Кардиологический вестник
2021, Т. 16, №1, с. 64-72
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164

Russian Cardiology Bulletin
2021, Vol. 16, No. 1, pp. 64-72
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164

Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты

© И.В. СЕРГИЕНКО, А.А. АНШЕЛЕС

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье приведены избранные тезисы из 4-го издания монографии «Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца», посвященные основным аспектам патогенеза, факторов риска, диагностики и терапии атеросклероза и дислипидемий. Представлены новые подходы к этим проблемам и изменения, которые также нашли отражение в рекомендациях VII пересмотра, подготовленных Национальным обществом по изучению атеросклероза. К ним относятся введение категории пациентов экстремального риска, коррекция значений целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, трансформирование интерпретации значений баллов по шкале SCORE, акцент на различные фенотипы атеросклероза, коморбидность и мультиморбидность, а также более широкое применение в липидологической практике ингибиторов PCSK9.

Ключевые слова: *атеросклероз, практические рекомендации.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Сергиенко И.В. — https://orcid.org/0000-0003-1534-3965
Аншелес А.А. — https://orcid.org/0000-0002-2675-3276; e-mail: a.ansheles@gmail.com
Автор, ответственный за переписку: Аншелес А.А. — e-mail: a.ansheles@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164

Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects

© I.V. SERGIENKO, A.A. ANSHELES

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The authors report the abstracts from the 4th edition of the monograph «Dyslipidemias, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease» devoted to pathogenesis, risk factors, diagnosis and therapy of atherosclerosis and dyslipidemias. New changes are incorporated in the VII version of the RNAS guidelines and include the introduction of an extremely high-risk patients, correction of LDL-C target values, another interpretation of SCORE values, emphasis on various phenotypes of atherosclerosis, comorbidity and multimorbidity, as well as wider use of PCSK9 inhibitors in lipid lowering therapy.

Keywords: *atherosclerosis, practical guidelines.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Sergienko I.V. — https://orcid.org/0000-0003-1534-3965
Ansheles A.A. — https://orcid.org/0000-0002-2675-3276; e-mail: a.ansheles@gmail.com
Corresponding author: Ansheles A.A. — e-mail: a.ansheles@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Sergienko IV, Ansheles AA. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):64–72. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. К другим, менее распространенным причинам возникновения ишемической болезни сердца относят патологию микроциркуляторного русла миокарда и коронарный вазоспазм.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), атеросклероз — это вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) артерий. В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающей-

ся хромоте или же к непосредственной манифестации инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом, внезапной смертью. В результате образования и роста атеросклеротической бляшки (АСБ) происходит постепенное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий. Однако часто первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) становится ИМ или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии. В таких случаях причиной тромбоза артерии становится разрыв истонченной покрышки АСБ с обнажением ее тромбогенного липидного ядра.

Помимо гиперхолестеринемии, приводящей к развитию атеросклероза, к факторам риска развития ИБС относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), гиподинамия, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез. Профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска, позволяют снизить вероятность развития атеросклероза и его осложнений [1—3].

Основным элементом атеросклеротического поражения является АСБ. По мере увеличения ее объема она вызывает сужение просвета артерии и способствует нарушению кровотока. Накопление липидов в сердцевине бляшки сопровождается увеличением ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях может разорваться. Разрыв бляшки сопровождается активацией коагуляционного каскада крови, агрегацией тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда, и появлением характерных клинических признаков ишемии органа, кровоснабжаемого пораженной артерией.

АСБ могут быть стабильными и нестабильными. Такая дифференциация для клинициста даже более важна, чем степень стенозирования артерии. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной покрышкой, богатой коллагеном. Такие АСБ характеризуются медленным ростом в течение многих лет, они могут не оказывать существенного влияния на кровоснабжение органов. Нестабильные бляшки характеризуются тонкой (менее 65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления (инфильтрация фиброзной покрышки клетками воспаления, в основном макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками), крупным липидным ядром (более 40% от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро.

К липидам крови относят холестерин, триглицериды (ТГ), фосфолипиды и свободные жирные кислоты (ЖК). Все они имеют важное биологическое значение. Холестерин (ХС) — обязательный компонент всех клеточных мембран, он также участвует в синтезе стероидных, половых гормонов, в образовании желчных кислот. Эфиры холестерина, которые образуются при этерификации свободного холестерина с присоединением радикала жирной кислоты под действием фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы, представляют наиболее активную метаболическую часть холестерина. Они секретируются гепатоцитами в кровоток в составе липопротеидов очень низкой плотности.

Основными липопротеидами плазмы в порядке возрастания их гидратированной плотности и уменьшения размеров являются: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды промежуточной плотности, липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Среди последних выделяют две подфракции: $ЛВП_2$ и $ЛВП_3$.

В клинической практике и в эпидемиологических исследованиях для оценки степени риска определяют уровни в крови общего ХС, ХС ЛНП и ЛВП, а также ТГ. В сомнительных случаях, например, при нормальных значениях перечисленных показателей у больного с ИБС, определяют уровни липопротеина (а) (Лп(а) и апопротеидов, которые могут более точно охарактеризовать атерогенную дислипидемию.

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска

Среди причин сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность **(табл. 1)** [4].

Таблица 1. **Факторы риска развития атеросклероза**

Table 1. **Risk factors of atherosclerosis**

Факторы риска		Класс	Уровень
Возраст	Мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертония	Артериальное давление равное и более 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак: капиллярная кровь — 6,1 и более ммоль/л, венозная кровь — 7,0 и более ммоль/л	I	C
Раннее начало ИБС, цереброваскулярных заболеваний, атеросклеротических заболеваний периферических сосудов у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте моложе 55 лет, у женщин моложе 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин 94 см и более, у женщин 80 см и более, индекс массы тела более 30 кг/м^2	I	C
Хроническое заболевание почек	Хроническая почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин	I	C

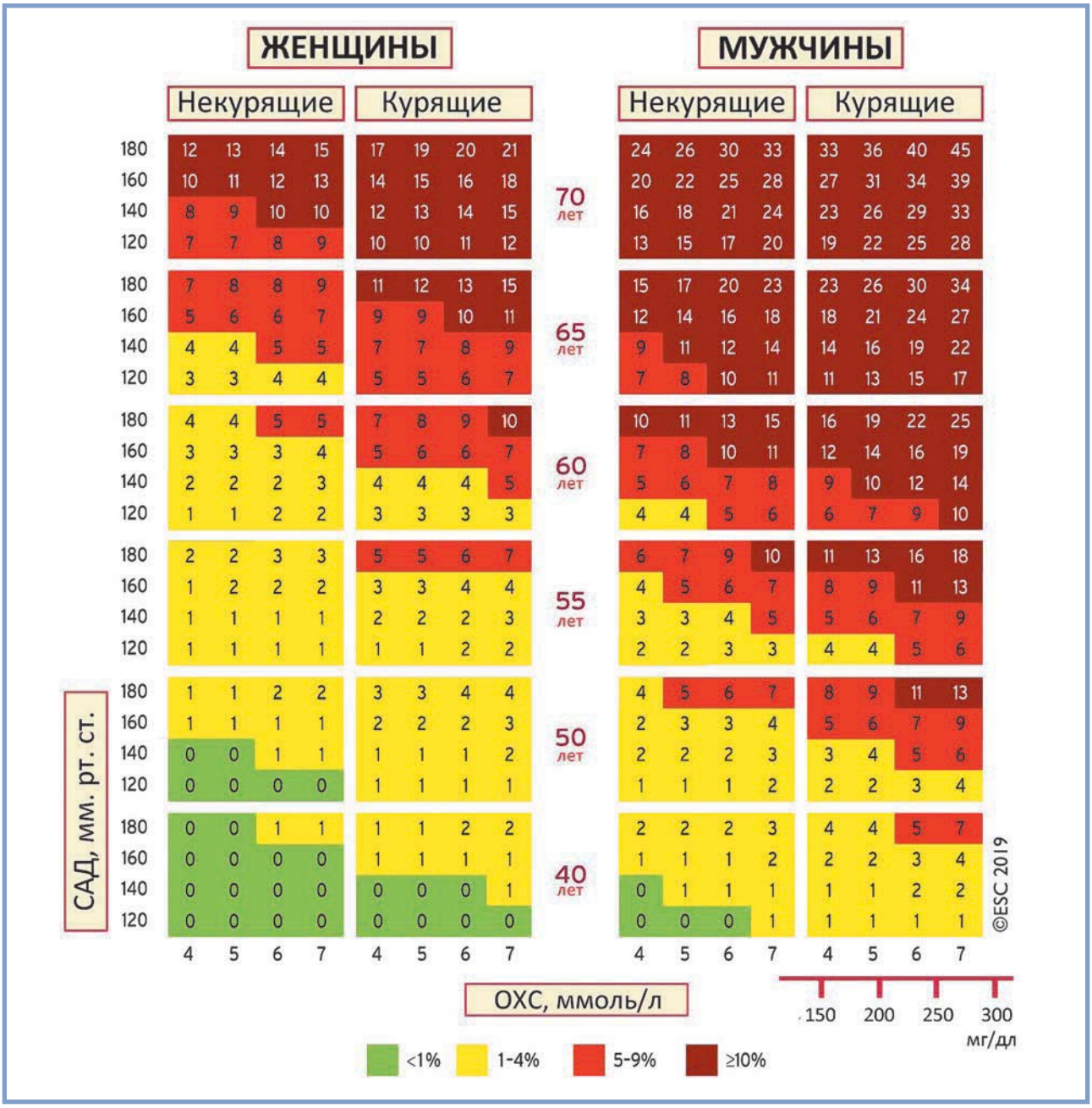

Рис. **Шкала SCORE (риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет) для стран с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического артериального давления и общего холестерина.**

Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности не учитывается. В предыдущую версию (2016) внесены следующие коррективы: диапазон возраста расширен до 70 лет, учтено взаимодействие между возрастом и каждым из остальных факторов риска, что снизило переоценку риска у пожилых пациентов по сравнению с оригинальной шкалой SCORE, удален критерий уровень общего холестерина 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты в любом случае требуют дополнительного обследования.

Fig. **SCORE grading system (risk of cardiovascular mortality in the next 10 years) for countries with high cardiovascular mortality (including Russia) based on the following factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure and total cholesterol level, HDL cholesterol is not considered.**

The following adjustments are made compared to previous version (2016): age range is extended up to 70 years, interaction between age and each of the other risk factors is taken into account, that reduced the overestimation of risk in elderly patients compared to original SCORE scale, total cholesterol level of 8 mmol/l is removed, since these patients require additional examination in any case

Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Выявление факторов риска (ФР) имеет большое значение, поскольку дает возможность определить вероятность развития или прогрессирования болезни в течение ближайших 10 лет у конкретного больного. В странах Европы для оценки сердечно-сосудистого риска и развития смертельного исхода от ССЗ применяется шкала SCORE (англ.: Systemic Coronary Risk Evaluation). Она учитывает такие параметры как пол, возраст, статус курения, уровень систоли-

ческого артериального давления (АД), уровень общего ХС. Шкалы SCORE различаются для стран с высокой и низкой сердечно-сосудистой смертностью, для жителей РФ необходимо использовать шкалу для стран с высоким риском. Шкала SCORE позволяет оценить примерный риск смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет. В соответствии с последними изменениями, внесенными в Европейские рекомендации по коррекции дислипидемий, шкала SCORE позволяет оценить не только вероятность смерти от ССЗ, но также и риск развития ИБС, который у мужчин примерно в 3 раза, а у женщин в 4 раза выше, чем риск развития сердечно-сосудистой смерти. Эти изменения сделаны с целью возможности сопоставления оценки риска по шкале SCORE с другими международными шкалами, и прежде всего с Фрамингемской шкалой, в которой оценивается риск развития ИБС в течение ближайших 10 лет. Следовательно, риск, оцениваемый в 5% смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3 для мужчин и на 4 для женщин, что составит 15 и 20% соответственно.

Шкала SCORE предназначена для стратификации сердечно-сосудистого риска у лиц без клинических проявлений атеросклероза. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза при наличии признаков бессимптомного атеросклероза (по данным инструментальных методов обследования), у лиц с подтвержденным ССЗ (например, ИМ, инсульт в анамнезе), с СД 2-го типа или 1-го типа с микроальбуминурией, с семейной гиперлипидемией, с тяжелой артериальной гипертонией, с хронической почечной недостаточностью оценку риска по шкале SCORE проводить не следует, поскольку такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и нуждаются в интенсивной терапии, направленной на коррекцию ФР **(см. рисунок)**.

К недостаткам шкалы SCORE можно отнести возрастные ограничения, отсутствие включения субклинического атеросклероза периферических артерий в стратификацию риска, отсутствие учета других факторов риска (наследственности, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), уровня Лп(а). В шкале SCORE имеется деление пациентов только на курящих и некурящих, поэтому не до конца ясно, как оценивать риск при прекращении пациентом курения, каким образом учитывать длительность и интенсивность курения.

Категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Оценка категории риска важна для выработки оптимальной тактики ведения и наблюдения пациента, для использования эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов профилактики и лечения. В соответствии с европейскими (ESC/EAS, 2019) и российскими (АНО «Национальное общество по изучению атеросклероза», 2020) рекомендациями по коррекции дислипидемии выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

Категория очень высокого риска:

— документированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (АССЗ, ASCVD), установленное клинически и/или по результатам диагностических исследований. АССЗ включают в себя перенесенный острый коронарный синдром (ОКС), стабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование или другие операции на артериях, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поражения периферических артерий. АССЗ включает выявление клинически значимой АСБ (стеноз более 50%) в коронарных (по данным инвазивной коронарной ангиографии или компьютерной томографии сосудов сердца) или сонных артериях (по данным дуплексного сканирования);
— СД с поражением органов-мишеней (а именно микроальбуминурией, ретинопатией или нейропатией) или наличием трех или более ФР, а также СД 1-го типа с ранним началом и длительностью более 20 лет;
— пациенты с выраженной хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м^2);
— пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, равным и более 10%;
— пациенты СГХС с наличием хотя бы одного ФР (и тем более с наличием АССЗ).

Категория высокого риска:

— пациенты с одним выраженным фактором риска, в частности, с уровнем общего холестерина (ОХС) более 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л или с уровнем АД, равным и более 180/110 мм рт.ст.;
— пациенты с СГХС без ФР;
— пациенты с АСБ в любой артерии, стенозирующей просвет на 25—49%;
— СД 1-го или 2-го типов длительностью более 10 лет или наличием ФР без поражения органов-мишеней;
— пациенты с умеренным течением хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации — 30—59 мл/мин/1,73м^2);
— пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE — 5—9%.

Категория умеренного риска:

— молодые пациенты (СД 1-го типа — моложе 35 лет, СД 2-го типа — моложе 50 лет) с длительностью течения диагностированного СД менее 10 лет и без ФР;
— пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE — 1—4%.

Категория низкого риска:

— пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE — 0%.

Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной наследственности. В большинстве случаев они не нуждаются в проведении специальных методов обследования.

Экстремальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений

С учетом имеющихся российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена и на основании ряда клинических исследований, описанных ниже, целесообразно следующее определение экстремального риска развития ССО для российской популяции.

Экстремальный риск:

— ССО (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у пациента с ССЗ, вызванным атеросклеро-

зом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию (статины в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом) и/или достигнутый уровень ХС ЛНП равный и менее 1,4 ммоль/л;
— ССО (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у мужчин моложе 55 лет или у женщин моложе 65 лет;
— сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом (АССЗ, в том числе ИБС, стенокардия III—IV ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ишемический инсульт, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, ангиопластика сонных артерий или артерий ног, каротидная эндартериоэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование), СД 2-го типа [5].

При этом к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным атеросклерозом, следует относить ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей. Таким образом, с введением категории экстремального риска классификация категорий риска ССО приобретает следующий вид, представленный в **табл. 2**.

Лабораторная диагностика. Липидный профиль

Оценка липидного профиля наиболее важна при обследовании пациентов с атеросклерозом или подозрением на его наличие. Следует обратить внимание на то, что дислипидемия отражает лишь вероятность развития или прогрессирования атеросклероза, являясь одним из факторов риска его развития. Кроме того, патологические изменения липидного спектра служат показанием к назначению соответствующей диеты и терапии. Для каждой категории риска существуют целевые уровни ХС ЛНП как главного атерогенного фактора. Мониторирование показателей липидного профиля и достижение целевых уровней липидов позволяют во многих случаях остановить прогрессирование атеросклероза и стабилизировать состояние пациента **(табл. 3)**.

Таблица. 2. **Категории сердечно-сосудистого риска с учетом категории экстремального риска**

Table 2. **Cardiovascular risk grades considering the category of extremely high risk**

Риск	Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)
Экстремальный	⩽1,4, оптимально ⩽1,0
Очень высокий	⩽1,4
Высокий	⩽1,8
Умеренный	⩽2,6
Низкий	⩽3,0

Медикаментозная гиполипидемическая терапия

Гиполипидемическая терапия необходима для достижения целевых уровней липидов. Обычно в качестве мишени используют уровень ХС ЛНП. Целевой уровень ХС ЛНП зависит от категории риска пациента. Важно не просто назначить гиполипидемический препарат, например, статин, а снизить ХС ЛНП до определенного уровня.

К гиполипидемическим препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях, относятся:

1. Ингибиторы синтеза холестерина — статины.
2. Ингибиторы всасывания ХС в кишечнике — эзетимиб.
3. Антитела к PCSK9.
4. Производные фиброевой кислоты — фибраты.
5. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.
6. Секвестранты желчных кислот.

Статины

Статины конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, ключевой фермент синтеза холестерина на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. Блокирование синтеза ХС на раннем этапе не вызывает накопления промежуточных метаболитов в этой многоступенчатой реакции, что во многом объясняет отсутствие токсических проявлений при терапии статинами. В России зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин. В реальной клинической практике целесообразно использовать аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

Аторвастатин — синтетический статин, который в дозах 40—80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 40—50%.

Таблица 3. **Уровни доказанности определения показателей липидного профиля у больных с атеросклерозом [4]**

Table 3. **Evidence levels and classes of recommendations of lipid profile analysis in patients with atherosclerosis [4]**

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
ОХС рекомендуется для оценки общего риска развития ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП рекомендуется для дополнительной оценки риска развития ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛНП — главный показатель оценки риска развития ССО	I	C
ТГ — часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
ХС не-ЛВП и апоВ может использоваться для оценки риска ССО при высоких значениях ТГ, при СД, ожирении, метаболическом синдроме, при очень низком уровне ХС ЛНП; АпоВ может быть альтернативой измерению ХС ЛНП	I	C
Лп(а) следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого для выявления лиц с Лп(а)>180 мг/дл. У таких лиц риск эквивалентен риску больных с СГХС	IIa	C
Лп(а) следует измерять у некоторых пациентов с отягощенным семейным анамнезом для рестратификации риска между умеренным и высоким	IIa	C

Примечание. ОХС — общий холестерин, ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; апоВ — аполипопротеин В; Лп(а) — липопротеин (а); СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

По сравнению с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19—30%).

Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40—80 мг/сут) показаны, главным образом, в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности, при СГХС. Назначение высоких доз аторвастатина сопровождается большей частотой побочных явлений, таких как миопатия и повышение уровня печеночных ферментов. Поэтому пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны чаще (1 раз в 3 мес) наблюдаться у специалистов с целью своевременного выявления побочных эффектов.

Розувастатин, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. Гиполипидемический эффект розувастатина в 2 раза выше, чем аторвастатина, и в 4 раза выше, чем симвастатина. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет лишь 40 мг/сут. В дозе 80 мг/сут розувастатин не назначается из-за высокой вероятности осложнений в виде миопатии и повышения уровня печеночных ферментов — аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и — аланинаминотрансферазы (АлАТ).

Питавастатин разработан японской фармацевтической компанией Kowa, его применение в реальной клинической практике начато в Японии в 2003 г. В 2010 г. питавастатин зарегистрирован в США, в 2011 г. — в Европе. В 2015 г. препарат зарегистрирован в России. Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения — гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила — обеспечивает лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома Р450. Это обусловливает низкую частоту взаимодействий с другими фармакологическими препаратами и способствует оптимальному лечению пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие от других статинов питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдается лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, итраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обусловливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества.

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липиднижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плейотропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гиполипидемическим эффектом и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, реализуются в течение не менее 3—5 лет, то плейотропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины оказывают положительное влияние на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки [6].

Эзетимиб

Эзетимиб в отличие от статинов снижает не синтез ХС, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик ХС представляет собой белок типа Ниманна-Пика (Niemann-Pick C1-like 1). Ингибирование транспорта пищевого и билиарного ХС в кишечнике ведет к уменьшению количества ХС в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивают число рецепторов к ЛНП на своей поверхности. Препарат назначают главным образом в комбинации со статинами больным с ИБС и дислипидемией, а также лицам с высоким риском развития осложнений атеросклероза, больным с СД 2-го типа в случае недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого уровня ХС ЛНП. В качестве монотерапии эзетимиб можно назначать пациентам с непереносимостью статинов. Эзетимиб не рекомендуется назначать лицам, принимающим циклоспорин, колестирамин и имеющим повышенные уровни сывороточных ферментов АсАТ, АлАТ и креатинфосфокиназы.

Антитела к PCSK9

За последние 3 года в ряду гиполипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Данные препараты представляют собой моноклональные антитела. Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия.

Разработка антител — ингибиторов PCSK9 — тесно связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующий в плазме крови ХС ЛНП захватывается гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором (Р-ЛНП). Образовавшийся комплекс ХС ЛНП/Р-ЛНП интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ХС ЛНП/Р-ЛНП. После диссоциации свободные Р-ЛНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ХС ЛНП. PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с Р-ЛНП на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных Р-ЛНП и поглощение ХС ЛНП из кровотока уменьшается, что ведет к росту концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Направленное ингибирование PCSK9 с помощью моноклонального антитела увеличивает число активных Р-ЛНП, это способствует усилению захвата ХС ЛНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови.

Применение препарата эволокумаб существенно расширяет возможности ведения пациентов с рефрактерной гиперлипидемией, у которых эффективное снижение ХС ЛНП невозможно с помощью стандартной терапии и сохраняется высокий риск ССЗ. В частности, препарат можно использовать у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией (семейной и несемейной), как в сочетании со статинами, так и без них (в случае их непереносимости).

Эволокумаб принимается в дозе 140 мг один раз в две недели в виде подкожных инъекций, выполняемых самим пациентом при помощи специально разработанных легких в применении и предварительно заполненных шприц-ручек. Прием эволокумаба снижает уровень ХС ЛНП на 55—75% уже на первой неделе терапии и длительно поддерживает его на достигнутом уровне.

Наиболее полно оценить потенциал и место ингибиторов PCSK9 на основе моноклональных антител в современной терапии гиперлипидемии можно будет после завершения клинических исследований по влиянию терапии на риск развития ССЗ. Однако уже сейчас, с учетом высокой эффективности данных препаратов, становятся ясны положительные перспективы их применения для терапии пациентов, не достигающих рекомендованного снижения ХС ЛНП с помощью стандартной терапии и имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск. У таких пациентов ингибиторы PCSK9 (эволокумаб и алирокумаб) благодаря значительному снижению уровня ХС ЛНП на фоне их применения, высокой безопасности и переносимости, являются эффективным терапевтическим решением с классом и уровнем доказанности I A.

Фибраты

Фибраты относятся к производным фиброевой кислоты. Основными представителями класса фибратов являются: безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат.

Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR-α, активация которых ведет к пролиферации пероксисом — специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию аполипопротеина CIII и аполипопротеинов AI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (липопротеиды очень низкой плотности, хиломикроны), и повышение синтеза липопротеидов, содержащих аполипопротеин А. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХС ЛНП. Использование фибратов представляется перспективным в гиполипидемической терапии больных СД с учетом особенностей диабетической дислипидемии: это высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты) выделены из рыбьего жира. Омега-3-ПНЖК обладают выраженным гипотриглицеридемическим действием при условии, что их общее содержание в препарате составляет не менее 80%. Пищевые добавки не содержат такого количества ПНЖК, и их эффективность значительно уступает эффективности медицинских препаратов.

Омега-3-ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30%, существенно не влияя на уровень ОХС и ХС ЛНП. Омега-3-ПНЖК в рекомендуемых дозах (2—4 г/сут) следует рассматривать как средство, нормализующее уровень ТГ в крови. У больных с гипертриглицеридемией и непереносимостью фибратов омега-3-ПНЖК могут быть препаратами выбора. В целом омега-3-ПНЖК являются безопасными препаратами, лишенными какого-либо взаимодействия с другими лекарственными средствами, и не ухудшают состояния пациентов с нарушениями ритма сердца.

Особенности терапии населения отдельных групп

Тактика лечения пациентов экстремального риска

У пациентов данной группы обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование средиземноморской или нордической диеты. Рекомендуется контроль уровня Лп(а), целевой уровень гликированного гемоглобина составляет менее 7%.

У пациентов с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л необходимо исключить наличие СГХС. С этой целью целесообразно использовать голландские критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии. Кроме того, при подозрении на СГХС требуется проводить каскадный скрининг с обследованием родственников первой и второй линии [7]. При подозрении на семейный характер нарушения липидного обмена по возможности следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences) для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка-модулятора рецепторов ЛНП, аполипопротеина В, PCSK9. При обнаружении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного больного следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism). При выборе антигипертензивной терапии у больных экстремального риска целевой уровень АД должен быть равен и менее 130/80 мм рт.ст., но только в том случае, если достижение такого уровня АД возможно без существенных побочных эффектов гипотензивной терапии [8].

Целевым уровнем ХС ЛНП у больного экстремального риска является уровень 1,4 ммоль/л и менее, оптимальным уровнем — 1,3 ммоль/л и менее. Его достижение предполагается за счет усиления гиполипидемической терапии, а именно статинотерапии (аторвастатин или розувастатин) в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего компонента возможно сочетание с ингибиторами PCSK9. Достижение целевого уровня ХС ЛНП в данной группе пациентов является приоритетной задачей, поэтому необходимо использовать весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов. При изучении влияния статинов на время развития ССО по сравнению с плацебо показано, что время до расхождения кривых меньше в исследованиях со статинами по сравнению с нестатиновыми липидснижающими препаратами — 10,3 и 20,0 мес. Среди исследований со статинами время расхождения короче в исследованиях с аторвастатином по сравнению с другими статинами — 4,75 и 11,4 мес [9].

Имеются данные, что, возможно, целевой уровень ХС ЛНП, равный и менее 1,3 ммоль/л, более предпочтителен

у больных экстремального риска, однако доказательная база для такой рекомендации в настоящее время недостаточна.

В случае сочетания экстремального риска с СД 2-го типа в качестве антигипергликемической терапии необходимо применение эмпаглифлозина и/или лираглутида. При сочетании СД 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью предпочтение отдается эмпаглифлозину, при сочетании доказанного ССЗ с СД 2-го типа — эмпаглифлозину или лираглутиду, при сочетании ССЗ, СД 2-го типа и ожирения — лираглутиду.

В связи с тем, что первым проявлением ССЗ может быть сердечно-сосудистая смерть, крайне важно выявлять пациентов высоких градаций риска не только на этапе появления клинической симптоматики, но и до возникновения таких проявлений. Следует подчеркнуть, что опасность представляет не степень стеноза коронарной или сонной артерии, а состояние атеросклеротической бляшки. Однако на современном этапе развития кардиологии нет достоверных неинвазивных методов, позволяющих выявлять нестабильные АСБ. Поэтому крайне важно оценить категорию риска пациента для определения тактики лечения. Среди факторов риска развития ССО следует выделить 4 основных — гипертония, дислипидемия, курение, СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе.

Для повышения эффективности борьбы с ССО целесообразно внести следующие коррективы:

1) пациенты с экстремальным риском должны получать консультацию в федеральных кардиологических центрах;

2) при наличии факторов риска или при подозрении на наличие ССЗ, обусловленного атеросклерозом, обязательно требуется определить категорию риска;

3) при установлении диагноза ИБС следует руководствоваться данными инструментальных методов, подтверждающих наличие ишемии миокарда: перфузионной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии, выявлять ИБС при помощи ЭКГ в покое и суточного мониторирования ЭКГ нецелесообразно;

4) при выявлении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) требуется, помимо рентгенографии грудной клетки и проведения эхокардиографии, измерять уровень натрийуретического пептида в крови, это особенно актуально для больных с СН с сохранной фракцией выброса;

5) при наличии ССЗ, вызванного атеросклерозом, назначение гиполипидемической терапии является обязательным вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП;

6) у пациентов с СД 2-го типа сочетание факторов риска способствует патологическим изменениям в микроциркуляторном русле, вызывая типичные осложнения СД — диабетическую ретинопатию, нейропатию, ангиопатию. Назначение терапии статинами является обязательным вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. При выборе противодиабетической терапии следует использовать препараты, снижающие риск развития ССО. Более того, терапия пациентов с СД и метаболическим синдромом должна проводиться под наблюдением как эндокринологов, так и кардиологов. У больных с метаболическим синдромом и СД при уровне триглицеридов более 2,25 ммоль/л целесообразно ориентироваться на дополнительный целевой показатель — ХС, не связанный с ЛВП. У больных с СД 1-го типа и микроальбуминурией терапия статинами проводится так же, как и у больных с очень высоким риском развития ССО, то есть до достижения целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л;

7) следует более широко использовать электрокардиостимуляторы, в том числе с функцией кардиовертеров-дефибрилляторов, в тех случаях, когда это соответствует требованиям рекомендаций.

Таким образом, введение дополнительной категории риска должно способствовать более пристальному вниманию к больным с экстремальным риском, к более жесткому и частому контролю у них показателей липидного профиля, гликированного гемоглобина, уровня АД. Пациентам этой категории необходимо особое внимание к коррекции факторов риска и комплаентности к назначенной терапии, требуется более тщательный инструментальный контроль, в частности проведение дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. В случае наличия СД целесообразно ведение таких пациентов совместно кардиологом и эндокринологом.

Тактика лечения пожилых пациентов

У пожилых людей фармакокинетика статинов и других гиполипидемических препаратов изменена, поэтому риск развития осложнений у них выше. Надо также учитывать, что пожилые пациенты, как правило, вынуждены принимать несколько препаратов в связи с сопутствующими заболеваниями, что повышает у них риск развития побочных эффектов. Кроме того, другие препараты могут влиять на фармакокинетику статинов, поэтому терапию рекомендуется начинать с низких доз с постепенным титрованием до достижения оптимальной дозы. В исследовании PROSPER, включавшем пожилых лиц (70—82 года), терапия правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 3 лет сопровождалась снижением числа ССО на 15% по сравнению с группой контроля. В результате в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по коррекции дислипидемии статины показаны лицам пожилого возраста, страдающим ССЗ, обусловленными атеросклерозом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group 2016. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-2381. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

2. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. *Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы,*

диагностика, терапия, коморбидность. Издание четвертое, переработанное и дополненное. М.: Патисс; 2020.
Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. *Dislipidemii, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezn' serdca. Genetika, patogenez, fenotipy, diagnostika, terapiya, komorbidnost'*. Izdanie chetvertoe, pererabotannoe i dopolnennoe. M.: Patiss; 2020. (In Russ.).

3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачев Е.Д., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-40.
Kuharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balahonova TV, Gurevich VS, Kachkovskij MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovskij SD, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II, Anciferov MB, Ansheles AA, Aronov DM, Ahmedzhanov NM, Barbarash OL, Bojcov SA, Voevoda MI, Galstyan GR, Galyavich AS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SYa, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmachev ED, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Olejnikov VE, Ragino YuI, Skibickij VV, Smolenskaya OG, Filippov AE, Halimov YuSh, Chazova IE, Shestakova MV, Yakushin SS. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020;38(1):7-40. (In Russ.).
https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

5. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Затейщиков Д.А., Ежов М.В., Гуревич В.С., Галявич А.С., Аметов А.С., Воевода М.И., Дупляков Д.В., Барбараш О.Л., Халимов Ю.Ш., Анциферов М.Б., Арутюнов Г.П., Аншелес А.А., Самородская И.В., Драпкина О.М. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;33(4):8-16.
Sergienko IV, Shestakova MV, Boytsov SA, Kukharchuk VV, Zateishchikov DA, Ezhov MV, Gurevich VS, Galyavich AS, Ametov AS, Voevoda MI, Duplyakov DV, Barbarash OL, Halimov YuSh, Antsiferov MB, Arutyunov GP, Ansheles AA, Samorodskaya IV, Drapkina OM. Extreme risk category in the system of stratification of cardiovascular complications. Expert Council Consensus. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2018;33(4):8-16. (In Russ.).

6. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy — Part I: The pleiotropc effects of statins in cardiovascular disease. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;44(4):241-251.
https://doi.org/10.1177/1538574410362922

7. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *International Journal of Cardiology*. 2014;171(3):309-325.
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025

8. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing Blood Pressure Targets for People with Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA*. 2018;319(13):1319-1320.
https://doi.org/10.1001/jama.2018.0642

9. Barter PJ, Waters DD. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(4):857-862.
https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.006

Поступила 26.05.2020
Received 26.05.2020
Принята к печати 30.09.2020
Accepted 30.09.2020