

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова



**АТЕРОСКЛЕРОЗ: Патогенез, эпидемиология, оценка риска
ССЗ. Характеристика дислипидемий. Семейная
гиперхолестеринемия.**

Панов А.В.

Этапные периоды изучения атеросклероза

- 1912 г. – Н.Н.Аничков получил экспериментальную модель атеросклероза у кролика путем регулярного добавления в пищу холестерина
- 1938 г. – Карл Мюллер описал семейную форму гиперхолестеринемии с ранними признаками атеросклероза в различных зонах
- 1949 г. – Goffman и соавт. выделили различные классы липопротеидов
- 1961 г. – Фремингемское исследование, выявление факторов риска
- 1973 г. – Нобелевская премия Goldstein и Brown (1985) - открытие рецепторов к ЛПНП, описание генетических дефектов рецепторов
- 1976 г – Акиро Эндо – открытие мевастатина (SANKYO)
- 1993 г. – Триумфальное завершение 1-го этапа Скандинавского исследования 4S
- 2003 г. – Abdifabel M et al. – открытие мутации, увеличивающей активнсть PCSK9, приводящей к семейной ГХ

Атеросклероз - переменная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки

ВОЗ 1970

Факторы риска и прогрессирования атеросклероза (НОА 2020)

Факторы риска		Класс	Уровень
Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 50 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	АД \geq 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb	I	C
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин \geq 94 см, у женщин \geq 80 см	I	C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин	I	C
Ожирение	Повышение ИМТ > 25 кг/м ²	I	C

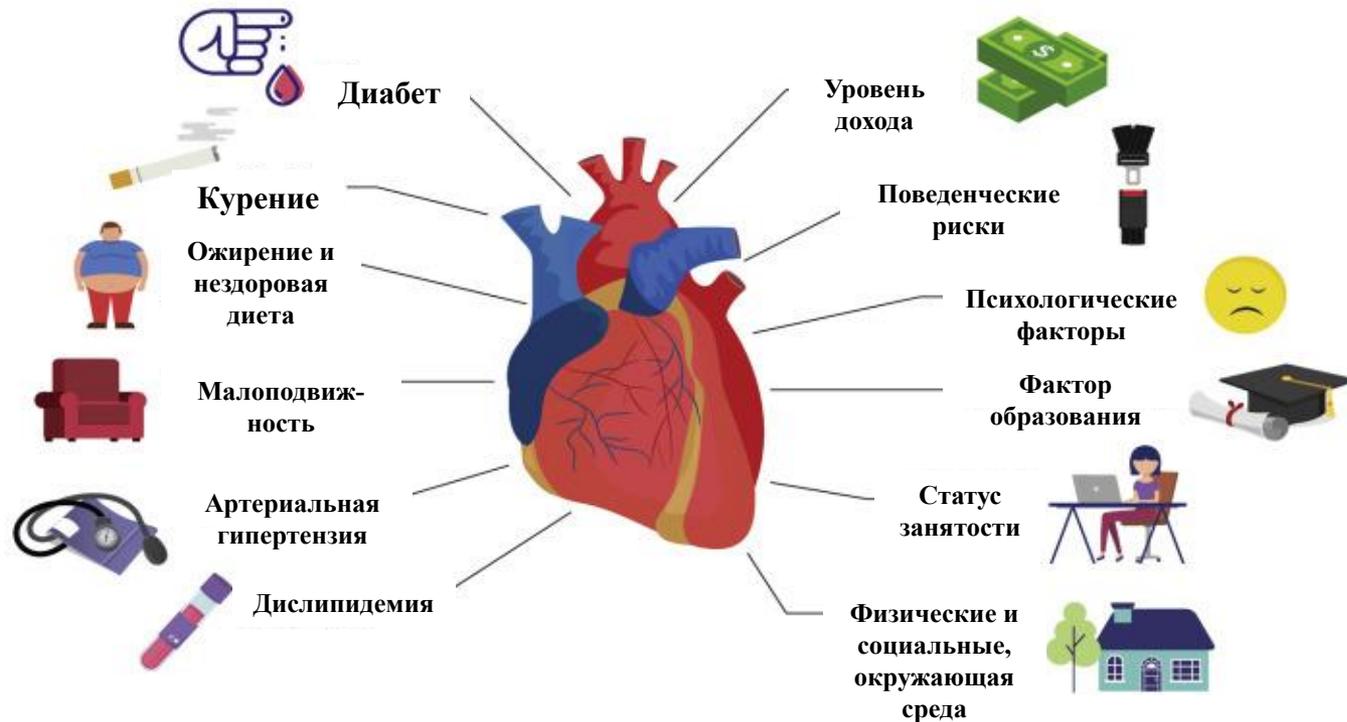
Примечания: АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела.

2021 ACC/AHA/SCAI Coronary Revascularization Guideline

Традиционные и психосоциальные факторы риска АСССЗ

Традиционные факторы риска АСССЗ

Психосоциальные факторы риска АСССЗ



NLA/EAS совместная сессия. 90-th EAS CONGRESS

22-25 май 2022

«Поколение с опущенными головами»

“The Heads Down Generation”



5 year olds

9 hrs



young people

12, 15 and 17 years

10 hrs



middle-aged

50-64 years

9-10 hrs



elderly

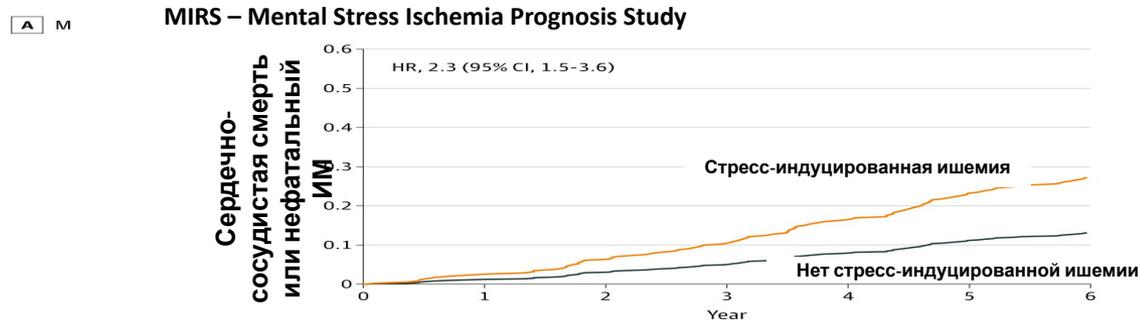
>66 years

9 hrs

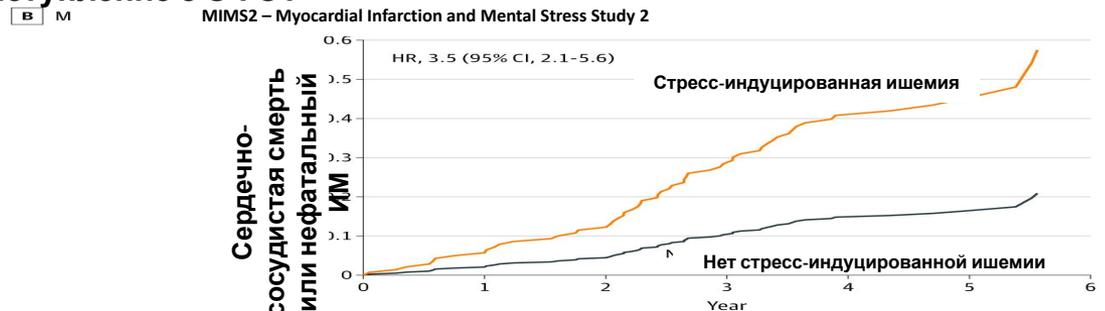
Постоянная физическая активность и поддержание массы тела имеют синергетический эффект для повышения выживаемости: популяционное когортное исследование с участием 6,5 миллионов человек (Южная Корея, включение 2009–2011 гг без ССЗ и рака)



Связь индуцированной психическим стрессом ишемии миокарда с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ишемической болезнью сердца (2 исследования университетской сети больниц в Атланте)



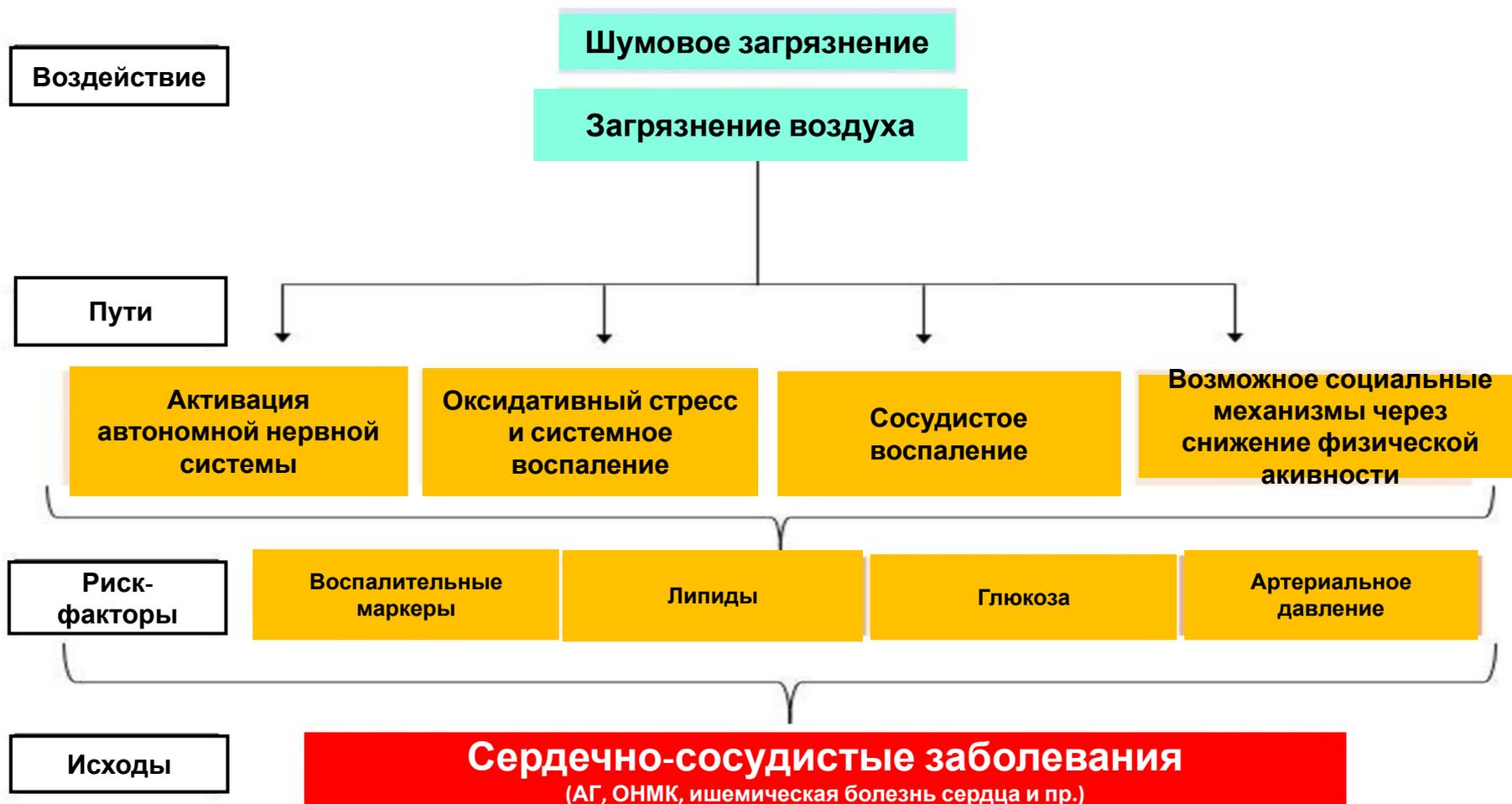
Стресс-индуцированная ишемия – публичное выступление с ОФЭТ



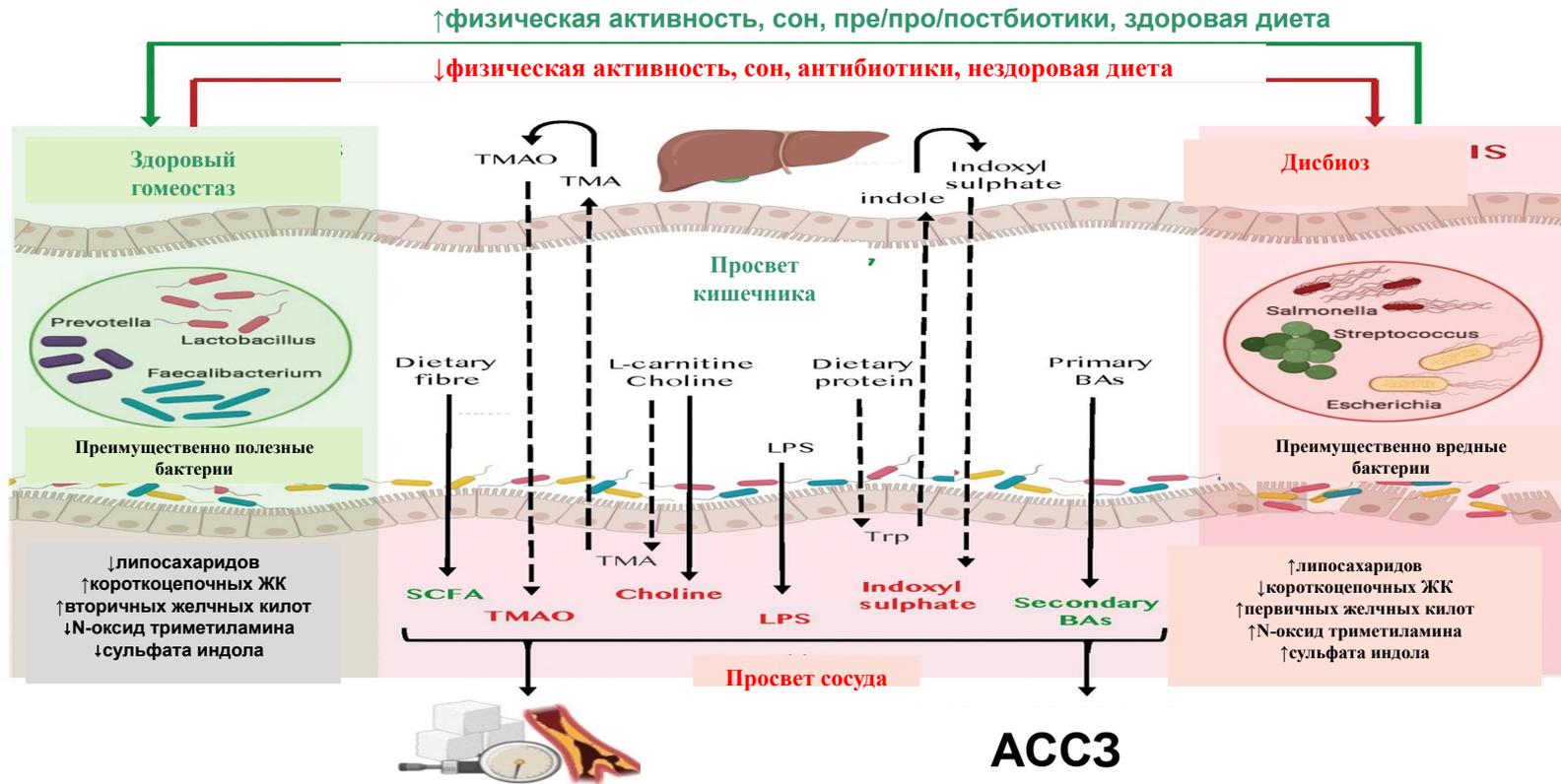
Стресс-индуцированная ишемия – публичное выступление с ОФЭТ

Загрязненность воздуха и шумность.

В крупнейшем на сегодняшний день анализе более 370 000 участников британского биобанка воздействие высоких уровней шума дорожного движения выше 65 дБ по сравнению с менее чем 55 дБ было связано с 0,77%, 0,49%, 0,79% и 0,12% изменениями САД, ДАД, триглицеридов и гликированного гемоглобина, соответственно, независимо от диоксида азота.



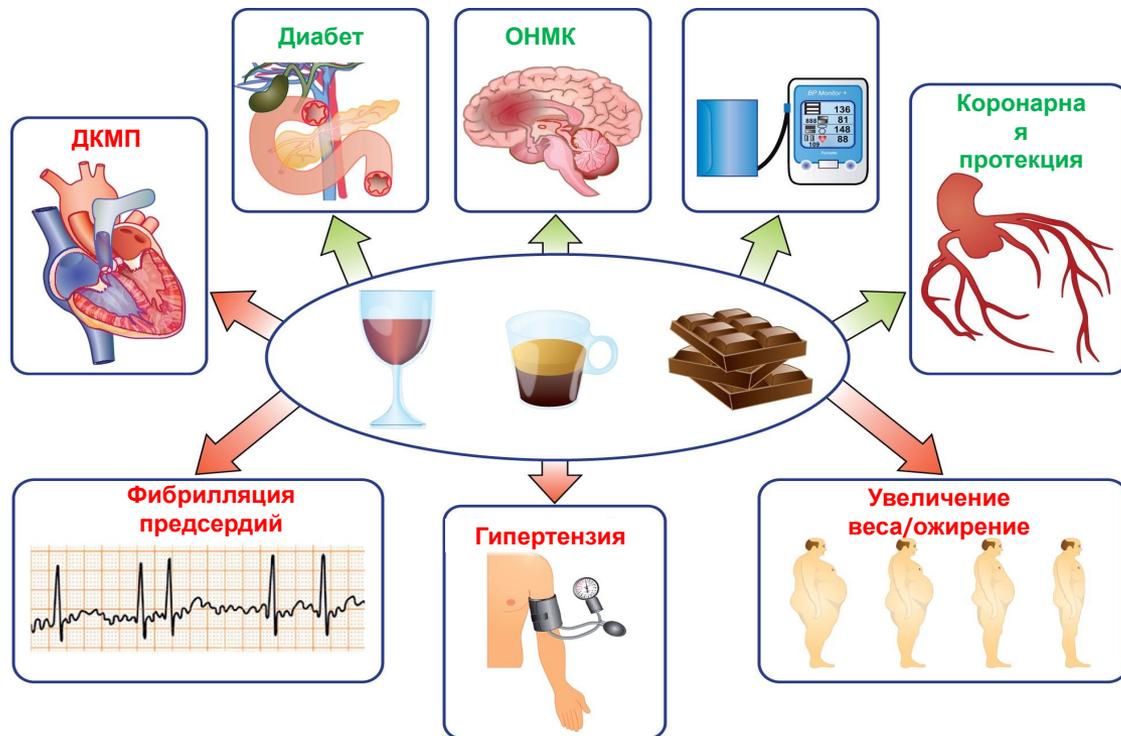
Риски ССЗ, связанные с кишечной микробиотой



Потенциальные механизмы, управляющие связью между продолжительностью сна и фрагментацией с сердечно-сосудистыми событиями (n-8001, возраст 64-83, 38% женщин, полисомнография)



Вино, шоколад и кофе: запретные радости?

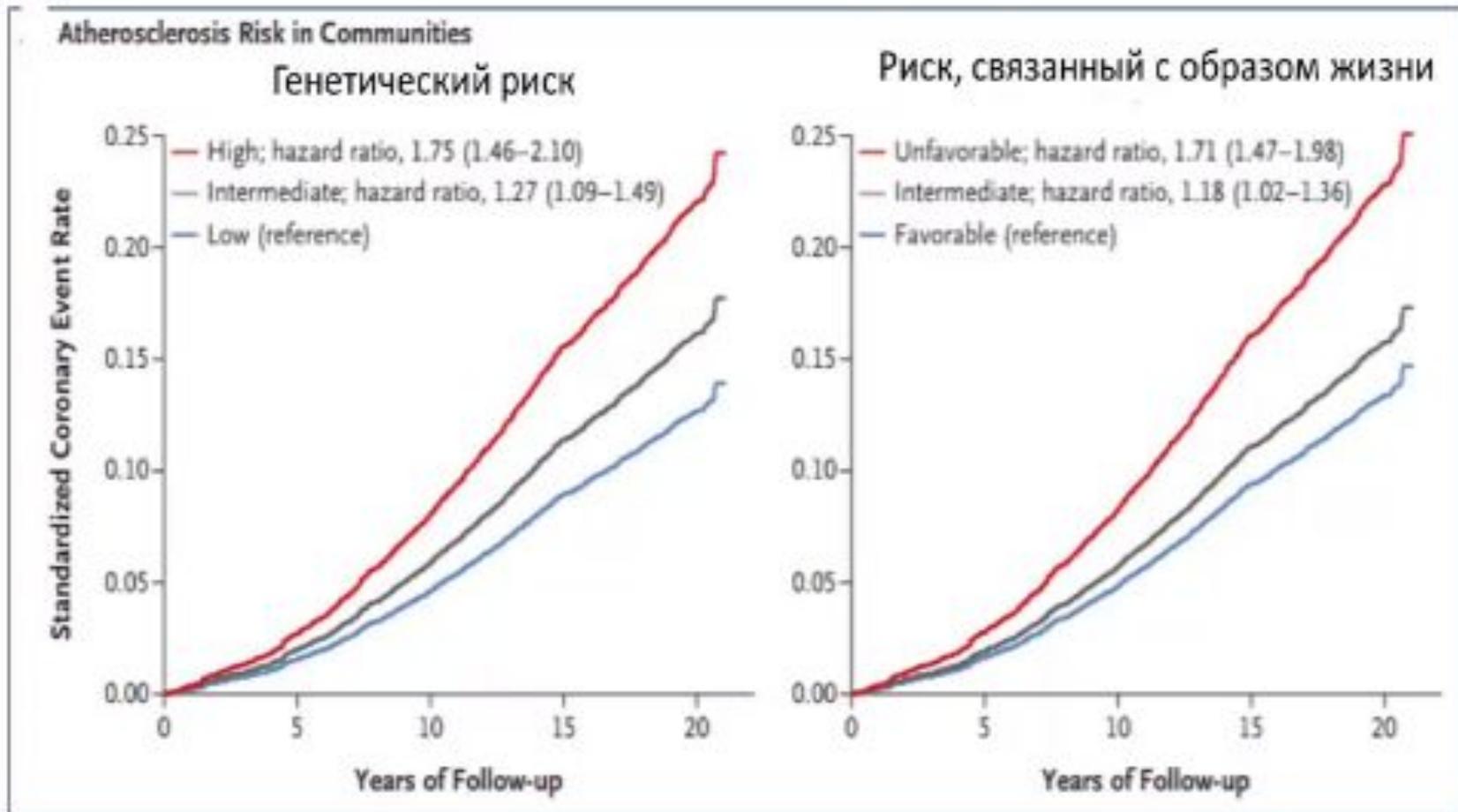


Заключение

Вино, шоколад, кофе: запретные радости?

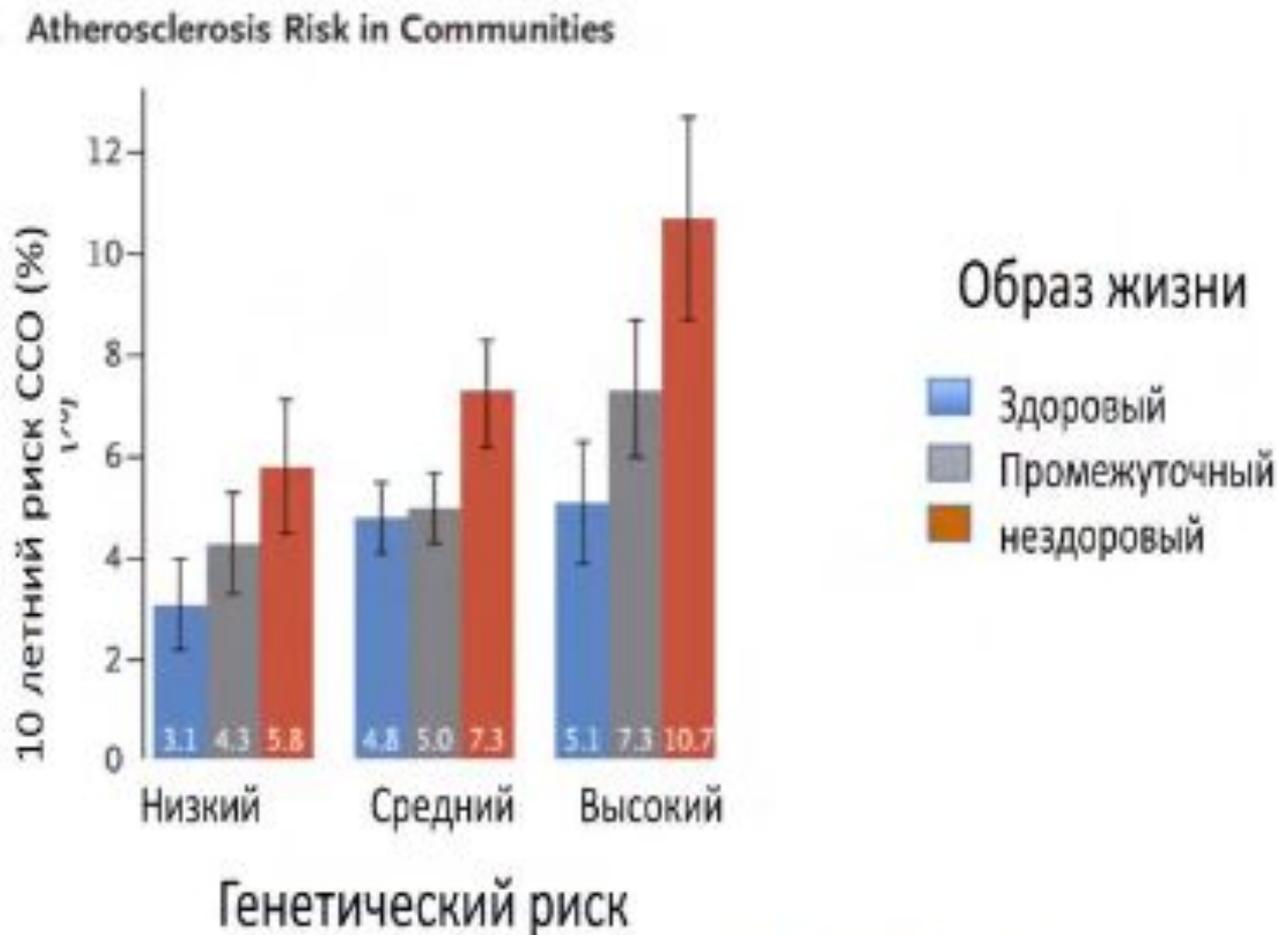
- Что ж, вино действительно радость, но в лучшем случае нейтральное, когда потребляется в умеренных количествах.
- Шоколад – это радость для нашей СС системы, если употреблять его в темном, горьком виде.
- А кофе? Он будит нас, в меньшей степени, если вы пьете его регулярно, и при этом доза до 4 чашек в день, может быть даже защитной.

Популяционный риск ССЗ: Взаимосвязь генетики и образа жизни

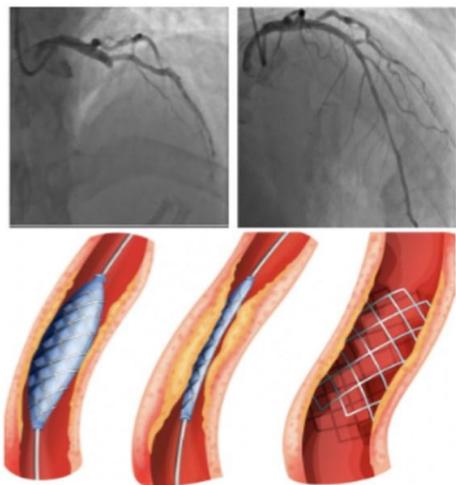


Khera AV et al.
N Engl J Med 2016;375:24

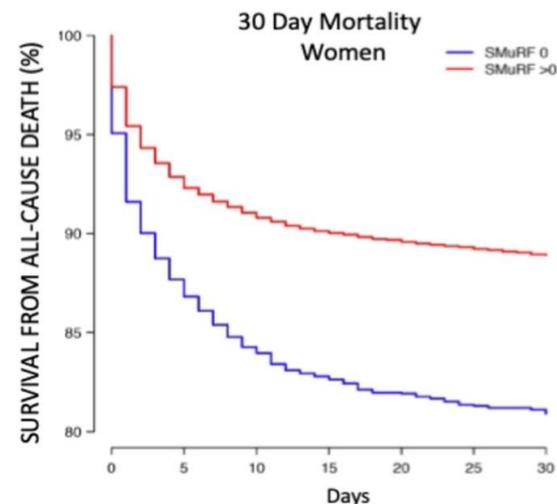
Популяционный риск ССЗ: Взаимосвязь генетики и образа жизни



Показатели ранней смертности при ИМпСТ у пациентов без стандартных изменяемых факторов риска (SMuRFs)



Why me doc?



STEMI with no Standard Modifiable Risk Factors (SMuRFs)

- Почему у пациентов SMuRFless развивается ИБС? (механизмы)
- Как предупредить (новые маркеры ИБС для первичной профилактики)?
- Причины повышенной ранней смертности после ИМпСТ?
- Как лечить (новые технологии лечения)?

Применимы ли текущие рекомендации по лечению пациентов с ИМпСТ для пациентов без Стандартных Модифицируемых Факторов Риска (SMuRFs)?



До 27% пациентов с ИМпСТ – без SMuRFs



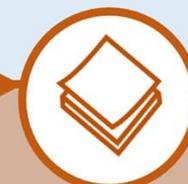
У пациентов без SMuRFs после ИМпСТ 30-дневная летальность выше на 50%



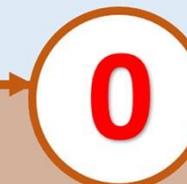
Представляют ли текущие рекомендации научно обоснованное лечение таких пациентов?



Мы проанализировали доказательную базу рекомендаций ESC и ACC/AHA



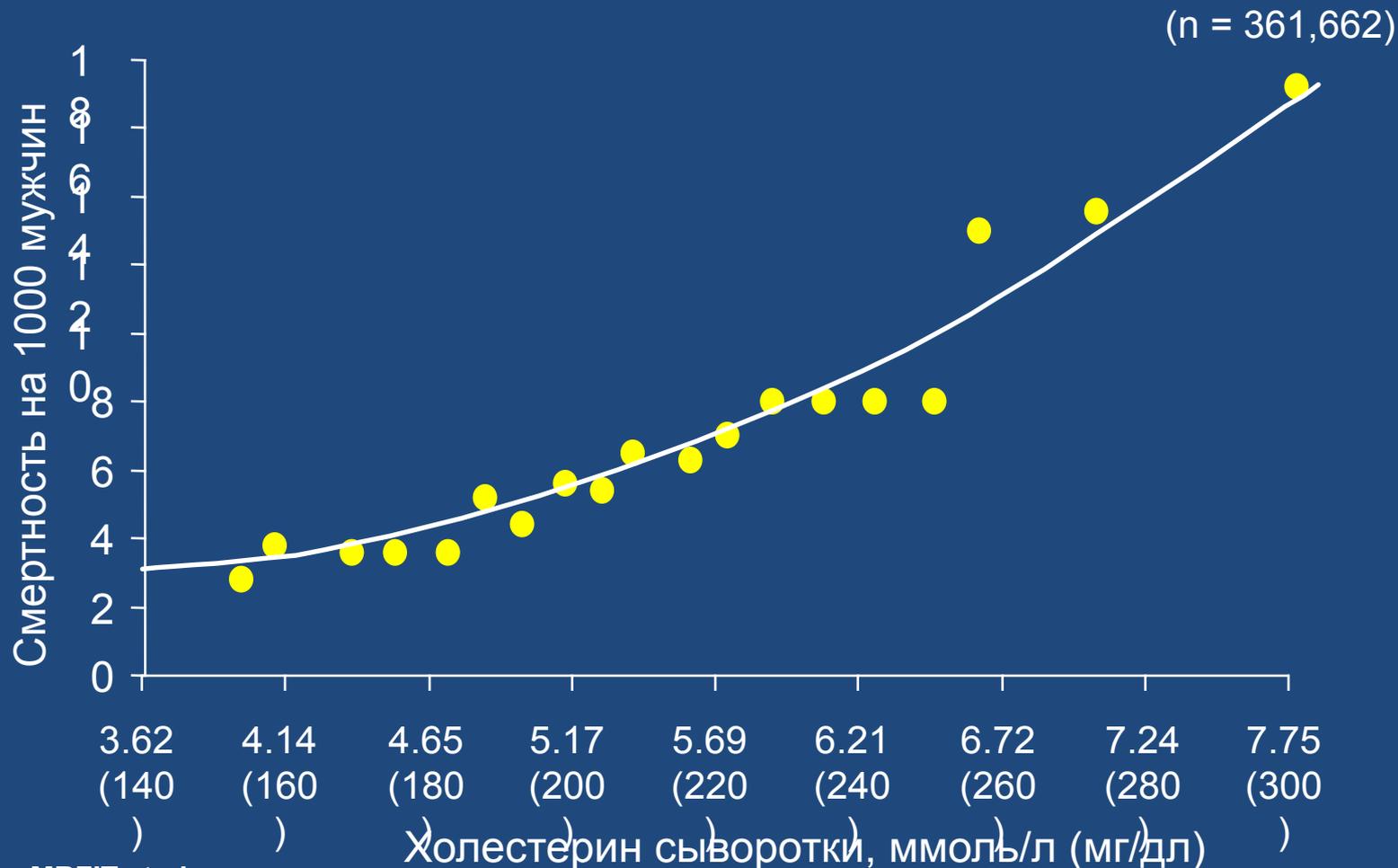
Суммарно рекомендации ссылаются на 256 трайлов



Ни в одном из 256 трайлов нет информации о количестве и исходах пациентов без SMuRFs

Высокий уровень общего холестерина коррелирует с более высокой частотой смертельных исходов, связанных с ИБС

Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)



Data from MRFIT study.

Martin MJ et al. *Lancet* 1986;ii:933-936.

Высокая распространенность и низкая осведомленность о гиперхолестеринемии в России!

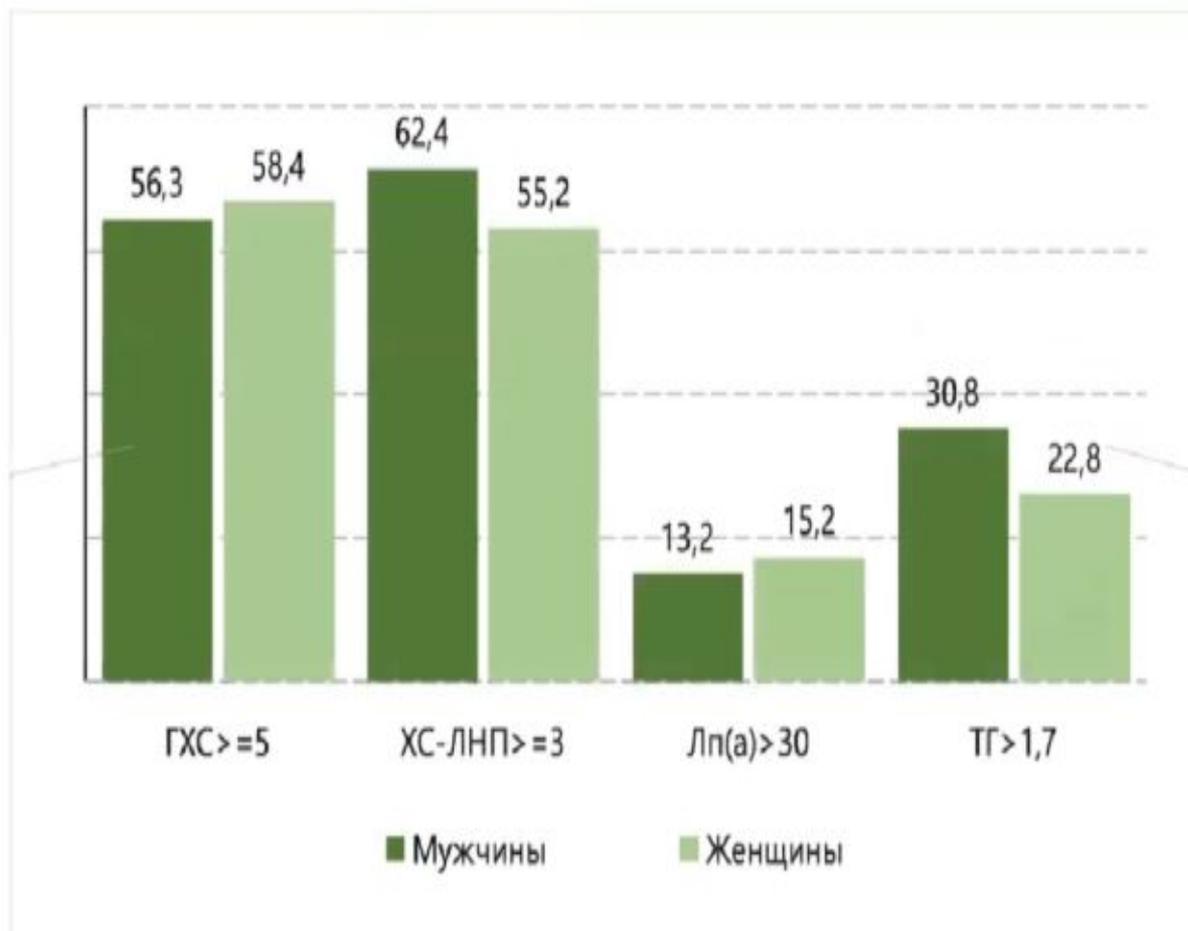
- Около 60% мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет имеют повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)
- Из них 1/5 мужчин и 1/3 женщин знают свой уровень холестерина
- Из них 13,6% мужчин и 18,2% женщин знают о наличии у них повышенного уровня общего холестерина

Метельская В.А. и соавт. Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23

Шальнова С.А. и др. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(4):29-37

Каждый второй взрослый в России имеет гиперхолестеринемию, каждый четвёртый – гипертриглицеридемию, каждый 6й – гиперлипротеидемию(а)

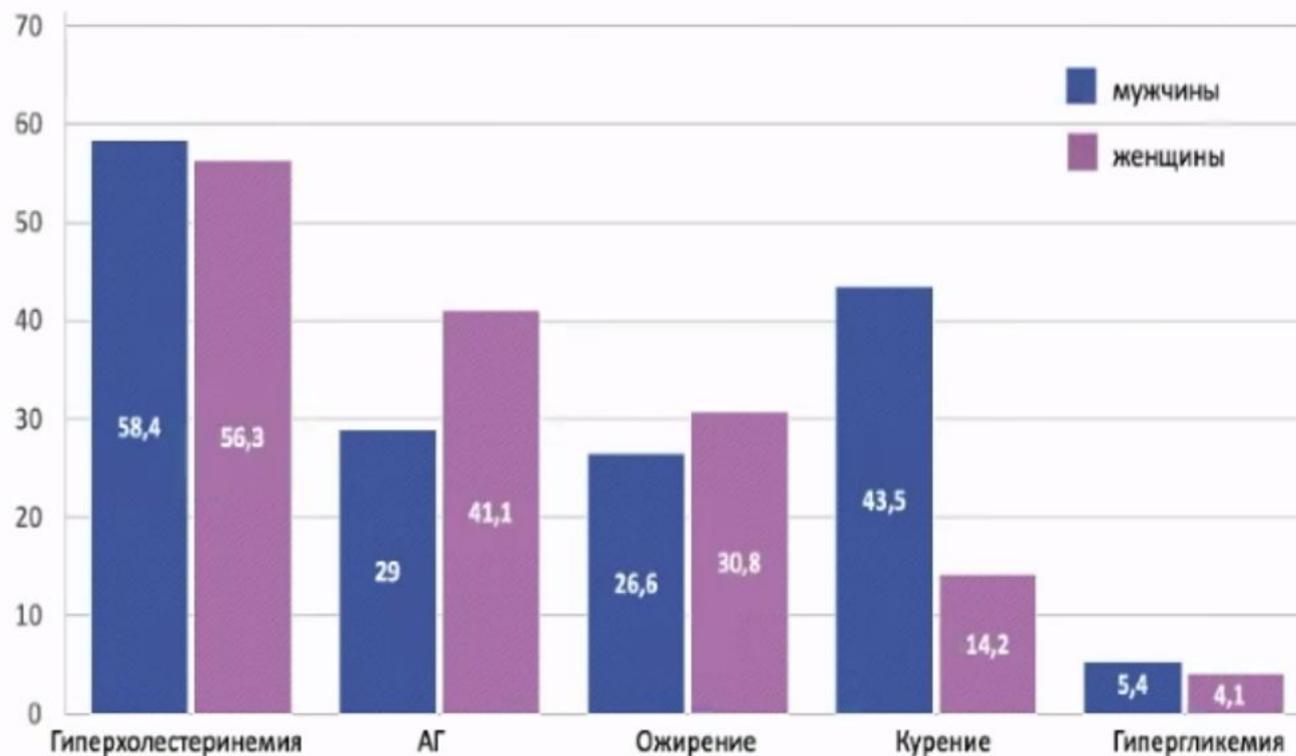
Распространенность нарушений липидного обмена у мужчин и женщин в ЭССЕ-РФ (%)



Метельская В.А. и соавт. Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23

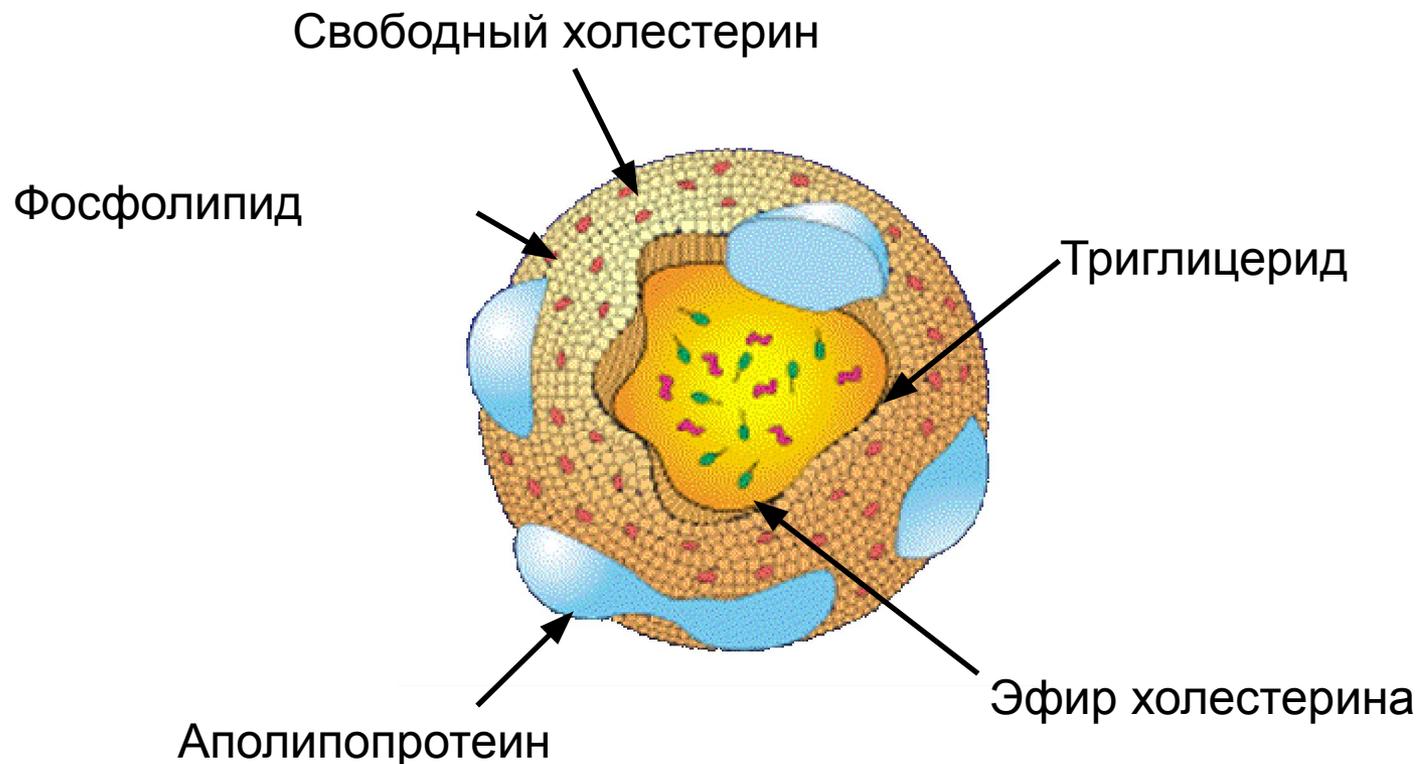
*Ezhov MV et al. Arch Med Sci 2021 in press

Гиперхолестеринемия является наиболее распространенным фактором сердечно-сосудистого риска в России



- Адаптировано из Муромцева Г.А. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 4–11 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>

Строение липопротеидов



In: Fast Facts - Hyperlipidaemia. Eds Durrington P, Sniderman A. Health Press Ltd, Oxford, 2000. 1-17.

Классификация липопротеидов

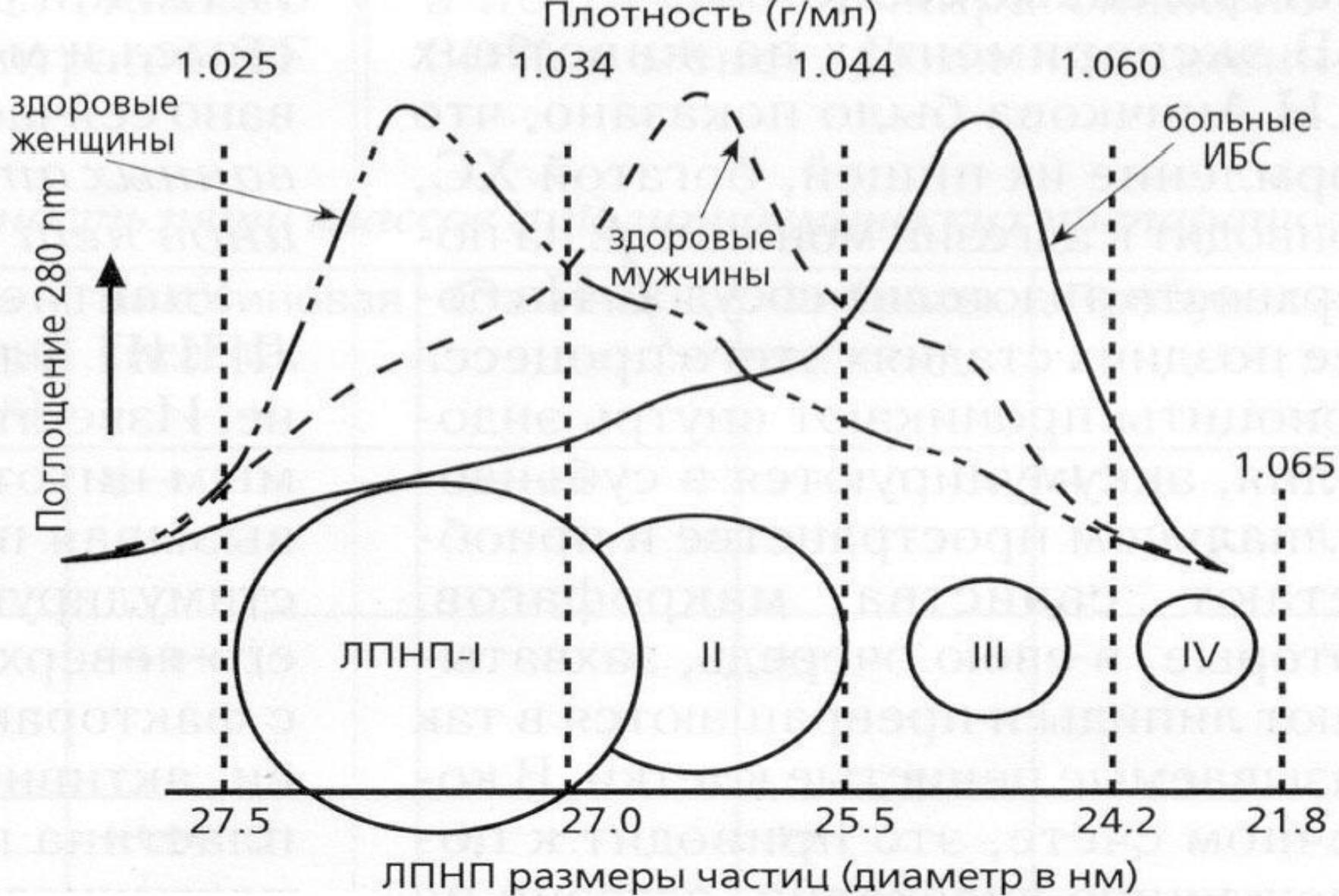
Основанная на плотности:

- **Хиломикроны**
- **Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)**
- **Липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП)**
- **Липопротеиды низкой плотности (ЛНП)**
- **Липопротеиды высокой плотности (ЛВП)**

In: Manual of Lipid Disorders, 2nd Edition. Eds Gotto A, Pownall H. Williams & Wilkins, US, 1999.

Холестерин ЛНП

- **Строгая корреляция с атеросклерозом и ССЗ**
- **Повышение на 10% приводит к повышению риска ИБС на 20%**
- **Больше всего холестерина находится в ЛПНП**
- **Малые и плотные ЛПНП более атерогенные, чем большие и малой плотности**

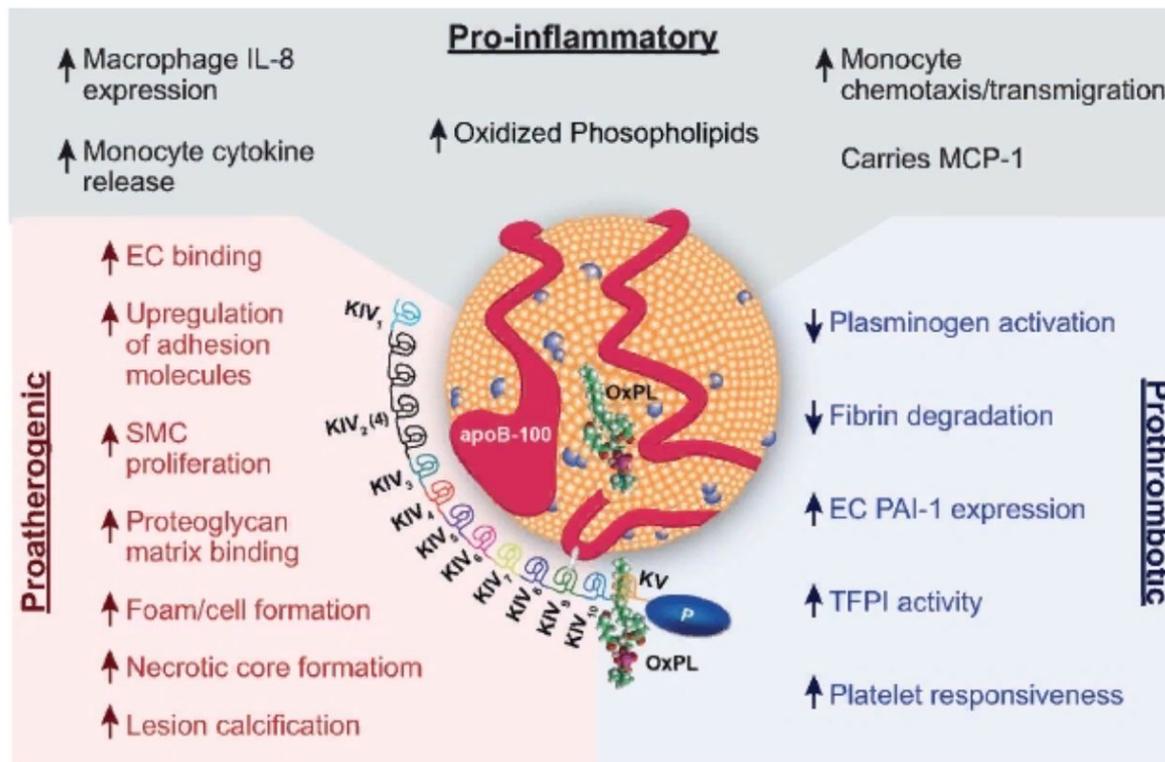


Субфракции ЛПНП в зависимости от размера и плотности частиц (по данным ультрацентрифугирования)

Липопротеид (а)

Липопротеид (а) (липопротеид «а» маленькое, ЛП(а); *Lipoprotein (a), Lp(a)*) — подкласс липопротеидов плазмы крови человека. Является фактором риска ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. Отличается высоким полиморфизмом в своем белковом компоненте аполипопротеине (а) и высокой гетерогенностью концентрации в крови. Частица ЛП(а) по структуре и липидному составу похожа на частицу ЛНП. Она также содержит апоВ-100, но в отличие от ЛПНП с апоВ-100 связан дополнительный белок — аполипопротеид (а).

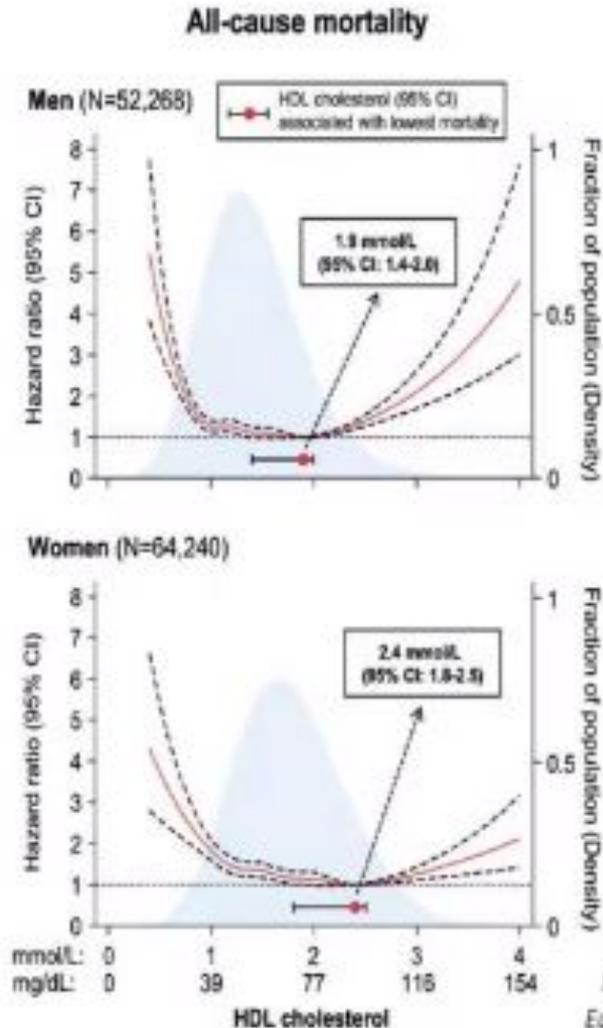
Механизмы реализации эффектов Лр (а) на развитие АССЗ



Холестерин ЛВП

- **ЛПВП обладают протективным эффектом в отношении риска атеросклероза и ИБС**
- **Эпидемиологические исследования показали, что чем ниже уровень ЛПВП, тем выше риск атеросклероза и ИБС**
- **ЛПВП снижается при курении, ожирении и низкой физической активности**

ЛВП: повышение ЛВП более 2,5 ммоль/л у мужчин и более 3,5 ммоль/л у женщин ассоциировано с повышением смертности



Madsen, Varbo, Nordestgaard.
Eur Heart J 2017; 38, 2478-2486.

High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions

The CANHEART Study Ko DT et al *JACC* 2016;68:2073-83

High Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of All-Cause Mortality among U.S. Veterans

Bowe B et al.
CJASN

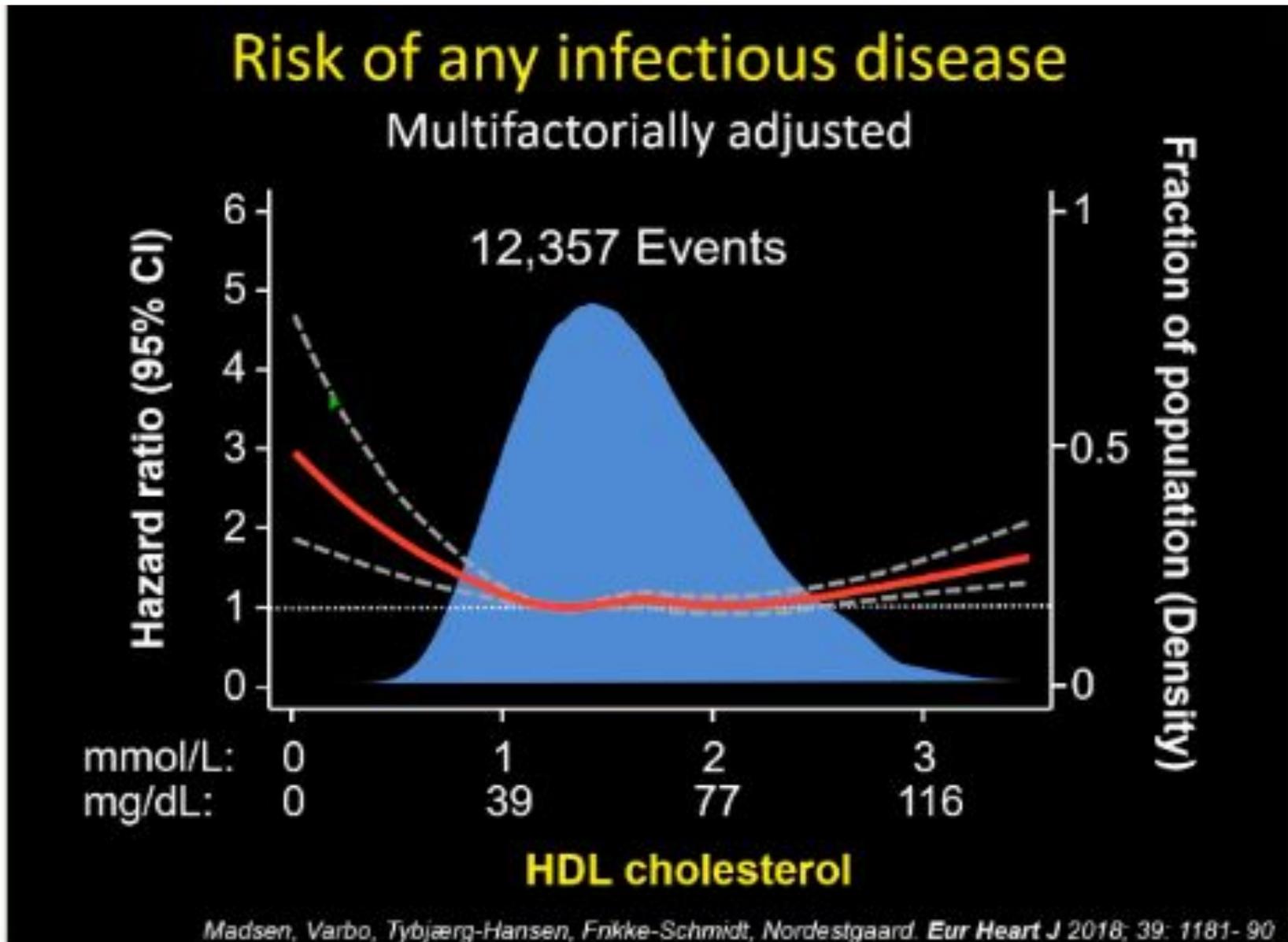
High-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality: Too Much of a Good Thing?

Hamer M et al *ATVB*
2018;38:669-72.

Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study

[Check for updates](#)
Journal of Clinical Lipidology (2018) 12, 674-684

Уровень ЛВП и риск инфекционных заболеваний

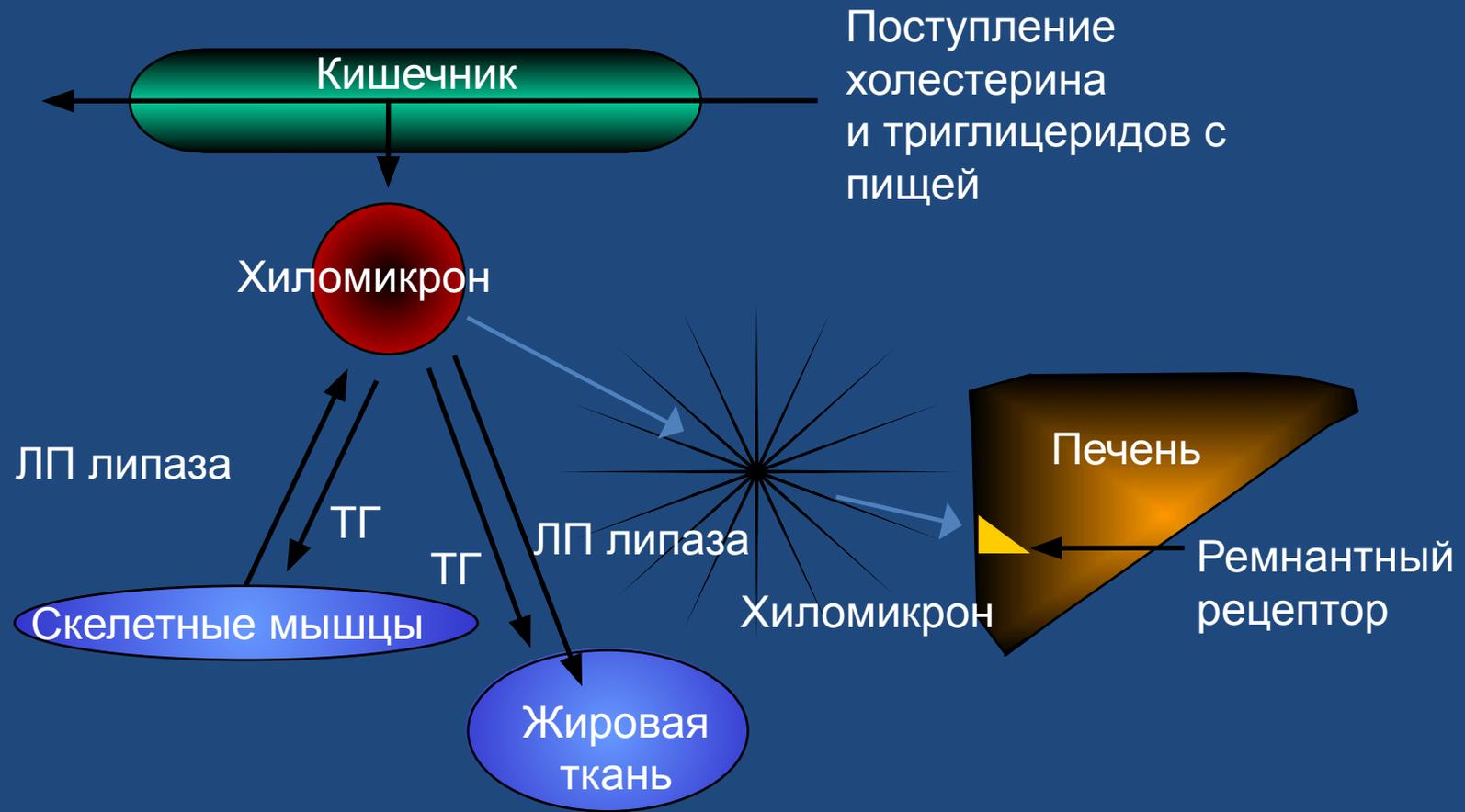


Классификация дислипидемий по Фредриксону (ВОЗ)

Фенотип	Класс ЛП	Холестерин плазмы	ТГ плазмы	Атеро-генность	Распростра-ненность
I	Хиломикроны	- N ↑	↑↑↑↑↑	Не доказана	Редко
IIa	ЛНП	↑↑	N	+++	Часто
IIb	ЛНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	Часто
III	ЛППП	N ↑	↑↑	+++	Промежут.
IV	ЛПОНП	- N ↑	↑↑↑↑↑	+	Часто
V	ЛПОНП	-		+	Редко

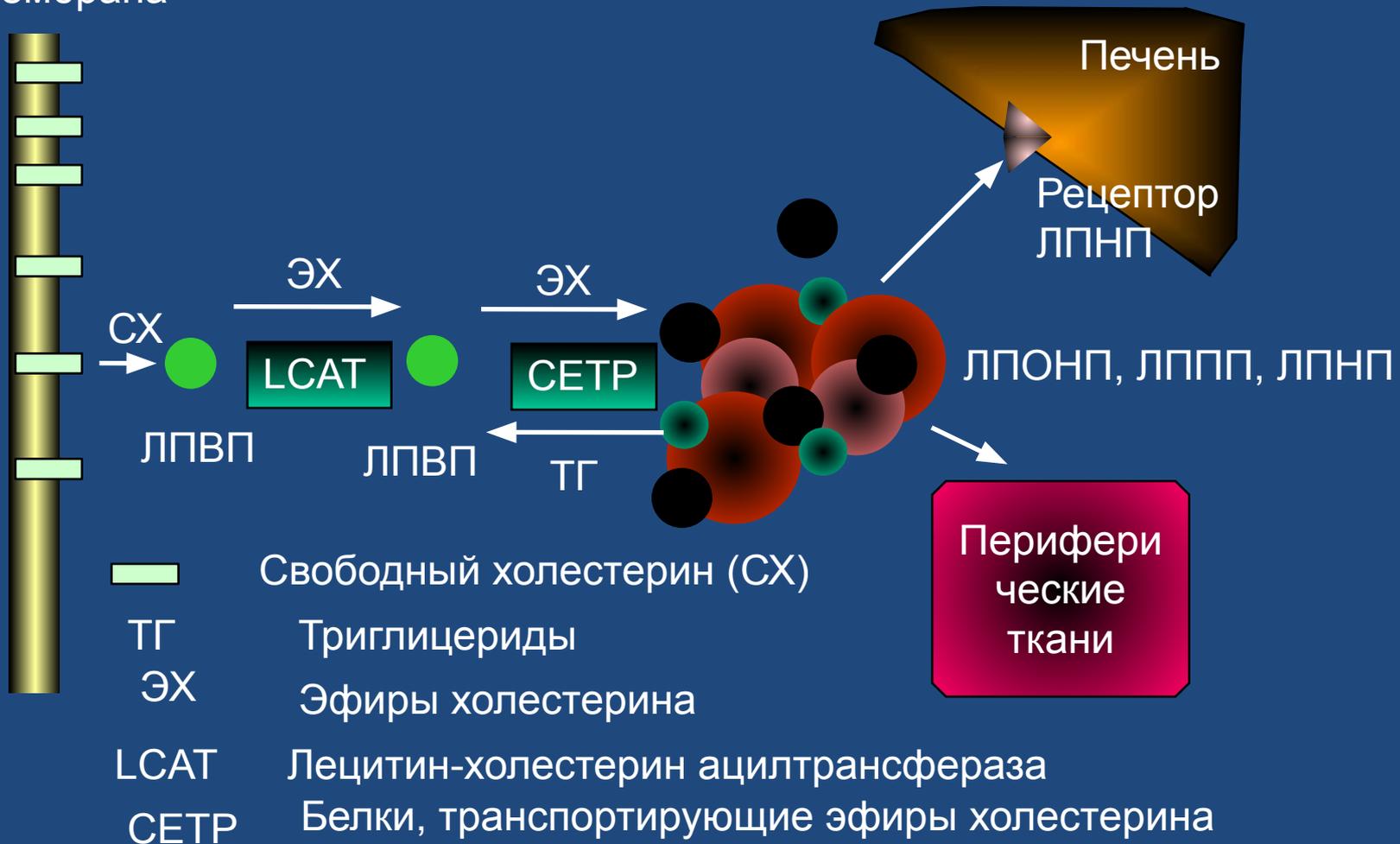
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ЛППП - липопротеиды промежуточной плотности; ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в классификации Фредриксона не учитывается

Метаболизм экзогенных липидов



Транспорт холестерина

Клеточная мембрана



Патогенез развития атеросклеротической бляшки

Повреждение
эндотелия

Защитная реакция, образование
адгезивных молекул

Прилипание моноцитов и Т-
лимфоцитов
к эндотелию

Миграция в субэндотелиальное
пространство

Захват макрофагами окисленных

LDL-С
Образование

пенистых

клеток

полоски и

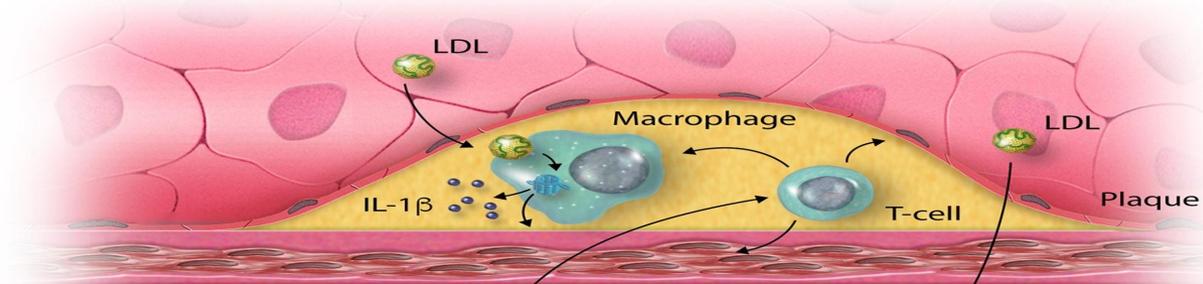
бляшки

Koenig W. Eur Heart J Supplements
1999;1:T19–26.

Ross R. Nature 1993;362:801–809

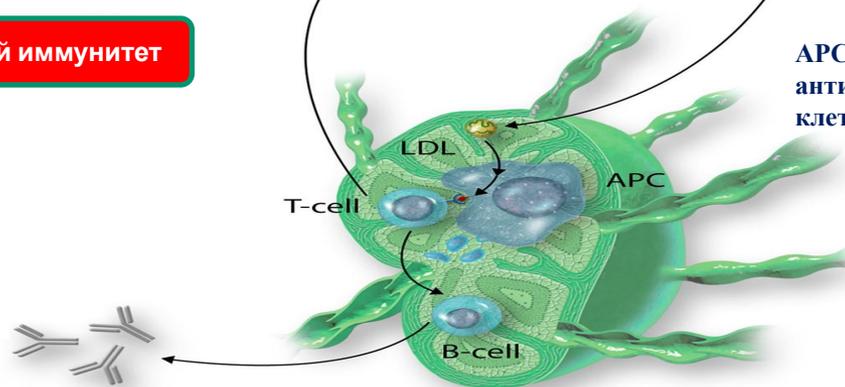
Иммунные механизмы атеросклероза

Врожденный иммунитет



Приобретенный иммунитет

Анти-ЛНП
антитела



Стадии атеросклеротической бляшки

Пенистые
клетки(I)

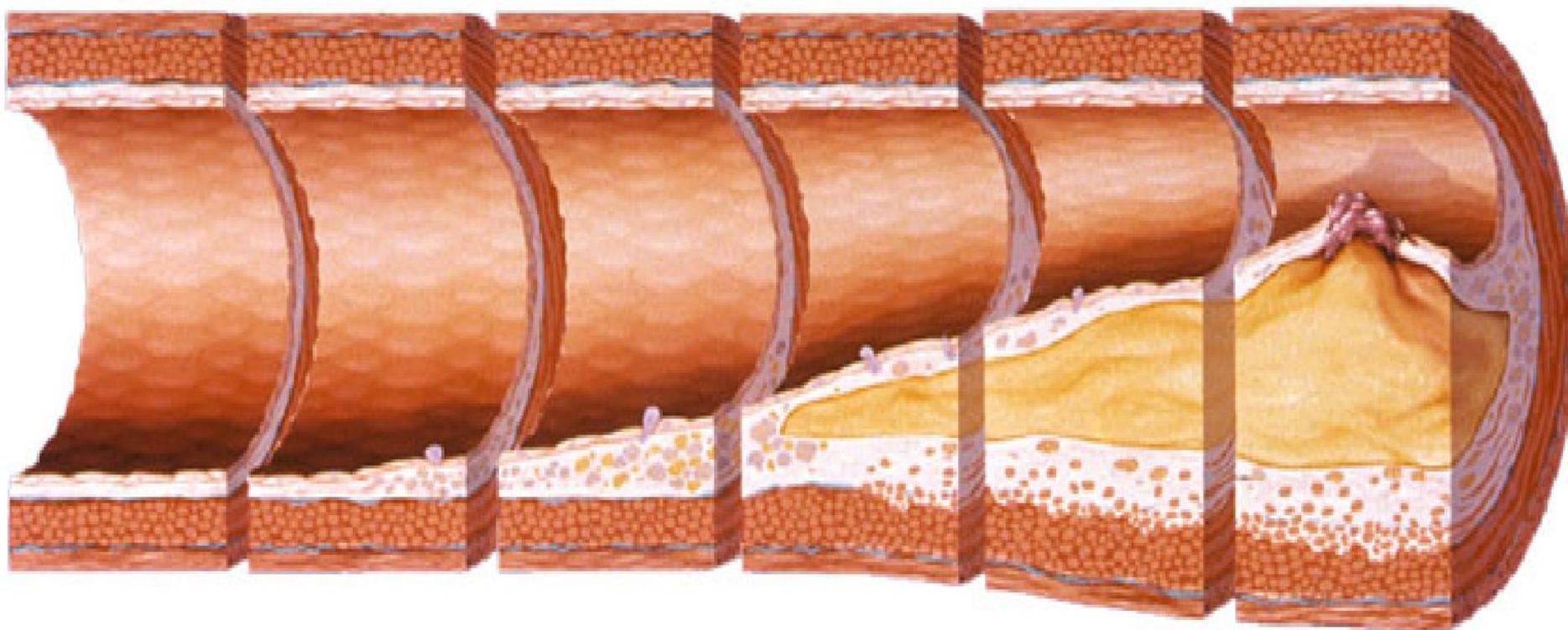
Жировая
полоска(II)

Выход из
клетки (III)

Липидное
ядро (IV)

Фиброзная
Покрышка(V)

Разрыв бляшки
Тромбоз (VI)



↑ Действие факторов ↑ риска

С первых десятилетий жизни

С 30 лет

С 40 лет

Adapted from Stary HC et al. *Circulation*.
1995;92:1355-1374

Какие показатели липидного профиля надо измерять (ESC 2019, НОА 2020 VII пересмотр)

Рекомендации	Класс	Уровень
ОХС – для оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП – для дополнительной оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛНП – главный показатель оценки риска	I	C
ТГ – часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
Хс не-ЛВП – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
АпоВ – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП. Может быть альтернативой измерения ХС ЛНП	I	C
Лп(а) – следует измерить хотя бы один 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

Особенности определения липидограммы

- Наиболее распространенным способом определения ХС ЛНП в клинических лабораториях является **расчетный**. В этом случае определяют концентрации ХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛВП ...и вычисляют уровень ХС ЛНП по **формуле Фридвальда**:
- **$\text{ХС ЛНП (в мг/дл)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5$** **$\text{ХС ЛНП (в ммоль/л)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$**

В основе этой формулы лежат два допущения:

- 1) большая часть ТГ-плазмы находится в липопротеидах очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронах (ХМ);
- 2) отношение массы ТГ/ХС в мг в ЛОНП равно 5:1, а в ммольях – 2,2:1.

Формула Фридвальда не применяется при высоких ТГ > 4,5 ммоль/л (> 400 мг/дл).

ПОЭТОМУ АКТУАЛЬНО:

$$\text{ХС неЛВП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛВП}$$

Актуально ли еще обсуждать гипертриглицеридемию после ХС ЛНП и воспаления?

Распространенность гипертриглицеридемии:

- 13,9-38,6% в популяции**
- пандемия избыточного веса/ожирения**

Остаточный сердечно-сосудистый риск у пациентов высокого риска в современных исследованиях со статинами

-1,5-4,5% MACE в год

Текущая терапия слабо влияет на триглицериды

-Статины 10-15% снижение

-Ингибиторы PCSK9 – до 20% снижение

Что такое «атерогенная дислипидемия»?

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk.

M A Austin, M C King, K M Vranizan and R M Krauss

Circulation. 1990;82:495-506

INCREASE RISK OF CHD

TABLE 3. Adjusted Plasma Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Mass Levels by Atherogenic Lipoprotein Phenotype

	ALP phenotype A		ALP phenotype B	
	<i>n</i>	Mean±SD	<i>n</i>	Mean±SD
Total cholesterol*	208	177±37	93	197±40
Triglyceride†*	208	69±26	93	141±79
VLDL cholesterol**	208	14±5	93	28±16
LDL cholesterol‡	208	116±35	92	126±36
HDL cholesterol*	208	46±15	92	37±14
Apo A-I‡	206	131±29	92	122±31
Apo B*	206	76±34	93	98±36
VLDL mass**	151	18±31	60	111±68
LDL mass				
Large*	151	119±38	60	87±34
Small*	151	164±55	60	221±64
IDL mass*	151	20±14	60	38±17
HDL ₂ mass*	151	55±44	60	13±26
HDL ₃ mass	151	189±47	60	180±59

Что такое «атерогенная дислипидемия»?

Атерогенная дислипидемия – распространенная форма дислипидемии, характеризующаяся тремя липидными нарушениями: повышением триглицеридов, наличием мелких плотных ЛНП и снижением ЛВП.

Часто концентрация липопротеидов в этой липидной триаде может незначительно отличаться от нормы

НОПХ АТР III 2002

Атерогенная дислипидемия...при метаболическом синдроме..- **кластер** липидных и липопротеиновых нарушений, включающая повышение триглицеридов, **АпоВ**, мелких плотных ЛНП и снижением ЛВП и **АпоА1**

ЛПН –липопротеины низкой плотности

ЛПВ –липопротеины высокой плотности

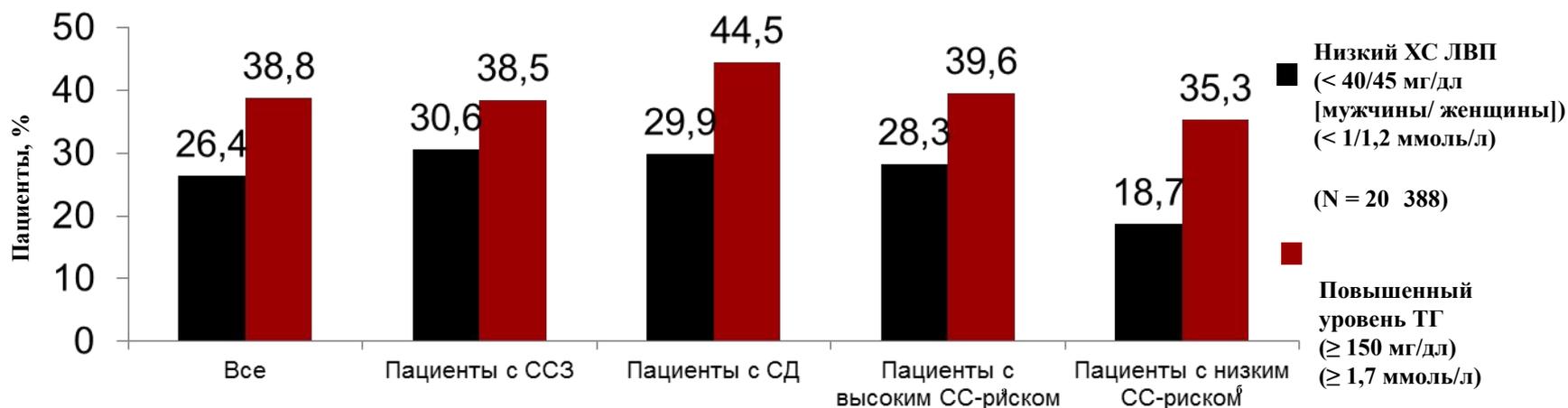
Липидный профиль при атерогенной дислипидемии

Параметры липидов	Атерогенная дислипидемия	Значения
ХС ЛНП	Нормальный/повышенный уровень ХСЛНП Увеличение мелких, плотных частиц ЛНП	Нет границ
ХС ЛВП	<ul style="list-style-type: none">• Снижение ХС-ЛВП• Увеличение мелких плотных частиц ЛВП	Мужчины: <1.0 ммоль/л Женщины: <1.3 ммоль/л
Триглицериды	Повышение общих триглицеридов Увеличение триглицеридов ЛОНП	≥1.7 ммоль/л

Атерогенная дислипидемия

Широко распространенное состояние, несмотря на терапию статинами^{1,2}

Доля пациентов с отклонением уровня ТГ или ХС ЛВП в исследовании DYSIS¹
(n - 22.063, принимающие статины, Европа и Канада)



- Как правило, атерогенная дислипидемия все еще **недостаточно** (N = 20 489) **лечится и контролируется**³

^a Наличие ССЗ и СД и/или SCORE ≥ 5%; ^b SCORE < 5%

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности;

ТГ — триглицериды.

1. Gitt AK et al. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:221.

2. Leiter LA et al. *Diabet Med* 2011;28:1343. 3. Pedro-Botet J et al. *Rev Clin Esp* 2014;214:491.

Атерогенная дислипидемия

Причины избыточного риска ССЗ

•Повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП оказывают синергическое неблагоприятное влияние на остаточный риск ССЗ у пациентов с целевым уровнем ХС ЛНП

Отношение шансов для ИБС*		Квинтиль ТГ				
		≤ 72 мг/дл (0,8 ммоль/л)	72–102 мг/дл (0,8–1,2 ммоль/л)	102–133 мг/дл (1,2–1,5 ммоль/л)	133–190 мг/дл (1,5–2,1 ммоль/л)	> 190 мг/дл (2,1 ммоль/л)
ХС ЛВП квинтиль	> 53 мг/дл (1,4 ммоль/л)	1,0				0,6
	42–53 мг/дл (1,1–1,4 ммоль/л)		1,3			1,2
	36–42 мг/дл (0,9–1,1 ммоль/л)			2,0		2,4
	30–36 мг/дл (0,8–0,9 ммоль/л)				4,1	5,0
	≤ 30 мг/дл (0,8 ммоль/л)	3,1	4,2	5,6	7,6	10,3

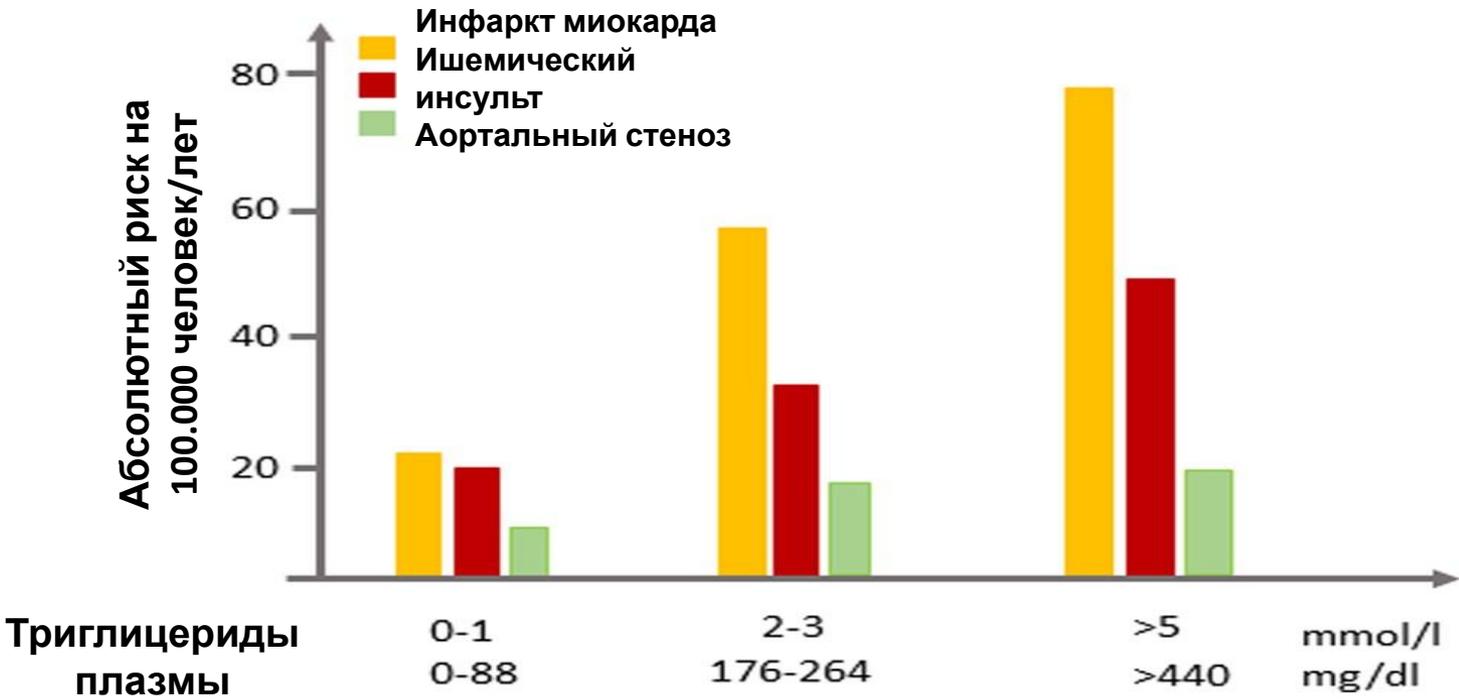
* 345 пациентов со средним уровнем ХС ЛНП < 81 мг/дл (2,1 ммоль/л)

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Абсолютный риск сердечно-сосудистых событий, опосредованных увеличением триглицеридов (более 100.000 пациентов из Датского регистра)

Эпидемиология

Абсолютный риск событий АССЗ



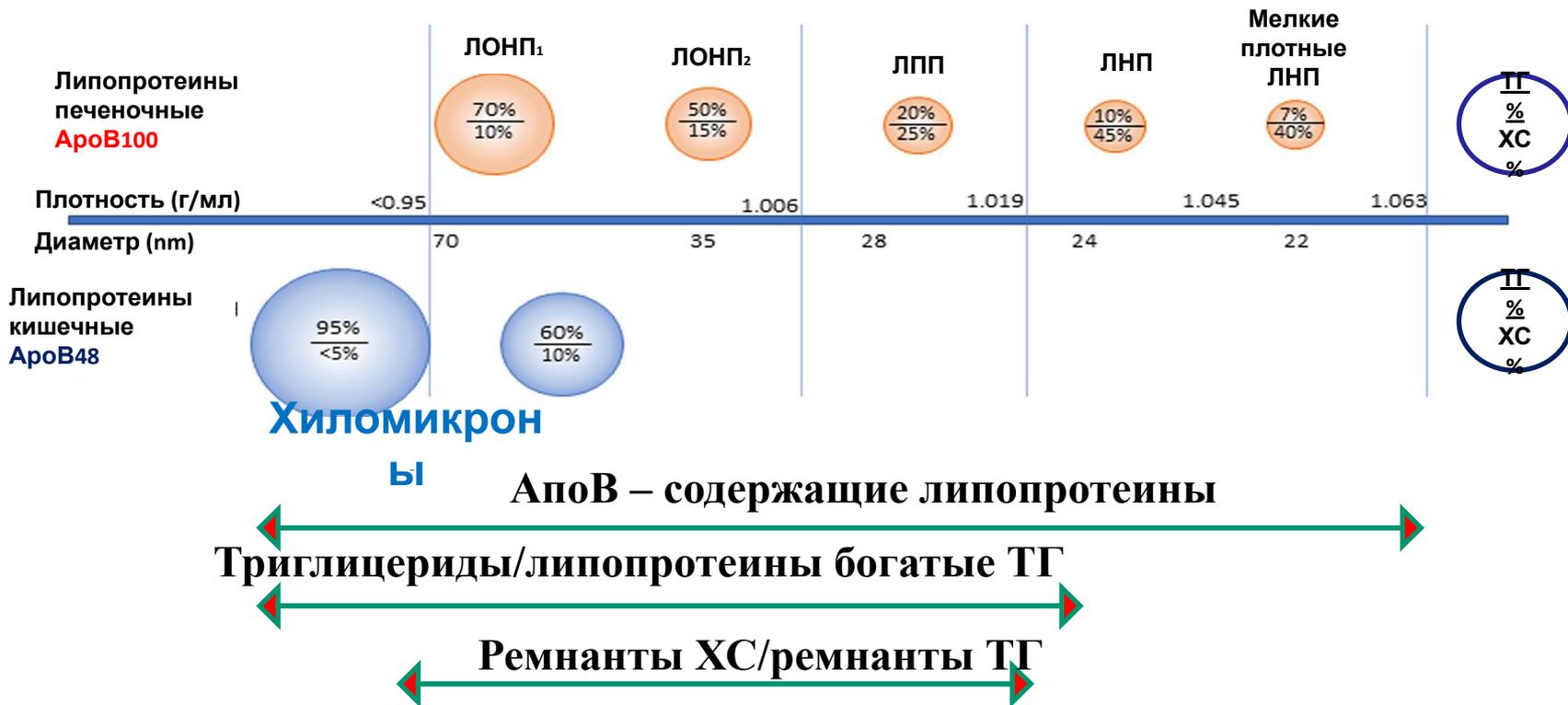
Классификация гипертриглицеридемии

- Нормальный уровень < 1,7 ммоль/л
- Погранично-высокий уровень 1,7-2,3 ммоль/л
- Высокий уровень 2,3-5,6 ммоль/л
- Очень высокий уровень > 5,6 ммоль/л

Согласованное заявление Европейского общества атеросклероза 2021

Лipoproteины богатые триглицеридами и их остатки: понимание метаболизма, роль в атеросклеротическом сердечно-сосудистом заболевании и терапевтические стратегии

Профиль размера и плотности основных классов липoproteинов, содержащих аполипopтеин В

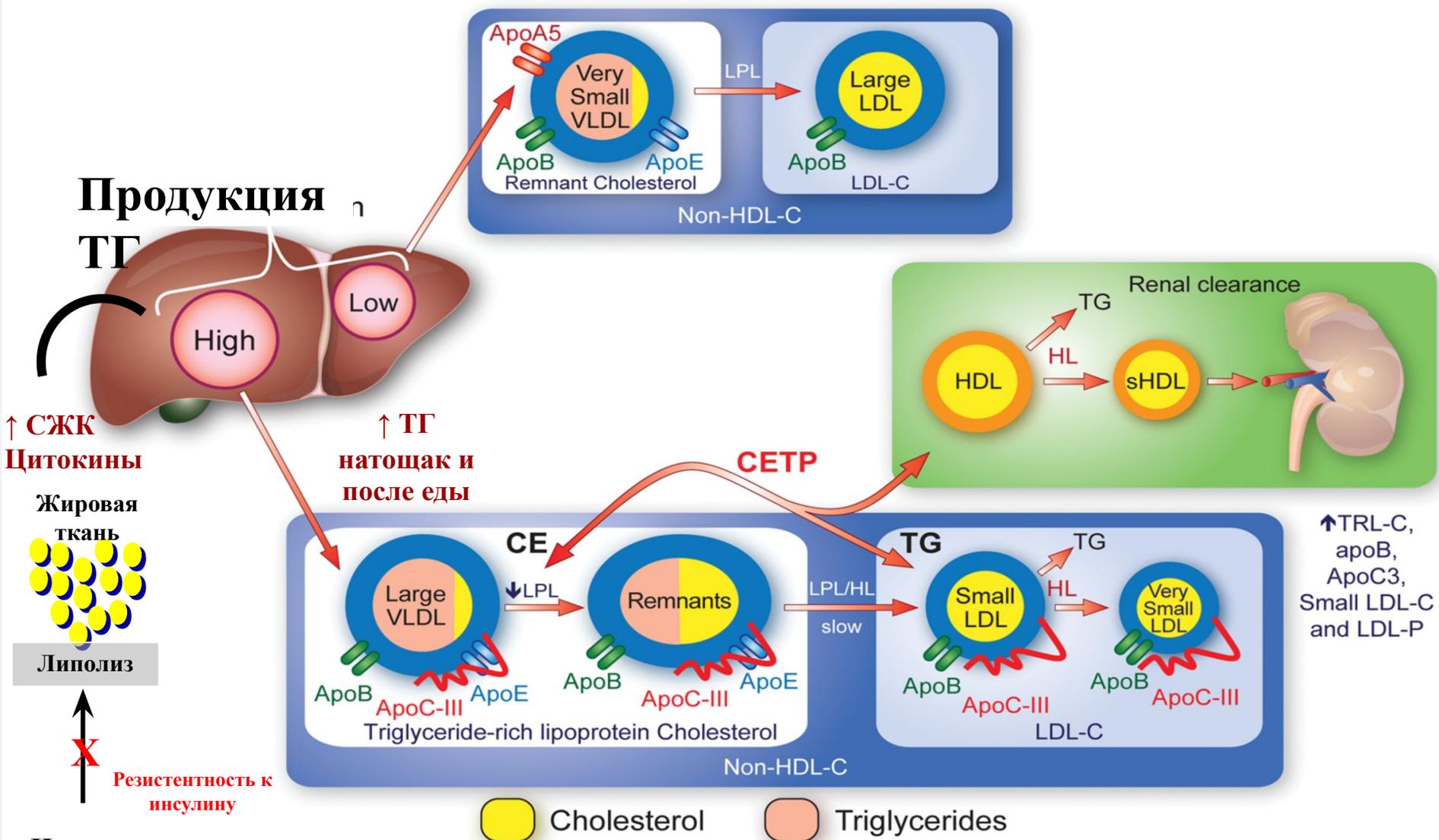


Атерогенные дислипидемии

**КАК ТГ-БОГАТЫЕ
ЛИПОПРОТЕИНЫ УСКОРЯЮТ
АТЕРОГЕНЕЗ?**

Холестерин ЛПН, богатых ТГ (ТГ-Х) – «уродливая сестра» холестерина ЛНП:

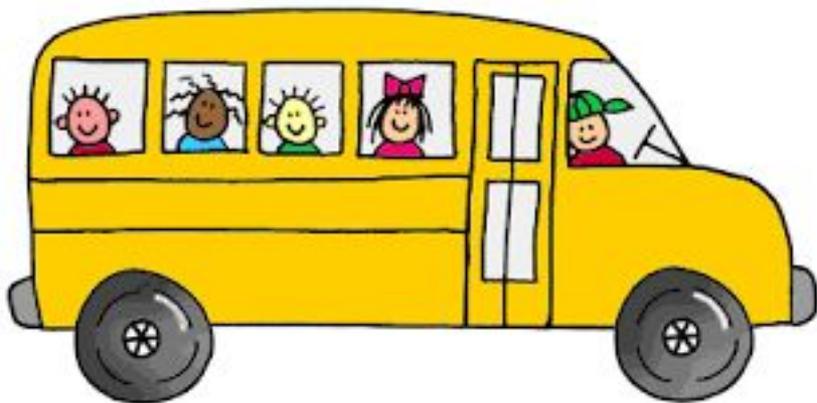
Эффект высокого vs низкого метаболизма липидов



Роль ТГ-богатых липопротеинов

Очень упрощенное представление

- Атеросклероз — это про холестерин
- Холестерин — это холестерин
- Липиды переносятся в частицах из липопротеинов



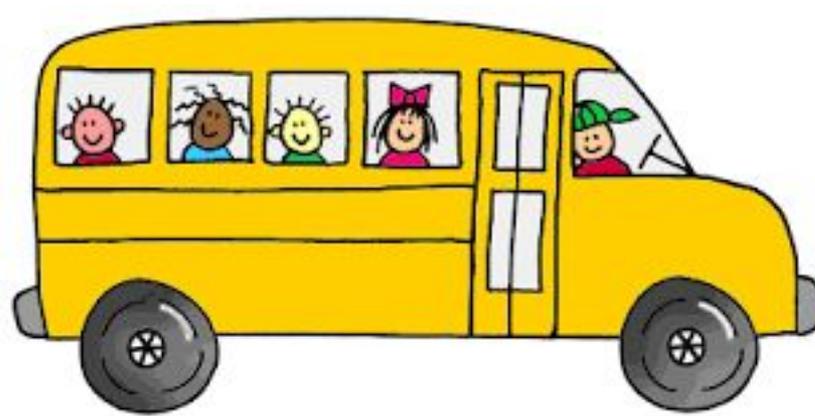
- Некоторые частицы доставляют холестерин из печени в периферическую ткань, но критическое значение имеет размер частиц
- Другие переносят холестерин из тканей обратно в печень

Атерогенные липопротеины

При нормальном уровне ТГ

ЛОНП: ТГ

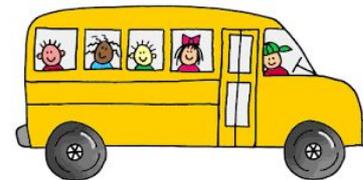
Хол



**Стенка
артерии**

Стати

ЛНП: Хол
ТГ



Хол — холестерин; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

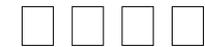
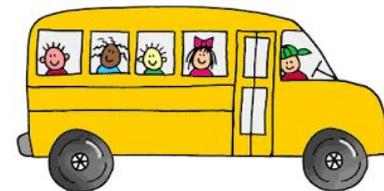
Атерогенные липопротеины

При уровне ТГ 150–500 мг/дл
(1,7–5,7 ммоль/л)¹

Другие аорВ-содержащие
липопротеины, помимо ЛНП,
приобретают атерогенную активность

Остатки ЛОНП:

ТГ Хол



Стенка
артерии

Стати

млЛНП: Хол
ТГ



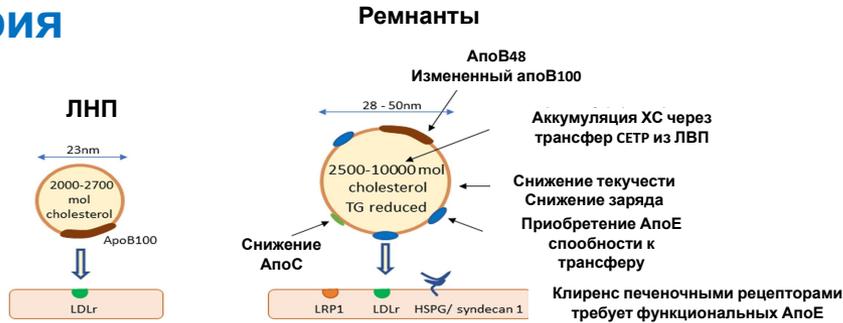
Эффект статинов в отношении снижения
уровня холестерина будет слабее, поскольку
они меньше влияют на ЛОНП, чем на ЛНП²

Хол — холестерин; ЛНП — липопротеины низкой плотности; мл — мелкие плотные; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Согласованное заявление Европейского общества атеросклероза 2021

Лipoproteины богатые триглицеридами и их остатки: понимание метаболизма, роль в атеросклеротическом сердечно-сосудистом заболевании и терапевтические стратегии

Теория



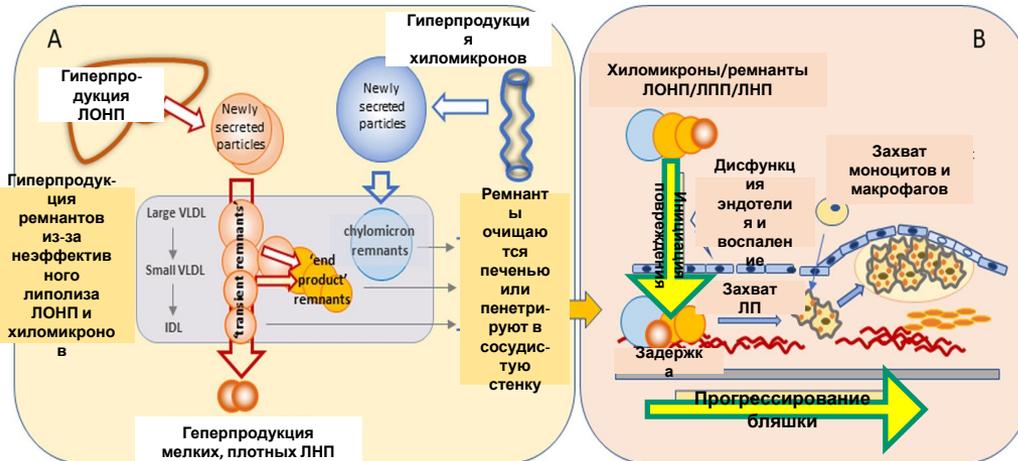
Ремнанты ТГ

- 30% холестериновой нагрузки фракции ApoB содержится в ремнантах ТГ (постпрандиальных)
- **В 4 раза** больше холестерина, чем в ЛНП

Обогащенный ApoE

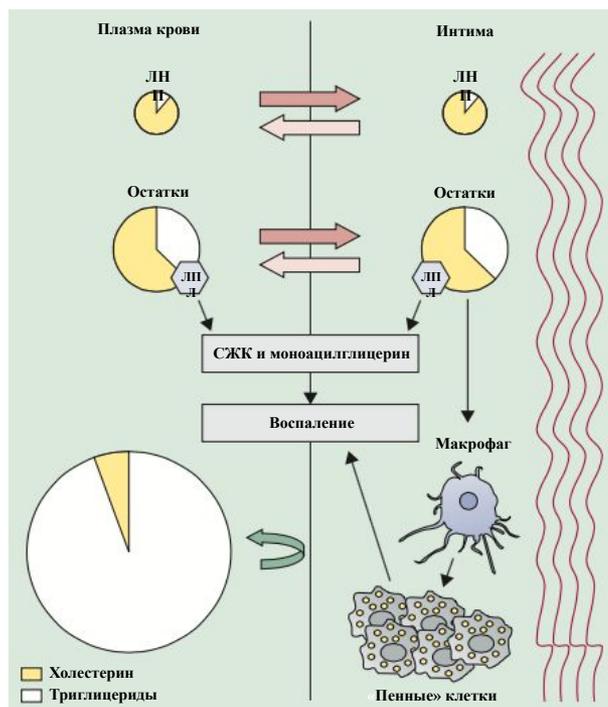
- Увеличивает субэндотелиальную задержку
- Увеличивает захват макрофагов

Причинно-следственная связь ТГ и системного воспаления



Не только ЛНП

Почему повышенный уровень ТГ становится опасным?



Высокий уровень ТГ становится опасным за счет трех механизмов:

- 1. Циркулируют в частицах, достаточно мелких для проникновения через интиму, и, поскольку эти частицы содержат холестерин (после удаления ТГ в остаточных липопротеинах, обогащенных холестерином, его содержание в одной частице может быть до 20 раз выше, чем в ЛНП), служат дополнительным источником холестерина (кроме ЛНП) для атерогенеза (и легче задерживаются в интиме, чем ЛНП)**
- 2. Мелкие плотные ЛНП более чувствительны к окислению и, следовательно, легче формируют атерому, поскольку изменения в ЛНП имеют критическое значение для атерогенности ЛНП**
- 3. Окисление жирных кислот, содержащихся как в ТГ, так и в мелких плотных ЛНП и остатках ЛП, обогащенных ТГ, приводит к образованию веществ, модифицирующих apo B100, который начинает распознаваться сквенджер-рецепторами макрофагов**

СЖК — свободные жирные кислоты; ЛПЛ — липопротеиновая липаза; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; ТRL — обогащенные ТГ липопротеины.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)

- **Повышение риска ССЗ (50% мужчин с геСГХС умирает до 60 лет от ИБС, в РФ продолжительность жизни мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин – 62 года)**
- **Два типа :**
 - **Гетерозиготная**
 - **ген ЛПНП-рецептора (85-90%), АПОВ (5-10%), PCSK9 (5%)**
 - **Встречаемость около 1/250 (в РФ 1 на 108). Среди лиц с ГХС – 5-10% СГХС**
 - **Гомозиготная**
 - **Гены LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, СУР7А1 – рецессивный тип наследования и проявляется только как гомозиготная форма**
 - **Редко – встречаемость около 1/300.000-1,000,000**
 - **Атеросклероз до 20 лет, средняя продолжительность жизни не более 30 лет**



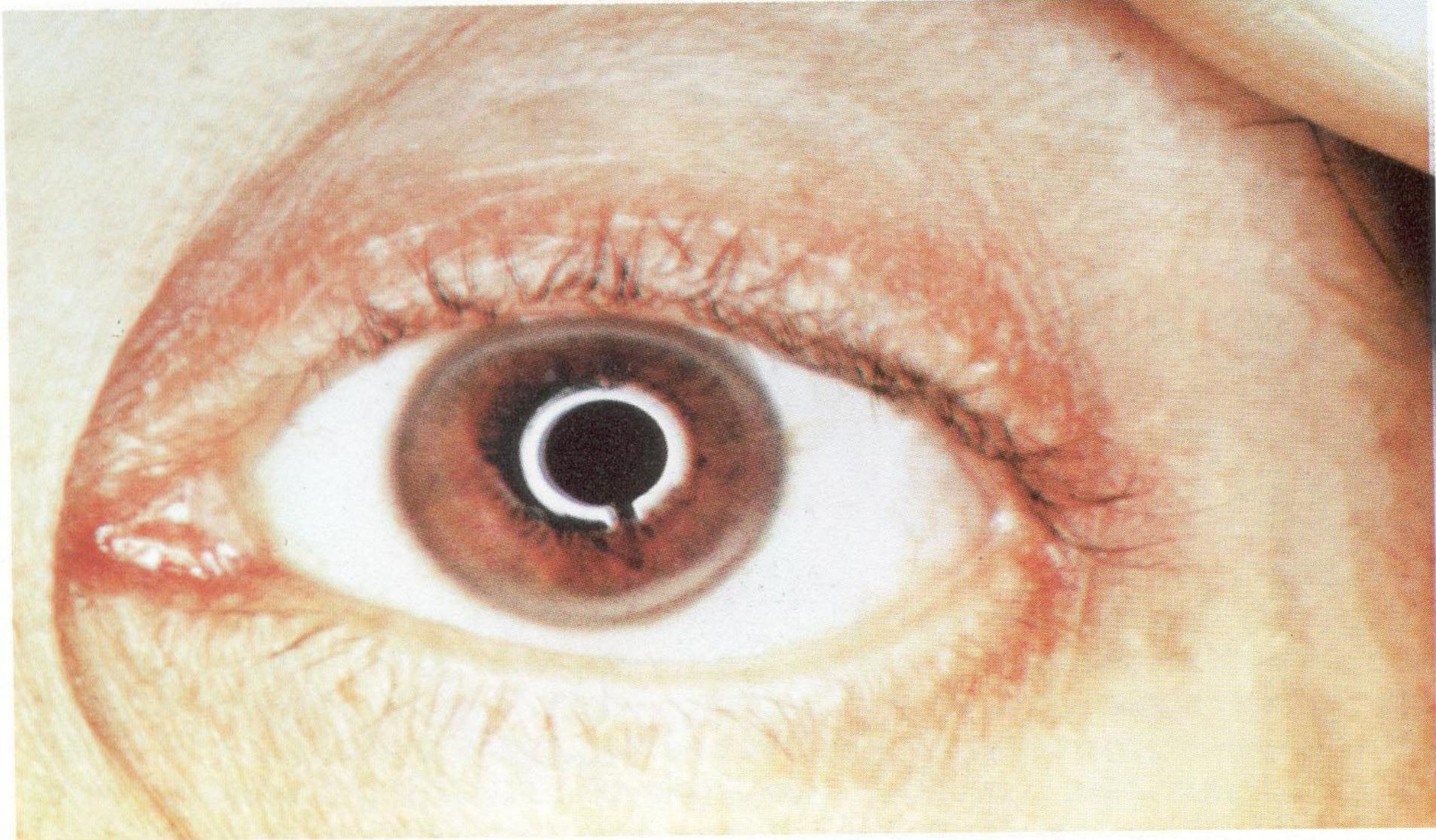
Сухожильные ксантомы в области ахилловых сухожилий.

Больному приходится носить обувь большего размера.



Типичные сухожильные ксантомы, локализованные в области пястно-фаланговых сочленений.

На более ранних стадиях развития, когда они не так велики, подобные ксантомы легче обнаружить при сгибании кисти в кулак; в этом случае даже небольшие ксантомы выступают гораздо рельефнее.



Липоидная дуга роговицы.

Липоидная дуга представляется здесь в виде двух неинтенсивных полосок — верхней и нижней полудужек, расположенных по периферии роговицы. От банального помутнения роговицы, которое нередко встречается по самому ее краю у лиц после 60 лет, истинную липоидную дугу отличает светлая полоска радужки, которая просматривается по периферическому краю роговицы, кнаружи от липоидной дуги.



Ксантелазмы.

В коже вокруг глаз, имеющей свои особенности строения (на верхних веках и под нижними веками), видны ксантелазмы — слившиеся желтоватые узелки, образовавшиеся из-за отложения холестерина-эстеров.

Диагностика СГХС

- **Целевой скрининг:**

- индивидуальный и/или семейный анамнез ГХС (ОХС > 7,5; ХСЛНП > 4,9 у взрослых; ОХС > 6,7; ХСЛНП > 3,5 у детей)

- индивидуальный анамнез раннего развития АССЗ (М < 55 лет, Ж < 60 лет)

- кожные/сухожильные ксантомы или периорбитальные ксантелазмы

Гетерозиготная:

- Критерии Dutch Lipid Clinic Network
- У детей – критерии Саймона Брума

Гомозиготная: критерии Европейского общества по атеросклерозу 2014

- **Каскадный скрининг:** для исключения /подтверждения СГХС обследование родственников первой, второй и, если возможно, третьей степени родства пациента с установленной СГХС

Семейная гиперхолестеринемия

Таблица. Критерии диагностики гетерозиготной формы СГ DUTCH Lipid Clinic Network	
Группы критериев	Баллы
Семейный анамнез	
I – родственник первой линии с верифицированными ранними случаями развития ИБС (<55 лет для мужчин, <60 лет для женщин)	1
II – родственник первой линии с известными уровнями ХС ЛПНП >95 перцентиля по возрасту и полу для страны	1
III – родственник первой линии с сухожильными ксантомами и/или корнеальной дугой OR	2
IV – ребенок в возрасте <18 лет с известными уровнями ХС ЛПНП >95 перцентиля по возрасту и полу для страны	2
Данные анамнеза	
I – ранняя (<55 лет для мужчин, <60 лет для женщин) история ИБС	2
II – ранние (<55 лет для мужчин, <60 лет для женщин) цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов	1
Данные физикального обследования	
I – наличие сухожильных ксантом	6
II – корнеальная дуга у лиц в возрасте <45 лет	4
Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)	
>8,5	8
6,5-8,4	5
5,0-6,4	3
4,0-4,9	1
Результаты молекулярно-генетического исследования (анализ ДНК)	
Причинные мутации выявлены в генах LDLR, APOB PCSK9	8

Диагноз ставится на основании суммы баллов:

«определенная» СГХС – > 8 баллов

«вероятная» СГХС – 6–8 баллов

«возможная» СГХС – 3–5 баллов

Клинические проявления атеросклероза

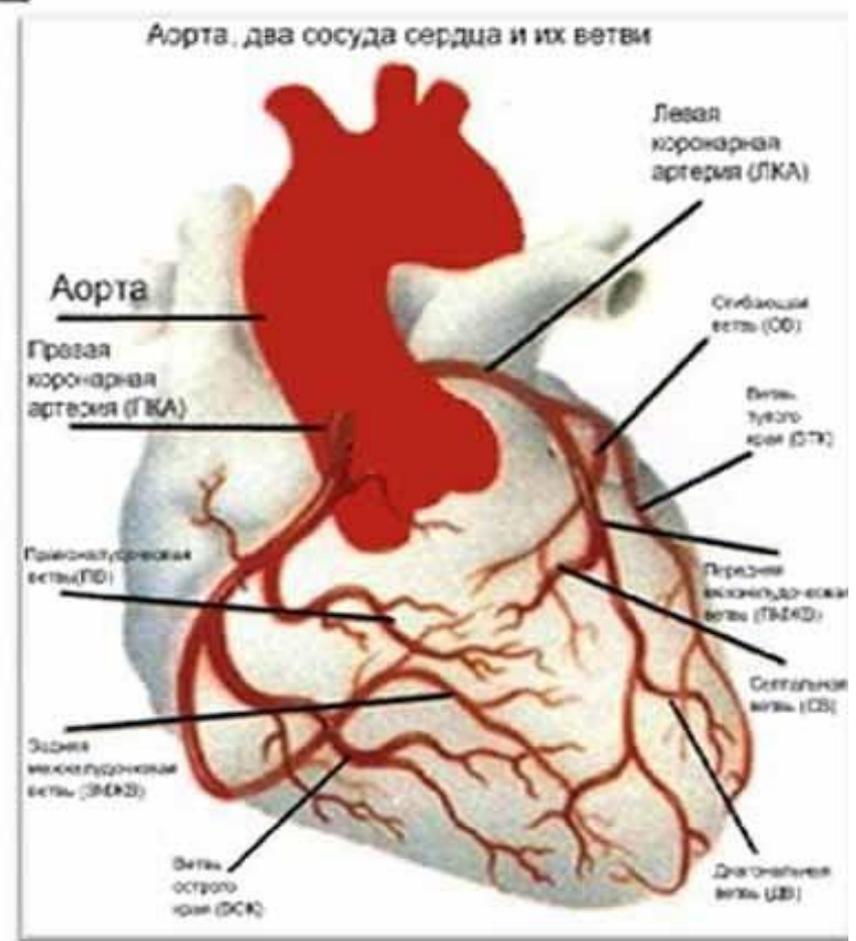
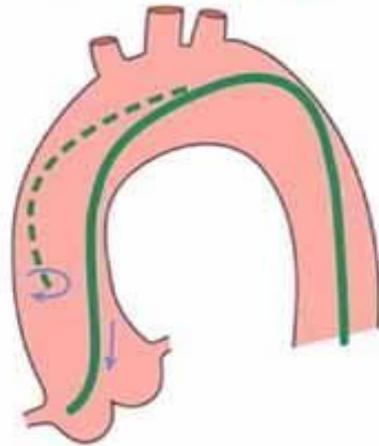
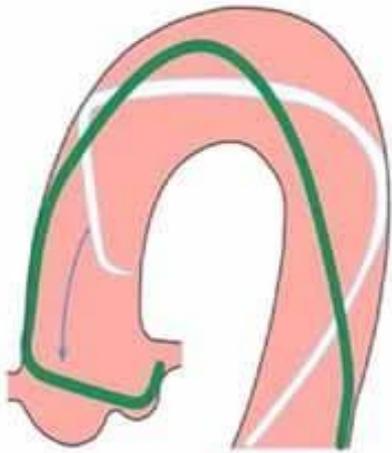
(обусловлены сужением, спазмом, тромбозом, эмболией)

- **Поражение коронарных сосудов**
 - стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть
- **Поражение сосудов головного мозга**
 - транзиторные ишемические атаки, инсульт
- **Поражение периферических сосудов**
 - перемежающаяся хромота, гангрена
- **Поражение сосудов почек**
 - вазоренальная гипертензия
- **Поражение аорты и крупных сосудов**
 - образование аневризм

Визуализирующие методики оценки атеросклероза

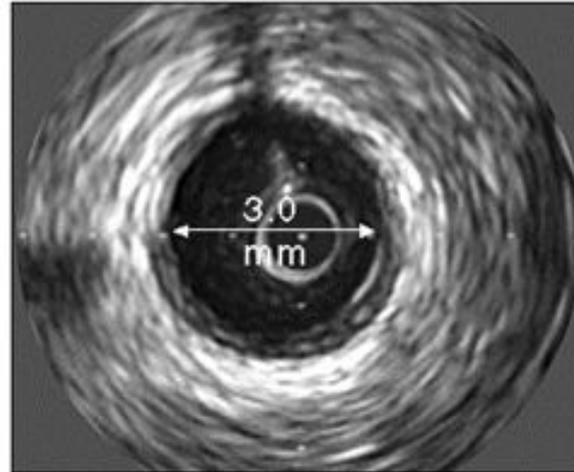
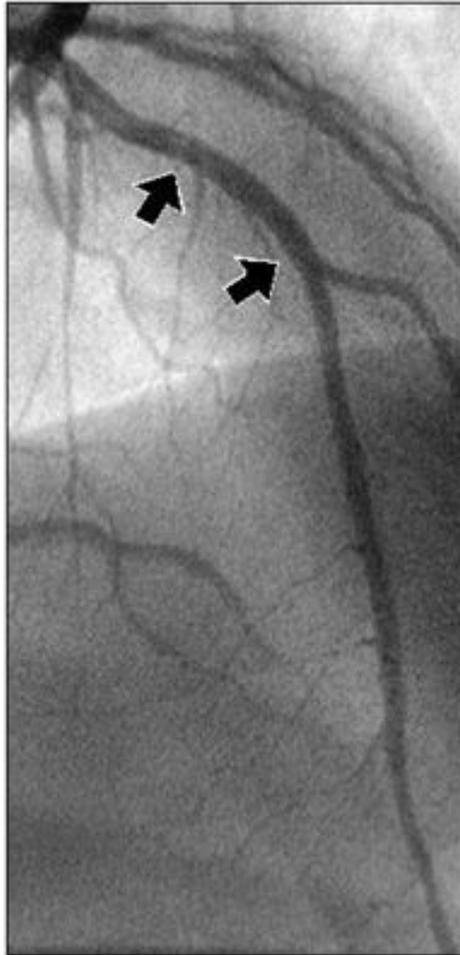
- **Инвазивные методики**
 - ◆ **Контрастная ангиография**
 - ◆ **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS)**
- **Неинвазивные методики**
 - ◆ **Компьютерная коронарная ангиография (ККАГ)**
 - ◆ **Магнитно-резонансная томография (МРТ)**
 - ◆ **Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)**
 - ◆ **Ультразвуковое сканирование (B-mode)**

Коронарная ангиография



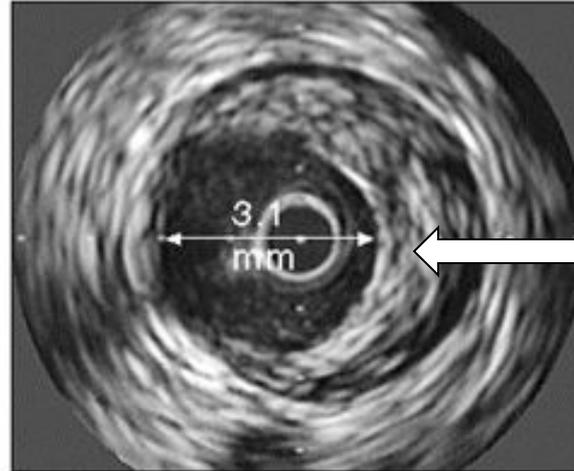
Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS)

Ангиограмма



IVUS

Нормальный
сосуд

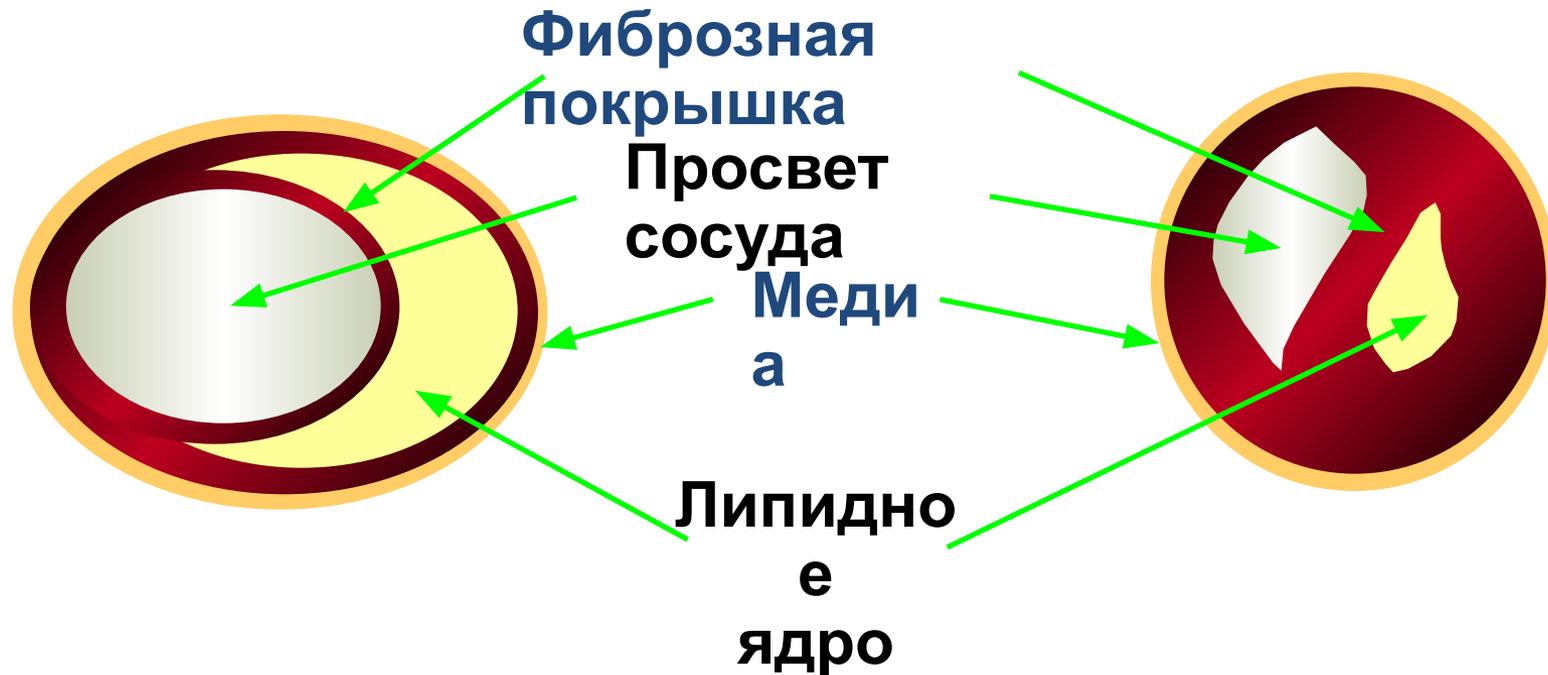


атерома

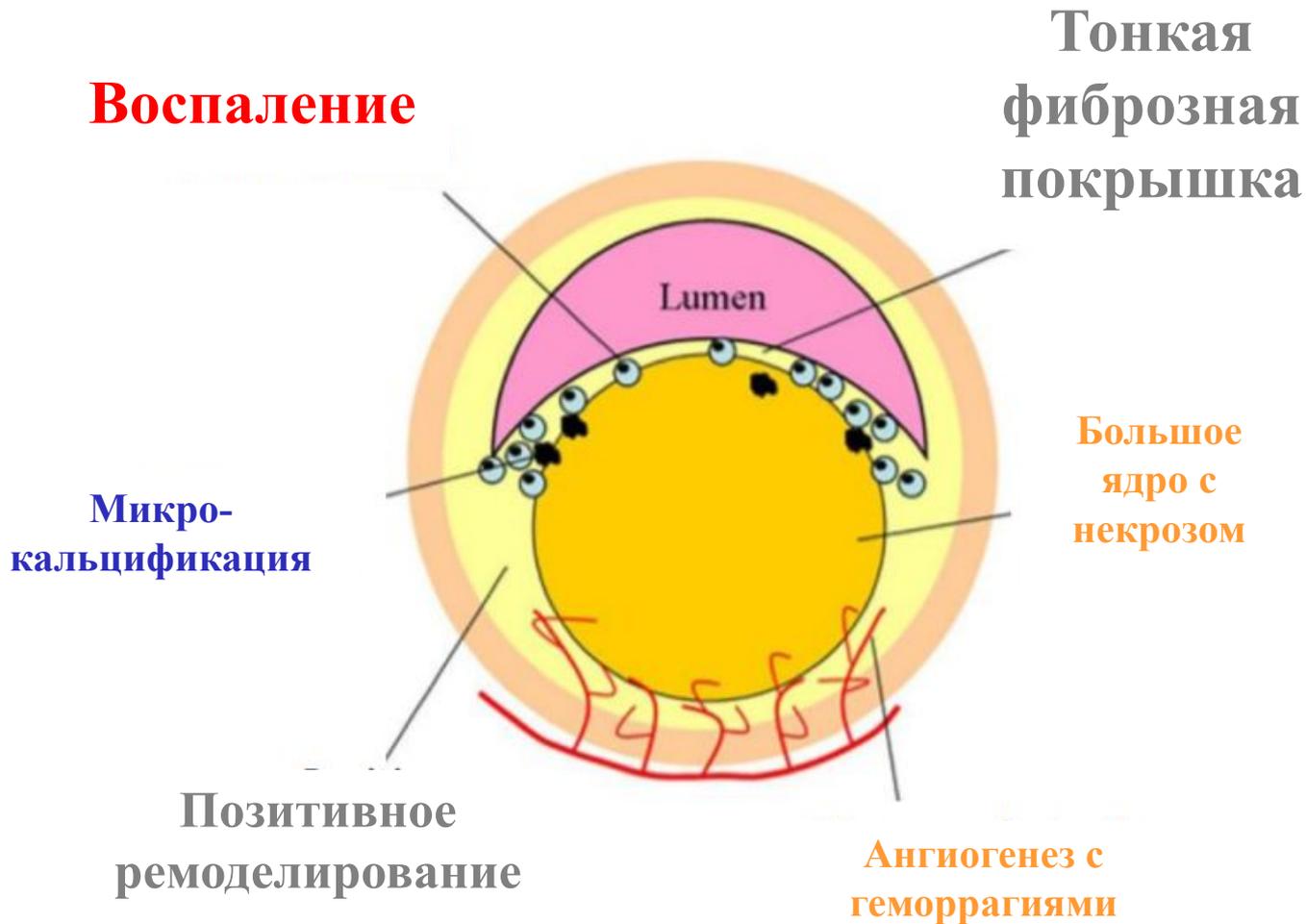
Нестабильная и стабильная бляшки

Нестабильная бляшка

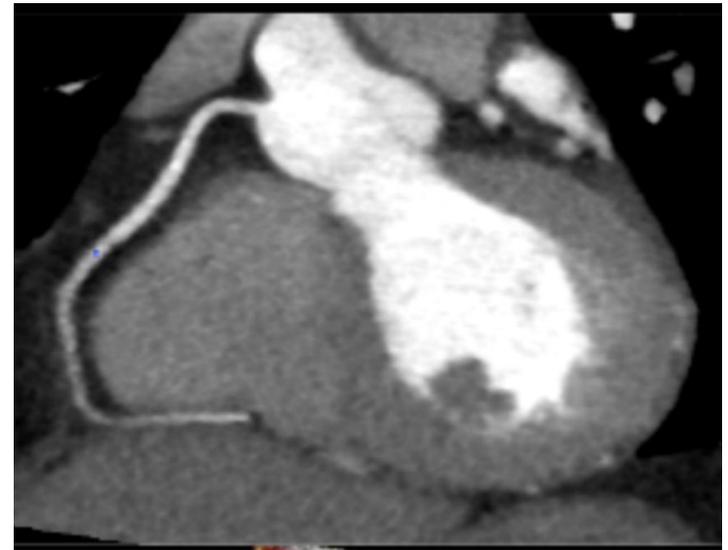
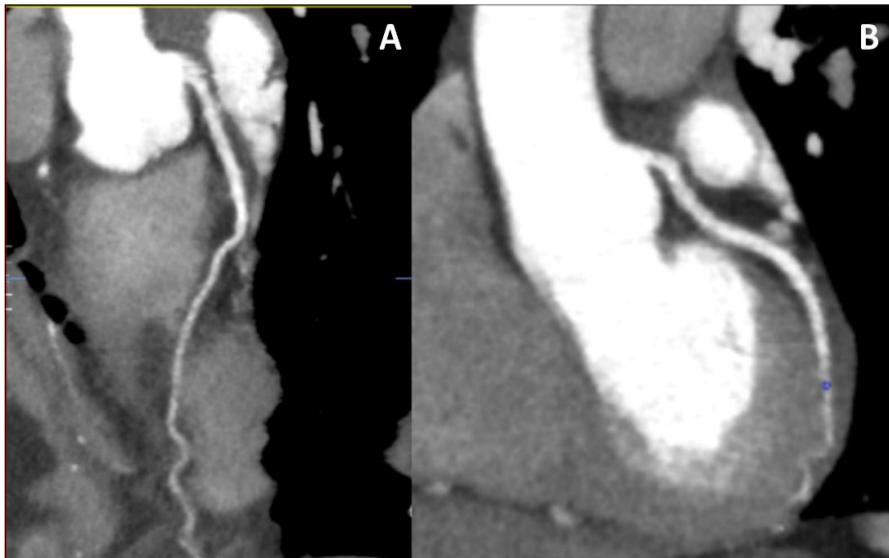
Стабильная бляшка



Гистологические характеристики нестабильной бляшки

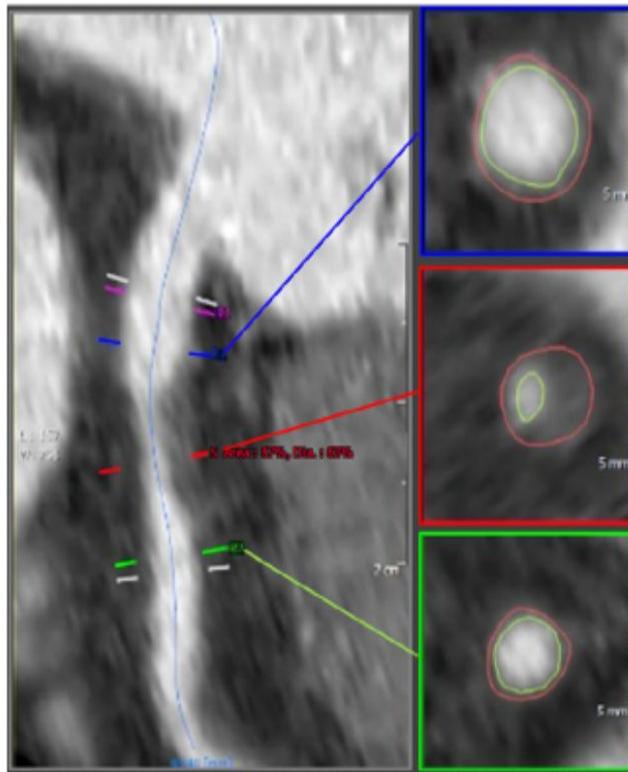
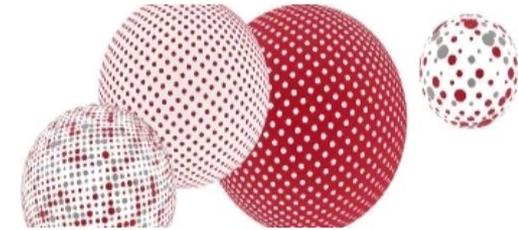


Коронарная компьютерная томография. Ангиографически нормальные коронарные артерии (ЛКА – А,В слева; ПКА – справа)



Возможности коронарной компьютерной ангиографии

Количественная ККАГ

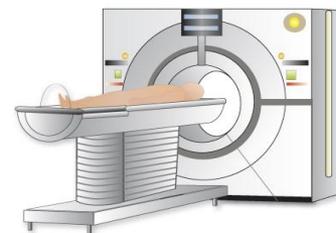
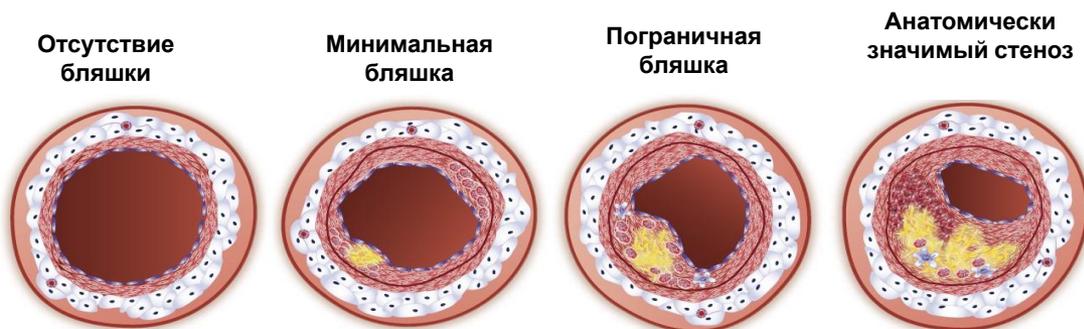


Градация стеноза при ККАГ

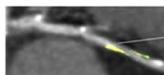
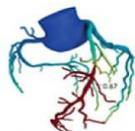
- **Норма:** отсутствие бляшки
- **Минимальный:** < 25% стеноз
- **Легкий:** 25-49 % стеноз
- **Умеренный:** 50-69 % стеноз
- **Тяжелый:** 70-99%
- **Окклюзия**

Стеноз > 50% при ККАГ имеет умеренную точность (67%) в определении функциональной значимости стеноза, определяемого как $FFR < 0,80$

Коронарная компьютерная ангиография - «универсам» (‘one-stop shop’) для диагностики у стабильных пациентов с болью в грудной клетке

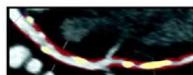


FFR-фракционный резерв кровотока
FAI – индекс аттенуации жира
FPR – индекс жирового радиомического
профиля



**Анатомическая оценка
стеноза**

FFRCT – оценка функциональной
значимости стеноза для
реваскуляризации



Состав бляшки

Оценка активности воспаления в коронарной артерии/бляшке
FAI и FRP (периваскулярная жировая ткань – «биосенсор» сосудистого
воспаления)

СТСА

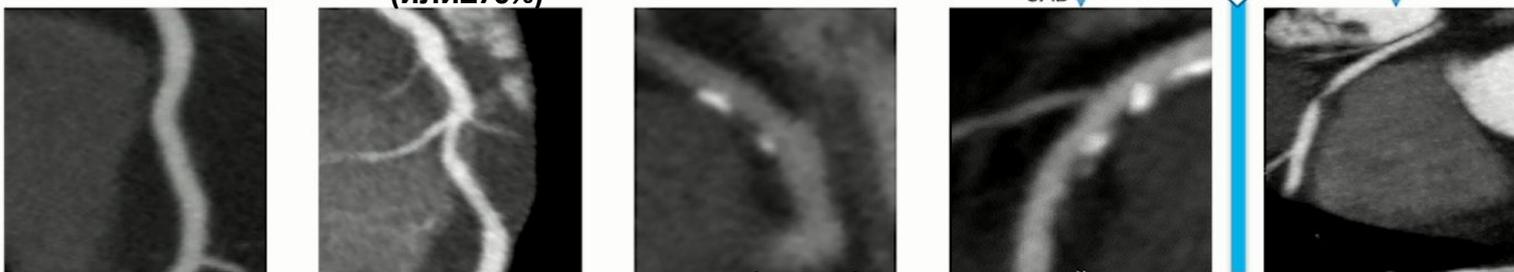
- ✓ Определение показаний к реваскуляризации
- ✓ Риск-стратификация
- ✓ Определение профилактического лечения
- ✓ Снижение стоимости
- ✓ Снижение процедурных рисков

В конечном итоге улучшение
качества обслуживания
пациентов и здравоохранения

Chest Pain 2021: Переопределение понятия CAD

#3: Redefine "CAD"

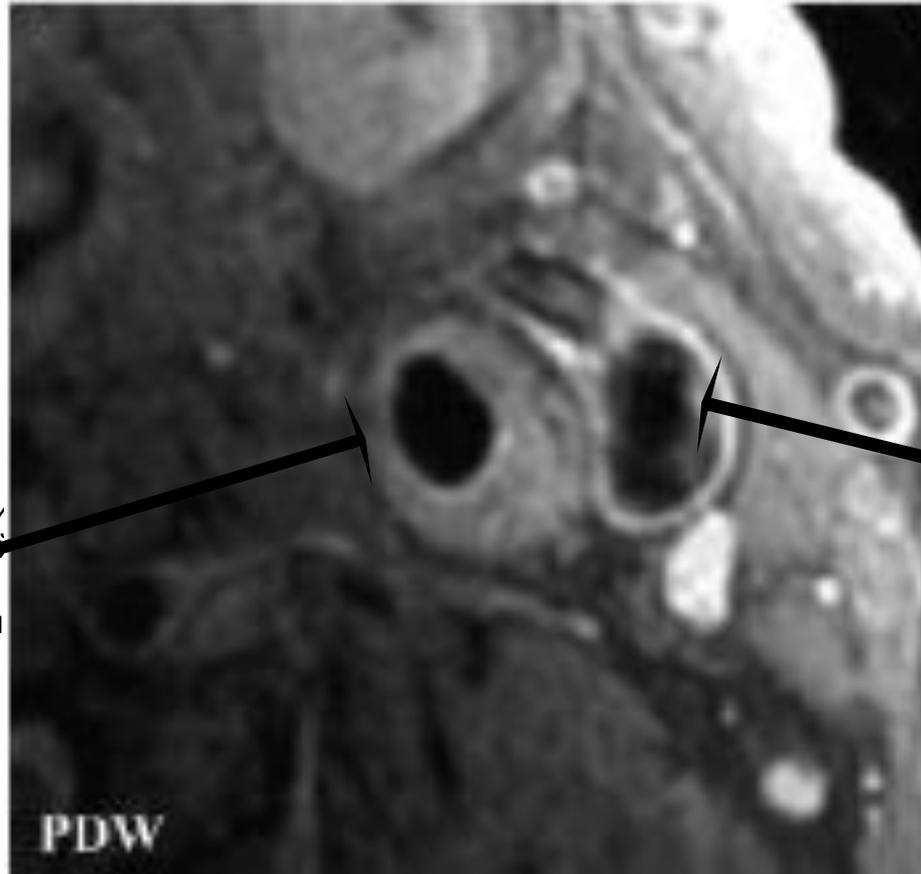
Традиционное определение=обструктивный стеноз $\geq 50\%$
(или $\geq 70\%$)



Новое определение=наличие бляшки или любого обструктивного стеноза



Магнитно-резонансная томография (MRI) бифуркации общей сонной артерии



Бифуркация левой общей сонной артерии с атеросклеротической бляшкой и некротическим ядром

Относительно нормальная артерия

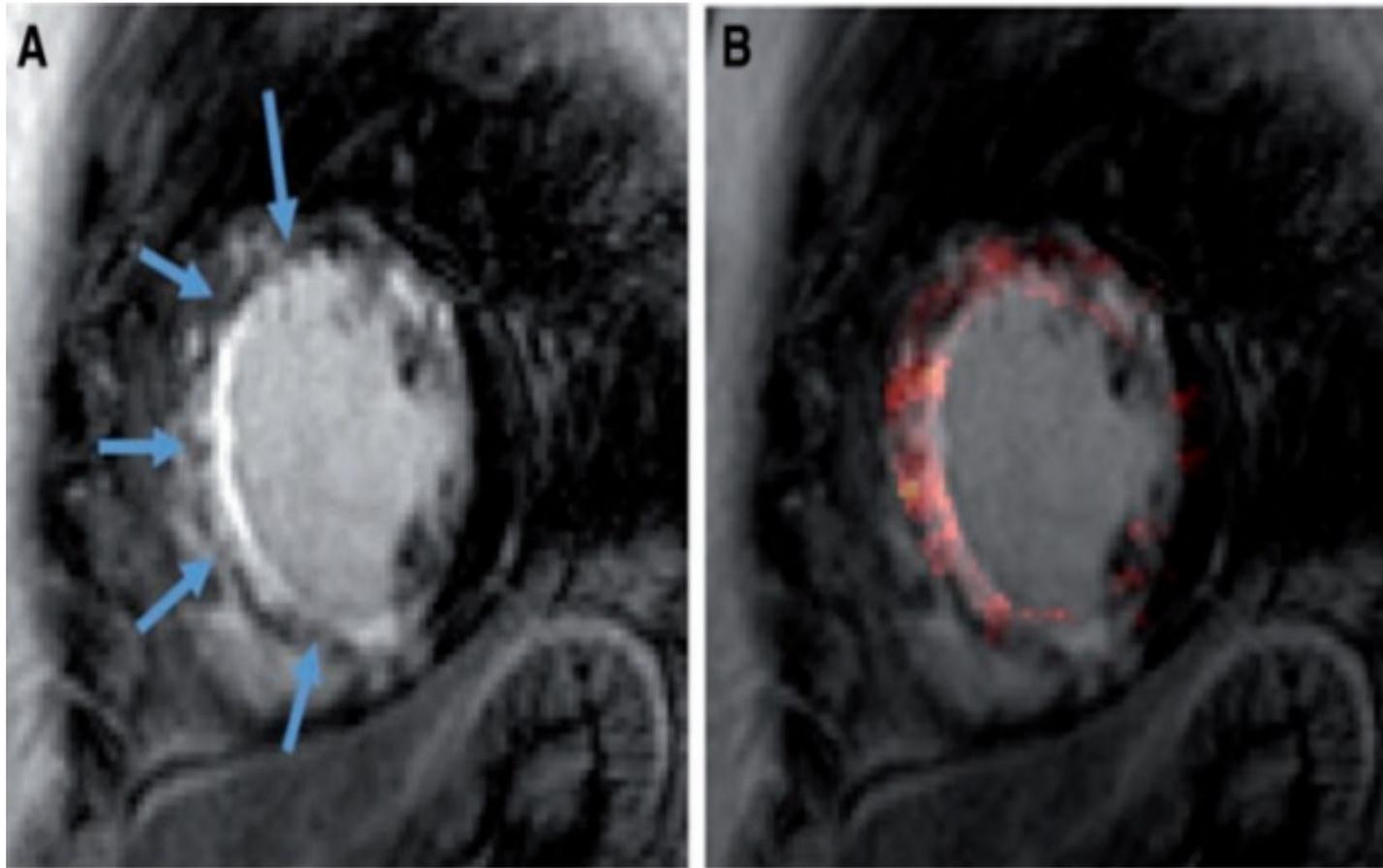
Hybrid positron emission tomography–magnetic resonance of the heart: current state of the art and future applications

Muhammad Sohaib Nazir¹, Tefik F. Ismail¹, Eliana Reyes¹, Amedeo Chiribiri¹, Philipp A. Kaufmann², and Sven Plein^{1,3*}

EJH Cardiovasc Imaging 2018, in press

«Комбинация ПЭТ-МРТ сочетают возможности морфологической и функциональной оценки с высоким пространственным разрешением за счет МРТ, и способностью ПЭТ оценивать метаболизм, перфузию и активность воспаления при однократном сканировании»

^{18}F -Fluoride uptake indicating myocardial microcalcification



Marchesseau S et al.
J Nucl Cardiol 2017; epub

Ультразвуковое исследование общей сонной артерии (КИМ - комплекс интима-медиа)

