

И. А. Либов,
кандидат медицинских наук
Д. А. Иткин
С. В. Черкесова
РМАПО, Москва

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И АТЕРОСКЛЕРОЗ: актуальность проблемы и диагностика

Какова связь
маркеров
системного
воспаления и ИБС?

Какие выделяют
фракции
липопротеинов?

Диагностика, лечение и профилактика атеросклероза остаются важнейшей задачей современной медицины, от решения которой во многом зависит успех борьбы с такими заболеваниями, как инфаркт, инсульт и другие сердечно-сосудистые осложнения. Доказанная в ходе Фрамингамского исследования, проведенного в начале 60-х годов, взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и развитием атеросклероза, в частности коронарной (ишемической) болезни сердца, была подтверждена во многих последующих работах.

В настоящее время выявлен целый ряд факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), к которым относятся:

- нарушения липидного обмена;
- артериальная гипертензия;
- курение;
- избыточная масса тела;
- наследственность;
- нарушение толерантности к углеводам;
- мужской пол;
- повышение уровня маркеров, указывающих на наличие воспалительных изменений.

У одного пациента чаще всего выявляются два или более фактора рис-

ка. При этом, даже если каждый в отдельности показатель увеличен незначительно, но налицо два-три или более факторов риска, то вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в геометрической прогрессии [1].

В практике для оценки этого суммарного риска используются рекомендованные Европейским обществом кардиологов таблицы, в которых учитываются такие факторы, как пол пациента, курение, возраст, уровень АД, уровень холестерина. Эти показатели выражаются в процентах и указывают на вероятность развития осложнений ИБС или летального исхода за десять лет. Оценка этого суммарного риска является решающей для определения тактики профилактических и лечебных мероприятий. В качестве величины, указывающей на необходимость активных профилактических и лечебных мероприятий, принят риск в 20% за десять лет. Особенно важное значение эти факторы риска приобретают у пациентов, уже страдающих ИБС.

К сожалению, в таблицах не могут быть учтены все факторы риска. При наличии этих факторов у больных с сахарным диабетом еще более возрастает опасность развития осложнений. До сих пор нет полной определенности относительно значения таких факторов, как гиподинамия, возраст больных. В ходе исследования LA-VA Study (Los-Angeles Veteran Administration Dietary Study) проводилось лечение энтеросорбентом холестирамином в сочетании с ниацином (лекарственной формой никотиновой кислоты с медленным высвобождением) на фоне строгой гипохолесте-

Таблица 1. Нормальное содержание в плазме основных липидов, определяемых ферментативными методами

Показатели	Содержание в плазме
Общий холестерин	3,5-5,2 ммоль/л
ХС-ЛПНП	До 3,5 ммоль/л
ХС-ЛПВП	0,9-1,9 ммоль/л
ТГ	0,5-2,0 ммоль/л
Индекс атерогенности по Климову	До 4

риновой диеты. На протяжении восьми лет было выявлено снижение смертности у лиц моложе 65 лет, тогда как у лиц старше 70 лет эффект отсутствовал. Многие исследователи по-разному оценивают значимость дислипидемии как одного из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старше 80 лет. Исследования эффективности гиполипидемической терапии в этой возрастной группе проводятся в настоящее время.

В последнее время большое значение придается наличию маркеров, указывающих на воспалительные изменения. Классические патофизиологические исследования продемонстрировали присутствие воспалительных клеток, таких как моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты, на всех стадиях развития атеросклероза. Эти морфологические изменения предшествовали дисфункции эндотелиальных клеток, вызывая адгезию молекул при взаимодействии с воспалительными клетками.

В последние годы доказано, что появление маркеров системного воспаления, таких как СРВ (С-реактивный белок), фибриноген и др., предшествует развитию сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Эти изменения могут выявляться и у больных с нестабильной стенокардией еще до развития очаговых изменений миокарда. Их наличие у больных с высоким уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) резко повышает риск возникновения осложнений. Исследование ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study) продемонстрировало увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной стенокардией и высоким уровнем СРВ по сравнению с аналогичными больными и низким уровнем СРВ [5]. По данным Berk, у 90% больных с нестабильным течением стенокардии был выявлен повышенный уровень СРВ, а при стабильной стенокардии этот показатель оказался повышен

Обратите внимание!

- Появление маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) предшествует развитию сердечно-сосудистых осложнений
- Наиболее атерогенны, опасны в плане развития сердечно-сосудистых заболеваний и широко распространены дислипидемии ПА, IIБ, IV типа
- Первичные гиперлипидемии обусловлены наследственными нарушениями липидного обмена
- Вторичные дислипидемии обусловлены нарушением питания или возникают в результате таких заболеваний, как гипотиреоз, нефротический синдром, подагра, сахарный диабет, ожирение

только у 13% больных [4]. Liuzzo показал, что у больных с нестабильной стенокардией и повышенным уровнем СРВ чаще наблюдались ишемические атаки, такие пациенты нуждались в хирургическом лечении и у них в большем проценте случаев развился острый инфаркт миокарда (ОИМ), чем у аналогичной группы больных с нестабильной стенокардией и пониженным уровнем СРВ [8]. В ходе проведенного в 1998 году исследования SHHS (Scottish Heart Health Study) на примере почти 10 тыс. пациентов была доказана тесная взаимосвязь повышенного уровня фибриногена плазмы крови с развитием

ИБС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Возможно, именно эти изменения помогут объяснить случаи развития атеросклероза у больных с нормальными показателями ОХС и ХС-ЛПНП.

Для более адекватного анализа нарушений липидного обмена важно оценивать не только уровень ОХС в крови, но и уровень ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), их соотношение, индекс атерогенности, уровень триглицеридов (ТГ), а также уровень Апо-белков А и В, от которых зависит транспортная функция липопротеинов. По своим физическим свойствам липопротеины плазмы крови подразделяются на следующие фракции: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП, ЛПВП.

Индекс атерогенности определяется как отношение разности ОХС и ХС-ЛПВП к ХС-ЛПВП. Еще более важным является определение уровня не липопротеинов, а Апо-белков, входящих в их состав. Однако в настоящее время эти методы только начинают внедряться в клиническую практику. Нормальные показатели уровня основных липидов представлены в табл. 1.

Для удобства запоминания нормальных показателей можно использовать правило один-два-три-четыре-пять, в котором:

- менее 5 — уровень общего холестерина;
- менее 4 — индекс атерогенности;
- менее 3 — уровень ХС-ЛПНП;
- менее 2 — уровень ТГ;

- более 1 — уровень ХС-ЛПВП.

Данные нормативы, кроме индекса атерогенности, представлены в ммоль/л. В литературе также встречаются измерения показателей холестерина и триглицеридов в мг/дл. Для перевода мг/дл в ммоль/л необходимо величину, измеряемую в мг/дл, разделить на 38,7 (для холестерина) и на 88,5 (для триглицеридов).

Однако в практической медицине у большинства больных с ИБС или с многочисленными факторами риска развернутое исследование липидного профиля не проводится или проводится не в полном объеме. Так, количество больных с ИБС, у которых исследовался липидный профиль, в США в 1999 году составило всего 44% (из 48 586 больных); целевой уровень ХС-ЛПНП менее 100 ммоль/л (100 мг/дл), рекомендованный Американской ассоциацией кардиологов, был достигнут лишь у 25% этих больных [9]. Достижение данного уровня всего у одной четверти больных демонстрирует отсутствие настороженности и недооценку важности значения своевременной коррекции этих показателей. Мы не располагаем аналогичными данными по России, но трудно себе представить, чтобы результат оказался более обнадеживающим.

Крайне важным, на наш взгляд, является отношение к нормативным

показателям. Описываемой во многих руководствах и учебниках тактики, предусматривающей назначение пациентам с гиперхолестеринемией немедикаментозного лечения в течение двух месяцев с последующим повторным исследованием липидограммы, следует придерживаться лишь в случаях, когда речь идет о первичной профилактике ИБС или больных ИБС со стабильным течением стенокардии. В случаях выраженной дислипидемии, сочетающейся с клинической картиной прогрессирующего течения стенокардии и/или изменениями при функциональных пробах, необходимо проводить быстрое и достаточно агрессивное лечение. Соглашаясь с важностью проведения немедикаментозного лечения у данного контингента больных в полном объеме, мы вынуждены акцентировать внимание на необходимости одновременного начала лекарственной терапии. При выраженной гиперхолестеринемии у таких больных возлагать надежды на эффективность немедикаментозного лечения означает упустить время и подвергнуть больного дополнительному риску. То же можно сказать о медикаментозном лечении гипоcholesterинемическими средствами у больных с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией и Q-необразующим ИМ) при нор-

мальных или незначительно повышенных уровнях ОХ и ХС-ЛПНП. Это объясняется тем, что статины обладают не только гипоcholesterинемическим действием. Так, у пациентов с нестабильной стенокардией понижение уровня ОХ при терапии статинами сопровождалось улучшением эндотелиальной функции сосудов, отмечавшимся через шесть недель (Dupurs J. et al, 1999) [11].

В зависимости от повышения той или иной фракции холестерина и/или триглицеридов выделяют пять типов дислипидемий (по Фридриксону) [2]. Классификация ВОЗ с предположительной степенью риска развития атеросклероза, основанная на классификации Фридриксона, представлена в табл. 2.

Наиболее атерогенны, опасны в плане развития сердечно-сосудистых заболеваний и широко распространены дислипидемии ПА, ИБ и IV типа. Если невозможно провести развернутый анализ липидограммы, эти типы дислипидемий можно выявить и путем определения только ХС и ТГ.

Данные, позволяющие выявить тип дислипидемий по уровню этих показателей, представлены в табл. 3.

Эта классификация, достаточно простая и понятная для клиницистов, все же имеет ряд недостатков. Так, в нее не вошел ХС-ЛПВП, значение которого для решения вопроса о

Таблица 2. Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ

Тип	ОХС	ХС-ЛПНП	ТГ	Нарушение липопротеинов	Риск развития атеросклероза
I Повышен		Понижен или в норме	Повышены	Избыток хиломикронов	Не повышен
ПА	Повышен или в норме	Повышен	В норме	Избыток ЛПНП	Резко повышен, особенно коронарных артерий
ИБ	Повышен	Повышен	Повышены	Избыток ЛПНП и ЛПОНП	То же
III	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	Избыток ремнантов хиломикронов и ЛППП	Значительно повышен, особенно для коронарных и периферических артерий
IV	Повышен или в норме	В норме	Повышены	Избыток ЛПОНП	Вероятно, повышен для коронарного атеросклероза
V	Повышен	В норме	Повышены	Избыток хиломикронов и ЛПОНП	Не ясно

Таблица 3. Критерии диагностики основных типов дислипидемий

Тип дислипидемии	ХС	ТГ
ПА	> 5,2 ммоль/л	< 2,0 ммоль/л
ПБ	> 5,2 ммоль/л	> 2,0 ммоль/л
IV	< 5,2 ммоль/л	> 2,0 ммоль/л

тактике лечения и прогнозе является крайне важным.

Не менее значимым представляется и определение причин возникновения дислипидемии, которые подразделяются на первичные и вторичные [3].

Первичные гиперхолестеринемии обусловлены наследственными нарушениями липидного обмена. При семейной гиперхолестеринемии по наследству передаются «дефектные» гены, ответственные за синтез рецепторов к ЛПНП. При гомозиготной форме синтез рецепторов полностью нарушен. Это приводит к невозможности захвата ЛПНП и быстрому накоплению их в крови. Для этой формы характерны клинические проявления уже в раннем детстве, она сопровождается развитием сосудистых осложнений и образованием сухожильных ксантом. При гетерозиготной форме количество рецепторов значительно снижено, но они все-таки имеются, поэтому заболевание развивается медленнее и атерогенные осложнения проявляются к 25-30 годам. Это чаще всего ПА тип дислипидемии со значительным повышением уровня ОХ, ХС-ЛПНП и нормальным уровнем ТГ. В клинической картине у таких больных часто встречаются ксантомы и ксантелазмы. Также весьма распространена в этой группе семейная комбинированная и полигенная гиперхолестеринемия. Семейная гиперлипидемия III типа встречается значительно реже. Случаи семейной гиперальфахолестеринемии обычно не сопровождаются развитием атеросклеротических заболеваний и не представляют угрозы для больного.

Вторичные дислипидемии встречаются значительно чаще. Они либо

обусловлены нарушением питания, когда имеет место избыточное потребление пищи, богатой холестерином, либо возникают в результате таких заболеваний, как гипотиреоз, нефротический синдром, подагра, сахарный диабет, ожирение и др. Нарушения липидного обмена могут возникнуть или усугубиться на фоне лечения других заболеваний такими препаратами, как тиазидовые диуретики, иммуносупрессоры. Роль (3-блокаторов ограничивается повышением уровня ТГ и некоторым снижением уровня ХС-ЛПВП. Отрицательное проатерогенное действие при этом значительно уступает положительному эффекту β-блокаторов как антиишемических, антиаритмических и гипотензивных средств [3].

Дислипидемии являются одной из наиболее важных причин развития атеросклероза, поэтому их своевременная диагностика и правильное лечение могут замедлить процесс развития атеросклероза и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Либов И. А., Черкесова С. В., Ройтман А. П. Современные аспекты дислипидотемии и практические подходы к их лечению // Московский медицинский журнал. № 3. 1998. С. 34-37.
2. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. MSD, 1990.
3. Шпектор А. В., Васильева Е. Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. Видар, 1996, с. 295-309.
4. Berk B. C, Weintraub W. S., Alexander R. W. Elevation of C-reactive protein in «activ» coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 1990: 98: 2219-2222.
5. Haverkate F., Thompson S. G., Pyke S. D. M. et al, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // Lancet. 1997; 349: 462-466.