

Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Центр сердца Корпоративный фонд “University Medical Center”



М.С. Бекбосынова, Т.В. Иванова-Разумова, С.А. Андосова,
Г.Ш. Мырзахметова, А.С. Қали, А.Т. Зейнолдина, Г.Д. Даниярова

Атерогенные нарушения липидного обмена (дислипидемии)

Монография



Москва 2025

УДК 616
ББК 53/57
Б 42

Рецензенты: Беркинбаев Салим Фахатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова;

Арипов Марат Асанович – д.м.н., ассоциированный профессор, Директор Клинико-академического департамента интервенционной кардиологии, Центр сердца Корпоративный фонд “University medical center”.

Бекбосынова, Махаббат Сансызбаевна
Иванова-Разумова, Татьяна Владимировна
Андосова, Салтанат Абдижаналовна
Мырзахметова, Гульжан Шалатаевна
Кали, Акнур Сейтханкызы
Зейнолдина, Аяжан Талгатовна
Даниярова, Гульнур Данияркызы

Б 42 Атерогенные нарушения липидного обмена (дислипидемии). Монография – М.: Мир науки, 2025. – Сетевое издание. Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/30MNNPM25.pdf> – Загл. с экрана.

ISBN 978-5-907891-73-9

DOI: 10.15862/30MNNPM25

Монография содержит имеющиеся современные методы профилактики, диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена, также представлен основанный на фактических данных подход к ведению пациентов с дислипидемией с целью повышения качества медицинской помощи и соответствия интересам пациентов. Пользователи: кардиологи (взрослые), в том числе интервенционные, кардиохирурги, врачи общей практики, терапевты, эндокринологи, неврологи, нейрохирурги, ангиохирурги, нефрологи.

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» МЗ РК (заключение научно-медицинской экспертизы № 357 от «03» марта 2023 г.).

Данная монография разработана в рамках научного проекта “Разработка новых методов скрининга, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза для предотвращения ранней смертности пациентов с атеросклерозом (BR21881970)”.

Development of new screening methods, to prevent early mortality and treatment of cardiovascular-diseases of atherosclerotic genesis in patients with atherosclerosis (BR21881970).

ISBN 978-5-907891-73-9

© Коллектив авторов

© ООО Издательство «Мир науки», 2025

Сведения об авторах

Бекбосынова М.С. – доктор медицинских наук, главный внештатный кардиолог МЗ РК, Заместитель Председателя Правления КФ «University Medical Center»

Иванова-Разумова Т.В. – кандидат медицинских наук, главный внештатный детский кардиолог МЗ РК, Директор КАД педиатрии КФ «University Medical Center»

Андосова С.А. – врач-кардиолог высшей категории, заведующая отделением кардиологии №1 КФ «University Medical Center»

Мырзахметова Г.Ш. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии №2 КФ «University Medical Center»

Қали А.С. – магистр общественного здравоохранения, врач-кардиолог КФ «University Medical Center»

Зейнолдина А.Т. – главный менеджер отдела организационно-методических работ Центр Сердца КФ «University Medical Center»

Даниярова Г.Д. – ученый секретарь департамента Науки КФ «University Medical Center»

Оглавление

Сведения об авторах	3
Перечень сокращений, условных обозначений, символов	5
Введение	6
1. Определение и классификация	7
2. Этиология и патогенез атеросклероза.....	8
3. Диагностика.....	17
3.1. Жалобы.....	17
3.2. Физикальное обследование	19
3.3. Лабораторные исследования	20
3.4. Инструментальные исследования.....	24
3.5. Генетическая диагностика.....	26
4. Дифференциальная диагностика	27
4.1. Вторичные дислипидемии.....	27
4.2. Сахарный диабет 2 типа	30
4.3. Гипотиреоз	31
4.4. Анаболические стероиды	32
4.5. Алиментарная дислипидемия	32
4.6. Этанол и нарушения липидного метаболизма.....	32
4.7. Курение	33
4.8. ХБП.....	33
4.9. Первичный билиарный холангит.....	33
5. Лечение дислипидемий	35
5.1. Общие принципы профилактики и алгоритм терапии дислипидемий	35
5.2. Немедикаментозное лечение.....	37
5.3. Медикаментозное лечение	39
5.3.1. Общие принципы медикаментозной терапии дислипидемий.....	39
5.3.2. Лекарственная липидснижающая терапия	42
5.3.3. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	43
5.3.4. Селективные ингибиторы абсорбции холестерина - эзетимиб	47
5.3.5. Ингибиторы PCSK9.....	49
Фармакокинетические свойства инклизирана	52
Заключение	56
Список использованных источников	57
Приложение	65

Перечень сокращений, условных обозначений, символов

АБ	Атеросклеротические бляшки
АГ	Артериальная гипертензия
АпоА	Аполипопротеин А
АпоВ	Аполипопротеин В
АССЗ	Атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы
ВОП	Врач общей практики
ГМК	Гладко-мышечные клетки
ДЛП	Дислипидемия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	Интерлейкин 1
ИМТ	Индекс массы тела
КИ	Коронарный кальций
КТ	Компьютерная томография
ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
НАЖБП	Неалкогольная жировая болезнь печени
оХС	Общий холестерин
СД	Сахарный диабет
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	Триглицериды
ФНО-α	фактор некроза, опухолей-α
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХС-ЛНП	Холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ	Электрокардиограмма
LAM	Молекула адгезии лейкоцитов
[NO]	Оксид азота

Введение

Цель: Методические рекомендации (по атеросклерозу и нарушениям липидного обмена 2024 г.) предназначены для предоставления клиницистам, ориентированных на пациента, рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению пациентов с нарушениями липидного обмена и атеросклероза.

Методы: С 2022 г. по настоящее время в КФ «University Medical Center» (UMC) проводится большая работа по атеросклерозу, диагностике и лечению, ведется всесторонний поиск литературы, включающий исследования, обзоры, данные руководства Европейского общества атеросклероза (EAS), Европейского общества кардиологов (ESC), Сети липидных клиник (LCN) и другие данные.

Актуальность: Атеросклеротические ССЗ затрагивают более 135 миллионов человек во всем мире. В группе риска находятся более 2 млрд человек. Являются причиной более 85% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Количество смертей по причине АССЗ составляет 31% (17,9 млн) от всех смертей в мире [1]. 45 % (3,9 млн) всех смертей в Европе [2]. 23 % (0,65 млн) всех смертей в США [3]. АССЗ также являются ведущей причиной внезапной смерти (6,2 миллионов внезапных смертей во всем мире среди людей в возрасте 30–70 лет) [4].

Пользователи: кардиологи (взрослые), в том числе интервенционные, кардиохирурги, врачи общей практики, терапевты, эндокринологи, неврологи, нейрохирурги, ангиохирурги, нефрологи.

1. Определение и классификация

Дислипидемии – состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами.

Атерогенные дислипидемии (далее ДЛП) – структурные и/или количественные изменения липидов плазмы, приводящие к раннему (мужчины <55 лет, женщин <65 лет) развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза [5,6].

Первичные дислипидемии – ДЛП генетической природы, развивающиеся в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене, проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным моногенным ДЛП [7].

Вторичные дислипидемии – ДЛП, обусловленные факторами образа жизни и приобретенными состояниями, в том числе фоновыми заболеваниями и применяемыми лекарственными препаратами [8].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственное аутосомнодоминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующих рецептор липопротеидов низкой плотности (LDLR), аполипопротеин В-100 (АРОВ) и профермент пропротеин-конвертазу субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9), сопровождающееся стойким повышением уровня общего холестерина (оХС) липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и ранним развитием атеросклероза. Заболевание проявляется в виде двух форм: менее тяжелой гетерозиготной и более тяжелой гомозиготной [7].

2. Этиология и патогенез атеросклероза

Термин «атеросклероз» (от греч. *athere* – каша, *sclerosis* – уплотнение) был предложен в 1904 г. патологоанатомом Феликсом Маршаном, который выделил это заболевание в качестве самостоятельной нозологической единицы из собирательного понятия «артериосклероз», объединявшего практически все виды изменений структуры сосудистой стенки (медиокальциноз, гиалиноз, атеросклероз и др.) [9, 10, 11, 12].

Атеросклероз – это хронический воспалительный процесс, протекающий с участием липидов, процессов тромбообразования, элементов сосудистой стенки и клеток иммунной системы. Этот процесс может поддерживаться в тлеющем состоянии на протяжении почти всей жизни, перемежаясь острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями [13, 14, 15, 16].

На сегодняшний день известно более двух десятков гипотез и теорий, объясняющих патогенез атеросклероза, но главными в настоящее время являются две из них: эндотелиальная (в основе – повреждение клеток сосудистого эндотелия) и инфильтрационно-комбинационная (в основе – инфильтрация сосудистой стенки липидами) [9, 104]. Форму и содержание прогрессирующих повреждений при атеросклерозе демонстрируют результаты 3 фундаментальных биологических процессов: 1) накопление макрофагов, Т-лимфоцитов и гладко-мышечных клеток (ГМК) в интиме; 2) формирование накопленными ГМК большого количества матрицы соединительной ткани, включающей коллаген, эластин и протеогликаны; 3) накопление липидов, преимущественно в форме свободного холестерина (холестерола) и его эфиров как в клетках, так и в окружающей соединительной ткани [11, 15, 166 104].

Большой интерес вызывает, так называемая мутагенная моноклональная теория, выдвинутая Е.Р. Benditt и J.M. Benditt (1976) [17]. Ученые исходили из того, что ГМК фиброзных бляшек всегда гомозиготны и гомогенны по своему составу и, очевидно, происходят из одного клона клеток. Согласно аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза, предложенной А.Н. Климовым и соавт. (1987) запуск атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [18, 19, 20].

В патофизиологии атеросклероза решающую роль играет субклиническое хроническое воспаление. Согласно ей, фундаментальная роль воспаления в развитии атеросклероза может привести к новым терапевтическим подходам, избирательно воздействующим на воспалительный процесс, медленно «тлеющий» атероме [21, 104]. Мишенью воспаления обычно служат так называемые уязвимые атеросклеротические бляшки (АБ) со значительным липидным ядром, обилием макрофагов и тонкой фиброзной крышкой [22, 23, 24, 25, 26, 27]. Воспаление является филогенетически старейшим типом защитной реакции организма на различные повреждения и внедрение чужеродных агентов [9, 12, 104]. Гипотезу о том, что в основе возникновения и прогрессирования атеросклероза может лежать воспалительный процесс, никак нельзя назвать новой. Такое предположение R. Virchow выдвинул еще в 1856г. [28]. R. Ross и соавт. подчеркивают значительное сходство воспаления и атеросклероза. [29] Воспаление играет главную роль на всех стадиях атеросклероза [30]. Процесс атерогенеза имеет сходство с обычным воспалением. Оба процесса состоят из одних и тех же функциональных реакций, где главным действующим компонентом являются клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные, ГМК, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты. Признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе выявляются на начальных стадиях развития патологии артерий, а

также в фазу дестабилизации и повреждения АБ. В большей степени изучена роль воспаления в процессе дестабилизации АБ и доказано, что липиды не причастны к механизму разрушения АБ [30].

Атеросклероз начинается с жировой полосы (липидные пятна), которая представляет собой скопление нагруженных липидами пенистых клеток в интимном слое артерии [31]. Липидные пятна представляют собой небольших размеров (до 1,0-1,5 мм) участки на поверхности аорты и крупных артерий, которые имеют желтоватый цвет. Липидные пятна состоят, главным образом, из пенистых клеток, содержащих большое количество липидов и Т-лимфоцитов. В меньшем количестве в них присутствуют также макрофаги и гладкомышечные клетки. Со временем липидные пятна увеличиваются в размерах, сливаются друг с другом и образуют так называемые жировые полосы, слегка возвышающиеся над поверхностью эндотелия. Они также состоят из макрофагов, лимфоцитов, гладкомышечных и пенистых клеток, содержащих липиды [32, 33]. Задержка липидов является первым шагом в патогенезе атеросклероза, за которым следует хроническое воспаление в чувствительных участках стенок крупных артерий, приводящее к жировым прожилкам, которые затем прогрессируют в фиброзные образования [34, 35]. Причинами первоначального повреждения эндотелия могут служить несколько факторов: механическое воздействие на эндотелий турбулентного потока крови, особенно в местах разветвления артерий; артериальная гипертензия, увеличивающая напряжение сдвига; увеличение в крови атерогенных фракций липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеина (а), особенно их модифицированных форм, образующихся в результате перекисного окисления липидов или их гликозилирования (при сахарном диабете) и обладающие выраженным цитотоксическим действием; повышение активности симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, сопровождающееся цитотоксическим действием катехоламинов и ангиотензина II на сосудистый эндотелий; повышение в крови содержания гомоцистеина, например, при дефиците витамина B6, B12 и фолиевой кислоты; вирусная и хламидийная инфекция, сопровождающаяся развитием хронического воспаления в стенке артерии. В результате повреждения эндотелия формируется эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением продукции вазодилатирующих факторов (простациклин, окись азота и др.) и увеличением образования вазоконстрикторных веществ (эндотелинов, АП, тромбосана A2 и др.), еще больше повреждающих эндотелий и повышающих его проницаемость. Модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеин (а) и некоторые клеточные элементы крови (моноциты, лимфоциты) проникают в интиму артерий и подвергаются окислению или гликозилированию (модификации), что способствует еще большему повреждению эндотелия и облегчает миграцию из кровотока в интиму артерий этих клеточных элементов [36].

Атеросклероз – это непрерывное прогрессирующее развитие. Жировые полосы развиваются в возрасте 11-12 лет, а фиброзные бляшки – в возрасте 15-

30 лет [35]. Жировые прожилки эволюционируют в атеросклеротические бляшки, которые состоят из трех компонентов: воспалительных клеток, гладкомышечных клеток, волокнистого компонента соединительной ткани и жирового компонента липидов [29]. Эндотелиальная травма играет подстрекательскую роль. Турбулентный кровоток приводит к дисфункции эндотелия, он подавляет выработку NO, мощного сосудорасширяющего средства и стимулирует выработку молекул адгезии, которые привлекают воспалительные клетки. Этому шагу способствуют и другие факторы риска. В результате моноциты и Т-клетки

связываются с эндотелиальными клетками и мигрируют в субэндотелиальное пространство. Липиды в крови, ЛПНП и ЛПОНП связываются с эндотелиальными клетками и окисляются в субэндотелиальном пространстве. Моноциты в субэндотелиальном пространстве поглощают окисленные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Это первая стадия, то есть жирная (жировая) полоса. Макрофаги также вырабатывают провоспалительные цитокины, которые рекрутируют ГМК. Происходит репликация гладкомышечных клеток и увеличение плотности внеклеточного матрикса. Конечным результатом поражения является субэндотелиальная фиброзная бляшка состоящая из липидного ядра, окруженного гладкомышечными клетками и соединительнотканными волокнами [37, 38].

Артериальная стенка представляет собой динамичную регулирующуюся систему. Однако повреждающие факторы могут нарушить нормальный гомеостаз и обеспечить начало атеросклероза. Клетки сосудистого эндотелия и гладких мышц активно реагируют на такие медиаторы воспаления, как интерлейкин 1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α). Эти медиаторы могут также активировать клетки сосудистой оболочки, которые начинают продуцировать ИЛ-1 и ФНО- α , такой факт не укладывается в рамки прежнего представления о том, что только клетки иммунной системы способны синтезировать эти цитокины. На основании данных о том, что иммунные клетки не являются единственным источником медиаторов воспаления, стали проводить дальнейшие исследования роли «активированных» эндотелиальных и гладкомышечных клеток в патогенезе атеросклероза. В результате проведения таких фундаментальных исследований было идентифицировано несколько ключевых компонентов, участвующих в процессе атеросклеротического воспаления. Эти компоненты включают: нарушения функций эндотелия; накопление липидов в интиме; мобилизацию лейкоцитов и гладкомышечных клеток на сосудистой стенке; образование пенистых клеток и формирование отложений внеклеточного матрикса. Клетки на местах атеросклеротических повреждений постоянно и неупорядоченно взаимодействуют друг с другом на конкурентной основе, что через десятки лет приводит к разрастанию соединительной ткани, что приводит к образованию фиброзных бляшек, в центре которых формируется так называемое липидное ядро. Одновременно происходит васкуляризация очага атеросклеротического поражения. Вновь образующиеся сосуды отличаются повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам сосудистой стенки. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканый каркас атеросклеротической бляшки, который отделяет липидное ядро от просвета сосуда («покрышка»). Формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и нарушающая кровоток в нем [39].

В норме стенка артерий мышечного типа состоит из трех слоев интимы (она ближе всего к просвету сосуда), меди (среднего слоя) и наружной адвентиции (экстерна) (Рисунок 1).

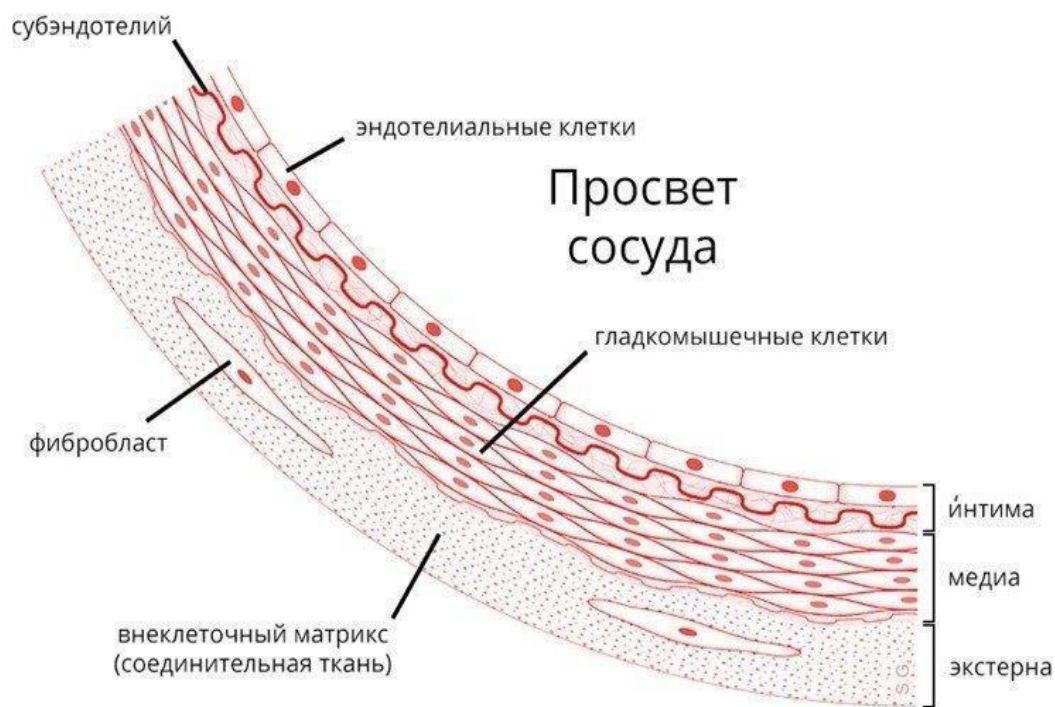


Рисунок 1 – Структура стенки артерий мышечного типа [107]

Интима представлена одним слоем эндотелиальных клеток, которые играют роль метаболически активного барьера между циркулирующей кровью и стенкой сосуда. Медиа представляет собой самый толстый слой здоровой артерии. Этот средний слой отделен от интимы и адвентиции внутренней и наружной эластическими мембранами, состоящими из эластина. Медиа состоит из гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса и способствует выполнению сосудами своих сократительных и эластических функций. Благодаря наличию эластического компонента, что более характерно для крупных сосудов (например, для аорты и ее ветвей), медиа в систолу растягивается под действием высокого давления создаваемого сердцем, а затем в диастолу сокращается, проталкивая кровь вперед. Мышечный компонент более характерен для малых артерий, например артериол, он способствует сокращению или релаксации стенок сосуда, изменяя их сопротивление и тем самым внутрисосудистый кровоток. Адвентиция содержит нервы, а также лимфатические и кровеносные сосуды (*vasa vasorum*), которые питают клетки артериальной стенки. Здоровая артериальная стенка выполняет функции, далеко выходящие за рамки простого транспорта крови. В ней постоянно происходят процессы обмена между клеточными компонентами, в основном между клетками эндотелия, гладких мышц и окружающим их внеклеточным матриксом. В здоровой артерии эндотелий выполняет структурные, метаболические и сигнальные функции, направленные на поддержание гомеостаза сосудистой стенки. Плотнo примыкающие друг к другу клетки эндотелия образуют барьер, удерживающий циркулирующую кровь внутри просвета сосуда и ограничивающий выход крупных молекул из кровотока в субэндотелиальное пространство. При прохождении крови по сосудам она контактирует с молекулами, обладающими противосвертывающими свойствами, которые продуцируются клетками эндотелия. Некоторые из этих молекул остаются на поверхности эндотелия (например, гепарансульфат, тромбомодулин и активаторы плазминогена), в то время как другие поступают в кровоток (например, простациклин и окись азота [NO]). Хотя в

нормальных условиях обычно преобладают антикоагулянтные свойства, в условиях стресса эндотелий также может продуцировать протромботические факторы. Клетки эндотелия способны секретировать вещества, модулирующие сокращение гладких мышечных клеток подлежащего медиального слоя. К их числу относятся агенты, вызывающие расширение (например, NO, простаглицлин) и спазм сосудов (например, эндотелин). Они меняют сопротивление сосудистой стенки и тем самым величину кровотока. В здоровой артерии преобладание сосудорасширяющих агентов приводит к эффекту релаксации гладких мышц. Некоторые из вышеупомянутых агентов, продуцируемых эндотелием, также функционируют в сосудистой стенке, ингибируя поступление гладкомышечных клеток в интиму. Тем самым обеспечивается их сохранение в медиальном слое характерное для нормально функционирующей сосудистой стенки. Клетки эндотелия играют важную роль в регуляции иммунного ответа. В отсутствие патогенных стимуляторов в здоровой артерии они противостоят адгезии лейкоцитов и поэтому проявляют противовоспалительные свойства. Однако в ответ на локальное повреждение или инфекцию эндотелиальные клетки посткапиллярных венул секретируют цитокины — агенты, направляющие белые кровяные клетки на поверхность эндотелия. При подобной стимуляции эндотелиальные клетки способны продуцировать на поверхности адгезивные молекулы, которые фиксируют моноклеарные клетки на эндотелии и обеспечивают их миграцию к месту повреждения. Таким образом, эндотелий здоровых сосудов обеспечивает существование внутренней защитной поверхности, обладающей антикоагулирующими и противовоспалительными свойствами, а также способной гомеостатически регулировать их расширение. Клетки гладких мышц артериальной стенки обладают сократительной способностью и проявляют синтетическую активность. Различные вазоактивные вещества модулируют функцию сокращения, вызывая сужение или расширение сосудов. К числу таких агонистов относятся соединения, циркулирующие в крови (например, ангиотензин II), высвобождающиеся из нервных окончаний (например, ацетилхолин), а также другие, образующиеся в слоях эндотелия расположенных ниже (например, эндотелин, NO). В норме клетки эндотелия и гладких мышц поддерживают целостность и эластичность артериальной стенки, ограничивая ее инфильтрацию клетками иммунной системы. При активации этих клеток в ходе воспалительного процесса их нормальные функции нарушаются, что благоприятствует развитию проатерогенных механизмов и атеросклеротических бляшек [25, 27]. Здоровые клетки гладких мышц способны синтезировать коллаген, эластин и протеогликаны, формирующие внеклеточный сосудистый матрикс они также образуют вазоактивные соединения и медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО-α, которые обеспечивают пролиферацию лейкоцитов и индуцируют экспрессию молекул их адгезии (LAM) на клетках эндотелия. Эти синтетические функции интенсифицируются в местах образования атерогенных бляшек и могут являться патогенетическими факторами.

В здоровой артерии фибриллярный коллаген, протеогликаны и эластин составляют большую часть внеклеточного матрикса медуллярного слоя. Интерстициальные коллагеновые фибриллы, состоящие из скрученных спирализованных белковых молекул, обладают большой механической прочностью, в то время как молекулы эластина обеспечивают эластичность артериальной стенки. Оба этих компонента поддерживают структурную целостность стенок, несмотря на высокое давление крови внутри сосуда. Артериальная стенка представляет собой динамичную регулируемую систему. Однако повреждающие факторы могут нарушить нормальный гомеостаз и обеспечить начало атеросклероза. Например, клетки сосудистого эндотелия и гладких мышц активно реагируют на такие медиаторы воспаления, как ИЛ-1 и

ФНО-α. Эти медиаторы могут также активировать клетки сосудистой оболочки, которые начинают продуцировать ИЛ-1 и ФНО-α. На основании данных о том, что иммунные клетки не являются единственным источником медиаторов воспаления, стали проводить дальнейшие исследования роли «активированных» эндотелиальных и гладкомышечных клеток в патогенезе атеросклероза. В результате проведения таких фундаментальных исследований было идентифицировано несколько ключевых компонентов, участвующих в процессе атеросклеротического воспаления. Эти компоненты включают: нарушения функций эндотелия; накопление липидов в интиме; мобилизацию лейкоцитов и гладкомышечных клеток на сосудистой стенке; образование пенистых клеток и формирование отложений внеклеточного матрикса. Клетки на местах атеросклеротических повреждений постоянно и неупорядоченно взаимодействуют друг с другом на конкурентной основе, что через десятки лет приводит к образованию фиброзных бляшек, формирующих один из нескольких возможных профилей. Накопление липопротеидных частиц в интиме. Жировые полосы превращаются в фибролипидные образования [29, 38]. На более поздних стадиях происходит кальцификация и фиброз продолжается. Иногда процесс сопровождается гибелью клеток гладких мышц (в том числе и по механизму апоптоза). В результате образуются фиброзные капсулы, содержащие относительно мало клеток и окружающие богатое липидами ядро, содержащее погибающие или уже нежизнеспособные клетки. Жировые полосы возникают в результате нарушения функций эндотелия, поступления липопротеинов и их модификаций, мобилизации лейкоцитов и формирования пенистых клеток (Рисунок 2).

«Пенистые клетки» проникают в субэндотелий и образуются жировые полосы в стенке кровеносных сосудов.

При увеличении «пенистых клеток» происходит повреждение эндотелия сосудов.

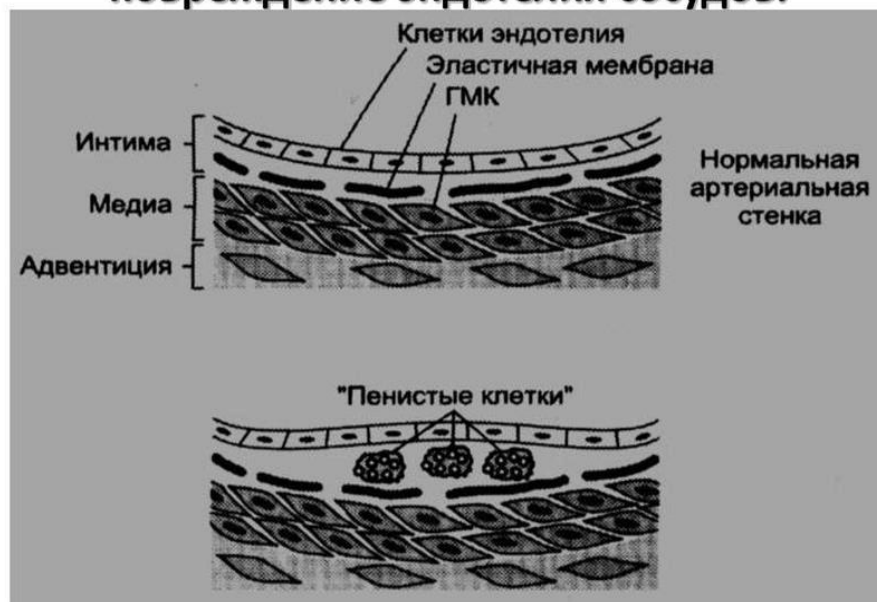


Рисунок 2 –Образование пенистых клеток [105]

При развитии атеросклеротической бляшки клетки гладких мышц мигрируют в интиму, где они делятся и образуют внеклеточный матрикс. Липидное ядро окружается фиброзной

оболочкой. Гемодинамический стресс и деградация внеклеточного матрикса увеличивают чувствительность фиброзной оболочки к разрывам, вызывающим тромбообразование [35, 37]. Хотя первичные процессы, приводящие к образованию жировых полосок неизвестны, эксперименты, проведенные на животных, позволяют предполагать, что при стрессорных воздействиях происходят ранние нарушения функций эндотелия. При этом в слои, расположенные за интимой, поступают модифицированные липиды. Они являются медиаторами воспаления и обеспечивают мобилизацию лейкоцитов и образование пенистых клеток, что является характерной патогенетической особенностью жировых полосок. Повреждение эндотелия артериальной стенки является ранним патогенетическим событием атеросклероза. Такое повреждение может развиваться, как ранее говорилось, в результате воздействия различных факторов, включая физические нагрузки и химические агенты. Предрасположенность некоторых участков артерий (например, бифуркаций) к развитию атеросклеротических бляшек подтверждает роль гидродинамической нагрузки в развитии заболевания. На прямых участках артерий силы ламинарного кровотока способствуют выработке в клетках эндотелия молекул NO, которая действует как эндогенный сосудорасширяющий агент, ингибитор агрегации тромбоцитов, а также проявляет противовоспалительный эффект. Более того, ламинарный поток не только активизирует, но и способствует экспрессии антиокислительного фермента супероксиддисмутазы, который защищает от активных радикалов кислорода, возникающих при действии химических агентов или в условиях ишемии. Турбулентный кровоток характерен для тех участков артерий, в которых нарушены эти локальные антисклеротические функции. Поэтому артерии, имеющие немного ответвлений (например, внутренняя грудная артерия), относительно устойчивы к атеросклерозу, а сосуды с большим количеством бифуркаций (например, общая сонная и левая коронарная артерии) представляют собой обычные места отложения атеросклеротических бляшек. При стрессах физической и химической природы происходят изменения здорового эндотелия, в результате чего в слои, расположенные за интимой, начинается поступление липидов, и развивается воспалительный процесс, сопровождающийся высвобождением цитокинов. Присутствие цитокинов и липидов благоприятствует мобилизации лейкоцитов и их проникновению в субинтиму. Там они участвуют в образовании пенистых клеток – основного компонента воспалительного процесса [38, 40, 41]. Когда под воздействием агентов физической и химической природы в клетках эндотелия нарушаются нормальные процессы гомеостаза, они переходят в активированное состояние, что проявляется в: 1) нарушении барьерной функции слоя эндотелия; 2) высвобождении цитокинов, являющихся медиаторами воспаления; 3) увеличении продуцирования адгезивных молекул на поверхности клеток, которые играют роль фактора мобилизации лейкоцитов; 4) нарушении образования вазоактивных агентов (например, простациклина и NO) и 5) нарушении антикоагулирующих свойств крови. Эти неблагоприятные проявления расстройства функций эндотелия являются основой для развития атеросклероза (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Атеросклеротические изменения в артерии [106]

Активированный эндотелий уже не является эффективным барьером на пути поступления липопротеинов крови в артериальную стенку. Повышение проницаемости эндотелиального слоя дает возможность ЛПНП поступать в интиму. Попав в интиму, ЛПНП накапливаются в субэндотелиальном пространстве, связываясь с компонентами внеклеточного матрикса, которые называются протеогликанами. Такое «удержание» ЛПНП увеличивает время их пребывания в сосудистой стенке, где они претерпевают химические модификации, играющие критическую роль в процессе формирования атеросклеротических повреждений. Повышенное артериальное давление служит основным фактором риска развития атеросклероза и способствует удержанию липопротеинов в интиме за счет усиления продуцирования в клетках гладких мышц протеогликанов, связывающих ЛПНП. Прогрессирование атероматозного процесса приводит к формированию «осложненной» атеросклеротической бляшки. Эта стадия атероматоза характеризуется значительным увеличением липидного ядра (до 30% и более от общего объема бляшки), возникновением кровоизлияний в бляшку, истончением ее фиброзной капсулы и разрушением покрывки с образованием трещин, разрывов и атероматозных язв. Выпадающий при этом в просвет сосудов детрит может стать источником эмболии, а сама атероматозная язва служить основой для образования тромбов. Завершающей стадией атеросклероза является атерокальциноз, отложение солей кальция в атероматозных массы, межклеточное вещество и фиброзную ткань. Главным следствием формирования «осложненной» атеросклеротической бляшки является образование пристеночного тромба, который внезапно и резко ограничивает кровоток в артерии (Рисунок 4). В большинстве случаев именно в этот период возникают клинические проявления обострения заболевания, соответствующие локализации атеросклеротической бляшки (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.п.) [42].



Рисунок 4 – Схема атерогенной дислипидемии

3. Диагностика

Пациенты с дислипидемией обращаются на прием к врачам различных специальностей. В зависимости от превалирующих жалоб точкой первого контакта могут стать терапевт, ВОП, кардиолог, кардиохирург, невролог, нейрохирург, сосудистый хирург, эндокринолог, нефролог. Клинические проявления обусловлены прогрессированием атеросклеротического процесса на фоне дислипидемии. В частности, основным проявлением атеросклеротического поражения коронарных артерий является ишемическая болезнь сердца (ИБС), проявляющаяся симптомокомплексом стенокардии, развитием инфаркта миокарда, с дальнейшим исходом в хроническую сердечную недостаточность. Атеросклероз магистральных сосудов головного мозга приведет к развитию атеросклеротической энцефалопатии, нарушений мозгового кровообращения (инсульт). Поражение сосудов нижних конечностей сопровождается развитием перемежающейся хромоты.

При обращении пациента с признаками дислипидемии, характерными жалобами дальнейший план обследования будет содержать стандартные части в виде сбора анамнеза, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Алгоритм диагностики дислипидемии и атеросклеротических заболеваний представлен в приложении 1. Особенности и диагностическая ценности методов исследования отражены ниже.

3.1. Жалобы

Многие пациенты с повышенным уровнем липидов сыворотки крови могут не иметь никаких жалоб [43]. У пациентов с первичными (генетическим детерминированными) и вторичными ДЛП и хроническим атеросклеротическим поражением сосудов жалобы зависят от локализации атеросклеротического процесса: коронарные артерии, артерии головного мозга, артерии нижних конечностей, висцеральные ветви брюшной аорты, брахицефальные сосуды и прочее [43]:

Поражение коронарного русла:

- боли в левой половине грудной клетки;
- боли в за грудиной области при физической нагрузке или в покое;
- неритмичное, резко учащенное сердцебиение или ощущение «замирания», «перебоев в работе сердца»);
- одышка;
- отеки нижних конечностей [44].

При поражении сосудов цереброваскулярного бассейна:

- головная боль;
- субъективное чувство головокружения;
- снижение памяти;
- нарушение концентрации внимания;
- снижение работоспособности;
- появление «шума в ушах», «шума в голове» [44].

Развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей:

- приводит к перемежающейся хромоте;
- появлению интенсивных болей в нижних конечностях в покое, больше в ночное время, в горизонтальном положении пациента (интенсивность болевого синдрома может снижаться после перехода пациента в положение сидя/стоя) [44].

У *пациентов со вторичными ДЛП* жалобы дополнительно обусловлены основным заболеванием (хронической болезнью почек, холестазом, сахарным диабетом, гипотиреозом) [45,46];

У пациентов с *семейной гомозиготной ДЛП* возможны мигрирующие артралгии, со спонтанной ремиссией через 3-12 дней [47];

В случае ДЛП 1 и 4 типа по Фредриксену-Ли часто возникают приступы хронического панкреатита.

При наличии указанных жалоб согласно алгоритму необходимо провести качественный сбор анамнеза с целью верификации факторов риска, наличия уже имеющихся атеросклеротических заболеваний, а также выявление/исключение вторичных причин нарушений липидного профиля.

Сбор анамнеза необходимо осуществлять в трех основных блоках:

Анамнез пациента

- наличие у пациента установленного диагноза – ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), атеросклероза периферических артерий, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), метаболического синдрома, ожирения, хронической болезни почек (ХБП);
- ранний дебют сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (мужчины <55, женщины <60 лет) без факторов риска (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХБП и пр.);
- наличие хронического заболевания печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), калькулезный холецистит, холестаз любого другого генеза);
- наличие патологии щитовидной железы (клиника гипотиреоза и предшествующей терапии гормонами щитовидной железы, радиотерапии, струмэктомии);
- менопаузы и заместительной гормонотерапии [48,49,50].

Семейный анамнез:

- ранний дебют ССЗ у родственников пациента 1-ой линии родства;
- инструментальные данные доклинического поражения сосудов (атеросклеротической бляшки, кальциевого индекса, нагрузочных тестов с выявлением ИБС) у родственников 1-ой линии родства (родители, родные братья и сестры, дети);
- документированное повышение оХС или ХС-ЛНП у родственников 1-ой линии родства предполагает первичный (семейный) характер ДЛП [48,49,50].

Выявление факторов риска:

- Курение;
- Малоподвижный образ жизни;
- эпизоды повышения артериального давления (диагноз АГ не установлен).

3.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование пациента с дислипидемиями должно включать следующие компоненты [51,52].

- 1) Антропометрия (рост, вес, ИМТ);
- 2) осмотр кожных покровов при естественном освещении, с целью выявления:
 - желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек;
 - липидной дуги роговицы – имеет диагностическое значение для дислипидемий только у лиц старше 40-45 лет;
 - определения наличия ксантом.

Ксантомы – это образования на коже, чаще всего желтого, оранжевого или розоватого цвета, мягкой «восковидной» консистенции, представляющее собой скопление «пенистых» клеток, нагруженных липидами. По мере течения процесса «пенистые» клетки будут замещаться фиброзной тканью. Наиболее частая локализация ксантом – область сухожилий, суставов, ягодиц, бедер.

Виды ксантом:

- плоские ксантомы - (xanthoma planes), желтовато-оранжевые плоские или слегка выпуклые полосы и пятна в складках ладони и пальцев, чаще встречаются у пациентов пожилого возраста. Характерный признак гиперлипопротемии III типа (повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов);
- сухожильные ксантомы (xanthoma tendinea) – плотные узелки желтоватого цвета, образующиеся в области ахилловых сухожилий, разгибательных сухожилий пальцев рук и ног;
- туберозные ксантомы – безболезненные плотные узелковые образования размером от 1,5 до 3,5 см, красно-желтого цвета, иногда с синюшным оттенком. Располагаются преимущественно в областях, испытывающих давление – разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов, в области ягодиц. Образования симметричные, иногда сливаются в один мультилобулярный узел. Такой тип ксантом характерен для пациентов с семейной гиперхолестеринемией;
- эруптивные ксантомы - xanthoma papulosum multiplex, множественные узелковые ксантомы мелкие просовидные высыпания (1-5 мм) желтого цвета или с желтым центром, иногда с розовато-синюшным венчиком у основания. Локализации различная, рассеяны по всей поверхности тела, но чаще на разгибательных поверхностях конечностей, в области суставов, спины, ягодиц. Характерный признак для гипертриглицеридемии.

Ксантелазмы – рассматривается как один из подтипов плоских ксантом, самый частый тип по встречаемости. Представляет собой плоские образования, желтого цвета, располагающиеся в области верхних и нижних век, поражение носит симметричный характер. Величина их колеблется от нескольких миллиметров до 3-5 см и более.

3) Измерение артериального давления по стандартной методике с целью выявления артериальной гипертензии (критерии диагностики согласно международным рекомендациям); Определение лодыжечно-плечевого индекса (*по показаниям*); Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) представляет собой показатель, отражающий состояние кровотока в нижних конечностях. Индекс рассчитывается путем определения отношения систолического артериального давления на ногах (немного выше голеностопного сустава) к уровню давления на руках (в области плеча). Математическое соотношение этих двух значений и есть ЛПИ.

$$\text{ЛПИ} = \text{АД нижних конечностей} / \text{АД верхних конечностей} \quad (1)$$

- Для здорового человека оптимальным считается ЛПИ в диапазоне от 0,9 до 1,2.
- ЛПИ ниже 0,9 свидетельствует о заболеваниях сосудов нижних конечностей, чаще всего обусловленных атеросклерозом.
- В случае, если значения превышают 1,3, то это говорит о жесткости (ригидности) сосудов, чаще всего отмечается у пациентов с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью.

4) Пальпация пульса на периферических артериях нижних и верхних конечностей – при развитии атеросклеротического поражения определяется асимметрия пульса с его ослаблением на пораженной артерии;

5) Аускультация брахицефальных сосудов с целью исключения их поражения – при развитии атеросклеротического поражения с формированием бляшек и стенозированием просвета выслушивается грубый систолический шум в области бифуркации.

6) Пальпация брюшной полости для возможного выявления гепатоспленомегалии, локальной болезненности характерной для хронического рецидивирующего панкреатита при ДЛП I типа.

3.3. Лабораторные исследования

Ключевым аспектом в диагностике дислипидемий является определение показателей липидного спектра, каждый из которых имеет свое диагностическое и прогностическое значение. Нормативные значения параметров липидного спектра представлены в Таблице 1 [43, 53, 54-59].

Таблица 1 - Нормативные значения показателей липидного спектра

Показатель	Диагностическое значение	
	Мужчины ммоль/л, мг/дл	Женщины Ммоль/л, мг/дл
• Общий холестерин (оХС)		
▪ Нормальный уровень	< 5,2 ммоль/л ≤ 200 мг/дл	< 5,2 ммоль/л ≤ 200 мг/дл
▪ Высокий нормальный (пограничный)	5.17 - 6.18 ммоль/л 200 to 239 мг/дл	5.17 - 6.18 ммоль/л 200 to 239 мг/дл
▪ Высокий уровень	240 мг/дл 6.21 ммоль/л	240 мг/дл 6.21 ммоль/л
▪ Холестерол - липопротеины низкой плотности (ХС- ЛНП)	<3,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Триглицериды (ТГ)	<2,0 ммоль/л	<2,0 ммоль/л
▪ Холестерол - липопротеины высокой плотности (ХС- ЛВП)	>1,0 ммоль/л	>1,0 ммоль/л
Аполипопротеин В (АпоВ)	66 – 133 мг/дл	60 – 117 мг/дл
▪ Аполипопротеин А (АпоА)	110-180 мг/дл	110 – 205 мг/дл
▪ Липопротеин (а) (Лп(а))	≤ 50 мг/дл	≤ 50 мг/дл

Общий холестерин (ОХ) – у человека представлен в виде 3-х основных классов липопротеидов: высокой, низкой и очень низкой плотности. Меньшее количество холестерина содержится в липопротеидах промежуточной плотности и в липопротеиде (а) (Лп (а)). Ранее значение общего холестерина было включено в стратификацию риска по SCORE.

ОХ-ЛПНП – доказана прямая причинная взаимосвязь между уровнем липопротеидов низкой плотности и риском развития атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы (АССЗ) (2). Так же в результате большого количества клинических исследований доказано, что снижение уровня ЛПНП приводит к пропорциональному снижению риска АССЗ. Снижение уровня ЛПНП до <1.4 ммоль/л, (55 мг/дл) сопряжено со значительным уменьшением риска неблагоприятных событий [43]. Уровень ЛПНП может быть измерен напрямую при помощи энзимной техники либо методом центрифугирования, но для повседневной клинической практики достаточно определить его количество расчетным путем по формуле Фридвальда (1972 года)

[47] представленной в (2.1) и (2.2)

- для расчета в ммоль/л:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{оХС} - \text{ХС ЛПВ} - (\text{ТГ}/2,2) \quad (2.1)$$

- для расчета в мг/дл:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{оХС} - \text{ХС ЛПВ} - (\text{ТГ}/5) \quad (2.2)$$

В основе формулы Фридвальда лежат два допущения:

- Где большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП;
- Где массовое отношение ТГ/ХС в ЛОНП равно 5:1.

Данная формула наиболее точна при концентрации ТГ < 2,82 ммоль/л; ее не рекомендуется использовать при ТГ > 4,52 ммоль/л, или при концентрации ХС-ЛНП < 1,81 ммоль/л [47,49]. В таких случаях необходимо использовать непосредственное лабораторное определение концентрации ХС-ЛНПН.

ОХ не-ЛПВП (холестерин не липопротеидов высокой плотности)

В последнее время в литературе в большей степени, чем ЛПНП, в качестве детерминанты риска АССЗ используется такой показатель, как холестерин не липопротеидов высокой плотности, объединяющий в себе все атерогенные (содержащие апо-В) липопротеины. Это же показатель был включен в стратификацию риска по SCORE2 и SCORE2-OP вместо ХС-ЛНП [60, 45]. Формула расчета представлена в (3).

$$\text{ХС не-ЛВП} = \text{Общий холестерин} - \text{ХС-ЛВП} \quad (3)$$

ОХ-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности находится в обратной взаимосвязи с уровнем сердечно-сосудистого риска [46]. При этом отсутствуют доказательства, полученные в результате рандомизированных исследований, того, что терапевтическое повышение уровня ЛПВП способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [48,61].

Аполипопротеин А (АпоА) - белок плазмы крови, который входит в состав липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и способствует удалению холестерина из стенок сосудов. Апо-А активирует биохимические процессы, "загружающие" холестерол из тканей в ЛПВП. Он имеет две формы: аполипопротеин А1, преобладающий в организме, и аполипопротеин А2, которого примерно в три раза меньше, чем первого. Для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего используют определение именно первой формы аполипопротеина А, снижение концентрации которого свидетельствует о повышении вероятности атеросклеротических изменений.

Аполипопротеин В (АпоВ) – уровень Апо-В ≥ 130 мг/дл ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным клинических исследований уровень Апо-В более точно отражает количество атерогенных липопротеидов, а также более точно коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых событий.

Липопротеид (а) – частица липопротеидов низкой плотности в которой часть молекулы Апо-А ковалентно связана с компонентом Апо-В. Диаметр Лп (а) ≤ 70 нм, что позволяет ей свободно проникать через эндотелиальный барьер и соответственно увеличивать риск развития АССЗ. Про-атерогенный эффект Лп (а) связан также с его про-коагулянтным эффектом, который в свою очередь обусловлен структурным сходством между Лп (а) и плазминогеном. Более высокий уровень Лп (а) ассоциируется с более высоким риском развития атеросклеротических заболеваний ССС. Уровень Лп (а) на 90% обусловлен генетическими факторами. У пациентов с экстремально высокими значениями Лп (а) >180 mg/dL (>430 nmol/L) риск развития АЗСС и неблагоприятных событий идентичен таковому у

пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [62,44]. Согласно ряду исследований, проведенных преимущественно в Европейских странах, оптимальным в отношении риска развития ССС заболеваний является уровень Лп (а) < 50 мг/дл. В последнее время появляется все больше данных, в том числе и из других континентов, что оптимальный уровень Лп (а) у представителей различных этнических групп может значительно варьировать и быть значительно ниже указанных значений.

Триглицериды (ТГ) – богатые триглицеридами липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) содержат в себе практически все циркулирующие триглицериды сыворотки. Таким образом концентрация триглицеридов в плазме отражает концентрацию циркулирующих Апо-В содержащих, богатых триглицеридами липопротеидов. В ранних исследованиях указывалось на взаимосвязь между уровнем ТГ и риском развития АЗСС, однако в дальнейшем было показано, что этот эффект в большей степени обусловлен общей концентрацией циркулирующих Апо-В частиц, чем уровнем непосредственно триглицеридов [50].

Европейское общество атеросклероза совместно с Европейским обществом кардиологов выпустило рекомендации по проведению анализа липидного профиля. Рекомендации представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Рекомендации по исследованию липидного профиля с целью оценки сердечно-сосудистого риска

Вид исследования	Класс	уровень
Общий холестерин используется для оценки общего сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE	I	C
ОХ-ЛПВП – рекомендован для дальнейшей детализированной оценки риска сердечно-сосудистых событий с использованием онлайн шкалы SCORE	I	C
ОХ-ЛПНП – рекомендован в качестве первичного метода исследования липидного профиля с целью скрининга, диагностики и определения тактики ведения дислипидемии	I	C
ТГ рекомендован как часть рутинной оценки липидного профиля	I	C
ОХ не-ЛПВП рекомендован для оценки риска ССЗ, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ЛПНП	I	C
Аполипопротеин В (АпоВ) рекомендуется для оценки риска развития атеросклеротических заболеваний ССС, особенно у пациентов с высоким уровнем триглицеридов, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом или при очень низких значениях ЛПНП, а также в качестве первичного метода исследования липидного профиля с целью скрининга, диагностики и определения тактики ведения дислипидемий. У указанных категорий пациентов более предпочтителен, чем ОХ не-ЛПВП.	I	C
Липопротеид (а) должен быть определен хотя бы однократно у каждого взрослого с целью идентификации пациентов с очень высоким уровнем Лп (а) ≥ 180 мг/дл (430 ммоль/л), у которых риск развития АЗСС сопоставим с таковым у пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии.	II a	C

Липопротеид (а) должен быть определен у определенной когорты пациентов с семейной историей преждевременного развития ССС, и для реклассификации пограничных по группам риска пациентов.	II а	С
---	------	---

3.4. Инструментальные исследования

- 1) **Ультразвуковая доплерография сонных артерий (брахиоцефальных артерий).** Атеросклеротическая бляшка определяется при наличии фокального утолщения сосудистой стенки на 50% превышающее толщину стенки данного сосуда, либо при наличии участка утолщения с пролабированием комплекса интима-медиа в просвет сосуда $\geq 1,5$ см [63]. Нормативные показатели диаметров артерий представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Нормальные показатели диаметра брахиоцефальных артерий

общая сонная	от 4,2 до 6,9 мм
наружная сонная	от 3,0 до 6,0 мм
внутренняя сонная	3,0 до 6,3 мм
позвоночные	от 3 до 4 мм

Еще одним важным параметром является измерение скорости кровотока. Систолическая скорость (в период напряжения) в общей сонной артерии составляет 50-104 см/сек в норме. Диастолическая скорость кровотока в норме (в период расслабления) – равняется 9-36 см/сек.

Обновленные критерии диагностики атеросклеротического поражения (стеноза) сонных артерий, опубликованные Обществом Радиологов и Специалистов по ультразвуковой диагностике в 2023 году представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Критерии диагностики стеноза брахиоцефальных артерий NASCET

Степень сужения просвета %	Визуальные изменения	ПСС см/сек.	КДС см/сек	ПСС ВСА/ПСС ОСА
норма	Отсутствует утолщение интимы и бляшки	<125	<40	<2.0
<50%	Визуализируется утолщение интимы / бляшки	<125	<40	<2.0
50-69%	Утолщение интимы/ бляшки	125-230	40-100	2.0-4.0
≥ 70	Выраженное утолщение интимы/бляшки	>230	≥ 100	$\geq 4,0$
$\geq 70 - 79\%$		>270	>140	$\geq 4,0$
80-99			>140	

- 2) **Эхокардиография при атеросклерозе** не носит патогномоничного диагностического характера. Учитывая вовлечение в атеросклеротический процесс коронарных артерий и аортального клапана, данный метод используется для оценки степени поражения

миокарда, стенозирования клапана, степени вовлечения стенки аорты. При проведении ЭХОКГ у пациентов с атеросклерозом необходимо оценивать следующие параметры

1) Оценка поражения аорты:

- 1 степень - отсутствие бляшек;
- 2 степень - маленькие бляшки с утолщением эндотелиального слоя;
- 3 степень - бляшки размером до 4-х мм;

2) оценка состояния аортального клапана:

- площадь аортального клапана;
- определение эффективной площади раскрытия аортального клапана;

3) оценка сократительной способности миокарда, выявление зон гипокинеза:

- определение сократительной способности миокарда по Симпсону;
- выявление участков гипокинеза по сегментам;
- оценка сократительной способности миокарда при помощи методики strain rate;

- 3) **Электрокардиограмма (ЭКГ)** – не имеет специфического диагностического значения у пациентов с атеросклерозом. В случае вовлечения в процесс коронарных артерий и развития выраженного стеноза, на ЭКГ будут выявляться признаки ишемии миокарда. У пациентов с перенесенным коронарным событием (ИМ) на ЭКГ будут определяться соответствующие изменения в бассейне пораженной артерии.
- 4) **КТ по Agatston** для определения кальциевого индекса (КИ) с целью скрининга атеросклероза коронарных артерий. Метод позволяет обеспечить дополнительную стратификацию риска и реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого. Оценка коронарного кальция представлена в Таблице 5 [64].

Таблица 5 - Количественная оценка индекса коронарного кальция (КИ)

Индекс КИ	Изменения коронарных артерий	Риск
0	Нет признаков поражения	Низкий
1-10	Минимальная кальцификация	Умеренный
11-100	Незначительная кальцификация . Обычно имеются АСБ с сужением просвета сосуда до 50%	Высокий
101-400	Умеренная кальцификация. Обычно имеются 2-4 АСБ с сужением просвета сосуда более 50%	Высокий или очень высокий
> 400	Выраженная кальцификация	Очень высокий

Ограничения метода: Определение кальциевого индекса коронарных артерий не дает полного представления о распространенности атеросклеротического процесса и степени стеноза коронарных артерий. У пациентов средней возрастной группы, имеющих мягкие

некальцифицированные бляшки, значения кальциевого индекса может быть очень низким, либо близким к 0.

В случае высокого или очень высокого риска поражения коронарных артерий по данным КТ с определением коронарного кальция в качестве следующего диагностического шага пациентам показано проведение нагрузочных тестов, и в зависимости от результатов планирование *коронароангиографии*.

3.5. Генетическая диагностика

При наличии у пациента так называемых «красных флагов», свидетельствующих о большой вероятности генетически обусловленной дислипидемии для определения дальнейшей тактики ведения, прогноза течения заболевания, планирования оптимальной медикаментозной терапии и дальнейшего динамического наблюдения, необходимо проведение генетической диагностики. «Красные флаги»: наличие ксантом, ксантелазм в очень раннем возрасте, раннее возникновение у пациента сердечно-сосудистых событий. В таблице 5 представлены гены, вызывающие определенные типы наследственных дислипидемий [60, 62]. Генетическое исследование на данный момент не является рутинным, но все более активно применяется в клинической практике (Таблица 6).

Таблица 6 - Генетические дислипидемии, панель генов

Нарушение	Распространенность	Ген
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия	1/ 200 – 250	LDLR APO B PCSK9
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия	1/ 160 000 – 320 000	LDLR APO B PCSK9
Семейная комбинированная гиперлипидемия	1/ 100-200	USF1
Семейная дисбеталипопротеинемия	1/ 5000	APO E
Семейный хиломикрон синдром	2/ 1 000 000	LPL APO C2, ApoAV, GPIIIBP1, LMF1
Болезнь Танжера	1/1 000 000	ABCA 1
Семейная лецитинхолестерон ацилтрансфераза	1/ 1 000 000	LCAT

4. Дифференциальная диагностика

4.1. Вторичные дислипидемии

Вторичные дислипидемии (ДЛП) возникают на фоне метаболических изменений при целом ряде заболеваний внутренних органов и эндокринной патологии, а также при приеме различных лекарственных препаратов, при диетических погрешностях и вредных привычках. Вторичная ДЛП при отсутствии адекватного лечения, в конечном итоге, ведет к ускоренному развитию и прогрессированию атеросклероза.

В таблице представлены основные причины и группы лекарственных препаратов, приводящих к развитию вторичных дислипидемий (Таблица 7, 8, 9, 10).

Таблица 7 - Возможные изменения уровня липопротеинов, наблюдаемые при вторичных причинах дислипидемии

Расстройство	Нарушение липопротеинов			
	↑ Уровень ЛПНП	↓ Уровень ХС ЛПВП	↑ Триглицериды	↑ Липопротеин (а)
Акромегалия	✓	✓	✓	✓
Избыток алкоголя	–	↑	✓	–
Нервная анорексия	✓	–	–	–
Холестаз	✓	–	–	–
Хроническое заболевание почек	–	–	✓	✓
Синдром Кушинга	✓	✓	✓	–
Гипертиреоз	↓	✓	✓	–
Гипотиреоз	✓	↑	✓	✓
Менопауза	✓	✓	–	✓
Нефротический синдром	✓	–	✓	✓
Ожирение	✓	✓	✓	–
Синдром поликистозных яичников	✓	✓	✓	–
Сахарный диабет 1 и 2 типа	✓	✓	✓	–

Таблица 8 - Дифференциальная диагностика вторичных дислипидемий

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Дислипидемия, ассоциированная с			
Истинный гипотиреоз	oXC ↑	ТТГ, Т4 св. УЗИ щитовидной железы	Нормальный уровень гормонов щитовидной железы, Отсутствие структурных изменений.
Нефротический синдром	oXC ↑, TG ↑	ОАМ, биохимия крови (мочевина, креатинин), СКФ, определение белка в моче. УЗИ почек.	Нормальные показатели функции почек, отсутствие структурных изменений.
Хроническая болезнь почек	TG ↑	ОАМ, биохимия крови (мочевина, креатинин), СКФ, определение белка в моче. УЗИ ОБП и почек.	Нормальные показатели функции почек, отсутствие структурных изменений.
Синдром Кушинга	oXC ↑, TG ↑	Ритм секреции кортизола, уровень кортизола, уровень АКТГ. УЗИ надпочечников.	Нормальные параметры кортизола, АКТГ. Отсутствие структурных изменений надпочечников.
Первичный билиарный холангит; Обструктивная желтуха	oXC ↑	Биохимия крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, билирубин прямой) УЗИ органов брюшной полости.	Нормальные показатели функции печени, отсутствие структурных изменений.
Сахарный диабет	TG ↑, ХС-ЛПВП ↓	Глюкоза крови, гликированный гемоглобин, уровень инсулина, тест толерантности к глюкозе.	Нормальные показатели указанных параметров.
Ожирение	oXC ↑, TG ↑, ХС-ЛПНП ↑, ХС-ЛПВП ↓	ИМТ ≥ 30	ИМТ ≤ 30

Продолжение Таблица 8

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Дислипидемия, ассоциированная с			
Лекарственная терапия	Изменение показателей липидного спектра зависит от препарата	Сбор лекарственного анамнеза	Отсутствие в анамнезе указаний на прием препаратов, вызывающих изменения липидного спектра.
Употребление алкоголя	ТГ ↑	Глюкоза крови, УЗИ печени. Биохимия крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, билирубин прямой)	Отсутствие гипертонической болезни и/или печеночной недостаточности
Менопауза	↑ ХС-ЛПНП ↓ ХС- ЛПВП ↑ Липопротеин (а)	Определение эстрогена, ФСГ, ЛГ Сбор гинекологического анамнеза	Нормальные показатели указанных параметров
Синдром поликистозных яичников	↑ ХС-ЛПНП ↓ ХС -ЛПВП ↑ Триглицериды	Определение общей и свободной фракций тестостерона. ФСГ, ЛГ, АМГ. УЗИ ОМТ Сбор гинекологического анамнеза	Нормальные показатели указанных параметров

Таблица 9 - Дифференциальная диагностика вторичной дислипидемии ассоциированной с лекарственной терапией

Лекарственные препараты	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Атипичные нейролептики Кортикостероиды Циклоспорин	↑ Уровни холестерина и триглицеридов	Сбор лекарственного анамнеза	Отсутствие в анамнезе указаний на прием препаратов, вызывающих изменения липидного спектра.

Продолжение Таблица 9

Лекарственные препараты	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Бета-блокаторы ВИЧ / антиретровирусные препараты Эстрогены Ретиноиды	↑ Уровни триглицеридов		
Анаболический стероид	↓ Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)		

Таблица 10 - Вторичные причины дислипидемии у детей и подростков помимо основных

Липодистрофия
Идиопатическая гиперкальциемия
Болезни накопления гликогена
Болезнь накопления цистина
Обструктивное заболевание печени, такое как билиарная атрезия билиарный цирроз; внутрипеченочный холестаз
Системная красная волчанка
Ювенильная болезнь Тея-Сакса
Болезнь Нимана-Пика
Синдром Вернера
Синдром Клайнфельтера

4.2. Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет занимает особое место среди причин вторичных дислипидемий, поскольку при этом имеет место атерогенная комбинация высокого уровня ТГ, высокого уровня мелких плотных ЛПНП и низкого уровня ЛПВП (диабетическая дислипидемия, гипертриглицеридемия, гипер Апо В). На фоне инсулинорезистентности нарушается

транспорт липидов и характерно повышенное поступление в кровь свободных жирных кислот из жировой ткани. Развивается гипертриглицеридемия, усиливается образование ЛПОНП.

Повышенная секреция в кровоток ЛПОНП при подавленном липолизе приводит к порочному кругу дальнейшего прогрессирования гипертриглицеридемии. Сочетание атерогенных факторов может быть связано с ожирением и/или плохим контролем диабета; в этих случаях повышенное содержание свободных жирных кислот (СЖК) в крови увеличивает печеночную продукцию ЛПОНП. Богатые ТГ ЛПОНП передают ТГ и холестерин ЛПНП и ЛПВП, способствуя образованию обогащенных ТГ мелких плотных ЛПНП и клиренсу обогащенных ТГ ЛПВП. На фоне хронической гипергликемии усиливаются процессы перекисного окисления липидов, которые неконтролируемо захватываются макрофагами сосудистой стенки путем «скевенджер-захвата». Ускоряется образование пенистых клеток, которые формируют крупное ядро атеросклеротической бляшки. Для больных сахарным диабетом характерна безболевого ишемия миокарда и многососудистое поражение коронарных артерий.

4.3. Гипотиреоз

Практически у всех лиц с гипотиреозом диагностируются те или иные нарушения жирового обмена. Около 95% всех пациентов с гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию. При гипотиреозе она является следствием повышения реабсорбции холестерина в кишечнике и снижения липогенной активности печени, а также связана с замедлением катаболизма ЛПНП и повышением их содержания в крови. Триглицеридемия встречается при манифестном гипотиреозе примерно в 5% случаев, однако сочетание гиперхолестеринемии и триглицеридемии наблюдается в 40—70% случаев.

Недостаток гормонов щитовидной железы приводит к следующим изменениям метаболизма липидов:

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

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

Тиреоидные гормоны необходимы для связывания ЛПНП с их рецепторами. При гипотиреозе наблюдается снижение плотности рецепторов к ЛПНП на фибробластах, в печени и других тканях [65, 66]. При гипотиреозе ХС, основным переносчиком которого являются ЛПНП, накапливается в крови, так как тканевые рецепторы не в состоянии взаимодействовать с ЛПНП так же быстро, как и в норме. При восстановлении эутиреоидного состояния

отмечается обратное развитие данного феномена. Помимо ХС ЛПНП, при манифестном гипотиреозе повышаются уровни ЛПНП и аполипопротеина А (апоА) (уточнить).

Уровень ЛП высокой плотности (ЛПВП), обладающих антиатерогенными свойствами, при гипотиреозе снижается. Тем не менее некоторые исследователи при манифестном гипотиреозе отмечают парадоксальное повышение концентрации ХС ЛПВП. Это может быть объяснено несколькими причинами. Активность ЛПЛ жировой ткани при гипотиреозе снижена, как и адренергическая регуляция липолиза в адипоцитах человека [67]. Это приводит к тому, что ЛПВП, на которые непосредственно действует ЛПЛ, могут накапливаться в крови. Снижение клиренса ЛПВП, вероятно, возникающее за счет снижения активности печеночной триглицеридлипазы также объясняет повышенный уровень ЛПВП в крови. Восстановление эутиреоидного состояния ликвидирует оба этих нарушения [65].

4.4. Анаболические стероиды

Согласно имеющейся статистике, около 90% спортсменов, занимавшихся силовыми видами спорта, периодически принимали анаболические стероиды. Стероиды способствуют увеличению скорости синтеза белка в печени, но при этом одновременно ускоряется и синтез эндогенного холестерина. Как правило, для увеличения мышечной массы рекомендуется усиленное питание. Может повыситься поступление экзогенного холестерина. Всё это способствует гиперхолестеринемии. На фоне приема анаболических стероидов в печени значительно увеличивается скорость синтеза гликогена, повышается действие, оказываемое на организм инсулином. Инсулин выступает как фактор роста и способствует появлению и увеличению в размерах атеросклеротических бляшек.

4.5. Алиментарная дислипидемия

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

4.6. Этанол и нарушения липидного метаболизма

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

жирных кислот. Одновременно снижается продукция ЛВП и обратный транспорт холестерина. Всё это способствует развитию комбинированной дислипидемии.

4.7. Курение

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

4.8. ХБП

Хроническая болезнь почек (ХБП) — доказанный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, сопровождающийся рядом метаболических нарушений, в том числе нарушением липидного обмена. Дислипидемия развивается на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) и усугубляется по мере прогрессирования нефропатии. Одним из частых проявлений нарушений липидного обмена при ХБП является повышение уровня триглицеридов (ТГ). Гипертриглицеридемия сопряжена с ростом концентрации и снижением клиренса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аккумуляцией липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). При ХБП снижается также клиренс хиломикрон (ХМ) с накоплением их ремнант. Значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) обычно в пределах нормы и очень редко повышаются в стадию терминальной хронической почечной недостаточности (ТПН). Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), как правило, снижен. Таким образом утрачиваются их антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные функции. Основные компоненты ЛВП — аполипопротеины апоА-I и апоА-II, обеспечивающие функциональность, замещаются острофазовыми белками, а ЛВП лишаются своего кардиопротективного потенциала и приобретают провоспалительный и проатерогенный фенотип. Вышеописанные липидные сдвиги отмечаются почти у всех больных с умеренным и выраженным нарушением функции почек (даже при нормальном уровне в плазме общего ХС и ТГ).

4.9. Первичный билиарный холангит

Ранее известный как первичный билиарный цирроз, является редким аутоиммунным заболеванием печени, которым страдают в основном женщины. Развивающееся нарушение процессов желчевыделения и энтерогепатической циркуляции желчных кислот у пациентов с первичным билиарным холангитом уже на ранних стадиях заболевания приводит к недостаточному поступлению их в кишечник и попаданию желчных кислот в общий кровоток. Недостаточное поступление желчных кислот в двенадцатиперстную кишку способствует развитию мальабсорбции, энергетической недостаточности питания, потере веса, медленно прогрессирующему похудению. Патологические механизмы развития потери веса и медленно прогрессирующего похудения связаны с ухудшением процессов эмульгирования жиров и уменьшением всасывания гидролизированных продуктов — жирных кислот и моноглицеридов, стеатореей у пациентов с первичным билиарным холангитом, а также с

дисбиозом кишечной микрофлоры. Уже на ранних стадиях заболевания это приводит к ускоренному β -окислению жирных кислот, которое направлено на компенсацию развивающейся энергетической недостаточности питания. Попадание желчных кислот в общий кровоток при первичном билиарном холангите сопровождается дислипидемией. Механизм гиперлипидемии у пациентов с первичным билиарным холангитом отличается от такового при других состояниях, поскольку наряду с увеличением общего холестерина, отмечается повышение уровня липопротеинов высокой плотности и появление необычного липопротеина X (Lp-X). Появление последнего, скорее всего является защитной реакцией организма, направленной на инактивацию детергентного действия желчных кислот на мембранные структуры форменных элементов крови и эндотелиоцитов сосудов. Именно желчные кислоты, а не содержание общего холестерина, коррелирует с уровнем липопротеина X и определяет его образование. Сопутствующая гиперхолестеролемия у пациентов с первичным билиарным холангитом также направлена на нейтрализацию детергентного действия желчных кислот, попавших в общий кровоток и, скорее всего, является компенсаторной реакцией организма. «Аномальная» гиперхолестеролемия при первичном билиарном холангите может служить модельной системой для поиска и разработки новых способов лечения дислипидемий, так как протекает без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий.

5. Лечение дислипидемий

5.1. Общие принципы профилактики и алгоритм терапии дислипидемий

Цели и объем мероприятий для предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза и ДЛП представлены в приложении №6. Одним из первых шагов в определении тактики ведения пациентов с дислипидемиями является определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Степень сердечно-сосудистого риска будет определять в дальнейшем тактику ведения и объем диагностических и лечебных мероприятий.

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2021 г. [68] оценка риска ССЗ или скрининг может проводиться в связи с выявлением заболевания (оportunистический метод) либо систематически [69, 70]. Свою экономическую эффективность в разных странах в той или иной степени показали обе модели. В РК на данный момент исследование липидного спектра включено в программу общего национального скрининга у пациентов старше 40 лет, но к сожалению только в виде определения уровня общего холестерина.

Главными управляемыми факторами риска развития ССЗ являются уровень общего холестерина, артериальное давление, курение, сахарный диабет. К неуправляемым факторами риска относятся пол и возраст.

Возраст является одним из определяющих факторов риска. В частности, мужчины до 40 лет и женщины до 50 лет практически всегда находятся в группе низкого риска 10-летнего развития ССЗ и неблагоприятных событий. При этом мужчины старше 65 лет и женщины старше 75 лет априори находятся в группе высокого риска.

У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГХС, с ХС ЛНП <4,9 ммоль/л рекомендуется проведение скрининга для оценки общего риска с использованием шкалы SCORE2 [Mortensen] (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Одним из обязательных компонентов ведения пациентов с дислипидемиями является стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation - Оценка Системного Коронарного Риска) и SCORE2 – OP. Шкалы стратификации представлены в приложении 2. В качестве основных детерминант риска в шкалы включены - пол, возраст, уровень ХС - не ЛПВП.

Алгоритм (шкала) SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation - Оценка Системного Коронарного Риска) оценивает индивидуальный 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с факторами риска, которые не лечились или были стабильными в течение нескольких лет [71].

Алгоритм SCORE2-OP оценивает 5-летние и 10-летние фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте

>70 лет (рисунок 1) [71].

SCORE2 и SCORE2-OP откалиброваны по четырем группам стран (низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний), которые сгруппированы на основе национальных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний,

опубликованных ВОЗ. Казахстан относится к группе стран с высоким сердечно-сосудистым риском, следовательно должен применять соответствующие стране алгоритмы SCORE2 и SCORE2-OP [71].

Согласно последним рекомендациям Европейского Общества

Атеросклероза в качестве детерминанты риска в SCORE2 и SCORE2-OP вместо ХС-ЛНП применяется холестерин не - липопротеидов высокой плотности (ХС- не-ЛВП), который в отличие от ХС-ЛНП, охватывает все атерогенные (содержащие апо-В) липопротеины.

Формула расчета ХС-неЛВП (3) была представлена в разделе 3.

Алгоритм использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP.

- 1) выбрать квадрат в зависимости от возраста, пола и наличия или отсутствия курения;
- 2) в выбранном квадрате необходимо отыскать ячейку, которая по уровня ХС-не-ЛПВП, а также систолического АД наиболее соответствует данным пациента;
- 3) определить расчетный риск согласно указанной ячейке;
- 4) на основании проведенной стратификации выделяют 4 группы пациентов:
 - низкий риск – расчетный риск развития фатальных ССС в течение 10 лет $\leq 1\%$;
 - умеренный - $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$;
 - высокий риск - $\geq 5\%$ и $\leq 10\%$;
 - очень высокий риск - $\geq 10\%$.

Использование шкалы SCORE2 и SCORE2-OP для оценки сердечно-сосудистого риска не рекомендовано пациентам при наличии подтвержденных заболеваний сердечно-сосудистой системы, почечного поражения, сахарного диабета. Также шкала не считается валидной при наличии какого-либо очень выраженного фактора риска, например тяжелая, резистентная артериальная гипертензия. Пациенты с семейными формами гиперхолестеринемии также не подлежат оценке. Указанные категории пациентов должны быть автоматически отнесены в группы высокого и очень высокого риска. Для оптимального управления факторами риска и заболеваемостью ССЗ в категории высокого риска согласно последним рекомендациям ЕОА выделяется группа экстремально высокого риска. Определение «экстремально высокого риска» включает пациентов с 2 серьезными событиями АССЗ (недавний острый коронарный синдром в течение последних 12 месяцев, ИМ, инсульт или клиническое заболевание периферических артерий в анамнезе) или 1 серьезное событие АССЗ с более чем 1 высоким риском. Особенности риска (такие как возраст ≥ 65 лет, хроническая болезнь почек (ХБП), предшествующая реваскуляризация, курение в настоящее время, диабет, ГеСГХС, гипертензия, сердечная недостаточность или остаточный уровень холестерина ЛПНП ≥ 100 мг/дл, несмотря на максимально переносимую статинотерапию). Более детальное описание групп высокого и очень высокого риска представлено далее в таблице № 2.

В таблице 11 представлены рекомендации по тактике ведения пациентов в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска и исходного уровня ХС – ЛПНП до начала гиполипидемической терапии [72]. Чем выше категория риска и исходный уровень

атерогенных липидов, тем раньше рекомендуется начать медикаментозную терапию.

Таблица 11 - Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня ХС-ЛНП [107]

Риск	ХС-ЛНП до получения гиполипидемической терапии (ГЛТ), ммоль/л					
	<1,4	1,4-1,7	1,8-2,5	2,6-2,9	3,0-4,9	>4,9
	Первичная профилактика					
Низкий	ОЖ ¹				ОЖ±МТ ²	ОЖ±МТ ³
Умеренный	ОЖ ¹			ОЖ±МТ ²		ОЖ±МТ ³
Высокий	ОЖ ¹		ОЖ±МТ ²	ОЖ±МТ ³		
Оч. высокий	ОЖ ¹	ОЖ±МТ ²	ОЖ±МТ ³			
	Вторичная профилактика					
Оч. высокий	ОЖ±МТ ²	ОЖ±МТ ³				

Примечание: ОЖ- образ жизни, ЗОЖ – здоровый образ жизни, МТ – медикаментозная терапия

У пациентов с ССЗ терапия назначается вне зависимости от уровня ХС-ЛНП

¹ – ОЖ: лечение не требуется, рекомендуется поддержание ЗОЖ и контроль факторов риска;

¹ - ОЖ±МТ: рекомендуется поддержание ЗОЖ и, возможно (по решению врача), назначение гиполипидемической терапии, если целевой уровень ХС-ЛНП не достигнут;

³ - ОЖ±МТ: рекомендуется поддержание ЗОЖ и одновременное назначение гиполипидемической терапии,

При любом типе дислипидемии и исходном уровне атерогенных липидов терапию необходимо начинать с модификации образа жизни, то есть не медикаментозного лечения.

5.2. Немедикаментозное лечение

Немедикаментозная терапия включает профилактику факторов риска: коррекция образа жизни, ограничение до полного прекращения вредных привычек, физическая активность, поддержание показателей АД и глюкозы в крови, и соблюдение диеты [73, 74, 71, 75].

Режим – общий. Пациентам с дислипидемией рекомендована регулярная физическая нагрузка умеренной интенсивности, продолжительностью 30 и более минут в день, даже при отсутствии избыточного веса.

Диета. Роль типа питания в профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний давно и хорошо определена на основании результатов различных исследований. При этом установить главенствующую роль добавления или исключения какого-либо одного продукта не представляется возможным. Последние исследования были посвящены сочетаниям различных продуктов питания, или различных типов диет. В частности, наиболее изученными на данный момент являются Средиземноморская диета и

диета, направленная на предотвращение артериальной гипертензии - DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Наибольшее различие между ними заключается в активном использовании в Средиземноморской диете нерафинированного оливкового масла высшего сорта. В эпидемиологических исследованиях было подтверждено, что данная диета способствует снижению частоты развития как сердечно-сосудистых, так и других сопутствующих заболеваний, эффективна и при первичной и при вторичной профилактике. [Langsted, 76]. Однако требуются дальнейшие масштабные обсервационные исследования для формирования окончательных рекомендаций.

Исключение из пищи транс-жиров является краеугольным камнем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В последние 10-15 лет во всем мире отмечается значительное уменьшение их потребления. Доля жиров с высоким содержанием насыщенных жирных кислот не должна превышать 10% от общего объема калорий, а у пациентов с гиперхолестеринемией должна быть снижена до 7%. Однако избыточное снижение употребления жиров может привести к уменьшению усвоения витамина Е и незаменимых жирных кислот, и соответственно к снижению уровня ЛПВП. Людям с высоким уровнем холестерина в крови рекомендуется снизить его употребление с пищей до 300 мг/ день [77, 78].

Углеводы пищи не оказывают влияния на уровень ЛПНП, однако их избыточное потребление негативно влияет на уровень триглицеридов и ЛПВП. Оптимальная доля углеводов в пище составляет 45-55% общего калоража. Пищевые волокна обладают гипохолестериновым эффектом, максимизируют эффект незаменимых жирных кислот на уровень ЛПНП [Serrano].

Рекомендации по использованию продуктов питания в терапии дислипидемии представлены в Таблице 12 [79, 80].

Таблица 12 - Рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов [107]

Пищевые продукты	Предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Пирожные, кексы, пирожки, круассаны
Овощи	Сырые и обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя		

Продолжение Таблица 12

Пищевые продукты	Предпочтительно	Употреблять умеренно	Употреблять редко и в ограниченных количествах
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок	
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо, рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочная пища и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Приправы	Уксус, горчица, обезжиренные приправы	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало
Орехи		Все несоленые (кроме кокоса)	Кокос

5.3. Медикаментозное лечение

5.3.1. Общие принципы медикаментозной терапии дислипидемий.

Основные этапы проведения гиполипидемической терапии [81]:

- Определить у пациента общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- На основании категории сердечно-сосудистого риска определить цели

терапии, в том числе липидснижающей, с определением целевого уровня ЛПНП;

- Вовлечь пациента в принятие решений по терапии и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска;
- Выбрать режим терапии статинами, в динамике оценить эффект, и при неэффективности монотерапии, перейти на комбинированную терапию. Дополнительные лекарственные препараты (эзетимиб, ингибиторы PCSK9, инклизиран);
- Учитывая различную эффективность статинов при необходимости для получения требуемого гиполипидемического эффекта - титрация дозы препаратов до максимально переносимых;
- Обеспечение постоянного динамического наблюдения и оценка эффективности и безопасности проводимой медикаментозной терапии;
- Усиление терапии высокоинтенсивными препаратами и назначение комбинированного лечения при необходимости
- Обеспечение врачами практического звена приверженности к непрерывной (пожизненной) терапии.

Целевые уровни ХС-ЛПНП

Как для первичной, так и для вторичной профилактики АССЗ международные профессиональные сообщества рекомендуют сопоставлять интенсивность гиполипидемической терапии с абсолютным риском сердечно-сосудистых событий для пациента. В 2018 году Американская кардиологическая ассоциация (АНА)/Американский колледж кардиологов (АСС) рекомендовали пациентам с АССЗ из группы очень высокого риска добиться снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ при высоком уровне холестерина. В рекомендациях по дислипидемии Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 г. рекомендуется, чтобы в дополнение к снижению уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ пациентам с высоким риском и пациентам с очень высоким риском развития АССЗ также требуется, чтобы целевой уровень ХС-ЛПНП составлял < 70 и < 55 мг/дл соответственно (Таблица 12). Если у пациентов уровень холестерина ЛПНП остается выше ≥ 70 мг/дл, несмотря на максимально переносимые дозы статинов, могут быть добавлены препараты других групп, в частности эзетимиб и/или ингибиторы моноклональных антител PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб). При этом раннее начало комбинированной терапии является приоритетным.

В таблице 13 представлены целевые уровни ХС-ЛПНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска и также представлены критерии категорий риска.

Таблица 13 - Категории сердечно-сосудистого риска и целевые уровни ХС ЛНП [107]

Риск	Определение	целевой уровень ХС- ЛНП мг/дл
Очень высокий/ экстремальный*	2 сердечно-сосудистых события в течение 2 лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	< 40 мг/дл.
Очень высокий	- Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования, ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий); - Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) $> 50\%$); - СД + поражение органов-мишеней + ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет; - Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$; - СГХС + ССЗ или ФР;	< 55 мг/дл или снижение на 50% и более от исходного.
Высокий	Значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л, и/или ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л, и/или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. - СГХС без ФР; - СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР; - Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²; - Оценка риска по шкале SCORE 5–10%; - Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25–49%);	70 мг/дл или снижение на 50% и более от исходного.
Умеренный	- Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью течения СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР; - Оценка риска по шкале SCORE 1–5%;	100 мг/дл
Низкий	Оценка риска по шкале SCORE $< 1\%$	116 мг/дл

5.3.2. Лекарственная липидснижающая терапия

Следующим шагом в терапии дислипидемии после определения целевого уровня ХС-ЛПНП является подбор оптимального режима липидснижающей терапии.

Основными группами препаратов, применяемых при лечении дислипидемий являются: статины, эзетимиб, фибраты, другие гиполипидемические средства (омега-3 триглицериды), ингибиторы PCSK9 (алирокумаб**, эволокумаб**, инклисиран**). В таблице 14 суммированы международные рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий с указанием класса и уровня доказательности [73, 71].

Таблица 14 - Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП [107]

Рекомендация	Класс и уровень доказательности
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	I, A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендуется добавить эзетимиб	I, B
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить терапию против PCSK9*	I, A
Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить терапию против PCSK9*	I, C
При непереносимости статинов в любой дозе следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa, C
При непереносимости статинов в любой дозе можно рассмотреть добавление терапии против PCSK9*к эзетимибу	IIb, C
* - Примечание: терапия против PCSK9 – ингибиторы PCSK9 (моноклональные антитела) или мiPHK против PCSK9 (инклизиран)	

Последовательность шагов по подбору гиполипидемической терапии, а также целевые уровни ХС-ЛПНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска представлены в приложении 3. Оптимальные значения других показателей липидного спектра у пациентов различных групп риска представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Оптимальные значения других липидных параметров в зависимости от категории риска [82, 107]

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС-ЛВП, ммоль / л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ХС-нелВП, ммоль / л			<2,6	<2,2
ТГ, ммоль / л	< 1,7			
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30	

5.3.3. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Препаратами первой линии при лечении дислипидемий являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Механизм действия: статины снижают выработку холестерина в клетках печени путем конкурентного ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы. В биосинтезе холестерина - это стадия, лимитирующая скорость реакции. Снижение внутриклеточного холестерина вызывает увеличение концентрации на поверхности гепатоцитов рецепторов ЛПНП, и соответственно, увеличивает захват липопротеидов низкой плотности из крови. Как результат, отмечается снижение концентрации в плазме ЛПНП, других Апо-В содержащих липопротеидов, включая частицы, богатые триглицеридами.

Для достижения целевых уровней ХС-ЛНП необходимо применение максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), и при необходимости – максимальных доз высокоинтенсивных статинов [71, 75, 51, 83]. Степень снижения ХС - ЛПНП является дозозависимой и значительно отличается у различных статинов. Классификация статинов в зависимости от интенсивности их липидснижающего эффекта представлена в Таблице 16.

Недостаточный эффект статинов у ряда пациентов можно объяснить как плохим комплаенсом, так и генетическими особенностями. Вариабельность ответа пациентов на терапию обуславливает необходимость тщательного мониторинга эффекта статинов особенно в начале лечения.

Таблица 16 - Интенсивность липидснижающего эффекта статинов [84]

Высоко-интенсивная терапия	Умеренно-интенсивная терапия	Низко-интенсивная терапия
Снижение ХС-ЛНП на $\geq 50\%$	Снижение ХС-ЛНП на 30-50%	Снижение ХС-ЛНП на $<30\%$
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг	Симвастатин 10 мг
	Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40-80 мг Флувастатин 80 мг Питаваастатин 2-4 мг	Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг

Статины также на 10-20% снижают уровень триглицеридов у пациентов с дислипидемией. Механизм этого эффекта изучен не до конца, но вероятно он будет отличаться от механизма снижения ЛПНП. Возможно снижение триглицеридов связано с увеличением захвата гепатоцитами ХС-ЛПВП, а также непосредственно с уменьшением скорости выработки ЛПВП. Наиболее значимый эффект отмечается у аторвастатина, розувастатина и питаваастатина.

Терапия статинами приводит к незначительному повышению уровня ЛПВП, степени повышения варьирует между различными препаратами и колеблется в пределах 1-10% [85].

Влияние статинов на уровень Лп (а) оценивается как минимальный. Ранее в некоторых работах описывалось даже увеличение уровня Лп (а) на фоне приема статинов, механизм данного эффекта до сих пор не получил должного объяснения [86].

Помимо основного липидснижающего эффекта, статины обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием. Наличие этих эффектов было доказано в исследованиях *in vivo*, но клиническое их значение остается неопределенным.

Для оценки влияния статинов на популяцию в целом и на различные подгруппы был проведен ряд мета-анализов. Одним из самых масштабных является мета-анализ Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), который объединил данные более чем 170 000 участников из 26 клинических исследований. в нем сравнивался эффект статинов по сравнению с плацебо, а также эффект более интенсивной и менее интенсивной терапии. Было установлено, что снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к снижению числа значимых сосудистых событий на 22% (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация коронарного кровотока,

фатальное коронарное событие). При этом частота значимых коронарных событий снижалась на 22%; летальные исходы, обусловленные патологией коронарных артерий, снизились на 20%; число инсультов уменьшилось на 17%. Также на 10% отмечалось снижение общей смертности [87]. При этом абсолютное снижение риска было пропорционально абсолютным значениям базового риска, то есть наименьший эффект отмечался у пациентов с исходно низким риском. При этом терапия статинами не увеличивала риск развития других летальных заболеваний, в частности онкологии. Статины доказали свою эффективность в превенции атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов > 75 лет [7,88]. Статины могут быть неэффективны у некоторых подгрупп пациентов, в частности у больных с хронической сердечной недостаточностью, у пациентов на гемодиализе [8,89].

В Республике Казахстан на данный момент представлены следующие препараты группы статинов.

Побочные эффекты статинов

Препараты группы статинов отличаются между собой по своей биодоступности, липофильности, степени связывания с белками плазмы и пути выведения. Наиболее оптимальным считается вечерний прием препаратов. Большинство статинов подвергаются значительному метаболизму в печени посредством цитохрома P450, который максимально сконцентрирован в клетках печени и стенки кишечника. У большинства пациентов отмечается хорошая переносимость терапии статинами, хотя для данной группы препаратов характерен ряд специфических побочных эффектов (воздействие на мышечную ткань, гомеостаз глюкозы и геморрагический инсульт).

Побочное воздействие на мышечную ткань. Наиболее частым побочным эффектом терапии статинами является миопатия. Пациенты часто отмечают появление мышечных симптомов (“статин-ассоциированные мышечные симптомы”). По данным рандомизированных клинических исследований мышечные симптомы в виде мышечной боли и миалгии без повышения уровня креатинфосфокиназы встречаются у 10-15% пациентов, принимающих статины. Причем, если исследование не является “слепым”, то полностью полагаться на его достоверность в отношении частоты побочных эффектов не представляется возможным. Более того, анализ ряда рандомизированных слепых плацебо- контролируемых исследований, показал отсутствие или минимальную разницу в частоте встречаемости мышечных симптомов в группе приема статинов. Самым тяжелым проявлением статин-ассоциированного мышечного повреждения является рабдомиолиз, частота встречаемости - 1-3 случаев/100 000 пациентов в год. [90]. Рабдомиолиз характеризуется выраженной мышечной болью, некрозом мышечной ткани и как следствие, миоглобинурией, приводящей к развитию почечного повреждения и в дальнейшем летального исхода. Уровень КФК при рабдомиолизе превышает максимально допустимые параметры в ≥ 10 и более (до 40) раз [91,88]. В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), которое сравнивало частоту возникновения побочных эффектов в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, авторы пришли к мнению, что более высокую частоту мышечных симптомов в группе статинов можно объяснить эффектом ноцебо (в частности негативные ожидания. В некоторых исследованиях была показана эффективность статинов при применении их в альтернативном режиме: через день или два раза в неделю (аторвастатин и розувастатин). такая стратегия на данный момент может быть рекомендована только пациентам с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий [88]. Одним из главных

факторов риска развития рабдомиолиза является взаимодействие статинов с другими препаратами, влияющими на их метаболизм. Перечень данных препаратов представлен в Таблице 17.

Таблица 17 - Препараты, влияющие на метаболизм статинов

<i>антиинфекционные препараты</i>	<i>блокаторы кальциевых каналов</i>	<i>другие группы препаратов</i>
итраконазол	верапамил	циклоспорин
кетконазол	дилтиазем	даназол
позаконазол	амлодипин	амиодарон
эритромицин		ранолазин
klarитромицин		сок грейпфрута
ингибиторы протеаз ВИЧ		гемфиброзил

Побочное воздействие статинов на печень. Для оценки повреждения клеток печени чаще всего используется определение уровня аланинтрансферазы (АЛТ). У пациентов, получающих терапию статинами, повышение уровня АЛТ отмечается в 0,5-2% случаев. Клинически значимым считается повышение данного показателя в 3 раза, полученное при 2-х последовательных измерениях. Умеренное повышение АЛТ не отражает истинную гепатотоксичность препаратов. Развитие печеночной недостаточности встречается крайне редко, поэтому согласно последним рекомендациям мониторинг функции АЛТ во время терапии не требуется. Также не было выявлено прогрессирования уже имевшегося поражения печени после начала применения статинов [92, 93].

Статины и риск развития сахарного диабета (СД). В ряде клинических исследований было показано, что у пациентов, получающих терапию статинами более высокий риск развития нарушения гликемического профиля и СД. Данный эффект является дозозависимым и, соответственно, более выражен у высокоинтенсивных статинов, либо при применении больших доз. СД разовьется у одного из 255 пациентов при приеме препаратов в течение 4-х лет. Однако риск развития будет выше при наличии других факторов риска СД - избыточный вес и инсулинорезистентность. Польза от применения статинов в виде снижения риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий значительно превышает риск развития СД [94].

Статины и риск развития геморрагического инсульта. В мета-анализе СТТ была подтверждена описанная ранее отрицательная корреляция между уровнем общего холестерина и риском развития геморрагического инсульта, в частности на каждый ммоль/л снижения уровня ЛПНП риск увеличивался на 21% [95]. При этом ряд других авторов демонстрировали противоположные данные, что обуславливает необходимость дальнейших исследований. Кроме того необходимо учесть что в любом случае абсолютное снижение риска

развития других видов нарушений мозгового кровообращения в любом случае превышает повышение риска развития геморрагических событий [51].

Статины и функция почек. На сегодняшний день не получено убедительных данных о выраженном отрицательном влиянии статинов на почечную функцию. При приеме почти всех статинов может увеличиться частота развития протеинурии, но более детально этот эффект был изучен на примере розувастатина. При приеме розувастатина в доз 80 мг протеинурия развивалась у 12 % пациентов, но при снижении дозы до 40 мг, частота протеинурии не отличалась от других препаратов. Протеинурия носит транзиторный характер, не связана с клубочковой дисфункцией, обусловлена нарушением реабсорбции белка на тубулярном уровне [52].

5.3.4. Селективные ингибиторы абсорбции холестерина - эзетимиб

Эзетимиб относится к новому классу селективных ингибиторов абсорбции холестерина. Он был одобрен FDA в 2002 году. Эзетимиб является наиболее часто используемым нестатиновым препаратом, который снижает уровень холестерина ЛПНП на 13–20%. Эзетимиб является ингибитором всасывания холестерина в кишечнике. Показан для снижения общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В (апо В) и липопротеинов невысокой плотности (ЛПВП) у пациентов с первичной гиперлипидемией, смешанной гиперлипидемией, семейной гиперхолестеринемией и гомозиготной фитостеринемией. Клиницисты могут использовать эзетимиб в качестве монотерапии, а так же в сочетании с фенофибратом или ингибиторами гидроксиметилглутарилкоэнзима А (ГМГ- КоА) редуктазы.

Механизм действия. Холестерин синтезируется в печени или всасывается из желудочно-кишечного тракта. Эзетимиб – синтетический препарат 2- азетидинона и отличается от других средств, снижающих уровень холестерина, поскольку он не увеличивает экскрецию желчных кислот и не ингибирует синтез холестерина в печени. Эзетимиб ингибирует всасывание холестерина на щеточной кайме тонкой кишки, опосредованное переносчиком стерина Ниманна-Пика C1-Like-1 (NPC1L1). Снижение всасывания холестерина приводит к уменьшению доставки холестерина в печень, увеличению клиренса холестерина из крови и уменьшению печеночных запасов холестерина. Это последовательное снижение абсорбции холестерина приводит к снижению общего холестерина, триглицеридов и ХС - ЛПНП и увеличению холестерина ЛПВП. Эзетимиб не оказывает существенного влияния на жирорастворимые витамины, включая витамины А, D и Е.

Фармакокинетика

- **Всасывание:** Согласно инструкции производителя, после перорального применения эзетимиба он абсорбируется и конъюгируется с фармакологически активным эзетимиб-глюкуронидом. Пиковые концентрации эзетимиба- глюкуронида в плазме достигаются через 1–2 часа. С тах эзетимиба увеличивается на 38% при употреблении пищи с высоким содержанием жиров; однако прием эзетимиба вместе с приемом пищи не влияет на степень всасывания препарата. Следовательно, таблетки эзетимиба можно принимать независимо от приема пищи.
- **Распределение:** эзетимиб и комплекс эзетимиб-глюкуронид более чем на 90% связываются с белками.

- **Метаболизм.** У человека эзетимиб быстро метаболизируется до эзетимиб-глюкуронида. Эзетимиб (от 10 до 20%) и эзетимиб-глюкуронид (от 80 до 90%) обнаруживаются в плазме. Кроме того, профили зависимости концентрации в плазме от времени демонстрируют множественные пики, что указывает на энтерогепатическую рециркуляцию. CYP450 метаболизирует эзетимиб, но оказывает незначительное влияние на фармакокинетику других препаратов, поскольку быстро конъюгируется и выводится с желчью в виде глюкуронида.
- **Выведение:** как эзетимиб, так и эзетимиб-глюкуронид выводятся из плазмы с периодом полувыведения около 22 часов. Эзетимиб выводится главным образом с калом, тогда как эзетимиб-глюкуронид выводится с мочой. Американский колледж кардиологов (ACC) рекомендует рассмотреть возможность терапии эзетимибом в дополнение к терапии статинами в максимально переносимых дозах как для первичной, так и для вторичной профилактики у пациентов, которые не достигли целевого снижения уровня ЛПНП. Другое исследование показало, что липидоснижающая терапия у людей старше 75 лет столь же эффективна в снижении сердечно-сосудистых событий, как и у лиц моложе 75 лет.

Использование у определенной группы пациентов

- **Пациенты с нарушением функции почек:** согласно инструкции производителя для пациентов с заболеванием почек коррекция дозы не требуется. Однако, поскольку нарушение функции почек увеличивает риск статин-ассоциированной миопатии, симвастатин в дозе более 20 мг следует применять с осторожностью при одновременном применении с эзетимибом у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени.
- **Пациенты с нарушением функции печени:** Эзетимиб не рекомендуется применять пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.
- **Беременность.** В доклинических исследованиях эзетимиб увеличивал риск врожденных аномалий. Однако адекватных и хорошо контролируемых исследований эзетимиба у беременных женщин не проводилось. Таким образом, эзетимиб следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза оправдывает риск для плода. Эзетимиб подпадает под бывшую категорию C FDA для беременных.
- **Рекомендации по грудному вскармливанию:** информация о применении эзетимиба во время грудного вскармливания недоступна. Неизвестно, проникает ли эзетимиб в грудное молоко человека. Следует избегать применения эзетимиба во время грудного вскармливания. Предпочтителен альтернативный препарат, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка. Врачам следует избегать применения эзетимиба и статинов (эгсимвастатина) у кормящих матерей.

Побочные эффекты. Наиболее распространенные побочные эффекты эзетимиба включают головную боль, насморк и боль в горле. Менее распространенные реакции включают боли в теле, боли в спине, боли в груди, диарею, боли в суставах, усталость и слабость. Сообщалось о рабдомиолизе в сочетании с терапией статинами и, реже, с

монотерапией. Гепатотоксичность эзетимиба может проявляться гепатоцеллюлярной или холестатической картиной; сообщалось о случаях аутоиммунного гепатита и синдрома исчезновения желчных протоков.

Противопоказания. Противопоказания к применению эзетимиба включают гиперчувствительность к любому компоненту препарата, одновременное применение с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с активным заболеванием печени или необъяснимое стойкое повышение уровня сывороточных трансаминаз. Он также противопоказан при беременности и грудном вскармливании при использовании в сочетании с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Эзетимиб не рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. При применении эзетимиба сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилаксию.

5.3.5. Ингибиторы PCSK9

PCSK9, или пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9, представляет собой молекулу, которой в последние годы придается особое значение в состоянии сердечно-сосудистой системы и контроле уровня холестерина. Впервые обнаруженный в 2003 году, этот белок играет решающую роль в метаболизме холестерина в организме. Его открытие проложило путь к новому классу лекарств, которые произвели фурор в лечении дислипидемии и, следовательно, в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. PCSK9 преимущественно синтезируется в печени, центральном органе метаболизма холестерина. Хотя основным источником является печень, PCSK9 также вырабатывается, в меньшей степени, в кишечнике и почках. После производства PCSK9 секретируется в кровоток, где он может перемещаться в различные ткани и оказывать свое воздействие, в первую очередь на клетки печени.

PCSK9 — это белок, который играет ключевую роль в гомеостазе холестерина. Он действует главным образом путем связывания с рецепторами ЛПНП (р-ЛПНП) на поверхности клеток печени. Обычно рецепторы ЛПНП захватывают частицы липопротеидов низкой плотности из кровотока и доставляют их в клетки печени, где они расщепляются лизосомами в процессе, называемом эндоцитозом. Рецептор ЛПНП затем возвращается обратно на поверхность, где он может захватывать и усваивать больше частиц липопротеидов. Каждый рецептор ЛПНП может быть переработан примерно 150 раз. Белок PCSK9 нарушает этот процесс, прикрепляясь к рецептору ЛПНП во время эндоцитоза. Присоединившись к PCSK9, рецептор ЛПНП не может отделиться от частиц ЛПНП во время деградации лизосом, что предотвращает рециркуляцию рецептора. Таким образом уменьшается количество рецепторов и, как следствие, уровень ХС-ЛПНП в крови увеличивается. Соответственно ингибирование белка PCSK9 приведет к уменьшению деградации рецепторов ЛПНП и увеличению продолжительности их жизненного цикла, в результате чего уровень ХС-ЛПНП в крови будет снижаться.

Механизм действия ингибиторов PCSK9. В настоящее время исследуются многочисленные стратегии ингибирования PCSK9. Первый подход предотвращает связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП. Примеры этого подхода включают моноклональные антитела или аднектины, также называемые монотелами. Терапевтические средства на основе моноклональных антител включают эволокумаб, алирокумаб и бококизумаб. Они связывают каталитический домен и продомен PCSK9, блокируя взаимодействие с рецепторами ЛПНП и нейтрализуя активность PCSK9. Исследования показали максимальное подавление

циркулирующего несвязанного PCSK9 в течение 4–8 часов после введения моноклональных антител со снижением уровня ЛПНП на ~65% у здоровых людей и на ~60–80% у пациентов с гиперхолестеринемией.

Вторая основная стратегия ингибирования PCSK9 направлена на синтез и процессинг PCSK9. Малые интерферирующие РНК (миРНК) — это молекулы, которые можно использовать для воздействия на мРНК PCSK9 и остановки трансляции, что приводит к деградации мРНК. В фазе I клинических испытаний миРНК анти-PCSK9 ALN-PCS снижала уровни свободного PCSK9 на 70% и уровни ХС-ЛПНП на 40%.

В Таблице 18 представлен перечень ингибиторов PCSK9* применяемые как один из основных этапов липидснижающей терапии, а также альтернативой терапии при непереносимости статинов.

Таблица 18 - Перечень лекарственных средств - ингибиторов PCSK9*

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингибитор PCSK9	Алирокумаб*	75 мг/1 мл раствора 150 м/1 мл раствора 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели подкожно	I, B
	Эволокумаб*	140 мг/ 1мл раствора 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели подкожно	I, B
миРНК проти в PCSK9	Инклизиран	284 мг/1,5 мл Подкожно в режиме 0-3-6 месяцев, поддерживающая терапия 1 раз в 6 месяцев	II, B

Алирокумаб

Алирокумаб представляет собой моноклональное антитело человеческого иммуноглобулина G1, полученное от мышей VelocImmune, в котором как легкая, так и тяжелые цепи иммуноглобулина заменены человеческими эквивалентами. Механизм действия этого препарата заключается в воспрепятствованию связывания пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) с рецепторами ЛПНП. В результате чего увеличивается количество активных рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, уменьшается их деградация и, как следствие, происходит увеличение поглощения ХС-ЛПНП печенью. Эффект препарата проявляется не только в снижении концентрации ХС-ЛПНП, но и ХС- не-ЛПВП, аполипопротеина В, аполипопротеина А и липопротеина (а). Препарат вводят подкожно в дозе 75–150 мг каждые 2 недели. Целевыми группами являются пациенты с клиническим АСССЗ, принимающие максимальные дозы статинов без должного эффекта, а также пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Алирокумаб имеет довольно хороший профиль

переносимости. Побочные эффекты, такие как, появление синяков, раздражение носа и горла, диарея, бронхит и кашель, а также боль в мышцах, болезненность и спазмы отмечались только в 2% случаев при приеме препарата. Эффективность алирокумаба подтверждена в двойном слепом рандомизированном долгосрочном исследовании, которое включало более 2300 пациентов. Пациентам назначали по 150 мг препарата подкожно или плацебо каждые 2 недели в течение 78 недель. Применение алирокумаба привело к снижению уровня ХС-ЛПНП у пациентов на 61% через 24 недели и более чем на 52% через 78 недель.

Эволокумаб

Другим человеческим моноклональным антителом G2, принадлежащим к ингибиторам PCSK9, является Эволокумаб. Его механизм действия также заключается в увеличении поглощения ХС-ЛПНП путем блокирования связывания PCSK9 с рецептором ЛПНП, при этом эволокумаб избирательно связывается непосредственно белком PCSK9. Данный препарат вводят в дозе 140 мг подкожно каждые 2 недели или один раз в месяц в дозе 420 мг. Показанием к назначению эволокумаба является смешанная дислипидемия, первичная гиперхолестеринемия и гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, особенно у пациентов, которые плохо реагируют на лечение статинами или не могут их принимать. В клинических исследованиях было доказано, что эволокумаб, по сравнению, с плацебо снижает уровень ХС-ЛПНП более чем на 50%, а также уровень липопротеина (а) и других липидов. Период полувыведения этого препарата составляет до 17 дней, а максимальная концентрация в сыворотке достигается через 3–4 дня. Недавние исследования также показывают, что применение эволокумаба снижает сердечно-сосудистый риск и приводит к уменьшению атеросклеротических бляшек.

Инклизиран

Инклизиран — это новая миРНК, которая ингибирует трансляцию белка PCSK9 в гепатоцитах.

Малые молекулы интерферирующей рибонуклеиновой кислоты представляют собой двухцепочечные молекулы РНК, состоящие как из направляющей цепи, которая несет генетическую последовательность, комплементарную целевой мРНК, так и из пассажирской цепи, которая предназначена для загрузки миРНК в комплекс молчания, индуцируемый РНК (RISC). Когда молекулы миРНК попадают в клетку, они загружаются в RISC и подвергаются разделению направляющей и пассажирской цепей. Этот процесс облегчается за счет взаимодействия направляющей цепи с белком Argonaute. После разделения пассажирская цепь отбрасывается, а комплекс направляющая цепь/RISC перемещается к целевой мРНК, где он расщепляет PCSK9- специфическую мРНК, предотвращая трансляцию целевого белка. Затем направляющая цепь остается в RISC и способна продолжать связывать и деградировать мРНК в течение длительного периода времени. Разрушение PCSK9-специфичной мРНК устраняет выработку PCSK9, белка, ответственного за разрушение рецепторов ЛПНП, присутствующих на гепатоцитах. Это приводит к длительному присутствию рецептора ЛПНП на поверхности гепатоцитов, увеличению поглощения Х-ЛПНП из кровообращения и, как следствие, к снижению уровня Х-ЛПНП в сыворотке.

Инклизиран уникален тем, что он конъюгирован с триантенарным углеводным фрагментом N-ацетилгалактозамином (GalNAc), который специфически связывается с рецепторами асиалогликопротеина на гепатоцитах, что приводит к целевому поглощению

печенью. Такое целенаправленное внедрение имеет множество преимуществ. Специфичность препарата по отношению к гепатоцитам теоретически приводит к уменьшению нецелевых взаимодействий, тем самым уменьшая вероятность нежелательных побочных эффектов. Уникальный механизм действия и целевое поглощение также позволяют применять более низкие и менее частые дозы, чем предыдущие моноклональные антитела PCSK9.

Режим дозирования. Инклизиран вводится подкожно в дозе 284 мг в первой инъекции, затем вторая инъекция проводится на 90-й день, далее дополнительная инъекция каждые 6 месяцев (таблица 3). Указанный график введения препарата был основан на результатах исследования ORION-1, в ходе которого было обнаружено устойчивое снижение уровня холестерина ЛПНП почти на 50% через 180 и 240 дней после приема двух доз (день 1 и день 90). Этот режим дозирования использовался в каждом из последующих исследований фазы 3 по оценке эффективности инклизирана, результаты были аналогичными. Хотя эффект снижения уровня ЛПНП сохраняется на протяжении всего режима дозирования два раза в год, конечный период полувыведения составляет 9 часов, при этом концентрация инклизирана достигает неопределяемого уровня через 24–48 часов после приема. Быстрое и целенаправленное поглощение действующего вещества гепатоцитами приводит к короткому периоду полувыведения препарата из сыворотки. Однако направляющая цепь остается в RISC, что обеспечивает продленный, до нескольких недель, период полураспада вещества в гепатоцитах.

В отличие от моноклональных антител PCSK9 алирокумаба и эволокумаба, которые пациенты могут вводить самостоятельно, введение инклизирана рекомендуется проводить медицинским работникам.

Фармакокинетические свойства инклизирана

Инклизиран появляется в плазме крови через ~ 0,5 ч после приема.

При рекомендуемом режиме дозирования 284 мг концентрация в плазме крови достигала пика примерно через 4 часа после введения препарата.

Конечный период полувыведения инклизирана составляет приблизительно 9 часов, и при многократном введении его накопления не происходит.

Через 48 часов после введения препарата его концентрация становилась ниже предела обнаружения.

16% инклизирана выводится через **почки**.

Фармакокинетический анализ данных специализированного исследования с участием пациентов с нарушением функции почек показал увеличение максимальной концентрации инклизирана примерно в 2,3, 2,0 и 3,3 раза у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Снижение значения ХС-ЛПНП было одинаковым у всех групп по видам нарушения функции почек. Пациентам с нарушением функции почек (легким, умеренным или тяжелым) коррекции дозы инклизирана не рекомендуется.

Влияние гемодиализа на фармакокинетику инклизирана не изучено. Учитывая выведение инклизирана через почки в течение 72 часов после введения препарата гемодиализ проводить не следует.

Инклизиран одобрен FDA США для использования в качестве дополнения к диете и

максимально переносимой терапии статинами у взрослых пациентов с ГеСГХС или АССЗ, которым требуется дальнейшее снижение уровня холестерина ЛПНП. Хотя данные Cardiovascular Outcome Trials (CVOT) все еще ожидаются, способность инклизирана снижать уровень холестерина ЛПНП посредством ингибирования PCSK9 позволяет предположить, что данные об исходах АССЗ, вероятно, будут благоприятными.

Клинические исследования инклизирана. Эффективность и безопасность инклизирана у пациентов с различными типами гиперхолестеринемии изучается в пяти глобальных исследованиях: ORION 4, 9, 10, 11, 18. Все они представляют собой двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования III фазы.

ORION 9: Инклизиран при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии В исследование ORION 9 были включены пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH), генетическим заболеванием, которое вызывает высокий уровень холестерина ЛПНП и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования была проверена гипотеза о том, что Инклизиран, инновационный агент siRNA, будет снижать уровни ХС-ЛПНП больше, чем плацебо, у пациентов, которые принимали максимально переносимые дозы статинов и эзетимиба [110].

ORION 10 и 11: Инклизиран при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях или эквивалентах риска

В исследование ORION 10 и 11 были включены пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) или эквивалентами риска АССЗ, такими как сахарный диабет, хроническое заболевание почек или заболевание периферических артерий [111].

ОРИОН-18: инклизиран для азиатского населения

Клиническое исследование III фазы Инклизирана — ORION-18, которое также впервые проводится в Китае и других странах Азии. В этом исследовании примут участие около 1500 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, у которых уровень ЛПНП не контролируется должным образом ни монотерапией статинами, ни их комбинацией с другими гиполипидемическими методами лечения. Первичной конечной точкой является процентное изменение уровней ЛПНП от исходного уровня до 510-го дня. Это исследование предоставит больше доказательств эффективности и безопасности Инклизирана в азиатских популяциях, у которых могут быть отличные от популяций европейских и североамериканских стран генетические факторы и факторы окружающей среды, влияющие на их липидный метаболизм и определяющие реакцию эффект от терапии [96, 97].

ORION 4: инклизиран для лечения сердечно-сосудистых исходов

Кроме того, проводятся исследования ORION4 для дальнейшей оценки долгосрочной эффективности, безопасности и преимуществ инклизирана для сердечно-сосудистой системы [98]. Это крупномасштабное многоцентровое рандомизированное исследование, в котором примут участие около 15 000 пациентов с АССЗ или высоким риском АССЗ, у которых повышен уровень холестерина ЛПНП, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию.

Особые группы пациентов. Пациенты с ХБП и пациенты, находящиеся на гемодиализе, подвергаются повышенному риску развития АССЗ. Концентрация инклизирана в плазме выше у пациентов с нарушением функции почек; однако период полувыведения остается коротким (5–10 часов) при различной степени нарушения функции почек. Кроме того, несмотря на более высокие концентрации препарата в плазме, у пациентов со сниженной функцией почек не наблюдается каких-либо существенных изменений в степени снижения ХС-ЛПНП или более значительного снижения концентрации белка PCSK9. Наконец, нет заметных различий в частоте нежелательных явлений у пациентов с ХБП. Эти данные позволяют предположить, что инклизиран безопасен у пациентов с ХБП; однако данные о результатах исследований фазы 3 в этой популяции пациентов пока недоступны.

До настоящего времени не проводилось исследований, оценивающих безопасность и эффективность инклизирана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Таким образом, нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать за или против его использования в этой группе населения.

Женщины, которые беременны или могут забеременеть, а также те, кто кормит грудью, представляют собой сложную группу для контроля уровня липидов. В настоящее время нет данных о применении инклизирана у беременных. Однако, учитывая механизм действия инклизирана, его введение может нанести вред плоду. В настоящее время нет данных о связи между применением инклизирана и врожденными дефектами, выкидышами или неблагоприятными исходами для матери или плода. Рекомендуется прекратить прием инклизирана до наступления беременности; однако врачи могут принять решение рассмотреть индивидуальные потребности пациента до прекращения лечения. В настоящее время нет данных о влиянии инклизирана на женщин, кормящих грудью.

Далее представлены суммированные рекомендации ЕОА по применению гиполипидемических препаратов.

- При непереносимости высокоинтенсивной терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) следует рассмотреть снижение дозы препарата с последующей переоценкой переносимости [71,75,51,83].
- У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить ингибитор PCSK9 или инклизиран с целью вторичной профилактики ССЗ [99-101, 102, 103].
- В случае значительного повышения уровня ХС-ЛПНП у больных очень высокого риска (выше 4,0 ммоль/л), необходимо рассмотреть назначения статинов и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле в качестве первой линии терапии [71,75,51,83].
- В случае значительного повышения уровня ХС-ЛПНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л), необходимо рассмотреть возможность инициального назначения препарата из группы статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 или инклизирана в качестве первой линии терапии [71,75,51,83, 99-101].
- При недостаточной приверженности пациентов, которая сказывается на результатах лечения и достижении целевых уровней ХС-ЛПНП, инклизиран имеет преимущество ввиду особенностей режима дозирования (1 раз в 6 месяцев).
- У пациентов с очень высоким риском, без СГХС, и недостижением целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов с/без эзетимибом рекомендовано добавить ингибитор PCSK9 или инклизиран с целью

первичной профилактики ССЗ [71,75,51,83, 99-101].

Терапия при гипертриглицеридемии

У ряда пациентов несмотря на достижение целевого уровня ХС-ЛНП, сохраняется риск ССО. Наиболее частыми причинами остаточного риска являются высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП в плазме крови (до 62% кардиологических пациентов) [71]. Применение препаратов, снижающих уровень триглицеридов, может быть рекомендовано только пациентам группы высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, у которых меры по нормализации образа жизни оказались неэффективными.

Рекомендации по терапии гипертриглицеридемии представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Рекомендации по терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс и уровень доказательности
При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л у пациентов группы высокого риска по реализации атеросклеротических БСК статины являются препаратами первого выбора.	I, B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛНП, но с ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIa, B
У пациентов высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л на фоне приема статинов, добавить фенофибрат, а при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa, B
У пациентов высокого риска, достигших целевого уровня ХС-ЛНП и ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa, C

Заключение

Проблема изучения атерогенные нарушения липидного обмена является актуальной не только в Казахстане но и во всем мире так как значение ЛПВП в развитии атеросклероза остается менее изученным. На протяжении длительного времени изучается роль гиперхолестеринемии (ГХС) в развитии атеросклероза и ИБС. К настоящему времени имеется огромное количество исследований, проведенных в различных странах мира.

Разработка данных методических рекомендаций позволила прорегламентировать общие принципы профилактики и алгоритм терапии дислипидемий, патогенез и классификацию атерогенеза. А также определить этиологию атерогенеза и общие принципы профилактики и алгоритм терапии дислипидемий.

Данная монография предназначена кардиологам (взрослые), в том числе интервенционные, кардиохирурги, врачам общей практики, терапевтам, эндокринологам, неврологам, нейрохирургам, ангиохирургам, нефрологам.

Список использованных источников

1. Roth GA et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25; 2 WHO Fact cardiovascular-diseases_May 2017: дата обращения: 12 сентября 2023 г.
2. Foreman KJ et al. Lancet 2018; 392: 2052–90.
3. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 European heart network; 5. Kochanek KD, et al. National Vital Stat Rep. 2019; 68(9).
4. Cao B et al., Lancet Glob Health 2018; 6: e1288–96.
5. Ezhov M.V., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017.3 (28): 5–22.
6. Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 11. – №. 1 (38).
7. Yanai H. et al. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. Glob Health Med. 2021 Feb 28; 3(1): 15–23
8. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. JACC 2019;73(24):e285- e350.
9. Патологическая физиология. Учебник: в 2 т. / под ред. В.В.Новицкого, О.И.Уразовой. – 5-е изд., перераб. и доп. –Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т.2. – 592 с.
10. Cardiovascular Diseases. [(accessed on 31 May 2020)]; Available online: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1.
11. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. Терапевтический архив. 1998; 9: 9 – 16.
12. Титов В.Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. Успехи современной биологии. 2009; 129 (2): 124 – 43.
13. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. Клиническая медицина. № 3, 2013; 15 – 24.
14. Нагорнев В.А, Восканьянц А.Н. Современные представления о патогенезе атеросклероза. Вестник Российской АМН, №9-10, 2006; 66 – 74.
15. Bowei Li, Yuanpeng Xia, Bo Hu. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways// Cell Mol Life Sci. 2020; 77(14): 2751–2769. Published online 2020 Jan 30. doi: 10.1007/s00018-020-03453-7/ PMID: PMC7223178.
16. Taisiia Shemiakova, Ekaterina Ivanova, Andrey V. Grechko, et al. Mitochondrial Dysfunction and DNA Damage in the Context of Pathogenesis of Atherosclerosis// Biomedicines. 2020 Jun; 8(6): 166. Published online 2020 Jun 18. doi: 10.3390/biomedicines8060166/PMCID: PMC7344998.
17. Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic

- plaques. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 1977; 70:1753-1756.
18. Klimov A.N., Nagornev V.A., Denisenko A.D. Immunoreactivity and atherosclerosis. *Soc. Med. Rev. A. Cardiol.* 1987; 1: 337-356.
 19. Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза. *Арх. Пат.*, 2005; 67 (5); 6 – 15.
 20. Nilsson J., Hansson G. K., Shah P. K. Immunomodulation of atherosclerosis. Implication for vaccine development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 18 – 28.
 21. Алекперов Э.З., Наджапов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Kardiologia*, 2010; 6:88-91.
 22. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis* 2008; 196: 9 – 21.
 23. Войнов В.А. Патофизиология сердца и сосудов. Учебное пособие. - М., Издательский дом БИНОМ. 2017. - 208 с.
 24. Spagnoli L.G., Bonanno E., Sangiorgi G., Mauriello A. Role of Inflammation in atherosclerosis. *J. Nuci Med* 2007; 48: 1800 – 1815.
 25. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365- 372.
 26. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1136.
 27. Libby P. The molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995; 91: 2844-2850.
 28. Virchow R. Phlogose und Thrombose in Gefasssystem. In: Virchow R., ed. *Gessammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin.* Berlin: Veidinger Sohn und Co. 1856.
 29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
 30. Либби П. (2002) воспаление при атеросклерозе. *Nature* 420: 868-874.
 31. Pedrigi R.M., de Silva R., Bovens S.M., Mehta V.V., Petretto E.E. (2014) razryv tonkostennoi fibroateromy svāzan s tonkim vzaimodeistviem naprājenia peschanoi stenki. *Arteriosklerotromb Vaskbiol* 34; 2224-2231.
 32. Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. *Болезни сердца и сосудов.* М. 2006; 4: 4–8).
 33. Кузнецов А. Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. *Вестник Национального медико-хирургич. центра имени Н. И. Пирогова* 2008;3 (2): 78–83).
 34. Kolinz R., Armitij J., Periş S., Sani P., Peto (2003) R: İssledovanie MRC/BHF po zaşite serdsa pri snijenii urovnā holesterina s pomōşū simvastatina u 5963 chelovek s diabetom: randomizirovannoe plasebo-kontroliruemoe issledovanie. *Lanset* 361: 2005-2016.
 35. Aziz M., İadav K.S. Patogenez ateroskleroza. *Medisinskaia klinika Rev.* 2016, 2: 22. doi:10.21767/ 2471- 299X. 1000031. *Medisinskaia klinika Rev.* 2016, 2: 22. doi:10.21767/

- 2471-299X. 1000031.
36. Гайсенек О. В., Деев А. Д., Мазаев В. П. и др. О роли известных факторов риска как предикторов выявления атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Профилактическая медицина 2012; 15 (2): 30).
 37. Patofiziologia serdechno-sosudistoisistemy /pod red. L.S. Lilli; per. S angl. – 4- e izd., ispr. Ī pererab. – M. : BĪNOM. Laboratoria znani, 2016. – 735 s.
 38. Libbi P. Libbi P., Ridker PM6 Mazeri A. Vospalenie i ateroskleroz krovoobraşenia. 2002; 105: 1136
 39. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): Приложение 4).
 40. Īang J.L., Liddi P., Şonbekt U. Sitoriny v patogeneze ateroskleroza. Tromb. Nasledstvenöst. 2002; 88: 554-567. (So ssylki L.S. Lilli, 2016).
 41. Zips D., Libbi P., Bonou RO6 i dr., red. Braunvöld, Bolezn serdsa. Uchebnik serdechno-sosudistoimedisiny, 7-e izd. Filadelfia, Pensilvania: Elsevir Sonders, 2005: 925.
 42. Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003.
 43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalu N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670_1681.
 44. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J; HPS2- THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. Circ Genom Precis Med 2018;11:e001696.
 45. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993_2000.
 46. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G,D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, SattarN, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA 2012;307:2499_2506.
 47. Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoproteincholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low densitylipoprotein-cholesterol assay. Lab Med 2017;48:220_224.

48. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933_1942.
49. Razi F, Forouzanfar K, Bandarian F, Nasli-Esfahani E. LDL-cholesterol measurement in diabetic type 2 patients: a comparison between direct assay and popular equations. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:43.
50. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;321:364373.
51. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 1-111.
52. Catapano A. L. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. // *Eur Heart J.* – 2016. – T. 37. – No. 39. – C. 2999-3058.
53. Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019. 51(2): 131-141. doi: 10.1016/j.pathol.2018.09.062.
54. Serrano C.V., de Mattos F.R., Pitta F.G., et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 26;2019:6513847. doi:10.1155/2019/6513847.
55. Mortensen M.B., Falk E., Li D., et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(2): 221–230. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029.
56. McDermott M.M., et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2017; 10(9): 1003–1012. doi:10.1016/j.jcmg.2016.08.012.
57. Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017; 19(9): 1042–1050. doi: 10.1093/ehjci/jex239.
58. Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Matchin Yu.G., Atanesyan R.V., Adamova I.Yu., Utkina E.A., Konovalov G.A., Pokrovsky S.N. Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography // *Atheroscler. Suppl.* – 2013. – Vol.14. – P. 93-99.
59. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., et al. 2013 AHA /ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2013. 129(25 suppl 2): S76- S99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
60. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ,

- Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across 3312 ESC Guidelines. Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:70_79;
61. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217_1227.
 62. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition_Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:619_627.
 63. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima- Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93_111; quiz 189-190
 64. Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I., Matchin Yu.G., Atanesyan R.V., Adamova I.Yu., Utkina E.A., Konovalov G.A., Pokrovsky S.N. Effect of specific Lp(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography // *Atheroscler. Suppl.* – 2013. – Vol.14. – P. 93-99.
 65. Mortensen M.B., Falk E., Li D., et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2018; 11(2): 221–230. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029.
 66. McDermott M.M., et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2017; 10(9): 1003–1012. doi:10.1016/j.jcmg.2016.08.012.
 67. Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017; 19(9): 1042–1050. doi: 10.1093/ehjci/jex239.
 68. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M., Gea, A., Hernán, M. A., ... PREDIMED Study Investigators (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England journal of medicine*, 378(25), e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
 69. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148-152.

70. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from
71. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non- alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705-712.
72. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:1060-1080.
73. Farukhi Z., Mora S. The Future of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in an Era of Nonfasting Lipid Testing and Potent Low-Density Lipoprotein Lowering. *Circulation*. 2018. 137(1): 20-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031857.
74. Wolska A. et al. Measuring LDL-cholesterol: What is the best way to do it?. 2020 г., *Curr Opin Cardiol*, стр. 35(4): 405–411.
75. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2146-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274
76. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* .2016;388:2532-2561.
77. Lindson N. et al. Different doses, durations, and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2019. - T. 4. - No 4. - C. CD013308.
78. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149-2156
79. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:2473-2481.
80. Ray KK, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Global Heart*. 2022; X(X): X. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1154>
81. Kavousi M. et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *Eur J Prev Cardiol*. - 2020. - 2047487320941993

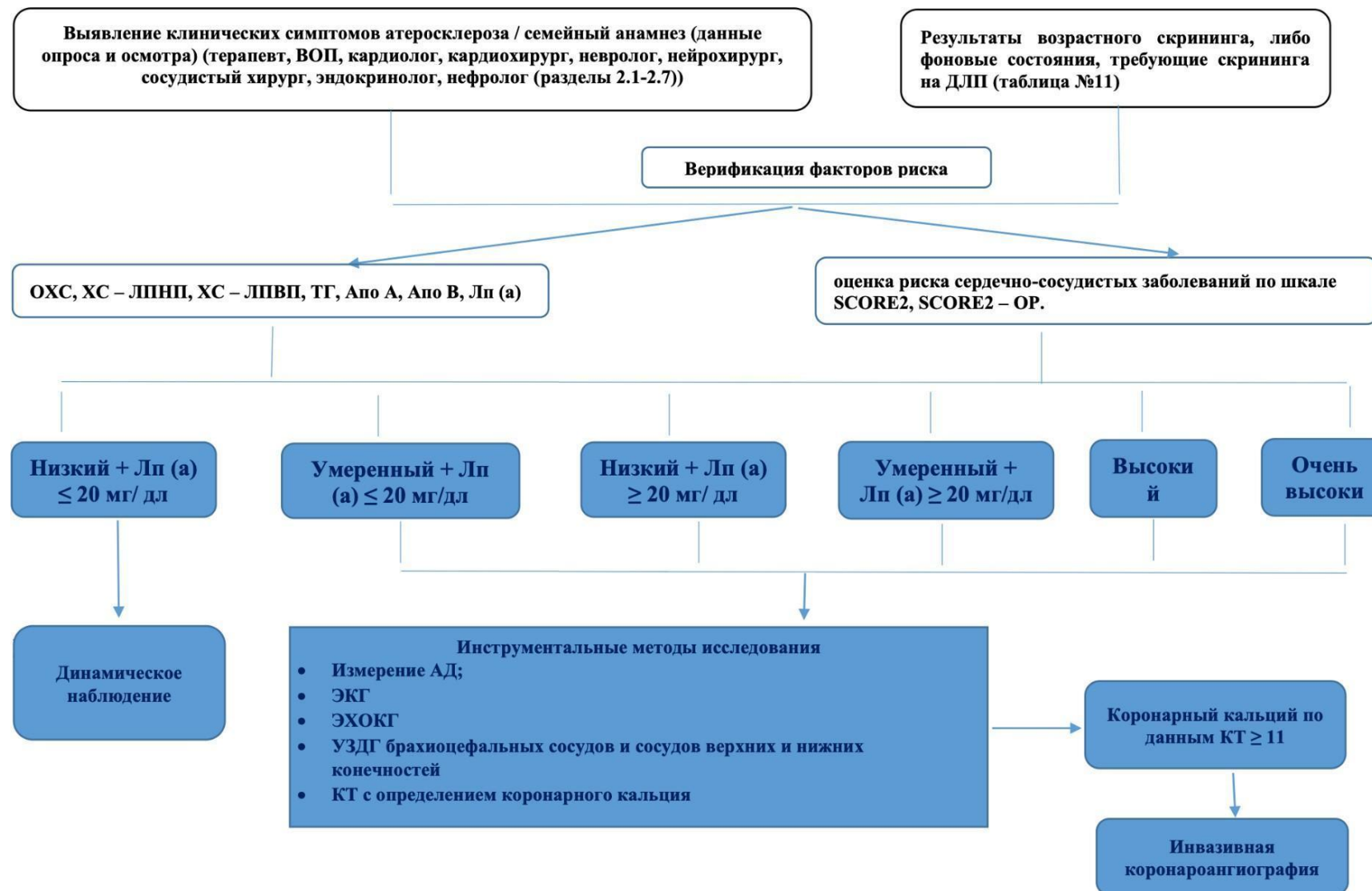
82. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546-1553.
83. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;129:635-642.
84. Nordestgaard B. G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society, //European heart journal. – 2013. – Т. 34. – No. 45. – С. 3478-3490
85. Zhong V. W. et. al. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and AllCause Mortality // *JAMA Intern Med.* - 2020. - Т. 180. - No 6. - С.503-512.
86. He F. J. et. al. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol.* - 2020. - Т. 75. - No 6. - С. 632-647.
87. Sacks F. M. et. al. American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association // *Circulation.* - 2017. - Т. 136. - No 10. - С. e1e23.
88. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1> (21 July 2020).
89. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta.* 2016 Feb 15;454:143-85.
90. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации РКО/НОА.Проект. 2022. Проект Клинических рекомендаций "Нарушения липидного обмена". 2022 год | noatero.ru
91. William N. et al. Atlas of Inherited Metabolic Diseases. 2019 by CRC Press.872 Pages 311
92. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
93. Jahangir, A., Sahra, S., and Krzyzak, M. (2021). Can clinicians start prescribing inclisiran for hypercholesterolemia today? A review of clinical studies for internal medicine physicians and endocrinologists. *Cureus* 13, e16664. doi:10.7759/cureus.16664
94. Ray, K. K., Troquay, R., Visseren, F., Leiter, L. A., Scott, W. R., Vikarunnessa, S., et al. (2023). Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated ldl cholesterol (orion-3): results from the 4-year open-label extension of the orion-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 11, 109–119. doi:10.1016/S2213-8587(22)00353-9
95. Brandts, J., and Ray, K. K. (2021). Clinical implications and outcomes of the orion phase iii

- trials. *Future Cardiol.* 17, 769–777. doi:10.2217/fca-2020-0150
96. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // *New England journal of medicine*. – 2013. – Т. 369. – No. 2. – С. 145-154
97. Lindson N. et al. Different doses, durations, and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2019. - Т. 4. - No 4. - С. CD013308.
98. Hu Y. et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. // *N Engl J Med*. - 2018. - Т. 379. - No 7. - С. 623-632.
99. Powell K.E. et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition // *J Phys Act Health*. - 2018. - С. 1-11.
100. Hupin D. et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta- analysis // *Br J Sports Med*. - 2015. - Т. 49. - No 19. - С. 1262-1267.
101. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, . Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent . C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low . risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
102. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, . Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, . Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398–404.
103. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (21 July 2020).
104. Т.Т. Мельдеханов, С.Р. Есиргепова, Б.Т. Пиржанов, Т.Н. Эльхенди, М.Т. Уразаева, Е.А. Кабдыгалиев, Р.А. Табанова, & К.К. Елешева (2021). ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины, 34 (4), 21-28. doi: 10.24412/2790-1289-2021-42128
105. Конвай В. Д. Метаболические Особенности Отдельных Систем И Органов Патобиохимия Обмена
106. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынов А.И. (2010) Внутренние болезни: Учебник.
107. Ghesquiere, S., Drsrisenthil, T. (2017) Microscopic anatomy of an artery. Complete Recreation and colorization based on the diagram originally produced by at File:Anatomy artery.png

Приложение

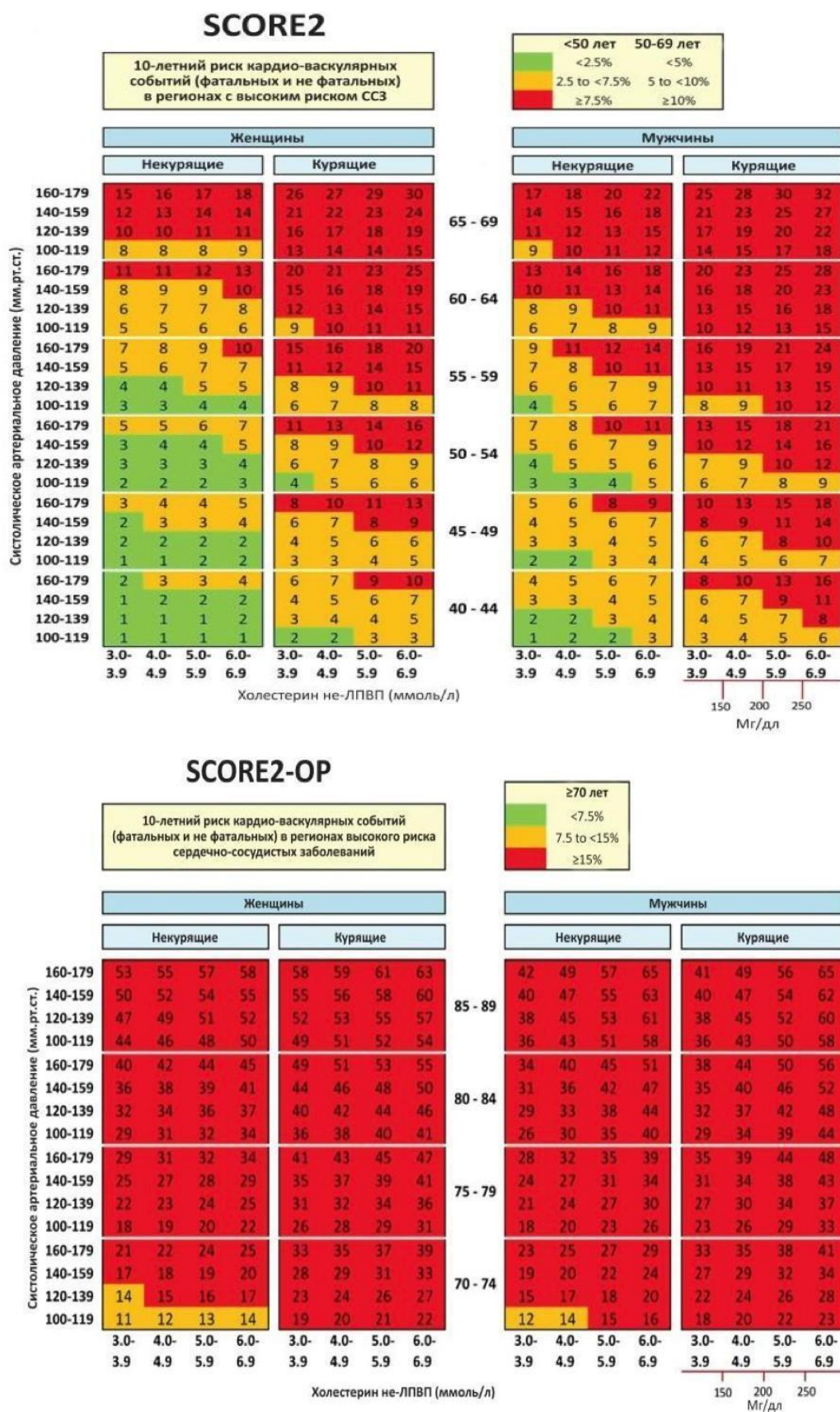
Приложение 1

Алгоритм диагностики и обследования пациентов с дислипидемиями [107]



Приложение 2

Шкала SCORE2 и SCORE2-OP стран высокого риска кардиоваскулярной смертности [107]



Приложение 3

Категории сердечно-сосудистого риска и целевой уровень ХС-ЛПНП [107]

Категория риска	Описание	Целевой уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л
Экстремальный	Сочетание АССЗ с СД 2 типа и/или СГХС или 2 сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет ² у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС-ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л	$< 1,4$, Оптимально $< 1,0$
Очень высокий	- Документированное АССЗ клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), стабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация (ЧКВ, АКШ или другие операции на артериях), инсульт/ТИА, поражение периферических артерий). - Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) $> 50\%$) - СД + поражение органов-мишеней $+ \geq 3$ ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет - Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² - СГХС + ССЗ или ФР - Оценка риска по шкале SCORE2 $\geq 7,5\%$ (< 50 лет), $\geq 10\%$ (50-69 лет), $\geq 15\%$ (≥ 70 лет)	$< 1,4$ ммоль/л и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Высокий	- Значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л, и/или ХС-ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л, и/или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. - СГХС без ФР - СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР - Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² - Гемодинамически незначимый атеросклероз (стеноз(ы) 25-49% в любом бассейне) - Оценка риска по шкале SCORE2 2,5–7,5% (< 50 лет), 5-10% (50-69 лет), 7,5-15% (≥ 70 лет)	$< 1,8$ ммоль/л и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Умеренный	- Молодые пациенты с СД (СД 1 типа < 35 лет, СД 2 типа < 50 лет), с анамнезом заболевания < 10 лет, без поражения органов-мишеней и ФР. - SCORE2 $< 2,5\%$ (< 50 лет), $< 5\%$ (50-69 лет), $< 7,5\%$ (≥ 70 лет)	$< 2,6$ ммоль/л
Низкий	SCORE2 $< 2,5\%$ (< 50 лет), $< 5\%$ (50-69 лет), $< 7,5\%$ (≥ 70 лет)	$< 3,0$ ммоль/л

**Бекбосынова Махаббат Сансызбаевна
Иванова-Разумова Татьяна Владимировна
Андосова Салтанат Абдижаноповна
Мырзахметова Гульжан Шалатаевна
Кали Акнур Сейтханкызы
Зейнолдина Аяжан Талгатовна
Даниярова Гульнур Данияркызы**

Атерогенные нарушения липидного обмена (дислипидемии)

Монография издана в авторской редакции

Сетевое издание

Ответственный за выпуск – Алимова Н.К.

Научное издание

Системные требования:

операционная система Windows XP или новее, macOS 10.12 или новее, Linux.
Программное обеспечение для чтения файлов PDF.

Объем данных 4 Мб

Принято к публикации «12» июня 2025 года

Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/30MNNPM25.pdf> свободный. – Загл. с экрана. –
Яз. рус., англ.

ООО «Издательство «Мир науки»

«Publishing company «World of science», LLC

Адрес:

Юридический адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

Почтовый адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

<https://izd-mn.com/>

**ДАННОЕ ИЗДАНИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ НА
ЭЛЕКТРОННЫХ НОСИТЕЛЯХ**