

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И. П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии,
кардиологии и функциональной диагностики с клиникой

**Современные принципы диагностики
и лечения дислипидемий**

Учебное пособие

СПб 2020
РИЦ ПСПбГМУ

УДК
ББК
С58

Авторы: Е.И. Баранова, Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович, Ж.И. Ионова,
Е.А. Полякова

Под редакцией д. м. н., академика РАН Е. В. Шляхто

Рецензент:

Заведующий кафедрой патологической физиологии, д.м.н. профессор
А.Г. Васильев

Пособие утверждено на заседании ЦМК лечебного факультета.
Протокол № 114 от 06.02.2019 года.

С58

Современные принципы диагностики и лечения дислипидемий:
учебное пособие.

/Е.И. Баранова [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ,
2020. – с. ISBN

Учебное пособие для студентов III-VI курсов содержит современные представления о первичных и вторичных дислипидемиях, критериях их диагностики и классификации. Представлены алгоритмы ведения пациентов с различными формами нарушений липидного обмена, тактика медикаментозной и немедикаментозной терапии. Особое внимание уделено современным гиполипидемическим препаратам, показаниям и противопоказаниям к их использованию.

ISBN

©РИЦ ПСПбГМУ, 2020

Содержание

Список сокращений.....	5
1. Типы дислипидемий.....	7
1.1. Основные формы липидов и липопротеинов.....	8
1.2. Холестерин.....	9
Жирные кислоты.....	10
Фосфолипиды.....	10
Липопротеины.....	11
Хиломикроны.....	12
Липопротеины очень низкой плотности.....	13
Липопротеины промежуточной плотности.....	13
Липопротеины низкой плотности.....	13
Липопротеины высокой плотности.....	14
Липопротеин (а).....	14
2. Аполипопротеины.....	15
Аполипопротеин А.....	15
Аполипопротеин В.....	15
Аполипопротеины С.....	16
Аполипопротеин Е.....	16
3. Липазы липопротеинов.....	16
Лецитин-холестерин- ацилтрансфераза.....	17
Гидрокси-метилглутарил-коэнзим А- редуктаза.....	17
4. Рецептор липопротеинов низкой плотности.....	17
Другие рецепторы к липопротеинам.....	18
5. Особенности метаболизма различных классов липопротеинов.....	18
6. Дислипидемии и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).....	20
7. Первичные дислипидемии.....	22
Особенности клинического течения семейной гиперхолестеринемии.....	24
Диагноз «определенная» СГХС ставится у взрослого пациента с учётом одновременного наличия следующих критериев.....	25
Общие принципы ведения и лечения больных с СГХС.....	28
Рекомендуемые дозы препаратов из группы статинов больным с семейной гетерозиготной формой СГХС.....	28
Болезнь Вулмана и болезни накопления эфиров холестерина.....	32
Болезнь Танжера: семейный дефицит ЛПВП.....	32
8. Вторичные дислипидемии.....	33

Сахарный диабет 2 типа.....	34
Гипотиреоз.....	35
Анаболические стероиды.....	35
Алиментарная дислипидемия.....	36
Этанол и нарушения липидного метаболизма.....	36
Курение.....	36
9. Современные методы диагностики дислипидемии.....	37
10. Немедикаментозная профилактика и диетотерапия дислипидемий.....	37
11. Современные стандарты медикаментозной терапии гиперлипидемий.....	41
Препараты второй группы – статины или ингибиторы 3-ОН-3-метилглутарил КоА редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза).....	42
Дериваты фиброевой кислоты (фибраты).....	47
Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.....	48
Ингибитор кишечной абсорбции холестерина эзетимиб.....	49
Гиполипидемические препараты нового поколения.....	49
Рекомендуемая литература	56

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- АГ – артериальная гипертензия
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ВПН – верхний предел нормы
- ГЛП – гиперлипидемия
- ГМГ-КоА-редуктаза – гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктаза
- ГТГ – гипертриглицеридемия
- ДГК – докозагексаеновая кислота
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЛП – дислипидемия
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИ – ишемический инсульт
- ИМ – инфаркт миокарда
- КФК – креатининфосфокиназа
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПЛ – липопротеинлипаза
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- ЛППП – липопротеины промежуточной плотности
- Лп (а) – липопротеин (а)
- ЛХАТ – лецитилхолестеринацилтрансфераза
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОХС – общий холестерин
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

РНК – рибонуклеиновая кислота
СГТ – семейная гипертриглицеридемия
СГХС - семейная гиперхолестеринемия
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХС ЛППП – холестерин липопротеинов промежуточной плотности
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота
GGPP – гаммаглутамилтранспептидаза
PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизинкексин 9 типа

1. Типы дислипидемий

Национальный проект «Здравоохранение» предусматривает снижение показателей смертности населения от болезней системы кровообращения. В России, судя по данным Росстата, с 2012 по 2017 годы уровень смертности от инфарктов миокарда снизился на 12% (с 45,6 до 39,1 случаев на 100 тысяч населения). Однако, первичная и вторичная профилактика атеросклероза является одной из наиболее актуальных проблем кардиологии, а нарушения липидного обмена относятся к ведущим регулируемым факторам риска атеросклероза.

В 2012 году были выпущены российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр). В 2016 они были дополнены новыми рекомендациями (VI пересмотр) российской и европейской кардиологической ассоциации.

Понятие дислипидемии включает в себя разнообразные нарушения липидного обмена. Различают следующие виды гиперлипидемий и дислипидемий:

1. С повышением содержания липидов в плазме крови (холестерина, триглицеридов, фосфолипидов).
2. С повышением уровня общего холестерина.
3. С повышением содержания липопротеинов низкой плотности.
4. С повышением содержания липопротеинов промежуточной плотности.
5. С гипертриглицеридемией.

Кроме того, выделяют дислипидемию, характеризующуюся снижением уровня липопротеинов высокой плотности. Для стратификации риска большое значение имеет повышение уровня липопротеина а.

В практической медицине для оценки прогноза и эффективности первичной и вторичной профилактики атеросклероза ведущую роль сохраняет холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), как

правило, определяемый по формуле Фридвальда. При расчёте по этой формуле учитывают уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют следующие фенотипы дислипидемий (табл. 1).

Таблица 1 – Классификация фенотипов дислипидемий (ВОЗ)

Фенотип	Повышение липопротеинов плазмы	Клиническая значимость в атерогенезе	Встречаемость в популяции, %
I	хиломикроны	неатерогенная	<1
IIa	ЛПНП	атерогенная	10
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	атерогенная	40
III	ЛППП	атерогенная	<1
IV	ЛПОНП	относительно атерогенная	45
V	ХМ и ЛПОНП	Относительно атерогенная	5

При I типе дислипидемии отмечается высокий уровень триглицеридов в плазме крови и повышен риск развития острого панкреатита. Гиперхолестеринемией характеризуется IIa тип дислипидемии. Комбинированное повышение триглицеридов и холестерина в плазме крови выявляется при IIb фенотипе дислипидемии; он является самым распространённым. Более редкий III тип дислипидемии характеризуется повышением липопротеинов промежуточной плотности, что приводит к выраженной гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Изолированное повышение триглицеридов в плазме крови свойственно IV фенотипу дислипидемии.

1.1. Основные формы липидов и липопротеинов

Липиды – это биологически активные органические молекулы сложной структуры, циркулирующие в плазме крови, формирующие различные ткани и выполняющие ряд важнейших функций:

- являются необходимым компонентом биослоя клеточных мембран;
- формируют жировую ткань и осуществляют роль энергетического резерва;
- создают защитные оболочки вокруг жизненно важных органов и защищают их от механических повреждений;
- осуществляют функцию терморегуляции;
- участвуют в метаболизме жирорастворимых витаминов;
- являются исходным материалом для синтеза гормонов коры надпочечников и половых гормонов.

Липиды могут быть как абсолютно гидрофобными (триглицериды и эфиры холестерина), так и частично водорастворимыми (фосфолипиды и гликолипиды).

1.2. Холестерин

Холестерин (ХС) – это молекула особой циклической структуры, которая может менять свою конфигурацию. Уникальность строения холестерина (боковая цепь в положении 17 и гидроксильная группа в положении 3), даёт ему возможность формировать эфиры с жирными кислотами.

Основные функции холестерина в организме следующие:

- является важнейшим компонентом клеточных мембран, обладает жидкокристаллическими свойствами;
- входит в состав липидов различных классов;
- выступает в роли метаболического предшественника витамина D3 и стероидных гормонов.

Молекула холестерина имеет тетрациклическую структуру и синтезируется из ацетата с помощью более чем тридцати последовательных

ферментативных реакций. Ключевым ферментом, лимитирующим биосинтез холестерина, является ацетилкоэнзим А редуктаза. Этот фермент катализирует синтез мевалоновой кислоты в эндоплазматическом ретикулуме. Промежуточными продуктами биосинтеза ХС являются изопреноиды. К ним относятся биомолекулы, вовлечённые в процесс транскрипции, в гликозилирование белков (долихол) и транспорт электронов в митохондриях (убихинон).

Синтез ХС регулируется на транскрипционном уровне через систему ядерных рецепторов. Все клетки обладают функцией синтезировать ХС в эндоплазматическом ретикулуме. Так формируется пул эндогенного холестерина.

Экзогенный ХС адсорбируется из пищевых жиров в присутствии желчных кислот в проксимальном отделе тонкого кишечника. Однако в клетках ХС не может деградировать в нециклические углеводы. Поэтому его выведение из циркуляции осуществляется через внутрипечёночные желчные ходы. При этом примерно половина ХС трансформируется в желчные кислоты, остальной ХС выводится с желчью в неизменённом состоянии.

Жирные кислоты

Жирные кислоты получили своё название от способа выделения из жиров. Это алифатические карбоновые кислоты с чётным количеством атомов углерода (от 4 до 24), они могут быть как насыщенными, так и ненасыщенными. Ненасыщенные жирные кислоты, имеющие две и более двойные связи, являются полиненасыщенными. В организме они находятся как в свободном состоянии, так и в составе большинства классов липидов.

Функции жирных кислот заключаются в следующем:

1. Пластическая – жирные кислоты формируют структуру клеточной мембраны в составе фосфолипидов и гликолипидов.
2. Энергетическая – жирные кислоты являются компонентами триацилглицеридов (нейтральных жиров) – главного источника энергии в

организме, резервируемого в жировой ткани. Жиры – триацилглицеролы – накапливаются в жировой ткани и являются формой хранения энергии.

Фосфолипиды

Фосфолипиды имеют гидрофобную часть, образованную чаще всего радикалами жирных кислот, и гидрофильную часть – остаток фосфорной кислоты или аминспирта. Фосфолипиды вследствие своих амфифильных свойств могут образовывать бислойные структуры мембран или гидрофильный монослой на поверхности липопротеинов – частиц, обеспечивающих транспорт гидрофобных липидов кровью. Фосфолипиды разделяют на глицерофосфолипиды, основой строения которых является глицерол, и сфинголипиды, имеющие в своей структуре аминспирт сфингозин.

Липопротеины

Липопротеины – это комбинированное молекулярное образование глобулярной структуры. Их сердцевину, окружённую оболочкой из специфических белков и фосфолипидов, составляют гидрофобные липиды (эфиры холестерина и триглицериды). Именно белковые компоненты оболочки, которые называют апобелками, дают возможность липопротеинам свободно циркулировать и растворяться в плазме крови. Липопротеины отличаются гетерогенностью основных показателей: плотности, состава, молекулярной массы, – что позволяет делить их на несколько классов. Основная функция липопротеинов – транспорт липидов в различные ткани и биологические жидкости.

Имея гидрофобную внутреннюю структуру, они одновременно обладают уникальными свойствами водорастворимости. Это достигается за счёт особой липидно-белковой глобулярной структуры. В состав липопротеинов входят молекулы апобелков, свободного ХС, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов. Именно полярные части молекул апобелков, фосфолипидов и свободного ХС образуют внешний, гидрофильный слой липопротеинов. Гидрофобное ядро состоит из эфиров холестерина и триглицеридов (рис. 1).

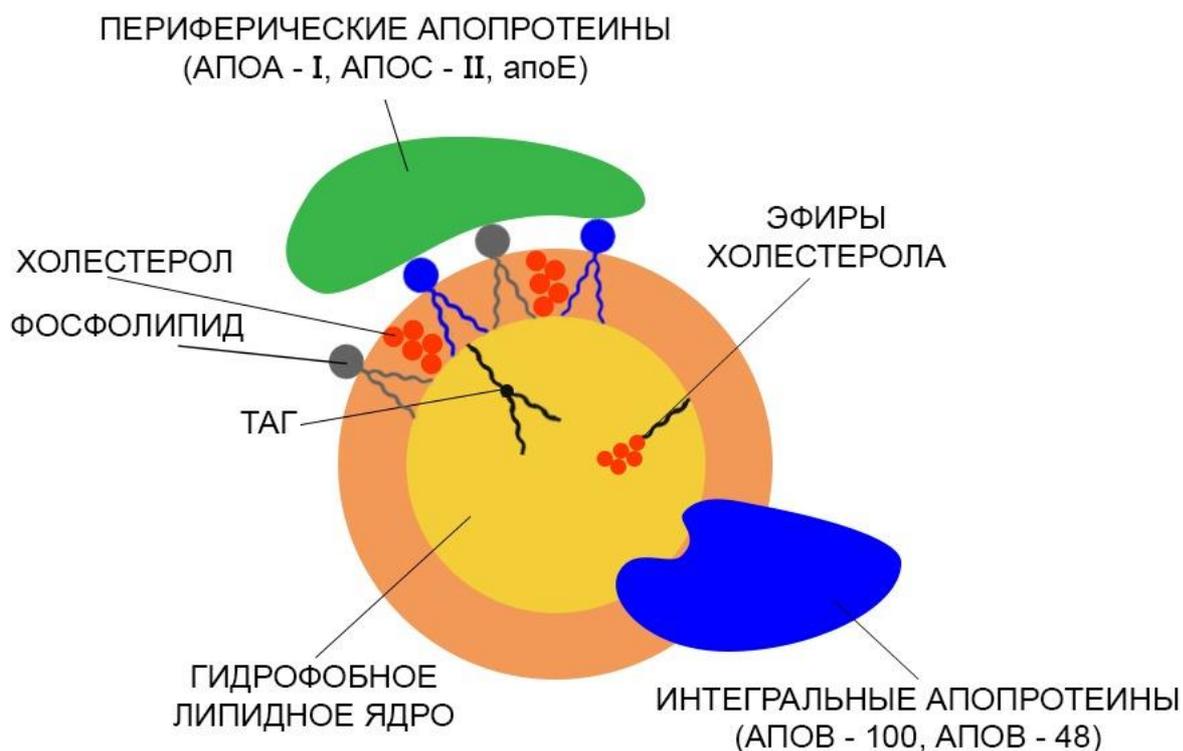


Рис. 1. Схема строения липидной частицы

Примечание: ТАГ - триацилглицериды

Хиломикроны

Хиломикроны (ХМ) – самые крупные липопротеины с удельной плотностью 0,95 г/мл. Их основная функция – перенос пищевых липидов от энтероцита в печень и к периферическим тканям. В своём составе они содержат много триглицеридов, которые вновь синтезируются в энтероцитах ХМ из продуктов расщепления пищевых жиров. Основным белком в составе хиломикронов – апо В-48, выделяются и другие функционально значимые апопротеины: апо А, апо С, апо Е. В циркулирующей плазме хиломикроны отдают свои апо А частицам липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в обмен на другие липопротеины (апо С и апо Е) и трансформируются в ремнанты. Последние способны внедряться в субэндотелиальное пространство и инициировать атеросклеротические изменения сосудистой стенки. Этим объясняется проатерогенное действие постпрандиальной гиперлипидемии.

Лipopотеины очень низкой плотности

Лipopотеины очень низкой плотности (ЛПОНП) – богатые триглицеридами лipopотеиновые частицы с удельной плотностью от 0,95 до 1,006 г/мл. Они синтезируются в гепатоцитах и содержат такие функциональные аповелки, как апов В-100, апов Е и апов С-І, С-ІІ, С-ІІІ. Их избыток приводит к гипертриглицеридемии (ГТГ) – независимому фактору риска атеросклероза.

Следует отметить, что в циркулирующей крови под воздействием фермента лipopотеинлипазы ЛПОНП трансформируются в лipopотеины промежуточной плотности (ЛППП).

Лipopотеины промежуточной плотности

ЛППП – это лipopотеиновые частицы с удельной плотностью 1,006-1,019 г/мл, содержащие в своем составе больше эфиров ХС, а также функциональные аповелки апов В-100 и апов Е. Посредством вышеуказанных аповелков ЛППП соединяются с соответствующими рецепторами гепатоцитов и подвергаются дальнейшей трансформации. Повышенное содержание ЛППП в плазме крови, встречающееся довольно редко, проявляется комбинированной гиперлипидемией (гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией). Это прогностически неблагоприятное состояние, приводящее к развитию генерализованного атеросклероза. В процессе гидролиза ЛППП трансформируются в лipopотеины низкой плотности (ЛПНП).

Лipopотеины низкой плотности

ЛПНП – наиболее мелкие и плотные лipopотеиновые частицы с удельной плотностью 1019-1063 г/ мл. Они обладают мощным атерогенным потенциалом и содержат много эфиров ХС. Наиболее значимым функциональным аповотеином вышеуказанных липидных частиц является апов В-100. Часть ЛПНП связывается с рецептором гепатоцитов, а лабильная фракция длительно циркулирует в кровотоке, где может подвергаться гликозилированию или перекисному окислению. Именно такие

модифицированные частицы ЛПНП подвергаются бесконтрольному «скевенджер-захвату» макрофагами в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки, что ускоряет рост атеросклеротической бляшки. Повышение уровня мелких плотных частиц ЛПНП (частицы типа В), характерное для больных сахарным диабетом, особенно прогностически неблагоприятно. Доказано, что аэробная физическая нагрузка способствует уменьшению концентрации наиболее атерогенных мелких плотных частиц ЛПНП в плазме крови.

Липопротеины высокой плотности

ЛПВП – наиболее плотные липопротеиновые частицы с удельным весом 1,063-1,210 г/л, которые отличаются от других липопротеинов своим антиатерогенным потенциалом и являются своеобразным «фактором антириска» атеросклероза. Это уникальное свойство объясняется их активным участием в обратном транспорте холестерина. Основными функциональными апобелками ЛПВП являются апо А-I и апо А-II.

Следует отметить, что вышеуказанный обратный транспорт холестерина происходит из клеток периферических тканей и сосудистой стенки в гепатоциты, откуда через желчный мицелий избыток холестерина выводится в составе желчных кислот.

В многочисленных исследованиях было установлено, что аэробная физическая нагрузка способствует повышению уровня ЛПВП.

Липопротеин (а)

Липопротеин (а) (Лп (а)) имеет удельную плотность 1,051-1,082 г/мл. Повышение его уровня в плазме крови имеет клиническое значение в плане риска развития атеросклероза. Эта липопротеиновая частица в своём составе содержит особый апобелок апо (а), который по своей структуре подобен молекуле плазминогена и обладает способностью связываться апобелком апо В-100. Эта липопротеиновая частица может быть триггером атеротромбоза и в последние годы входит в группу новых независимых факторов риска развития атеросклероза. Установлено, что регулярная физическая нагрузка

способствует снижению уровня Лп (а) в плазме крови, особенно у больных сахарным диабетом.

Аполипопротеины

Аполипопротеины (апопротеины) – это специфические белки, находящиеся в составе липопротеиновых частиц и во многом определяют их функции:

1. Способствуют растворению триглицеридов и эфиров холестерина посредством взаимодействия с фосфолипидами (ФЛ).
2. Регулируют реакции липидов с различными ферментами, участвующими в липидном метаболизме.
3. Обеспечивают связь липопротеиновых частиц в плазме крови с соответствующими рецепторами на поверхности клеток.

Аполипопротеин А

Аполипопротеин А (апо А) – входит в структуру липопротеинов высокой плотности. Он участвует в обратном транспорте холестерина, является связующим звеном между частицей ЛПВП и соответствующим рецептором. Этот апопротеин выполняет роль кофактора фермента лецитил-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ). Кроме того, аполипопротеин А содержится в хиломикронах и способствует удалению из них избытка триглицеридов. Таким образом, аполипопротеин А обладает антиатерогенным действием.

Аполипопротеин В

Аполипопротеин В (апо В) - наиболее крупный апопротеин, обладает выраженными гидрофобными свойствами. Выделяют два подкласса апопротеина В: апо В-100 и апо В-48.

Апо В-100 синтезируется в гепатоцитах и входит в структуру ЛОНП, ЛППП и ЛПНП. Основная функция этого апобелка – выполнять роль лиганда к рецепторам ЛНП. Кроме того, Апо В-100 переносит ЛПОНП, которые связываются с рецепторами ЛПНП или трансформируются в ЛПНП.

Апо В-48 синтезируется в клетках кишечного эндотелия, откуда поступает в лимфу и далее в кровоток в составе хиломикрон и их ремнантов. Основная функция этого апопротеина – доставлять триглицериды в печень, мышцы и жировую ткань. В отличие от Апо В-100 он не выполняет роли лиганда.

Аполипопротеины С

Аполипопротеины С (апо С) представляют собой три разных апопротеина с особыми функциями. Если апо С-I является активатором фермента ЛХАТ, то апо С-II активирует фермент липопротеинлипазу (ЛПЛ), а апо С-III ингибирует липопротеинлипазу.

Эти апопротеины содержатся в структуре ЛПОНП и в незначительном количестве в составе ЛПВП и синтезируются в печени. Дефицит аполипопротеинов С способствует развитию гипертриглицеридемии.

Аполипопротеин Е

Аполипопротеин Е (апо Е) входит в структуру основных классов липопротеиновых частиц: ХМ, ЛПОНП, ЛППП и ЛПВП. Изначально он поступает в циркулирующую кровь в составе вновь синтезированных в печени ЛПВП. Этот апобелок в процессе метаболической трансформации перемещается в состав других вышеуказанных липопротеинов. Апо Е выполняет роль лиганда для липопротеиновых частиц с соответствующими рецепторами, вследствие чего происходит перенос ХС и его эфиров из крови в клетки тканей и, в конечном итоге, этот апобелок обеспечивает перенос холестерина из периферических тканей в печень.

3. Липазы липопротеинов

Метаболизм триглицеридов регулируется ферментами липопротеинлипазами. Выделяют два типа липопротеинлипаз, которые осуществляют гидролиз триглицеридов в различных органах и тканях. На поверхности эндотелия жировой и мышечной тканей гидролиз триглицеридов осуществляет внепечёночная липопротеинлипаза, которая находится в

комплексе с гликозамингликанами. Активатором этой липазы является апопротеин апо С-II, а ингибитором – протамин сульфат. На поверхности гепатоцитов представлена печёночная липаза, которая обладает дополнительной активностью и фосфолипазы А. Как печёночная, так и внепечёночная ЛПЛ осуществляет гидролиз триглицеридов в составе ХМ и ЛПОНП. Следует отметить, что между уровнем ЛПВП и активностью обеих вышеуказанных липопротеинлипаз имеется положительная обратная связь.

Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза

Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ)

– это фермент с молекулярной массой 60 000 кД, активацию которого осуществляют апопротеины апо А-I, апо А-IV и апо С. Синтез этого фермента происходит в гепатоцитах. Его основная функция – трансэстерификация холестерина в циркулирующей плазме крови. Следует отметить, что основным физиологическим субстратом ЛХАТ являются липопротеины высокой плотности с высоким содержанием фосфолипидов. Последние затем катаболизируются в гепатоцитах. Кроме того, ЛХАТ эстерифицирует свободный холестерин в составе ХС ЛПОНП и ЛПНП.

Гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза

Гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) – это гликопротеин с молекулярным весом 97 кД, который принимает участие в самом начальном этапе синтеза эндогенного холестерина. Этот фермент широко представлен в структуре эндоплазматического ретикулума практически всех типов клеток, обладает способностью синтезировать ХС. Имеется биологическая обратная связь между концентрацией внутриклеточного холестерина и активностью ГМГ-КоА-редуктазы. Основным эффектом всех препаратов из группы статинов – конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, подавляется процесс синтеза эндогенного холестерина и по механизму обратной связи увеличивается количество и активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеточной мембраны, что способствует снижению концентрации ХС ЛПНП.

4. Рецептор липопротеинов низкой плотности

На поверхности клеточной мембраны находится одноцепочечный белок, активные домены которого способны распознавать, связывать апо В-100 и транспортировать в цитоплазму ЛПНП. Таким образом, эта белковая молекула является рецептором ЛПНП и впервые была описана нобелевскими лауреатами Golstein и Brown. Особенно много рецепторов к ЛПНП содержится на поверхности мембраны клеток печени, надпочечников, половых желёз. Основная функция этих рецепторов – обеспечение клеток достаточным количеством холестерина для синтеза гормонов и ряда других биологически активных веществ. В цитоплазме ЛПНП, связанные с соответствующим рецептором, включаются в структуру эндосом; затем рецептор к ЛПНП диссоциирует обратно в клеточную мембрану. ЛПНП подвергаются лизосомальному гидролизу с высвобождением свободного холестерина. Избыток свободного холестерина по механизму обратной связи подавляет его внутриклеточный синтез и снижает скорость формирования рецепторов к ЛПНП.

Другие рецепторы к липопротеинам

Рецептор к ЛПВП распознаёт апопротеин апо А-1 и участвует в обратном транспорте холестерина. Он широко представлен на поверхности гепатоцитов, фибробластов, гладкомышечных клеток. Экспрессия этого рецептора по механизму обратной связи увеличивается при гиперхолестеринемии.

Макрофаги и эндотелиальные клетки печени содержат на поверхности своей мембраны особый «скавенджер-рецептор» (в переводе с английского языка – рецептор «уборщик мусора»). Он может быстро и эффективно связывать ЛПНП, которые подверглись гликозилированию или перекисному окислению. Этот процесс активируется в сосудистой стенке, макрофаги трансформируются в пенистые клетки и формируют ядро атеросклеротической бляшки.

5. Особенности метаболизма различных классов липопротеинов

Метаболизм липопротеинов является динамическим процессом, включающим циркуляцию липопротеинов различных классов, их поступление в клетки и обратный транспорт холестерина.

В организме человека имеются три пула холестерина:

- медленно обменивающийся ХС скелетных мышц и стенок сосудов; 35–36 г;
- быстро обменивающийся ХС липопротеинов плазмы, печени, эритроцитов, кишечника; 20–25 г;
- промежуточный пул ХС кожи, жировой ткани; 10–12 г.

В среднем с пищей поступает 0,4 г холестерина. В кишечнике абсорбируется 50% холестерина, а 50% – экскретируется.

ХМ транспортируют липиды, абсорбированные энтероцитами из просвета кишечника, сначала с лимфой в плазму крови; затем в кровотоке в капиллярах происходит деградация частиц ХМ до ремнантов под действием внепечёночной ЛПЛ. Ремнанты ХМ взаимодействуют с печёночными рецепторами, которые распознают на их поверхности апо Е. Основная функция ЛПОНП – транспорт эндогенно синтезированных триглицеридов, в плазме крови они трансформируются в ЛППП. Последние затем или захватываются рецепторами ЛПНП, или подвергаются дальнейшей деградации до ЛПНП (рис. 2).

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ

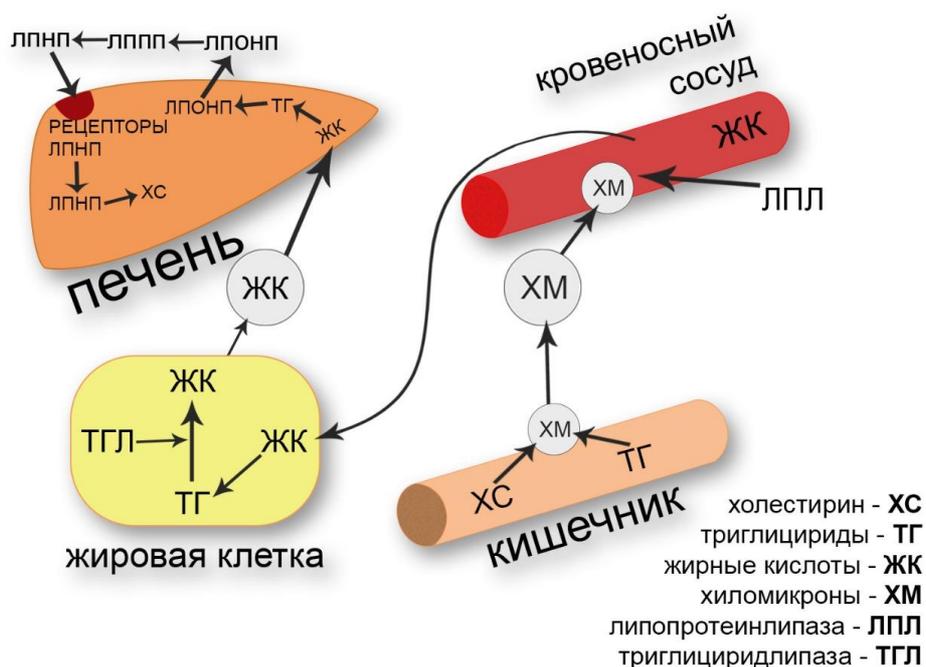


Рис. 2. Схема метаболизма липопротеинов разных классов

Поскольку холестерин не разрушается, он выводится из организма в интактном состоянии. Из периферических тканей холестерин транспортируется в печень с помощью липопротеинов высокой плотности. Печень – единственный орган, отвечающий за захват избыточного количества холестерина, его трансформацию и выведение с желчью (рис. 3).

ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА

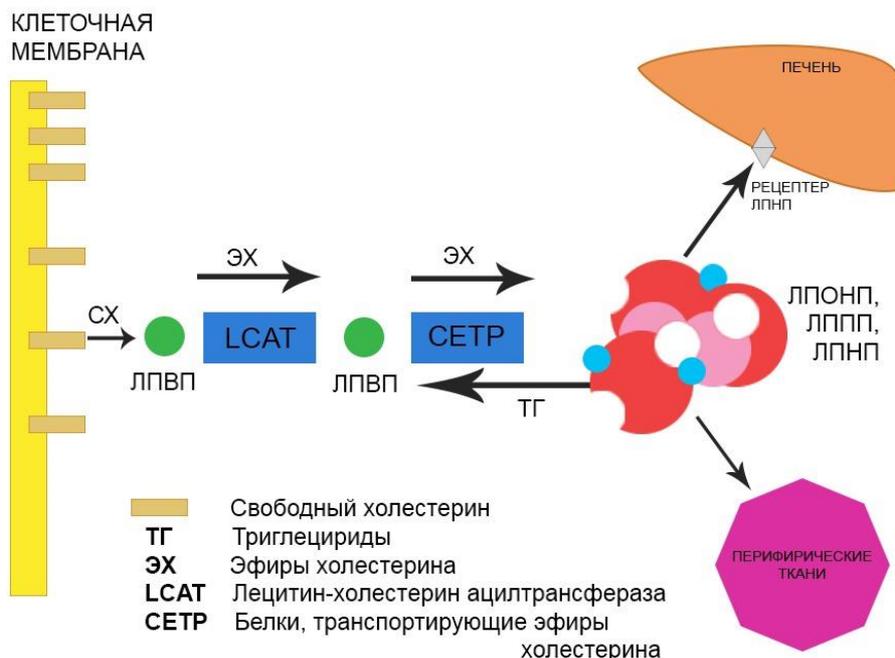


Рис. 3. Транспорт холестерина

6. Дислипидемии и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

Дислипидемии ассоциированы со всеми ведущими факторами риска развития атеросклероза. Так, гиперхолестеринемия существенно чаще выявляется у мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин – старше 55 лет, что является показанием для ежегодной оценки параметров липидного спектра крови у лиц среднего и пожилого возраста. Риск развития клинических проявлений атеросклероза повышен у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, при котором часто выявляется комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. При раннем дебюте сердечно-сосудистой патологии у ближайших родственников следует исключать семейную гиперлипидемию. Комбинированная гиперлипидемия характерна для пациентов с абдоминальным ожирением. При хронической болезни почек нарушается метаболизм липидов и повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний.

С позиций персонализированной медицины всем пациентам с дислипидемией следует провести оценку вероятности сердечно-сосудистого

которым проводят стратификацию риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 2. Категории сердечно-сосудистого риска

Категории риска	Описание
Очень высокий	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта (ИИ) или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП). ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$.
Высокий	Выраженная гиперхолестеринемия (> 8 ммоль/л) или неконтролируемая артериальная гипертензия (АД $\geq 180/110$ мм рт. ст). Наличие атеросклеротической бляшки в любом сосудистом бассейне, стеноз менее 50% .
Умеренный	10-летний риск прогноза фатального исхода по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий	10-летний риск фатального исхода по SCORE $< 1\%$

7. Первичные дислипидемии

Первичные дислипидемии имеют неблагоприятный прогноз и дебютируют в молодом возрасте. Они, как правило, обусловлены моногенными мутациями рецепторов, апопротеинов или ферментов, принимающих активное участие в липидном метаболизме.

В настоящее время создаётся международный реестр пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), у которых различные сердечно-

сосудистые осложнения возникают в молодом возрасте и выявляется с детского возраста значительное повышение уровня холестерина в плазме крови. Это связано с тем, что липидный метаболизм нарушен вследствие наследственной аутосомно-доминантной мутации группы генов, контролирующей количество и активность рецепторов ЛПНП, апопротеина апо В-100, профермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9). В частности, установлено более 700 мутаций гена рецептора ЛПНП. Алгоритм выявления больных с семейной гиперхолестеринемией представлен в таблице 3.

Популяционные исследования показали, что гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии выявляется в среднем в одном из 500 случаев. Встречаемость гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии составляет примерно 1:1 000 000.

Таблица 3. Алгоритм выявления и ведения больных с семейной гиперхолестеринемией

1 этап. Поиск пациентов с семейной гиперхолестеринемией
<p>1. Значимая гиперхолестеринемия при первичном обследовании:</p> <ul style="list-style-type: none"> – содержание ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л у взрослых ≥ 16 лет; – уровень ОХС $\geq 6,5$ ммоль/л или ХС ЛПНП $\geq 4,1$ ммоль/л в возрасте < 16 лет; <p>2. Клиническая манифестация сердечно-сосудистой патологии в связи с атеросклеротическими изменениями артерий в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин;</p> <p>3. Наличие характерных ксантом при объективном осмотре;</p> <p>4. Проводится дифференциальная диагностика с вторичными причинами гиперхолестеринемии</p>
2 этап. Постановка диагноза «СГХС»
<p>1. Генетическое обследование, направленное на выявление семейной гиперхолестеринемии;</p> <p>2. Каскадный генетический скрининг родственников пробанда;</p> <p>3. Комплексная оценка всех нелипидных факторов риска;</p> <p>4. Инструментальное обследование атеросклероза</p>
3 этап
Определение тактики медикаментозной терапии

Схема патогенеза семейной гиперхолестеринемии представлена на рис.5.

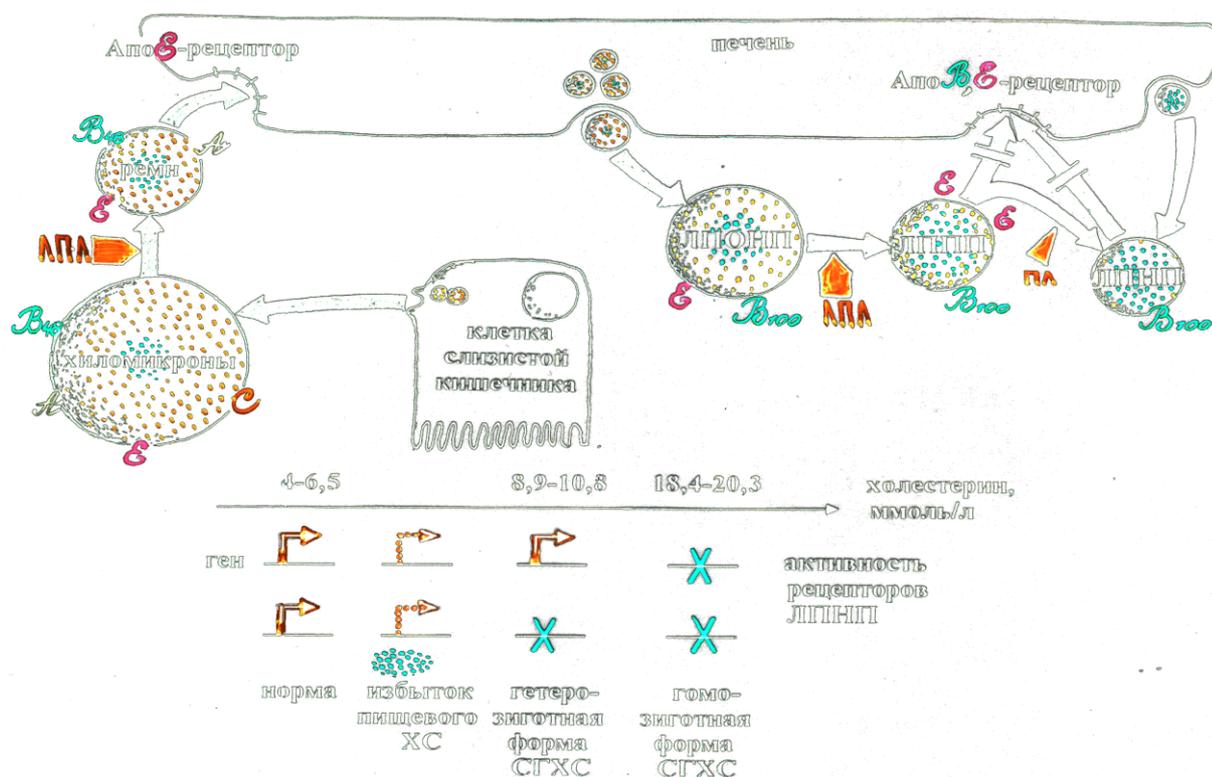


Рис. 5. Схема патогенеза семейной гиперхолестеринемии.

У здоровых лиц связь ЛПНП с рецепторами ведет к поглощению первых клетками, включению в состав лизосом, где освободившийся в процессе метаболизма липидов холестерин угнетает активность главного фермента, ответственного за синтез холестерина, – ГМГ-КоА-редуктазы. При наследственной недостаточности рецепторных систем активность ГМГ-КоА-редуктазы не блокируется, приводя к повышенному синтезу холестерина.

Особенности клинического течения семейной гиперхолестеринемии

Редкая гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (в популяции ее частота соответствует 1:1 000 000) сопровождается абсолютным отсутствием рецепторов к апопротеидам В/Е с цифрами холестерина – 20–40

ммоль/л. ИБС манифестирует до 20 лет; возможен ее дебют и в первые годы жизни. При гетерозиготном варианте семейной гиперхолестеринемии (1:350–500 человек) состоятельна лишь половина В/Е рецепторов, концентрация холестерина с момента рождения возрастает до 9–12 ммоль/л. ИБС у мужчин развивается на четвертом–пятом десятилетии жизни, у женщин – на 10 лет позже. Для гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии патогномничен ксантоматоз – отложение эфиров холестерина в сухожилиях с их существенным утолщением. Ксантоматоз ахиллова сухожилия ведет к деформации стопы и необходимости ортопедической коррекции. Характерны поражение сухожилий разгибателей кисти, липидная дуга роговицы. Диета и фармакологическая коррекция требуются с раннего детства и пожизненно. Больным с гомозиготной формой свойственны не только ксантоматоз сухожилий, но и эруптивные ксантомы на ягодицах, коленях, локтях, слизистой оболочке полости рта.

Нарушения липидного обмена в форме повышения уровня общего холестерина и ЛПНП в плазме крови выявляются с детского возраста.

Диагноз «определенная» СГХС ставится у ребёнка, если:

1. Уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС-ЛПНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет;
2. Выявлены типичные сухожильные ксантомы у родственников 1-й степени родства (родители, дети) или у родственников II-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);
3. Установлен позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие соответствующей мутации.

Диагноз «определенная» СГХС ставится у взрослого пациента с учётом одновременного наличия следующих критериев:

1. Уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л;

2. Имеется сухожильный ксантоматоз у родственников 1-й степени родства (родители, дети) или у родственников II-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

3. Установлен позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛПНП-рецептора или мутацию гена апоБелка апо-100.

Диагноз «возможной» СГХС ставится, если

1. Уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет.

2. Общий ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии).

3. Одно из нижеперечисленного:

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

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

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

Вышеописанные критерии были разработаны Британским обществом липидологов (Simon Broome Registry).

Характерные клинические признаки – «старческая» дуга роговицы и ксантомы сухожилий – начинают появляться у пациентов в возрасте до 30 лет. Выявляются ксантелазмы на лице и теле в зонах трения. Очень часто наблюдается поражение суставов в форме рецидивирующих непрогрессирующих полиартритов и тендосиновитов. Характерно раннее развитие клинических проявлений атеросклероза различных локализаций.

Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии проявляется ксантомами сухожилий и дугой роговицы уже на первом десятилетии жизни. Без эффективного лечения пациенты с гомозиготной семейной

гиперхолестеринемией умирают от инфаркта миокарда или инсульта в возрасте до 30 лет.

Согласно модифицированным голландским критериям, производится балльная оценка анамнестических и клинических данных, фенотипических признаков СГХС, показателей липидного спектра. Полученные баллы суммируют, и в зависимости от их значения ставится определенный, вероятный или возможный диагноз «СГХС» соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Модифицированные голландские диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии (Dutch Lipid Clinic Network)

Семейный анамнез	Баллы
а) Родственник 1-й степени родства с ранним дебютом ИБС или другого сердечно-сосудистого заболевания (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) или родственник 1-й степени родства с ХС ЛПНП >95-го перцентиля	1
б) Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети моложе 18 лет с ХС ЛПНП >95-го перцентиля	2
История заболевания	
а) Клиническая манифестация ишемической болезни сердца у мужчины в возрасте <55 лет, у женщины в возрасте < 60 лет	2
б) У пациента раннее (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) развитие атеросклеротического поражения брахиоцефальных/периферических артерий	1
Физикальное обследование	
а) Выявляются ксантомы сухожилий	6
б) Наблюдается характерная липоидная дуга роговицы до 45 лет	4
Лабораторный анализ (при нормальных ХС ЛПВП и триглицеридах)	
а) ХС ЛПНП >8,5 ммоль/л	8
б) ХС ЛПНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
в) ХС ЛПНП 5–6,4 ммоль/л	3
г) ХС ЛПНП 4–4,9 ммоль/л	1

Диагноз «семейной гиперхолестеринемии»	
определенный	>8 баллов
вероятный	6–8 баллов
возможный	3–5 баллов

Общие принципы ведения и лечения больных с СГХС

Пациенты с вновь выявленным диагнозом и их ближайшие родственники должны быть направлены в специализированный липидологический центр. Проводится каскадный генетический скриннинг всех кровных родственников. Крайне важно выявить соответствующие генетические мутации в детском и молодом возрастах, когда можно начать эффективную первичную профилактику атеросклероза.

Во время подбора терапии периодичность наблюдения и контроля параметров липидного спектра рекомендуется, как минимум, 1 раз в два месяца.

Рекомендуется строгая гипохолестериновая диета: суточное потребление жира не должно превышать 30% от общего калоража пищи, насыщенных жиров – 10% и холестерина – 200 мг/день. Насыщенные жиры следует заменять мононенасыщенными и полиненасыщенными (омега-3, омега-6) жирами и маслами. Пациенты должны употреблять не менее 5 порций фруктов или овощей в сутки («Правило пяти порций»). Противопоказаны фрукты с высоким содержанием фруктозы. Больные с СГХС должны включать в свой рацион не менее двух порций рыбы в неделю, одна порция из двух должна быть приготовлена из жирной рыбы.

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых пациентов включает в себя назначение максимально переносимых высоких доз ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами.

Рекомендуемые дозы препаратов из группы статинов больным с семейной гетерозиготной формой СГХС:

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

Основная цель терапии – снижение уровня ХС ЛПНП до целевого уровня или не менее чем на 50% от исходного уровня. Согласно рекомендациям последних лет, высокие дозы статинов лучше переносятся при одновременном приёме коэнзима Q10 в дозе 100–200 мг в сутки.

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

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

При недостаточной эффективности монотерапии статинами в качестве комбинированной терапии назначают эзетимиб, который снижает абсорбцию холестерина в кишечнике. Гиполипидемический эффект такой терапии особенно заметен у пациентов с дефицитом рецепторов к ЛПНП. Разработаны методы таргентной терапии СГХС. Мипомерсен – антисмысловый олигонуклеотид, который связывается с мессенджером комплементарной последовательности РНК, кодирующим апо В, ингибируя таким образом трансляцию на рибосомах. Ингибируя биосинтез апо В, мипомерсен значительно снижает секрецию и продукцию ЛПОНП. После подкожного введения мипомерсен концентрируется в печени, где он подвергается воздействию печёночных эндонуклеаз и экзонуклеаз. На фоне лечения мипомерсеном у больных с гомозиготной гиперхолестеринемией происходит снижение ЛПНП на 30%. Препарат одобрен FDA для лечения пациентов с семейной гиперхолестеринемией. В России не зарегистрирован.

При гомозиготной форме СГХС фармакотерапия безуспешна, к паллиативным мероприятиям относятся плазмаферез или плазмасорбция. Эффективным методом лечения является трансплантация печени: В/Е рецепторы гепатоцитов донора нормализуют концентрацию холестерина. При семейной гиперхолестеринемии эхокардиографически часто выявляется стеноз аорты с увеличением толщины клапанных створок, ангиографически – неравномерное сужение и воронкообразная деформация проксимальной части коронарных артерий.

Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная структурным дефектом апо В-100. Характеризуется повышенным уровнем ХС ЛПНП, связанным с замедленной элиминацией из крови аутологичных ЛПНП вследствие ослабления взаимодействия апо В-100 со специфическими рецепторами. Передается по законам аутосомно-доминантной наследственности. Распространенность и клинические проявления – как при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Дислипидемия остается за пределами диагностических возможностей клинической лаборатории, так как требует детального анализа функционирования рецепторной системы удаления ЛПНП из кровотока.

Семейная дисбеталипопротеинемия (ремнантная гиперлипидемия) – редкая моногенная первичная гиперлипопротеинемия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу и ассоциированная с мутантной формой апо Е (апо Е2). Этот апопротеин отвечает за связывание ремнантов – метаболитов хиломикронов и ЛПОНП, – с В/Е рецепторами печени и дальнейшей их абсорбцией из плазмы; в обсуждаемом случае уровень ремнантов резко повышен (в плазме – гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия). Ремнанты хиломикронов и ЛПОНП, высокий уровень которых типичен для гиперлипопротеинемии III типа, относят к бета-ЛПОНП, давшим имя указанной патологии. Кроме генетического дефекта, для развития гиперлипопротеинемии III типа требуются и иные расстройства: ожирение, гипотиреозидизм, сахарный диабет, алкоголизм, что обуславливает

манифестацию дисбеталипопротеинемии в зрелом возрасте. Клинические проявления прогрессируют с 20-летнего возраста в форме генерализованного атеросклероза. Характерны линейный ксантоматоз складок ладоней и пальцев, тубероэруптивные ксантомы, распространенный атеросклероз коронарных, сонных, почечных артерий и сосудов конечностей. Диагностика опирается на идентификацию изоформ апо Е. Жесткое ограничение экзогенных насыщенных жиров вместе с ликвидацией ожирения часто компенсируют расстройства липидного метаболизма; из медикаментов показано применение фибратов и статинов.

Семейная гипертриглицеридемия (частота в популяции – 1:300) характеризуется высокими цифрами ЛПОНП (IV тип гиперлипопротеинемии). Триглицериды варьируют в пределах 2,3–5,7 ммоль/л, холестерин в норме или чуть повышен при низких уровнях ХС ЛПНП, что сопровождается умеренным повышением риска ИБС. Изредка семейная эндогенная гипертриглицеридемия соответствует гиперлипопротеинемии V типа с уровнем триглицеридов >100 мг/дл (11,3 ммоль/л) и гиперхолестеринемией, с высоким риском ИБС и острого панкреатита. Клинические маркеры комбинированной семейной гипертриглицеридемии у взрослых соответствуют атеросклерозу коронарных и периферических сосудов. Характерно развитие панкреатита. Ксантомы встречаются относительно редко; обычно нарушена толерантность к глюкозе. Лечение включает модификацию диеты: ограничение потребления жиров, углеводов и алкоголя, ликвидацию ожирения, повышение физической активности; при их неэффективности – фармакологическую коррекцию – назначение фибратов.

Семейная гиперхиломикронемия. Аутосомно-рецессивно наследуемая дислипидемия, характеризующаяся недостаточностью липопротеинлипазы или появлением мутантных апо С-II (активатор липопротеинлипазы). Итогом дефицита фермента будет неполное расщепление хиломикронов с увеличением их плазменного уровня. Встречается очень редко, манифестирует с детства. Клинически типичны

спленомегалия и рецидивирующие интенсивные боли в животе, эруптивные ксантомы, липемия в сосудах сетчатки. Плазменная концентрация триглицеридов вырастает до 50–100 ммоль/л. Полное исключение из рациона пищевых жиров в течение 1,5–2 недель ведет к прогрессирующей нормализации лабораторных признаков и исчезновению клинических симптомов. Лабораторным подтверждением диагноза является снижение активности липопротеинлипазы в 10 раз и более относительно нормы. Прогноз благоприятный, однако повышен риск развития панкреатита. Главным в терапии будет снижение синтеза хиломикроннов путем жесткого ограничения содержания жиров в диете.

Болезнь Вулмана и болезни накопления эфиров холестерина

Лизосомальная липопротеинлипаза (гидролаза эфиров холестерина) необходима для гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах. Мутации в этом ферменте вызывают два генетически обусловленных заболевания: гомозиготную с ранним дебютом – болезнь Вулмана и гетерозиготную с более поздним началом – болезнь накопления эфиров холестерина.

Клинические проявления болезни Вулмана:

1. Гепатоспленомегалия;
2. Стеаторея;
3. Кальциноз надпочечников.

Болезнь накопления эфиров холестерина у взрослых:

Клинические проявления:

1. Генерализованный атеросклероз.
2. Цирроз печени.

В настоящее время разработана таргентная терапия болезни накопления эфиров холестерина с помощью инъекций препарата себелипаза альфа, который производится по технологии рекомбинантной ДНК. Препарат представляет собой лизосомальную кислую липазу человека, которая

катализирует эфиры холестерина в свободный холестерин и жирные кислоты, а также обеспечивает гидролиз триглицеридов до глицерина и свободных жирных кислот.

Болезнь Танжера: семейный дефицит ЛПВП

Патогенез болезни Танжера состоит в следующем:

- Мутация в гене белка ABCA1 – ключевой белок-транспортёр апопротеина А1 на поверхности клеточной мембраны.
- Снижение уровня ЛПВП и замедление обратного транспорта холестерина.
- Быстрое образование пенистых клеток и ускоренное развитие атеросклероза.

Клинические проявления болезни Танжера:

1. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
2. Крайне низкий уровень ЛПВП (<0,5моль/дл).
3. Гепатоспленомегалия, липидная дуга роговицы, поражение миндалин.
4. Раннее развитие ИБС.

Лечение этого заболевания – достаточно сложная проблема, так как в настоящее время не создан эффективный и безопасный фармакологический препарат, направленный на повышение уровня липопротеинов высокой плотности.

8. Вторичные дислипидемии

Вторичные дислипидемии (ДЛП) возникают на фоне метаболических изменений при целом ряде заболеваний внутренних органов и эндокринной патологии, а также при приёме различных лекарственных препаратов, при диетических погрешностях и вредных привычках. Вторичная ДЛП при отсутствии адекватного лечения, в конечном итоге, ведет к ускоренному развитию и прогрессированию атеросклероза. В таблице 5 представлены основные причины и группы лекарственных препаратов, приводящих к развитию вторичных дислипидемий.

Таблица 5. Причины вторичных дислипидемий

Диетические погрешности и вредные привычки	Заболевание	Приём лекарственных препаратов
Гиперхолестеринемия		
Чрезмерное употребление насыщенных жиров	Гипотиреоз Нефротический синдром Билиарный цирроз Холестаз Синдром Кушинга Неврогенная анорексия	Кортикостероиды Оральные контрацептивы Прогестины Андрогены Иммуносупрессоры (циклоспорин)
Гипертриглицеридемия		
Чрезмерное употребление пищи с легкоусвояемыми углеводами Злоупотребление алкоголем	Сахарный диабет Гипотиреоз Хроническая болезнь почек Панкреатит Булимия Синдром Кушинга Подагра Жировой гепатоз	Эстрогены Глюкокортикоиды Бета-адреноблокаторы Тиазидные диуретики
Гипоальфахолестеринемия – низкий уровень ХС ЛПВП		
Диета, обогащённая трансжирами, полиненасыщенными жирами Курение	Сахарный диабет Цирроз печени Болезнь Крона Кахексия	Прогестерон Анаболические стероиды Тестостерон Бета-адреноблокаторы

Остановимся на особенностях течения наиболее распространённых форм вторичных дислипидемий.

Сахарный диабет 2 типа

При сахарном диабете 2 типа на фоне инсулинорезистентности нарушается транспорт липидов и характерно повышенное поступление в кровь свободных жирных кислот из жировой ткани. Развивается гипертриглицеридемия, усиливается образование ЛПОНП. Повышенная секреция в кровотоки ЛПОНП при подавленном липолизе приводит к

порочному кругу дальнейшего прогрессирования гипертриглицеридемии. Частицы ЛПНП становятся мелкими и плотными с повышенным содержанием холестерина, они быстрее проникают в сосудистую стенку. На фоне хронической гипергликемии усиливаются процессы перекисного окисления липидов, которые неконтролируемо захватываются макрофагами сосудистой стенки путём «скевенджер-захвата». Ускоряется образование пенистых клеток, которые формируют крупное ядро атеросклеротической бляшки. Для больных сахарным диабетом характерна безболевого ишемия миокарда и многососудистое поражение коронарных артерий.

Гипотиреоз

Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к следующим изменениям метаболизма липидов:

- увеличению синтеза ХСЛПНП и ХСЛПОНП гепатоцитами;
- уменьшению экспрессии генов рецепторов ЛПНП посредством снижения активности стерол-связывающего регуляторного белка;
- снижению активности печёночной липазы;
- нарушению превращения ЛПОНП в ЛППП, а ЛППП – в ЛПВП;
- подавлению синтеза белка-транспортёра эфиров холестерина, который обеспечивает обмен эфиров ХС между липопротеинами в плазме, что приводит к нарушению обратного транспорта холестерина.

Следует отметить, что для коррекции дислипидемии при гипотиреозе назначения гипохолестериновой диеты и гиполипидемических средств может оказаться недостаточным, однако заместительная гормональная терапия L-тироксином приводит к существенному повышению эффективности гиполипидемической терапии, что продемонстрировано в исследованиях влияния терапии L-тироксином на сердечно-сосудистый риск и течение ССЗ.

Анаболические стероиды

Согласно имеющейся статистике, около 90% спортсменов, занимавшихся силовыми видами спорта, периодически принимали анаболические стероиды. Стероиды способствуют увеличению скорости

синтеза белка в печени, но при этом одновременно ускоряется и синтез эндогенного холестерина. Как правило, для увеличения мышечной массы рекомендуется усиленное питание. Может повыситься поступление экзогенного холестерина. Всё это способствует гиперхолестеринемии. На фоне приёма анаболических стероидов в печени значительно увеличивается скорость синтеза гликогена, повышается действие, оказываемое на организм инсулином. Инсулин выступает как фактор роста и способствует появлению и увеличению в размерах атеросклеротических бляшек.

Алиментарная дислипидемия

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

Этанол и нарушения липидного метаболизма

Хроническое злоупотребление алкоголем способствует развитию жирового гепатоза, на фоне которого увеличивается экспрессия белка-транспортёра жирных кислот в гепатоцитах. Этот белок стимулирует функцию ферментов, участвующих в синтезе свободных жирных кислот и триглицеридов, в частности, фермента диацилглицеролацилтрансферазы.

Увеличивается как скорость синтеза триглицеридов, так и перекисное окисление свободных жирных кислот. Одновременно снижается продукция ЛВП и обратный транспорт холестерина. Всё это способствует развитию комбинированной дислипидемии.

Курение

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

9. Современные методы диагностики дислипидемии

Совершенствование методов диагностики дислипидемий имеет большое практическое значение, так как позволяет разрабатывать индивидуальные программы лечения и профилактики.

Для изучения различных фракций ЛПНП используются следующие методы:

1. капиллярный электрофорез, который основан на определении заряда ЛПНП;
2. высокоэффективная жидкостная хроматография в геле, оценивающая как размеры, так и параметры поверхности ЛПНП;
3. зональное ультрацентрифугирование в вертикальном роторе, когда измеряется гидратированная плотность субфракций ЛПНП;
4. ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия, с помощью которой осуществляется оценка липидов, связанных с апо В-100.

Во фракции ЛПНП выявляют четыре субфракции – большие, средние, малые и очень малые ЛПНП. Чем меньше размер ЛПНП, тем выше их атерогенность вследствие высокой способности проникать в сосудистую

стенку. Наиболее точно дифференцировать различные субфракции ЛПНП можно с помощью ядерно-магнитной спектроскопии. Именно липиды, которые связаны с молекулой апо В-100 в каждой из субфракций ЛПНП, и определяют конформацию, пространственную, стерическую, форму молекулы и структуру лиганда апо В-100.

10. Немедикаментозная профилактика и диетотерапия дислипидемий

Важнейшим методом немедикаментозной профилактики первичных и вторичных дислипидемий является воздействие на модифицируемые факторы риска (табл. 6).

Таблица 6. Модификация образа жизни для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и дислипидемий

Фактор курения	Полный отказ от курения
Диета	Ограничение жиров < 30%, насыщенных жиров < 10% от общего калоража
Умеренная физическая активность	30–60 минут ежедневно
Контроль массы тела	Сохранение индекса массы тела в диапазоне 18–25 кг/кв.м, окружность талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин
Целевое артериальное давление	< 140/90 мм рт. ст.
Контроль сахарного диабета	Критерием компенсации сахарного диабета является уровень гликированного гемоглобина 6–7%

Оптимальные значения показателей липидного спектра крови различаются в категориях умеренного, высокого и очень высокого риска (Таблица 7).

Таблица 7. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска (рекомендации ВНОК, 2016)

Параметр	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС, ммоль/л	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,5	< 1,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2		
ТГ, ммоль/л	< 1,7		
Лп (а), мг/дл**	< 50		

В последние годы разрабатывается персонифицированный подход к модификации образа жизни при различных типах дислипидемий (Таблица 8).

Таблица 8. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов (адаптировано из Европейских рекомендаций 2016 г.)

Изменение образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП	
Снижение потребления с пищей насыщенных жиров и трансжиров	+++
Увеличение в рационе продуктов, богатых пищевыми волокнами	++
Снижение потребления с пищей холестерина	++
Прием продуктов, обогащенных фитостеролами	+++
Снижение избыточной массы тела	+
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+
Повышение уровня регулярной физической активности	+
Добавление в рацион красного дрожжевого риса	+
Изменение образа жизни для снижения уровня триглицеридов	
Снижение избыточной массы тела	+++

Исключение алкоголя	+++
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+++
Увеличение уровня регулярной физической активности	++
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+
Изменение образа жизни для повышения уровня ХС ЛПВП	
Снижение потребления трансжиров	+++
Повышение уровня регулярной физической активности	+++
Снижение избыточной массы тела	++
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++
Умеренное употребление алкоголя	++
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+
Прекращение курения	+
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+

Примечание – +++ – доказанная эффективность влияния на уровень липидов; ++ – менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий; + – противоречивые сведения.

В таблице 9 представлены рекомендации ВНОК по гиполипидемической диете.

Таблица 9 – Рекомендации ВНОК по гиполипидемической диете

	Предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливкам
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт

Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало
Орехи		Все несоленые (кроме кокоса)	
Приготовление пищи	Гриль, пароварение	Обжаривание	Жарка

Примечание – умеренное употребление алкоголя (не более 50 мл в день крепких напитков, 200 мг красного или белого вина и не более 350 мл пива во время приема пищи) является приемлемым при условии, что уровень ТГ не повышен и отсутствует гипертоническая болезнь и/или печеночная недостаточность.

11. Современные стандарты медикаментозной терапии гиперлипидемий

Препараты, которые используются с целью коррекции дислипидемии, разделяются на четыре основные группы:

I – препятствующие всасыванию холестерина;

II – снижающие синтез холестерина и триглицеридов в печени и уменьшающие их концентрацию в плазме крови;

III – повышающие катаболизм и выведение атерогенных липидов и липопротеидов;

IV – дополнительные.

Препараты первой группы (препятствующие всасыванию холестерина):

IA – анионообменные смолы (холестирамин). Адсорбируют на себе холестерин. Не всасываются и не разрушаются в ЖКТ. Пик

эффективности достигается через месяц применения. Эффект сохраняется 2–4 недели после отмены. Недостатки: адсорбируют и другие вещества: лекарственные препараты, витамины, микроэлементы; могут быть причиной диспепсии. В России официально не лицензированы.

IV – растительные сорбенты (гуарем, β -ситостерин).

Препятствуют всасыванию холестерина в кишечнике. Необходимо запивать большим (не менее 200 мл) количеством жидкости. Также могут вызывать диспепсию.

IC – в разработке и апробации. **Блокатор Ац-КоА-трансферазы**, за счет чего удастся снизить этерификацию холестерина в энтероцитах и, как следствие, заблокировать его захват в кишечнике. Однако хорошо известно, что большая часть (около 2/3) органического холестерина имеет эндогенное происхождение, а «недостаток» алиментарного холестерина легко компенсируется его эндогенным синтезом из ацетата.

Препараты второй группы – статины или ингибиторы 3-ОН-3-метилглутарил КоА редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза)

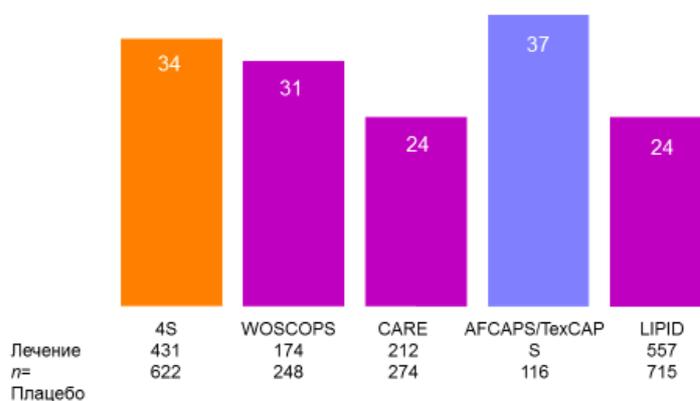
Представители в порядке возрастания эффекта – ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы, который играет ключевую роль на начальных этапах синтеза эндогенного холестерина. По механизму обратной связи на мембране гепатоцитов возрастает экспрессия рецепторов ЛПНП. Статины наиболее эффективно снижают уровень атерогенных липопротеинов в плазме крови, причём этот эффект является дозозависимым. В соответствии с дозой статины снижают уровень ЛПНП до 65%. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% («правило шести процентов»).

Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина – маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Плеiotропные эффекты связаны с влиянием на метаболизм мевалоната. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и для синтеза изопреноидных промежуточных соединений, таких как фарнезилфосфат (FPP) или геранилгеранилпиро-фосфат (GGPP). Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в том числе гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы.

На рисунке 6 представлено снижение риска коронарных осложнений в 5 основополагающих исследованиях: 4S (симвастатин), WOSCOPS (правастатин), CARE (правастатин), LIPID (правастатин) и AFCAPS/TexCAPs (ловастатин).

Снижение риска серьезных коронарных осложнений в основных исследованиях статинов



Использовались статины: 4S=симвастатин; WOSCOPS, CARE, LIPID=правастатин; AFCAPS/TexCAPs=ловастатин
 4S Group. *Lancet* 1994;344:1383–1389. Shepherd J et al. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
 Sacks FM et al. *N Engl J Med* 1996;35:1001–1009. LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
 Downs JR et al. *JAMA* 1998;279(20):1615–1622.

Рис. 6. Снижение риска серьёзных коронарных осложнений в основных исследованиях статинов.

Следует отметить, что у пациентов с острым коронарным синдромом как можно более раннее начало терапии статинами (в первые 48 часов от начала госпитализации) способствует улучшению прогноза. Все больные ишемической болезнью сердца должны получать статины независимо от исходного уровня холестерина в плазме крови.

Эффективная гиполипидемическая терапия статинами со снижением ЛПНП до целевого уровня существенно снижала риск первичного и повторного инсульта. Длительный приём ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы был ассоциирован с более низкой заболеваемостью онкологической патологией.

Основные побочные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы:

- миопатия;
- рабдомиолиз вплоть до развития почечной недостаточности;
- гепатотоксичность;
- импотенция;
- алопеция;
- диспепсия.

В исследовании ROTTERDAM было установлено, что длительная терапия статинами повышает риск развития сахарного диабета, особенно у пациентов с избыточным весом и нарушениями толерантности к углеводам. Авторы считают, что эти нежелательные явления можно нивелировать более жёстким соблюдением диеты и с помощью режима дозированных физических нагрузок.

Противопоказания к назначению статинов: препараты нельзя назначать детям, беременным и кормящим женщинам, больным с печёночной недостаточностью. В период лечения статинами следует отказаться от приёма алкогольных напитков.

Риск развития миопатии возрастает:

- с повышением дозы статина (до 80 мг/сут.);
- при сочетании статинов с фенофибратом;
- при сочетании приема статинов с препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома P-450 (изоформа 3A4);
- у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью, с печеночной дисфункцией, гипотиреозом, потребляющих в значительных количествах (> 1л) грейпфрутовый сок.

Критерий гепатотоксичности: повышение АЛТ >3 норм и повышение билирубина >2 норм.

Накопленный научно-клинический опыт применения статинов первых поколений показал, что они не позволяют достигать целевых значений показателей липидного спектра крови у пациентов с различными вариантами дислипидемий и побочными эффектами терапии, а также межлекарственными взаимодействиями при комбинированной терапии.

Проводились длительные поиски такого статина, который одновременно позволял бы достигать целевых показателей липидного спектра крови, снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний и имел бы низкий уровень взаимодействия с лекарственными средствами. Во многом этим параметрам соответствует представитель последнего поколения статинов – **питавастатин**.

Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов признаков. Особая структура молекулы, состоящей из гептоноата, центрального хинолинового кольца и боковых цепей из частей циклопропила и фторфенила, обеспечивает эффективность снижения холестерина ЛПНП при применении препарата в малых дозах и лучшую фармакокинетику. Питавастатин – единственный статин, метаболизм которого не связан с системой цитохрома P450 благодаря наличию циклопропиловой группы в составе молекулы, что существенно снижает вероятность межлекарственных взаимодействий. Длительность действия питавастатина обусловлена тем, что он, в неизменном виде выходясь из печени в желчь, подвергается

энтерогепатической рециркуляции. Кроме этого, данный статин, существенно повышал уровень холестерина ЛПВП, не оказывал негативного воздействия на метаболизм глюкозы.

В III и IV фазах клинических исследований показана эквивалентность питавастатина в снижении уровня холестерина ЛПНП аторвастатину и розувастатину при условии назначения питавастатина в более низких дозировках.

Таким образом, преимуществами применения питавастатина (Ливазо, RECORDATI) являются:

- достоверное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний при достижении целевого уровня холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП;
- достижение целевого уровня показателей липидного спектра крови при применении значительно меньших дозировок, чем у других статинов;
- существенное уменьшение объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях;
- низкий риск лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)

Фибраты относятся к гиполипидемическим препаратам, преимущественно влияющим на обмен липопротеиновых частиц, богатых ТГ (ХМ, ЛОНП и ЛПП).

Эти препараты также способствуют умеренному снижению уровня ХС-ЛНП за счет уменьшения количества мелких плотных частиц ЛНП и увеличения количества больших, менее плотных ЛНП, что повышает их «узнаваемость» рецепторами печени и улучшает катаболизм. Дериваты фиброевой кислоты способны увеличивать синтез апобелков «хорошего ХС» — апо А-I, апо А-II. Эти препараты улучшают липолиз ТГ-богатых липопротеинов посредством активации липопротеиновой и печёночной липаз.

Плейотропные и гиполипидемические эффекты фибратов реализуются через активацию ядерных альфа-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR-alpha). PPAR- α оказывает многоуровневое влияние на метаболизм липидов: усиливает активность липопротеинлипазы и гидролиза липопротеинов низкой и очень низкой плотности, активирует обратный транспорт холестерина, повышает продукцию ЛПВП, снижает уровень циркулирующих ТГ плазмы крови.

Фибраты, особенно последних поколений, обычно хорошо переносятся и имеют умеренно выраженные, достаточно редко встречающиеся побочные эффекты: нарушения функции органов ЖКТ (5% пациентов), аллергические реакции в виде кожной сыпи (2% пациентов), повышение уровня печеночных ферментов, развитие миопатии и холелитиаз.

К представителям препаратов из группы фибратов относят:

1) Клофибрат - препарат I поколения, выпускающийся в виде капсул по 0,25 и 0,5 грамм. Данный фибрат чаще вызывает побочные эффекты и при этом является менее эффективным, чем фибраты последующих поколений. Неоднократными клиническими исследованиями показана связь приема клофибрата с развитием холангиокарциномы и других злокачественных опухолей органов ЖКТ, поэтому данный препарат в настоящее время не применяется в клинической практике.

2) Гемфиброзил - препарат II поколения, выпускающийся в виде капсул по 0,3 грамм или таблеток по 0,45 грамм.

3) Фенофибрат - препарат III поколения, наиболее часто применяющийся в клинической практике. Данный фибрат является наиболее эффективным препаратом, снижающим ТГ и повышающим ХС-ЛВП, по сравнению с препаратами предыдущих классов. Кроме этого, он реже обладает побочными эффектами. Помимо положительного влияния на показатели липидного спектра крови, фенофибрат обладает умеренно выраженным ангиагрегантным эффектом, предотвращая тромбообразование.

Лечение фибратами приводит к снижению уровня ТГ на 20-50% от исходного уровня и повышению уровня ХС-ЛВП на 10-20%. В частности, фенофибрат повышает уровень ХС-ЛВП на 20%, снижает уровень ТГ на 44%, фракцию ЛОНП на 51%.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Омакор - единственный из зарегистрированных в России рецептурный препарат омега-3 ПНЖК. Одна капсула препарата представляет собой концентрат, в 1 г которого содержится 90% незаменимых (эссенциальных) омега-3 ПНЖК в виде этиловых эфиров. Эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексае-новая кислоты (ДГК) являются основными (84%) компонентами препарата Омакор, остальные 6% составляют другие длинноцепочечные омега-3 ПНЖК.

Омега-3 ПНЖК снижают содержание ТГ плазмы крови за счет частичного подавления секреции ЛОНП печеночными клетками и усиления катаболизма ХМ в плазме крови. Кроме того, препарат воздействует на гемостаз, вмешиваясь в процесс синтеза тромбксана А₂ и других эйкозаноидов, вызывает модификацию жирнокислотного состава в фосфолипидах клеточных мембран. Есть данные о влиянии омега-3 ПНЖК на инозитол-липидный цикл, что ведет к повышению порогового потенциала и увеличению рефрактерного периода в кардиомиоцитах. Возможно, именно этими механизмами действия омега-3 ПНЖК можно объяснить результаты по снижению частоты фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, полученные в итальянском исследовании GISSIPREVENZIO.

Ингибитор кишечной абсорбции холестерина эзетимиб

В России зарегистрирован один ингибитор абсорбции ХС в кишечнике — эзетимиб (Эзетрол™, Schering-Plough/MSD).

Гиполипидемическое действие эзетимиба состоит в ингибировании абсорбции холестерина в энтероцитах. Этот эффект реализуется по механизму блокады специфического белка-транспортёра холестерина через клетки тонкого кишечника. При этом препарат не ухудшает абсорбцию ТГ и

жирорастворимых витаминов. Поскольку период полужизни препарата составляет 22 часа, он назначается один раз в сутки. Эзетимиб рекомендуется в качестве комбинированной терапии при неэффективности монотерапии статинами.

В международном многоцентровом клиническом исследовании IMPROVE-IT было установлено, что комбинированная терапия эзетимибом в дополнении к симвастатину достоверно снижала риск фатального и нефатального инфаркта миокарда, инсульта, повторных госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома.

Гиполипидемические препараты нового поколения

Новым таргетом гиполипидемической терапии является PCSK9.

PCSK9 (proproteinconvertase subtilisin-like/kexintype 9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9) – секретируемая преимущественно печенью протеаза, опосредующая деградацию рецептора к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). PCSK9 открыта в 2003 году и относится к подсемейству субтилизина.

PCSK9, секретируясь печенью, почками и тонким кишечником в плазму крови, связывается последовательностью внеклеточного домена рецептора ЛПНП, подобной эпидермальному фактору роста, что не позволяет рецепторам ЛПНП рециркулировать на клеточную поверхность и приводит к их внутриклеточному разрушению в лизосомах.

PCSK9 имеет кристаллоидную структуру. Её каталитический домен взаимодействует с LDL-рецептором, в то время как С-терминальный домен связывается с клеточными поверхностными протеинами.

Результаты лабораторных исследований показали, что при чрезмерной экспрессии PCSK9 у трансгенных мышей или инфузии рекомбинантного PCSK9 мышам снижается уровень рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, который, в свою очередь, приводит к гиперхолестеринемии.

В человеческой популяции существуют два типа мутаций гена PCSK9, ассоциирующихся с изменениями обмена холестерина в организме:

1. GOF-мутация (gain-of-function, “missense”) – мутация гена PCSK9, приводящая к повышению её экспрессии печенью, тонким кишечником и почками;

2. LOF-мутация (loss-of-function, “nonsense”) – мутация гена PCSK9, ассоциированная с уменьшением экспрессии и функциональной активности данной конвертазы.

GOF-мутация гена PCSK9 выявляется у 1 из 2 500 человек и ассоциируется с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией, которая увеличивает риск развития ИБС в молодом возрасте до 40 лет на 33%. У 53% носителей данной мутации отмечаются ксантомы, у 15% – ксантелазмы, у 22% – arcuscornealis.

В 2005–2006 годах при анализе эпидемиологических данных были выявлены LOF-мутации гена PCSK9, которые связаны со снижением холестерина ЛПНП и существенным уменьшением риска ИБС. В экспериментальной группе мышей с нокаутированным геном PCSK9 увеличивалась экспрессия LDL-рецептора в печени и уменьшался уровень холестерина ЛПНП. В таблице 10 показаны результаты исследований влияния мутаций гена PCSK9 на уровень холестерина ЛПНП и риск ИБС.

Таблица 10. Влияние мутаций гена PCSK9 на уровень холестерина ЛПНП и риск ИБС

Популяция	PCSK9-мутация	Снижение холестерина ЛПНП, %	Снижение риска ИБС, %
ARIC-исследование (США)	Y142X или C679X	28	88
ARIC-исследование (США)	R46L	15	47
Три независимых исследования (Дания)	R46L	14	34

Анти-PCSK9 терапевтические агенты:

1) ингибиторы связывания PCSK9 с LDL-рецептором:

- моноклональные антитела;
- малые белковые молекулы;
- аднектины.

2) ингибиторы синтеза PCSK9 (блокируют гены, ответственные за их синтез):

- олигонуклеотиды (“antisense”);
- малые интерферирующие РНК (siRNA).

3) ингибиторы аутокаталитического процессинга:

- малые молекулярные ингибиторы.

В клинической практике используются только человеческие моноклональные антитела, поскольку они характеризуются наименьшим риском развития иммунологического ответа. Разрабатываемые в настоящее время моноклональные антитела к PCSK9 представлены в таблице 11. Для препаратов Алирокумаба и Эволокумаба завершена III фаза клинических исследований.

Таблица 11. Моноклональные антитела к PCSK9 в разработке

Препарат	Производитель	Фаза клинического исследования
Алирокумаб (REGN 727 /SAR 256553)	Sanofi/Regeneron	Завершена III фаза
Эволокумаб (AMG 145)	Amgen	Завершена III фаза
RN 316	Phizer/Rinat	Завершена II фаза
RG 7652	Roche/Genentech	II фаза
LY 3015014	EliLilly	II фаза
LGT 209	Novartis	II фаза

Алирокумаб – человеческое моноклональное антитело (IgG1), обладающее высокой специфичностью к PCSK9. В настоящее время препарат уже прошёл III фазу клинических исследований и эффективно применяется в клинической практике под торговым названием Пралуент.

Результатами III фазы исследования ODYSSEY показано, что алирокумаб в дозировках 75 мг или 150 мг 1 раз в 2 недели в виде подкожных инъекций демонстрирует эффективное снижение уровня холестерина ЛПНП у обследованных с первичной гиперхолестеринемией. При этом данный препарат продемонстрировал значительное преимущество перед группами контроля (плацебо, статины и эзетимиб).

Алирокумаб оказывает положительное влияние на уровень других атерогенных фракций холестерина, в том числе липопротеина А и аполипопротеина В. Алирокумаб характеризуется высокой безопасностью и является препаратом выбора у пациентов с первичной или смешанной гиперхолестеринемией. Он назначается в качестве дополнения к гиполипидемической диете и монотерапии статинами или статинам в сочетании другим гиполипидемическим препаратами, когда не достигнуты целевые уровни холестерина ЛПНП на фоне терапии статинами при применении максимально переносимых ими доз, и у пациентов с непереносимостью статинов и противопоказаниями к ним. Последние результаты исследования ODYSSEY LONG TERM показали, что терапия алирокумабом снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно данным исследований при терапии дозами 75 мг и 150 мг 1 раз в 2 недели отмечались следующие нежелательные явления:

- назофарингит (частота 11,3% и 11,1% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно);
- местные постинъекционные реакции (7,2% и 5,1%);

- гриппоподобный симптомокомплекс (5,7% и 5,1%);
- инфекция мочевыводящих путей (4,8% и 4,6%);
- диарея (4,7% и 4,4%);
- бронхиты (4,3% и 3,8%);
- миалгия (4,2% и 3,4%);
- мышечные спазмы (3,1% и 2,4%);
- синуситы (3% и 2,7%);
- кашель (2,5% и 2,3%).

Таким образом, алирокумаб является перспективным препаратом для терапии так называемых сложных пациентов с недостигнутым целевым уровнем холестерина ЛПНП: пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, лиц с первичной гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов.

Эволокумаб представляет собой второй препарат из группы человеческих моноклональных антител, прошедший III фазу клинических исследований и применяющийся в клинической практике под торговым названием Репата.

Эволокумаб был изучен в программе клинических исследований PROFICIO, включавших более 35 тысяч пациентов. В исследовании LAPLACE-2 показано, что применение эволокумаба в дозировке 140 мг, подкожно, 1 раз каждые 2 недели в комбинации со статинами снижало холестерин ЛПНП до 75% по сравнению с монотерапией статинами. При этом у 94% пациентов, получавших терапию эволокумабом, показатели липидного спектра крови достигали целевого уровня холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л.

Помимо влияния на холестерин ЛПНП, эволокумаб повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 10% и уменьшал уровень триглицеридов на 30%.

Исследование GLAGOV показало, что добавление эволокумаба к статинам приводит не только к достижению целевых значений холестерина ЛПНП, но и к уменьшению объема холестериновых бляшек в коронарных

артериях. Исследование FOURIER, представляющее собой дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при применении эволокумаба у пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, показало, что данный препарат достоверно снижает риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов. Инъекции эволокумаба выполняли подкожно в дозе 140 мг 1 раз каждые 2 недели.

Показания к применению эволокумаба не отличаются от показаний к применению алирокумаба, изложенных выше.

В проведенных исследованиях продемонстрирована высокая безопасность эволокумаба, сопоставимая с плацебо. Серьезные нежелательные явления регистрировались у 2,1% пациентов из группы, получавшей плацебо, и у 2,8% пациентов, получавших эволокумаб. Реакции в месте введения встречались достоверно чаще у пациентов, получавших эволокумаб. Однако при этом значимых различий встречаемости аллергических реакций, рабдомиолиза и катаракты в группах пациентов, получавших эволокумаб и плацебо, не выявлено.

Таким образом, в арсенале врачей появились два высокоэффективных и безопасных в применении гиполипидемических препарата, способных не только снижать уровень холестерина ЛПНП, вызывать регресс коронарного атеросклероза, но и предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Аднектины для ингибиции PCSK9 представляют собой генно-инженерные протеины, связывающие антигены. Они выделены из третьего домена человеческого фибронектина типа 10 компанией Adnexus (часть Bristol-Myers Squibb) в 2007 году, которая определила их состав, включающий 94 а/к весом 10 кДа (в 15 раз меньше, чем IgG). Аднектины – это внеклеточные, иммунотолерантные протеины, обладающие высокостабильной структурой, подобной вариабельному домену Ig.

Рекомендуемая литература

1. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Арабидзе Г.Г. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1. – С. 4–19.
2. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции / Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. // Российский медицинский журнал. □ 2008. □ № 12. □ С. 1561.
3. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения. /А.Н. Климов [et al.]// СПб.: Питер Ком. – 1999: 512 с.
4. Российские рекомендации V пересмотра. /Д.М. Аронов [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 5, N 97. – С 1–32.
5. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. /М.В. Ежов [и др.]//Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – Т. 4, N 25. – С 21–9.
6. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов. // Кардиология. – 2010. – Том 50. – № 6. – С. 88–91.
7. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. / F. Ahmadizar [et al.]// Br. Clin. Pharmacol. – 2019. – Mar 5. doi: 10.1111/bcp.13898.
8. Benefit of Early Statin Initiation within 48 Hours after Admission in Statin-Naive Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. /M.C. Kim [et al.]// Korean Circ J. – 2019.
9. Which statin is the ideal statin for polymedicated patients? /C. Borghi [et al.]// Clin. Lipidol. – 2012. – Vol. 7, N3, suppl. 1. – P. 11–16.
- 10.ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. /A.L. Catapano [et al.]// Eur Heart J. – 2016. – Vol 37, N 39. – P. 2999–3058.
- 11.Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. /S.T. Duggan [et al.]// Drugs. – 2012. – Vol. 72, N 4. – P. 565 – 84.
- 12.Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high- intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. /J.G. Robinson [et al.]// JAMA. – 2014. – Vol. 311, N 18. – P. 1870–1882.
- 13.Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. /M.S. Sabatine [et al.]// N. Engl. J. Med. – 2017.

14. For the ODYSSEY LONGTER. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. /J.G. Robinson [et al.]// *New English Journal of Medicine*. – 2015. – Vol 372. – P. 1489-1499.
15. The Roadmap of PCSK9 Inhibitors Toward the Clinic. /H.N. Ginsberg [et al.]// Salsburg medical seminar «Lipid metabolism» – 2015.
16. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. /J.D. Horton [et al.]// *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol 50. – P. 172.
17. PCSK9: from biology to clinical applications. /Alberico L. Catapano [et al.]// Salsburg medical seminar «Lipid metabolism» – 2015.
18. Stabilization of High Risk Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography and Near-Infrared Spectroscopy by Intensive Lipid-Lowering Therapy With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitor. /Y. Ino [et al.]// *Circ. Journal*. – 2019.
19. Inverse Association Between Statin Use and Overall Cancer Incidence in Individuals With Hypercholesterolemia, Based on the Korean Health Insurance Service Between 2002 and 2015. /J. Kim [et al.]// *Asia Pac. Public Health*. – 2019 Feb 27;1010539519830235. doi: 10.1177/1010539519830235.
20. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. /E.M. Roth [et al.]// *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol 176, N 1. – P. 55-61.
21. Mutations in PCSK9 Cause Autosomal Dominant Hypercholesterolemia. /M. Abifadel [et al.]// *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 34. – P. 154–156.
22. Praluent prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s000lbledt.pdf.
23. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. /M. Benn [et al.]// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2833–2842.
24. Real-world study: Escalating targeted lipid-lowering treatment with PCSK9-inhibitors and lipoprotein apheresis. /R. Spitthöver [et al.]// *Clin. Apher.* – 2019.
25. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. /S.A. Murphy [et al.]// *Journal Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67, N 4. – P. 353-361.

26. Tarpley A.J. New Frontier in Lipids: PCSK9 Inhibitors and Implications for the Life Insurance Industry. /A.J. Tarpley [et al.]// J. Insur. Med. – 2019.