



Методы Коррекции Дислипидемии У Больных С Метаболическим Синдромом

1. Турсунова Дилобар Эркиновна

Received 27th Oct 2022,
Accepted 28th Nov 2022,
Online 29th Dec 2022

¹ Бухарский государственный
медицинский институт (Узбекистан)

Резюме: Цель обзора. Описать роль нарушений липидного обмена в патогенезе метаболического синдрома и возможности коррекции атерогенной дислипидемии.

Последние данные литературы: Распространённость сердечно-сосудистой патологии и неумолимый рост проявлений атеросклероза вывели Россию на первые позиции среди индустриально развитых стран мира по частоте заболеваемости, смертности и инвалидности трудоспособного населения. В нашей стране ежегодно идет убыль населения на 700-800 тысяч человек в год. Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, служат нарушения липидного обмена. Каждая составляющая атерогенной триады представляет собой независимый фактор риска ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов даже без сахарного диабета 2 типа увеличивает риск ИБС в 3-5 раз. При наличии метаболического синдрома печень не только активно участвует в патогенезе дислипидемии, но и сама выступает в роли органа - мишени. Атерогенная дислипидемия выявляется у 20-80% больных неалкогольной жировой болезнью печени. Развитие у больных с метаболическим синдромом неалкогольного стеатогепатита ограничивает врачей в назначении гиполипидемических средств из группы статинов.

Ключевые слова: метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, статины, урсодезоксихолевая кислота.

В статье рассмотрена патогенетическая взаимосвязь изменений липидного спектра и других компонентов метаболического синдрома, представлены возможности комбинированной терапии

атерогенной дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при метаболическом синдроме.

Заключение. Атерогенная дислипидемия является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз. При этом нарушения липидного обмена – это модифицируемый фактор, что при комплексном подходе к лечению метаболического синдрома позволит значительно снизить сердечно-сосудистый риск.

Парадокс жизни состоит в том, что, боясь заразиться вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией или заболеть раком, в большинстве своём люди умирают от *сердечно–сосудистых заболеваний* (ССЗ), которые без преувеличения занимают одну из драматических страниц мировой медицины. Сердечно-сосудистая патология (*ишемическая болезнь сердца* (ИБС), цереброваскулярная болезнь, окклюзивные заболевания периферических артерий) вывела Россию на первые позиции среди индустриально развитых стран мира по частоте заболеваемости, смертности и инвалидности трудоспособного населения. В нашей стране ежегодно идет убыль населения на 700-800 тысяч человек в год. Показатель сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин составляет в последние годы 1477 человек/год на 100 тысяч человек, что в 3 раза больше соответствующего показателя в США. Одним из самых мощных факторов риска развития ССЗ служит *ожирение*.

Отрицательное влияние избыточного веса на здоровье человека известно ещё со времён Гиппократ (V век до н.э.): «Весьма тучные от природы умирают чаще, чем худые». В наши дни распространённость избыточной массы тела среди населения индустриально развитых стран катастрофически растёт из года в год, и уже приобрела характер неинфекционной пандемии. Несомненным лидером по распространённости ожирения являются США: избыточная масса тела отмечается у 60% населения, ожирение – у 27%. По данным НИИ питания РАМН от 2005 года 55% россиян имеет избыточную массу тела, из них 22% страдает ожирением [4, 5]. Будучи одним из главных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, ожирение способствует быстрому прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы, их более тяжелому течению и высокой частоте развития осложнений. Наиболее опасным является абдоминальный тип ожирения с избыточной локализацией жировой ткани в области живота, что отражает висцеральное накопление жира. Наличие абдоминального ожирения увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 2 раза, а риск инсульта в 7 раз. Всякое накопление жировой ткани – это результат увеличения запаса триглицеридов, основного источника энергии в организме. Причина этому – изменение характера питания современного человека с потреблением большого количества богатых жирами продуктов и низкая физическая активность. Избыточный вес сопровождается такими заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, желчнокаменная болезнь, некоторые виды рака, остеоартрит и др. [6], а степень увеличения веса по данным Всемирной организации здравоохранения прямо коррелирует с риском смертельного исхода.

Абдоминальное ожирение – важный фактор риска развития и прогрессирования *атеросклероза* – патологического процесса, лежащего в основе всех ССЗ. Атеросклероз – одна из важнейших медико-социальных проблем современности. Истоки атеросклеротического процесса восходят к первым часам жизни человека, а возможно и к внутриутробному периоду его развития. Известно, что у новорожденных в интима аорты и венечных артерий содержится значительное количество холестерина. По А.М. Вихерту первые липидные пятна появляются уже в раннем детстве: в возрасте до 1 года их можно обнаружить у 50%, после 10 лет – у 100% детей. И даже

зная это, остаётся открытым вопрос: «Атеросклероз – это болезнь или возрастная неизбежность?». Ещё в 1947 году

Н.Н. Аничков отмечал: «Атеросклероз не есть выражение естественного старческого изнашивания артерий, а особое заболевание их, лишь достигающее в старости резкого развития, но начинающееся уже в гораздо более раннем возрасте». Высказывание выдающегося учёного не вполне соответствует эпидемиологической картине атеросклероза в наши дни: наблюдается «омоложение», прогрессирующее течение и отягощение проявлений этого процесса задолго до наступления старости. Общеизвестны факторы риска развития атеросклероза, среди которых особого внимания заслуживают модифицируемые: ожирение, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет 2 типа. Однако единой концепции, объясняющей происхождение и развитие атеросклероза, в современной науке нет. На протяжении последних двух столетий представления об атерогенезе претерпели многочисленные изменения. Практически все теории атеросклероза признают, что механизм возникновения и прогрессирования этого заболевания связан с нарушением взаимодействия нейрогуморальных, метаболических и клеточных факторов крови со стенкой артерии. Можно выделить четыре основных этапа формирования атеросклероза

- ✓ дисфункция повреждение эндотелия;
- ✓ адгезия и диапедез моноцитов;
- ✓ формирование пенистых клеток;
- ✓ миграция и пролиферация гладкомышечных клеток.

Абдоминальное ожирение является базовым компонентом МС и неизбежно ведет к **инсулинорезистентности** (ИР). ИР характеризуется повышением уровня инсулина в крови и параллельной невосприимчивостью его тканями, что тем самым повышает уровень гликемии. ИР играет роль связующего звена между различными факторами риска атеросклероза, в комплексе усиливает их атерогенный потенциал, и в настоящее время признана основным патогенетическим механизмом в развитии всего многообразия проявлений МС. Висцеральное ожирение, сопутствующая ему ИР приводят к нарушению метаболизма, а главное к изменению количественного и качественного состава липидов. А нарушения липидного обмена - **атерогенная дислипидемия** - в свою очередь служат важнейшим фактором риска развития и прогрессирования различной сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом. Наиболее частым вариантом атерогенной дислипидемии является «липидная триада»: гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) и повышение фракции малых плотных частиц *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП). При этом каждая составляющая этой триады представляет собой независимый фактор риска ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов даже без сахарного диабета 2 типа увеличивает риск ИБС в 3-5 раз. Патофизиология дислипидемии при МС связана с повышенной *секрецией свободных жирных кислот* (СЖК) из жировой ткани в печень, где происходит синтез *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП), а затем выброс ЛПОНП в кровоток. ЛПОНП при помощи липопротеидлипазы превращаются в атерогенные мелкие плотные частицы ЛПНП. В условиях энтерогепатической циркуляции избыток ЛПНП частично вновь улавливается печенью для синтеза из них атерогенного апобелка Апо В-100, необходимого для сборки ЛПОНП. Остальные мелкие атерогенные частицы ЛПНП на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции легко проникают в интиму сосудов и дают старт формированию атеросклеротической бляшки, а повышение их концентрации в крови на каждый 1 ммоль/л

увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 1,57 раза. Нарушения липидного обмена находятся в тесной взаимосвязи с другими компонентами МС, что определяет необходимость комплексного подхода к лечению атерогенной дислипидемии в рамках МС. Основными точками приложения в лечении атерогенной дислипидемии служат *общий холестерин* (ОХ), ХС ЛПНП и ЛПВП. И на первый план выступают мероприятия, направленные на повышение антиатерогенных

ЛПВП. В последние годы результаты многих научных трудов продемонстрировали неоспоримую роль эндотелиальной дисфункции в атерогенезе и показали возможность нормализации функции эндотелия путём повышения уровня ЛПВП. При повышении уровня ЛПВП на 1 мг/дл отмечается снижение сердечно-сосудистого риска на 2-3%. А комбинация мер, позволяющих одновременно снизить уровень ЛПНП и повысить ЛПВП, способна предупреждать до 80% сердечно-сосудистых катастроф. Безусловно, первым шагом в лечении дислипидемии должно быть изменение образа жизни, включающее диетическое питание, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточная физическая активность. При недостаточной эффективности немедикаментозных мер, а также у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ необходимо начинать медикаментозную терапию дислипидемии. В наши дни спектр гиполипидемических средств довольно обширен. Для лечения атерогенной дислипидемии «золотым стандартом» во всём мире служит высокоэффективный класс препаратов, полностью подавляющий гидрокси-метилглутарил-КоА редуктазу – **статины**. В результате ограничения скорости биосинтеза холестерина снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к ЛПНП в печени, которые удаляют ЛПНП и его предшественники из циркулирующей крови. Статины снижают печёночный синтез и секрецию аполипопротеина В и липопротеидов с высоким содержанием триглицеридов, кроме того снижают уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также повышают уровни холестерина ЛПВП на 5-15%. Многочисленные исследования (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS) доказали высокую эффективность статинов при атерогенной дислипидемии в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, в том числе снижения риска преждевременной смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза. Несмотря на большое количество крупных клинических исследований, доказавших высокую эффективность ингибиторов гидрокси-метилглутарил-КоА редуктазы, сохраняется тенденция отсутствия адекватного лечения и профилактики ССЗ. Известно, что в Европе только две трети пациентов с дислипидемией знают о своем диагнозе; из них только треть получают препарат из группы статинов; в свою очередь, из них всего лишь треть добиваются снижения показателей до целевых значений. Среди множества возможных причин недостаточного использования статинов основными являются следующие: переоценка риска побочных эффектов и осложнений терапии статинами, формальное отношение врачей и больных к профилактике и лечению нарушений липидного обмена, а также недооценка эффективности использования статинов как средств профилактики и лечения атеросклероза и других ССЗ. Печень, как и сердечно-сосудистая система принимает активное участие в патогенезе МС и в частности в развитии атерогенной дислипидемии. Существует ли риск гепатотоксичности статинов при лечении дислипидемии у пациентов с МС? На этот вопрос окончательного ответа пока нет. Известно, что повышение печёночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов – наблюдается в 0,5-2% случаев и зависит от дозы препарата. Хотя заболевания печени и стоят в перечне противопоказаний для применения статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения заболеваний печени на фоне приёма этого класса лекарственных препаратов. Существует ряд исследований, результаты которых показали эффективность и безопасность использования статинов в лечении атерогенной дислипидемии у больных с МС. Исследование Chalasani (2020г.)

продемонстрировало, что у лиц с исходно повышенным уровнем печёночных трансаминаз в силу различных причин приём статинов не вызывает повышенного риска гепатотоксичности.

В условиях инсулинорезистентности печень в рамках МС выступает также в роли органа-мишени – развитие *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) наблюдается практически в 100% случаев. Наиболее частым проявлением НАЖБП является стеатоз печени, однако, по данным многих авторов до 43% случаев диагностируется *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ). Возникает вопрос: «Что делать, если больному показаны статины, а уровень его печёночных трансаминаз превышает 2-3-х кратную норму в связи с имеющимся НАСГ?» Здесь на помощь клиницисту может прийти *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Назначение УДХК является патогенетически обоснованным при НАЖБП. УДХК представляет собой лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. По данным Laurin (1996г.) и Holoman (2021г.) применение УДХК при НАСГ в дозе 10-15 мг/кг в сутки, длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведёт к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. После нормализации уровня АСТ, АЛТ на фоне приёма УДХК больному можно назначать статины. В литературе также имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и урсодезоксихолевой кислоты выше, чем использование удвоенной дозы статинов (Gelabert С., 2021). Очевидно, данное направление в лечении атерогенной дислипидемии у больных с НАЖБП при МС имеет большие перспективы.

Литература

1. American Stroke Association and American Heart Association. 2002; Heart and Stroke Statistical Update.
2. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Ожирение в практике врача-кардиолога. ВРАЧ 2005; 1: 45-8.
3. Лупанов В.П., Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Русский медицинский журнал 2003; 11(6):45-9.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2002 году. Статистические материалы МЗ РФ. М., 2003.
5. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4: 4-7.
6. WHO obesity: prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Tech Rep 2000; I-XII: 894.
7. Аронов Д.М. Лечение и практика атеросклероза. М., Триада-Х, 2000. 411 с.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. С-Пб: Питер Пресс. 1995. с. 156-9.
9. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
10. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение. М.: РГМУ, 2000.

11. Российские рекомендации, разработанные группой экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М., 2004.
12. Eidelman R.S., Lamas G.A., Hennekens C.H. The New National Cholesterol Education Program Guidelines. Clinical Challenges for More Widespread Therapy of Lipids to Treat and Prevent Coronary Heart Disease. Arch Intern Med 2002; 162: 2033-6.
13. Brown A.S. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 665-72.
14. Беленков Ю. и соавт. Терапевтический архив 2003; 8:5-11.
15. Жураева Х.И., Очилова Д.А., Кудратова Д.Ш. Распространенность и выявляемость сахарного диабета среди женского населения // Биология и интегративная медицина. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-i-vyyavlyaemost-saharnogo-diabeta-sredi-zhenskogo-naseleniya> (дата обращения: 29.10.2022).
16. Жураева Х.И., Очилова Д.А., and Кудратова Д.Ш.. "Распространенность и выявляемость сахарного диабета среди женского населения" Биология и интегративная медицина, no. 2, 2016, pp. 80-87.
17. Жураева Х.И., Очилова Д.А., & Кудратова Д.Ш. (2016). Распространенность и выявляемость сахарного диабета среди женского населения. Биология и интегративная медицина, (2), 80-87.

