЛП характерно изолированное повышение ХМ. ХС и ТГ могут быть умеренно повышены. Первичной причиной ГЛП I типа обычно является дефицит ЛПЛ или дефицит ее кофактора апопротеина С. В этих случаях нозологическая форма заболевания проявляется либо как семейная ГТГ I фенотипа, либо как семейная гиперхиломикронемия.

Наследственный дефект активности постгепариновой ЛПЛ или апо С-II проявляется с детства. Патогенез — нарушение гидролиза ТГ в ХМ и ЛОНП с накоплением преимущественно пре-л-ХМ; I тип ГЛП встречается редко и обычно не ассоциируется с развитием атеросклероза. Однако ремнанты, образующиеся в процессе гидролиза ХМ, могут при определенных обстоятельствах (дефект рецепторного связывания) быть атерогенными. I фенотип ГЛП иногда наблюдается у больных с системной красной волчанкой.

ГЛП типа На

На тип ГЛП характеризуется повышением концентрации ХС-ЛНП и ОХС, уровень ТГ находится в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза. Семейная ГХС, полигенная ГХС, гипотиреоз – вот те нозологические формы, при которых чаще всего развивается ГЛП На типа. Патопфизиология На типа заключается в накоплении в крови постремнантных ЛНП с развитием выраженной ГХС, уровни ТГ, ЛОНП сохраняются в пределах нормальных значений, уровень ХС-ЛВП может быть существенно снижен.

ГЛП типа Пб

При Пб типе ГЛП повышены уровни ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП. У лиц со Пб типом наблюдается комбинированная ГЛП, то есть повышены концентрации ОХС и ТГ. Этот тип ГЛП предполагает вероятность наличия различных врожденных дефектов в первичной структуре апопротеинов, эстераз и липидпереносящих белков (полигенная патология); результатом многих единичных мутаций является нарушение гидролиза ТГ в ЛОНП, содержащих олеиновую, линолевую и линоленовую ЖК. В эти полигенные нарушения липолиза не включают дефекты первичной структуры каталитического домена постгепариновой ЛПЛ и ее кофермента апо С-II. Пб тип ГЛП наблюдается у больных с комбинированной семейной гиперлипидемией, СД 2 типа, нефротическим синдромом.

Вероятность развития атеросклероза у носителей Пб типа ГЛП высокая.

ГЛП типа III

III тип ГЛП проявляется повышением ЛПП и, как следствие, ХС и ТГ. Это довольно редкий вид нарушений липидного обмена, ассоциирующийся с фенотипом E2/E2 апобелка E, при котором рецепторы печени хуже, нежели при других фенотипах апо E, связывают ЛПП, которые накапливаются в плазме крови. Более того, III фенотип клинически проявляется только при сочетании с нарушениями метаболизма, в частности, у больных с метаболическим синдромом и СД. При подозрении на III фенотип существенным подспорьем в диагностике является электрофорез сыворотки крови в агарозном геле. На электрофореграмме в этом случае выявляется характерная широкая бета полоса, отражающая высокое содержание в крови ЛПП. Носители III типа ГЛП, страдающие вышеуказанными метаболическими расстройствами, имеют высокий риск развития атеросклероза.

ГЛП типа IV

IV тип ГЛП проявляется повышенной концентрацией ЛОНП и ТГ. Это распространенный тип ДЛП, он встречается у 40 % больных с ГЛП. IV фенотип может быть отражением семейной ГТГ, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Природа моно-(поли)генного дефекта ГЛП IV типа остается неясной. В основе механизма развития лежит замедление гидролиза ТГ в составе пре-л-ЛОНП при нормальной активности постгепариновой ЛПЛ и нормальном рецепторном поглощении л-ЛОНП клетками путем апо E/B-100 рецепторного эндоцитоза. Семейную ГТГ фенотипа IV характеризует умеренная гипертриглицеридемия, которая связана с накоплением в плазме крови пре-л-ЛОНП. В комбинации с низкой концентрацией ХС-ЛВП этот фенотип обладает высокой атерогенностью, в особенности у больных с СД.

ГЛП типа V

V тип ГЛП встречается редко. Он характеризуется одновременным повышением концентрации ХМ и ЛОНП, ТГ и умеренным повышением концентрации ХС. Нозологическая форма заболевания – семейная ГЛП типа V. Этиология остается неясной, возможно, что в основе этого метаболического нарушения лежит врожденная недостаточность активности р-лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Патогенез обусловлен нарушением синтеза пре-л-ХМ, пре-л-ЛОНП и пре-л-ЛНП моноеновых эфиров ХС. Следствием этого является накопление в плазме крови пре-л-ХМ, -ЛОНП и -ЛНП и нарушение поглощения клетками насыщенных и полиеновых ЖК.

Обычно четкой связи между V типом ГЛП и развитием атеросклероза нет. Однако выраженная ГТГ, которая сопутствует этому типу, опасна развитием острого панкреатита.

6.3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Современными физико-химическими методами определения гетерогенности ЛНП являются: капиллярный ЭФ, высокоскоростная жидкостная хроматография, зональное ультрацентрифугирование в вертикальном роторе и метод ЯМР-спектроскопии, которые дают идентичные результаты. Во фракции ЛНП выявляют четыре субфракции – большие, средние, малые и очень малые ЛНП. При этом процентное соотношение четырех субфракций ЛНП, которое получают при применении каждого из методов, является разным; в силу этого положительная корреляция между относительными величинами

ми отдельных субфракций ЛНП находится на грани достоверности. Это зависит от того, что в каждом из методов разделение субфракций ЛНП происходит на основании разных параметров: 1) при капиллярном ЭФ это заряд ЛНП, 2) при жидкостной хроматографии в геле это размеры и параметры поверхности ЛНП, 3) при зональном ультрацентрифугировании это гидратированная плотность субфракций ЛНП, 4) при ЯМР-спектроскопии это оценка липидов, связанных с апо В-100. Наиболее достоверными данными соотношения субфракций ЛНП мы считаем те, которые получены методом ЯМР-спектроскопии при определении гетерогенности неполярных липидов. Именно липиды, которые связаны с молекулой апо В-100 в каждой из субфракций ЛНП, и определяют конформацию, пространственную, стерическую форму молекулы и формирование апо В-100 лиганда. Разрешающая способность капиллярного ЭФ намного выше, по сравнению с зональным ЭФ в геле агарозы. Используя его, удастся разделить 4 субфракции ЛВП, одну фракцию ЛОНП и 4 субфракции ЛНП, включая ЛПП; четвертая субфракция ЛНП на ЭФ бывает не всегда. Метод дает возможность проследить за динамикой содержания субфракций ЛВП в процессе гиполлипидемической терапии семейной патологии или лечении вторичных форм ГЛП при заболеваниях печени и почек. Следует заметить, что при фенотипировании семейных форм ГЛП по Д. Фредриксону, фракцию α -ЛП (ЛВП) не используют. Вместе с тем определение субфракций ЛВП позволяет дифференцировать редкие формы врожденной патологии, такие как семейная недостаточность α -ЛХАТ, которая у человека и приматов нарушает поглощение клетками ЭС поли-ЖК, приводя к атеросклерозу, и семейная гиперальфалиппротеинемия, для которой характерна, наоборот, резистентность к атеросклерозу. Методы капиллярного ЭФ, высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонках с гелем и метод ЯМР-спектроскопии можно использовать для целей фенотипирования семейных форм ГЛП.

7. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

7.1. Ультразвуковое исследование артерий при гиперхолестеринемии

Ультразвуковые технологии, являясь высокоинформативными и общедоступными, представляют врачу широкий спектр информации о ранних доклинических проявлениях атеросклероза артерий. Широкое распространение в научных исследованиях получили методы оценки

структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки. В клинической и научной практике наиболее востребованы методы определения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТИМ), выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях и определения лодыжечного индекса давления (ЛИД).

7.1.1. Дисфункция эндотелия

Впервые дисфункция эндотелия в клинической практике с помощью ультразвукового исследования была выявлена Celermajer с соавторами (1992 г.) в предложенном ими тесте с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Основным анализируемым параметром является относительное изменение диаметра плечевой артерии (в %) в ответ на увеличение кровотока в пробе с РГ — потокзависимая вазодилатация плечевой артерии, ПЗВД ПА. ПЗВД у больных с гиперхолестеринемией значительно снижена и колеблется от 2,2 % (Simons L.A. с соавт.) до 4,9 % (Neunteuful T.), тогда как у здоровых лиц этот параметр превышает 8–10 %. Предсказательная ценность ПЗВД в отношении коронарного атеросклероза оценивается разными авторами неоднозначно. Z. Jambrik с коллегами (2004 г.) определили, что ПЗВД < 8,8 % с чувствительностью 90 % и специфичностью 37 % выявляет наличие коронарного атеросклероза. Патогенетическая терапия, в частности коррекция нарушений липидного обмена, приводит к улучшению вазорегулирующей функции эндотелия в сроки от 4 недель до 3 месяцев.

Ультразвуковой метод оценки функции эндотелия имеет ряд существенных достоинств, однако применение его в значительной степени ограничено. Группой исследователей под руководством М. Corretti разработаны международные рекомендации по проведению ультразвукового теста для оценки гемодинамического аспекта функции эндотелия плечевой артерии. Возможности индивидуальной оценки функционального состояния эндотелия с помощью ультразвукового теста окончательно не определены. В настоящее время это инструмент научных исследований, позволяющий выделять группы риска, мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации факторов риска.

7.1.2. Утолщение комплекса интима-медиа

При ультразвуковом исследовании у здорового человека комплекс интима-медиа представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным слоем и подлежащим гипоехогенным. Измерение отдельно

слоев интимы и меди с помощью современных инструментальных технологий невозможно. При утолщении комплекса интима-медиа в его изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности. Для получения достоверных результатов измерения ТИМ необходимо соблюдение ряда положений. Опубликованы рекомендации американского общества эхокардиографии (2008 г.) по исследованию ТИМ, в которых перечислены необходимые требования к аппаратуре, персоналу, методике проведения и интерпретации результатов исследования.

В многочисленных исследованиях показано увеличение ТИМ с возрастом. Согласно нашим данным, у здоровых лиц до 30 лет ТИМ составляет $0,52 \pm 0,04$ мм, от 30 до 40 лет — $0,56 \pm 0,02$ мм, от 40 до 50 лет — $0,60 \pm 0,04$ мм, старше 50 лет — $0,67 \pm 0,03$ мм. У женщин до наступления менопаузы ТИМ меньше, чем у мужчин; после прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку величина ТИМ у женщин и мужчин постепенно сравнивается. Таким образом, использование одной пороговой величины 1,0 мм (как предлагалось ранее) или даже 0,9 (как предлагают Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертензией) представляется нецелесообразным. Большой интерес вызывают исследования, в которых приводится более подробная, по квартилям, градация нормальных величин. Значения ТИМ, большие или равные 75 процентилям для своей половозрастной группы, определяют как достоверно высокие и предсказывают увеличение риска развития ССЗ у пациента данного пола и возраста. Значения между 75 и 25 процентилями являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с Фрамингемской шкалой. Значения, менее или равные 25 процентилям, соответствуют низкому риску развития ССЗ, однако не показано, позволяет ли их выявление уменьшать активность терапевтической тактики ведения пациента. До опубликования подобных данных по российской популяции мы предлагаем использовать пороговую величину ТИМ у мужчин и женщин до 40 лет 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет — 0,8 мм, старше 50 лет — 0,9 мм, для женщин 40–60 лет — 0,8 мм, старше 60 лет — 0,9 мм.

При анализе результатов 8 исследований, включавших 37 197 пациентов, M.W. Lorenz с коллегами (2007 г.) доказали, что различие в ТИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ с 10 до 15 %, риска развития инсульта — с 13 до 18 %. Во многих исследованиях выявлена независимость предска-

тельной ценности FRS и средней максимальной ТИМ в отношении развития ССС. Этот факт может свидетельствовать о том, что каротидный статус конкретного пациента отражает влияние факторов, не используемых при определении FRS, а именно — генетических, инфекционных, социально-экономических. Мета-анализ плацебо контролируемых исследований, законченных к 2001 году, использовавших в качестве суррогатной конечной точки ТИМ, показал, что ежегодный прирост средней ТИМ ОСА составил 0,0147 мм. У пациентов, страдавших ИБС, темпы ежегодного прироста ТИМ оказались выше, и прирост составил 0,0170 мм. Скорость прогрессирования ТИМ у больных СГХ и у больных СД увеличивается в несколько раз.

Измерение ТИМ используется не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения. Ультразвуковые исследования ACAPS, KAPS, MARS, ARBITER, ASAP, REGRESS, METEOR убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТИМ, и даже привести к уменьшению этого параметра. Не только статины позволяют добиться снижения скорости прогрессирования атеросклероза. Мета-анализ 22 исследований, включавших 9138 пациентов с АГ, по влиянию на величину ТИМ современных гипотензивных препаратов (антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, диуретиков) выявил снижение ТИМ на фоне гипотензивной терапии, особенно антагонистами кальция (J.G. Wang с соавт., 2006). В ряде исследований продемонстрирована возможность замедления развития атеросклеротических изменений сонных артерий на фоне терапии сартанами (лозартан, олмесартан).

7.1.3. Атеросклеротическая бляшка

Важная роль выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях обусловлена тем, что их наличие связано с более высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с диффузным увеличением ТИМ в сонных артериях. Возможно, этот факт объясняется тем, что, по данным J.D. Spence с соавт., площадь АСБ увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели происходит увеличение ТИМ.

При исследовании сонных артерий структуру, выступающую в просвет артерии, описывают как атеросклеротическую бляшку, если ее высота на 0,5 мм или на 50 % превышает ТИМ прилежащих сегментов артерии или больше 1,3 мм. Количественная оценка — определение процента стеноза и планиметрических параметров (площадь, длина и объем), позволяет определить степень выраженности патологии. J.D. Spence с

коллегами выявили повышение в 3,5 раза риска инсульта и фатального инфаркта в течение 5 лет у пациентов верхней квартили площади АСБ, по сравнению с пациентами нижней квартили, сопоставимыми по основным клинико-демографическим характеристикам. Качественная оценка атеросклеротических изменений — структура АСБ, состояние ее поверхности, наличие осложнений — важный параметр при стратификации риска ССО. Оптимальным является комплексный подход к описанию АСБ, включающий такие параметры, как структура, плотность, состояние поверхности, форма атеромы, подвижность АСБ. К клинически значимым изменениям относят изъязвление поверхности, кровоизлияние в бляшку и гипоехогенные («мягкие») АСБ. Такие типы атером чаще ассоциируются с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности. Наличие гипоехогенных АСБ в сонных артериях у пациентов со стабильной стенокардией, независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, предсказывают развитие коронарных событий (Honda O. с соавт., 2004).

Успехи патогенетической терапии (гиполипидемической, гипотензивной) могут приводить к замедлению развития АСБ. Прогрессирование каротидного атеросклероза, несмотря на адекватную терапию, соответствует удвоению кардиоваскулярного риска (J.D. Spence, 2006).

7.1.4. Лодыжечно-плечевой индекс давления

Одним из методов диагностики и оценки степени выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей является измерение регионарного артериального давления в артериях нижних конечностей с оценкой ЛПИД, который рассчитывается как соотношение давления на лодыжке и давления на плече, определяемых с помощью ультразвукового исследования. У здорового человека ЛПИД колеблется от 0,9 до 1,3. При снижении этого параметра менее 0,9 следует предположить наличие гемодинамически значимой патологии артерий нижних конечностей. В последние годы в литературе появились сообщения о том, что лодыжечно-плечевой индекс давления менее 0,9 является независимым фактором, предсказывающим развитие ССС (нестабильная стенокардия, нефатальный инфаркт, «сердечная» смерть).

7.1.5. Рекомендуемая схема ультразвукового исследования артериального русла у пациентов с нарушениями липидного обмена

— Всем лицам при первичном выявлении дислипидемии показано проведение дуплексного сканирования экстракраниального отдела

брахиоцефальных артерий. При выявлении АСБ в сонных или бедренных артериях у взрослых повторное исследование рекомендуется провести через 0,5 года, при отсутствии изменения структуры и размеров АСБ за этот период динамическое наблюдение показано 1 раз в год. Пациентам старше 40 лет следует измерить ЛПИД. Ежегодное обследование должно включать измерение лодыжечно-плечевого индекса в случае выявления его низких значений, а также при наличии двух и более ФР при исходно нормальных значениях.

— У лиц с дислипидемией и клиническими признаками недостаточности мозгового кровообращения необходимо проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий для исключения атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (стеноз более 75 %, изъязвление, кровоизлияние в АСБ, появление гипоехогенных АСБ). Появление симптомов перемежающейся хромоты требует исследования ЛПИД.

— Детям старше 10 лет с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия» показано измерение ТИМ.

7.2. Определение коронарного кальция и неинвазивная коронарография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)

Скрининг коронарного атеросклероза с помощью МСКТ преследует следующие цели:

— Раннее выявление атеросклеротических поражений артерий на тех стадиях, когда отсутствуют симптомы ишемии миокарда и коронарные артерии на ангиограммах выглядят нормальными или малоизмененными. Скрининг пациентов с выраженным асимптомным коронарным атеросклерозом позволяет отнести их в группу лиц высокого риска и начать соответствующие профилактические мероприятия.

— В случаях установленного диагноза коронарного атеросклероза и ИБС применение томографических методов может использоваться для прогнозирования риска коронарных событий, отслеживания прогрессирования заболевания и, возможно, эффективности проводимого консервативного и оперативного лечения.

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью МСКТ основана на обнаружении кальцинатов в атеросклеротических бляшках и количественной или полуколичественной оценке кальциноза. Следует отметить, что, в отличие от других распространенных инструментальных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза, а также

анализа ФР, КТ позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза. Из морфологических исследований известно, что большинство атеросклеротических бляшек содержат кальцинаты. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса — начиная с липидных полос. Морфологические исследования показали высокую корреляцию между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий.

МСКТ позволяет выявлять и количественно оценивать небольшие количества коронарного кальция и, в известной степени, оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза. Кальцинаты визуализируются из-за их высокой плотности по отношению к крови. Важнейшим аспектом оценки коронарного кальциноза является возможность количественной оценки степени кальциноза, выражаемой в единицах кальциевого индекса (КИ). Программное обеспечение томографа позволяет определять как величину, так и плотность кальцифицированного участка. Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена А. Agatston (1990 г.). Помимо КИ по Agatston, существуют и другие способы количественной оценки коронарного кальциноза (объемный КИ, абсолютная масса кальция).

Еще одним способом определения и описания границ нормальных значений коронарного кальция является анализ процентильного распределения КИ. В рамках большого многоцентрового исследования MESA была изучена прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий и создана одна из лучших референтных баз по определению возрастных норм коронарного кальция (www.mesa-nhlbi.org).

Выявление кальциноза коронарных артерий указывает на наличие у пациента коронарного атеросклероза. Однако наличие кальциноза коронарных артерий не является эквивалентом диагноза ИБС и не является обязательным показанием к коронарографии. Величина КИ коронарных артерий обязательно должна соотноситься с результатами клинического обследования, лабораторных методов и других методов диагностики.

Данные многочисленных проспективных исследований и мета-анализов показали, что КИ является независимым ФР развития коронарного атеросклероза и его осложнений; при этом значения относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний составили от 2,1 до 9,3 (для разных степеней коронарного кальциноза), что гораздо выше, чем для стандартных факторов риска, ИБС и для ультразвукового ме-

тода оценки ТИМ. Изучается вопрос, может ли динамика КИ использоваться при оценке эффективности лечения статинами и другими гиполипидемическими препаратами.

В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывалось, что скрининг коронарного кальция с помощью МСКТ является важным методом выявления коронарного атеросклероза.

Проведение МСКТ с целью выявления кальциноза коронарных артерий оправдано в следующих ситуациях:

- Обследование мужчин в возрасте 40–65 лет и женщин в возрасте 50–75 лет без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью скрининга начальных признаков коронарного атеросклероза (при наличии у них ФР).
- Обследование пациентов, имеющих по данным международных шкал SCORE или NCEP промежуточный риск развития коронарных событий. Этот тест позволяет определить, относятся ли на самом деле эти пациенты (которые могут составлять до 40 % популяции в возрасте старше 45 лет) к группе высокого или низкого коронарного риска.
- Обследование в амбулаторных условиях пациентов с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС или с сомнительными результатами нагрузочных тестов.
- Проведение дифференциального диагноза между хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического (кардиопатии, миокардиты) генеза.

По мере накопления научных данных эти показания могут уточняться.

КТ-ангиография коронарных артерий

С помощью МСКТ с болюсным введением контрастного вещества (КТ-ангиография) возможно выполнение неинвазивной КТ-коронарографии. С ее помощью возможна детальная визуализация коронарных артерий и их ветвей.

По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ИБС в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет 86–97 и 90–95 % соответственно. МСКТ используется и для оценки проходимости аорто-коронарных, маммарных шунтов и коронарных стентов. Помимо диагностики стенотических поражений коронарных артерий КТ-коронарография позволяет выявить врожденные аномалии и аневризмы коронарных артерий.

Современные системы МСКТ позволяют в каждом случае получать не только данные для реконструкции коронарных артерий, но и се-

рию изображений, позволяющих изучать размеры и объемы камер сердца и толщину миокарда в различные фазы сердечного цикла, рассчитывать массу миокарда, фракцию выброса, ударный объем, параметры локальной сократимости миокарда. У большинства пациентов с острым инфарктом миокарда или постинфарктными зубцами МСКТ позволяет визуализировать область инфаркта как зону сниженной плотности на фоне контрастированного миокарда. Пока МСКТ не позволяет изучать перфузию миокарда то «первому прохождению» болюса контрастного вещества из-за опасения чрезмерной лучевой нагрузки и ограничений по временному разрешению этих систем. Однако ожидаемое появление томографов с более сложными и эффективными системами детекторов дает основание надеяться на то, что КТ будет использоваться и для этой цели.

На сегодняшний день можно следующим образом сформулировать основные показания к выполнению КТ-коронарографии:

- Неинвазивная коронарография у пациентов с предполагаемым или сомнительным диагнозом ИБС, когда отсутствуют явные показания к проведению коронарной ангиографии (КАГ). Выявление неизмененных коронарных артерий при КТ-ангиографии практически исключает вероятность наличия гемодинамически значимых стенозов. При обнаружении значимых коронарных стенозов по данным МСКТ больного направляют на КАГ для уточнения состояния коронарного русла и выбора метода реваскуляризации.

- Предоперационная оценка состояния коронарных артерий у пациентов, которым планируются различные виды оперативных вмешательств на сердце (без реваскуляризации, например, протезирование клапанов сердца) или других органах.

- Неинвазивная оценка состояния венозных и артериальных коронарных шунтов, стентов.

- Диагностика аневризм и врожденных аномалий коронарных артерий.

- Уточнение данных КАГ, высокий риск выполнения КАГ.

- Случаи, когда требуется одновременная оценка состояния миокарда (рубцовые зоны) и коронарных артерий (например, при дифференциальной диагностике кардиомиопатий).

7.3. Возможности МР-томографии в диагностике атеросклероза сонных артерий

Основным методом диагностики атеросклеротических поражений сонных артерий является дуплексное ультразвуковое исследование. Одна-

ко важную роль в предоперационной оценке поражений сонных артерий и в научных работах по исследованию структуры атеросклеротических бляшек играет МРТ.

Для исследований сонных артерий применяют несколько методик МРТ. Основным методом выявления диагностики стенозов, окклюзии, аневризм и мальформаций экстра- и интракраниальных артерий является МР-ангиография (МРА). Этот метод позволяет получать двух- и трехмерные ангиографические изменения сонных, вертебральных и мозговых артерий на большом протяжении, с высоким пространственным разрешением, без артефактов, присущих УЗИ.

Имеются две базовые разновидности МРА: безконтрастная и контрастная МРА.

При безконтрастной МРА яркий сигнал от движущейся крови является естественным контрастом (обычно используется методика TOF («time-of-flight» — «время-пролета», то есть основанная на повышении яркости сигнала от протонов движущейся крови). Безконтрастная МРА практически во всех случаях позволяет получать отличные изображения всех основных артерий и ветвей головного мозга и должна входить в базовый протокол МРТ головного мозга при обследовании пациентов с подозреваемой цереброваскулярной патологией. При исследовании артерий шеи МРА также дает возможность получить высококачественные изображения, однако при исследовании протяженных анатомических областей (от дуги аорты до головы) возможно появления различных артефактов, наиболее существенные из которых связаны с падением сигнала от движущейся крови и снижением качества изображений.

Недостатки безконтрастной МРА отсутствуют у контрастной МРА (кМРА). Для выполнения кМРА пациенту внутривенно (обычно в локтевую вену) болюсно (со скоростью 1–2 мл/с) вводят 20–40 мл контрастного вещества на основе гадолиния и в момент прохождения препарата через артерии выполняют быстрый сбор данных с помощью трехмерных МР-импульсных последовательностей. В последующем из имеющегося набора данных возможны вторичная реконструкция и построение различных типов трехмерных изображений.

По своей диагностической информативности МРА сонных артерий практически не уступает традиционной ангиографии. Оценка линейной и объемной скорости кровотока по исследуемому сосуду возможно выполнить с помощью фазовоконтрастной (ФК) МРТ.

Для детального изучения структуры атеросклеротической бляшки применяют МРТ вы-

сокого разрешения (МРТ ВР). Используются специальные поверхностные катушки, обычно накладываемые на область бифуркации сонных артерий (наиболее частую локализацию атеросклеротических поражений в этом бассейне). Методика МРТ ВР сонных артерий гораздо менее доступна и распространена, чем УЗИ. Она применяется в основном в научных исследованиях.

Имеются работы, свидетельствующие о том, что с помощью использования МР-контрастных средств возможно выявить воспалительные изменения в атеросклеротических бляшках сонных артерий.

Таким образом, на сегодняшний день можно следующим образом определить роль МРТ и МРА сонных артерий:

- МРА сонных артерий является одним из основных неинвазивных методов диагностики "второй линии", широко используемых в клинической практике для уточнения и верификации данных ультразвукового исследования.

- Альтернативной МРТ томографической методикой при исследовании сонных артерий является КТ-ангиография.

- МРТ и МРА сонных артерий обладают большим потенциалом для изучения структуры атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также для изучения дисфункции эндотелия, ремоделирования, воспаления и других факторов, приводящих к нестабильности атеросклеротических поражений.

- Прогностическая значимость МРТ при использовании ее для характеристики атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также возможности ее применения для контроля эффективности гиполипидемической терапии требует дальнейшего изучения.

7.4. Современные принципы коронарной ангиографии у больных ИБС

Коронарная ангиография (КАГ) — рентгеновский метод изображения коронарных артерий при селективном введении контрастного вещества в устье коронарной артерии. Целью КАГ является точное определение анатомии артерий сердца, вплоть до мельчайших ветвей, а также выявление патологических изменений. Информация, получаемая в ходе исследования, включает: установление анатомического типа кровоснабжения, протяженности и диаметра коронарных артерий, оценку степени их сужения, выявление рентгеноморфологических особенностей сужений (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или разрыва бляшки, отложений кальция, спазма артерии

в пораженных сегментах), оценку коронарного кровотока. Кроме того, в ходе исследования определяются наличие и степень выраженности коллатерального кровоснабжения.

Противопоказания к КАГ

Считается, что абсолютных противопоказаний для проведения КАГ нет.

Относительными противопоказаниями считаются:

1. Острая почечная недостаточность.
2. Хроническая почечная недостаточность вследствие СД.
3. Желудочно-кишечное кровотечение.
4. Лихорадка неизвестной этиологии.
5. Острые инфекционные заболевания.
6. Острое нарушение мозгового кровообращения.
7. Выраженная анемия.
8. Злокачественная артериальная гипертония, рефрактерная к медикаментозной терапии.
9. Выраженные нарушения электролитного обмена.
10. Выраженное нарушение психического состояния больного.
11. Сопутствующие заболевания, значительно укорачивающие жизнь больного или резко увеличивающие риск последующих лечебных вмешательств.
12. Отказ больного от дальнейшего лечения (эндоваскулярная терапия, АКШ) после исследования.
13. Интоксикация сердечными гликозидами.
14. Документированный анафилактический шок на контрастное вещество в анамнезе.
15. Выраженное поражение периферических артерий, ограничивающее артериальный доступ
16. Декомпенсированная сердечная недостаточность или острый отек легких.
17. Выраженная коагулопатия.
18. Бактериальный эндокардит с вовлечением аортального клапана.

Проведение КАГ в различных клинических ситуациях

При появлении симптомов ИБС основными факторами, определяющими показания для проведения КАГ, являются степень выраженности клинических проявлений и выраженность ишемии миокарда по результатам неинвазивных тестов. Исключением могут быть определенные категории лиц, от работы которых зависит жизнь и безопасность других людей (летчики, водители общественного транспорта и др.).

КАГ часто проводится в рамках комплексного обследования у больных с некоронарогенными заболеваниями сердца (врожденные и приобретенные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность и др.)

КАГ у больных со стабильной стенокардией

Наличие тяжелой формы стенокардии (III или IV функционального класса).

Отсутствие эффекта от антиангинальной терапии.

Нарастание симптомов стенокардии на фоне терапии.

Внезапная клиническая смерть или документированные эпизоды стойкой желудочковой тахикардии в анамнезе.

КАГ у больных с бессимптомным или малосимптомным течением ИБС

Выявление во время обследования показателей высокого риска неблагоприятных клинических исходов.

Проведение КАГ у больных, реанимированных после внезапной сердечной смерти.

Проведение КАГ у больных с нестабильной стенокардией (НС)

Больным с низким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показано неинвазивное обследование и лечение в амбулаторных условиях с последующим проведением КАГ в плановом порядке. При наличии критериев среднего и высокого риска, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показана срочная госпитализация больного для интенсивного консервативного лечения. При отсутствии эффекта медикаментозного лечения показано проведение неотложной КАГ (в течение первых 6 часов после госпитализации). Если у этой же категории больных удастся стабилизировать состояние медикаментозными средствами, необходимо проводить отсроченную КАГ (в течение первых 24 ч с момента поступления в стационар).

Отсроченная КАГ также показана больным с вазоспастической стенокардией Принцметала.

КАГ у больных после операций реваскуляризации миокарда

Рестеноз после эндоваскулярного лечения, сопровождающийся клиническими проявлениями (рецидивированием стенокардии и признаков ишемии миокарда).

Рутинное проведение контрольной КАГ после эндоваскулярного лечения при отсутствии клинических симптомов не показано.

Ограничения селективной рентгенконтрастной коронарографии

Несмотря на высокую диагностическую точность, селективная КАГ имеет ряд ограничений. Атеросклеротическая бляшка имеет сложную геометрическую форму и часто неадекватно визуализируется даже при использовании множественных ортогональных проекций. Это обусловлено извитостью артерий, частым наложением боковых ветвей в области бифуркации, а также

невозможностью выведения оптимальной проекции. Наиболее важным является интерпретация степени поражения основного ствола левой коронарной артерии, так как это имеет большое клиническое значение и влияет на тактику лечения больного.

Получаемое при контрастировании артерии изображение ее просвета не позволяет полностью исключить отсутствие атеросклероза в стенке оцениваемого сегмента сосуда. Начальные проявления атеросклероза не всегда выявляются вследствие «адаптивного» ремоделирования (увеличения диаметра) коронарной артерии (феномен Глагова). Небольшие атеросклеротические бляшки значимо не нарушают коронарный кровоток, однако могут играть важную роль в возникновении ОКС, включая острый ИМ. При диффузном поражении степень стеноза часто недооценивается из-за невозможности определить локализацию нормального референсного сегмента артерии.

Ввиду вышеперечисленных ограничений, в сложных диагностических случаях дополнительно применяются новые методы внутрисосудистой визуализации (внутрисосудистый ультразвук, внутрисосудистая оптическая когерентная томография, ангиоскопия), а также методики, позволяющие оценить физиологическую значимость стеноза (внутрисосудистая доплерография, определение фракционного коронарного резерва). Эти методики применяются, как правило, во время КАГ или эндоваскулярного вмешательства и не могут полностью ее заменить. Кроме того, они значительно повышают стоимость исследования.

Риск осложнений

Хотя во время диагностической КАГ могут возникнуть серьезные последствия, риск их низок. По данным Общества сердечной ангиографии и инвазивных вмешательств США, частота осложнений во время диагностической КАГ не превышает 2 %.

Более тяжелые осложнения возникают чаще у больных с исходно высоким риском. Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим риск осложнений, является нестабильность клинического состояния. Частота осложнений КАГ выше при проведении исследования в экстренном порядке.

8. ЛИПИДЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА**8.1. Международные и российские эпидемиологические исследования**

Нарушения липидного обмена, проявляющиеся различными дислипидопротейнемиями (ДЛП),

играют важную роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Связь снижения уровней ХС-ЛНП и общего холестерина с предупреждением новых случаев осложнений атеросклероза показана во многих исследованиях, где применялись статины в целях первичной и вторичной профилактики ИБС (4S, LIPID, HPS, CARE, WOSCOP), инсультов (SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), осложнений сахарного диабета.

В России недавно завершено несколько национальных проектов по эпидемиологии и особенностям терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике (ОСКАР, РО-ЗА, MSS), по эффективности липидснижающего действия статинов на сосудистую стенку и С-реактивный белок как маркер воспаления (ФАРВАТЕР).

В липидной части Фремингемского проспективного эпидемиологического исследования (США), которое началось в 50-е годы прошлого столетия и продолжается по настоящее время, были определены оптимальные уровни ХС-ЛНП, ОХС, ТГ, ХС-ЛВП, как основных липидных факторов риска нефатальных и фатальных кардиоваскулярных исходов атеросклероза. В понятие «оптимальных, целевых» значений липидных профилей крови были включены такие их диапазоны, которые ассоциированы с минимальными уровнями заболеваемости и смертности в когорте, наблюдаемой несколько десятилетий. Установлены оптимальные уровни ХС-ЛНП для вторичной и первичной профилактики. Показано, что относительный риск ССЗ в меньшей степени, чем уровень ХС-ЛНП, связан также со значениями ТГ крови; при их содержании выше 150–250 мг/дл (4,0–6,5 ммоль/л) риск сердечно-сосудистых событий возрастает в 1,5–2 раза (Castelli W.P., 1992).

Не решен окончательно вопрос о роли ЛВП в атерогенезе и об оптимальных их диапазонах значений у мужчин и женщин. Большое число работ демонстрирует благоприятный эффект на проявления атеросклероза при содержании ХС-ЛВП в диапазоне 40–60 мг/дл (1,0–1,6 ммоль/л). Для практических целей предложен ряд коэффициентов, отражающих соотношение ХС-ЛНП или ХС-нЛВП к содержанию ХС-ЛВП. Во Фремингемском проекте впервые были даны эпидемиологические обоснования для использования различных целевых уровней липидной триады (ХС-ЛНП, ТГ, ХС-ЛВП) для особых групп населения с ИБС, мозговым инсультом, сахарным диабетом 2 типа, которые позднее были отнесены в категорию высокого риска.

8.2. Географические вариации липидов

Факт четкой взаимосвязи повышения уровней ОХС, ХС-ЛНП и риска ИБС хорошо документирован в эпидемиологических исследованиях, которые по своим задачам делятся на три категории: межпопуляционные (между странами), внутривнутрипопуляционные и исследования связи липидных факторов с риском ИБС у мигрантов для оценки изменений влияния стиля жизни.

После Фремингемского исследования в США было начато многоцентровое международное эпидемиологическое исследование — Seven Countries Study (Keys A., 1980), в котором попытались изучить значительные вариации в уровнях смертности от ИБС в различных странах (различные географические зоны, различные расы), в зависимости от уровней классических факторов риска, распространенных в этих странах, включая общий холестерин сыворотки крови. В исследовании приняли участие Финляндия, США, Нидерланды, Италия, Югославия, Греция, Япония. Было скринировано 12763 человека. Самые высокие уровни смертности от ИБС с высокими среднепопуляционными значениями ОХС были зарегистрированы в Финляндии, самые низкие — в Японии. При существенных межпопуляционных различиях уровни коронарной смертности коррелировали с уровнями ОХС и ХС-ЛНП, а их значения были связаны с количеством потребляемого насыщенного жира в диете. То что наиболее атерогенные фракции липидов крови являются определяющими в развитии атеросклероза и доминируют над другими ФР ИБС, четко показано и в японской популяции, где зарегистрированы относительно низкие среднепопуляционные уровни ОХС (4,7 ммоль/л) и наиболее низкая смертность от ИБС среди 7 стран, несмотря на то, что распространенность АГ и курения были высокими. Обследование японских мигрантов в Гонолулу и США и сравнение липидных профилей их крови (ОХС крови — 5,6 и 5,9 ммоль/л соответственно) с таковыми у жителей Японии отражает влияние средовых, в частности, диетологических факторов (Ni Hon San study, 1977).

8.3. Проспективные эпидемиологические исследования

Крупнейшим проспективным исследованием был проект MRFIT. У 361 662 обследованных мужчин 35–57 лет были определены основные факторы риска ИБС, включая липиды сыворотки крови. Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), с которого регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Абсолютный риск ИБС при самых высо-

ких среднепопуляционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях, равных 4,7 ммоль/л. В более поздних внутрипопуляционных исследованиях, таких как Мюнстерское исследование **PROCAM**, внимание было сфокусировано на исследовании влияния различных классов липопротеинов на риск ИБС. Была доказана опасность ассоциации низкого уровня ХС-ЛВП, гипертриглицеридемии и умеренно повышенных значений уровня ХС-ЛНП. В шведском 6-летнем проспективном исследовании **AMORIS** (2001 г.) проведено сравнение ОХС, ХС-ЛНП и апо В, как предикторов риска смерти от острого ИМ у 175 553 пациентов. В итоге был сделан вывод, что апо В является более чувствительным маркером риска, а размеры и плотность частиц ЛНП — более сильные предикторы неблагоприятных сосудистых событий, чем ОХС и ХС-ЛНП. Поскольку риск сердечно-сосудистых исходов связан как с уровнями ХС-ЛНП, так и ХС-ЛВП, то, по-видимому, их соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП следует учитывать в клинической практике, хотя индекс апо В / апо А-I является лучшим предиктором риска ИБС, чем уровни ОХС, а также индексы атерогенности ОХС / ХС-ЛВП, ХС-ЛНП / ХС-ЛВП и ХС-нЛВП / ХС-ЛВП (P. Durrington, A. Sniderman, Fast Facts- Hyperlipidemia, 2005). Обратная взаимосвязь уровней ХС-ЛВП с риском возникновения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, прослеживается во многих больших проспективных исследованиях. Хорошо известна способность ЛВП удалять ХС из клеток сосудистой стенки. Но есть свойства ЛВП, не связанные с их липидтранспортной функцией: участие в репарации поврежденного эндотелия, антитромбогенное действие, активация антиоксидантных и противовоспалительных процессов (P. Barter, DALM 2007).

Мета-анализ 4-х проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемское, MRFIT, Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic) показал, что повышение уровня ХС-ЛВП на 1 мг/дл приводит к 2–3 % снижению риска ИБС, независимо от других ФР, включая ХС-ЛНП. В Helsinki Heart Study повышение уровней ХС-ЛВП сопровождалось статистически значимым снижением риска новых случаев ИБС. Однако специально спланированных проспективных исследований по снижению риска смерти от ИБС в результате повышения уровня ХС-ЛВП нет. Закончилось неудачей исследование **ILLUMINATE**, в котором изучался препарат торсетрапиб (ингибитор белка-переносчика эфиров холестерина, повышающий уровень ХС-ЛВП) и проверялась гипотеза о влиянии значительного

повышения ХС-ЛВП для предупреждения атеросклероза и его осложнений. Исследование не подтвердило и не опровергло эту гипотезу, так как побочные эффекты торсетрапиба повысили общую и сердечно-сосудистую смертность в группе лечения по сравнению с группой контроля.

Не однозначен вопрос, является ли гипертриглицеридемия независимым фактором риска атеросклероза, в частности ИБС. В ранних проспективных исследованиях при монофакториальном анализе выявлена связь ГТГ с риском ИБС, но при многофакториальном анализе с учетом ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, нарушения углеводного обмена, метаболического синдрома и других ФР предикторная роль повышенных уровней ТГ уменьшается или исчезает.

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с 32 % увеличением новых случаев ИБС у мужчин и с 76 % — у женщин. В 2007 году N. Surwar et al. опубликовали результаты мета-анализа 29 проспективных исследований о связи уровня ТГ с риском смерти от ИБС. Было сделано заключение, что имеется строгая и высоко значимая корреляция между концентрацией ТГ в плазме крови и риском ИБС. Очевидно, что ЛПП, мелкие ЛОНП и ремнанты, образующиеся в процессе липолиза, представляют собой более атерогенные частицы, нежели хиломикроны и большие (флотирующие) ЛОНП.

В большом эпидемиологическом проекте **ВОЗ MONICA** был проведен более сложный мультифакториальный анализ связи традиционных ФР с трендами сердечно-сосудистой смертности, заболеваемости ИБС и мозговым инсультом. В 21 стране мира (35 центров, в том числе в двух российских — в Москве и Новосибирске, были получены данные о значительных географических вариациях липидных показателей, о высоком содержании ХС крови в странах Северной и Восточной Европы (6,0–6,4 ммоль/л), более низком — в Китае и странах Юго-Восточной Азии (4,5 ммоль/л). В российских центрах средние значения ОХС составили 5,0–5,7 ммоль/л, в США — 5,3 ммоль/л.

В Новосибирске в рамках проекта **MONICA** (1985–1995 гг.) обследовано 9835 мужчин и женщин 25–64 лет. ГХС (ОХС > 5,2 ммоль/л) наблюдали у 57 %; уровень ХС-ЛНП > 3,4 ммоль/л у 53 %, ГТГ (ТГ > 1,7 ммоль/л) у 18 %; и гипоальфахолестеринемии (ХС-ЛВП < 1,0 ммоль/л) у 16 % обследованных (Никитин Ю. П., 2003). Относительный риск развития ИМ в новосибирской когорте при значениях ОХС > 5,7 ммоль/л

был в 1,3 раза выше, чем при уровнях $< 5,2$ ммоль/л.

По данным Р.Г. Оганова, представленным в Global Programme on Evidence for Health Policy, WHO, World health Report, 2002, среди 7 ведущих ФР вклад ГХС в преждевременную смертность населения России составляет 23 %, а в потерянные годы здоровой жизни — 12 %. В рамках российского проекта КООРДИНАТА было показано, что при уровнях ОХС $> 5,0$ ммоль/л шанс общей смертности у больных АГ и ИБС выше в 1,5 раза, по сравнению с его уровнями, ниже 5,0 ммоль/л.

В третьем докладе Американской образовательной программы по контролю ХС (NCEP ATR III, 2001) акцентировано внимание врачей общей практики на необходимости жесткого контроля наиболее атерогенной фракции липопротеинов — ХС-ЛНП. Было показано, что снижение концентрации ХС-ЛНП на 1 % уменьшает риск развития ИБС на 1 %.

8.4. Основные результаты исследований случай—контроль

В фундаментальном эпидемиологическом проекте INTERHEART с дизайном случай—контроль в 52 странах Азии, Европы, Ближнего Востока, Африки, Америки и Австралии скринировано около 30 тысяч человек. Названы 9 факторов риска (ГЛП, курение, АГ, СД, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, количество потребления овощей, фруктов и алкоголя, ежедневная физическая активность), которые в 90 % случаев влияют на развитие острого ИМ после проведения стандартизации по полу, возрасту и географическому региону. Соотношение апо В / апо А-I было признано наиболее важным предиктором развития острого ИМ, увеличивая этот шанс в 3,25 раза.

Взаимосвязь риска коронарных событий и высокого уровня ХС-ЛВП ($> 1,5$ ммоль/л) и/или высокого апо А-I не ясна. Остается нерешенным вопрос: чем выше ХС-ЛВП, тем лучше? Для ответа на него был проведен ретроспективный (post-hoc) пятилетний анализ базы данных исследования IDEAL. Были получены новые данные и сделаны важные для практики выводы. По-видимому, для уровней ХС-ЛВП есть диапазон оптимальных значений. Высокие уровни апо А-I могут быть кардиопротективными при любых значениях ХС-ЛВП. Но высокие значения ХС-ЛВП ($> 1,8$ – $2,1$ ммоль/л) в 2,5 раза увеличивают риск коронарных событий, если значения апо А-I также не являются высокими (A. Olsson et al., 2007).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог анализу эпидемиологических исследований, рассматривающих связь липидных факторов с атеросклерозом и его осложнениями, можно считать доказанными положения:

1. Высокие уровни ХС-ЛНП, а также апо В, преобладание в спектре ЛНП мелких плотных частиц и низкие значения ХС-ЛВП (апо А-I) являются тремя принципиальными детерминантами высокого риска развития атеросклероза.

2. Степень риска увеличивается, если повышенному уровню ХС-ЛНП и низкому уровню ХС-ЛВП сопутствует ГТГ.

3. Наиболее важным диагностическим маркером развития ОИМ следует считать (по данным исследования INTERHEART) показатель соотношения апо В/апо А-I.

9. ПЕРВИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В разделе содержатся материалы, переведенные и адаптированные из британского руководства по диагностике и терапии пациентов с семейной гиперхолестеринемией Национального центра первичной профилактики и Королевского колледжа общей практики:

Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH): Full guideline-draft version, National Collaboration Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners: Feb 2008: (с разрешения S. Humphries).

Около 250 миллионов людей во всем мире подвержены высокому риску раннего развития атеросклероза из-за наследования дефектных генов, регулирующих метаболизм липидов и липопротеинов. СГХС — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется мутацией гена, который кодирует образование ЛНП-рецептора на мембране клетки. Если пациент получает дефектный ген от одного родителя, то у него развивается гетерозиготная форма СГХС (частота встречаемости в популяции 1: 500), если от двух родителей, то развивается очень редкая форма заболевания — гомозиготная форма СГХС (частота встречаемости в популяции 1:1000000).

9.1. Алгоритмы диагностики СГХС

Диагноз СГХС ставится на основании высокого уровня ХС-ЛНП, наличия ксантом, утолщения ахилловых сухожилий, ксантеллазм, и оценки по одному из диагностических алгоритмов. Диагноз гомозиготной формы СГХС весьма вероятен, если уровень ХС-ЛНП превышает 13 ммоль/л. Для постановки диагноза необходи-

мо иметь как минимум два результата анализов, свидетельствующих о повышении уровня ХС-ЛНП. Отсутствие у пациента ксантом и утолщения ахилловых сухожилий более 1,3 см не исключает диагноз СГХС. Для подтверждения доминантного характера наследования необходимо собрать семейный анамнез и убедиться в том, что у ближайших родственников больного значительно повышен уровень ХС-ЛНП. Пациентам с СГХС должен быть предложен тест ДНК-диагностики для подтверждения наследственного характера заболевания. К настоящему времени в мире существуют три научных группы, разработавших рекомендации для больных с СГХС (US MedPed Programm, the Simon Broom Register Group (UK), Датские диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network). В таблице 3 представлены критерии диагностики СГХС, применяемые в Великобритании.

Таблица 3

Алгоритм диагностики СГХС по критериям британского руководства (S. Broom)
Диагноз «определенная» СГХС ставится, если:

(а) уровень общего ХС $> 6,7$ ммоль/л или уровень ХС-ЛНП $> 4,0$ ммоль/л у ребенка младше 16 лет,

или уровень общего ХС $> 7,5$ ммоль/л, или уровень ХС-ЛНП $> 4,9$ ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);

плюс (b) наличие сухожильного ксантоматоза у родственников 1-й степени родства (родители, дети), или у родственников 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

или (с) позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛНП-рецептора или мутацию гена апобелка апо В-100.

Диагноз «возможная» СГХС ставится, если:

(а) уровень общего ХС $> 6,7$ ммоль/л или уровень ХС-ЛНП $> 4,0$ ммоль/л у ребенка младше 16 лет,

или общий ХС $> 7,5$ ммоль/л, или уровень ХС-ЛНП $> 4,9$ ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии)

одно из нижеперечисленного:

(d) отягощенный семейный анамнез (ИМ) до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства;

(е) уровень общего ХС $> 7,5$ ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства;

(f) повышение уровня общего ХС $> 6,7$ ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства.

9.2. ДНК диагностика СГХС

ДНК диагностика проводится с целью идентификации мутации генов, ответственных за развитие заболевания. К настоящему времени установлены мутации трех генов, которые вызывают СГХС (ген ЛНП рецептора, ген апо-протеина апо В-100 и ген фермента-конвертазы рецептора ЛНП - PCSK9). ДНК-тест имеет высокую чувствительность (90–99,5 %), но не всегда дает положительный ответ. Положительный тест ДНК диагностики не всегда подтверждает диагноз СГХС. По результатам датского исследования у 40 % пациентов с определенным диагнозом СГХС не удалось найти мутаций гена, вероятно, из-за большого числа их мутаций, определяющих развитие СГХС.

9.3. Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии

Для этой формы заболевания характерны следующие клинические и лабораторные признаки:

- раннее начало ИБС, иногда в возрасте 5–10 лет, но чаще во второй декаде жизни, без лечения пациенты погибают в возрасте 30–40 лет;

- выраженная ГХС с уровнем общего ХС, превышающим значения 15–20 ммоль/л;

- уровень ТГ, как правило, не превышает нормальных значений;

- клинические проявления: ИБС, атеросклероз корня аорты, атероматоз створок аортального клапана с развитием его стеноза, туберозный и сухожильный ксантоматоз с локализацией на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов, утолщение ахилловых сухожилий;

- наличие вышеперечисленных признаков в различной степени у родителей и ближайших родственников больного;

- терапия статинами, как правило, малоэффективна.

9.4. Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии

Для этой формы СГХС характерны следующие клинические и лабораторные признаки:

- дебют ИБС в возрасте 30–40 лет;

- уровни ОХС в пределах значений 7–12 ммоль/л;

- уровень ТГ обычно не превышает нормальных значений, но в отдельных случаях может быть повышен (например, у лиц с сопутствующим СД и/или с ожирением);

- уровень ХС-ЛВП нормальный или снижен;
- туберозные ксантомы, которые, так же как и при гомозиготной форме СГХС, локализуются на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых, локтевых, коленных суставов, в местах прикрепления коленных сухожилий к большеберцовой кости, утолщение ахилловых сухожилий, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы.

При наличии перечисленных признаков диагноз СГХС весьма вероятен. Для уточнения характера мутации генов ЛНП рецептора или апо В необходимо провести генетическую диагностику и также обследовать ближайших родственников больного, желательно с проведением у них генетического теста на СГХС.

У больных с СГХС необходимо выявить и скорректировать все дополнительные ФР развития атеросклероза, такие как СД, АГ, курение, в том числе и пассивное.

Терапию больных с СГХС желательно проводить в условиях специализированной липидной клиники (липидного кабинета), которые пока отсутствуют в нашей стране, и их функцию берет на себя кардиолог. Важнейшим компонентом терапии является соблюдение больным предписанной диеты с низким содержанием насыщенных жиров (идеально, если диетическая терапия назначается совместно со специалистом-диетологом). Из медикаментозных средств назначают статины в средних и высоких дозах, часто в комбинации с экстракорпоральными процедурами (плазмаферез, иммуносорбция ХС-ЛНП, см. раздел «Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий»).

Ниже приведены общие принципы наблюдения и лечения больных, страдающих СГХС.

9.5. Общие принципы ведения и лечения больных с СГХС

9.5.1. Дети и взрослые

Дети и взрослые, у которых предполагается диагноз «определенная СГХС», должны быть направлены к специалисту липидологу-кардиологу для уточнения диагноза (по мере возможности, желательно проведение генетической диагностики). Целесообразно обследовать у специалиста всех ближайших родственников пациента. ДНК-диагностика является наиболее точным и чувствительным методом для постановки диагноза СГХС. С ее помощью можно выявить дефект гена уже в пренатальном периоде на единичных клетках зародыша. Существенным преимуществом ДНК-диагностики является возможность выявления СГХС у детей, у которых еще нет гиперхолестеринемии и тем более ИБС.

ДНК-диагностика позволяет начать превентивную терапию раннего развития атеросклероза и его осложнений. В постановке диагноза следует помнить, что у детей с СГХС в возрасте 11 лет, средний уровень ОХС достигает 7,7 ммоль/л, а ХС-ЛНП — 6,0 ммоль/л, в то время как у здоровых детей такого же возраста — 4,7 ммоль/л и 2,8 ммоль/л соответственно.

9.5.2. Женщины

Женщины в детородном возрасте, которым поставлен диагноз СГХС, должны быть предупреждены о неблагоприятных последствиях терапии статинами на плод, и они должны тщательно соблюдать адекватные методы контрацепции. В случае беременности терапия статинами немедленно прекращается, и женщина должна быть направлена к специалисту-липидологу для решения вопроса об альтернативной статинам терапии (плазмаферез, иммуносорбция ЛНП, секвестранты желчных кислот). Лечение статинами должно быть прервано по крайней мере за 3 месяца до планируемой беременности. Статус СГХС не является противопоказанием для планируемой беременности, однако врачу необходимо обсудить с пациенткой риск наследования дефектного гена у будущего ребенка. Во время беременности лечение статинами и другими гиполипидемическими препаратами (фибраты, эзетимиб, никотиновая кислота) противопоказано из-за возможного риска нарушения внутриутробного развития плода. Кормление грудью не противопоказано больным с СГХС. Единственные препараты, которые разрешено принимать женщинам с СГХС во время кормления грудью, — секвестранты желчных кислот (в РФ не зарегистрированы).

9.5.3. Периодичность наблюдения

Больные с СГХС в период подбора терапии должны наблюдаться у врача: в течение первого полугодия 1 раз в 2 месяца, в последующем с интервалом 1 раз в 3–6 месяцев, в зависимости от того, насколько адекватно удается контролировать уровни липидов и липопротеинов. По мере того как состояние больного и его липидный профиль стабилизируются, больного можно приглашать в поликлинику один раз в полгода. Важным аспектом такого наблюдения является оценка профиля безопасности проводимой терапии, которая учитывает уровни печеночных ферментов — АСТ, А/АТ и мышечных ферментов (КФК). Больному также рекомендуется немедленно сообщать врачу обо всех необычных изменениях в своем состоянии, в частности, о немотивированной мышечной слабости, болях

в мышцах, потемнении цвета мочи. Соблюдение этих правил поможет избежать серьезных побочных эффектов (миопатии, рабдомиолиза), которые возможны при приеме высоких доз статинов (см. главу 12.1.).

9.5.4. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СГХС

Больные с СГХС относятся к категории очень высокого риска развития ССЗ и смертельного исхода от них. У таких больных нельзя применять традиционные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска (NCEP ATP III, PRO-CAM и SCORE).

9.5.5. Лечение больных с СГХС

9.5.5.1. Диета

Общие принципы диеты с низким содержанием жиров: суточное потребление жира не должно превышать 30 % от общего калоража пищи, насыщенных жиров 10 % и холестерина пищи 300 мг/день. Насыщенные жиры следует заменять мононенасыщенными и полиненасыщенными (омега-3, омега-6) жирами и маслами. Больные с подтвержденным диагнозом СГХС должны есть не менее 5 порций фруктов или овощей в сутки («Правило пяти порций»). Одна порция – 1 яблоко, апельсин, груша или банан;

1 большой ломтик дыни или ананаса, 2 киви или 2 сливы, 2–3 столовых ложки свежеприготовленного салата или консервированных фруктов; 1 столовая ложка сухофруктов;

2 столовые ложки блюда, приготовленного из свежемороженых овощей или фруктов. Больные с СГХС должны включать в свой рацион не менее двух порций рыбы в неделю, одна порция из двух должна быть приготовлена из жирной рыбы. Вместе с тем, согласно британским национальным рекомендациям по СГХС, этим пациентам не рекомендован прием пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК, за исключением тех больных, которые перенесли инфаркт миокарда.

9.5.5.2. Физическая активность

Больным с СГХС рекомендуется ежедневно уделять 30 минут физическим упражнениям средней интенсивности.

9.5.5.3. Курение

Больным с СГХС курение категорически запрещено. Им также следует избегать и пассивного курения, поскольку табачный дым даже при пассивном вдыхании существенно ухудшает вазодилатирующую функцию эндотелия. В ряде случаев для отвыкания от курения рекомендует-

ся назначать медикаментозную терапию, например, бупропион.

9.5.5.4. Медикаментозная терапия больных с СГХС

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых пациентов включает в себя назначение высоких доз ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (40–80 мг/сут) как в монотерапии, так и в комбинации с эзетимибом, ионообменными смолами, никотиновой кислотой или производными фибровой кислоты (фибратами).

Стартовые и максимальные дозы статинов у больного с определенным диагнозом семейной гетерозиготной формы СГХС:

- 1) Ловастатин 60–80 мг
- 2) Симвастатин 40–80 мг
- 3) Флувастатин 80–160 мг
- 4) Аторвастатин 20–80 мг
- 5) Розувастатин 20–40 мг.

Титрование доз проводится через 4–6 недель терапии с учетом ее переносимости и безопасности. Основная цель терапии – снижение уровня ХС-ЛНП не менее чем на 50 % от исходных значений и поддержание этого уровня в течение длительного времени.

Критерии безопасности при терапии статинами у больных с СГХС (не менее чем в двух определениях).

- 1) АСТ, АЛТ < 3 ВПН
- 2) КФК < 5 ВПН

Больные с СГХС, относящиеся к категории очень высокого риска (перенесшие ИМ, операции на сосудах сердца) и имеющие субнормальные показатели АСТ и АЛТ (2–3 ВПН), могут продолжать лечение статинами под наблюдением специалиста-липидолога.

Комбинированная терапия (см. главу «Комбинированная терапия»)

9.5.5.5. Радикальные методы лечения тяжелых форм СГХС (см. главу «Экстракорпоральные методы лечения дислипидемий»)

9.5.5.6. Медикаментозное лечение больных с СГХС в педиатрической практике

В настоящее время не существует четкого представления о целевых уровнях липидов и липопротеинов у детей и взрослых с СГХС. В международных рекомендациях по ведению детей с СГХС советуют назначать статины (при наличии показаний) у мальчиков старше 10 лет с появлением вторичных половых признаков, у девочек в постпубертатном периоде. Важнейшими факторами для начала терапии в детском возрасте являются: диагноз гомозиготной фор-

мы СГХС, клинические и инструментальные проявления атеросклероза (стеноз устья аорты с вовлечением в атеросклеротический процесс створок аортального клапана, появление бляшек в сонных и периферических артериях).

10. ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Дислиппротеинемия может быть вторичной, то есть возникать на фоне некоторых заболеваний, гормональных нарушений или при приеме ряда препаратов (таблица 4). Вторичная ДЛП при отсутствии адекватного лечения в конечном итоге ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза. Вторичные ДЛП часто связаны не только с изменением абсолютных уровней липидов и ЛП, но также и с изменениями их качественного состава. При успешном лечении заболеваний, лежащих в основе вторичных ДЛП, показатели липидного спектра крови обычно нормализуются без применения гипо-

липидемических средств. Однако, если вторичная ДЛП сохраняется, несмотря на проводимую этиологическую терапию, то лечить нарушения липидного обмена необходимо как и первичные ДЛП.

10.1. Метаболические расстройства

Дислиппротеинемии часто встречаются при СД, ожирении, МС и классифицируются как вторичные нарушения липидного обмена, которые увеличивают риск развития атеросклероза и его осложнений.

10.1.1. Сахарный диабет 2 типа

При СД нарушается не только метаболизм углеводов, но и транспорт липидов. Для больных с СД 2 типа более характерно повышение ТГ, которое обусловлено поступлением в кровь избыточного количества СЖК из жировой ткани. В ответ на это в печени усиливается образование ЛОНП. Повышенная секреция в кровотоке ЛП, богатых ТГ (ЛОНП), при подавленном липолизе ведет к развитию выраженной ГТГ. При СД 2 типа также повышается концентрация атерогенного ХС-ЛНП. Частицы ЛНП становятся мелкими и плотными с повышенным содержанием ХС и более высокой склонностью к перекисному окислению. Гликозилированные ЛНП плохо распознаются апо В, Е-рецепторами печени и медленнее выводятся из кровотока. Они активно захватываются моноцитами/макрофагами и накапливаются в сосудистой стенке, стимулируя процесс атеросклероза. ДЛП при СД 2 типа нередко сопровождается низкой концентрацией антиатерогенного ХС-ЛВП. Такие изменения в метаболизме липидов и ЛП особенно выражены после приема пищи, когда заметно возрастает образование ремнантов ХМ и ЛОНП на фоне снижения уровня ХС-ЛВП, т.е. развивается атерогенная постпрандиальная ГЛП.

Установлено, что повышение уровня ХС-ЛНП на 1 ммоль/л у больных СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС на 55–57 %.

У пациентов СД 2 типа даже при отсутствии ИБС уровень ХС-ЛНП должен контролироваться гиполипидемическими препаратами. У пациентов с СД 2 типа без ИБС и других проявлений атеросклероза терапию статинами рекомендовано начинать при уровне общего ХС более 3,5 ммоль/л. При сочетании диабета с ССЗ терапию статинами начинают при любом уровне ХС-ЛНП (даже при нормальном) и снижают до концентрации менее 2,0 ммоль/л. При выраженной ГТГ (более 4,5 ммоль/л), сочетающейся с низкой концентрацией ХС-ЛВП, назначают фибраты с целью снизить уровень

Таблица 4

Причины вторичных ДЛП

Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия – высокие уровни ТГ	Гипоальфахолестеринемия – низкий уровень ХС-ЛВП
Диетические погрешности:	Диетические погрешности:	Диетические погрешности и вредные привычки:
Чрезмерное употребление насыщенных жиров	Чрезмерное употребление пищи с легкоусвояемыми углеводами, злоупотребление алкоголем	Диета, обогащенная полиненасыщенными жирами Курение
Заболевания:	Заболевания:	Заболевания:
Гипотиреоз	Сахарный диабет	Сахарный диабет
Нефротический синдром	Гипотиреоз	Цирроз печени
Билиарный цирроз	ХПН	Холестаз
Холестаз	Панкреатит	Болезнь Крона
Синдром Кушинга	Булимия	Лимфоматоз
Анорексия нервенная	Синдром Кушинга	Кахексия
Моноклональная гаммапатия	Болезнь Гоше Липодистрофия Подагра Полицистемия Ожирение	Ожирение
Лекарства:	Лекарства:	Лекарства:
Оральные контрацептивы	Эстрогены	Прогестерон
Кортикостероиды	Глюкокортикоиды	Анаболические стероиды
Прогестероны	Бета-блокаторы	Тестостерон
Андрогены	Тиазидные диуретики	Бета-блокаторы
Иммуносупрессоры (циклоsporин)	Беременность	

ТГ до целевого значения 1,7 ммоль/л. Нередко липидные нарушения при СД 2 типа возможно скорректировать только при применении комбинированной терапии (см. главу «Комбинированная терапия»).

10.1.2. Ожирение

У пациентов, имеющих ожирение (индекс массы тела 30 кг/м² и более), часто развивается атерогенная ДЛП. На фоне увеличения веса в крови увеличивается концентрация ТГ и снижается уровень ХС-ЛВП. При ожирении часто встречается ГЛП IV типа (редко V типа). Параллельно с ростом массы тела из адипоцитов увеличивается высвобождение в порталный кровоток СЖК, что сопровождается повышением синтеза ЛОНП в печени. Этот процесс поддерживается низкой активностью периферической ЛПЛ, не способной полноценно расщеплять ЛП частицы, богатые ТГ. Содержание общего ХС часто находится в пределах нормы. Повышение массы тела на каждые 10 % сопровождается повышением уровня общего ХС в плазме крови на 0,3 ммоль/л. Особенно заметные проатерогенные нарушения в системе липидного транспорта в виде ГТГ и повышения концентрации апо В встречаются при абдоминальном типе ожирения. Этот тип ожирения определяется методом измерения окружности талии. Если у мужчин она превышает 102 см, а у женщин 88 см, то мы имеем дело с абдоминальным ожирением. По сравнению с подкожным жиром, абдоминальный жир метаболически более активен и представлен гипертрофированными инсулинорезистентными адипоцитами.

В основе связи абдоминального ожирения с атерогенезом лежит не только атерогенная ДЛП, но и часто сопутствующие ожирению артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и другие обменные нарушения, которые нередко обозначают как метаболический синдром.

10.1.3. Частичная липодистрофия

Это редкое, чаще наследуемое заболевание, которое обычно встречается у женщин и характеризуется постепенной потерей слоя подкожного жира верхней части тела. Происходит перераспределение жировых отложений и наблюдается сильное ожирение нижних конечностей. При липодистрофии развивается ГЛП IV типа (умеренная ГТГ из-за повышенного содержания в крови ЛОНП в сочетании с нормальным или сниженным ХС-ЛВП) или V типа (выраженная ГТГ из-за повышенного содержания в крови ЛОНП и хиломикрон в сочетании с низкой концентрацией ХС-ЛВП). К другим признакам

заболевания относят: непереносимость глюкозы (предвестник СД), дисфункцию печени и гломерулонефрит. Механизм возникновения описанного расстройства пока остается неизвестным.

10.2. Заболевания почек

10.2.2. Нефротический синдром

Нефротический синдром нередко сопровождается ДЛП. Чаще встречается ГЛП IIa или IIb типа. Одной из главных причин развития выраженной ГХС является гипоальбуминемия. Выявлена обратная корреляция между содержанием в крови ХС и альбумина. Иногда при нефротическом синдроме обнаруживаются ГЛП IV и V типа. ГТГ обычно появляется при развитии хронической почечной недостаточности вследствие дефицита фермента ЛПЛ. У пациентов с нефротическим синдромом уровень антиатерогенного ХС-ЛВП обычно в пределах нормы или снижен. Терапия в первую очередь должна быть направлена на основное заболевание, обычно по мере регрессии нефротического синдрома ГЛП исчезает. В то же время при длительном повышении в крови уровня атерогенных липидов и ЛП возникает опасность развития атеросклероза, что требует назначения гиполипидемических средств в зависимости от типа ДЛП.

10.2.3. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, трансплантация почек

У пациентов с ХПН ГЛП наблюдается часто. Она обнаруживается даже у пациентов, подвергающихся гемодиализу. При ХПН чаще встречается ГТГ, чем ГХС. ГТГ развивается в результате нарушения липолиза триглицеридов ЛПЛ, вследствие подавления ее активности неизвестными факторами, присутствующими в уремической плазме. У пациентов, находящихся на гемодиализе, при применении гиполипидемических препаратов удается восстановить активность периферической ЛПЛ до нормального уровня. Вторичная ГЛП нередко сохраняется у пациентов после успешной пересадки почки. Чаще встречается повышение уровня ХС-ЛНП и ХС-ЛОНП, т.е. IIb тип ГЛП. Важную роль в происхождении посттрансплантационной атерогенной ГЛП играют назначаемые иммуносупрессоры и стероиды. При всех заболеваниях почек повышается уровень атерогенного ЛП(a), что создает дополнительные трудности в коррекции ДЛП у этих больных.

10.3. Заболевания печени и желчного пузыря

Вторичная ГЛП при холестазах характеризуется повышенным содержанием в крови общего

ХС и ХС-ЛНП. Также встречаются умеренная ГТГ и увеличение в крови фосфотидилхолина (лецитина). Отличительной особенностью изменений в спектре ЛП крови у больных с обструктивным заболеванием печени является наличие патологических ЛП-Х. Причиной их формирования является дефицит (чаще наследственный) фермента ЛХАТ или избыток субстрата, возникающий из-за обратного всасывания больших количеств лецитина желчи в кровь. Среди клинических признаков холестаза отмечено образование ксантом. Помимо диетических ограничений, в частности жиров, лечения основной причины, вызвавшей холестаз, терапия дополняется регулярным проведением плазмафереза, поскольку гиполипидемические препараты при этом состоянии малоэффективны.

10.3.1. Жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени протекает в двух формах — стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита. Особая роль в патогенезе жировой болезни печени принадлежит ожирению, СД 2 типа и нарушениям липидного обмена. Атерогенная ГЛП выявляется у 50–80 % больных с жировой болезнью печени. Причина накопления жира в печени — избыточное поступление в нее СЖК из тонкого кишечника или жировой ткани либо их активный синтез непосредственно в гепатоцитах. Следствием этого процесса является чрезмерное образование гепатоцитами ЛОНП. У пациентов с жировой болезнью печени в крови определяются выраженная ГТГ, повышение уровня ХС-ЛОНП и снижение концентрации ХС-ЛВП, но редко развивается ГХС.

10.4. Гормональные воздействия

10.4.1. Синдром поликистозных яичников

У 50 % женщин с синдромом поликистозных яичников существенно повышается уровень ТГ и снижается концентрация ХС-ЛВП, возможно, некоторое повышение уровня ХС-ЛНП. Причина ДЛП при синдроме поликистозных яичников неизвестна, вероятно, она обусловлена особенностями гормональных нарушений, сопутствующих этому синдрому.

10.4.2. Гипотиреоз

Известно, что подавление функции щитовидной железы у животных повышает их восприимчивость к экспериментальному атеросклерозу. ГЛП при гипотиреозе клинически чаще проявляется IIа или IIб, редко — III или IV типами. У больных с гипотиреозом возможно снижение уровня ХС-ЛВП. Свыше 20 % женщин старше

40 лет с ГХС страдают гипотиреозом. ГЛП при гипотиреозе носит обратимый характер и исчезает вместе с симптомами заболевания после проведения специфической терапии. В случаях выраженной ГХС рекомендуется проводить терапию статинами.

10.5. Алиментарная дислипидемия, алкоголь, курение

Алиментарная ДЛП

Алиментарная ДЛП развивается при избыточном потреблении продуктов, богатых ХС, насыщенными (животными) жирами, легкоусвояемыми углеводами. Количество ХС, поступающего в организм с пищей, влияет на его уровень в крови. Включение в диету продуктов с высоким содержанием ХС вызывает развитие атерогенной ГХС. Употребление в пищу водных животных, имеющих панцирь (крабы, кальмары, креветки), вызывает незначительное повышение уровня ХС в крови у здоровых людей. Длительное употребление слишком калорийной (жирной) пищи является наиболее распространенной причиной развития ДЛП, характеризующейся возрастанием в крови ТГ и снижением концентрации ХС-ЛВП. Избыточное потребление пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, может стать причиной развития ГТГ. Сложные углеводы, по сравнению с глюкозой, в гораздо меньшей степени влияют на повышение уровня ТГ. На фоне углеводной диеты возможно снижение уровня ХС-ЛВП и апобелка А-I.

Алкоголь

Избыточное употребление алкоголя может вызывать ожирение, АГ, жировую дистрофию печени и оказывать негативное влияние на обмен липидов и ЛП. Для ДЛП, вызванной злоупотреблением алкоголя, характерна ГТГ (как правило, IV типа), но у 40 % развивается ГЛП V типа. Уровень ТГ может повышаться даже при употреблении умеренных доз алкоголя. Гипертриглицеридемический эффект алкоголя наиболее отчетливо проявляется у лиц, уже страдающих IV типом первичной ГЛП, и усиливается при сопутствующем потреблении насыщенных жиров. Этанол, окисляясь в печени, способствует усилению синтеза СЖК, участвующих в образовании ТГ. После прекращения приема алкоголя концентрация ТГ быстро снижается. У лиц, потребляющих алкоголь в низких и умеренных дозах, повышается концентрация ХС-ЛВП. Высказывается предположение о целесообразности «умеренного» потребления алкоголя в качестве профилактического средства против атеросклероза. Однако понятие «умеренного» употребления алкоголя часто понимается по-разному.

В России из-за высокой распространенности злоупотребления спирными напитками рекомендовать прием даже умеренных доз алкоголя для профилактики атеросклероза нужно очень осторожно, с учетом характерологических особенностей личности больного, его социального статуса и целого ряда других моментов.

Курение

Большая часть курильщиков имеет гиперхолестеринемию. У некоторых отмечено повышение уровня ТГ. При курении усиливаются процессы перекисного окисления ЛНП. Перекисно-модифицированные ЛНП приобретают более высокий атерогенный потенциал, оказывая цитотоксическое действие на артериальную стенку и способствуя развитию атеросклероза. У курильщиков существенно снижается уровень ХС-ЛВП. Отказ от курения увеличивает концентрацию ХС-ЛВП на 0,2 ммоль/л в течение следующих 30 дней.

10.6. Сердечно-сосудистые препараты и липиды

Ряд лекарственных средств способен вызывать появление или обострение уже имеющихся гиперлипидемических расстройств.

Тиазидные диуретики (хлорталидон или гидрохлортиазид, гипотиазид) при длительном применении могут умеренно повысить уровни ТГ, ХС-ЛОНП и ХС-ЛНП. Они не влияют на уро-

вень ХС-ЛВП. Однако у больных СД атерогенный эффект тиазидных диуретиков может быть более выраженным и включать в себя снижение уровня ХС-ЛВП. Спиронолактон и индапамид не влияют на метаболизм липидов и углеводов, даже у больных СД.

Длительный прием **бета-адреноблокаторов (БАБ)** без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) может повысить уровень ТГ на 15–30 % за счет усиленного образования ЛОНП и снизить концентрацию ХС-ЛВП на 6–8 %. БАБ более заметно влияют на уровень ТГ у пациентов с уже имеющейся ГТГ. Достоверных данных о действии БАБ без ВСА на уровни общего ХС и ХС-ЛНП не имеется. **БАБ с ВСА** не оказывают существенного влияния на уровни ТГ и ХС-ЛВП. Длительная терапия неселективными «классическими» БАБ (пропранолол), как и некоторыми селективными БАБ (атенолол), может повысить уровни атерогенных фракций липидов крови и снизить уровень ХС-ЛВП.

Антагонисты кальция не оказывают влияния на липидный профиль плазмы крови.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) нейтральны в отношении липидов плазмы, или в незначительной степени могут снижать уровни ОХС и ТГ у больных СД.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов II типа (БРА) метаболически нейтральны по влиянию на липидный спектр крови.

Окончание будет опубликовано в № 1, 2011 г.