

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

Г.Г. АРАБИДЗЕ, К.И. ТЕБЛОЕВ, А.И. ИПАТОВ,  
Э.В. КЛУСОВА, О.В. ПОЛЯКОВА

# АТЕРОСКЛЕРОЗ

*Учебное пособие  
для врачей-интернов,  
ординаторов кафедр терапии*

МОСКВА, 2005

**Рецензенты:**

Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ГНИЦ Профилактической медицины Росздрава, д.м.н, профессор Д.М. Аронов; заведующий кафедрой скорой медицинской помощи факультета последипломного образования ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава», профессор, д.м.н. С.Н. Терещенко.

**Авторы:**

к.м.н., доцент Г.Г. Арабидзе, д.м.н., профессор К.И. Теблов, к.м.н., доцент А.И. Ипатов, к.м.н., доцент Э.В. Клусова, к.м.н., ассистент О.В. Полякова. Атеросклероз. М.2005. С.84

В данном учебном пособии рассмотрена проблема атеросклероза и представлена этиология, патогенез данной патологии, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, методы диагностики, новые подходы к терапии липидных факторов риска на современном этапе. Учебное пособие утверждено Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов РФ.

Кафедра госпитальной терапии №2 (зав. кафедрой – д.м.н., профессор К.И. Теблов). ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».

ББК

авторы - к.м.н., доцент Г.Г. Арабидзе,  
д.м.н., профессор К.И. Теблов,  
к.м.н., доцент А.И. Ипатов,  
к.м.н., доцент Э.В. Клусова,  
к.м.н., ассистент О.В. Полякова  
М.2005.  
© МГМСУ, 2005  
© Кафедра госпитальной терапии №2, 2005.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Патогенез и этиология атеросклероза .....	5
Теория атерогенеза .....	7
Патологическая морфология .....	9
Диагностика атеросклероза .....	12
Липопротеиды и транспорт липидов .....	17
Лабораторная диагностика дислипидемий .....	24
Классификация дислипидемий .....	28
Лечение дислипидемий .....	41
Задача для контроля усвоения материала .....	56
Вопросы для контроля усвоения материала .....	56
Список литературы .....	59

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС	– Ишемическая болезнь сердца
ХИБС	– Хроническая ишемическая болезнь сердца
ОКС	– Острый коронарный синдром
НС	– Нестабильная стенокардия
ОИМ	– Острый инфаркт миокарда
ОХС	– Общий холестерин
ТГ	– Триглицериды
ХС-ЛПНП	– Холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС-ЛПВП	– Холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛПНП	– Липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	– Липопротеиды высокой плотности
ЛППП	– Липопротеиды промежуточной плотности
ЛПОНП	– Липопротеиды очень низкой плотности
ЛПЛ	– Липопротеидовая липаза
ЛХАТ	– Лецитинхолестеринацетилтрансфераза
АпоА1	– Аполипопротеин А1
АпоВ-48	– Аполипопротеин В-48
АпоВ-100 (апоВ)	– Аполипопротеин В-100
АпоС	– Аполипопротеин С
АпоЕ	– Аполипопротеин Е
Лп(а)	– Липопротеид(а)
Апо(а)	– Аполипопротеин(а)
АГ	– Артериальная гипертония
ЭЛТ	– Электронно-лучевая томография
КТ	– Компьютерная томография
КАГ	– Коронарная ангиография
УЗДГ	– Ультразвуковая доплерография
НМЭ-СоА	– 3-гидрокси-метилглутарил-коэнзим А редуктаза

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт) являются основными причинами инвалидизации и смертности в большинстве европейских стран, включая Россию. В основе большинства случаев ССЗ лежит атеросклероз, при котором холестерин и другие липиды, а также клеточные элементы и фибрин накапливаются в стенках артерий, формируя бляшки и тем самым ограничивая кровоток. Такие проявления атеросклероза, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), нарушение мозгового кровообращения (НМК), наиболее распространены. ИБС является одной из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых странах. По данным American Heart Association опубликованных в 2004 году 38,5% всех случаев смерти в 2001 году в США составляли сердечно-сосудистые заболевания. Частота ИБС широко варьирует в разных популяциях. Ежегодная смертность в соответствующих возрастных группах в Шотландии и Финляндии составляет, например, 435 на 100 000 человек, в то время как в Японии этот показатель составляет 64 на 100 000 человек населения. В России по приближенным оценкам около 1 млн. человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Проведенные патоморфологические исследования показали, что именно в России атеросклероз развивается в молодом возрасте и протекает более тяжело, вызывая инфаркт миокарда у лиц 50–55 лет («Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», 2004).

## ПАТОГЕНЕЗ И ЭТИОЛОГИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Известно, что решающее значение для нормальной функции артериальной стенки имеет однослойность и состояние выстилающих ее просвет эндотелиальных клеток. Обновление эндотелиальных клеток происходит довольно медленно, но может быть ускорено в тех или иных участках артериального русла под воздействием изменяющегося тока крови вдоль сосудистой стенки. В интактном состоянии клетки эндотелия контролируют избирательное прохождение через свою цитоплазму циркулирующих в крови веществ. Это обеспечивается за счет активного транспорта – эндоцитоза и экзоцитоза. Эндотелиальные клетки вырабатывают компоненты соединительной ткани, которые используются для формирования собственного окружения. Кроме того, неповрежденный эндотелий препятствует образованию сгустков крови. Частично это достигается за счет выделения ряда простагландинов (простаглицина или ПГИ2), подавляющих функцию тромбоцитов, способствуя тем самым нормальному кровотоку. В случае повреждения эндотелиального слоя тромбоциты адгезируют на его поверхности, продуцируя простагландины другого клана, тромбоксаны, и формируют кровяной сгусток. При этом эндотелиальные клетки участвуют и в процес-

се образования сгустка, вырабатывая необходимые для этого вещества, включая фактор VIII.

Обмен веществ, происходящий в артериях, отражает весь спектр биохимических реакций, протекающих в гладких мышечных клетках. Эти клетки артерий обладают способностью в большом количестве вырабатывать коллаген, эластические волокна, растворимый и нерастворимый эластин и глюкозаминогликаны, главным образом дерматансульфат. Здесь происходит множество анаболических и катаболических процессов. Также, эти клетки способны метаболизировать глюкозу посредством как аэробного, так и анаэробного гликолиза. В них содержатся разнообразные катаболические ферменты, включая фибринолизины, оксидазы со смешанными функциями и лизосомальные гидролазы (Edvin L.Bierman, 1985; Ross R., 1986).

Из-за наличия большого количества липидов в атеросклеротических бляшках особое внимание стали уделять изучению липидного обмена в артериях. Клетки артериальной стенки способны синтезировать жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды и триглицериды, необходимые для удовлетворения своих структурных потребностей (восстановление мембран), используя для этого эндогенные субстраты. Однако гладкие мышечные клетки утилизируют преимущественно липиды, транспортируемые в артериальную стенку с липопротеидами плазмы. Циркулирующие липопротеиды проникают в эндотелиальные клетки в пиноцитозных пузырьках. На своей поверхности гладкие мышечные клетки имеют специфические рецепторы, обладающие высоким сродством к некоторым апопротеинам, находящимся на поверхности липопротеидов, богатых липидами. Это облегчает проникновение липопротеидов в клетку посредством адсорбтивного эндоцитоза. Как было показано в экспериментах на культуре фибробластов кожи, в гладких мышечных клетках эти пузырьки сливаются с лизосомами, в результате чего липопротеидный компонент переваривается. Свободный холестерин, попавший в гладкомышечную клетку таким образом, подавляет синтез эндогенного холестерина и стимулирует свою собственную эстерификацию, частично ограничивая дальнейшее проникновение в клетку холестерина, изменяя число липопротеидных рецепторов. Однако холестерин липопротеидов может проникнуть в гладкие мышечные клетки артерий, минуя рецепторный механизм, что чревато накоплением эфиров холестерина.

Таким образом, в клетках артериальной стенки происходит множество сложных и взаимосвязанных метаболических процессов. И хотя некоторые из них могут играть определенную роль в развитии атеросклероза, ни одна из биохимических реакций не может считаться единственно ответственной за появление этого заболевания. Наряду с указанными процессами следует учитывать возможное участие таких физиологических факторов, как

процессы переноса через эндотелиальный слой, поступление кислорода и различных субстратов как из просвета сосуда, так и со стороны наружной оболочки, а также обратный ток продуктов катаболизма. Способность артериальной стенки поддерживать целостность своего эндотелия, препятствовать агрегации тромбоцитов и адгезии на ее поверхности мононуклеарных клеток крови — эти факторы играют решающую роль в течении атеросклеротического процесса (Edvin L.Bierman, 1985; Kannel W.B., 1984).

## ТЕОРИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

Последние модели атеросклероза основаны на теории «ответа на повреждение», согласно этой гипотезе атеросклероз начинается с повреждения эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность сосудистой стенки. Небольшие или значительные повреждения эндотелия приводят к утрате способности клеток функционировать нормально или соединяться друг с другом и с подлежащей соединительной тканью. Крайним вариантом является десквамация клеток. Примерами различных типов повреждений эндотелия могут быть химическая травма в случае хронической гиперхолестеринемии или гомоцистинемии, механический стресс вследствие гипертензии и иммунные нарушения, как в случае трансплантации сердца или почки. Исчезновение функционально полноценных эндотелиальных клеток в местах повышенного риска приводит к тому, что субэндотелиальные ткани начинают испытывать на себе воздействие различных веществ, находящихся в плазме в больших концентрациях. В дальнейшем в этих участках накапливаются тромбоциты, происходит их агрегация, образуются микротромбы, высвобождаются компоненты тромбоцитарных гранул, включая сильный митогенный фактор. Этот фактор тромбоцитов вместе с другими элементами плазмы, включая липопротеиды и гормоны, такие как инсулин, могут стимулировать как миграцию гладких мышечных клеток из средней оболочки во внутреннюю, так и их пролиферацию в местах повреждения. Эти пролиферирующие гладкие мышечные клетки могут выступать в качестве основы для формирования соединительнотканного матрикса и накопления липидов. Данный процесс усиливается в случае гиперлипидемии. Макрофаги, образующиеся из моноцитов, циркулирующих в крови, также могут накапливать липиды.

Наиболее ранним клеточным дефектом при атерогенезе является, видимо, адгезия моноцитов и их миграция внутрь артериальной стенки, после чего они становятся местными макрофагами. Таким образом, повторная или хроническая травма может привести к медленно прогрессирующему повреждению, заключающемуся в постепенном увеличении количества гладких мышечных клеток, макрофагов, соединительной ткани и липидов. Области, где стрессовое воздействие на эндотелиальные клетки особенно велико, например, в месте отхождения ветвей или бифуркации сосудов, на-

ходятся в условиях повышенного риска атерогенеза. По мере прогрессирования повреждения и утолщения внутренней оболочки ток крови в указанных местах будет все в большей степени нарушаться, что в свою очередь будет сопровождаться возрастанием риска дальнейшего повреждения. Таким образом, замыкается порочный круг, оканчивающийся развитием осложненного поражения. Однако после однократного или повторного травматического эпизода, приводящего к пролиферативному ответу тканей, может наступить обратное развитие морфологических изменений, чего не наблюдается при длительном или многократном воздействии. Эта гипотеза реакции на травму согласуется с известными данными об утолщении внутренней оболочки артерии, происходящем при нормальном старении. Она может объяснить, как разнообразные этиологические факторы, принимающие участие в атерогенезе, могут ускорять формирование бляшек или как ингибиторы агрегации тромбоцитов могут повлиять на процесс их формирования.

Различают **неатероматозные формы** атеросклероза к которым относятся **локальная кальцификация** и **артериолосклероз**, и собственно атеросклероз. С данными проявлениями общего атеросклеротического процесса могут сочетаться различные другие патогенетические формы поражения сосудистой стенки (таб. 1).

**Таблица 1. Заболевания, сочетающиеся с ранним артериосклерозом (Edvin L. Bierman, 1985)**

• Атеросклероз
• Сахарный диабет
• Гипертензия
• Наследственная гиперхолестеринемия
• Наследственная комбинированная липидемия
• Наследственная дисбеталипопротеинемия
• Гипотиреоз
• Синдром Вернера
• Болезнь накопления эфиров холестерина (болезнь Вольмана)
• Системная красная волчанка
• Неатероматозный артериосклероз
• Сахарный диабет
• Хроническая почечная недостаточность
• Хроническая интоксикация витамином Д
• Эластическая псевдоксантома
• Идиопатическая артериальная кальцификация у детей
• Кальцификация клапана аорты у взрослых
• Синдром Вернера
• Гомоцистинурия

**Очаговая кальцификация среднего слоя интимы сосудов**, поражающая артерии мышечного типа среднего диаметра, получила название артериосклероза Менкеберга. В данном случае, происходит дегенерация гладких мышечных клеток с последующим замещением их кальциевыми отложениями. Сосуды становятся твердыми, извитыми. При пальпации артерий, доступных для этого метода исследования (например, лучевой), у врача может возникнуть ощущение, что его пальцы касаются ригидного жута. Рентгенологически подобные сосуды характеризуются наличием регулярно повторяющихся концентрических кальцификатов преимущественно в сосудистом русле таза и бедер. Изолированные изменения только срединного слоя не приводят к сужению просвета сосуда и незначительно влияют на кровообращение, вследствие чего имеют небольшое клиническое значение. Однако медиальный склероз сосудов нижних конечностей часто сочетается с атеросклерозом, приводя к окклюзии артерий. Подобные изменения преобладают у людей пожилого возраста и у лиц, длительное время получавших кортикостероиды. У больных сахарным диабетом очаговая кальцификация протекает быстро и принимает тяжелую форму. Наиболее часто она встречается в тех случаях, когда сахарный диабет осложняется невропатией. При этом считается, что в качестве этиологического фактора выступает симпатическая денервация гладких мышц средней оболочки.

У людей пожилого возраста встречается очаговое кальцифицирующее поражение клапана аорты. С возрастом происходит постепенное накопление кальция на аортальной поверхности клапана, в результате чего появляются различные клинические симптомы, спектр которых варьирует от безобидного систолического шума до тяжелого кальцифицированного стеноза устья аорты.

**Артериолосклероз.** В основе этого заболевания лежат образование гиалина и дегенеративные изменения как внутренней, так и средней оболочек мелких артерий и артериол, в частности селезенки, поджелудочной железы, надпочечников и почек. Артериолосклероз почек (но необязательно других органов) практически всегда сопровождается гипертензией. Более легкие случаи стойкой гипертензии характеризуются гиалинизацией почечных артериол. Более тяжелая или злокачественная гипертензия приводит к развитию типичной фиброзной и эластической гиперплазии и даже некроза внутренней и средней оболочек.

## **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ**

(по данным Edvin L. Bierman, 1985).

Атеросклероз представляет собой пятнистый нодулярный тип артериосклероза. Патологические изменения принято классифицировать как жировые полоски, фиброзные бляшки и осложненные поражения. Жировые полоски — это наиболее раннее проявление атеросклероза, однако выявить

их бывает трудно. Они характеризуются накоплением гладких мышечных клеток и макрофагов, заполненных липидами (пенистые клетки), и фиброзной ткани в интиме в виде очагов. Они отчетливо выявляются при окраске препарата жирорастворимыми красителями. Однако их можно видеть и без дополнительной окраски как желтоватые или беловатые пятна на внутренней оболочке. Жиры содержат главным образом холестерололеат, частично синтезируемый в тканях. Жировые полоски — это достаточно нежные образования и вызывают незначительную обструкцию кровотока, не сопровождающуюся возникновением каких-либо симптомов. Это заболевание носит универсальный характер, поражая различные сегменты артериального русла у людей разного возраста. Однако начальные признаки поражения аорты можно обнаружить уже в детстве. У всех детей в возрасте около 10 лет независимо от расы, пола или окружающих условий жизни появляются жировые полоски на аорте. В дальнейшем их количество увеличивается, и к 25 годам они занимают до 30–50% поверхности аорты. Затем их прогрессирование приостанавливается. Несмотря на вероятную связь между жировыми полосками и фиброзными атеросклеротическими бляшками, локализация и распространенность аортальных жировых полосок и фиброзных поражений не совпадают. Распространенность жировых полосок в коронарном русле служит хорошим индикатором развития в последующем клинически значимых поражений. Их обнаруживают уже в возрасте 15 лет, в дальнейшем они увеличиваются в размерах, захватывая все большую поверхность. Жировые полоски сосудов мозга также встречаются у большинства населения в возрасте 30–40 лет. Наиболее отчетливо они выражены у лиц с цереброваскулярными расстройствами.

Фиброзные бляшки, называемые также возвышающимися поражениями, или перламутровыми бляшками, — это выступающие над поверхностью внутренней оболочки участки ее утолщения. Они представляют собой наиболее характерную черту прогрессирующего атеросклероза. Распространенность их отличается от распространенности жировых полосок. Первоначально эти бляшки появляются в брюшной аорте, венечных и сонных артериях у лиц в возрасте 30 лет и затем прогрессируют. Они появляются у мужчин раньше, чем у женщин, в аорте раньше, чем в венечных артериях, и значительно позже в позвоночных и внутричерепных артериях мозга. Причины различной предрасположенности отдельных областей артериального русла к этому заболеванию неизвестны. В типичных случаях фиброзная бляшка твердой консистенции выступает над поверхностью, имеет очертания купола с поверхностью матового оттенка и выдается в просвет сосуда. Бляшка состоит из центральной части, образованной из внеклеточного жира, и остатков некротизированных клеток («детрит»), покрытых фиброзно-мышечным слоем, или козырьком, содержащим большое количество гладких мышечных клеток, макрофагов и коллагенов. Таким образом, толщина

бляшки значительно превышает обычную толщину внутренней оболочки. И хотя липидный состав бляшки напоминает состав жировых полосок, представляя собой эфиры холестерина, основной эстерифицированной жировой кислотой является линолевая, а не олеиновая. Таким образом, холестеринный состав бляшек отличается от состава жировых полосок, напоминая, однако, состав липопротеидов плазмы.

Осложненное поражение характеризуется наличием кальцифицированных фиброзных бляшек с признаками некроза различной степени выраженности, тромбоза и изъязвления, и сопровождается появлением клинических симптомов. По мере прогрессирования некроза и накопления омертвевших тканей артериальная стенка постепенно ослабевает, что может привести к разрыву внутренней оболочки с последующим образованием аневризмы и кровотечением. Смещение фрагментов бляшки в просвет сосуда может спровоцировать формирование тромбов. По мере утолщения бляшки и формирования тромба происходят окклюзия и стенозирование сосудов, результатом чего является нарушение функции органов.

**Локализация атеросклероза.** Несмотря на то, что клиницисты часто используют термин **генерализованный атеросклероз**, поражение сосудов происходит, как правило, неравномерно: у людей разного возраста в патологический процесс вовлекаются разные сосуды, и поражение имеет неодинаковую степень выраженности. На ранних этапах заболевания поражается аорта, в частности ее брюшной отдел — брюшная аорта. Атеросклероз этой локализации протекает наиболее тяжело. Выявление атеросклеротического повреждения аорты служит первым звонком о том, что вскоре процесс затронет и другие отделы сосудистого русла. Помимо брюшной аорты, наиболее тяжело атеросклероз протекает при поражении участков отхождения от аорты ее ветвей (в частности, места отхождения венечных и межреберных артерий), дуги аорты, а также и участка ее бифуркации подвздошной артерии. Нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние. Частота поражения сосудов нижних конечностей уменьшается по мере удаления к периферии: в сосудах мышечно-эластического типа атеросклероз выражен больше, чем в крупных артериях мышечного типа; менее всего эти процессы выражены в еще более мелких сосудах, таких как подошвенная или пальцевые артерии. Бляшки и тромбы чаще всего локализуются в бедренной артерии, в гунтеровском канале, а в подколенной артерии — непосредственно выше коленного сустава. Передняя и задняя большеберцовые артерии нередко поражаются одновременно, но на разных уровнях: поражение задней большеберцовой артерии локализуется в той ее части, которая огибает внутреннюю лодыжку, а передней большеберцовой артерии — на участке ее поверхностного прохождения, где она переходит в тыльную артерию стопы. Малоберцовая артерия, окруженная мышцами, часто остается непораженной, в то время как другие

сосуды уже вовлечены в атеросклеротический процесс. При этом она может являться основным источником кровоснабжения нижней конечности («малоберцовая нога»). Атеросклероз брюшных ветвей аорты, за исключением почечных и мезентериальных сосудов, вызывает меньше клинических проблем, чем атеросклероз венечных и церебральных артерий.

Среди венечных артерий сердца чаще всего серьезно поражаются основные стволы кровоснабжения миокарда; бляшки, как правило, располагаются вблизи от устьев артерий. Признаки атеросклероза практически всегда можно обнаружить в эпикардальных (экстрамуральных) отделах сосудов, в то время как интрамуральные венечные артерии остаются интактными. Коронарный атеросклероз носит диффузный характер. Степень сужения просвета сосуда может быть различна, но если процесс начался, то обычно он захватывает внутреннюю оболочку всех сосудов экстрамуральных отделов. Окклюзия в целом нормального сосуда единичной, тонкой бляшкой встречается редко. Селективное поражение венечных артерий сердца может быть обусловлено какими-то конкретными гемодинамическими факторами, отличающимися от гемодинамических сил, возникающих в крупных артериях в большей степени в диастолу, чем в систолу. Значение интенсивности кровотока для атерогенеза в настоящее время не установлено. Типичные атероматозные фиброзные бляшки также возникают в венозных трансплантатах, использованных для создания обходного аорто-коронарного сосудистого шунта.

Распределение атеросклеротических поражений в артериях шеи и головного мозга имеет такой же неравномерный характер, как и в других отделах. Прежде всего, они появляются в области основания мозга в сонных, базиллярных и позвоночных артериях. Излюбленным местом локализации атеросклеротических бляшек в области шеи является проксимальная часть внутренней сонной артерии. Скопление бляшек можно обнаружить и в месте ее бифуркации. Атеросклероз легочных артерий не идет ни в какое сравнение по тяжести с поражением аорты или других системных артерий. Некоторые признаки атеросклеротического поражения легочных артерий можно обнаружить приблизительно у 50% взрослых людей в возрасте старше 50 лет, у которых нет других видимых причин для появления легочной гипертензии. Однако сама по себе легочная гипертензия сопровождается гипертрофией средней оболочки артерии, утолщением внутренней оболочки и значительным ускорением образования атером.

## ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Рентгенологическое** обнаружение кальцификации периферических артерий не всегда свидетельствует о наличии атеросклеротического поражения. Атеросклероз коронарных артерий может сопровождаться их кальцификацией, но даже полная обструкция просвета сосуда атеросклеротического генеза может возникнуть при отсутствии кальцификации. Применение **ком-**

**пьютерной томографии (КТ)** позволяет диагностировать кальциноз коронарных артерий с наибольшей точностью.

### **Коронарная ангиография.**

Лучшим диагностическим тестом выявления бессимптомного атеросклероза является ангиографическая визуализация деформации просвета сосуда. Коронарная ангиография (КАГ) на настоящий момент позволяет визуализировать и оценивать состояние артерий, диаметр которых не превышает 0,5 мм. При достижении степени стеноза в 75% от общей площади просвета сосуда резко ограничивается максимальное увеличение кровотока в ответ на возрастающую потребность миокарда в кислороде; дальнейшее увеличение степени стеноза приводит к значительному ограничению коронарного кровотока и появлению ишемии миокарда. КАГ показана при наличии у больного хронической ишемической болезни сердца со стабильными или нестабильными клиническими проявлениями в виде стенокардии устойчивой к медикаментозной терапии и у которых планируется реваскуляризация с помощью чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики с последующим стентированием или операция аортокоронарного шунтирования; больным со сложными симптомами, затрудняющими диагностику и необходимостью подтвердить или исключить ИБС; больным с подозрением на стеноз основного ствола левой венечной артерии либо с подозрением на трехсосудистое поражение, в независимости от наличия клинических симптомов или их выраженности, для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

### **Эхокардиография.**

Диагностическими критериями атеросклеротического поражения аорты при эхокардиографическом исследовании являются уплотнение, неоднородность и «слоистость» ее стенок, а также створок аортального клапана. У большей части больных пожилого возраста при Эхо-КГ обнаруживается обызвествление корня аорты. Во многих случаях можно обнаружить атеросклеротические бляшки. Бляшки в восходящей аорте, расположенные вблизи устьев коронарных артерий, могут вызывать ишемию миокарда.

Двухмерная транссторакальная эхокардиография позволяет выявлять кальцификацию створок аортального клапана (АК) сопровождающую атеросклероз. Выделяют несколько степеней кальциноза аортального клапана:

*Степень 1* – единичные вкрапления кальция (усиленный эхосигнал от утолщенных и фибризованных створок, единичные вкрапления кальция диаметром до 3 мм у основания и в толще створок, раскрытие створок не уменьшено);

*Степень 2* – множественные кальцинаты (кальцевые конгломераты диаметром более 3 мм у основания и свободного края створок без перехода на фиброзное кольцо);

*Степень 3* – распространенный кальциноз (кальцевые конгломераты

расположены по всей поверхности створок, кальциноз фиброзного кольца и соседних структур).

Следует отметить, что дегенеративная кальцификация АК является основной причиной возникновения критического стеноза у больных пожилого возраста и показанием для направления на оперативное лечение.

*Дегенеративная кальцификация атриовентрикулярного кольца* может в ряде случаев привести к формированию незначительного или умеренного стеноза. Поражается в основном основание или вся задняя створка митрального клапана (МК), как более анатомически короткая, в редких случаях наблюдается сочетанное поражение основания задней створки МК и основания передней створки МК.

Следует отметить, что при стенозе МК атеросклеротической этиологии феномен «парусения» (куполообразное диастолическое выбухание передней створки МК в полость левого желудочка, в сторону межжелудочковой перегородки), как правило, не наблюдается, т.к. не возникает спаечный процесс в области концов створок.

Кроме того, дегенеративная кальцификация МК может привести к возникновению патологической митральной регургитации, вследствие уплотнения и деформации створок. При Эхо-КГ будет выявляться сенарация створок МК в систолу. При Доплеровской Эхо-КГ может быть выявлен поток регургитации различной степени.

При трансторакальном исследовании можно судить о коронарной анатомии, как правило, только косвенным образом: лишь у небольшого числа больных видны проксимальные участки коронарных артерий. Главным образом обращают внимание на наличие обызвествления там, где расположен ствол левой коронарной артерии — это косвенный признак тяжелой ИБС.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование вошло в клиническую практику около 15 лет назад. Основная его задача — непосредственное исследование атеросклеротических бляшек и других поражений сосудистой стенки. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование — инвазивное вмешательство, его выполняют вместе с ангиографией. Используются два типа датчиков — механические, с одним пьезоэлементом, вращающимся со скоростью 1600–1800 мин<sup>-1</sup>, и многоэлементные, с 64 пьезоэлементами, расположенными по всей окружности датчика. Размеры обоих типов датчиков в настоящее время достигают 1 мм, так что их можно помещать в катетеры 6F. Частота ультразвукового сигнала достигает 50 МГц.

В основном внутрисосудистое ультразвуковое исследование применяют для изучения коронарных артерий. В стенках артерий можно четко увидеть три слоя. Основная задача — выявление неуловимого для коронарной ангиографии поражения коронарных артерий (в частности после трансплантации сердца), контроль за ходом баллонной ангиопластики, атерэктомии, внутрисосудистой лучевой терапии, состоянием стентов.

Для неинвазивного измерения скорости и объема кровотока в сосудах, исследования структурных изменений атеросклеротических бляшек применяется ультразвуковая доплерография (УЗДГ). В некоторых исследованиях показано, что совпадение данных, например при атеросклерозе внутренней сонной артерии, при морфологическом и эхокардиографическом исследовании атеросклеротических бляшек составляет 81% (Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, 2004). Использование 4D-сонографии (изучение структуры внутренних органов в трехмерном изображении в режиме реального времени) позволяет оценить степень сужения коронарного кровотока, но с меньшей точностью, чем у коронарной ангиографии.

#### **Радиоизотопные методы исследования.**

Для визуализации ишемии миокарда, а также областей некроза и фиброза и получения изображения перфузии миокарда используется изотоп таллия-201, период полураспада которого составляет 72 часа. На сцинтиграммах миокарда вскоре после введения данного изотопа области со сниженной перфузией выделяются снижением накопления таллия-201 («холодные пятна»). При введении таллия внутривенно на фоне максимальной физической нагрузки, через 5–10 мин. возможно обнаружение одного или нескольких «холодных пятен», что говорит об ишемии или инфаркте миокарда. В течении нескольких часов после физической нагрузки зоны ишемии также заполняются изотопом, но зоны инфаркта остаются «холодными пятнами» при повторных исследованиях (через 2–3 часа). Чувствительность данного метода — 80%, специфичность — 90%.

#### **Электронно-лучевая томография коронарных сосудов (ЭЛТ).**

При ЭЛТ используют пошаговую томографию с временем выполнения одного среза 100 мс и синхронизацией с ЭКГ в позднюю фазу диастолы, когда движения стенок сердца минимальны. Наиболее распространенный метод визуализации коронарных артерий при ЭЛТ — SSD. Лучевая нагрузка при ЭЛТ в 4–5 раз меньше, чем при коронарной ангиографии (10–25 мЗв). ЭЛТ позволяет видеть коронарные артерии с удовлетворительным качеством на протяжении первых 5–6 см (проксимальная и средняя треть). В 100% случаев виден ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, первая диагональная ветвь, огибающая артерия, правая коронарная артерия. Визуализация ветвей коронарных артерий зависит от их калибра — в 80–90% случаев видны крупные ветви коронарных артерий — вторая диагональная артерия, ветвь синусного узла, правожелудочковая, артерия острого края, ветвь тупого края. Одним из главных недостатков метода является плохая визуализация дистальных отделов коронарных артерий и мелких ветвей. Чувствительность данного метода — 80–90%, специфичность — 82–93% по данным разных авторов. ЭЛТ показана пациентам, которым невозможно

выполнение коронарной ангиографии, или для более тщательного отбора больных для коронарной ангиографии. В связи с тем, что ЭЛТ позволяет выявлять микрокальциноз в атеросклеротических бляшках на ранних стадиях их развития, эта методика может применяться для скринингового обследования людей с повышенным риском развития атеросклероза без клинических его проявлений (мужчины в возрасте после 35 лет, женщины после 50 лет). Разработаны стандартизированные методы количественной оценки кальциноза («кальцевый индекс») и возрастные нормы этого индекса.

#### **Магнитно-резонансная томография коронарных сосудов (МРТ).**

Применение серии наклонных срезов по ходу основных коронарных артерий с использованием сегментированной импульсной последовательности для кино-МРТ на задержке дыхания и синхронизацией с ЭКГ в фазу диастолы улучшило возможности их визуализации. При хорошем качестве изображений магнитно-резонансная ангиография (МРА) позволяет выявлять стенотические поражения коронарных сосудов совпадающие по локализации с данными коронароангиографии. Чувствительность данного метода – 67%, специфичность – 62% (по данным Беленкова Ю.Н., Тернового С.К.). Наиболее легкими являются визуализация ствола левой коронарной артерии, бифуркации левой коронарной артерии и проксимального сегмента правой коронарной артерии – в 100% случаев. Передняя нисходящая артерия визуализируется в 95% случаев, левая огибающая артерия – в 40%.

#### **Этиологические факторы атеросклероза и факторы риска развития ССЗ атеросклеротической этиологии.**

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротической этиологии, как правило, возникают и прогрессируют в результате взаимодействия нескольких факторов риска. В этой связи существует понятие глобального сердечно-сосудистого риска. По данным ВОЗ 2002 г., ежегодно в мире регистрируется до 12 млн смертей от заболеваний сердца и сосудов, регистрируется до 1 млрд больных гипертонией. С повышением артериального давления связано 69% инсультов и 49% коронарных событий. С повышением холестерина связано 4,4 млн смертей в год и 7,9% общей смертности.

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ССЗ. Основными модифицируемыми факторами риска развития атеросклероза и ССЗ атеросклеротической этиологии являются дислиппротеидемии, артериальная гипертония, избыточный вес, курение, низкая физическая активность, сахарный диабет 2-го типа (СД 2). К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность.

#### **Дислиппротеидемии.**

Диагностике и лечению дислиппротеидемий в последнее время уделяют большое внимание. Дислиппротеидемии – один из главных факторов

риска многих заболеваний, в первую очередь – атеросклероза. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика дислиппротеидемии у лиц из группы риска ИБС и лечение дислиппротеидемии у больных ИБС замедляет рост атеросклеротических бляшек и даже вызывает их регрессию. Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах развития атеросклероза и многочисленных наследственных дислиппротеидемий. Установлено, что клинические проявления и тяжесть дислиппротеидемий в значительной мере зависят от факторов окружающей среды, в частности от рациона и режима питания, а также от сопутствующих заболеваний. Дислиппротеидемии возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени; при этом течение и прогноз дислиппротеидемий зависят от тяжести основного заболевания.

## **I. ЛИПОПРОТЕИДЫ И ТРАНСПОРТ ЛИПИДОВ**

**А. Структура и функции липопротеидов (Таб.2) (Wendy C.Taddei-Peters, 1997).** Липиды выполняют самые разнообразные функции. Они входят в состав клеточных мембран, служат предшественниками стероидных гормонов, желчных кислот, простагландинов и фосфоинозитидов. В крови содержатся отдельные компоненты липидов (насыщенные, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты), триглицериды, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды. Все эти вещества нерастворимы в воде, поэтому в организме имеется сложная система транспорта липидов. Свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбумином. Триглицериды, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды транспортируются в форме **водорастворимых липопротеидов**. Липопротеиды – это сферические частицы, состоящие из гидрофобной сердцевины и гидрофильной оболочки. Серцевина содержит неполярные липиды – триглицериды и эфиры холестерина. Оболочка построена из полярных липидов – холестерина и фосфолипидов, причем заряженные концы этих молекул обращены наружу. Кроме того, в состав оболочки входят белки, нековалентно связанные с фосфолипидами и холестерином, – **апопротеины**. Апопротеины поддерживают структуру липопротеидных частиц и обеспечивают их взаимодействие с рецепторами липопротеидов. Циркулируя в крови, липопротеидные частицы обмениваются между собой поверхностными липидами и апопротеинами. Апопротеины служат «визитной карточкой» липопротеидов, поскольку рецепторы липопротеидов на разных клетках распознают только определенные апопротеины. Липопротеиды подразделяют на несколько классов в зависимости от их плотности (которую оценивают путем ультрацентрифугирования) и подвижности при электрофорезе. Плотность липопротеидной частицы определяется отноше-

нием апопротеины/липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность. Подвижность при электрофорезе зависит от содержания апопротеинов и полярных липидов. В крови, взятой натощак, присутствуют только липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), тогда как другие липопротеиды (хиломикроны, остаточные компоненты хиломикрон, а также липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП)) выявляются только после еды или при нарушениях обмена липидов.

1. **Хиломикроны** – основная транспортная форма экзогенных жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Хиломикроны образуются в эпителиальных клетках слизистой кишечника, поступают в лимфатические сосуды и через грудной лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения. Хиломикроны лимфы содержат апопротеин В48 и несколько подтипов апопротеина А. В крови хиломикроны встречаются с ЛПВП, содержащими несколько подтипов апопротеина С и апопротеин Е. Хиломикроны обмениваются с ЛПВП апопротеинами: отдают часть апопротеинов А и получают апопротеины С и Е. В кровеносных капиллярах жировой ткани, миокарда, скелетных мышц и молочных желез хиломикроны расщепляются липопротеидлипазой, расположенной на поверхности эндотелия. Кофактором липопротеидлипазы является апопротеин С-II. При расщеплении хиломикрона освобождаются компоненты оболочки, содержащие апопротеины С и **остаточный компонент хиломикрона** (сердцевина), содержащий большое количество эфиров холестерина и апопротеины Е и В48. Компоненты оболочки захватываются частицами ЛПВП, а остаточные компоненты хиломикрон удаляются из крови в печени, где есть рецепторы апопротеина Е. Сами хиломикроны не обладают атерогенными свойствами, но остаточные компоненты хиломикрон, по-видимому, атерогенны. Например, при семейной гипертриглицеридемии (заболевание с высоким риском атеросклероза) уровень ЛПОНП и остаточных компонентов хиломикрон повышен.
2. **ЛПОНП** образуются главным образом в печени. Это основная транспортная форма эндогенных триглицеридов, синтезирующихся в печени. ЛПОНП – главный поставщик триглицеридов для скелетных мышц и миокарда. В состав ЛПОНП входят апопротеины С, Е и В-100. По сравнению с хиломикронами, ЛПОНП содержат меньше триглицеридов, но больше холестерина и эфиров холестерина. Роль ЛПОНП в патогенезе атеросклероза точно не установлена. Известно, что развитие атеросклероза ускоряется на фоне повышенной концентрации ЛПОНП при сахарном диабете и болезнях почек. Хиломикроны и ЛПОНП гидролизуются до жирных кислот (в присутствии в качестве кофактора аполипопротеина С-II) при прохождении через капиллярное ложе, которое содержит фермент липопротеидлипазу на поверхности эндотелиальных клеток.

В результате остатки хиломикрон и ЛПОНП, известные соответственно как ремнантные частицы хиломикрон и ЛППП, удаляются из кровотока клетками печени за счет наличия на их поверхности апопротеина Е (апоЕ). В печени большинство этих частиц полностью деградирует.

3. **ЛППП**. В капиллярах скелетных мышц, миокарда и жировой ткани ЛПОНП расщепляются липопротеидлипазой с образованием ЛППП. ЛППП содержат апопротеины Е и В100. В печени примерно от 5 до 50% ЛППП превращается в ЛПНП под действием триацилглицероллипазы, а оставшиеся ЛППП связываются с рецепторами гепатоцитов, подвергаются эндоцитозу и разрушаются. При семейной гиперхолестеринемии с фенотипом Ib, гиперлипопротеидемии типа III и употреблении жирной пищи уровень ЛППП повышен, что увеличивает риск атеросклероза.
4. **ЛПНП** являются конечными продуктами расщепления ЛПОНП и ЛППП. ЛПНП – это самые атерогенные липопротеиды. В составе ЛПНП содержится примерно две трети всего холестерина плазмы, преимущественно в виде эфиров холестерина. В отличие от других липопротеидов, ЛПНП содержат только один аполипопротеин – В-100. Около 70% ЛПНП удаляется из крови в печени с помощью высокоспецифичных рецепторов ЛПНП – аполипопротеин-В,Е-рецепторов. Остальные ЛПНП захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы с помощью менее специфичных нейтрализующих рецепторов. Синтез аполипопротеин-В,Е-рецепторов в печени подавляется при повышении концентрации ЛПНП. Напротив, количество нейтрализующих рецепторов на клетках ретикулоэндотелиальной системы не зависит от уровня ЛПНП. Нарушение захвата ЛПНП в печени (вследствие дефекта аполипопротеина В-100 или дефекта аполипопротеин-В,Е-рецепторов) приводит к накоплению ЛПНП в других тканях и органах. Избыток ЛПНП – один из главных факторов риска атеросклероза. Атерогенный эффект ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии, при вторичной гиперхолестеринемии вследствие избыточного потребления жиров и при семейном дефекте аполипопротеина В-100 опосредуется именно нейтрализующими рецепторами. Считается, что ЛПНП становятся атерогенными только после определенных превращений, например при перекисном окислении. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, которые после этого превращаются в ксантомные клетки, нагруженные эфирами холестерина. Нейтрализующие рецепторы обнаружены и в гладкомышечных клетках артерий.
5. **ЛПВП** синтезируются в печени и кишечнике и содержат эфиры холестерина и фосфолипиды. Более 90% апопротеинов ЛПВП представлено разными подтипами апопротеина А (апоА). Важнейшая функция ЛПВП – удаление холестерина из тканей и других липопротеидов. Высокоспецифичные рецепторы ЛПВП обнаружены на гладкомышечных клетках и фибробластах. Количество этих рецепторов увеличивается при повыше-

нии концентрации холестерина в клетке. Связывание ЛПВП с рецепторами вызывает выброс холестерина из клеток. Первоначально холестерин встраивается в оболочку ЛПВП, но затем под действием лецитинхолестерин-ацилтрансферазы он эстерифицируется и перемещается в сердцевину ЛПВП, используя апо А-I в качестве кофактора. В печени ЛПВП связываются с рецепторами и разрушаются. Эстерифицированный холестерин может затем вернуться в печень для удаления из организма в составе желчных кислот, перераспределиться в другие ткани или обменяться на триглицериды из ЛПОНП. Таким образом, ЛПВП – это антиатерогенные липопротеиды.

#### 6. Липопротеид(а)

**а. Структура и функции.** Липопротеид(а) (Лп(а)) содержит аполипопротеин В-100, связанный дисульфидной связью с сильно гликозилированным белком – аполипопротеином(а). Липопротеид(а) по плотности (1,05–1,12) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Известно несколько изоформ апопротеина(а) с молекулярной массой от 300 000 до 800 000. По структуре апопротеин(а) гомологичен плазминогену. Показано, что апо(а) реагирует с антителами к плазминогену (Edelberg J. M. и соавт., 1988; Kagadi I. et al.). Лп(а) конкурирует с плазминогеном за связывание с рецепторами к плазминогену и таким образом ослабляет активацию плазминогена тканевым активатором. Как полагают, при высокой концентрации Лп(а) подавляется фибринолитическая активность клеток и увеличивается риск развития тромбоза. Ген апопротеина(а) локализован на длинном плече 6-й хромосомы в непосредственной близости от гена плазминогена. Липопротеид(а) обнаружен в атеросклеротических бляшках артерий и артериовенозных шунтов. По данным исследования Grainger D. et al. (1993), Лп(а) может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке артерий, что приводит к гипертрофии интимы.

**б. Содержание в сыворотке** может колебаться в очень широких пределах (0,3–300 мг/дл). Повышенной считают концентрацию Лп(а) > 25–30 мг/дл. У лиц с ненормальной концентрацией Лп(а) повышен риск атеросклероза. На содержание Лп(а) влияют эстрогены и тиреоидные гормоны; оно увеличено при болезнях почек. Измерение уровня Лп(а) позволяет оценивать тяжесть и прогнозировать течение сердечно-сосудистых заболеваний у больных без значимого повышения холестерина ЛПНП.

**Б. Аполипопротеины и рецепторы липопротеидов** (Таб. 3) (Wendy C. Taddei-Peters, 1997). Аполипопротеины поддерживают структурную целостность липопротеидов, участвуют в процессах обмена между липопротеидами и отвечают за взаимодействие липопротеидов с рецепторами. За последние 10 лет клонированы гены аполипопротеинов АI, АII, АIV, В48, В100, СI, СII, СIII, D, E и (а) и выяснены основные функции этих апопротеинов.

1. **Аполипопротеин В.** Полная форма аполипопротеина В – аполипопротеин В-100 (апоВ-100) – содержит 4536 аминокислот. Аполипопротеин В-100 – это основной белковый компонент ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, образующихся в печени. Аполипопротеин В-100 служит лигандом рецептора ЛПНП (аполипопротеин-В,Е-рецептора). Структура рецептора ЛПНП и последовательность кодирующего его гена расшифрованы. Аполипопротеин-В,Е-рецепторы взаимодействуют также с липопротеидами, содержащими аполипопротеин Е. Аполипопротеин В-48 – это фрагмент аполипопротеина В-100, главный апопротеин хиломикрон и их остаточных компонентов. Аполипопротеин В-48 синтезируется в кишечнике. Аполипопротеин-В,Е-рецепторы не распознают апопротеин В-48, поэтому остаточные компоненты хиломикрон удаляются из крови в печени с помощью рецептора апопротеина Е.
2. **Апопротеин Е** входит в состав ЛПОНП, ЛППП, ЛПВП и остаточных компонентов хиломикрон и обеспечивает связывание всех этих липопротеидов с апопротеин-В,Е-рецепторами, а также с рецепторами апопротеина Е. Сродство апопротеин-В,Е-рецепторов к апопротеин-Е-содержащим липопротеидам в 20–25 раз выше, чем к апопротеин-В-содержащим ЛПНП. Известны 3 аллельных варианта гена апопротеина Е, кодирующие изоформы Е2, Е3 и Е4. Эти изоформы различаются по аминокислотному составу и по сродству к апопротеин-В,Е-рецептору. 75% людей имеют фенотип Е3/Е3. У людей с фенотипом Е2/Е2 высок риск тяжелой дисбеталипопротеидемии и атеросклероза. Распространенность «атерогенного» фенотипа Е2/Е2 среди населения составляет 1:100, однако семейная дисбеталипопротеидемия выявляется только у 1–2% людей с таким фенотипом. Описаны и другие атерогенные фенотипы. Например, полное отсутствие апопротеина Е приводит к накоплению ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон и к развитию атеросклероза в молодом возрасте.
3. **Аполипопротеины АI и АII** – преобладающие белки ЛПВП. Апопротеин АI является кофактором лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, катализирующей этерификацию холестерина в ЛПВП. Кроме того, апопротеин АI отвечает за связывание ЛПВП с клетками печени и тем самым участвует в удалении холестерина из крови. Функция апопротеина АII точно не выяснена. Предполагают, что он способствует связыванию липидов с апопротеином АI.
4. **Апопротеины СI, СII и СIII** содержатся преимущественно в хиломикронах и ЛПОНП; в ЛПВП они обнаруживаются в следовых количествах. Все эти апопротеины подавляют захват ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон в печени. Аполипопротеин СII служит активатором липопротеидлипазы; у лиц с недостаточностью апопротеина СII отмечается тяжелая гипертриглицеридемия. Аполипопротеин СIII является ингибитором липопротеидлипазы.

Таблица 2. Характеристика классов липопротеидов

Липопротеид	Происхождение	Функция	Катаболизм (г/мл)	Плотность	Мол. масса (10 <sup>6</sup> D)	Состав апобелков
Хиломикроны	Стенка кишечника (из пищевых жиров)	Транспорт пищевых жиров	Липопротеин-липаза (в тканях). Реманты удаляются печенью	< 0,93	~ 400	A-I, A-II, A-IV, B48, C-I, C-II, C-III, и E
ЛПОНП	Печень и тонкая кишка	Транспорт эндогенных жиров	Комплексный; деградация до ЛППП	0,93-1,006	10-80	B100, C-I, C-II, C-III, и E
ЛППП	ЛПОНП	Неизвестна	Деградация до ЛПНП	1,006-1,019	5-10	B100, C-I, C-II, C-III, и E
ЛПНП	ЛППП	Транспорт холестерина к периферическим тканям регуляция синтеза холестерина	Удаляются печенью	1,019-1,063	~2,3	B100, C-III, и E
Лп (а)	Печень	Возможна роль в усилении тромбообразования	Неизвестна	1,063-1,12	~3,8	Апо(а), B100
ЛПВП	Печень	Транспорт холестерина от периферических тканей	Печень	1,05-10,63 ЛПВП <sub>1</sub> , 1,063-1,125 ЛПВП <sub>2</sub> , 1,125-1,21 ЛПВП <sub>3</sub>	~1,0 ~0,36 ~0,18	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D и E

Таблица 3. Характеристика апобелков

Белок	Мол. Масса kDa	Основной липопротеин-носитель	Распределяется в градиенте плотности (г/мл)	Концентрация в сыворотке мг/100 мл	Функция	Влияние на атерогенез
АпоА-I	28	ЛПВП	1,063-1,21	Мужчины: 100 -186 женщины: 112-201	Структурный компонент ЛПВП. Активирует ЛХАТ. Взаимодействует с клеточными мембранами через А-I рецептор	
АпоА-II	17	ЛПВП	1,063-1,21	21 -53	Структурный компонент ЛПВП. Активирует липазу печени	Не установлено
АпоА-IV	46	Хиломикроны, ЛПВП	в основном >1,21	13-16	Активирует ЛХАТ. Возможно участие в обратном транспорте.	Не установлено
Апо(а)	300- 800	Лп(а)	в основном 1,050-1,12	Изменчива	Неизвестна	Апо(а) риск
АпоВ <sub>48</sub>	241	Хиломи-кроны	<0,95	< 5	Транспорт триглицеридов от кишечника	Не установлено
АпоВ <sub>100</sub>	513	ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП	0,95-1,063	Мужчины: 66 -162 женщины: 55-144	Включение холестерина в клетки через В/Е рецепторы. Транспорт триглицеридов из печени	В <sub>100</sub> риск
АпоС-I	6,6	Хиломи-кроны, ЛПОНП, ЛПВП	1,063-1,21 (нормолипидемия) 0,95-1,006 (гиперлипидемия)	5-11	Активирует ЛХАТ in vitro	Не установлено
АпоС-II	8,8	Хиломи-кроны, ЛПОНП, ЛПВП	1,063-1,21 (нормолипидемия) 0,95-1,006 (гиперлипидемия)	Мужчины: 2 - 8, женщины: 1-6	Активирует липопротеидлипазу	Не установлено

## II. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

### А. Гиперхолестеринемия

1. **Уровень общего холестерина (ОХС)** следует определять у всех лиц старше 20 лет. В зависимости от концентрации общего холестерина обследуемых распределяют по следующим группам (без учета возраста и других факторов риска ИБС):

- а. Нормальный уровень общего холестерина: < 5,0 ммоль/л.
- б. Пограничный уровень: 5,0–6,17 ммоль/л.
- в. Повышенный уровень: >6,2 ммоль/л.

2. Если уровень ОХС >6,2 ммоль/л или >5,0 ммоль/л в сочетании с другими факторами риска ИБС, проводят повторное обследование. Определяют концентрацию ХС-ЛПНП натощак (продолжительность голодания 12–14 ч) по формуле Фридляльда (1972):  $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{триглицериды} / 2,2)$  ммоль/л.

Этот способ расчета концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) не применим у больных с тяжелой гипертриглицеридемией (>4,5 ммоль/л) и семейной дисбеталипопротеидемией. В таких случаях уровень ХС-ЛПНП и других липопротеидов определяют путем ультрацентрифугирования и анализа аполипопротеинов (А1, В-100). Целевые уровни ХС-ЛПНП в популяции для предотвращения заболеваемости ИБС или снижения частоты её осложнений представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Целевые уровни холестерина ЛПНП в зависимости от категории риска**

(По данным Национальной программы США по изучению холестерина АТР III, 2002 г.)

Категория риска	Целевой ХС-ЛПНП (ммоль/л)	Уровень ХС-ЛПНП для принятия мер по изменению образа жизни, ммоль/л	Исходный уровень ХС-ЛПНП для применения лекарств, ммоль/л
ИБС или ее эквиваленты (10-летний риск >20%)	<2,6 (100 мг/дл)	≥2,6	≥3,4 (2,6–3,3*)
2 и более фактора риска – 10-летний риск	<3,4 (130 мг/дл)	≥3,4	≥4,2
0–1 фактор риска	<4,14 (160 мг/дл)	≥4,14	>4,9 (190 мг/дл) (4,2–4,8*)

Примечание \* – при таком уровне холестерина обязательны меры по изменению образа жизни, а одновременное назначение гиплипидемических препаратов применяется по усмотрению врача.

**Б. Низкий уровень ХС-ЛПВП** — независимый фактор риска ИБС, что было показано, в частности, в Хельсинкском проспективном исследовании эффективности первичной профилактики ИБС. Фактором риска ИБС (По данным Национальной программы США по изучению холестерина АТР III, 2002 г.) считается содержание ХС-ЛПВП <1,03 ммоль/л, причем данный уровень ХС-ЛПВП соответствует 20-му перцентилю у мужчин и 5-му перцентилю у женщин, что говорит о более высоком риске именно у мужчин. Оптимальный уровень ХС-ЛПВП >1,55 ммоль/л. При обследовании жителей Фреймингема (Массачусетс, США) определяли уровень общего холестерина, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП и установили, что отношение **общий холестерин/ ХС-ЛПВП** > 4,5 — самый убедительный маркер высокого риска атеросклероза. Прогностическое значение низкого уровня ХС-ЛПВП на фоне низкого уровня ХС-ЛПНП не выяснено.

### В. Гипертриглицеридемия

1. **Общие сведения.** Роль гипертриглицеридемии как фактора риска атеросклероза остается предметом споров. В ранних эпидемиологических исследованиях не учитывали уровень ХС-ЛПВП, который обратно пропорционален уровню триглицеридов. Хельсинкское проспективное исследование эффективности первичной профилактики ИБС и аналогичное исследование в Мюнстере (ФРГ) показали, что избыток богатых триглицеридами липопротеидов является независимым фактором риска атеросклероза. Возможные механизмы развития атеросклероза при гипертриглицеридемии:

- а. Накопление обогащенных холестерином ЛПОНП или ЛППП.
- б. Захват обогащенных апопротеином Е ЛПОНП макрофагами с превращением последних в ксантомные клетки.
- в. Образование мелких ЛПНП (повышение уровня апопротеина В-100).
- г. Ускоренное выведение обогащенных триглицеридами ЛПВП.
- д. Усиленное тромбообразование. У больных с семейной смешанной гиперлипидемией риск атеросклероза повышен даже при нормальном уровне холестерина ЛПНП.

2. **Лабораторная диагностика гипертриглицеридемии.** По данным Национальной программы США по изучению триглицеридов АТР III, 2002 г., обследуемых распределяют по следующим группам в зависимости от уровня триглицеридов:

- а. Норма: < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).
- б. Умеренная гипертриглицеридемия: 1,7–2,25 ммоль/л (150–199 мг/дл).
- в. Тяжелая гипертриглицеридемия: 2,25–5,64 ммоль/л (200–499 мг/дл).

- г. Очень тяжелая гипертриглицеридемия:  $>5,64$  ммоль/л (500 мг/дл).  
В последнем случае, особенно при уровне триглицеридов, близком к 11 ммоль/л, необходимо безотлагательное лечение из-за опасности панкреатита.

**Рекомендации по выявлению риска по липидным показателям:**

- а) Предпочтительно определение 4 липидных показателей:– ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ натощак;  
б) Допустимый вариант: ОХС и ХС-ЛПВП не натощак. Определить профиль липопротеидов при  $ТГ \geq 2,25$  ммоль/л или ХС-ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л.

У людей с  $ТГ \geq 2,25$  ммоль/л предлагается определение уровня липопротеидов не относящихся к ЛПВП:  $Нс-ЛПВП\ ХС = ОХС - ХС-ЛПВП = ЛПОНП + ХС-ЛПНП$ , где  $ЛПОНП = ТГ / 2,2$  (ммоль/л).

Уровень этого показателя принимается во внимание только после достижения целевого уровня ХС-ЛПНП и вычисляется как **целевой уровень ХС-ЛПНП + 0,8 ммоль/л** для соответствующих категорий риска (по данным Фрамингемского исследования – Castelli W.P.// Can.J.Cardiol., 1988).

**Таблица 5. Целевые уровни не-ЛПВП ХС в зависимости от категории риска**  
(По данным Национальной программы США по изучению холестерина АТР III, 2002 г.)

Категория риска	Целевой уровень не-ЛПВП ХС (ммоль/л)
ИБС или ее эквиваленты (10-летний риск $>20\%$ )	$<3,4$ (130 мг/дл)
2 и более фактора риска – 10-летний риск	$<4,1$ (160 мг/дл)
0–1 фактор риска	$<4,9$ (190 мг/дл)

Также рекомендуется при низком уровне ОХС, ХС-ЛПНП, повышенном ХС-ЛПВП у больных с ИБС или ее эквивалентами, а также при 2 и более факторах риска ССЗ определять **Лп(а), апоА-I и апоВ-100**. В 90-е годы опубликованы данные проспективных исследований, в 11 из которых показана связь Лп(а) с развитием ИБС как у мужчин, так и у женщин. Практически во всех этих исследованиях определено, что наличие высокого уровня Лп(а) ( больше 30 мг/дл) приводит к двукратному увеличению риска развития ИБС. Так, при 7-летнем наблюдении за 21520 мужчинами в Великобритании показано, что Лп(а) связан с риском инфаркта миокарда со степенью, подобной апоА (негативная связь), но с меньшей, чем апоВ. По данным нашего исследования (Арабидзе Г.Г., 2005) Лп(а) (М среднее) 27,6 мг/дл ( с медианной 13,9 мг/дл) у 575 обследованных больных с ИБС был достоверно выше ( $p < 0,007$ ) по сравнению с группой лиц без сердечно-сосудистых заболеваний.

В работе Vega L.G. et al., опубликованной еще в 1990 г. и основанной на исследовании липидных показателей у 130 пациентов, показателем апоВ (мг/дл), при котором отсутствует риск развития ИБС, был принят уровень апоВ  $< 105$  мг/дл, пограничным – уровень 105-124 мг/дл, уровнем высокого риска 125-139 мг/дл, очень высокого риска  $> 140$  мг/дл. По данным нашего исследования также определяется четкая закономерность возрастания уровня апоВ (мг/дл) плазмы крови, как у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) (М+) (117,9+49,6 мг/дл), так и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) (130,9+46,5 мг/дл) по сравнению с лицами без ИБС, причем достоверность увеличения уровня апоВ (мг/дл) имеется и при сравнении групп с ХИБС и ОКС ( $p < 0,01$ ), что может служить одним из четких предикторов развития данного синдрома у больных ИБС, особенно в возрасте до 60 лет ( $p < 0,008$ ), так как выявлена достоверная прямая корреляционная связь между возрастом и показателем апоВ мг/дл имевшо в возрасте до 60 лет. При сравнении данных в контрольной группе и в подгруппе с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС/ST) уровень апоВ (М+ 135,5 +48,5 мг/дл) был достоверно выше у больных в подгруппе с ОКС/ST по тесту Манн-Уитни ( $p < 0,00001$ ), и также показатель апоВ мг/дл был достоверно выше и по сравнению с данным показателем у больных с ХИБС (по t-тесту –  $p < 0,002$ ) что позволяет говорить о показателе апоВ (мг/дл), как достоверном предикторе развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при его выраженном возрастании от исходного значения у больных с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с известными критериями данного синдрома.

По данным Национальной программы США по изучению холестерина АТР III результаты которого были опубликованы в 2002 году, у больных с ИБС оптимальным уровнем апоВ (мг/дл) является показатель меньше 90 мг/дл, а у здоровых лиц при наличии двух и больше факторов риска развития ИБС уровень апоВ (мг/дл) меньше 110 мг/дл, и при отсутствии факторов риска или одном факторе риска меньше 130 мг/дл. По этим данным, повышение уровня показателя апоВ мг/дл было более достоверно связано с риском развития ИБС, чем повышение липопротеидов, не относящихся к ЛПВП.

Определение апоА-I как структурного компонента ХС-ЛПВП имеет значение у людей с нормальными или повышенными уровнями ХС-ЛПВП при наличии также повышения ХС-ЛПНП выше целевых значений для данной категории риска. По данным бразильских исследователей (Manfroí WC, Jago A.G., 1999) снижение уровня апоА-I  $< 96$  мг/дл достоверно ( $p < 0,0001$ ) ассоциируется с заболеваемостью ИБС. Отношение показателей апоА-I / апоВ-100 у больных с гипертриглицеридемией или без выраженного повышения ОХС, ХС-ЛПНП, также может рассматри-

ваться как индекс атерогенности и при значениях  $\text{apoA-I}/\text{apoB-100} < 1$  определяется как маркер развития атеросклеротического поражения. Так же применяется отношение  $\text{apoB}/\text{apoA-I}$ , значение которого становится атерогенным при  $\text{apoB} / \text{apoA-I} > 1$  (в исследовании AFCAPS/TexCAPS именно уменьшение данного соотношения на 34,3% при лечении 10 мг аторвастатина и на 42,3% при лечении 40 мг аторвастатина было наиболее показательным, причем уменьшение риска заболеваемости и летальности при ИБС по этому показателю составляло 23%).

**3. Внешний вид плазмы.** По внешнему виду плазмы или сыворотки можно грубо оценить концентрацию триглицеридов и подтвердить наличие хиломикрон. Если плазма прозрачная, то концентрация триглицеридов, как правило, нормальная. Если плазма мутная или слегка опалесцирует — концентрация триглицеридов повышена. Если плазма непрозрачная и напоминает молоко, то концентрация триглицеридов превышает 500 мг/дл. Чтобы выявить хиломикроны, плазму выдерживают в течение нескольких часов при 4°C. Хиломикроны образуют поверхностный слой или пленку. Внимание: избыток хиломикрон может обнаруживаться и в плазме здоровых людей, если кровь была взята не натощак (особенно после приема пищи, богатой триглицеридами).

### III. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

В 1967 г. Фредриксон, Леви и Лис предложили классификацию **гиперлиппротеидемий**, основанную на результатах определения уровней общего холестерина и триглицеридов и на данных электрофореза и ультрацентрифугирования липопротеидов плазмы (О. Ганда, 2003). Уровни общего холестерина и триглицеридов считали ненормальными, если они превышали 90-й процентиль среди населения. Фредриксон и соавт. описали 5 типов гиперлиппротеидемий, для каждого из которых характерен определенный **фенотип липопротеидов** (подвижность при электрофорезе, количественные соотношения разных липопротеидов). Позднее эта классификация была пересмотрена специалистами ВОЗ. Основным недостатком классификации Фредриксона и соавт.: несоответствие фенотипов липопротеидов генетическим дефектам, определяющим эти фенотипы (один и тот же фенотип может обнаруживаться при разных заболеваниях). Кроме того, выраженность гиперлиппротеидемии зависит от возраста, пола, питания и многих факторов окружающей среды. И, наконец, гиперлиппротеидемия любого типа может быть первичной (наследственной) или вторичной. Поэтому в последнее время более популярна классификация дислиппротеидемий, построенная по описательному принципу. Кроме гиперлиппротеидемий известны и другие (более редкие) формы наследственных дислиппротеидемий, в частности синдромы дефицита ЛПВП.

#### A. Первичные гиперлиппротеидемии

**1. Семейная недостаточность липопротеидлипазы (гиперлиппротеидемия типа I).** Редкое заболевание, характеризующееся отсутствием активности липопротеидлипазы, высоким содержанием хиломикрон и **тяжелой гипертриглицеридемией**; в типичных случаях проявляется в детстве. Немногие больные доживают до 50 лет, но риск атеросклероза не повышен. Самое частое и опасное осложнение тяжелой гипертриглицеридемии — панкреатит. При уровне триглицеридов выше 11,2 ммоль/л (1000 мг/дл) часто наблюдаются ксантомы.

**2. Семейная гиперхолестеринемия (гиперлиппротеидемия типа II)** — наиболее изученная форма дислиппротеидемии. Наследование кодоминантное. Причина заболевания — мутации гена апопротеин-В,Е-рецептора (рецептора ЛПНП). Сниженное содержание, отсутствие или функциональный дефект рецептора приводят к нарушению захвата ЛПНП в печени и нерегулируемому накоплению холестерина в разных тканях, в том числе — в эндотелии. Атеросклероз при семейной гиперхолестеринемии развивается в молодом возрасте; тяжесть заболевания зависит от числа аллелей мутантного гена. Уровень ОХС обычно в пределах 7,8–10 ммоль/л (300–400 мг/дл) или выше. Характерные симптомы — липоидная дуга роговицы и сухожильные ксантомы. Клинические и биохимические проявления наблюдаются у половины родственников первой степени. Наиболее распространена гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (1:500). Гомозиготная форма встречается очень редко (1:1 млн). У гомозиготных больных уровень ОХС превышает 13 ммоль/л (500 мг/дл), а ИБС проявляется в первые 20 лет жизни.

Различают два подтипа семейной гиперхолестеринемии. Подтип IIa характеризуется повышением уровня ХС-ЛПНП и нормальным уровнем триглицеридов и обнаруживается главным образом у детей. У взрослых нередко встречается подтип IIb, для которого характерны гипертриглицеридемия и повышение уровней ЛПОНП и ЛППП.

**3. Семейный дефект апопротеина В-100.** Заболевание обусловлено мутацией гена апопротеина В-100 — лиганда рецептора ЛПНП. Мутация в кодоне 3500 приводит к замене аргинина, локализованного в домене связывания с рецептором ЛПНП, на глутамин. В результате значительно повышается концентрация ХС-ЛПНП. Уровень общего холестерина повышен умеренно. Семейный дефект апопротеина В-100 встречается так же часто, как семейная гиперхолестеринемия.

**4. Семейная дисбеталипопротеидемия (гиперлиппротеидемия типа III)** — редкое заболевание, характеризующееся увеличенной концентраци-

ей ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон в плазме и повышенным содержанием эфиров холестерина и апопротеина Е в ЛПОНП.

**а. Этиология.** У большинства больных имеется мутация аллеля, кодирующего изоформу Е3 апопротеина Е. Из-за дефекта апопротеина Е3 снижается связывание апопротеин-Е-содержащих липопротеидов с рецепторами, распознающими апопротеин Е. У людей с фенотипом Е2/Е2 высок риск атеросклероза. Распространенность фенотипа Е2/Е2 среди населения равна 1:100, но только у 1–2% из носителей этого фенотипа отмечается семейная дисбеталипопротеидемия. Следовательно, проявление этого заболевания сильно зависит от образа жизни и питания. Риск заболевания значительно повышается при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе и сопутствующих наследственных нарушениях обмена липидов.

**б. Клиническая картина.** Характерны бугорчатые и сухожильные ксантомы. Патогномоничный симптом — линейные плоские ксантомы на ладонях. Диагноз подтверждают путем ультрацентрифугирования и анализа фракций ЛПОНП, богатых холестерином (отношение холестерина ЛПОНП/триглицериды > 0,3). Другой критерий диагноза семейной дисбеталипопротеидемии: примерно одинаковый прирост уровней общего холестерина и триглицеридов и наличие широкой полосы в зоне бета-фракции при электрофорезе на бумаге. У большинства больных возникает атеросклероз коронарных и периферических сосудов, что свидетельствует об атерогенности ЛППП. Примерно у 25% больных отмечается нарушение толерантности к глюкозе, у 25% — гипотиреоз.

#### 5. Семейная гипертриглицеридемия (гиперлипопротеидемия типа IV)

**а. Эпидемиология.** Семейная гипертриглицеридемия встречается у родственников больных, перенесших инфаркт миокарда, с такой же частотой, как семейная гиперхолестеринемия. По-видимому, семейная гипертриглицеридемия может быть обусловлена разными генетическими дефектами. Ни один из этих дефектов пока не выявлен. Генетическая гетерогенность семейной гипертриглицеридемии затрудняет ее оценку как фактора риска атеросклероза. Кроме того, гипертриглицеридемия нередко бывает компонентом семейной смешанной гиперлипопротеидемии, семейной дисбеталипопротеидемии или семейной гиперлипопротеидемии с фенотипом V. Многие нарушения обмена веществ (в первую очередь — сахарный диабет) приводят к вторичной гипертриглицеридемии. В клинической картине нехарактерны ксантомы.

**б. Лабораторная диагностика.** Содержание общего холестерина нор-

**ВАЗИЛИП®**

СИМВАСТАТИН  
таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

**Вазилип®. Ваш сердечный друг.**



**Показания:** Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb). Ишемическая болезнь сердца. При лечении больных с ишемической болезнью сердца Вазилип показан для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения риска смерти, уменьшения риска сердечно-сосудистых нарушений (инфаркт и транзиторные ишемические приступы), уменьшения риска процедур реваскуляризации.

**Способ применения и дозы:** Вазилип принимают внутрь, однократно, вечером. Время приема препарата не следует связывать с приемом пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10–20 мг. Максимальная суточная доза — 80 мг.

**Форма выпуска:** только по рецепту врача.

**Упаковка:** 14 и 28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой по 10 мг, 20 мг и 40 мг.



За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123122, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5  
Тел. (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01, E-mail: info@krka.ru www.krka.ru

**KRKA**

Рис. 1. Таблица для определения риска смерти в ближайшие 10 лет у пациентов из регионов Европы с высоким риском развития ССЗ\*



Общий холестерин, ммоль/л



ШКАЛА РИСКА SCORE



Надежный путь к цели

**АТОРИС**<sup>®</sup>

таблетки по 10 мг и 20 мг аторвастатин

НОВЫЙ СТАТИН КОМПАНИИ КРКА –  
 БЫСТРОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ  
 СНИЖЕНИЕ ЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ.



**Показания:** Гиперлипидемия (первичная гиперхолестеринемия типов IIa и IIb, включая полигенную гиперхолестеринемию, гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию, смешанную гиперлипидемию, гомозиготную наследственную гиперхолестеринемию).

**Способ применения и дозы:** Аторис принимается один раз в сутки, независимо от приема пищи, в одно и то же время.

**Начальная доза – 10 мг, максимальная доза 80 мг.**

**Форма отпуска:** Только по рецепту врача.

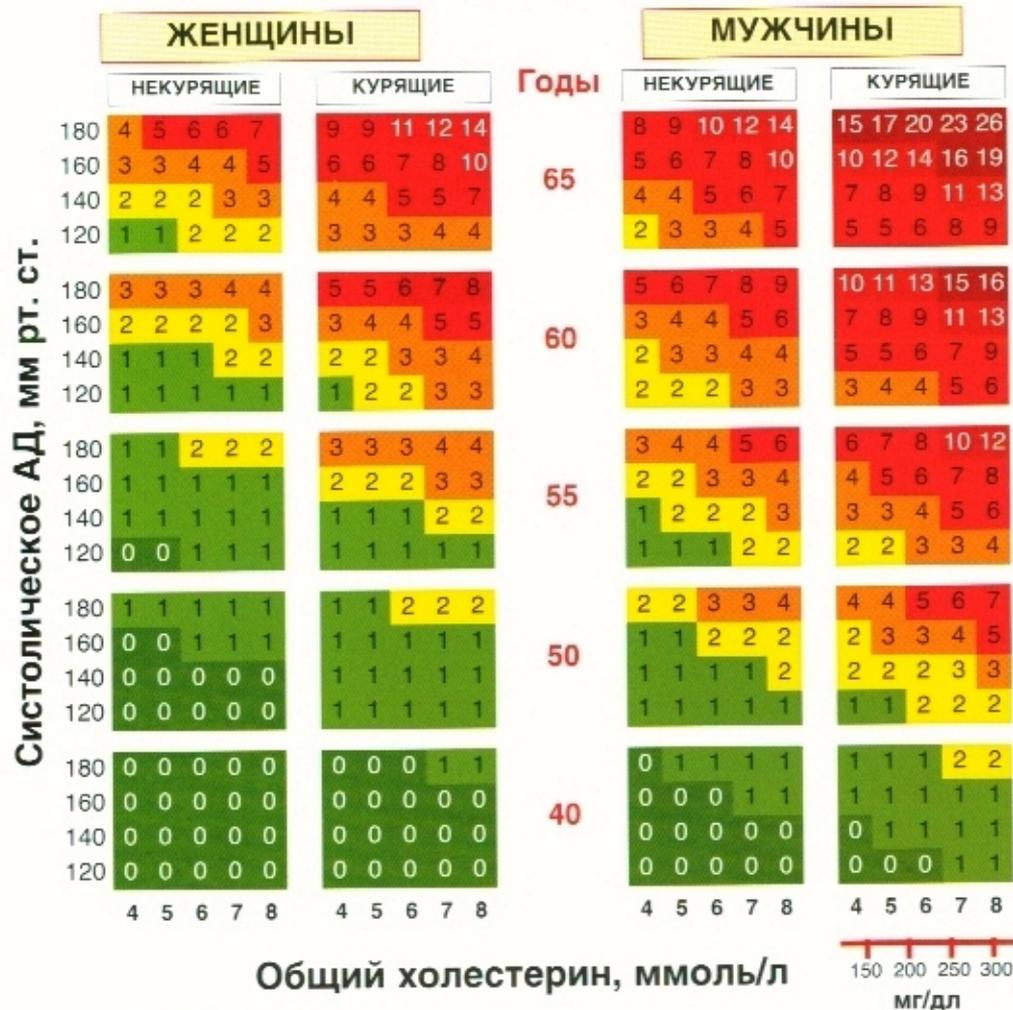
**Упаковка:** 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 10 мг и 20 мг.

За более подробной информацией обращайтесь к провакцинтено.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5  
 Тел.: (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01, E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



Рис. 2. Таблица для определения риска смерти в ближайшие 10 лет у пациентов из регионов Европы с низким риском развития ССЗ (Бельгия, Франция, Люксембург, Испания, Швейцария, Португалия)\*



ШКАЛА РИСКА  
SCORE



мальное или умеренно повышено и соответствует содержанию холестерина ЛПОНП. Содержание триглицеридов в пределах 2,8–8,5 ммоль/л (250–750 мг/дл). Уровень холестерина ЛПВП обычно ниже нормы и обратно пропорционален уровню триглицеридов. Гипертриглицеридемия усиливается при сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, уремии, алкоголизме), на фоне вторичной инсулинорезистентности вследствие приема эстрогенов или пероральных контрацептивов, а также при лечении глюкокортикоидами.

#### 6. Семейная гиперлипопротеидемия с фенотипом V

Основное проявление – тяжелая гипертриглицеридемия, обусловленная повышением концентрации хиломикрон и ЛПОНП. Уровень триглицеридов обычно превышает 11,2–22,5 ммоль/л (1000–2000 мг/дл), но может изменяться в широких пределах под влиянием алкоголя, диеты, приема глюкокортикоидов, эстрогенов, а также при сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете). В семьях с этим заболеванием риск атеросклероза, как правило, не повышен, хотя уровень общего холестерина может быть увеличен. У родственников больных семейной гиперлипопротеидемией с фенотипом V чаще выявляется фенотип липопротеидов IV, реже – фенотип V. Фенотип липопротеидов у одного и того же больного может изменяться под влиянием факторов окружающей среды (например, диеты) и при сопутствующих заболеваниях. Некоторым больным с семейной гиперлипопротеидемией с фенотипом V ошибочно устанавливают диагноз семейной смешанной гиперлипопротеидемии (особенно если уровень общего холестерина повышен). Отличительные клинические признаки семейной гиперлипопротеидемии с фенотипом V: гепатомегалия, спленомегалия, ксантомы, липидная инфильтрация сосудов сетчатки, повторные приступы панкреатита.

#### 7. Семейная смешанная гиперлипопротеидемия

**а. Распространенность.** Этот тип гиперлипопротеидемии встречается чаще, чем семейная гиперхолестеринемия и семейная гипертриглицеридемия вместе взятые. Доказано, что семейная смешанная гиперлипопротеидемия – моногенная болезнь, но мутация, лежащая в ее основе, не выявлена. Известно, однако, что экспрессивность этой мутации изменяется в широких пределах и зависит от факторов окружающей среды. Поэтому у разных больных выявляются фенотипы липопротеидов IIa, IIb, IV или V. Фенотип липопротеидов может изменяться с возрастом.

б. **Патогенез.** В отличие от семейной гиперхолестеринемии, при семейной смешанной гиперлиппротеидемии функция рецепторов ЛПНП не нарушена. У многих больных повышен риск атеросклероза из-за избыточного накопления аполиппротеина В-100 (гиперапобеталипопротеидемии).

в. **Клиническая картина и лабораторная диагностика.**

1) У 30–35% больных семейной смешанной гиперлиппротеидемией и их родственников с дислиппротеидемией наблюдается **гиперхолестеринемия.**

2) В 30–35% случаев наблюдается **гипертриглицеридемия.**

3) В остальных случаях **гиперхолестеринемия сочетается с гипертриглицеридемией.**

У некоторых больных снижен уровень ХС-ЛПВП при нормальном содержании ХС-ЛПНП; могут определяться мелкие ЛПНП. Ксантомы нехарактерны. Самые частые сопутствующие заболевания – эндогенное ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет.

**Б. Первичные дислиппротеидемии, обусловленные нарушениями обмена ЛПВП**

1. **Семейная гипоальфалиппротеидемия (изолированный дефицит ЛПВП)** – самое распространенное заболевание из этой группы. Наследование аутосомно-доминантное; генетический дефект неизвестен. Уровень ХС-ЛПВП снижен на 50% при нормальных уровнях ХС-ЛПНП и ЛПОНП. Характерно развитие атеросклероза в молодом возрасте.

2. **Редкие наследственные нарушения обмена ЛПВП.**

а. **Семейный дефицит апопротеина АI.** При этом заболевании нарушено образование ЛПВП. Риск атеросклероза повышен.

б. **Танджирская болезнь (семейная апаальфалиппротеидемия).** Уровень ХС-ЛПВП не превышает 10% нормы. Риск атеросклероза очень высокий.

в. **Семейная недостаточность лецитинхолестерин-ацилтрансферазы.** Ускорен катаболизм ЛПВП. Появляется аномальный липопротеид X. Самое тяжелое осложнение – гломерулосклероз из-за накопления эфиров холестерина в мезангиальных клетках. Риск атеросклероза повышен.

г. **Недостаточность альфа-формы лецитинхолестерин-ацилтрансферазы.** Уровень ХС-ЛПВП не превышает 10% нормы; уровень ЛПОНП повышен; уровень ХС-ЛПНП сильно повышен; уровни апопротеинов АI и АII сильно снижены. Главный симптом – помутнение роговицы. Атеросклероз развивается в 30% случаев.

д. **Недостаточность белка-переносчика эфиров холестерина.** Нарушено образование ЛПВН, ускорен катаболизм ЛПВП. Риск атеросклероза повышен.

е. **Генетические дефекты аполиппротеина А-I.**

**В. Первичные дислиппротеидемии с низким риском атеросклероза.**

1. **Семейная гиперальфалиппротеидемия.** В большинстве случаев этот синдром наследуется аутосомно-доминантно, но встречается и полигенная гиперальфалиппротеидемия. Уровень ХС-ЛПВП повышен (> 90-го перцентиля); уровни ХС-ЛПНП и ЛПОНП нормальные. Продолжительность жизни у лиц с этим синдромом значительно больше, а риск атеросклероза гораздо ниже, чем среди населения.

2. **Семейная гипобеталипопротеидемия** наследуется аутосомно-рецессивно. У гетерозигот продолжительность жизни больше, а риск атеросклероза меньше, чем среди населения. Синдром обусловлен мутацией гена аполиппротеина В-100. Уровни аполиппротеина В-100, ХС-ЛПНП и ЛПОНП в 2 раза ниже среднего уровня среди населения; отношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП также понижено. Гомозиготная форма семейной гипобеталипопротеидемии встречается очень редко и характеризуется высокой смертностью из-за нарушения всасывания жиров и поражения ЦНС. По клиническим проявлениям гомозиготная форма гипобеталипопротеидемии очень похожа на другое редкое, аутосомно-рецессивное заболевание – **абеталипопротеидемия.** Абеталипопротеидемия обусловлена мутацией гена микросомального белка, переносящего триглицериды.

**Г. Вторичные дислиппротеидемии.** Вторичные дислиппротеидемии встречаются очень часто. Они могут быть вызваны заболеваниями, сопровождающимися нарушениями обмена веществ (ожирением, сахарным диабетом, гипотиреозом, алкоголизмом, болезнями почек и печени), либо обусловлены образом жизни (неправильным питанием, отсутствием физической нагрузки, курением, стрессами). Все перечисленные факторы изменяют или усиливают клинические проявления первичных дислиппротеидемий.

**Оценка факторов риска развития осложнений атеросклероза и их коррекция.**

1. Наибольший риск имеют пациенты с проявлениями атеросклероза любой локализации: церебральной, коронарной, периферической.

2. Пациенты без симптомов, но с высоким уровнем риска из-за сочетания нескольких факторов риска. Вероятность развития фатальных событий при ССЗ в ближайшие 10 лет жизни должна составлять 5% и более, либо если сочетание их факторов риска при проецировании на возраст 60 лет дают 5% риск:

- а) значительно выраженные одиночные факторы риска, включая ОХС  $\geq 8$  ммоль/л, ХС-ЛПНП  $\geq 6$  ммоль/л и артериальное давление (АД)  $\geq 180/110$  мм рт. ст.;
  - б) сахарный диабет типа 2 или типа 1 в сочетании с микроальбуминурией.
3. Близкие родственники пациентов с ранним развитием ССЗ. К ним относят лиц, у прямых родственников которых ССЗ развилось до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин. Сюда же относят тех пациентов, у которых прямые родственники в указанном возрасте имеют высокий риск ССЗ (сахарный диабет 2-го типа, артериальную гипертензию и т.д.). Пациенты с уже имеющимся ССЗ, как было сказано выше, находятся в группе максимального риска и требуют максимально активного как немедикаментозного, так и фармакологического вмешательства. У пациентов без симптомов предварительно проводится оценка риска для определения, какое вмешательство и насколько активно надо применять (Н.А. Ваулин, 2003).

В настоящее время существует несколько популяционных моделей для предсказания риска. Все они базируются на многофакторном анализе риска развития заболевания в зависимости от наличия факторов риска в больших популяциях людей, за которыми проводится длительное многолетнее наблюдение.

В рекомендациях НОПХ предлагается оценивать риск развития коронарной смерти или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на основании Фрамингемского исследования. Международное общество по атеросклерозу для подсчета риска рекомендует модель из исследования PROCAM. В «Европейских рекомендациях» применяется система оценки риска SCORE, графическое представление которой внешне похоже на хорошо известные по предыдущей версии рекомендаций 1998 г. шкалы с цветными «квадратами», отражающими риск в зависимости от пола, возраста, уровня холестерина, систолического АД и курения. Существенное отличие новой системы состоит в том, что показатели риска были рассчитаны не по данным популяции американского города Фрамингем (как в предыдущей версии), а на основании данных 12 европейских эпидемиологических исследований (в том числе крупнейший международный проект EUROASPIRE), включавших 205 178 человек по всей Европе, на которых пришлось около 7000 смертей от ССЗ (Н.А. Ваулин, 2003). Создано два варианта таблиц для стран с низким и высоким уровнем риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет. В будущем на основе модели SCORE предполагается разработка таких шкал для каждой страны в соответствии с демографическими данными. Помимо цветового деления по уровню риска для повышения точности оценки каждая клетка графика пронумерована числом, обознача-

ющим вероятность смерти в процентах от ССЗ в ближайшие 10 лет (рис. 1, 2) (Н.А. Ваулин, 2003). Сахарный диабет исключен из системы оценки риска и признан таким же фактором высокого риска, как и явное ССЗ.

В качестве показателя риска в рекомендациях ЕКО выступает вероятность смерти от любого ССЗ в ближайшие 10 лет жизни пациента. За высокий риск принята цифра в 5% и более. У молодых пациентов помимо определения риска на ближайшие 10 лет предлагается оценивать риск при проекции сочетания факторов риска на возраст 60 лет. В рекомендациях предлагаются более гибкие целевые уровни холестерина в зависимости от общего риска.

Основная часть любых рекомендаций по профилактике ССЗ (осложнений атеросклероза) отводится описанию всевозможных вмешательств, направленных на факторы риска. Особо подчеркивается, что немедикаментозные вмешательства по изменению образа жизни (в американских рекомендациях введен термин «терапевтическое изменение образа жизни») должны оставаться краеугольным камнем в первичной и тем более вторичной профилактике атеросклероза. Атеросклероз – это многофакторное заболевание, и существенную роль в его развитии играет неправильный образ жизни: курение, атерогенная диета, избыточная масса тела и малоподвижный образ жизни (Н.А. Ваулин, 2003).

**Курение.** Курение является одним из главных факторов риска. Согласно некоторым работам, эффект отказа от курения превышает эффективность любого из доказанных фармакологических вмешательств. В «Европейских рекомендациях» предлагается следующая последовательность действий для практикующих врачей (в английском варианте правило «5 А»):

- 1) систематическое выявление курящих среди своих пациентов;
- 2) оценка длительности и активности курения, наличие желания самого пациента бросить курить;
- 3) попытаться убедить пациента бросить курить сразу или
- 4) предложить фармакологическое вмешательство (например, никотинсодержащие препараты) для облегчения отказа от курения;
- 5) с целью контроля предложить план повторных визитов.

**Диета.** При употреблении пищи, богатой насыщенными жирными кислотами и холестерином, подавляется синтез рецепторов ЛПНП, что приводит к накоплению ЛПНП, ЛПОНП и остаточных компонентов хиломикрон. Употребление жирной пищи – главная причина высокой распространенности гиперлипотеидемии в развитых странах. В многочисленных эпидемиологических исследованиях установлена достовер-

ная связь между употреблением насыщенных жирных кислот, содержанием холестерина в крови и смертностью от ИБС. Надо отметить, что почти все первичные дислиппротеидемии поддаются диетотерапии.

**Физическая активность.** Физическая активность должна пропагандироваться во всех возрастных группах, а роль врачей здесь сводится к разработке адекватных планов по достижению безопасного и эффективного уровня физической нагрузки индивидуально, с учетом особенностей каждого пациента. Идеально, если пациент будет проводить ежедневно по 30 мин физических упражнений, однако не стоит забывать, что и менее интенсивные нагрузки приводят к снижению риска.

Для людей без симптомов ИБС физические упражнения рекомендуется выполнять по 30–45 мин 4–5 раз в неделю до достижения частоты сердечных сокращений 60–75% от максимальной. Для пациентов с ИБС рекомендации по физической активности могут быть даны на основании комплексного обследования, включая результаты пробы с физической нагрузкой.

**Избыточная масса тела.** Уменьшение избыточной массы тела и предупреждение ее дальнейшего накопления — одна из важнейших профилактических мер у пациентов с явной ИБС и высоким риском развития осложнений. Уменьшение массы тела наиболее актуально для лиц с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более) или с избыточной массой тела (индекс массы тела от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>). Это в полной мере относится к пациентам с избыточным абдоминальным накоплением жира, которое можно оценить, измерив окружность талии. Для мужчин этот показатель должен быть менее 94 см, а для женщин — менее 80 см. Индекс массы тела = масса тела (кг)/рост (м)<sup>2</sup>.

**Артериальная гипертензия.** Диагностика и лечение артериальной гипертензии как одного из основных факторов риска занимает важное место в международных и российских рекомендациях. Кроме гипотензивной терапии в лечении артериальной гипертензии обязательно рекомендуется снижение массы тела, ограничение потребления соли и увеличение физической активности.

**Сахарный диабет.** Преобладающее нарушение обмена липидов при сахарном диабете — **гипертриглицеридемия**, обусловленная повышением уровня ЛПОНП и хиломикрон. Причины накопления ЛПОНП и хиломикрон (по данным Чугуновой Л.А., Шамхаловой М.Ш., Шестакова М.В., 2002):

а. Дефицит инсулина при инсулинозависимом сахарном диабете и у некоторых больных инсулинонезависимым сахарным диабетом приво-

Таблица 6. Целевые уровни показателей при сахарном диабете типа 2 (СД 2)

Показатель*	Целевой уровень
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)**, %	<6,1%
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	<6,0
Самоконтроль в капиллярной крови, ммоль/л	4,0–5,0 – натощак, 4,0–7,5 – после еды.
ЛД: ОХС ммоль/л; ХС-ЛПНП ммоль/л	<130/80; <4,5; <2,6

\*по рекомендациям Американской ассоциации по изучению диабета;

\*\*основной общепризнанный показатель адекватности контроля за гликемией.

дит к снижению скорости распада хиломикрон и ЛПОНП, поскольку инсулин необходим для синтеза липопротеидлипазы в адипоцитах.

- б. У больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с инсулинорезистентностью избыток инсулина стимулирует липогенез и секрецию ЛПОНП в печени.
- в. У больных инсулинозависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом без инсулинорезистентности гипергликемия усиливает липогенез и секрецию ЛПОНП в печени.

У некоторых больных инсулинозависимым и у многих больных инсулинонезависимым сахарным диабетом наблюдается вторичная дислиппротеидемия, сходная с семейной гиперлипидемией с фенотипом V. Предрасполагающие факторы у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом — ожирение, семейная гипертриглицеридемия с фенотипом IV, семейная смешанная гиперлипидемия. Устранение гипергликемии влияет на частоту возникновения и тяжесть гиперлипидемии при сахарном диабете. При инсулинонезависимом сахарном диабете нередко снижается уровень холестерина ЛПВП, отчасти вследствие ожирения. Другие нарушения обмена липопротеидов при сахарном диабете: накопление обогащенных холестерином ЛПОНП, мелких ЛПНП, ЛППП, остаточных компонентов хиломикрон; неферментативное гликозилирование апопротеинов. Гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС-ЛПНП, снижение уровня ХС-ЛПВП и неферментативное гликозилирование апопротеинов — главные факторы риска атеросклероза у больных сахарным диабетом.

С возрастом эти нарушения лишь усугубляются, как и в общей популяции, нося накопительный характер. Значительный вклад в эту тенденцию вносят такие возрастные изменения, как гиподинамия, несбалансированное питание с избыточным содержанием животных и растительных жиров. Поддержание нормального уровня глюкозы позволяет предупредить или снизить тяжесть дислипидемии и уменьшить риск атеросклероза.

Таблица 7. Диагностические критерии метаболического синдрома

Фактор риска	Диагностический уровень
Абдоминальное ожирение	Окружность талии (см):
– мужчины	>102 (90)*
– женщины	>88 (80)
ТГ	≥ 1,7 ммоль/л
ХС-ЛПВП – мужчины	< 0,9 ммоль/л
ХС-ЛПВП – женщины	< 1,1 ммоль/л
АД	≥ 130 /85 мм рт. ст.
Глюкоза натощак	≥ 5,6 ммоль/л

Примечание. \* – в скобках приведены значения для народов Азиатско-Тихоокеанского региона.

**Метаболический синдром.** Как отмечалось ранее, риск ССЗ повышен не только при явном сахарном диабете, но и при сниженной толерантности к глюкозе. Как правило, для таких состояний характерна совокупность признаков, объединяемых понятием «метаболический синдром». В табл. 7 приведены диагностические критерии, для диагноза метаболического синдрома достаточно сочетания любых трех признаков. На основании эпидемиологических исследований было продемонстрировано различие в окружности талии между различными популяциями (в частности, между жителями Европы и Азиатского региона). Это нашло отражение в международных рекомендациях. Вместо окружности талии можно использовать индекс массы тела. У пациентов с метаболическим синдромом значительно повышен риск ССЗ, а терапевтическое воздействие на образ жизни способно благотворно повлиять практически на все компоненты метаболического синдрома. Как было продемонстрировано в исследовании DPP, активное изменение образа жизни способно предупредить или задержать развитие сахарного диабета у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Особое внимание предлагается уделить уменьшению массы тела и увеличению физической активности. Сопутствующее повышенное АД, дислипидемия и выраженная гипергликемия могут потребовать медикаментозного лечения.

**Обследование близких родственников.** Прямые родственники пациентов с преждевременным развитием ИБС, а также родственники больных с наследственными гиперхолестеринемиями должны обследоваться на предмет выявления других сердечно-сосудистых факторов риска.

**Взаимосвязь степени дислипидемии и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2.**

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) показана,

что при одинаковом уровне ОХС смертность больных СД 2 в связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) была в 3–4 раза выше, чем у пациентов без СД. Гипертриглицеридемия – более строгий маркер ИБС у больных СД 2, чем у лиц без этого заболевания. По данным 11-летнего проспективного наблюдения за больными СД – Paris Prospective Study, повышенный уровень ТГ крови был связан с риском смерти от ИБС. Показано, что у больных СД 2 гипертриглицеридемия выше 2,3 ммоль/л ассоциирована с двукратным, а снижение уровня ХС-ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л – четырехкратным увеличением риска заболеваемости и смертности в связи с ИБС (табл. 8):

Таблица 8. Степень выраженности липидных нарушений и сердечно-сосудистый риск у больных с СД 2 (European Diabetes Policy Group, 1998–1999 гг.)

Показатель	Низкий	Умеренный	Высокий
Общий ХС, ммоль/л	<4,8	4,8–6,0	>6,0
ХС-ЛПНП, ммоль/л	<3,0	3,0–4,0	>4,0
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,7–2,2	>2,2
ХС-ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,2–1,0	<1,0

Взаимосвязь уровня гликемии и микро-, макрососудистого риска представлены в табл. 9.

Таблица 9. Уровень гликемии и риск развития сосудистых осложнений

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA1c%	<6,5	>6,5	>7,5
Гликемия натощак			
– ммоль/л в плазме венозной крови	<6,0	>6,0	>7,0
– ммоль/л, в капиллярной крови	<5,5	>5,5	>6,0
Постприанциальная гликемия (через 2 ч после еды) – ммоль/л в плазме венозной крови	<7,5	>7,5	>9,0
– ммоль/л, в капиллярной крови	<7,5	>7,5	>9,0

**Состояния связанные с риском развития дислипидемии и атеросклероза**

1. **Болезни почек.** При нефротическом синдроме повышен уровень ХС-ЛПНП и содержание ЛПОНП из-за усиленного синтеза холестерина в печени. Уровень ХС-ЛПНП обратно пропорционален концентра-

ции альбумина в плазме. Механизм усиления синтеза холестерина в печени при протеинурии неясен. Известно, что при болезнях почек повышается уровень Лп(а). Хроническая почечная недостаточность (ХПН) сопровождается гипертриглицеридемией (из-за накопления ЛПОНП, ЛППП и остаточных компонентов хиломикрон) и значительным снижением уровня ХС-ЛПВП. При уремии в крови появляется ингибитор липопротеидлипазы.

2. **Гипотиреоз.** Тиреоидные гормоны необходимы для связывания ЛПНП с их рецепторами. При гипотиреозе повышается уровень ХС-ЛПНП, уровень ЛППП, концентрация Лп(а) и снижается активность липопротеидлипазы.
3. **Болезни печени.** При холестатических поражениях печени активируется синтез **липопротеида X**. В результате значительно повышается уровень общего холестерина. Нарушение этерификации холестерина приводит к повышению уровня свободного холестерина и фосфолипидов.
4. **Прием алкоголя усиливает гипертриглицеридемию.** У больных алкоголизмом обычно наблюдаются фенотипы липопротеидемии IV и V, особенно при сопутствующем ожирении.
5. **СПИД.** У больных СПИДом усилен липолиз, снижена активность липопротеидлипазы, отмечается гипертриглицеридемия.
6. **Лекарственные средства.** Прием лекарственных средств, вызывающих инсулинорезистентность (тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов), может быть причиной умеренного повышения уровня общего холестерина и триглицеридов и снижения уровня ХЛ-ЛПВП. Глюкокортикоиды, пероральные контрацептивы и эстрогены могут вызвать тяжелую гипертриглицеридемию. Эстрогены при приеме внутрь повышают уровень ХС-ЛПВП и понижают уровень ХС-ЛПНП и Лп(а), тем самым уменьшая риск атеросклероза. Ретиноиды иногда значительно повышают уровень триглицеридов. Концентрация ХС-ЛПНП возрастает при введении **циклоsporина А**. Андрогены и анаболические стероиды значительно снижают содержание ХС-ЛПВП. В дополнение к препаратам для снижения уровня АД, липидов и глюкозы в крови, применяемым в профилактике осложнений атеросклероза, рекомендованы следующие группы препаратов:
  - а) **аспирин** или другой антитромбоцитарный агент у всех пациентов с явной ИБС. О роли аспирина в первичной профилактике ССЗ доказательства менее убедительные. Предлагается использовать его у бес-

симптомных пациентов только при наличии высокого риска, в частности, сахарного диабета, контролируемой гипертензии и высокого риска за счет множественных факторов. В рекомендациях Американской ассоциации сердца (2002 г.) подчеркивается, что аспирин в первичной профилактике повышает риск геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений. При наличии у пациентов предрасполагающих факторов этих осложнений риск от назначения аспирина может превысить ожидаемую пользу;

- б) **бета-адреноблокаторы** у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или с дисфункцией левого желудочка вследствие ИБС или артериальной гипертензии, кроме наличия атеросклероза периферических сосудов;
- в) **ингибиторы АПФ** у пациентов с симптомами сердечной недостаточности или признаками дисфункции левого желудочка вследствие ИБС или артериальной гипертензии, у перенесших ИМ. Антиатеросклеротический эффект ингибиторов АПФ у пациентов без явной недостаточности кровообращения и не зависящий от уровня АД показан в исследованиях HOPE и EUROPE;
- г) **антикоагулянты** (Варфарин 28-30мг/нед под контролем МНО) у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (имеются в виду в первую очередь пациенты с постоянной мерцательной аритмией).

#### IV. ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

**А. Принципы и цели лечения.** Проспективные исследования показывают, что риск атеросклероза и тяжесть ИБС уменьшаются при снижении концентрации липидов с помощью диеты или диеты в сочетании с медикаментозным лечением. Перечень некоторых из этих исследований приводится ниже.

##### 1. Контролируемые испытания эффективности медикаментозной первичной профилактики ИБС:

- а) Испытание холестирамина в отделениях нарушений липидного обмена в США (Lipid Research Clinics Study; LRC).
- б) Испытание клофибрата по программе ВОЗ.
- в) Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 5-летнее исследование первичной профилактики ИБС – Helsinki Heart Study (HHS) по изучению эффективности гемфиброзила (1200 мг/сут) у 4081 мужчины (40-55 лет) с дислипидемией.
- г) Исследование AFCAPS/TexCAPS в США ловастатина у пациентов без клинических признаков атеросклероза сосудов и умеренно повышенным уровнем ОХС.

д) Исследование WOSCOPS по первичной профилактике правастатином в дозе 40 мг/сут у мужчин в возрасте 45-64 лет с умеренно повышенными уровнями ОХС и ХС-ЛПНП.

## 2. Проспективные и ангиографические исследования эффективности гиполипидемической терапии у больных ИБС.

а) Испытание холестирамина и диетотерапии при семейной гиперхолестеринемии у больных ИБС (National Heart Lung and Blood Institute Type II Coronary Intervention Study; CIT).

б) Испытание колестипола и никотиновой кислоты при коронарном атеросклерозе (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; CLAS).

в) Исследование эффективности гиполипидемической терапии при семейной гиперхолестеринемии по программе Университета Сан-Франциско.

г) Влияние образа жизни на сердце (Lifestyle Heart Trial). Изучали влияние диеты с пониженным содержанием жиров, прекращения курения, методов релаксации и умеренных физических нагрузок на течение и тяжесть ИБС.

д) Исследование эффективности хирургического лечения гиперлипидотеидемии путем наложения анастомоза между проксимальным отделом тощей кишки и дистальным отделом подвздошной кишки (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; POSCH).

е) Исследование эффективности профилактики и лечения семейной гиперхолестеринемии и ИБС ловастатином и колестиполом (Familial Atherosclerosis Treatment Study; FATS).

ж) Обратное развитие атеросклероза на фоне диетотерапии и лечения холестирамином у больных ИБС с умеренной гиперхолестеринемией. Исследование проведено в клинике св. Фомы (St. Thomas Atherosclerosis Regression Study; STARS).

з) Исследование 4S гиполипидемической терапии симвастатином у 4444 больных с ИБС в течение 3 лет.

и) Исследование CARE гиполипидемической терапии правастатином у 4159 больных с ИБС с уровнем среднего ОХС 5,4 ммоль/л в течение 5 лет.

к) Исследование BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) у 92 мужчин, перенесших первый инфаркт миокарда в возрасте до 45 лет, страдающих дислипидемией (уровень общего холестерина натощак 5,2 ммоль/л и/или уровень триглицеридов 1,6 ммоль/л через 3 месяца диетотерапии), у которых оценивалась эффективность безафибрата (600 мг/сут) и диеты. В исследовании было впервые показано, что терапия безафибратом в течение 5 лет замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза.

л) Двойное\слепое, плацебо-контролируемое исследование LOCAT (Lipid Coronary Angiograph Trial) — изучалось влияние гемфиброзила (1200 мг/сут) на коронарный атеросклероз у 395 мужчин в возрасте моложе 70 лет, перенесших аорто-коронарное шунтирование с низким уровнем холестерина ЛПВП (1,1 ммоль/л), уровнями холестерина ЛПНП 4,5 ммоль/л и триглицеридов 4,0 ммоль/л.

м) Исследование DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) по лечению дислипидемии микролизированным фенофибратом (200 мг/сут).

Многочисленные исследования эффективности немедикаментозной и медикаментозной профилактики и терапии атеросклероза проводятся в разных странах и в настоящее время. Результаты завершенных и текущих исследований подтверждают эффективность снижения уровня ХС-ЛПНП и повышения уровня ХС-ЛПВП. Снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 мг/дл уменьшает риск ИБС на 2%, а повышение уровня ХС-ЛПВП на 1 мг/дл уменьшает риск ИБС еще на 2–3%. Эти данные получены при обследовании мужчин среднего возраста с исходным уровнем общего холестерина более 260 мг% (6,7 ммоль/л).

Современные рекомендации по лечению дислипидотеидемий основаны на определении уровня ХС-ЛПНП (см. таб. 4). Кроме того, учитывают и другие факторы риска, прежде всего — наличие ИБС. Лечение показано при концентрации триглицеридов > 2,8 ммоль/л (250 мг/дл) в сочетании с повышенным уровнем ХС-ЛПНП, низким уровнем ХС-ЛПВП или другими значимыми факторами риска. При уровне триглицеридов > 5,6 ммоль/л (500 мг/дл) назначают диету или медикаментозное лечение для предотвращения панкреатита.

**Б. Диетотерапия.** Диета, регулярные физические нагрузки, избегание стрессов и перенапряжения, прекращение курения — основа лечения дислипидотеидемий. Поэтому прежде, чем назначить медикаментозное лечение, врач рекомендует больному изменить рацион и режим питания и образ жизни. Больной должен строго выполнять эти рекомендации в течение 3–6 мес. С помощью физических нагрузок и уменьшения веса можно добиться снижения уровня триглицеридов и повышения уровня ХС-ЛПВП. Для снижения уровня ХС-ЛПНП назначают рекомендованную Американской кардиологической ассоциацией диету с пониженным общим содержанием триглицеридов и пониженным содержанием насыщенных жирных кислот. Относительная пищевая ценность полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот до конца не выяснена, поэтому их следует потреблять в равных количествах. Наиболее ценны содержащиеся в рыбе и в рыбьем жире полиненасыщенные омега-3-жирные кислоты, снижающие агрегацию тромбо-

цитов и содержание триглицеридов. При гипертриглицеридемии наряду с уменьшением веса и физическими упражнениями рекомендуют исключить употребление алкоголя. Больным с тяжелой гипертриглицеридемией (с фенотипом IV или V) рекомендуют ограничить потребление жиров (на долю жиров должно приходиться не более 10–15% общей калорийности пищи).

#### Общие рекомендации по диетотерапии:

- а) пища должна быть разнообразной, а ее энергетическая ценность таковой, чтобы поддерживать массу тела близкой к идеальной;
- б) необходимо использовать в пищу больше овощей и фруктов, продуктов из цельных злаков, обезжиренных молочных продуктов, рыбы и нежирного мяса;
- в) доля жира в общей энергетической ценности пищи не должна превышать 30%, а насыщенные жиры должны составлять не более 1/3 от всего потребляемого жира. Потребление холестерина должно быть менее 300 мг/день;
- г) при одной и той же энергетической ценности пищи надо стремиться заменять насыщенные жиры частично сложными углеводами и частично моно- и полиненасыщенными растительными жирами и жиром морских рыб.

#### Рекомендуемые продукты питания:

- а) Злаковые – хлеб грубого помола, каши (геркулесовая, рисовая) приготовленные на воде, макаронные изделия.
- б) Бобовые (фасоль, горох).
- в) Обезжиренное молоко (0,5%-1%), нежирные сметана, йогурт, свежий сыр (до 25% жирности), белок яиц, растительное масло (оливковое, подсолнечное, кукурузное).
- г) Супы: говяжий (снять жировую пленку при готовке); овощной; можно рисовый или с макаронными изделиями; рыбный.
- д) Рыба морская отваренная или на гриле.
- е) Мясо курицы (без кожи), индейка; постная говядина.
- ж) Десерты – овсяное печенье, фрукты свежие или консервированные, соки без сахара, несладкий чай, минеральная вода.

**В. Экстракорпоральные методы коррекции гиперлипидемии.** В случае семейной гиперхолестеринемии в настоящее время применяются методы иммуоафереза ЛПНП и Лп(а) с помощью сорбентов с иммобилизованными антителами к липопротеидам низкой плотности на колосках «ЛНП Липоapak» и «Имунолипосорбер МкАт» с интервалом от 7 до 21 дня в течении 2–4 лет. На фоне данного лечения отмечается достоверное

снижение как ОХС (до 80%), так и ХС-ЛПНП (до 50%) у большинства больных, с уменьшением приступов стенокардии, регрессией ксантом, а также стабилизацией или регрессией атеросклеротических поражений в нескольких сегментах коронарных артерий (Покровский С.Н., 2004).

**Г. Медикаментозное лечение.** По рекомендации Национальной Программы США по выявлению, классификации и лечению гиперхолестеринемии у взрослых медикаментозное лечение начинают, если на фоне диетотерапии уровень ХС-ЛПНП остается повышенным в течение 6 мес. Медикаментозное лечение особенно показано больным ИБС и лицам с двумя и более факторами риска ИБС. По данным ангиографии регрессия атеросклеротических бляшек у больных ИБС отмечается только при снижении уровня ХС-ЛПНП до 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), поэтому рекомендуемый уровень ХС-ЛПНП при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (10 летний риск >20%) и наличии ИБС или ее эквивалента составляет < 2,6 ммоль/л, а целевой будет снижен по последним данным до уровня < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) (С.М. Ballantyne, 2004). Для лечения дислипидемий применяют 6 групп препаратов: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы, или статины; производные фибровой кислоты, или фибраты; секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и ее производные; производное бисфенола-пробукол и специфический ингибитор абсорбции холестерина из кишечника – эзетимиб. Обязательное условие эффективности лечения – точный подбор доз.

**1. Статины** являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента синтеза холестерина, и снижают уровень ХС-ЛПНП более чем на 40%, причем каждое удвоение дозы снижает уровень ХС-ЛПНП на 6–7%, поэтому они особенно показаны при тяжелой первичной и вторичной гиперхолестеринемии. На содержание триглицеридов и ХС-ЛПВП эти препараты влияют умеренно, но такие статины, как симвастатин и аторвастатин, наряду с максимально выраженным действием на основной атерогенный класс липидов – ХС-ЛПНП оказывают и выраженное действие на ТГ, а также на ХС-ЛПВП. При фиксированной дозе статинов максимальный эффект на основные классы липидов наступает через 4–8 нед. Противопоказания к назначению статинов немногочисленны: активный патологический процесс в печени, исходно повышенный уровень печеночных ферментов более чем в 2 раза выше верхней границы нормы, систематическое злоупотребление алкоголем. Обеспечить безопасность лечения позволяет биохимический контроль АСТ, АЛТ в период подбора дозы 1 раз в 6 месяцев, а в последующем – 1 раз в год. Праваста-

тин в редких случаях может вызывать миопатию. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с хронической почечной недостаточностью способны затормозить ее прогрессирование. Как правило, их не назначают совместно с гемфиброзилом и циклоспорином. Положительные эффекты статинов определяются не только непосредственным влиянием на синтез холестерина, но и такими важными свойствами, как

- улучшение функции эндотелия;
- противовоспалительное действие;
- стабилизация фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки;
- подавление тромбообразования;
- уменьшение процессов окисления ЛПНП;
- стабилизация липидного ядра.

В настоящее время применяют **аторвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин и розувастатин.**

Таблица 11. Характеристика гиполипидемического действия статинов

Препарат	Доза (мг/день)	Падение уровней (по данным проспективных исследований) (%)		
		ОХС	ХС-ЛПНП	ТГ
Ловастатин (Холетар, KRKA)	10–80	20–32	25–39	10–15
Флувастатин	20–80	12–21	16–34	3–13
Правастатин	10–40	19–20	26–34	12–14
Симвастатин (Вазилп, KRKA)	10–80	20–40	35–49	10–20
Розувастатин	10–40	33–46	39–63	10–28
Аторвастатин (Аторис, KRKA)	10–80	30–46	41–61	14–33

**Ловастатин** – неактивный лактон, выделенный из гриба *Aspergillus terreus*, при приеме внутрь, превращающийся в печени в активное соединение. В исследовании CCAIT при лечении ловастатином в сравнении с группой плацебо отмечалось достоверно более низкая частота появления новых атеросклеротических поражений в коронарных сосудах ( $p < 0,001$ ) (Waters D., Higginson L. et al., 1994). Выпускается в дозе 10 и 20 мг. Принимается в дозе 10–40 мг 1 раз в вечернее время, с постепенным повышением дозы в течении 4-х недель до максимальной в 80 мг /день (при необходимости). В исследовании CCAIT, при лечении ловастатином в сравнении с группой плацебо, отмечалось достоверно более низкая частота появления новых атеросклеротических поражений в коронарных сосудах ( $p < 0,001$ ). Дозу в 80 мг принимают в 2 приема (утро и вечер по 40 мг). **Симвастатин** – также превращается при приеме внутрь в активное соединение в печени. Принимается в дозе 10–80 мг./день 1–2 раз в день. На насто-

ящий момент, это наиболее исследованный статин опыт применения которого составляет 10 лет. В исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) и CIS (Coronary Intervention Study) был достигнут достоверный эффект как снижения ХС-ЛПНП, так и уменьшение выраженности коронарного стеноза (Bestehorn H., et al., 1996). **Флувастатин** – полностью синтетический препарат, с основой в молекуле в виде индольного кольца и является исходно активным при приеме. В исследовании FLARE лечение флувастатином в дозе 80 мг/сут привело к достоверному снижению смертности и случаев инфаркта миокарда на протяжении 40 дней после проведения ангиопластики (Serrus P.W., et al., 1999). Выводится в основном через кишечник (95%). Принимается в дозе 20–80 мг/день 1 раз в вечернее время. Эффект наступает к концу 1 недели приема, максимальный эффект к 4 неделе. Также доказано, что флувастатин обладает профибринолитическим действием через снижение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена (Bevilacqua M., 1997). Применяется при гиперлипидемиях IIa типа. **Правастатин** – препарат по гиполипидемической активности близкий к ловастатину, но в большей степени обладающий антитромбоцитарным эффектом и защитным эффектом на функцию эндотелия (по данным L.Lacoste, J.Lam, 1996), т.к. в отличие от флувастатина, аторвастатина и симвастатина не подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток и образование волокон коллагена, что способствует стабилизации атеросклеротической бляшки (Weisberg P.L., 1996). В исследовании CARE применение правастатина в дозе 40 мг/сут привело к уменьшению числа случаев смерти от ИБС на 24%, а общего числа случаев инфаркта миокарда на 25%. В исследовании PLAC-1 при сравнении с плацебо у 206 больных с ангиографическим подтвержденным стенозом (не менее 50%) хотя бы одной коронарной артерии в результате лечения в течении 3-х лет ХС-ЛПНП снизился на 26%, а ХС-ЛПВП повысился на 8% без существенного изменения диаметра коронарных сосудов, но также достоверно снизилось число смертей от ИБС. Принимают препарат в дозе 10–40 мг/сут 1 раз в день. **Аторвастатин** – эффективный и безопасный синтетический препарат. Принимают в дозе 10–80 мг/ 1 раз в сут., подбирая дозировку с учетом исходных уровней ХС-ЛПНП и достигнутого эффекта. Препарат снижает уровень ОХС, ХС-ЛПНП, триглицеридов, апоВ, также подавляет синтез изопреноидов, являющихся факторами роста клеток внутренней оболочки сосуда, приводит к эндотелий-зависимому расширению артериол, т.е. оказывает комплексное антиатерогенное действие. По некоторым данным (Pitt B., Waters D., 1999) у пациентов низкого риска со стабильной стенокардией агрессивная липидоснижающая терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут по меньшей мере так же эффективна, как ангиопластика в отношении числа «коронарных событий». Эффект приема аторвастатина наступает к концу 2 недели, а максималь-

ный эффект к концу 4 недели. **Розувастатин** — полностью синтетический препарат используемый в виде кальциевой соли. Выделяется на 90% кишечником, а 10 % с мочой в течении 18–19 часов. Применяется в дозе 10–40 мг/сут, 1 раз в день. Имея приблизительно такую же эффективность по снижению ХС-ЛПНП, как и аторвастатин, розувастатин увеличивает уровень ХС-ЛПВП на 12% ( по данным Schnek D.W., 2003) в дозе 40 мг/сут, а при исходно низком ХС-ЛПВП (меньше 1 ммоль/л) на 18,3% в дозе 10 мг/сут. Эффект приема розувастатина наступает к концу 2 недели, а максимальный эффект к концу 4 недели, но в настоящее время отсутствуют данные клинических исследований по влиянию розувастатина на конечные точки (смертность при ССЗ, в частности, инфаркте, инсульте).

**2. Производные фибровой кислоты.** Фибраты, стимулируя липопротеинлипазу, особенно эффективны в отношении ТГ, они также увеличивают содержание ХС-ЛПВП и в значительно меньшей степени снижают ХС-ЛПНП. Фибраты становятся препаратами выбора при изолированных гипертриглицеридемиях, а также при уровне ТГ, угрожающем развитием острого панкреатита (гиперлипотеидемии IV типа). Влияние фибратов на уровень ХС-ЛПНП значительно уступает статинам. Кроме того, фибраты хуже переносятся, могут взаимодействовать с антикоагулянтами, противопоказаны при печеночной и почечной недостаточности, желчнокаменной болезни. Недавно установлено, что влияние фибратов на показатели липидов обусловлено стимуляцией альфа-рецепторов клеточного ядра, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPARальфа). Эндогенными лигандами PPARальфа являются жирные кислоты и их производные (простаноиды). Под действием фибратов происходит ускоренный липолиз ЛПОНП, что в сочетании с повышением синтеза Apo A-I и Apo A-II, опосредованного PPARальфа, ведет к увеличению продукции ЛПВП и опосредованного им обратного транспорта холестерина.

#### **Побочные эффекты фибратов:**

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* функциональные нарушения по типу диспепсии — тошнота, анорексия, чувство тяжести в эпигастрии, метеоризм, боли в животе.

*Со стороны печени:* транзиторное увеличение активности трансаминаз, КФК, повышение уровня креатинина, снижение уровня щелочной фосфатазы.

*Другие:* миалгии, миопатии, включая миозиты и отдельные случаи острого некроза скелетных мышц — в большинстве случаев после отмены препаратов мышечная токсичность обратима. Редко наблюдаются кожные аллергические реакции, головная боль, головокружение, сла-

бость. Описана небольшая вероятность развития алопеции, снижения либидо и эректильной дисфункции. Терапия фибратами противопоказана при беременности и лактации.

Ранее широко применялся **клофибрат**, но в начале 80-х годов в испытании клофибрата по программе ВОЗ в Европе было установлено, что клофибрат повышает общую смертность больных ИБС, несмотря на снижение тяжести ИБС. **Безафибрат** эффективнее клофибрата снижает уровень холестерина и триглицеридов. В отличие от клофибрата, безафибрат увеличивает активность не только липопротеинлипазы (ЛПЛ) жировой ткани, но и печеночной ЛПЛ, имеет более короткий период полувыведения. **Гемфиброзил** снижает уровень ХС-ЛПНП и триглицеридов и повышает уровень ХС-ЛПВП (за счет стимуляции активности липопротеинлипазы). Гемфиброзил — гомолог клофибрата, но в отличие от клофибрата и безафибрата не галогенирован, что дает основание рассчитывать на меньшую токсичность при длительном применении. Гемфиброзил превосходит клофибрат в плане снижения уровня триглицеридов, но, по сравнению с безафибратом, вызывает менее значительное уменьшение концентрации ХС-ЛПНП. В исследовании HHS (Helsinki Heart Study), в котором приняли участие 4081 мужчина с гиперхолестеринемией, установлено, что терапия гемфиброзилом привела к снижению смертности в связи с ИБС и случаев возникновения инфаркта миокарда на 34%. Он считается средством выбора для лечения семейной гипертриглицеридемии и семейной смешанной гиперлипотеидемии, особенно с фенотипом липопротеидов IIb. Гемфиброзил дает прекрасные результаты при лечении больных с повышенным уровнем ЛППП, например больных с семейной дисбеталипопротеидемией. Гемфиброзил безопаснее клофибрата с точки зрения образования желчных камней, но провоцирует сходное увеличение экскреции желчных кислот. Период полувыведения гемфиброзила короче, чем у безафибрата.

**Фенофибрат** — синтетическое производное феноксиизомасляной кислоты (производное фибровой кислоты). Превосходит другие фибраты по снижению уровня ХС-ЛПНП. Уникальной особенностью фенофибрата является способность снижать уровень мочевой кислоты. В настоящее время применяется таблетированная форма микронизированного фенофибрата с более высокой растворимостью, чем капсульная форма (Липантил 200М); биодоступность при этом увеличилась на 25%. Фенофибрат — пролекарство, in vivo он быстро гидролизруется эстеразами, в результате чего образуется активный метаболит — фенофибровая кислота. Она отвечает за первичные фармакодинамические эффекты фенофибрата: снижение в плазме уровней ОХС (на 19%), ХС-ЛПНП (на 23%), триглицеридов (на 35%), ЛПОНП и повышение уровней ХС-ЛПВП (на 22%), Apo A-I и A-II.

Таблица 12. Фибраты и их дозировка для коррекции дислипидемии

Название фибрата	Дозы и режим приема
Гемфиброзил	450-600 мг 2 раза в день за 30 мин. до еды
Безафибрат	200 мг 3 раз в день или 400 мг 1 раз в день
Фенофибрат	200 мг 1 раз в день во время еды в вечернее время

3. Секвестранты желчных кислот (холестирамин и коlestипол) снижают уровень ХЛ-ЛПНП на 10–30%, но могут увеличивать уровень триглицеридов (применяется в основном при гиперлипотеидемии IIa типа). Эти препараты усиливают экскрецию желчных кислот и тем самым стимулируют синтез рецепторов ЛПНП. Побочные эффекты секвестрантов желчных кислот: усиление имеющейся гипертриглицеридемии, метеоризм, запоры, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и некоторых лекарственных средств. Эффективность холестирамина подтверждена результатами исследований LRC, CIP и STARS. Холестирамин – хлористоводородная соль полистиреновой анионообменной смолы. Принимается в виде порошка разведенного в воде или соке в дозе от 4 до 24 г/сут в 2–3 приема. Уменьшить побочное действие можно, начав лечение с минимальной дозы, постепенно ее повышая. Снижение ХС-ЛПНП достигает 23%. Кolestипол – также анионообменная смола. Начальная доза 5 г порошка внутрь 2 раза в сутки, с возможным постепенным увеличением дозы до 15 г 2 раза в сутки.

4. **Никотиновая кислота** значительно снижает уровни ХС-ЛПНП, Лп(а), ЛПОНП и повышает уровень ХС-ЛПВП. Препарат подавляет липолиз и синтез ЛПОНП и стимулирует синтез липопротеидлипазы. Поэтому препарат рекомендуется при повышенном уровне ХС-ЛПНП и триглицеридов и при смешанной гиперлипотеидемии. Проспективные исследования показали, что никотиновая кислота – эффективное гиполипидемическое средство, снижающее смертность больных ИБС. Так исследование, проведенное в Италии, показало достоверное снижение ОХС и ТГ при лечении производным никотиновой кислоты – **аццимоксом**. Никотиновую кислоту применяют и в сочетании с другими гиполипидемическими средствами при тяжелых дислипотеидемиях, и наиболее показана при семейной гиперлипотеидемии с фенотипом V. Побочные эффекты никотиновой кислоты: приливы и зуд (обусловлены действием простагландинов и устраняются аспирином); желудочно-кишечные нарушения (колики, тошнота, изжога); гепатотоксичность; гиперурикемия; сыпь; acanthosis nigricans (коричневые пятна на коже с бархатистой поверхностью); нарушение толерантности к глюкозе, токсическая амблиопия, гипотензия, головные боли. У пролонгированных

препаратов никотиновой кислоты (эндурацин) гепатотоксичность выражена сильнее. Не рекомендуется назначать никотиновую кислоту больным инсулинонезависимым сахарным диабетом, поскольку препарат изменяет действие пероральных сахаропонижающих средств. Назначают вначале по 50 мг (1 таблетка) 1 раз в день вечером после еды, в дальнейшем 2 раза в день и при отсутствии побочных эффектов – 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы каждого приема – эффективна доза 3 г/сутки, максимальная доза – 5 г/сутки. **Эндурацин** – пролонгированная форма никотиновой кислоты назначается вначале по 1 табл/день, через неделю дозу увеличивают до 2 табл/день, еще через неделю – 3 табл/день. Нормализация холестерина – через 1,5 месяца, с сохранением эффекта в течении 2-х месяцев. Снижение ХС-ЛПНП достигает 15–30%, ЛПОНП – на 40%, повышение уровня ХС-ЛПВП до 10–30%.

5. **Пробукол**, производное бисфенола, подавляет перекисное окисление липидов и тем самым предупреждает захват ЛПНП макрофагами и превращение макрофагов в ксантомные клетки. Это основной механизм антиатерогенного действия пробукола. Препарат снижает уровень ХС-ЛПНП на 8–15%, вызывает регрессию ксантелазм, но не влияет на уровень триглицеридов. Применение пробукола ограничено тем, что он снижает уровень ХС-ЛПВП сильнее, чем уровень ХС-ЛПНП (более чем на 25%). Побочные действия – удлинение интервала QT на ЭКГ, т.е. возможны тяжелые желудочковые аритмии (нельзя назначать совместно с Кордароном); диспепсические расстройства, понос. Применяется внутрь во время еды по 500 мг 2 раза в день. Эффект наступает к концу 2-го месяца лечения, причем, за счет сохранения в жировой ткани, сохраняется в течении 6 месяцев после прекращения лечения.

6. **Эзетимиб** подавляет всасывание в кишечнике ОХС и аналогичных ему фитостеролов, что приводит к компенсаторному повышению активности ГМГ-Ко-А-редуктазы, снижению уровня ХС-ЛПНП, триглицеридов и повышению концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови. Эзетимиб быстро абсорбируется, затем подвергается интенсивной конъюгации с образованием фенольного глюкоронида. Вместе со своим основным метаболитом он циркулирует в печени. Период полужизни препарата – 22 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки в дозе 10 мг, утром или вечером. Не установлено существенных различий в фармакокинетических параметрах эзетимиба у лиц молодого и пожилого возраста, мужчин и женщин, а также их зависимость от приема пищи. Эзетимиб, в отличие от секвестрантов желчных кислот – (холестирамина, коlestипола), не влияет на метаболизм ЖК и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Одним из неблагоприятных побочных эффек-

фактов секвестрантов является повышение уровня ТГ. Эзетимиб снижает уровень ТГ и, в отличие от ионно-обменных смол, не влияет на всасывание лекарственных препаратов. Анализ результатов исследований по применению эзетимиба при монотерапии свидетельствует о том, что в суточной дозе 10 мг он снижает уровень ХС-ЛПНП в среднем на 17,7%, а его эффект на уровни ХС-ЛПВП и ТГ составлял +2,6% и -7,7% соответственно. Монотерапия эзетимибом переносится хорошо. В частности, повышение активности АЛТ более 3 верхних пределов нормы было зарегистрировано только у 0,3% больных, принимавших эзетимиб по 10 мг в сутки. Кроме того, на фоне приема эзетимиба не возрастал риск миопатии (повышение активности креатинфосфокиназы у 0,2% больных против 0,1% в группе плацебо).

**7. Комбинированная терапия.** При тяжелой гиперлипидемии обычно назначают строгую диету и комбинацию лекарственных средств с синергическим действием. Такой подход позволяет уменьшить дозы препаратов и предупредить побочные эффекты. Для снижения уровня ХС-ЛПНП используют следующие комбинации гиполипидемических средств: секвестрант желчных кислот + никотиновая кислота; секвестрант желчных кислот + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. При смешанной гиперлипидемии неплохие результаты даст комбинация секвестрант желчных кислот + гемфиброзил. Идеальной можно было бы считать комбинацию ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + гемфиброзил или никотиновая кислота, однако из-за высокой токсичности такую комбинацию не применяют. В настоящее время применяют комбинированную терапию ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб. По данным исследования, опубликованного в 2002 г., у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, получавших эзетимиб + симвастатин в дозах 10-80 мг, достигался более выраженный эффект в отношении снижения уровней ХС-ЛПНП и ТГ, а также повышения концентрации ХС-ЛПВП, по сравнению с монотерапией симвастатином (на 13,8, 7,5 и 2,4% соответственно). При сочетании эзетимиба и симвастатина в дозах 10 мг соответственно было зарегистрировано такое же снижение уровня ХС-ЛПНП, как и при монотерапии симвастатином в дозе 80 мг – 44%. В исследовании 2003 г. сочетание эзетимиб 10 мг + аторвастатин 10–80 мг позволило снизить уровень ХС ЛПНП на 50–60%, ТГ – на 30–40% и обеспечить достоверное повышение уровня ХС ЛПВП на 5–9%. Как и в других исследованиях, комбинация эзетимиб + аторвастатин хорошо переносилась. Комбинированная гиполипидемическая терапия противопоказана при болезнях почек.

#### **Лечебная тактика при дислипидемии у больных СД 2.**

Лечебная тактика по коррекции дислипидемии включает мероприятия

по изменению образа жизни, диеты и использованию медикаментозных гиполипидемических средств. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации изменения в образе жизни включают отказ от курения, расширение физической активности у больных СД 2. Снижение массы тела, осуществляемое за счет расширения физической активности и субкалорийной диеты, ведет к снижению концентрации триглицеридов и повышению концентрации ХС-ЛПВП, а также к умеренному снижению концентрации холестерина ХС-ЛПНП (но не более чем на 10–15%). Преобразования в диете в значительной степени касаются насыщенных жиров, количество которых ограничивается. Одновременно с этим увеличивается количество сложных углеводов и мононенасыщенных жиров, которые к тому же обладают позитивным влиянием на липидный спектр. Эффективное диетическое вмешательство у больных СД 2 и ИБС ведет к снижению концентрации ХС-ЛПНП на 0,40–0,65 ммоль/л. В то же время у лиц с СД 2 и высоким риском ИБС в случае, когда уровень ХС-ЛПНП выше целевого на 0,65 ммоль/л, врач может одновременно к диетическим и другим режимным мероприятиям присоединить медикаментозное воздействие. При низком риске ИБС диетические рекомендации и рекомендации по изменению образа жизни проводят не более 3–6 месяцев (с контролем липидов каждые 6 нед) до принятия окончательного решения о применении медикаментозной терапии.

Основные компоненты гиполипидемической диеты, рекомендованные Американской диабетической ассоциацией:

- Насыщенные жиры < 7% от суточной калорийности;
- Полиненасыщенные жиры 10%;
- Мононенасыщенные жиры > 20%;
- Все жиры 25–35%;
- Углеводы 50–60%;
- Белки 15%;
- Клетчатка 20–30 г/день;
- Холестерин < 200 мг/день.

Рекомендуется ограничение продуктов животного происхождения, к которым относятся печень, почки, яйца, сырокопченая колбаса, сливочное масло, говядина, свинина, майонез, сыры.

Сахароснижающая терапия, улучшая гликемический контроль, является неотъемлемой частью гиполипидемического воздействия. Особые перспективы связаны с применением двух групп сахароснижающих препаратов – бигуанидов и тиаглитазонов. Под воздействием этих препаратов не только улучшаются показатели углеводного обмена, но и уменьшаются инсулинорезистентность и продукция глюкозы печенью, что в свою очередь приводит к коррекции липидных нарушений. Рекомендации о необходимости медикаментозного лечения липидных нару-

шений у больных СД 2 основываются на анализе результатов многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалось влияние коррекции дислипидемий на течение коронарного атеросклероза у этой когорты больных. Одним из основополагающих исследований, определившим на долгие годы подходы к лечению дислипидемий у больных СД 2, было исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в которое были включены 4444 пациента со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда. Имевших уровень холестерина 5,5–8,0 ммоль/л и ТГ 2,5 ммоль/л и ниже. В исследовании 4S впервые было продемонстрировано, что снижение ХС-ЛПНП способно улучшить прогноз больных СД 2 и ИБС, а абсолютная польза снижения ХС-ЛПНП у больных СД с ИБС превышала таковую у лиц без СД. В дальнейших широкомасштабных исследованиях CARE, LIPID, в которых для лечения использовался другой статин – правастатин, также были включены больные СД 2, и полученные результаты подтвердили выводы исследования 4S. Результаты исследований с использованием статинов, в которых снижение ХС-ЛПНП сопровождалось снижением риска коронарных событий у больных СД 2, позволили сделать очень важное заключение, что даже исходно невысокий уровень ХС-ЛПНП у больных СД 2 приводит к развитию клинических осложнений атеросклероза, а снижение ХС-ЛПНП при лечении статинами достоверно снижает коронарный риск. Статины не влияют на углеводный обмен, но могут уменьшить инсулинорезистентность.

Другая группа гиполипидемических препаратов, применяемых для коррекции липидных нарушений у больных СД 2 – фибраты (табл. 12). Они рекомендованы к применению у лиц с низким уровнем холестерина ЛПВП, высоким уровнем триглицеридов и нормальным или умеренно повышенным уровнем холестерина ЛПНП. Такой липидный профиль характерен для больных сахарным диабетом 2 типа, лиц с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и другими проявлениями «метаболического синдрома».

Одним из крупных исследований, посвященных коррекции дислипидемии при СД 2 микроциркуляционным фенофибратом (200 мг/сут), является исследование DAIS. В этом исследовании, использующем количественную ангиографию, получены предварительные результаты позитивного влияния терапии фенофибратом на течение атеросклеротического процесса в коронарных сосудах.

#### Основные этапы в лечении дислипидемий при СД 2-го типа.

##### 1. Терапия, снижающая ХС-ЛПНП

Статины – препараты первого ряда выбора. Секвестранты желчных кислот или фенофибраты – препараты второго ряда выбора.

##### 2. Терапия, повышающая ХС-ЛПВП

Рекомендуется применение фибратов, возможно применение эзетимиба. Необходимо повышение физической активности, уменьшение курения или отказ от него, снижение массы тела.

##### 3. Терапия, снижающая ТГ

Рекомендуются фибраты: гемфиброзил, фенофибрат, необходима гипогликемическая терапия при повышении уровня глюкозы в крови. При сочетании с высоким уровнем ХС-ЛПНП – статины в максимальных дозах.

##### 4. Комбинированная гиперлипидемия

###### Первый этап

- улучшение гликемического контроля в сочетании с высокими дозами статинов

###### Второй этап

- улучшение гликемического контроля + эзетимиб + фибраты (гемфиброзил, фенофибрат)

###### Третий этап

- улучшение гликемического контроля + секвестранты желчных кислот + фибраты
- улучшение гликемического контроля + статины + никотиновая кислота (гликемический контроль следует осуществлять особенно тщательно)

Рекомендации European Diabetes Policy Group (2004–2005) по тактике гиполипидемической терапии, опирающейся на количественную оценку важнейших классов липидов крови.

Показания к терапии и ее последовательность:

1. Статины – ХЛ-ЛПНП > 2,6 ммоль/л. При низком риске > 3,4 ммоль/л.

2. Фибраты – ТГ ≥ 1,7 ммоль/л при ХС-ЛПНП ≤ 2,6 ммоль/л. При ТГ ≥ 4,5 ммоль/л всегда начало терапии с фибратов.

**Цели лечения:** ХЛ-ЛПНП < 2,6 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ХС-ЛПВП > 1,2 ммоль/л. Целевые уровни ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ у больных СД 2 аналогичны тем, что выработаны для больных с ИБС и подчеркивают высокий сердечно-сосудистый риск у больных СД 2. Таким образом, высокий сердечно-сосудистый риск, характерный для больных СД 2, сочетание СД 2 с ИБС у каждого второго пациента определяют необходимость эффективного и безопасного влияния на такой важнейший фактор риска, как дислипидемия. Коррекция липидных нарушений дает реальную возможность уменьшить заболеваемость и смертность больных СД 2 от сердечно-сосудистой патологии.

## ЗАДАЧА ДЛЯ КОНТРОЛЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА

Больной И., 40 лет, жалуется на интенсивные, почти постоянные головные боли в течение 1 года. В течение 2-х лет — боли в икроножных мышцах при ходьбе. При осмотре отмечается систолический шум над брюшным отделом аорты, со стороны прочих органов патологии не выявлено. В анализах крови и мочи также без патологии. При внутривенной урографии выявлено замедленное контрастирование и уменьшение в размерах левой почки.

1. Предполагаемый диагноз.
2. План дополнительного обследования больного.
3. Какое артериальное давление может быть у больного.
4. С какими заболеваниями проводится дифференциальный диагноз.
5. Предложить план лечения.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА

Выберите один правильный ответ.

1. Наиболее точным стандартным методом диагностики коронарного атеросклероза является:

- 1) магнитно-резонансная томография;
- 2) коронарная ангиография;
- 3) электронно-лучевая томография;
- 4) ультразвуковая доплерография.

2. Наиболее атерогенным липопротеидом является:

- 1) ЛПВП;
- 2) ЛППП;
- 3) ЛПНП;
- 4) Хиломикроны.

3. Целевым уровнем ХС-ЛПНП для первичной профилактики атеросклероза при наличии 2-х и более факторов является:

- 1) <5 ммоль/л;
- 2) <3,4 ммоль/л;
- 3) < 2,6 ммоль/л;
- 4) >3,4 ммоль/л.

4. Гиперлипидемия типа I это:

- 1) семейная недостаточность липопротеидлипазы;
- 2) семейная гипертриглицеридемия;

- 3) семейная дисбеталипопротеидемия
- 4) семейная гиперхолестеринемия.

5. Препаратами для медикаментозной коррекции дислипидемии являются:

- 1)  $\beta$ -блокаторы;
- 2) ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы;
- 3) антагонисты кальция;
- 4) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

6. Гемофибрил применяется для снижения уровня ХС-ЛПНП и триглицеридов в дозе:

- 1) 1200 мг в сутки;
- 2) 300 мг в сутки;
- 3) 120 мг в сутки;
- 4) 450 мг в сутки.

7. Колестипол и холестирамин:

- 1) подавляют синтез ЛПОНП;
- 2) подавляют всасывание в кишечнике холестерина;
- 3) усиливают экскрецию желчных кислот;
- 4) стимулируют активность липопротеидлипазы.

8. Пробукол сильнее снижает в плазме крови уровень:

- 1) триглицеридов;
- 2) ХС-ЛПНП;
- 3) ХС-ЛПВП;
- 4) ЛПОНП.

9. К побочным действиям никотиновой кислоты относятся:

- 1) гепатотоксичность;
- 2) бронхоспазм;
- 3) гипопластическая анемия;
- 4) гипертония.

10. Препаратом второго ряда выбора у больных с СД 2 типа для коррекции дислипидемии является:

- 1) никотиновая кислота;
- 2) пробукол;
- 3) эзетимиб;
- 4) производные фиброевой кислоты.

## ОТВЕТЫ НА ЗАДАЧУ:

1. Атеросклероз периферических сосудов с поражением левой почечной артерии.
2. Мониторирование артериального давления; ЭКГ и холтеровское суточное мониторирование ЭКГ; МРТ и Компьютерная томография почек и почечных артерий; УЗИ сосудов нижних конечностей и почечных артерий; Реоэнцефалография; Исследование креатинина, мочевины, общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, калия, натрия крови.
3. Возможно повышенные артериального давления до высоких цифр, особенно диастолического.
4. Дифференциальный диагноз проводится с
  - Узелковым периартериитом;
  - Врожденным сужением левой почечной артерии с симптоматической артериальной гипертонией;
  - Сахарным диабетом с развитием микро- и макроангиопатией.
5. Ангиопластика и стентирование левой почечной артерии, применение лекарственной терапии: антагонисты кальция пролонгированного действия, ингибиторы АПФ; при необходимости – гиплипидемическая терапия (статины и др.); трентал, кавинтон внутрь или в/в.

## ОТВЕТЫ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

1. – 2
2. – 3
3. – 2
4. – 1
5. – 2
6. – 1
7. – 3
8. – 3
9. – 1
10. – 4

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная литература.

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: «Триада Х», 2000, 411 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.// Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М. 2004, 36 с.
3. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия. М.: Бином. 2003, 368 с.
4. Покровский А.В. Семиотика сосудистых заболеваний; Атеросклероз аорты и ее ветвей. «Болезни сердца и сосудов» под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1992.
5. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии //Yugoslavia, «Current Science, Ltd. London», 1991, 255 с.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25: 213–219.
7. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Circulation 2002; 106: 388–391.
8. Ballantyne C.M. Achieving greater reductions in cardiovascular risk: lessons from statin therapy on risk measures and risk reduction. // Am Heart J. 2004; 148: 3–8.
9. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601–1610.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).// JAMA 2001; 285: 2486–2497.

### Дополнительная литература.

1. Аронов Д.М. Профилактика атеросклероза у лиц с факторами риска и у больных ишемической болезнью сердца.// Русский медицинский журнал. 2000; №7(8). С. 1–17.
2. Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Сеницын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М.: ВИДАР, 1997. С. 142.
3. Беленков Ю.Н. Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Гэотар-медиа, 2005. С. 136.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом (Методические рекомендации). М. Медиа Сфера, 2002. С. 88.
5. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике. Под редакцией Титова В.Н. М.: Гэотар-медиа, 2004. С. 960.
6. Наглядная кардиология. Под редакцией Дземешкевича С.Л. М.: Гэотар-медиа, 2005. С. 120.
7. Терновой С.К., Сеницын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. М.: ВИДАР, 1998. С. 141.
8. Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Особенности дислипидемии и методы их коррекции у больных сахарным диабетом типа 2. Concilium medicum, 2002, т. 4, №10.

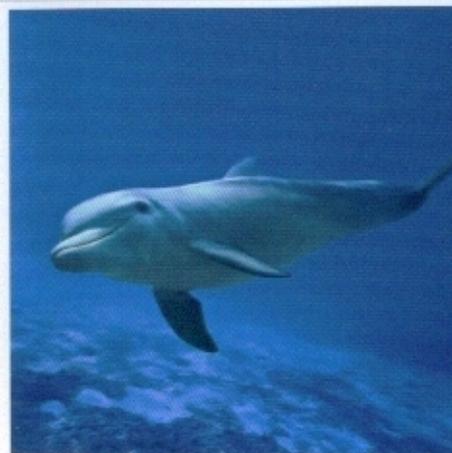
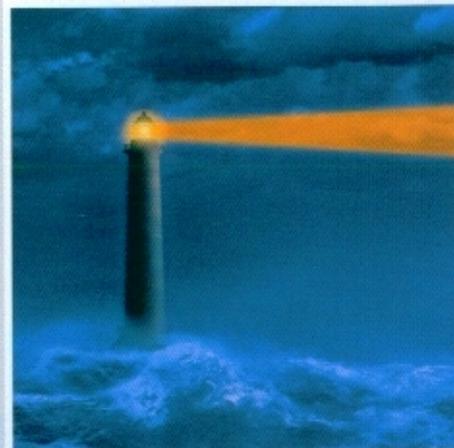
9. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). // Lancet 1994; 344: 1383–1389.*
10. *The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. // N Engl J Med 1998; 339: 1349–1357.*
11. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. // Circulation 2002; 106: 3143–3421.*

## Исследованность и огромный клинический опыт – важное преимущество статинов компании КРКА

**АТОРИС®**  
таблетки по 10 мг и 20 мг аторвастатин

В 2004 году **1 000 000** пациентов были пролечены статинами компании КРКА – Аторисом и Вазилипом.

Клинические исследования, проведённые в 22 странах мира, в которых участвовали **130 000** пациентов, продемонстрировали эффективность и безопасность статинов компании КРКА.



**Вазилип®**  
симвастатин  
таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг

**INTER-ARS:** международное, мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование препарата Аторис в сравнении с оригинальным аторвастатином – **доказанная терапевтическая эквивалентность.**

Статины компании КРКА вносят важный вклад в лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний как высококачественные, эффективные и доступные для большинства пациентов препараты.

**КРКА**