

ХОЛЕСТЕРИН ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ХС-ЛНП) И РЕМНАНТНЫЙ ХОЛЕСТЕРИН неЛВП»: НУЖНА ЛИ РОКИРОВКА ДЛЯ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА?

В статье рассмотрена роль различных вариантов холестерина в качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска, поскольку в последнее время наряду с традиционным липидным показателем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рекомендуется применение в повседневной клинической практике нового показателя – уровня холестерина неЛВП (липопротеинов высокой плотности). В работе поднимается вопрос о достаточности научных и клинических данных для смены липидных приоритетов в оценке сердечно-сосудистого риска: измерения и мониторинга холестерина неЛВП против традиционных липидных маркеров – уровней холестерина ЛНП и холестерина ЛВП плазмы крови.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, холестерин не ЛВП, липидкорректирующая терапия, факторы сердечно-сосудистого риска

■ ВВЕДЕНИЕ

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) является одним из самых важных факторов сердечно-сосудистого риска [1–3, 13]. За последние два десятилетия, по результатам рандомизированных исследований со статинами и метаанализов [4–9], в международных и российских рекомендациях целевые уровни ХС-ЛПНП для больных ИБС постепенно снижались. С июня 2011 г. в большинстве стран, за исключением, пожалуй, Японии и Швейцарии, уровень ХС-ЛПНП для таких пациентов не должен превышать 1,8 ммоль/л [2, 3]. Эксперты Национальной липидной ассоциации США (NLA) в 2013 г. обсуждают еще более радикальные значения для «плохого» холестерина – не более 1,3 ммоль/л (M. Davidson, 2013). В современных рекомендациях по дислипидемии представлены эпидемиологические, а не целевые уровни триглицеридов (Тг) и ХС-ЛПВП. В большинстве рекомендаций представлены эпидемиологические данные (рекомендуемый уровень триглицеридов не более 1,7 ммоль/л, ХС-ЛВП >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин) [2, 3, 13]. Исследования «интервенции», где использовалась комбинированная терапия статинами с фибратами, никотиновой кислотой и другими препаратами, закончились либо с нейтральными, либо

с отрицательными клиническими результатами [10–12]. В последнее время наряду с традиционным липидным показателем ХС-ЛПНП эксперты в области липидологии рекомендуют введение в повседневную клиническую практику нового показателя – уровня холестерина неЛВП (ХС-неЛВП) [1–3, 13]. Эта статья посвящена дискуссии, достаточно ли научных и клинических данных для смены липидных приоритетов в оценке сердечно-сосудистого риска: измерения и мониторинга холестерина не ЛВП против традиционных липидных маркеров – уровней ХС-ЛПНП и ХС-ЛВП плазмы крови.

■ ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ЛИПИДОВ

В плазме крови человека циркулируют несколько классов липопротеинов (ЛП). Жирная пища после попадания в просвет тонкого кишечника с помощью желчных солей подвергается эмульгированию и превращению в моно- или диглицериды и свободные жирные кислоты (СЖК) [14]. Экзогенный (пищевой) пул холестерина у человека представлен наиболее крупными частицами-хиломикронами (ХМ), которые появляются в кровотоке через несколько секунд после приема жирной пищи и быстро гидролизуются под воздействием липопротеиновой липазы (ЛПЛ) на триглицериды и СЖК. В результате этого образуются ремнанты (остатки) хиломикрон (ХМ), которые также быстро катаболизируются через апо В-48, апо Е-рецепторы. Через 12–14 ч в норме у человека не должно быть ни ХМ, ни их остатков, поэтому в анализе крови у здоровых людей уровни Тг, как правило, в норме.

Эндогенные ЛП представлены липопротеинами очень низкой плотности (ЛОНП, «эндогенные Тг»), которые, в свою очередь, под воздействием ЛПЛ гидролизуются до липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП) и далее до ЛНП. Последние связываются с ЛНП-рецепторами, которые являются одними из ключевых звеньев регуляции ЛП плазмы крови у человека. ЛВП играют ключевую роль по предотвращению накопления избытков ХС в периферических тканях. С помощью ХС-ЛВП осуществляется т.н. обратный транспорт ХС из периферии (через транспортеры ABCA1) обратно в печень, где избытки ХС утилизируются и с помощью секреции ЖК удаляются в кишечник и далее из организма. Очень небольшое количество ХС (<1%) попадает в печень с ЛВП через неспецифический путь – скэвенджер-рецепторы (SRB1). Таким образом, в организме у человека можно выделить классы липопротеинов с повышенным содержанием холестерина (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и Лп (а)) и триглицерид-богатые частицы (остатки ХМ, ЛОНП и ЛПП). В повседневной клинической практике в развернутом анализе на липидограмму оценивается уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛНП («плохой ХС») и ХС-ЛВП. В отдельных случаях развернутый анализ включает уровень Лп (а), концентрацию апо белков Апо В, апо А 1, апо С-III и т. д. В некоторых клиниках есть возможность провести электрофорез липидов, который помогает определиться с фенотипированием гипертриглицеридемии (ГЛП I, III, IV или V типов). В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий (V пересмотр) для здоровых людей и лиц низкого риска рекомендованы следующие оптимальные липидные параметры: для общего холестерина – <5,5 ммоль/л, триглицеридов – <1,7 ммоль/л, ХС-ЛНП – ≤3,5 ммоль/л, Лп (а) < 30 мг/дл. Уровень ХС-ЛВП должен быть «чем выше, тем лучше» (>1,0 ммоль/л для мужчин и более 1,2 для женщин) [13]. Для больных очень высокого риска и пациентов с ИБС целевые уровни липидов следующие: общий ХС ≤4,0 ммоль/л, Тг ≤1,7 ммоль/л, ХС-ЛНП ≤1,8 ммоль/л, уровни «хорошего ХС» – такие же, как и у здоровых людей. Достаточно ли этих показателей для адекватного контроля липидных факторов риска? В качестве дополнительных биохимических маркеров из липидных показателей в Российских рекомендациях представлены низкий уровень ХС-ЛВП и для лиц с уровнем ТГ ≥2,3 ммоль/л холестерин не ЛВП (табл. 1), а также такие показатели, как Лп (а), апо В и апо А1.

3.0. ХС-НЕ ЛВП ПРОТИВ ХС-ЛНП: НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ

Ремнантный ХС – сумма концентрации холестерина в триглицерид-богатых липопротеинах, которая состоит из эндогенных Тг в составе ЛОНП и ЛПП, если анализ крови сдается натощак. Если анализ крови сдается после еды, то ремнантный ХС – это сумма двух классов эндогенных ЛП

(ЛОНП+ЛПП) в сочетании с холестерином, входящим в состав ремнантов хиломикрон. Повышение уровня Тг не натощак (постпрандиальная гипертриглицеридемия) – это индикатор повышения в плазме крови ремнантных частиц. По данным международных исследований, постпрандиальная гипертриглицеридемия связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Повышенный уровень триглицеридов per se вряд ли напрямую связан с развитием атеросклероза. В проспективных исследованиях повышение уровня Тг теряло статистическую связь с сердечно-сосудистыми событиями после коррекции по другим липидным факторам риска, особенно с уровнем ХС-ЛВП. Исследования «интервенции» (см. выше) пока не смогли подтвердить гипотезу, что медикаментозное повышение уровня концентрации ХС-ЛВП связано со снижением СС риска. Наиболее вероятно, что увеличение в плазме крови концентрации ремнантных частиц как раз и повышает СС риск [14]. Триглицерид-богатые частицы крупнее ЛП низкой плотности и переносят от 5 до 20% больше холестерина, чем ЛНП, что определяет их повышенную атерогенность при пенетрации сквозь эндотелий и при последующем накоплении холестерина в сосудистой стенке артерий.

В последние годы были получены данные, которые свидетельствуют о роли ХС-неЛВП в качестве независимого липидного фактора сердечно-сосудистого риска [15, 16]. Особого внимания заслуживает работа Varbo et al., 2012, в которой авторы использовали определенные генетические маркеры ремнантной дислипидемии в качестве потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений. В этой

работе генотипирование и статистический анализ проводился среди 73 513 пациентов, участвовавших в трех больших датских проспективных исследованиях CGPS (Copenhagen General Population Study, n = 57 719), CCHS (Copenhagen City Heart Study, n = 10 609) и CIHDS (Copenhagen Ischemic Heart Disease Study, n = 5 185) [15]. Для генотипирования исследователи выбрали 15 генетических вариантов, влияющих на уровни ХС-не ЛВП, концентрацию холестерина ремнантных частиц и ЛВП не натощак и концентрацию только ХС-ЛВП. Концентрация ХС-ЛНП была выбрана как положительный контроль. По основным результатам этого исследования холестерин ремнантных частиц (Р-ХС) практически не изменялся в течение суток со времени последнего приема пищи с медианой 0,55 ммоль/л (натощак) и 0,67 ммоль/л в период от 3 до 4 ч после еды. Этот показатель сильно коррелировал с уровнем Тг, определяемым после приема пищи (R2 = 0,96, p < 0,001), имел обратную корреляцию с уровнем ХС-ЛВП (R2 = -0,45, p < 0,001) и был слабо связан с уровнем ХС-ЛНП (R2 = 0,12, p < 0,001). Основным результатом этого исследования заключается в том, что на каждые 1 ммоль/л (39 мг/дл) повышение уровня холестерина ремнантных частиц (не натощак) было получено почти трехкратное воз-

растание риска ишемической болезни сердца (отношение шансов 2,8; 95% доверительный интервал 1,9–4,2). Эти данные были получены впервые. Авторы этого исследования делают вывод, что пожизненный сердечно-сосудистый риск в случае повышения в плазме крови ремнантных частиц из-за генетических дефектов значительно выше того, что описан ранее в наблюдательных исследованиях, например в исследовании INTERHEART [1]. В научной литературе описаны различные механизмы, которые ведут к развитию атеросклероза у лиц с повышением концентрации ремнантных (триглицерид-богатых) липопротеинов. В отличие от ЛП, богатых холестерином (например, ЛНП), триглицерид-богатые частицы не подвергаются окислению и захвату макрофагами, а также и не участвуют в образовании пенистых клеток [16]. Повышенная концентрация ремнантного ХС в плазме крови, вероятно, приводит к механическому проникновению и задержке этих ЛП в интиму сосудов и развитию атеросклероза [16].

В 2011 г. были опубликованы результаты метаанализа 16 эпидемиологических и кросс-секционных исследований, включившего 233455 пациентов. В этой работе было показано преимущество определения ХС-нелВП по сравнению с ХС-ЛНП [15]. Из всех липидных показателей наибольшую диагностическую ценность в предсказании сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировал апобелок апо В 100 (коэффициент относительного риска, standardized relative risk ratio, RRR 1,43), на втором месте был уровень ХС-не ЛВП (RRR = 1,34) и последнее место в качестве предиктора СС осложнений в будущем занял традиционный липидный показатель ХС-ЛНП (RRR = 1,25) [15]. С практической точки зрения измерение апобелков апо В и апо А 1 вряд ли возможно и целесообразно в первую очередь из-за относительно высокой стоимости анализов. Вместе с тем введение дополнительного (а может, и основного) липидного показателя холестерина не ЛВП имеет большой научный и практический смысл. Авторы этого метаанализа подсчитали, что внедрение ХС-не ЛВП за 10-летний период в США в качестве основного липидного показателя позволит дополнительно предупредить 300 тыс. сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с традиционной стратегией измерения и мониторинга уровня «плохого холестерина» ХС-ЛНП [15].

Причинно-следственная связь между ХС-нелВП и сердечно-сосудистыми осложнениями была установлена как в исследованиях «случай – контроль» [18–25], так и в ряде проспективных моделей [24–30]. Как видно из *таблицы 2*, измерение концентрации атерогенного апобелка апо В 100 позволяет значительно точнее предсказать риск пер-

Таблица 1. Целевые уровни ХС нелВП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска [13]

Категория сердечно-сосудистого риска	Целевой уровень ХС нелВП, (ммоль/л)
Низкий риск	≤ 4,3
Умеренный риск	≤ 3,8
Высокий риск	≤ 3,3
Очень высокий риск	≤ 2,6

вых/повторных сердечно-сосудистых событий (относительный риск 1,38–2,74). Практически во всех исследованиях этот липидный показатель превосходит определение ХС-нелВП и ХС-ЛНП. Это правило воспроизводилось во многих клинических и популяционных исследованиях (США, Китай, Северная Европа), преимущество апо В 100 как маркера риска перед другими липидными показателями не зависело от возраста и пола. В свою очередь, показатель концентрации ремнантного холестерина ХС-нелВП имел преимущество перед традиционным липидным параметром ХС-ЛНП в большинстве популяций (*табл. 2*). Таким образом, среди липидных показателей наибольшей предсказующей силой в отношении новых сердечно-сосудистых осложнений обладает измерение концентрации апобелка апо В 100, на втором месте – уровень ремнантного холестерина ХС-нелВП, наименьшее значение по данным метаанализов, наблюдательных и проспективных исследований продемонстрировал традиционный показатель ХС-ЛНП.

В метаанализе 2009 г. (Robinson et al., 2009) изучалась связь между ХС-нелВП и снижением СС риска при лечении разными группами гиполипидемических средств (статины, фибраты, никотиновая кислота и т. д.) [29]. В анализ были включены 14 исследований со статинами, 7 – с фибратами, 6 – с никотиновой кислотой и 1 исследование, в котором использовались секвестранты желчных кислот. В соответствии с основными результатами этого метаанализа на каждый 1% снижения уровня ХС-нелВП в исследованиях со статинами в течение 4,5 лет ожидается 0,99% снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Для исследований с фибратами были получены аналогичные пропорции. По данным одного из первых метаанализов Cholesterol Treatment Trialist Collaborators (CTT) 2005 г., при снижении уровня ХС-ЛНП на терапии статинами на 1% ожидаемое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений составляет 0,88% [30]. Таким образом, при введении в клиническую практику нового липидного маркера (ХС-нелВП) как в качестве целевого показателя, так и при мониторинге эффективности терапии статинами снижение риска СС осложнений по крайней мере не ниже, а может, даже и выше, чем при использовании традиционного ХС-ЛНП.

■ Помимо классических липидных параметров (ХС-ЛНП, ТГ, ХС-ЛВП) в последние годы предложено много новых липидных маркеров, статистически связанных с частотой ИМ, инсультов и других СС осложнений

Таблица 2. Связь сердечно-сосудистого риска с уровнями апо В, ХС-нелВП и ХС-ЛНП (по данным некоторых проспективных исследований) (адаптировано с изменениями [15])

Исследование, год	Пол	Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)		
		Апо В ХС-нелВП ХС-ЛНП		
Health Professionals, 2004	м	2,31 (1,25–4,27)	2,25 (1,24–4,08)	1,63 (0,94–2,81)
Nurses Health, 2004	ж	1,80 (1,50–2,20)	1,60 (1,30–1,90)	1,40 (1,20–1,60)
MONICA/KORA, 2005	м	1,49 (1,26–1,78)	1,49 (1,26–1,75)	Нет данных
Women's Health, 2005	ж	2,50 (1,68–3,72)	2,51 (1,69–3,72)	1,62 (1,17–2,25)
Copenhagen Heart, 2007	м	1,95 (1,49–2,55)	1,90 (1,45–2,50)	1,70 (1,24–2,24)
Copenhagen Heart, 2007	ж	1,511,19–2,50	1,280,99–1,85	1,270,98–1,83
Chin-Shan Cohort, 2007	м, ж	2,74 (1,45–5,19)	1,98 (1,00–3,92)	1,86 (1,00–3,46)
Framingham Offspring, 2007	ж	1,381,15–1,67	1,281,06–1,56	1,200,99–1,46

■ ХС-нелВП и инструментальные методы доклинической диагностики атеросклероза

Уровень ХС-нелВП также статистически связан и с инструментальными суррогатными конечными точками, маркерами раннего доклинического атеросклероза – толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) и коронарным кальцием (КК) [31, 32]. В исследовании Orakzai et al. принимали участие 1 611 пациентов без симптомов коронарной болезни сердца (67% мужчин, средний возраст 53 года), которым провели электронную компьютерную томографию для скрининга на КК [31]. С помощью метода множественной логистической регрессии была изучена взаимосвязь между липидами (квартили) и наличием индекса Агатсона более 0 или ≥ 100 единиц. В целом в этом исследовании индекс Агатсона распределялся следующим образом: 0 – 35%; 1–99 – 44%; 100–399 – 12% и ≥ 400 – 9% пациентов. После коррекции по возрасту, курению, полу, расе, артериальной гипертензии и отягощенного семейного анамнеза только уровень ХС-нелВП сохранил статистическую достоверность. Результаты этого исследования свидетельствуют, что среди других липидных параметров только ХС-нелВП был ассоциирован с доклиническим атеросклерозом, определяемым методом ЭЛТ с определением КК.

В немецком когортном исследовании The Heinz Nixdorf Recall Study принимали участие 3 956 пациентов в возрасте 45–75 лет (52% женщин) [32]. Все больные были исследованы на предмет КК с помощью метода электронной лучевой томографии, затем были получены корреляции между индексом Агатсона и различными липидными параметрами. После коррекции на факторы сердечно-сосудистого риска, пол и возраст наличие кальция в коронарных артериях лучше всего коррелировало с таким липидным показателем, как апо В, на втором месте по степени достоверности, как и в предыдущем исследовании (Orakzai et al.), – холестерин нелВП. Что касается традиционного показателя ХС-ЛНП, то у лиц с высокими уровнями «плохого» ХС (четвертая квартиль), по сравнению с нормальными значениями (первая квартиль), индекс Агатсона повышался почти в два раза. Корреляции индекса Агатсона с липидными параметрами были более тесно связаны у женщин, чем у муж-

чин. Результаты этого исследования очень важны для определения роли КК в диагностике доклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного СС риска.

■ ИНЬ И ЯНЬ ХОЛЕСТЕРИНА ЛВП

Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности негативно коррелирует с частотой и выраженностью сердечно-сосудистых событий во многих проспективных и кросс-секционных исследованиях (PROCAM, Framingham, Interheart, Interstroke). В новых Российских рекомендациях по дислипидемиям 2012 г. особая роль отводится определению уровня «хорошего» холестерина ЛВП как реклассификатору низкого и умеренного риска при использовании алгоритма SCORE [13]. Этот инновационный подход в стратификации сердечно-сосудистого риска был адаптирован из Европейских рекомендаций по дислипидемиям 2011 г. [2]. Насколько информативен этот показатель в рутинном анализе на липиды? В научной литературе очень много научных фактов, касающихся прямого антиатерогенного действия ХС-ЛВП на животных моделях и у человека. Это данные относительно инфузии апо А 1 у кроликов, работы по апо А 1 у трансгенных мышей, инфузия апо А 1 у человека, а также целый ряд post-hoc исследований со статинами. Липопротеин высокой плотности – это сложная макромолекула, состоящая из липидной сердцевины (эфир ХС и триглицериды), завернутой в конверт из фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина (J. Genest, 2008). Вся эта конструкция интегрирована апо белком Апо А1. ХС-ЛВП – это лиганд для белков и липидных рецепторов, ко-активатор многих энзиматических реакций. В 2008 г. был опубликован post hoc анализ двух крупных исследований IDEAL (Incremental Decrease in End Points through aggressive lipid-lowering) и EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) [17]. У некоторых пациентов, включенных в эти проспективные исследования, развились сердечно-сосудистые осложнения (n = 858), у части больных их не было (n = 1,491). По результатам этого анализа в исследовании IDEAL более высокая концентрация ХС-ЛВП была достоверно связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений

(после коррекции по полу, возрасту, курению, концентрации апо А 1 и апо В). Аналогичные результаты в отношении проатерогенного влияния повышенного уровня и гетерогенности частиц ЛВП были получены и в исследовании EPIC-Norfolk [17]. Наоборот, в этом ретроспективном анализе была получена хорошая позитивная корреляция между индексом Агатсона и концентрацией апо белка апо А1. Традиционно уровень ХС-ЛВП считается «суррогатом» или, проще говоря, индикатором обратного транспорта холестерина у человека. Вместе с тем уровень ХС-ЛВП, полученный в рутинном анализе крови, означает просто содержание холестерина в липопротеинах высокой плотности и не более того. По мнению ряда экспертов (J. Genest, J. Kastelain, Eric Stroes), концентрация апо А 1 (норма 95–186 мг/дл) в большей степени отражает степень обратного транспорта ХС, чем традиционный уровень ХС-ЛВП. В 2009 г. был опубликован крупный метаанализ, в котором изучалась взаимосвязь между изменением уровня ХС-ЛВП и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [18]. В этот анализ были включены 108 рандомизированных исследований (n = 299 310); в нем оценивалась взаимосвязь шансов между динамикой ХС-ЛВП и ХС-ЛНП (в процессе лечения) и сердечно-сосудистыми событиями. По результатам этого метаанализа уровень ХС-ЛВП практически не изменялся ($\pm 1\%$), в то время как снижение уровня ХС-ЛНП в 10 мг/дл (0,26 ммоль/л) было статистически связано с 7%-ным снижением относительного риска сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,001$) и 4,4%-ным снижением общей смертности [18]. Авторы метаанализа сделали вывод, что повышение холестерина ЛВП не связано со снижением сердечно-сосудистых осложнений.

Как уже упоминалось выше, рандомизированные клинические исследования последних лет, посвященные проблеме снижения резидуального риска и фармакологического повышения уровня ХС-ЛВП с использованием фибратов (FIELD, ACCORD), ингибиторов белка, переносящего эфиры холестерина (ILLUSTRATE, dal-OUTCOME), никотиновой кислотой (AIM-HIGH, HPS-2 THRIVE), фактически потерпели неудачу. Текущие клинические исследования с новыми классами липидмодулирующих препаратов (апо А 1 миметики, агонисты PPAR α рецепторов), влияющими на уровень ХС-ЛВП, возможно, позволят в ближайшем будущем окончательно определить роль ХС-ЛВП во вторичной профилактике СС осложнений [19]. В частности, в литературе есть данные, что апо А 1 миметик D4F повышает концентрацию pre- β -HDL в человеческой плазме [20]. Именно эта безлипидная конструкция (предшественник ЛВП) является начальным акцептором свободного ХС из периферических клеток крови и определяет первые этапы обратного транспорта ХС.

Ингибиторы ГМГ-КО-А редуктазы эффективно снижают концентрацию апо В-содержащих липопротеинов, включая ХС-ЛНП, ЛОНП и ЛПП, однако в соответствии с коэффици-

ентом IC50 их эффективность в снижении «плохого» холестерина снижается в ряду розувастатин, аторвастатин, симвастатин, правастатин и флувастатин. Многочисленные сравнительные клинические исследования со статинами (CURVES, MERCURI – I, II, VOYAGER) показали преимущества розувастатина в снижении ХС-ЛНП и повышении уровня ХС-ЛВП [35–39]. В сравнительном исследовании STELLAR повышение уровня ХС-ЛВП увеличивалось в ряду аторвастатин (+5,7%), правастатин (+5,6%), симвастатин (+6,8%) и розувастатин (Крестор) – +9,6% [35]. В недавно опубликованном метаанализе (август 2013 г.) было продемонстрировано, что риск больших СС осложнений у больных на терапии статинами с уровнем апо А-1 ≥ 168 мг/дл на 35% ниже по сравнению с пациентами с уровнем апо А 1 не более 122 мг/дл [39]. Важно отметить, что эта закономерность была актуальна даже для тех пациентов, у которых на фоне терапии статинами уровень «плохого» ХС был уже нормализован ($< 1,8$ ммоль/л). Эти новые данные обосновывают выбор статина с максимальным эффектом в снижении уровня ХС-ЛНП и повышении концентрации «хорошего» ХС ЛНП-симвастатина или, лучше, розувастатина.

Таким образом, результаты эпидемиологических, кросс-секционных, проспективных исследований, ряд метаанализов, а также международные рекомендации по липидам не позволяют использовать уровень ХС-ЛВП per se как надежный ориентир для стратификации сердечно-сосудистого риска или как объективный показатель при оценке эффективности липидснижающей терапии. В большей степени ХС-ЛВП может быть рекомендован как промежуточный показатель для определения индекса атерогенности (общий ХС/ЛВП, норма менее 4), а лучше ХС-нЛВП, особенно у больных сахарным диабетом 2-го типа и гипертриглицеридемией.

■ Определение и мониторинг ХС-нЛВП позволят более точно и качественно учитывать атерогенный профиль плазмы крови без лишних затрат

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие произошел значительный прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение сердечно-сосудистой смертности достигнуто не только во многих западных странах (США, Канада, Финляндия, Польша, Великобритания), но также и в Бразилии и даже на Западном Берегу реки Иордан [33]. Снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на терапии статинами, новые данные по безопасности (пресс-релиз FDA 2012 г.) значительно расширили применение этих лекарств как в первичной, так и вторичной профилактике атеросклероза. Эволюция международных рекомендаций по лечению атеросклероза и дислипидемий за последнее десятилетие привела к введению новых целевых уровней ХС-ЛНП $< 1,8$ ммоль/л для больных с ИБС сначала в США (2004), потом в других регионах мира, включая Европу (2011 г.) и РФ (2012 г.). Вместе с тем в большинстве стран, включая РФ,

остаются большие барьеры между жесткими целевыми уровнями липидов и ситуацией с их достижением в повседневной клинической практике. По данным исследования DYSIS-RUSSIA, только 12% пациентов в категории очень высокого СС риска достигают уровней ХС-ЛНП менее 1,8 ммоль/л [34].

Эпидемия метаболического синдрома и сахарного диабета как основной компонент резидуального риска в какой-то мере замедлила степень снижения сердечно-сосудистой смертности, достигнутый в 2000-х гг. во многих странах мира. Даже на терапии максимальными дозами статинов остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых осложнений составляет 20–40%. Помимо классических липидных параметров (ХС-ЛНП, ТГ, ХС-ЛВП), в последние годы предложено много новых липидных маркеров, статистически связанных с частотой ИМ, инсультов и других СС осложнений. К ним относят определение активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, размера частиц ЛНП, измерение концентрации ряда апобелков (апо А1, апо С-III, апо В, апо Е) и т. д. В научных лабораториях активно ведутся работы по определению функциональности липопротеинов высокой плотности. Таким образом, помимо традиционного липидного показателя (ХС-ЛНП) в ближайшем будущем

в повседневной клинической практике может быть использован дополнительный/или альтернативный липидный параметр – как ремнантный холестерин (ХС-нелВП). По аналогии с существующей клинической терминологией («плохой» и «хороший» ХС) его можно назвать «очень плохой ХС». Определение и мониторинг ХС-нелВП позволят более точно и качественно учитывать атерогенный профиль плазмы крови без лишних затрат. ХС-нелВП можно определять не натошак. Этот показатель является более точным ориентиром качества лечения статинами, чем традиционный показатель – ХС-ЛНП. Вместе с тем в настоящее время еще далеко не все российские врачи знают и стараются достичь целевого уровня «плохого холестерина» ХС-ЛНП у больных с ИБС и с высоким сердечно-сосудистым риском [34].

Внедрение в клиническую практику новых, прогрессивных лабораторных и инструментальных методов исследования наряду с адекватной терапией статинами и другими классами препаратов, основанных на доказательной медицине, позволит в значительной степени снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений от заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз.



ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. 2004. Sep. 11–17. №364(9438). P. 937–952.
2. Catapano A, Reiner Z, De Backer G. et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis*. 2011. №217. S1–S44.
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2012. Aug. №19(4). P. 585–667. Epub. 2012, Jul.
4. Shepherd J, Cobbe S.M., Isles C.G., Lorimer A.R., Macfarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med*. 1995. №333. P. 1301–1307.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. №344. P. 1383–1389.
6. Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level // *N. Engl. J. Med*. 1996. №335. P. 1001–1009.
7. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins // *Lancet*. 2005. №366(9433). P. 1267–1278.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CIT) Collaboration. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Blaha N., Peto R., Barnes E.H., 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(9753). P. 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub. 2010, Nov. 8.
9. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators, 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 (11). №380(9841). P. 581–590.
10. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes // *N. Engl. J. Med*. 2011. №364. P. 818–828.
11. Michos E.D., Sibley C.T., Baer J.T., Blaha M.J., Blumenthal R.S. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. №59. P. 2058–2064.
12. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment // *Eur. Heart J*. 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehf055.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, 5 пересмотр // *Российский кардиологический журнал*. 2012. №5 (97). P. 2–32.
14. Chapman MJ, Ginsberg H.N., Amarencu P. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management // *Eur. Heart J*. 2011. Jun. №32(11). P. 1345–1361.
15. Sniderman A., Williams K., Contois J. et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B as a markers of cardiovascular risk // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2011. №4(3). P. 337–345. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247. Epub. 2011, Apr. 12.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.