



Всероссийское научное общество кардиологов

**Диагностика и коррекция
нарушений липидного обмена с целью
профилактики и лечения атеросклероза**

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов**

Секция атеросклероза ВНОК

Москва 2004

* — составлены с учетом Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике. Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610.

Глубокоуважаемые коллеги!

В настоящее время под эгидой Всероссийского общества кардиологов разрабатываются и внедряются стандарты диагностики и лечения различных ССЗ.

Цель этих рекомендаций, интегрирующих мировой опыт клинических исследований, предоставить практическому врачу доступную информацию о современных принципах диагностики и ведения больных. Одними из основных направлений работы ВНОК являются профилактика и лечение атеросклероза. Известно, что важнейшим фактором риска развития и прогрессирования различных ССЗ, связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. Своевременная и правильная диагностика и интерпретация измененного липидного профиля, оценка сопутствующих факторов риска развития ССЗ — необходимые условия организации рациональной и эффективной профилактики основных ССЗ. Представленные рекомендации — результат длительной совместной работы известных российских специалистов по проблеме атеросклероза из всех регионов России. В них кратко и доступно изложены современные подходы к диагностике и лечению нарушений липидного обмена. Только путем внедрения настоящих рекомендаций в реальную клиническую практику можно рассчитывать на эффект.

Всероссийское научное общество кардиологов надеется, что использование настоящих рекомендаций в повседневной клинической работе поможет не только улучшить диагностику и лечение нарушений липидного обмена, но в конечном итоге, снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

*Президент ВНОК,
Академик РАМН Р.Г. Оганов*



Издание осуществлено при спонсорской поддержке компании “...”

© КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства.

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34;
email: nauka@rinet.ru

Тираж: 20 000

Список сокращений	4
1. Введение	5
1.1. <i>Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в России</i>	5
2. Липиды и липопротеиды	5
2.1. <i>Холестерин</i>	5
2.2. <i>Триглицериды</i>	6
2.3. <i>Жирные кислоты</i>	6
2.4. <i>Фосфолипиды</i>	6
2.5. <i>Липопротеиды</i>	6
2.5.1. <i>Хиломикроны</i>	6
2.5.2. <i>Липопротеиды очень низкой плотности</i>	6
2.5.3. <i>Липопротеиды промежуточной плотности</i>	7
2.5.4. <i>Липопротеиды низкой плотности</i>	7
2.5.5. <i>Липопротеиды высокой плотности</i>	7
2.5.6. <i>Липопротеид(а)</i>	8
3. Классификация дислипидемий	8
4. Клиническое и лабораторное обследование больных с дислипидемией	9
4.1. <i>Внешние проявления дислипидемии</i>	9
4.2. <i>Выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний</i>	9
4.3. <i>Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена</i>	9
4.4. <i>Приоритетные группы для профилактики ССЗ и оценка риска из развития</i>	9
4.5. <i>Подходы к гиполипидемической терапии в зависимости от степени риска развития и прогрессирования ССЗ</i>	11
4.6. <i>Алгоритм обследования больных с риском развития и прогрессирования ССЗ</i>	12
5. Терапия дислипидемии	12
5.1. <i>Немедикаментозная терапия</i>	13
5.2. <i>Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена</i>	13
5.2.1. <i>Статины — ингибиторы фермента гидроксиметил глутарил коэнзим А редуктазы</i>	13
5.2.2. <i>Фибраты — производные фиброевой кислоты</i>	16
5.2.3. <i>Никотиновая кислота</i>	17
5.2.4. <i>Секвестранты желчных кислот</i>	20
5.2.5. <i>Другие препараты</i>	20
5.2.6. <i>Экстракорпоральные методы лечения</i>	20
5.3. <i>Особенности коррекции нарушений липидного обмена в отдельных популяционных группах</i>	21
5.3.1. <i>Женщины</i>	21
5.3.2. <i>Пожилые больные</i>	21
5.3.3. <i>Дети и подростки</i>	21
5.3.4. <i>Больные с сахарным диабетом и метаболическим синдромом</i>	21
5.3.5. <i>Больные с острым коронарным синдромом</i>	22

5.2.6. Наследственные нарушения липидного обмена	23
5.2.7. Общие принципы дифференциальной диагностики первичной и вторичной дислипидемий	24
6. Заключение	25
7. Рекомендуемая литература	26
8. Приложения	
7.1. Приложение 1. Диета, выбор продуктов, физические нагрузки	27
7.2. Приложение 2. Основные многоцентровые исследования гиполлипидемических препаратов	32
7.3. Приложение 3.	34
9. Список членов группы экспертов	35

Список сокращений и условных обозначений, используемых в рекомендациях

γГТП — гамма-глутарилтранспептидаза	ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
АГ — артериальная гипертония	ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
АЛТ — аланиновая трансаминаза	ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности
Апо А — аполипопротеид А	МИ — мозговой инсульт
Апо В — аполипопротеид В	МН ЖК — мононенасыщенные жирные кислоты
Апо Е — аполипопротеид Е	МС — метаболический синдром
Апо С — аполипопротеид С	НЖК — насыщенные жирные кислоты
АСТ — аспарагиновая трансаминаза	ОКС — острый коронарный синдром
ГЛП — гиперлипидемия	ОТ — окружность талии
ГМГ-КоА — гидроксиметил глутарил коэнзим А	ОХС — общий холестерин
ГТГ — гипертриглицеридемия	ПН ЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ГХС — гиперхолестеринемия	САД — систолическое артериальное давление
ДЛП — дислипидемия	СД — сахарный диабет
ЖК — жирные кислоты	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ТГ — триглицериды
ИМ — инфаркт миокарда	ФР — факторы риска
ИМТ — индекс массы тела	ХМ — хиломикроны
КФК — креатинфосфокиназа	ХС — холестерин
ЛП — липопротеиды	ЧСС — частота сердечных сокращений
Лп(а) - липопротеид (а)	
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	

1. Введение

1.1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в России

Ежегодно в России от ССЗ умирает более 1 миллиона человек (примерно 700 человек на 100 тысяч населения). Эти показатели гораздо выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии. Среди ССЗ ведущее место занимают ИБС (51%) и МИ (27%), которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Атеросклероз — заболевание сосудов, которое сопровождается их уплотнением и стенозированием просвета. Развитие атеросклероза ведет к образованию в интиме сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают просвет и ограничивают кровоток к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и сопровождается развитием либо ИМ, либо МИ, либо острой ишемии нижних конечностей.

Недавно завершившиеся по программе ВОЗ, сравнительные, патоморфологические исследования показали, что в России атеросклероз развивается в молодом возрасте, протекает более тяжело, вызывая ИМ или МИ у лиц моложе 50-55 лет. В наиболее крупных эпидемиологических исследованиях: Фремингемское, MRFIT, 7 стран (приложение 2) была обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией ХС в крови и уровнем смертности от ИБС (рисунок 1). Дальнейшие исследования показали, что не только ГХС, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза.

Рандомизированные, клинические исследования с применением гиполипидемических препаратов, статинов, представили дополнительные аргументы, свидетельствующие о роли ГЛП в развитии атеросклероза. Регулярный прием статинов

в течение 5-6 лет уменьшал число смертельных исходов от ИБС на 24-42%, снижалась смертность и от всех других причин.

К сожалению, в России в настоящее время ситуация складывается не лучшим образом: во многих клиниках липидный профиль не определяется, а там, где это делается, врачи плохо ориентируются в полученных результатах и не назначают адекватную терапию. По данным Российского исследования, проведенного по программе аналогичной исследованию GRACE (приложение 2), лишь 2,3%-3,0% больных ОКС принимали статины; при выписке их назначали в 12,3% случаев после ИМ и в 15,1% случаев при нестабильной стенокардии. Врачи практически не используют другие гиполипидемические препараты: фибраты, никотиновую кислоту, в результате последние практически исчезли с фармакологического рынка России.

Цель настоящих рекомендаций — ознакомить врачей с основными видами нарушений липидного обмена, их распространенностью, клиническими последствиями, сочетаниями с другими ФР; осветить вопросы диагностики, немедикаментозной и медикаментозной терапии ДЛП у больных ССЗ, а также у лиц, предрасположенных к ним.

Рекомендации предназначены для врачей первичного звена здравоохранения, терапевтов, кардиологов, неврологов, организаторов здравоохранения, а также для других специалистов, интересующихся проблемами нарушений липидного обмена в развитии атеросклероза.

2. Липиды и липопротеиды

К липидам плазмы относят ХС, ТГ и фосфолипиды.

2.1. Холестерин выполняет важные биохимические функции в человеческом организме. Он необходим для синтеза стероидных и половых гормонов, образования желчи. Он входит в состав всех клеточных мембран организма.

ХС синтезируется главным образом в печени из ацетата. Важным этапом синтеза ХС является прев-

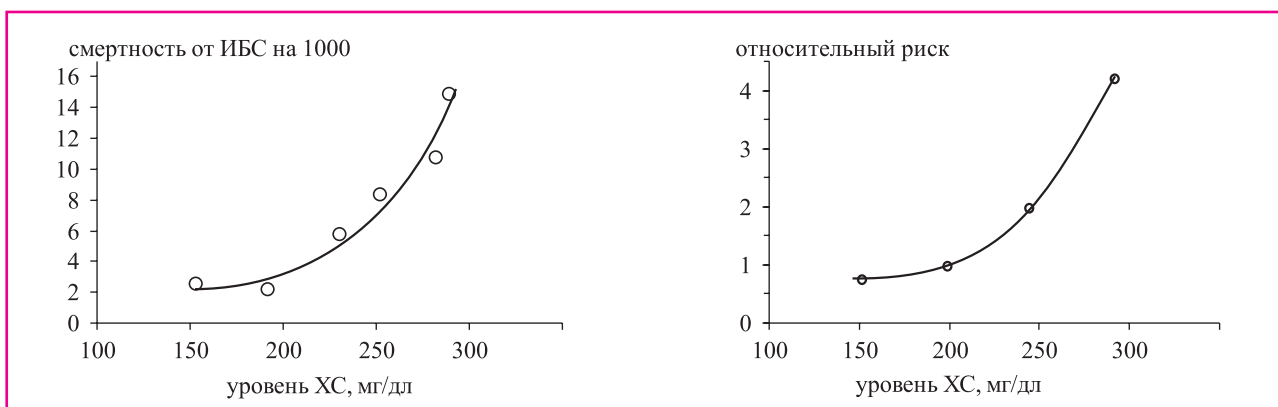


Рис. 1 Показатели смертности от ИБС в зависимости от уровня ХС. Данные исследования MRFIT, которое включало 356 222 человек.

рашение 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту при участии фермента ГМГ-КоА редуктазы. Помимо печени, ХС в меньших количествах синтезируется во многих других органах. 20-30% ХС поступает в организм с пищей. ХС, поступивший в просвет тонкого кишечника в составе желчных кислот, подвергается обратному всасыванию и вновь поступает в печень (энтеропеченочный путь обмена ХС). ХС бывает свободным и этерифицированным. Свободный ХС метаболически активен, в то время как эфиры ХС являются его транспортируемой и депонируемой формой. Этерифицированный ХС преобладает в составе коры надпочечников, в плазме, в атеросклеротических бляшках. В составе клеточных мембран ХС находится в свободном состоянии.

2.2. Триглицериды

ТГ — это эфиры ЖК и спирта глицерина, которые входят в состав различных ЛП, постоянно подвергаясь гидролизу под действием липопротеидлипазы плазмы крови. ТГ входят в состав практически всех ЛП, преобладают в хиломикронах и ЛПОНП. После приема жирной пищи концентрация ТГ в крови быстро повышается, но в норме через 10-12 часов возвращается к исходному уровню. В настоящее время для оценки нарушения обмена ТГ предложены тесты с пищевой нагрузкой жиром (сливочное масло, сметана). У больных СД, МС, ожирением концентрация ТГ длительное время (более 12 часов) не приходит к норме. Этот феномен в мировой литературе обозначается термином постпрандиальная ДЛП. Больные с постпрандиальной ДЛП предрасположены к развитию атеросклероза.

2.3. Жирные кислоты

ЖК синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей. Часть ЖК постоянно образуется в результате липолиза ТГ в жировой ткани. ЖК используются организмом в качестве источника энергии, которая образуется при их окислении. В состоянии основного обмена окисление ЖК происходит в миокарде, печени и диафрагме, а во время физической нагрузки в скелетной мускулатуре.

ЖК играют важную роль в липидном обмене, этерифицируя ХС и глицерин; выделяют НЖК (пальмитиновая, стеариновая), МН ЖК (олеиновая) и ПН ЖК (линолевая, арахидоновая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая). Насыщенность зависит от числа двойных связей в составе ЖК. Линолевая кислота является незаменимой ЖК, так как она не синтезируется в организме человека и должна поступать в составе пищевых продуктов. НЖК преобладают в жирах животного происхождения, МН и ПН — в растительных маслах и рыбьем жире.

2.4. Фосфолипиды являются важным структурным компонентом клеточных мембран, однако их содержание в крови никак не связано с риском ИБС, поэтому при назначении гиполипидемической терапии, концентрация фосфолипидов в плазме крови не принимается во внимание.

2.5. Липопротеиды

Липиды транспортируются в крови в составе сложных надмолекулярных комплексов — ЛП. ЛП представляют собой водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, в состав которых входят молекулы белков, свободного ХС, эфиров ХС и фосфолипидов. Белки, входящие в состав ЛП частиц, называют аполипотеинами или апобелками. Апобелки выполняют структурную и адресную функции. Благодаря высокоспецифичному взаимодействию между апобелками ЛП и белками — рецепторами на клеточной мембране, осуществляется рецепторопосредованное связывание ЛП с клетками. Полярные части молекул апобелков, фосфолипидов и свободного ХС образуют внешний, гидрофильный слой ЛП частиц, в то время как эфиры ХС и ТГ составляют их гидрофобное ядро.

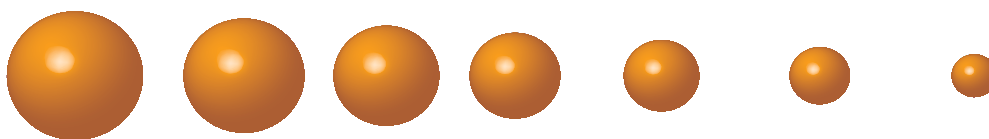
Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих липидов и апобелков являются: ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛПВП. Физико-химические характеристики ЛП представлены на рисунке 2.

2.5.1. Хиломикроны

ХМ — наиболее крупные и наиболее легкие ЛП частицы. Их плотность составляет 0,95 г/мл. ХМ синтезируются в эпителиальных клетках тонкого кишечника из липидов экзогенного (пищевого) происхождения; через систему лимфатических сосудов ХМ поступают в грудной лимфатический проток и оттуда в кровь, где подвергаются липолизу под действием липопротеидлипазы плазмы. В состав ХМ входят ТГ, в меньшем количестве эфиры ХС, фосфолипиды и апобелки. В результате липолиза ХМ теряют значительную часть ТГ и превращаются в ремнанты (остатки) ХМ. Основными белками ремнант ХМ являются апобелки: апоВ-48, апоЕ и апоС; благодаря апоЕ ремнанты связываются с рецепторами печени. Изолированная гиперхиломикронемия встречается редко и обычно свидетельствует о наследственном дефекте липопротеидлипазы. Гиперхиломикронемия не является биохимическим маркером атеросклероза, но сопутствующая ей ГТГ может спровоцировать развитие острого панкреатита.

2.5.2. Липопротеиды очень низкой плотности

ЛПОНП синтезируются в печени. Их плотность варьирует от 0,95 до 1,006 г/мл. Основные структурно-функциональные белки ЛПОНП — апоВ-100, апоЕ и апоС-I, С-II, С-III. ЛПОНП в ос-



	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	Лп(а)	ЛВП ₂	ЛВП ₃
Плотность (г/мл)	<0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,050-1,090	1,063-1,125	1,125-1,210
Диаметр (нм)	80-120	30-80	23-35	18-25	21-26	5-12	
Электрофоретическая подвижность	На старте	пре-β	широкая β	β	пре-β	α	
Состав в % от общей массы:							
Белок	2% (B48; E; C2; C3; A1; A2)	10% (B100; E; C2; C3)	18% (B100; E)	25% (B100)	30% [апо(а)-B100]	55% (A1; A2; C3; E)	
Триглицериды	85%	50%	26%	10%	6%	4%	
Холестерин (ХС)	1%	7%	12%	8%	8%	2%	
Эфиры ХС	3%	13%	22%	37%	36%	15%	
Фосфолипиды	9%	20%	22%	20%	20%	24%	

Рис. 2 Физико-химическая характеристика основных классов липопротеидов

новном состоят из эндогенных ТГ и в меньшей степени из эфиров ХС, поэтому их повышенное содержание в плазме крови проявляется ГТГ. ГТГ часто диагностируется у больных с инсулин-независимым СД, гипотиреозом, ожирением. ГТГ в сочетании с низким уровнем ЛПВП служит ФР развития атеросклероза.

ЛПОНП подвергаются липолизу в плазме и превращаются в ЛППП.

2.5.3. Липопротеиды промежуточной плотности

ЛППП содержат в своем составе больше эфиров ХС, нежели ЛПОНП. Основные транспортные и функциональные белки ЛППП — апоВ-100 и апоЕ. Благодаря этим белкам ЛППП связываются с соответствующими рецепторами печени. Плотность ЛППП — 1,006-1,019 г/мл. Повышенная концентрация в крови ЛППП проявляется ГХС и ГТГ. Довольно редко в клинической практике встречается изолированное повышение ЛППП, которое связано с наследственным дефектом печеночной липопротеидлипазы и сопровождается прогрессирующим атеросклерозом. В норме часть ЛППП захватывается рецепторами печени, а часть гидролизуется и превращается в ЛПНП.

2.5.4. Липопротеиды низкой плотности

Удельная плотность ЛПНП составляет 1,019-1,063 г/мл. Они состоят в основном из эфиров ХС, их функциональным апопротеином является белок апоВ-100. Повышенное содержание в плазме ЛПНП отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Однако для того чтобы ЛПНП стали атерогенными, они

должны подвергнуться модификации. Причиной модификации чаще всего служит процесс перекисного окисления ЛПНП. Окисленные ЛПНП изменяют свои свойства в двух направлениях: сначала нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, потом они становятся активными хемоаттрактантами (раздражителями) для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются в пенные клетки, т.е. клетки, переполненные эфирами ХС. Активированные макрофаги и пенные клетки высвобождают биологически активные вещества: факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате в большей мере усиливаются процессы проницаемости эндотелия и роста атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге ведет к сужению просвета сосуда и разрыву покрышки бляшки с образованием внутрисосудистого тромба. Именно ХС ЛПНП, учитывая его важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, является главной мишенью гиполлипидемической терапии.

2.5.5. Липопротеиды высокой плотности

ЛПВП — антиатерогенные ЛП частицы, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот. Выделяют два подкласса ЛПВП: ЛПВП-2 и ЛПВП-3. ЛПВП-3 имеют дискоидную форму, и как раз они начинают активный захват ХС из периферических клеток и макрофагов, превращаясь в ЛПВП-2 — сферические частицы, богатые эфирами ХС и фос-

фолипидами. Апобелки апоА-1 и апоА-2 представляют собой основные белки ЛПВП, посредством которых ЛПВП связываются с рецепторами печени и клетками сосудистой стенки.

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

2.5.6. Липопротеид(а)

Лп(а) — это атерогенная ЛП частица с плотностью 1,051-1,082 г/мл, со средним диаметром 26 нм. Лп(а) представляет собой частицу, похожую на ЛПНП; основным отличием между ними служит наличие в составе Лп(а) молекулы уникального апобелка апо(а), ковалентно связанной с молекулой апо В-100. Показано, что первичная структура активных участков апо(а) имеет 98% гомологии с молекулой плазминогена. Это структурное сходство обеспечивает участие Лп(а) в процессах атеротромбогенеза путем прикрепления тромба в участках сосудистой стенки, богатых Лп(а). Концентрация Лп(а) в крови человека напрямую зависит от тяжести атеросклеротических поражений коронарных, каротидных и периферических артерий. В настоящее время Лп(а) рассматривается как независимый биохимический маркер атеросклероза.

3. Классификация гиперлипидемий

Термин ГЛП означает любое повышение уровня липидов и ЛП в плазме. Для характеристики ГЛП, пользуются классификацией ВОЗ (таблица 1).

I фенотип характеризуется изолированным повышением ХМ. ХС и ТГ могут быть умеренно повышены. Этот фенотип ГЛП встречается редко и обычно не ассоциируется с развитием атеросклероза. Однако ремнанты, образующиеся в процессе гидролиза ХМ, могут быть атерогенными.

Для IIa фенотипа характерно повышение концентрации ХС ЛПНП и ОХС, ТГ находятся в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в

популяции и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза. При наследственных нарушениях липидного обмена IIa фенотип диагностируется у больных с семейной и полигенной ГХС.

При IIb фенотипе повышены концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. У лиц со IIb фенотипом имеет место комбинированная ГЛП, так как, повышены концентрации ОХС и ТГ. Это распространенный и атерогенный тип ДЛП. В случаях первичной ГЛП, IIb фенотип наблюдается чаще у больных с семейной комбинированной ГЛП. Нередко комбинированная ГЛП служит проявлением вторичных нарушений липидного обмена.

III фенотип проявляется повышением ЛППП и, как следствие, ХС и ТГ. Это довольно редкий вид нарушений липидного обмена, он часто ассоциируется с фенотипом E2/2 апобелка E, при котором рецепторы печени хуже, нежели при других фенотипах апоE, связывают ЛППП. III фенотип обычно встречается при определенных метаболических нарушениях, в частности, у больных с МС и СД. При подозрении на III фенотип существенным подспорьем в диагностике является электрофорез сыворотки крови в агарозном геле. На электрофореграмме в этом случае появляется характерная широкая бета-полоса, отражающая высокое содержание в крови ЛППП. Носители III фенотипа, страдающие вышеуказанными метаболическими расстройствами, имеют высокий риск развития атеросклероза.

Для IV фенотипа характерны повышенная концентрация ЛПОНП и ГТГ. Это распространенный тип ДЛП, он встречается у 40% больных с нарушениями липидного обмена. IV фенотип может быть отражением семейной ГТГ, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. В комбинации с низкой концентрацией ХС ЛПВП этот фенотип обладает высокой атерогенностью.

V фенотип встречается редко. Он характеризуется одновременным повышением концентрации ХМ и ЛПОНП, а также ГТГ и умеренным увеличением

Таблица 1

Классификация гиперлипидемий ВОЗ

Фенотип	ОХС плазмы	ТГ	Изменения ЛП	Атерогенность
I	Повышен	Повышены или в норме	↑ ХМ	Неатерогенен
II a	Повышен	В норме	↑ ЛПНП	Высокая
II b	Повышен	Повышены	↑ ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышен	Повышены	↑ ЛППП	Высокая
IV	Чаще в норме	Повышены	↑ ЛПОНП	Умеренная
V	Повышен	Повышены	↑ ХМ и ЛПОНП	Низкая

Примечание: ↑ — повышение концентрации.

содержания ХС. Обычно нет четкой связи между V фенотипом и развитием атеросклероза. Однако выраженная ГТГ, которая сопутствует этому фенотипу, опасна развитием острого панкреатита.

Классификация ВОЗ не учитывает фенотип, для которого характерно избирательное снижение ХС ЛПВП (гипоальфалипотеидемия). Этот фенотип чаще наблюдается у мужчин и сопровождается поражением коронарных и церебральных сосудов.

Важно отметить, что приведенная классификация не дает возможности поставить диагноз заболевания, вызвавшего ДЛП, однако позволяет врачу установить степень ее атерогенности.

4. Клиническое и лабораторное обследование больных с дислипидемией

4.1. Внешние проявления дислипидемии

Внешние признаки ДЛП: ксантелазмы на веках (рисунок 3, приложение 3), липоидная дуга роговицы, туберозные и сухожильные ксантомы на разгибательных поверхностях кистей, локтевых и коленных суставов, ахилловых сухожилий, чаще наблюдаются у больных с семейной ГХС или другими наследственными нарушениями липидного обмена (рисунки 4-7, приложение 3). Желтоватое окрашивание ладонного рисунка характерно для больных с ГЛП III типа, а эруптивные ксантомы, рассеянные по всему телу, типичны для больных с комбинированной ГЛП (рисунки 8, 9, приложение 3). Однако, у большинства больных с умеренной ГЛП внешние признаки нарушений липидного обмена отсутствуют.

4.2. Выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Во время обследования пациента важно выявить сопутствующие, нелипидные ФР ССЗ. Сочетание нескольких ФР существенно увеличивает опасность развития ССЗ. Выделяют модифицируемые и немодифицируемые ФР. К первым относят курение, АГ, избыточный вес, низкую физическую активность. Немодифицируемыми ФР являются возраст, пол, отягощенная наследственность: начало ИБС среди ближайших родственников мужчин моложе 55 лет, женщин моложе 65 лет. СД 2 типа рассматривается как равноценное с ИБС заболевание, при котором риск развития сосудистых осложнений чрезвычайно высок (таблица 2, вкладыш).

4.3. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена

Нарушения липидного обмена проявляются изменениями основных липидных параметров в крови. Наиболее частые из них: ГХС, ГТГ, высокая концентрация ХС ЛПНП, пониженное содержание ХС ЛПВП. Изменения липидных параметров носят

не только количественный, но и качественный характер. Так, например, у больных СД, а нередко и у больных ИБС, при нормальном значении ХС ЛПНП эти частицы более мелкие и плотные, они легче окисляются и мигрируют в субэндотелиальное пространство, инициируя образование атеросклеротических бляшек.

Для оценки липидного профиля определяют ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП; последний рассчитывается по формуле Фридвалда при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л (400 мг/дл):

$ХС\ ЛПНП = ОХС - \{ХС\ ЛПВП + (ТГ/2,2)\}$ в ммоль/л.
 $ХС\ ЛПНП = ОХС - \{ХС\ ЛПВП + (ТГ/5)\}$ в мг/дл.

При более высокой концентрации ТГ ХС ЛПНП определяется методом препаративного ультрацентрифугирования. В сомнительных и не совсем ясных случаях для уточнения фенотипа ГЛП используют электрофорез ЛП сыворотки.

В соответствии с третьим пересмотром Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике следующие значения липидов и ЛП считаются нормальными (таблица 3, вкладыш).

У больных ИБС и ее эквивалентами (периферический атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД) ОХС должен быть < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Отношение (ОХС — ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП, предложенное академиком А.Н.Климовым 1995, является чувствительным показателем наличия и прогрессирования атеросклероза, а также адекватно проводимой гиполипидемической терапии. Это отношение у больных или у лиц, предрасположенных к ССЗ, не должно превышать 4.

ХС ЛПВП считается отрицательным ФР. Нормы этого показателя различаются для мужчин и женщин. У мужчин этот показатель должен быть равен или лучше превышать 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин — 1,2 ммоль/л (46 мг/дл).

Оптимальная концентрация ТГ составляет 1,77 ммоль/л (155 мг/дл).

Нормальным уровнем Лп(а) в крови человека считается концентрация < 30 мг/дл. В настоящее время отсутствуют медикаментозные средства, эффективно снижающие содержание Лп(а), вместе с тем, известен синергизм атерогенного действия ЛПНП и Лп(а). Поэтому в случаях повышенного содержания Лп(а) в крови, рекомендуется гиполипидемическая медикаментозная терапия вне зависимости от уровня ХС ЛПНП.

4.4. Приоритетные группы для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и оценка риска их развития

После клинического обследования, определения содержания липидов и фенотипа ГЛП врач оценивает риск развития ССЗ. В соответствии с Европейскими рекомендациями выделяют 3 группы лиц,

Разграничение больных по категориям риска развития ССЗ

1 категория	Больные с любыми клиническими проявлениями ИБС, с периферическим атеросклерозом, атеросклерозом мозговых артерий, аневризмой брюшного отдела аорты.
2 категория	Лица, у которых отсутствуют клинические признаки ССЗ, но у которых существует высокий риск развития атеросклероза сосудов вследствие: <ul style="list-style-type: none"> а) наличия нескольких ФР, при оценке которых по таблице SCORE 10 летний риск фатальных событий превышает или равен 5%; б) выраженного повышения одного из ФР: ХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), ХС ЛПНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), АД $\geq 180/110$ мм Нг; в) СД 2 типа или СД 1 типа с микроальбуминурией.
3 категория	Ближайшие родственники больных с ранним началом ССЗ: у мужчин моложе 55 лет, у женщин - 65 лет.

Примечание: Источник "European Guidelines on CVD Prevention" 2003

у которых риск возникновения ССЗ рассматривается как высокий (таблица 4). В первую очередь это больные с установленной ИБС и/или клиническим проявлением атеросклероза другой локализации. Они в наибольшей степени нуждаются в активных мерах по вторичной профилактике, включая немедикаментозные и медикаментозные методы.

Во вторую очередь, речь идет о лицах без клинических проявлений ИБС и ее эквивалентов, но с наличием нескольких ФР, у которых риск развития ССЗ в течение 10 лет составляет 5% и выше. Естественно, такие люди нуждаются в активных профилактических мероприятиях: диета, прекращение курения, повышение физической активности, коррекция веса.

Опасность развития сосудистых осложнений также высока у лиц со значительным повышением хотя бы одного из ФР; это может быть изолированная ГХС, или выраженная АГ, или СД. Такие больные нуждаются в терапии, направленной на коррекцию выявленных нарушений.

Наконец, к третьей категории больных с повышенным риском развития ССЗ относятся те, у которых среди ближайших родственников (родители, братья или сестры) было отмечено раннее начало ИБС или других сосудистых заболеваний (таблица 4).

Сводные данные по стратификации риска и выбора лечения нарушений липидного обмена представлены в таблицах 4 и 5.

Для оценки риска фатального развития ССЗ предложена новая европейская модель, разработанная в рамках проекта SCORE (вкладыш).

Предпосылкой для разработки новой модели оценки риска явился ряд важнейших обстоятельств: во-первых, американская модель, которая базировалась на результатах Фремингемского исследования (приложение 2) долгое время использовалась во всем мире, оценивала риск развития только ИБС. При этом ИБС включала в себя и нефатальные слу-

чай, диагностика которых существенно отличается в различных странах и популяциях. В связи с этим, она оказалась неприменимой для ряда Европейских стран и существенно завышала риск развития ИБС.

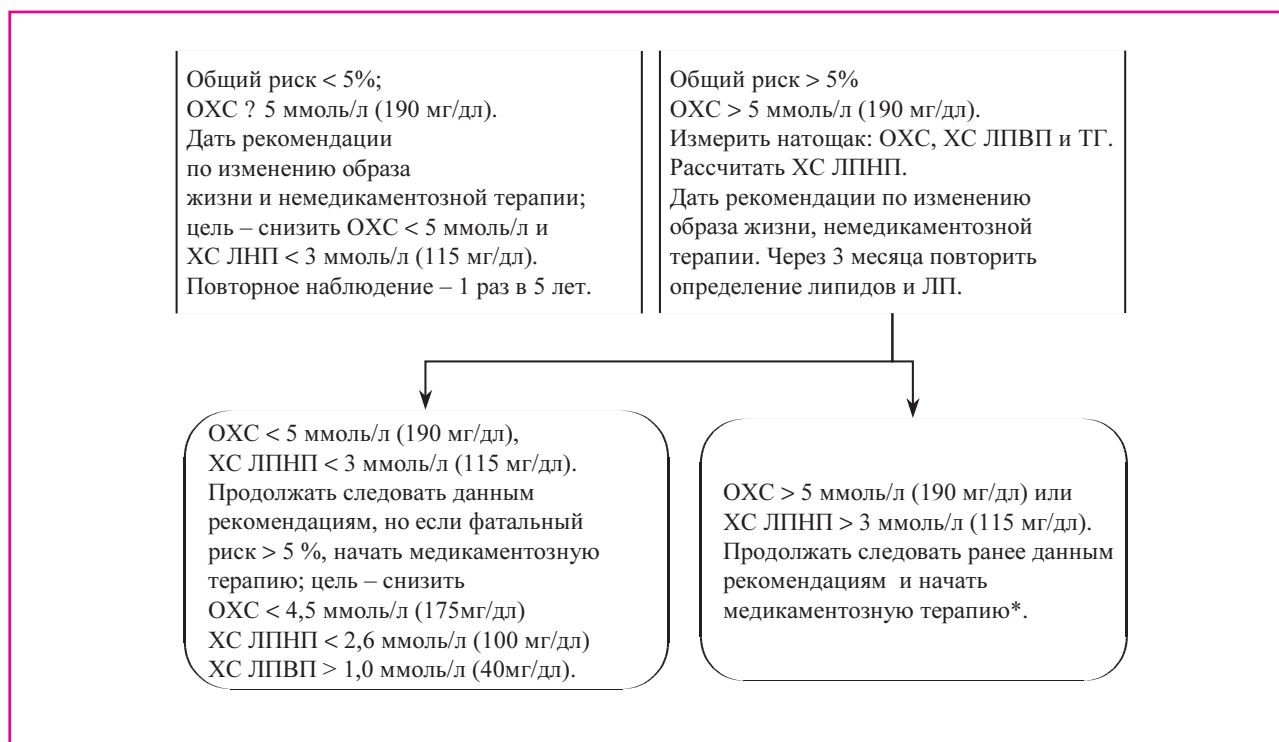
Новая модель разработана на основе крупномасштабных, популяционных, проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе и России (в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины).

Принципиальным отличием этой модели от фремингемской является то, что в ней устанавливается риск развития не только ИБС, но и всех заболеваний, связанных с атеросклерозом. При этом учитываются только смертельные случаи, что существенно повышает объективность оцениваемого риска. Таким образом, новая модель применима для определения риска развития ССЗ в европейских популяциях, поскольку она была построена с учетом национальной статистики смертности каждой из европейских стран.

По созданным таблицам можно оценить 10-летний риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Для определения риска используется следующие факторы: пол, возраст, курение, САД и ХС (рисунок 10, вкладыш). По системе SCORE критерием высокого риска развития фатальных ССЗ служит величина "5% и выше", тогда как в раннее используемой американской модели высокий риск был определен величиной "20% и выше".

Очень скоро в распоряжении врачей появится также электронная версия системы SCORE — SCORECARD. Эта интерактивная система позволяет наглядно продемонстрировать пациенту его настоящий риск, дать конкретные рекомендации по здоровому образу жизни или медикаментозному вмешательству, а также проиллюстрировать благоприятное изменение риска после вмешательства. Апробация этой системы в Центре профилактической медицины показала, что с ее помощью удается

Алгоритм коррекции нарушений липидного обмена у лиц без клинических проявлений ИБС
(Первичная профилактика)



Примечание: провести оценку фатального риска ССЗ по карте SCORE; при оценке нарушений липидного обмена ориентироваться на уровень ОХС; * — препаратами выбора в данной ситуации являются статины; контроль липидных параметров и уровней ферментов (АСТ, АЛТ, КФК) осуществляется в течение первого полугодия один раз в 1,5-3 месяца, далее с интервалом в 6 месяцев; источник "European Guidelines on CVD Prevention" 2003

повысить мотивацию больного к выполнению рекомендаций по здоровому образу жизни.

Вы сможете найти веб-страницу этой интерактивной системы, начиная со второго полугодия 2004 г. Адрес ее будет опубликован дополнительно в одном из ближайших номеров журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика".

4.5. Подходы к гиполипидемической терапии в зависимости от степени риска развития и прогрессирования ССЗ

Больные ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, СД 2 типа имеют наибольший риск развития сердечно-сосудистых осложнений и нуждаются в безотлагательном назначении гиполипидемической терапии. Это положение не исключает необходимости рекомендаций немедикаментозных мероприятий, направленных на изменение образа жизни и отказ от вредных привычек.

У пациентов без клинических проявлений ССЗ, но с несколькими или одним выраженным ФР их развития, начинают с назначения немедикаментозных методов лечения, и если в течение 3 месяцев с их помощью не удастся достигнуть целевых уровней по нормализации липидного профиля или если фаталь-

ный 10-летний риск по шкале SCORE > 5%, назначают медикаментозную терапию (таблицы 5 и 6).

Для третьей категории больных, в семьях которых наблюдались случаи раннего развития ИБС или других сосудистых заболеваний, целесообразно дать рекомендации по изменению образа жизни и наблюдать их с интервалом в 1 год. Однако, если у них 10-летний риск фатальных осложнений ССЗ по шкале SCORE > 5% им следует назначить гиполипидемическую терапию.

У всех перечисленных больных необходимо стремиться снизить уровень ХС ЛПНП до значений, которые представлены в таблице 6. Особенно важно достигнуть рекомендуемых параметров у больных ИБС и при ее эквивалентах, а именно, снизить ОХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл). При выраженной ГХС, когда использование максимальных доз статинов не позволяет достичь оптимальных значений ХС ЛПНП, следует снизить уровень ХС ЛПНП на 40-45% от исходного; по имеющимся данным такое снижение ХС ЛПНП ведет к замедлению или стабилизации атеросклеротического процесса. Еще раз важно подчеркнуть, что практика доказательной медицины указывает на необходимость с самого начала использовать комбинацию немедикаментозной и медикаментозной липид-нормализующей

Целевые уровни ХС ЛПНП. Значения ХС ЛПНП для начала терапии у больных с различными категориями риска ССЗ

Категория риска	Целевой ХС ЛПНП ммоль/л (мг/дл)	Уровень ХС ЛПНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛПНП для начала применения лекарств*
ИБС, или ее эквиваленты, или 10 летний фатальный риск (SCORE) > 5%	< 2,5 (100)	> 2,5 (100)	> 3,0 (116)
2 и более ФР (10 летний фатальный риск (SCORE) < 5%)	< 3,0 (115)	> 3,0 (115)	> 3,5 (135)
0-1 ФР	< 3,0	> 3,5 (135)	> 4,0 (155)

Примечание: * Если в течение 3-х месяцев мероприятия по изменению образа жизни (коррекция веса, прекращение курения, повышение физической активности, диета с ограничением насыщенных жиров) недостаточны для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, необходимо назначить медикаментозную терапию (препараты выбора — статины). У больных с диагностированной ИБС и ее эквивалентами наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно начать медикаментозную терапию. Значения ХС ЛПНП даны в ммоль/л (мг/дл).

терапии у больных ИБС и атеросклерозом. Такое сочетание приводит к более быстрой коррекции уровней ХС и ХС ЛПНП. Ниже приводится алгоритм обследования больных с риском развития и прогрессирования ИБС и атеросклероза.

4.6. Алгоритм обследования больных с риском развития и прогрессирования ССЗ

У каждого человека старше 20 лет при обращении в медицинское учреждение необходимо определить ОХС и ТГ (таблица 7); при дальнейшем обследовании врач должен:

- ✓ собрать анамнез, провести клиническое обследование;
- ✓ определить развернутый липидный профиль плазмы: ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП;
- ✓ у пациентов без клинических признаков ИБС и атеросклероза другой локализации оценить по карте SCORE фатальный 10 летний риск ССЗ (рисунок 10, вкладыш);
- ✓ наметить цели гиполипидемической терапии: снижение ХС ЛПНП, затем повышение ХС ЛПВП, и, наконец, снижение ТГ;

- ✓ начать немедикаментозную терапию: диета, коррекция веса, повышение физической активности, прекращение курения;
- ✓ если в течение 8-12 недель не удастся достичь намеченной цели, сохраняя все предыдущие условия начать медикаментозное гиполипидемическое лечение. Если у больных с установленной ИБС или ее эквивалентами уровень ОХС > 4,5 ммоль/л, а ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л, медикаментозную терапию необходимо начать одновременно с мероприятиями по немедикаментозной профилактике ИБС;
- ✓ контролировать липидные параметры, печеночные и мышечные ферменты: АЛТ, АСТ, КФК раз в три месяца в течение первого года терапии, в последующем не реже одного раза в 6 месяцев.

5. Терапия дислипидемии

Терапия ДЛП включает в себя немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза и назначение гиполипидемических препаратов. Основная цель этих воздействий — достижение оптимальных параметров липидного спектра пациента.

Таблица 7

Категории лиц, подлежащих лабораторному скринингу в зависимости от степени риска ССЗ

Возраст > 20 лет	Что определять
У здоровых лиц, обратившихся в медицинское учреждение	ОХС и ТГ
У больных ИБС, СД, у лиц с несколькими ФР (суммарный фатальный риск > 5%).	Натощак - ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП

Примечание: у любого пациента 20 лет и старше, обратившегося в лечебное учреждение необходимо определить показатели ОХС и ТГ. Если у обследуемого ГХС и/или ГТГ (натощак), необходимо определить полный липидный профиль (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП), натощак. Рекомендуется рассчитать индекс атерогенности — (ОХС - ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП, важный показатель наличия и прогрессирования атеросклероза.

5.1. Немедикаментозная терапия

Немедикаментозная терапия предусматривает назначение диеты, коррекцию веса, повышение физической активности, прекращение курения.

Основные требования липидонормализующей диеты: снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий (2000 калорий); соотношение полиненасыщенных жиров к насыщенным должно составлять 1,5; потребление ХС менее 300 мг/день; повысить потребление растворимых волокон до 10-25 г в день, растительных стеролов/станолов до 2 г в день. Следует настоятельно рекомендовать больным включать в диету больше морской рыбы, в жире которой содержатся много ω -3 и ω -6 ПН ЖК, овощей и фруктов, богатых естественными антиоксидантами и витаминами.

Подробные рекомендации по диетической терапии атеросклероза содержатся в Приложении 1.

Больному рекомендуется:

- ✓ снизить вес до оптимального: для оценки оптимального веса можно пользоваться показателем ИМТ = вес в кг/рост в м²). Нормальный ИМТ находится в пределах 18,5-24,9 кг/м². В настоящее время для оценки избыточного веса или ожирения прибегают к измерению ОТ. В норме у мужчин ОТ не должна превышать 94 см, у женщин 80 см. Превышение ОТ у мужчин свыше 102 см, у женщин 88 см — показатель абдоминального ожирения;
- ✓ повысить физическую активность: 3-5 раз в неделю совершать пешие прогулки в темпе, позволяющем достичь ЧСС до 60-70% от максимальной допустимой для данной возрастной группы;
- ✓ прекратить курение: врач должен убедить больного прекратить курение, используя для этого все необходимые аргументы;
- ✓ часто обсуждается вопрос о влиянии алкоголя на липидный профиль и возможности его назначения с целью коррекции нарушений липидного обмена. В России нецелесообразно рекомендовать потребление даже умеренных доз алкоголя, несмотря на то, что умеренные дозы могут благоприятно повлиять на уровень липидов, в виду высокой распространенности злоупотребления алкогольными напитками; конечно, многое зависит от пациента, уровня его интеллекта и отношения к своему здоровью. Если у врача есть уверенность, что пациент будет строго следовать его назначениям, то он может рекомендовать больному принимать алкоголь в следующих дозах: водка, или коньяк, или виски — 45-50 мл в день, вино столовое красное или белое — 150 мл в день. Из перечисленных напитков вино предпочтительнее, поскольку исследования показали, что в странах, где население потребляет в основном красное вино, смертность от ССЗ

ниже, нежели в странах, где предпочтение отдают крепким спиртным напиткам или пиву.

5.2. Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена

К гиполипидемическим средствам относятся статины (ингибиторы синтеза ХС), фибраты, ниациновая кислота, секвестранты желчных кислот, ω -3 ПН ЖК, антиоксиданты.

5.2.1. Статины (ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы)

Статины являются основными препаратами в лечении ГЛП. В рандомизированных, клинических исследованиях 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AF/Tex CAPS, HPS (приложение 2) была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению ОХС и ХС ЛПНП. В этих же исследованиях наблюдали снижение частоты повторных осложнений ИБС — ИМ, нестабильной стенокардии, внезапной смерти более чем на 25-40%. Снижалась смертность и от всех других причин.

В настоящее время в России используются следующие препараты группы статинов: ловастатин (Mevacor®), симвастатин (Zocor®), правастатин (Lipostat®), аторвастатин (Liprimar®), флувастатин (Lescol®). Первые статины (ловастатин, симвастатин и правастатин) были выделены из культуры пенициллиновых грибов и грибов *Aspergillus terreus*, флувастатин и аторвастатин — синтетические препараты. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам: симвастатин и ловастатин более липофильны, в то время как аторвастатин и правастатин более гидрофильны, а флувастатин относительно гидрофилен. Эти свойства обеспечивают различную проходимость препаратов через клеточные мембраны, в частности печеночных клеток. Ловастатин и симвастатин поступают в печень в виде закрытых лактоновых форм и только после первого прохождения превращаются в активную форму открытой кислоты, которая действует как ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Все другие препараты поступают в организм непосредственно в виде формы открытой кислоты. Период полувыведения статинов не превышает 2 часов, за исключением аторвастатина, период полувыведения которого превышает 12 часов, с чем, вероятно, связано его более интенсивное влияние на снижение ХС и ХС ЛПНП.

5.2.1.1. Механизм действия статинов

Статины являются ингибиторами фермента ГМГ-КоА редуктазы, одного из ключевых ферментов синтеза ХС. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности; последние распознают, связывают и выводят из кровотока атерогенные части-

цы ЛПНП, таким образом снижая концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами, не связанными только с гиполипидемической активностью. Показано положительное влияние статинов на функцию эндотелия, на снижение С-реактивного белка — маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, на подавление агрегации тромбоцитов, на пролиферативную активность и др.

5.2.1.2. Дозировка статинов

Как правило, статины назначают однократно, в вечернее время, после ужина, ввиду того, что синтез ХС наиболее интенсивно происходит в ночное время. Дозировка статинов, порядок их назначения и ожидаемый эффект представлены в таблице 8.

Лечение начинают с небольшой дозы любого из перечисленных препаратов (5-10 мг), постепен-

но повышая ее до той, при которой удается достичь целевого уровня ХС ЛПНП. Средняя терапевтическая доза для большинства статинов составляет 20-40 мг в сутки. К назначению максимальной суточной дозы статинов обычно прибегают в случаях высоких значений ХС, главным образом, у больных с семейной ГХС, в виду того, что прием повышенной дозы статина опасен развитием серьезных побочных эффектов: миопатии, рабдомиолиза.

Статины снижают ХС ЛПНП на 20-60%, ТГ на 10-40% и повышают уровень ХС ЛВП на 5-15%. Длительное применение статинов, не менее 5 лет, снижает частоту смертельных исходов от ИБС и других ССЗ на 25-40%.

5.2.1.3. Статины — генерики

При назначении статинов приходится учитывать стоимость лечения. Оригинальные статины —

Таблица 8

Эффективность ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов)*

Препарат	Дозы, мг	Макс. действие (в неделях)	Средний % изменений ЛП и ТГ		
			ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Аторвастатин (Липримар®)	10 x 1раз/день	6	-39	+6	-19
	20 x 1раз/день	6	-43	+9	-26
	40 x 1раз/день	6	-50	+6	-29
	80 x 1раз/день	6	-60	+5	-37
Ловастатин (Мевакор®)	10 на ночь	6	-21	+5	-10
	20 на ночь	6	-27	+6	-9
	40 на ночь	6	-31	+5	-8
	20 в 2 приема	6	-32	+2	-6
	40 в 2 приема	12	-40	+10	-19
Правастатин (Липостат®)	10 на ночь	8	-22	+7	-15
	20 на ночь	8	-32	+2	-11
	40 на ночь	8	-34	+12	-24
Симвастатин (Зокор®)	5 на ночь	6	-26	+10	-12
	10 на ночь	6	-30	+12	-15
	20 на ночь	6	-38	+8	-15
	40 на ночь	от 18-24	-41	+9	-18
	80 на ночь	от 18-24	-47	+8	-24
Флувастатин (Лескол®)	20 на ночь	9	-22	Умеренное повышение	Умеренное снижение
	40 на ночь	4	-24		
	40 в 2 приема	4-8	-35		
ЛесколXL	80 на ночь	4	-36	+21	-25

Примечание: Все приведенные препараты зарегистрированы и разрешены к применению Фармкомитетом МЗ РФ.

Таблица 9
Генерики статинов
на фармацевтическом рынке России

	Препарат	Дозы (в мг)
Ловастатины	Холетар	20-40
	Медостатин	20-40
	Ровакор	20-40
	Ловастерол	20-40
Симвастатины	Вазилип	20-80
	Симгал	20-40
	Симвор	20-40
	Симло	20-40
	Симвакард	20-40
	Веро-симвастатин	20-40

Примечание: генерики статинов назначаются по тем же показаниям, что и оригинальные статины, при ГЛП Па, Пб III типов. Большинство генериков назначается в дозах 20-40мг.

дорогостоящие препараты и многим больным они недоступны по цене. Перечень льготных категорий лиц весьма ограничен и включает в себя далеко не всех больных, нуждающихся в приеме статинов. Стоимость генериков статинов существенно ниже оригинальных препаратов. В настоящее время в России имеются следующие генерики статинов: Холетар, Медостатин, Ровакор, Ловастерол — генерики ловастатина; Вазилип, Симгал, Симвор, Симло, Симвакард, Веросимвастатин — генерики сим-

вастатина. Эти препараты зарегистрированы в России, прошли пострегистрационные испытания и разрешены Фармакологическим комитетом к клиническому применению. Назначаются они в дозах 20-40 мг в день (таблица 9).

5.2.1.4. Побочные эффекты (таблица 10)

Статины хорошо переносятся, однако их прием может сопровождаться побочными реакциями в виде болей в животе, метеоризма, запоров. Повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ, γ -ГТП наблюдается у 0,5-1,5% больных при приеме статинов. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормальных значений, прием статина следует прекратить. В случаях более умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата. Обычно в течение короткого времени показатели ферментов возвращаются к норме, и лечение можно возобновить либо тем же препаратом в меньшей дозе, либо другим статином, например, вместо аторвастатина назначить флувастатин или правастатин.

Редко (0,1-0,5%) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, сопровождаются повышением уровня КФК более чем в 5 раз и требуют отмены препарата. Наиболее опасное осложнение терапии статинами — рабдомиолиз или распад мышечной ткани с возможным повреждением почечных канальцев. Осложнение сопровождается повышением уровня КФК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При развитии рабдомиолиза прием статинов необходимо не-

Таблица 10
Побочные эффекты гиполипидемических препаратов

Препараты	Побочные эффекты
Статины	Боли в животе, запоры, диарея, как правило, не требуют прекращения терапии, повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ, терапия прекращается, если уровни ферментов превышают в 3 раза верхний предел нормы, миалгия, миопатия с повышением КФК более 5 верхних пределов нормы, в этих случаях терапия приостанавливается. Рабдомиолиз - уровень КФК превышает норму в 10 раз, в моче появляется миоглобин, терапия немедленно прекращается.
Фибраты	Боли в животе, обострение желчно-каменной болезни, миалгии и миопатии, алопеция (редко), импотенция (редко).
Никотиновая кислота (Эндурацин)	Боли в животе, кожные аллергические реакции, приливы, чувство жара, повышение печеночных ферментов, печеночная недостаточность (редко), гипергликемия, гиперурикемия.

Примечание: Гиполипидемические препараты обычно хорошо переносятся. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются у 5-10% больных и носят преходящий характер, в большинстве случаев не требуют отмены терапии. Более серьезные побочные эффекты (нарушения функции печени, миопатии), которые наблюдаются с частотой 0,1% требуют от врача постоянного наблюдения за больным: на первом году терапии не реже одного раза в 3 месяца, впоследствии не реже 1 раза в течение полугода. В отдельных редких случаях гиполипидемическая терапия не показана (таблица 11).

Противопоказания к назначению гиполипидемической терапии

Гиполипидемическую терапию не рекомендуется проводить в следующих случаях:

- ✓ у детей до 12 лет*;
- ✓ у беременных и кормящих женщин;
- ✓ у пожилых больных с тяжелыми нарушениями когнитивной функции, когда контроль со стороны родственников или медицинского персонала за адекватным приемом препарата невозможен;
- ✓ в случаях индивидуальной непереносимости (тяжелые кожные реакции, упорные нарушения функции желудочно-кишечного тракта);
- ✓ активные воспалительные и тяжелые хронические заболевания печени, сопровождающиеся повышением печеночных ферментов АЛТ и АСТ в 2 раза выше верхнего предела нормы;
- ✓ тяжелые миопатии с повышением уровня КФК более 5 верхних пределов нормы;
- ✓ фибраты противопоказаны больным с клиническими проявлениями желчно-каменной болезни и нарушением функции почек (креатинин > 300 мкмоль/л);
- ✓ никотиновая кислота противопоказана у больных СД и подагрой.

Примечание: * — в случаях, когда речь идет о тяжелых формах наследственной ГЛП, терапия проводится после консультации ребенка в липидной клинике.

медленно прекратить. В особо тяжелых случаях рабдомиолиза с развитием почечной недостаточности для его лечения применяют экстракорпоральные методы очистки крови: плазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаще развивается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, антибиотиками-макролидами; в этих случаях больные должны находиться под более тщательным наблюдением врача с контролем всех перечисленных ферментов не реже 1 раза в месяц.

5.2.2. Фибраты — производные фиброевой кислоты

К фибратам относятся клофибрат (Atromid), гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат (Липанор) и фенофибрат (Липантил 200 М) (таблица 12). Клофибрат, первый препарат этого ряда, в настоящее время не применяется из-за часто возникавших при его приеме осложнений, в частности холелитиаза. Другие препараты имеются в аптечной сети.

5.2.2.1. Механизм действия

Недавно стал понятен механизм действия фибратов на клеточном уровне. Они являются агонистами подкласса ядерных рецепторов — пролифераторов пироксисом (PPARs), внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие метаболизм ЛП, синтез апо-белков, окисление ЖК. Реализация этих механизмов приводит к активации липопротеидлипаз плазмы и печени, ферментов, регулирующих гидролиз ХМ, ЛПОНП, ЛППП, что, в свою очередь, ведет к снижению их уровня в плазме крови. Терапия фиб-

ратами сопровождается отчетливым повышением содержания ХС ЛПВП вследствие усиления синтеза апопротеинов А-I и А-II.

В рандомизированных, клинических исследованиях (ННС, VaНIT, приложение 2) по первичной и вторичной профилактике фибраты снижали смертность от ССЗ. В исследовании VaНIT принимали участие больные с низким уровнем ХС ЛПВП и практически нормальным значением ХС ЛПНП. В результате трехлетнего приема гемфиброзила уменьшилось число смертельных и несмертельных исходов ИБС на 22% на фоне повышения концентрации ХС ЛПВП на 6% и снижения ТГ на 31%; содержание ХС ЛПНП практически не менялось. Интерес представляет исследование DAIS (приложение 2), в котором оценивали влияние фенофибрата (Липантила) на состояние коронарных артерий у больных СД 2 типа. В исследование были включены 418 мужчин и женщин, оно длилось 5 лет. Состояние коронарного русла изучалось по данным селективной количественной коронарографии. Помимо этого были проанализированы результаты по конечным точкам (внезапная смерть, ИМ, МИ, необходимость хирургического вмешательства или баллонной ангиопластики). Лечение фенофибратом замедляло прогрессирование коронарного атеросклероза и снижало частоту перечисленных осложнений на 23%. Это исследование показало возможность применения фенофибрата у больных СД 2 типа с целью профилактики сосудистых осложнений. В настоящее время организованы исследования с большим числом больных, чтобы получить дополнительные сведения об эффективности применения фибратов у больных не только СД, но и с МС.

5.2.2.2. Влияние фибратов на липидный спектр, дозировка, побочные эффекты

Фибраты применяют в следующих дозах: гемфиброзил 600 мг 2 раза в день, безафибрат 200 мг 2-3 раза в день, ципрофибрат 100 мг и фенофибрат М-200 мг 1 раз в день. Фибраты назначают одновременно с утренним приемом пищи, так как синтез ЛП богатых ТГ происходит более интенсивно в утренние часы (таблица 12).

Фибраты снижают уровни ТГ на 30-50%, ХС ЛПНП на 10-15% и повышают концентрацию ХС ЛПВП на 10-20%.

Таким образом, фибраты целесообразно назначать больным с изолированной ГТГ (фенотип IV) в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП, а также при комбинированной ГЛП (фенотипы IIb, III). Как статины, фибраты обладают плеiotропным действием, в частности они подавляют агрегацию тромбоцитов, улучшают функцию эндотелия, снижают содержание фибриногена. Показано, что фенофибрат может умеренно уменьшать концентрацию мочевой кислоты.

Фибраты хорошо переносятся, однако у 5-10% больных возможны побочные эффекты в виде болей в животе, запоров, диареи, метеоризма, а также сыпи, зуда, головных болей, бессонницы (таблица 10). Эти явления, как правило, не носят тяжелого характера и не требуют прекращения терапии. Фибраты при длительном приеме могут повышать литогенность желчи, поэтому их не рекомендуется назначать больным с желчно-каменной болезнью. Возможно повышение печеночных ферментов, однако щелочная фосфатаза нередко снижается. При сочетании фибратов со статинами возрастает риск повышения печеночных ферментов, развития миалгии и миопатии. В этом случае необходимо контролировать показатели этих ферментов и КФК не реже 1 раза в месяц.

5.2.3. Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (ниацин) относится к витаминам группы В, однако в повышенных дозах (3-5 г в день) она обладает гиполипидемическим действием, уменьшая в равной степени содержание ХС и ТГ.

5.2.3.1. Механизм действия

Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени и частично блокирует высвобождение ЖК из жировой ткани, таким образом создавая их дефицит в плазме. В России распространена пролонгированная форма никотиновой кислоты — эндурацин, в которой активное вещество фиксировано на восковой матрице, обеспечивающей медленное высвобождение препарата в кровь. В большом исследовании CDP (приложение 2) показано, что в группе больных, принимавших никотиновую кислоту, в отдаленном периоде смертность от всех причин была на 11% ниже (статистически достоверный результат) по сравнению с группой плацебо.

5.2.3.2. Эффекты никотиновой кислоты

Никотиновая кислота назначается в дозе 2-4 г в день в 2-3 приема; снижает уровни ТГ на 20-40%, ХС ЛНП на 10-20%, повышает ХС ЛВП на 15-30%. Эндурацин используют в дозе 1,5 г в день в три приема. Основное показание для назначения никотиновой кислоты — комбинированная ГЛП (фенотип IIb), а также ГТГ в сочетании с низким содержанием ХС ЛПВП.

5.2.3.3. Побочные эффекты никотиновой кислоты (таблица 10)

Применение никотиновой кислоты часто сопровождается побочными явлениями в виде резкого покраснения лица и верхней половины туловища с чувством жара и приливов. Реакция обусловлена активным высвобождением простагландинов под влиянием никотиновой кислоты. Побочные эффекты могут быть существенно ослаблены назначением 0,5г аспирина за полчаса до приема никотиновой кислоты и постепенным титрованием ее дозы. Принимать никотиновую кислоту рекомендуется одновременно с приемом пищи. При применении эндурацина подобные реакции возникают реже. Из других побочных явлений возможны боли в животе, на которые жалуются до 5% больных и которые могут быть связаны с обострением гастрита. Однако наиболее грозным, но редким осложнением, явля-

Таблица 12

Производные фиброевой кислоты (фибраты)

Название / Торговое название	Доза	Примечание
Безафибрат / Безалип, Безамидин	200 мг x 2-3 раза/день	400мг в день (форма медленного высвобождения)
Гемфиброзил	600 мг x 2 раза/день	Возможно 900-1500 мг/день
Ципрофибрат / Липанор	100мг x 1-2 раза/день	Возможно 200 мг/день
Фенофибрат / Липантил	200мг x 1раз/день	В виде микронизированной формы 200 М - 1 раз/день

Примечание: фибраты назначают при I, IV, V типах ГЛП, то есть в случаях выраженной ГТГ; фибраты принимают во время приема пищи.

Таблица 2

Основные факторы риска развития и прогрессирования ИБС

Возраст	Мужчины > 45 лет Женщины > 55 лет или с ранней менопаузой
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или внезапная смерть у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет
Курение сигарет	Вне зависимости от количества
АГ	АД > 140/90 mm Hg или прием антигипертензивных препаратов
ГХС	ОХС > 5 ммоль/л (200 мг/дл), ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
ГТГ, низкий уровень ХС ЛПВП	ТГ > 1,7 ммоль/л (180 мг/дл), ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л (35 мг/дл)
СД 2 типа	Глюкоза натощак > 7 ммоль/л (125 мг/дл)
Абдоминальное ожирение	ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

Таблица 3

Оптимальные значения липидных параметров плазмы (Европейские рекомендации III пересмотра 2003 г.)

Липидные параметры	Значения в ммоль/л	Значения в мг/дл
* ОХС	< 5,0	< 200
* ХС ЛПНП	< 3,0	< 115
ХС ЛПВП	> 1,0 (у муж.); 1,2 (у жен.)	> 40 (у муж.); 46 (у жен.)
ТГ	< 1,77	< 155
(ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП	4	

Примечание: * — у больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД 2 типа — уровни ОХС, ХС ЛПНП должны быть ниже 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) соответственно.

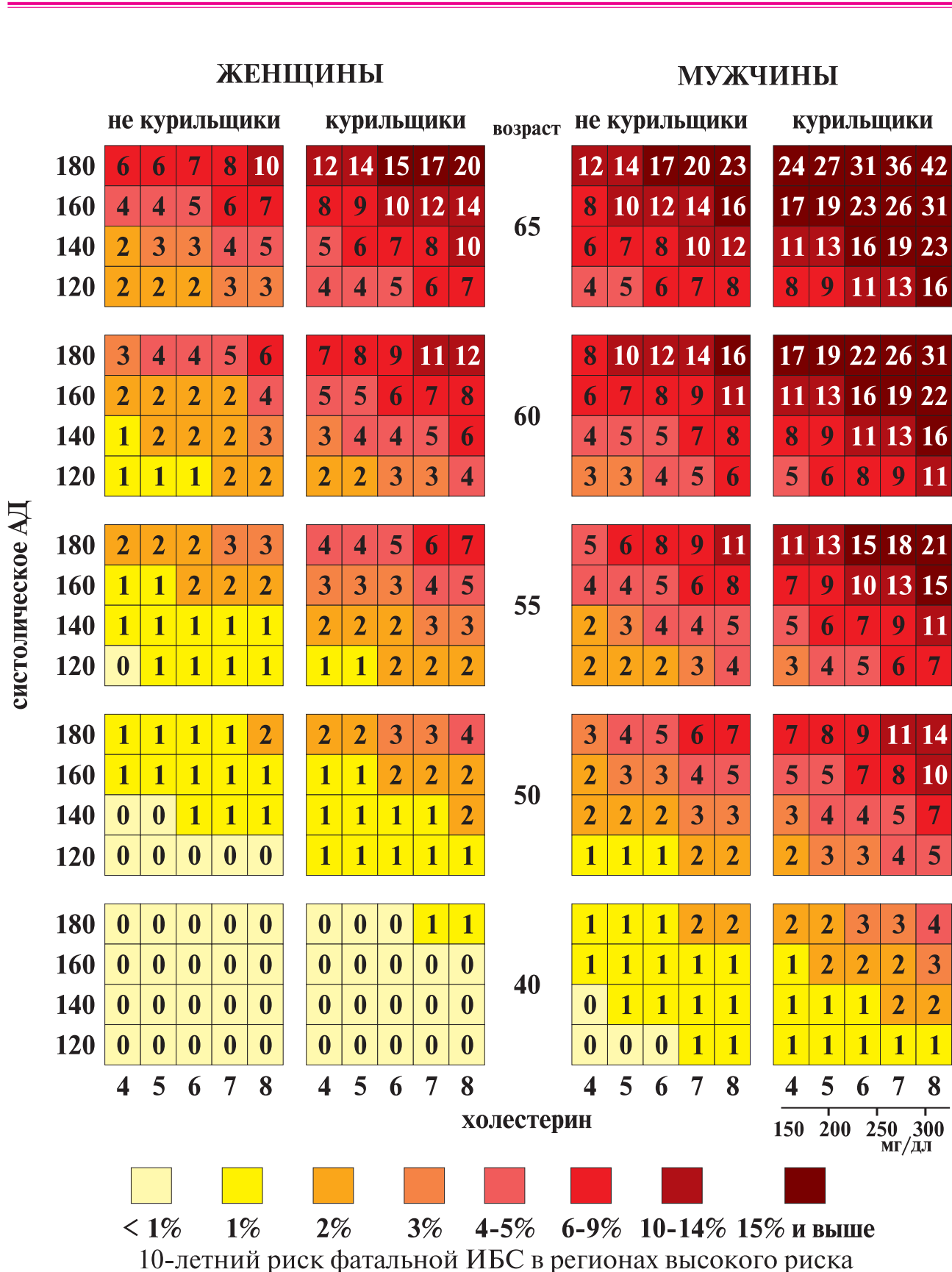


Рис. 10 Таблица оценки 10-летнего фатального риска ССЗ в Европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС, и статуса курения. (SCORE).

ется развитие печеночной недостаточности. Печеночная недостаточность проявляется внезапным падением уровня ХС, выраженным повышением печеночных ферментов и клиникой печеночной комы. Лучшая профилактика печеночной недостаточности — периодический контроль ферментов АЛТ, АСТ и γ -ГТП. Не рекомендуется без перерыва переходить с кристаллической формы никотиновой кислоты на форму замедленного высвобождения и наоборот. Следует соблюдать особую осторожность при комбинировании никотиновой кислоты со статинами или фибратами. У 5-10% больных СД и подагрой возможно обострение основного заболевания, поэтому у таких больных следует избегать назначения любых форм никотиновой кислоты.

5.2.4. Секвестранты желчных кислот

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) применяют в качестве гиполипидемических средств более 30 лет. В клинических исследованиях была доказана их эффективность по снижению коронарных осложнений и смертельных случаев от ИМ. Наиболее распространенными представителями смол являются холестирамин и коlestипол.

5.2.4.1. Механизм действия

Ионообменные смолы связывают желчные кислоты в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию с фекалиями. В результате снижения всасываемости желчных кислот из кишечника в печени для восполнения дефицита холестерина синтезируются дополнительные апо В-Е рецепторы, что ведет к снижению содержания ХС в плазме крови. Ионообменные смолы назначают больным со IIa типом ГЛП, но их не рекомендуют использовать у больных с ГТГ, так как они могут повысить уровень ТГ.

5.2.4.2. Дозировка

Холестирамин назначают в дозе 8-24 г в день, коlestипол — 5-30 г в день в виде порошка, который растворяют в жидкости (чай, кисель). В этих дозах секвестранты снижают уровни ОХС и ХС ЛПНП на 15-30% и повышают концентрацию ХС ЛВП на 5%. Секвестранты абсолютно противопоказаны при III типе семейной ГЛП, когда концентрация ТГ > 500 мг/дл (5,6 ммоль/л).

В связи с появлением более эффективных гиполипидемических средств, секвестранты желчных кислот в настоящее время не применяются для монотерапии и в основном используются как дополнительные средства к основному лечению в случаях тяжелой ГХС, например, при семейной ГХС.

5.2.4.3. Побочные эффекты

Секвестранты желчных кислот считаются наиболее безопасными препаратами, поскольку не всасы-

ваются из кишечника в кровь. Однако они нередко вызывают запоры, метеоризм и диспепсию; многие больные отказываются их принимать из-за неприятных вкусовых ощущений. Если пациенты принимают дигоксин, варфарин, тиазидные диуретики и бета-блокаторы, ионообменные смолы назначают за 1-2 часа до или 4 часа после приема перечисленных лекарств, чтобы избежать снижения их всасывания.

5.2.5. Другие препараты

Для лечения атеросклероза испытывали целый ряд средств, в числе которых были антиоксиданты: витамины Е, А, С, пробукол; препараты, содержащие ω -3 ПН ЖК (максепан, эйконал); гормонально-заместительные препараты (эстрогены); ряд пищевых добавок (чеснок). В настоящее время по данным больших, рандомизированных, клинических исследований ожидаемой пользы от большинства из перечисленных препаратов не получено. Вместе с тем, в ряде случаев применение некоторых из перечисленных средств оправдано. ω -3 ПН ЖК в больших дозах назначают для лечения выраженной ГТГ (V фенотип). В 1999 г были опубликованы результаты многоцентрового исследования GISSI — Prevenzione (приложение 2), в котором сравнивали применение рыбьего жира, витамина Е или обоих препаратов вместе у больных с недавно перенесенным ИМ. В исследование были включены свыше 11 тыс. пациентов. Результаты показали, что применение рыбьего жира сопровождалось уменьшением концентрации ТГ на 3,4% и снижением риска смерти, несмертельного ИМ и МИ на 15% по сравнению с группой контроля.

Пробукол назначают в комбинации со статинами для лечения больных с тяжелыми формами семейной гетеро- и гомозиготной ГХС, у которых препарат способствует регрессии туберозных кантом. Однако применять пробукол в других случаях ГЛП не рекомендуется ввиду возможного снижения ХС ЛПВП, а также удлинения интервала QT на электрокардиограмме.

5.2.6. Экстракорпоральные методы лечения

В случаях, когда гиполипидемическая лекарственная терапия недостаточно эффективна и/или не может быть применена, встает вопрос об использовании инвазивных способов коррекции нарушений липидного обмена. К ним относятся методы терапевтического афереза: плазмаферез и ЛПНП аферез. ЛПНП аферез — это совокупность экстракорпоральных способов лечения: каскадная плазмофильтрация, осаждение гепарином, плазмо- и гемосорбция на ионообменных или иммунных сорбентах. ЛПНП аферез показан больным гомозиготной и тяжелыми гетерозиготными формами наследственной ГЛП IIa типа, больным, резистентным к лекарственной гиполипидемической терапии, а

также пациентам с тяжелой ГЛП, перенесшим операцию реваскуляризации миокарда или ангиопластику с целью предотвращения образования рестенозов, связанных с повторным образованием липидных бляшек.

5.3. Особенности коррекции нарушений липидного обмена у отдельных групп населения

Этот раздел посвящен особенностям гиполипидемической терапии у женщин, пожилых людей, детей и подростков, больных СД и с МС, ОКС и с наследственными нарушениями липидного обмена.

5.3.1. Женщины

До 45-50 лет женщины имеют значительно меньший риск развития атеросклероза по сравнению с мужчинами, что во многом обусловлено защитными свойствами эстрогенов, поддерживающих концентрацию липидов в пределах оптимальных значений. Однако, у молодых женщин, страдающих семейной ГХС или другими заболеваниями, ведущими к нарушению липидного обмена, гиполипидемическая терапия необходима. Следует помнить, что статины не рекомендуется назначать женщинам, планирующим рождение ребенка, а в случае беременности немедленно прекратить их прием, поскольку влияние статинов на формирование плода не изучено. В период постменопаузы терапия ГЛП у женщин не отличается от таковой у мужчин. Из результатов исследования 4S известно, что у женщин профилактический эффект от применения статинов лучше, чем у мужчин. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о пользе гормональной заместительной терапии с использованием эстрогенов для профилактики ИБС и ее осложнений. Об этом свидетельствуют результаты больших клинических исследований HERS, NHS, ERA (приложение 2). Гормональная заместительная терапия чревата такими осложнениями, как рак матки и грудной железы, тромбоз эмболия легочной артерии.

5.3.2. Пожилые больные (старше 70 лет)

Закончившееся в 2002 году клиническое исследование PROSPER (приложение 2) показало, что применение правастатина в дозе 40 мг/день в течение 3,2 лет у пожилых больных (70-82 года) снижало смертность от ИБС на 24% по сравнению с группой плацебо. Число случаев смерти от всех других причин также было меньше в основной группе.

Необходимо отметить, что пожилые больные подвержены большому риску побочных явлений при приеме гиполипидемических средств, поэтому коррекцию нарушений липидного обмена у них следует начинать с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной физической активности, коррекции других ФР. Назначение гиполипидемических препаратов показано только в случае бе-

зспешности перечисленных мероприятий, используемых, по крайней мере, в течение 3 месяцев. При наличии показаний назначать препараты следует с минимальной дозы, увеличивая ее постепенно, контролируя показатели печеночных ферментов не реже одного раза в месяц.

5.3.3. Дети и подростки

Целесообразно соблюдать следующие правила при коррекции нарушений липидного обмена у детей и подростков:

- ✓ определять липидный профиль детей и подростков, у родителей которых ИБС развилась в возрасте 45-55 лет или которые страдают наследственными нарушениями липидного обмена: дети больные СД; дети с подозрением на семейную ГХС; другие врожденные нарушения липидного обмена;
- ✓ не начинать ни диетической, ни лекарственной терапии у детей моложе 2 лет; детям старше 2 лет, в случае высокой концентрации ХС, назначается диета с умеренным ограничением животных жиров, однако при этом потребление жира не рекомендуется снижать менее 20% от необходимого количества для данной возрастной группы; в любом случае гиполипидемическая терапия у ребенка должна быть согласована со специалистом педиатром-липидологом (Институт педиатрии РАМН);
- ✓ в случаях выраженной семейной ГХС, высокого риска развития ИБС (ранние признаки атеросклероза устья аорты, других сосудистых областей) решение о медикаментозной терапии принимается после обследования ребенка в специализированной клинике с выполнением генетического анализа; оптимальными препаратами для коррекции ГЛП у детей до настоящего времени остаются секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота. В последнее время появляется все больше аргументов, свидетельствующих о возможности в случаях выраженной ГХС назначения статинов.

При отсутствии эффекта медикаментозной терапии у детей старше 8 лет с семейной ГХС была доказана эффективность периодического, с интервалом 3-4 недели, плазмафереза или афереза ЛПНП в комбинации с приемом статинов.

5.3.4. Больные сахарным диабетом и с метаболическим синдромом

Больные СД и с МС представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сосудистых осложнений. МС проявляется инсулинорезистентностью тканей, умеренной гипергликемией, ГТГ, низкой концентрацией ХС ЛПВП, абдоминальным ожирением, АГ (таблица 13). Часто этот синдром переходит в СД 2 типа.

Таблица 13

Критерии метаболического синдрома

Лица с МС подвержены высокому риску развития ИБС и других сосудистых осложнений. Диагноз МС ставится при наличии трех из перечисленных в таблице признаков согласно рекомендаций Национальной образовательной программы США по снижению холестерина.

- ✓ **Абдоминальное ожирение ***
(ОТ > 102 см для мужчин, > 88 см для женщин)
- ✓ **ТГ сыворотки крови** $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг%)
- ✓ **Низкий уровень ХС ЛВП**
($< 1,0$ ммоль/л для мужчин, $< 1,3$ ммоль/л для женщин)
- ✓ АД > 130/85 мм рт.ст.
- ✓ **Сахар крови натощак** > 6,1 ммоль/л (110 мг%)

Примечание: * Рекомендуется оценивать ОТ, поскольку абдоминальное ожирение более тесно ассоциируется с МС, чем ИМТ. Источник – European Guidelines on CVD Prevention Executiv Summary p.1609

5.3.5. Больные с острым коронарным синдромом

У больных, поступивших в клинику с ОКС, уровни липидов и ЛП нужно определять в течение первых 24 часов. Если концентрация ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (116 мг/дл) пациенту целесообразно назначить терапию одним из статинов. Следует помнить, что в остром периоде ИМ снижается обычная для больного концентрация ХС, и это снижение может длиться 2-3 недели. Этот факт не должен смущать врача; больному необходимо начать гиполипидемическую терапию в стационаре. Доза препарата в дальнейшем адаптируется к реальным цифрам ХС ЛПНП и других липидных параметров. Такая тактика оправдана, т.к. именно в стационаре у больного появляется наибольшая мотивация придерживаться назначенной терапии.

Таблица 14

Выбор гиполипидемических препаратов и комбинированная терапия в зависимости от вида ГЛП

ГЛП	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Комбинации препаратов
ГХС	статины	фибрата, эндурацин	статины + фибраты*
Комбинированная ГЛП	статины, фибраты	эндурацин	статины + фибраты статины + эндурацин† фибрата + эндурацин‡
ГТГ	фибрата, эндурацин	статины	фибрата + статины фибрата + эндурацин

Примечание: * — комбинация статинов с фибратами повышает риск миопатии; † — комбинация статинов с эндурацином повышает риск миопатии и печеночной недостаточности; ‡ — комбинация фибрата и эндурацина может вызвать выраженное нарушение печеночной функции; комбинированная терапия требует от врача повышенного внимания к пациенту и более частого контроля основных ферментов: АСТ, АЛТ, КФК; при повышенном уровне печеночных ферментов и КФК комбинированная терапия не показана.

5.3.6. Наследственные нарушения липидного обмена

К наиболее распространенным наследственным нарушениям липидного обмена относятся: семейная ГХС, полигенная ГХС, семейная комбинированная ГЛП, семейная ГТГ, ГЛП III фенотипа, гипоальфа-липопротеидемия.

Как правило, при наследственных ДЛП нарушения липидного обмена носят выраженный характер, и для их коррекции требуется комбинированная гиполипидемическая терапия (таблица 14). Ниже рассматриваются наиболее часто встречающиеся наследственные ДЛП.

5.3.6.1. Семейная гиперхолестеринемия

Многие формы нарушений липидного обмена носят наследственный характер. Наиболее хорошо изучена семейная ГХС. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, оно не связано с полом и проявляется в любом случае при получении дефектного гена. В основе заболевания лежит мутация гена, кодирующего синтез рецепторов к ЛПНП. Выделяют гомозиготную и гетерозиготную формы заболевания. При первой рецепторы практически полностью не функционируют, и уровень ХС в 4-5 раз превышает норму (800-1000 мг/дл, 20-26 ммоль/л); при гетерозиготной форме функционирует примерно половина рецепторов, соответственно, концентрация ХС превышает норму в 2 раза (350-400 мг/дл или 9-11 ммоль/л). У гомозиготных больных уже в раннем возрасте появляются клинические признаки атеросклероза (атеросклеротический стеноз устья аорты) и ИБС. Многие из них умирают не достигнув 20-30 летнего возраста, если не получают адекватной терапии. У больных с гетерозиготной формой ГХС ИБС развивается в 4-5 декаде жизни. При осмотре больного обращают на себя внимание туберозные (бугорчатые) и сухожильные ксантомы, которые локализуются в области разгибательных поверхностей тыла кисти, локтевых и коленных суставов (рисунки 3-5, приложение 3), ягодиц и ахилловых сухожилий (рисунок 7, приложение 3). Предварительный диагноз ставится на основании обнаружения ксантом, высокого уровня ХС, отягощенного семейного анамнеза — преждевременного развития ИБС у ближайших родственников. К окончательному диагнозу приходят после генетического анализа, который проводится в специализированных клиниках, где также подбирается терапия с назначением статинов, плазмафереза или иммуносорбции ЛПНП. Прогноз при своевременно начатой и регулярно проводимой терапии в большинстве случаев благоприятный, а развитие атеросклероза существенно задерживается.

Вариантом семейной ГХС считается наследственный дефект гена, кодирующего белок апоВ-100. Поскольку белок апоВ-100 становится "непол-

ноценным", частицы ЛПНП плохо связываются соответствующими рецепторами печеночной клетки и накапливаются в крови. По своему фенотипическому проявлению это ГЛП IIa типа, т.е. изолированная ГХС. Точный диагноз выставляется на основании генетического анализа. В отличие от классической семейной ГХС прогноз при наследственном дефекте апоВ-100 более благоприятный, и заболевание легче поддается терапии статинами.

5.3.6.2. Полигенная гиперхолестеринемия

Полигенная ГХС относится к фенотипу IIa. Способ наследования и характер мутации генов не установлены. Этот вид ДЛП довольно распространен, и, в отличие от семейной ГХС, характеризуется умеренным повышением концентрации ХС. Терапия заключается в назначении диеты и одного из статинов.

5.3.6.3. Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная ГЛП проявляется различными фенотипами, которые определяются у членов семьи обследуемого больного. Полагают, что наследственный дефект связан с повышенной продукцией белка апоВ-100. Заболевание, в отличие от полигенной ГХС, редко начинается в детском возрасте или может проявиться изолированной ГТГ. Диагноз ставится на основании выявления у членов семьи больного различных фенотипов ДЛП: IIa, IIb, IV. Распространенность семейной комбинированной ГЛП в популяции составляет 1 случай на 100-200 человек. Терапия зависит от фенотипа ГЛП; при IIa, IIb типах назначают статины, при IV типе фибраты или никотиновую кислоту.

5.3.6.4. Семейная гипертриглицеридемия

Семейная ГТГ чаще проявляется как IV фенотип, гораздо реже как V. Тип наследования — доминантный. Характер генетической мутации не установлен, хотя существуют указания на дефект гена белка апоС-II, который активирует липопротеидлипазу. При IV типе семейной ГТГ концентрация ТГ колеблется в пределах 2,3-5,6 ммоль/л (200-500 мг/дл), в то время как при V типе может достигать 11,3 ммоль/л (1000мг/дл). Семейная ГТГ в одних семьях сопровождается развитием ИБС, в других — нет. Выраженная изолированная ГТГ опасна развитием острого панкреатита. Терапия ГТГ проводится фибратами и/или никотиновой кислотой (таблица 15). При крайне высоких значениях ТГ назначают плазмаферез.

5.3.6.5. III фенотип гиперлипидемии

Для III фенотипа ГЛП характерно повышение ХС и ТГ. Аномалия наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и, как правило, для клинической манифестации дефекта требуются другие метабо-

Коррекция гипертриглицеридемии немедикаментозными и медикаментозными средствами

Концентрация ТГ в ммоль/л (мг%)	Терапия	Целевой уровень ммоль/л (мг%)
Норма < 1,7 (150)		
Повышенный уровень $\geq 1,7-2,3$ (150-199)	<p><i>Терапевтическое изменение образа жизни:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - снижение веса - повышение физической активности - прекращение курения - ограничить потребление углеводов (< 60% от общего числа калорий) - ограничить потребление алкоголя. <p><i>Диагностика и лечение заболеваний, вызывающих вторичную ГТГ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - МС - СД 2 типа - хроническая почечная недостаточность - нефротический синдром 	< 1,7 (150)
Высокий уровень > 2,3-5,5 (200-499)	Все выше перечисленные меры + фибраты*	< 1,7 (150)
Очень высокий уровень > 5,5 (500)	Все вышеперечисленное + снизить потребление насыщенных жиров до 15% от общего числа калорий + фибраты или никотиновая кислота.	< 1,7 (150)

Примечание: * — препаратами выбора для коррекции ГТГ являются фибраты: фенофибрат — 200 мг 1 раз в день, ципрофибрат — 100-200 мг 1 раз в день, гемфиброзил — 600 мг 2 раза в день.

лические нарушения, например, наличие СД, ожирения или гипотиреоза. Чаще III тип ГЛП обнаруживают у больных с E2/2 фенотипом апопротеина E. У лиц с фенотипом E2/2 рецепторное связывание ЛП частиц с рецепторами печени затруднено, что ведет к развитию выраженной ГЛП. Заболевание проявляется с частотой 1 случай на 5000 человек. В диагностике существенную помощь оказывает электрофорез сыворотки крови в агарозном геле. На электрофореграмме III тип проявляется широкой полосой в зоне β -ЛП. III тип ГЛП следует заподозрить у больных с концентрацией ХС > 7,8-15,5 ммоль/л (300-600 мг/дл) и ТГ > 4,5-9,0 ммоль/л (400-800 мг/дл), наличием желтоватого окрашивания пальмарных стрий, туберозно-эруптивных ксантом различной локализации (рисунки 7,8, приложение 3) и одного из перечисленных выше метаболических нарушений. Нередко III тип ГЛП сочетается с другим генетическим дефектом липидного обмена, например, с семейной ГХС. Лечение: диетотерапия с низким содержанием насыщенных жиров, коррекция веса, назначение фибратов или статинов (фенофибрат, аторвастатин), коррекция гипергликемии, других метаболических аномалий.

5.3.6.6. Гипоальфалипопротеидемия

Для этого вида наследственной ДЛП характерно снижение ЛПВП. Генетический дефект не установлен. Наследование происходит по доминантному типу. Гипоальфалипопротеидемия — редкое заболевание, но приводит к раннему развитию коронарного атеросклероза, иногда к помутнению роговицы. Из-за нарушенного процесса обратного транспорта ХС последний интенсивно откладывается в ретикуло-эндотелиальной ткани и проявляется увеличением миндалин, гепатоспленомегалией, нейропатией, амилоидозом. Терапия гипоальфалипопротеидемии ограничена и мало эффективна. Повышению ХС ЛПВП способствуют регулярно выполняемые аэробные физические упражнения в течение 45 минут — 1 часа 3-4 раза в неделю. Из препаратов целесообразно использовать никотиновую кислоту (Эндурацин по 0,5 г 3 раза в день) или фибраты.

5.3.7. Общие принципы дифференциальной диагностики первичной и вторичной гиперлипидемий

Существуют общие принципы дифференциальной диагностики первичной и вторичной ГЛП.

Наиболее распространенными первичными ГЛП являются: семейная комбинированная ГЛП, полигенная ГХС, семейная ГХС, семейная ГТГ.

Главные и частые причины вторичной ГЛП: диетические погрешности с избыточным потреблением насыщенных жиров и/или алкоголя, ожирение, СД 2 типа, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, системная красная волчанка, ВИЧ-инфекция; лечение некоторыми медикаментами, например, кортикостероидами, цитостатиками, длительный прием тиазидных диуретиков и неселективных бета-блокаторов (таблица 16).

Если при медикаментозной терапии ГЛП имеет место рефрактерность, стоит заподозрить ее первичный характер. Во всех сомнительных случаях необходимо обследовать ближайших родственников больного — обнаружение у них различных вариантов ГЛП свидетельствует в пользу наследственного характера нарушений липидного обмена у обследуемого пациента.

6. Заключение

Нарушения липидного обмена являются важным ФР развития и прогрессирования различных ССЗ, в первую очередь ИБС. Своевременные, правильные диагностика и интерпретация измененно-

го липидного профиля, оценка сопутствующих ФР ССЗ — необходимые условия для организации рациональной профилактики основных ССЗ.

Объектом особого внимания служат больные ИБС с атеросклерозом мозговых и периферических артерий. У таких пациентов необходимо добиваться оптимизации липидных параметров, в первую очередь ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, затем ТГ. У этой категории больных не имеет смысла ограничиваться только немедикаментозным лечением и в большинстве случаев сразу необходимо назначить гиполипидемические средства. Препаратами выбора являются статины. Цель терапии снизить уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и повысить ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (39 мг/дл) у мужчин и > 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. Концентрация ТГ рассматривается оптимальной во всех случаях < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

У больных СД 2 типа риск развития сосудистых осложнений сопоставим с таковым при ИБС, поэтому они также в подавляющем большинстве случаев требуют безотлагательной терапии по коррекции липидного профиля. В этом случае статины являются препаратами выбора, поскольку существует большая доказательная база их эффективности в плане снижения частоты различных сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем, в случаях выраженной ГТГ и гипоальфапопротеи-

Таблица 16

Вторичные гиперлипидемии (заболевания, тип гиперлипидемии)

Заболевания, сопровождающиеся преимущественным повышением ОХС	Заболевания (состояния), сопровождающиеся преимущественным повышением ТГ
1. Диета с повышенным содержанием насыщенных жиров.	1. Диета богатая углеводами.
2. Гипофункция щитовидной железы.	2. Избыточное потребление алкоголя.
3. Нефротический синдром.	3. Ожирение.
4. Первичный биллиарный цирроз печени.	4. Беременность.
5. Холестаз.	5. СД 2 типа.
6. Инсулинзависимый сахарный диабет.	6. Хроническая почечная недостаточность.
7. Моноклональная гаммопатия.	7. Панкреатит.
8. Синдром Иценко-Кушинга.	8. Булимия.
9. Применение оральных контрацептивов.	9. Гипопитуитаризм.
10. Острая интермиттирующая порфирия.	10. Липодистрофия.
11. Апоге́хиа nervosa.	11. Системная красная волчанка.
	12. Применение бета-блокаторов (неселективных), тиазидных диуретиков.
	13. Применение глюкокортикоидов, тамоксифена, изоретиноинов.

Примечание: Источник — ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice 2000: 2nd Edition p 53.

демии препаратами выбора могут быть фибраты, эффективность которых была доказана в последнее время у больных СД 2 типа. Важным аспектом профилактики ССЗ и атеросклероза служит выявление лиц с нарушенным липидным обменом без клинических признаков ИБС. У этих больных для оценки суммарного риска необходимо пользоваться таблицей SCORE (рисунок 10, вкладыш). В этой когорте больных также могут оказаться лица с семейными нарушениями липидного обмена. Семейная ГХС характеризуется быстрым прогрессированием сосудистых осложнений, такие больные нуждаются в постоянной, часто комбинированной гиполипидемической терапии с привлечением экстракорпоральных методов. Важным моментом в диагностике семейной ГХС рассматривается генетический анализ, который помогает более четко определить прогноз заболевания и сделать выбор рациональной терапии.

Больные с семейной ГТГ подвержены риску не только сосудистых осложнений, но и опасности острого панкреатита, почему у них важна терапия, направленная на нормализацию концентрации ТГ.

Женщины в период менопаузы, пожилые люди, больные с МС и вторичными ГЛП представляют большую группу населения, в которой часто недооценивается необходимость адекватной гиполипидемической терапии. Сегодня существуют убедительные данные доказательной медицины о необходимости целенаправленного лечения этих категорий населения. Проводя гиполипидемическую терапию ни в коей мере нельзя забывать о коррекции всех других ФР: прекращение курения, оптимизация веса и АД, нормализация уровня глюкозы, достаточная физическая активность — все это обязательные и необходимые компоненты современной терапии, направленной на снижение риска и предупреждение развития основных ССЗ.

Рекомендуемая литература

1. Аронов Д.М. "Профилактика и лечение атеросклероза". Москва "Триада-Х" 2000.
2. Волкова Э.Г. Руководство по коррекции липидных нарушений и атеросклероза у больных сахарным диабетом. 1995.
3. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Монография. Томск 2003.
4. Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. Москва "Триада-Х" 2002.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. Санкт-Петербург 1999.
6. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. (от имени 5 исследовательских центров). Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология 2003; 5 :42-7.
7. Кухарчук В.В. Атеросклероз. Актуальные вопросы профилактики и терапии. Кардиоваск тер профил 2003; 6: 80-5.
8. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские Рекомендации (под редакцией проф. Н.А.Грацианского). Кардиология 2001; 10 Приложение.
9. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. Санкт-Петербург "Наука" 2000.
10. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Доказательная кардиология 2003; 2: 34-6.
11. Оганов Р.Г, Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
12. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиология 2004; 1: 76-82.
13. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. и др. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции. Кардиология 2001; 3: 4-9.
14. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва "Медицина" 2002.
15. Сусеков А.В. Комбинированная гиполипидемическая терапия. Сердце 2002; 1: 3(2): 119-22.
16. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. MSD 1991.
17. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины-ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Москва "Рефарм" 2003.
18. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
20. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. Second Edition New York 2000.
21. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Suppl 2001; 3(Suppl E): E2-5.

Приложение 1

Диета, выбор продуктов, физические нагрузки

Состав основных пищевых ингредиентов (в % от общей калорийности пищевого рациона)
в антиатеросклеротической диете*

Пищевые ингредиенты	Антиатеросклеротическая диета	
	I типа (при первичной профилактике)	II типа (при первичной и вторичной профилактике)
Общий жир, в том числе:	менее 30%	менее 30%
- НЖК и трансжирные кислоты	8-10%	менее 7%
- ПН ЖК		не более чем 7-10%
- МН ЖК		10-15%
ХС	менее 300 мг/день	менее 200 мг/день
Углеводы		50-60% (в среднем 55%)
Белки		10-20% (в среднем 15%)
Общая калорийность	достаточная для достижения и поддержания нормального веса	

Примечание: * рекомендации NCEP (National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 1993; 269: 3015-23); АНА (American Heart Association. Grundy et al. Circulation 1997; 95: 2329-31).

Содержание холестерина (в мг) и различных жирных кислот (в г)
в отдельных пищевых продуктах на единицу веса или объема*

Продукт	Пищевой ХС	НЖК	МНЖК	ПНЖК	Калорийность (ккал)
Говядина без жира, 100 г	94	6,7	6,6	0,8	267
Свинина мясная, 100 г	89,2	4,3	5,8	1,4	560
Баранина без жира, 100 г	98	10,4	9,4	1,5	282
Курица (без кожи), 100 г					
Мясо белое	78,8	1,0	1,0	0,8	155
Мясо темное	89,2	1,8	2,1	1,6	170
Утка (с кожей), 100 г	90,8	15,7	22,7	1,9	480
Гусь (с кожей), 100 г	90,8	11,8	21,8	3,5	484
Колбаса вареная нежирная, 100 г	59,6	6,8	8,7	1,8	226
1 кусочек - 25 г	14,9	1,7	2,2	0,5	57
Колбаса вареная жирная, 100 г	60	10,1	13,4	3,1	304
1 кусок - 25 г	15	2,5	3,4	0,8	76
Колбаса сырокопченая, 100 г	112,4	14,9	19,2	4,0	464
1 кусок - 5 г	5,6	0,8	1,0	0,2	23
Рыба нежирных сортов (около 2 % жирности), 100г	64,8	0,5	0,3	0,9	106
Рыба средней жирности (около 8%), 100 г	87,6	3,0	6,1	4,4	229
Молоко 3% жирности, 200 г	28,8	4,0	1,8	0,2	119
Сметана 30% жирности, 1 ч/л - 11 г	10,1	2,1	1,0	0,1	32
Сметана 20% жирности, 1 ч/л - 5 г	3,2	0,6	0,3	0,04	10
Творог 18% жирности, 100 г	57,3	10,9	5,5	0,7	229
Творог 9% жирности, 100 г	32	5,4	2,8	0,3	167
Творог обезжиренный, 100 г	8,7	0,3	0,1	-	89
Твердые сыры (около 30% жирности), 1 кусочек - 25 г	22,7	4,8	2,2	0,2	92
Сыр плавленый, 100 г	62,8	12,8	5,8	0,48	295
Мороженое сливочное, 100 г	34,6	6,3	2,9	0,4	184
Хлеб ржаной, 1 кусочек - 25 г	-	0,1	0,1	0,2	58
Батон - 1 кусочек - 25 г	-	0,11	0,3	0,5	63
Орехи грецкие 1 ст/л - 10 г	-	0,7	1,0	4,2	70

Примечание: * — по данным таблиц "Химический состав продуктов питания". Халтаев Н.Г., МРЖ, 1978, раздел VII, № 5, публ. 1308.

Рекомендации по изменению питания больных атеросклерозом

Нерекомендуемые продукты:

Зерновые	Сдобные булki, пирожки, хлеб высшего сорта
Молочные продукты	Цельное и сгущенное молоко, жирные сыры (30% жирности и выше), плавленые сыры, жирные кисломолочные продукты
Супы	Супы на мясном жирном бульоне
Рыба	Рыба, жаренная на неизвестных или насыщенных жирах, икра рыб
Моллюски	Креветки
Мясо	Утка, гусь, жирное мясо, жирные колбасы, паштеты, кожа домашней птицы, субпродукты
Яйца	Яичные желтки
Жиры	Сливочное масло, внутреннее сало, лярд, пальмовое масло, твердые маргарины
Овощи и фрукты	Картофель и другие овощи, жаренные на неизвестных или насыщенных жирах, картофельные чипсы
Готовые продукты	Сливочное мороженое, пудинги, сметанные и масляные кремы, пирожное, торты, печенье, изготовленное на насыщенных жирах, бисквиты, шоколад, сливочная помадка, конфеты
Орехи	Кокосовые орехи, соленые орехи
Напитки	Шоколадные напитки, кофе со сливками, молочные напитки с содержанием жира
Приправы	Соленые соусы, сметанные соусы, майонез

Продукты, рекомендуемые в умеренном количестве:

Зерновые	Белая мука, белый хлеб, сладкие каши, кексы
Молочные продукты	Полужирное (полуснятое, 1%) молоко, сыры средней жирности (1-2 раза в неделю при диете I типа и 1-2 раза в месяц при диете II типа), кисломолочные продукты со сниженным жиром
Супы	На нежирном мясном бульоне, супы в пакетах
Рыба	Рыба жаренная на ненасыщенных жирах
Моллюски	Мидии, крабы, кальмары, лангусты, омар
Мясо	Постные сорта говядины, баранины (1-2 раза в нед, но не более 150 г при I диете типа и до 90 г при диете II типа), телячья или куриная колбаса без жира
Яйца	Цельное яйцо не более 2 раза в неделю (включая используемые в приготовлении пищи) при диете I типа и полностью исключить яичный желток при диете II типа
Жиры	Масла: подсолнечное, кукурузное, оливковое, рапсовое, мягкие маргарины на основе этих негидрогенизированных масел до 2-2,5 ст.л при диете I типа и до 2-4 ч.л при диете II типа*
Овощи и фрукты	Жаренный или хрустящий картофель, приготовленный на ненасыщенных жирах, фрукты в сиропе
Готовые продукты	Пирожное, бисквиты, приготовленные на ненасыщенных жирах, халва, джем, мармелад, пастила - 1 раз в мес.
Орехи	Арахис, фисташки, фундук
Напитки	Алкоголь, сладкие напитки
Приправы	Низкожирная приправа к салатам, готовый соевый соус

Примечание: * — речь идет о вариантах диеты, рекомендуемой Американской национальной программой по снижению холестерина (NCEP). Подробно об этой диете можно прочитать в пособии Г.Томпсона.

Рекомендуемые продукты:

Зерновые	Хлеб из муки грубого помола, завтрак из зерновых хлопьев, каши, макаронные изделия, рис
Молочные продукты	Снятое (обезжиренное) или 0,5% жирности молоко (до 2-х стаканов в день), сыры с низким (20%) содержанием жира (1 кусочек - 3 г в день), обезжиренный творог, пахта
Супы	Овощные, вегетарианские
Рыба	Все виды рыбы, в том числе жирная рыба, желательно снять кожу: треска, пикша, камбала, сельдь, макрель, сардина, тунец, лосось и т.д. не менее 2-3 раза в неделю
Моллюски	Морской гребешок, устрицы
Мясо	Индейка, курица, телятина, дичь, кролик, молодая баранина без видимого жира и кожи не более 180 г в день при диете I типа и не более 90 г 2 раза в неделю при диете II типа
Яйца	Яичный белок
Овощи и фрукты	Все свежие и мороженые овощи, обязательно бобовые (горох, фасоль, бобы), молодая кукуруза, вареный или печеный картофель, все свежие или сухие фрукты, консервированные фрукты без сахара
Готовые продукты	Щербет, желе, пудинги на основе снятого молока, фруктовый салат, фруктовое мороженое, цукаты
Орехи	Грецкие, миндаль, каштан
Напитки	Чай, черный кофе, вода, безалкогольные напитки без сахара
Приправы	Перец, горчица, специи, уксусный соус

Примечание: рекомендуемые продукты содержат мало холестерина, жиров и много клетчатки, они должны использоваться регулярно; продукты, потребляемые в умеренном количестве, содержат ненасыщенные жиры и небольшое количество насыщенных жиров, их рекомендуется потреблять не чаще 1-2 раза в неделю; нерекомендуемые продукты содержат много холестерина, насыщенных жиров и их следует исключить из пищевого рациона.

Дневное количество потребляемых продуктов, рекомендуемое ЕОА* при липид-снижающей диете сниженной калорийности (в мл или г готового продукта)

Бобовые: 100 мл (100 г, 1/2 чашки) 3-4 раза в неделю (чечевица, горох, бобы, фасоль).

Зерновые: 1 кусок хлеба из муки грубого помола, или 1 чашка (200 мл, 200 г) каши на завтрак, 1/2 чашки (100 г, 100 мл) макаронных изделий, риса, 1 средняя вареная или печеная картофелина.

Рыба, курица, индейка, очень постное мясо: 100 г в день.

Молочные продукты: 1 чашка (200 мл) снятого (обезжиренного) молока или обезжиренных кисломолочных продуктов, 30 г творога или сыра со сниженным количеством жира, 1-2 яйца в неделю.

Жиры: 10 г (2-3 ч л) в день ненасыщенных растительных масел или маргарина.

Свежие фрукты: 4 фрукта среднего размера (яблоко, банан, персик, груша, апельсин), или 8-15 штук фруктов маленького размера (клубника, слива), или 2 стакана (400 мл) фруктового сока.

Овощи: 2 чашки (400 г) нелиственных вареных или свежих овощей, 4 чашки (800 г) свежих зеленых листовых овощей.

Сладкое: 1 ст.л сахара, джема или варенья, 1/2 чашка (100 г) фруктового мороженого.

Алкоголь: менее 30 г чистого спирта (50 мл крепких напитков, или 150 г сухого вина, или 380 г пива).

Примечание: * ЕОА — Европейское общество по изучению атеросклероза.

Общие рекомендации по питанию

- ✓ Включать в рацион разнообразные продукты для обеспечения потребностей организма в энергии, белках, витаминах, минеральных веществах и волокнах (клетчатке), необходимых для сохранения здоровья.
- ✓ Поддерживать нормальную МТ, чтобы уменьшить риск развития повышенного АД, ИБС, МИ, различных видов рака и СД.
- ✓ Отдать предпочтение диете с низким содержанием жира, насыщенного жира и ХС, чтобы снизить риск развития ИБС и различных типов рака. Помните о том, что жир содержит в 2 раза больше калорий, чем равное количество углеводов или белка, а также о том, что диета с низким содержанием жира поможет в сохранении нормального веса.
- ✓ Отдайте предпочтение диете с достаточным количеством овощей, фруктов и зерновых продуктов, которые обеспечат организм необходимыми витаминами, минеральными веществами, волокнами (клетчаткой) и сложными углеводами и помогут уменьшить потребление жира.
- ✓ Используйте сахар только в умеренных количествах. Диета с большим содержанием сахара содержит очень много калорий, мало питательных веществ и может способствовать развитию кариеса.
- ✓ Употреблять соль только в умеренных количествах (до 5 г/сут), чтобы снизить риск повышения АД.
- ✓ Употреблять алкогольные напитки только в умеренных количествах (до 30 г/сут чистого алкоголя). Помните о том, что алкогольные напитки являются дополнительным источником калорий, но не содержат практически никаких питательных веществ.
- ✓ Опробовать новые способы приготовления пищи с низким содержанием насыщенного жира.
- ✓ Сочетать рекомендуемую диету с систематическими физическими тренировками или нагрузками бытового характера.

Рекомендации по физическим нагрузкам для профилактики атеросклеротических заболеваний

Тип нагрузки

динамическая нагрузка — велотренажер, тредмил, дозированная ходьба, плавание, лыжные прогулки.

Интенсивность

аэробная нагрузка — 60% от максимальной ЧСС

Продолжительность и частота

30-40 мин

4-5 раз в неделю

45-60 мин

до 3-х раз в неделю

Приложение 2

Перечень основных многоцентровых исследований по изучению гиполипидемических препаратов с целью профилактики ССЗ и других исследований, цитируемых в Рекомендациях

I. Статины. Первичная профилактика

WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study). Западно-Шотландское исследование было первым исследованием по первичной профилактике ИБС у мужчин среднего возраста с высоким риском коронарного атеросклероза (исходный уровень ХС ЛПНП превышал 5 ммоль/л). Правастатин в дозе 40 мг в день сравнивали с плацебо. Исследование длилось 5 лет и включало в себя 6595 человек. В процессе исследования уровень ХС ЛПНП был снижен на 26%, наряду с этим на 31% снизилась частота смертельных исходов и ИМ, на 37% необходимость в аортокоронарном шунтировании в группе, принимавшей правастатин.

AF/Tex CAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). Исследование по первичной профилактике ИБС, проведенное в США с использованием ловастатина в дозе 20-40 мг. В исследовании приняли участие 6605 человек, в том числе значительную часть участников составили женщины и лица пожилого возраста. В отличие от Западно-Шотландского исследования уровень исходного ХС ЛПНП не был столь высок и составлял 3,8 ммоль/л. Исследование было прервано досрочно в связи со значимым снижением случаев острого ИМ и смерти от ИБС (на 25%) в основной группе по сравнению с плацебо.

II. Статины. Вторичная профилактика

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Скандинавское исследование было первым длительным (5 лет) исследованием статинов, в которое было вовлечено 4444 больных ИБС. Оценивался симвастатин в дозе 20-40 мг в день по влиянию на основные конечные точки (смерть от всех причин, коронарная смерть, несмертельный ИМ). ХС ЛПНП снизился на 36%. В результате смертность от сердечно-сосудистых осложнений уменьшилась на 42%, от всех других причин на 30%. Это исследование во многом развеяло сомнения о необходимости гиполипидемической терапии у больных ИБС с целью профилактики ее осложнений и смертельных исходов.

CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial). В 5 летнем исследовании доказана эффективность правастатина в дозе 40 мг предупреждать возникновение новых осложнений ИБС у 4159 больных, страдавших ИБС и имевших сравнительно невысокий исходный уровень ХС ЛПНП (3,6 ммоль/л). Снижение ХС ЛПНП в процессе исследования составило 28%. Исследование стимулировало изучение плеiotропных свойств статинов.

LIPID (Long — term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial). Это одно из крупных исследований, проведенных в Австралии, в которое были вовлечены почти 18 тысяч мужчин и женщин с ИБС или ИМ в анамнезе. Исследование длилось более 6 лет. Больные получали правастатин в дозе 40 мг/день. ХС ЛПНП в основной группе уменьшился на 25%. Частота смертельных исходов от ИБС снизилась на 24% по сравнению с группой плацебо.

HPS (Heart Protection Study). Кембриджское исследование симвастатина и витаминов-антиоксидантов у 20536 больных ИБС или высоким риском ее развития. Самое крупное исследование последнего времени, показавшее, что применение симвастатина в дозе 40 мг снижает частоту всех проявлений ИБС на 24% вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП, возраста, пола, наличия или отсутствия АГ, СД. Одновременно уменьшилось число МИ и вмешательств с целью реваскуляризации на коронарных артериях. Смертность от всех других причин снизилась на 13%. В тоже время витамины-антиоксиданты (Е, С, бета-каротин) не оказывали никакого влияния на развитие новых эпизодов ССЗ и показатели смертности от них.

III. Фибраты

HHS (Helsinki Heart Study). Финское исследование статинов, одно из наиболее ранних, современных исследований по первичной профилактике ИБС с применением гемфиброзила в дозе 1,2 грамма в день. В исследование, которое длилось 5 лет, были включены свыше 4 тысяч мужчин среднего возраста (40-55 лет). В результате авторы наблюдали снижение числа случаев несмертельного и смертельного ИМ на 34%. Особо хо-

рошие результаты наблюдались в группах больных со IIb и IV фенотипами ГЛП. Однако отсутствие статистически достоверной разницы между сравниваемыми группами по общей смертности давало повод для критической оценки широкого применения гиполипидемической терапии.

VaHIT (Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial). Первое исследование, в котором было показано значение повышения ХС ЛПВП в предупреждении коронарных осложнений при назначении гемфиброзила. Смертельные случаи, связанные с ИБС, снижались на 22%, от других причин — на 11%.

DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study). Исследование, в котором оценивалась терапия фенофибратом (Липантил) на состояние коронарных артерий у больных СД 2 типа. В исследование были включены 418 мужчин и женщин. Длительность исследования составила 5 лет. Состояние коронарного русла оценивалось по данным селективной количественной коронарной ангиографии. По окончании исследования также были оценены результаты по конечным точкам (внезапная смерть, ИМ, МИ, необходимость хирургического вмешательства или баллонной ангиопластики). В результате было показано, что лечение фенофибратом замедляло прогрессирование коронарного атеросклероза и вело к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 23% в группе больных СД 2 типа.

IV. Никотиновая кислота

CDP (Coronary Drug Project). Одно из ранних сравнительных исследований нескольких гиполипидемических средств, в том числе клофибрата и никотиновой кислоты, с целью изучить их влияние на отдаленные результаты липид-снижающей терапии. Никотиновая кислота оказалась единственным препаратом, который в отдаленном периоде, 9 лет спустя, по окончании исследования, снижал смертность не только от ССЗ, но и от всех других причин.

V. Другие исследования

CDP — Coronary Drug Project.

ERA — The Estrogen Replacement and Atherosclerosis.

Framingham-Study.

GISSI-Prevenzione — Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell' infarto miocardico Prevenzione.

GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

HERS — Heart and estrogen/progestin Replacement Study.

MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention Trial.

NHS — Nurses' Health Study.

PROSPER — Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease.

SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

SCS — Seven-Countries Study.

Приложение 3



Рис. 3 Ксантелазмы век у больного с гиперхолестеринемией.



Рис. 4 Туберозные ксантомы кистей при семейной гиперхолестеринемии.



Рис. 5 Эруптивно-туберозные ксантомы локтевого сустава при семейной гиперхолестеринемии.



Рис. 6 Изолированные кожные ксантомы коленного сустава у больного с семейной гиперхолестеринемией.



Рис. 7 Туберозные ксантомы ахилловых сухожилий у больной с семейной гиперхолестеринемией.



Рис. 8 Окрашивание ладонного рисунка и eruptивный ксантоматоз у больной с III типом гиперлипидемии.



Рис. 9 Эруптивные ксантомы ног у больного III типом гиперлипидемии.

Список экспертов, принявших участие в составлении документа Российских рекомендаций "Диагностика и лечение нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза"

1. Председатель комитета экспертов Кухарчук В.В — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН заместитель директора РК НПК МЗ РФ, руководитель отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РК НПК МЗ РФ. Москва.
2. Аронов Д.М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики ССЗ в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Москва.
3. Бубнова М.Г. — д.м.н., ведущий научный сотрудник ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Москва.
4. Волкова Э.Г. — д.м.н., профессор, проректор по науке УГМАДО. Челябинск.
5. Грацианский Н.А. — д.м.н., профессор, руководитель Центра атеросклероза НИИ физико-химической медицины. Москва.
6. Довгалецкий П.Я. — д.м.н., профессор. Директор Саратовского НИИ кардиологии МЗ РФ. Саратов.
7. Кательницкая Л.И. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 4 ФПК и ППС РостГМУ, вице-президент ВНОК, председатель РРНОК. Ростов-на-Дону.
8. Климов А.Н. — д.м.н., академик РАМН, ИЭМ им. И.П.Павлова. Санкт-Петербург.
9. Липовецкий Б.М. — д.м.н., профессор. Санкт-Петербург.
10. Лякишев А.А. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза РК НПК МЗ РФ. Москва.
11. Небиеридзе Д.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологии обмена веществ ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Москва.
12. Никитин Ю.П. — д.м.н., академик РАМН. НИИ терапии. Новосибирск.
13. Ольбинская Л.И. — д.м.н., академик РАМН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ММА им. И.М.Сеченова. Москва.
14. Перова Н.В. — д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующая лабораторией дислипотеидемий в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Москва.
15. Покровский С.Н. — к.м.н., руководитель группы аффинных сорбентов для медицины НИИ ЭК РК НПК МЗ РФ. Москва.
16. Соколов Е.И. — д.м.н., академик РАМН, заведующий кафедрой МГМСУ. Москва.
17. Сусеков А.В. — к.м.н., старший научный сотрудник РК НПК МЗ РФ. Москва
18. Сыркин А.Л. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ММА им. И.М.Сеченова МЗ РФ. Москва.
19. Титов В.Н. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией биохимии РК НПК МЗ РФ. Москва.
20. Шалаев С.В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ТНИИК. Тюмень.
21. Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Москва.

Для заметок