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 исследо-вания 4S

2003 г. – Abdifabel M et al. – открытие мутации, увеличивающей активнсть PCSK9, приводящей к семейной ГХ

Атеросклероз - вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутстующие 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 гипертония	АД ⩾ 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 ⩾ 94 см, у женщин ⩾ 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

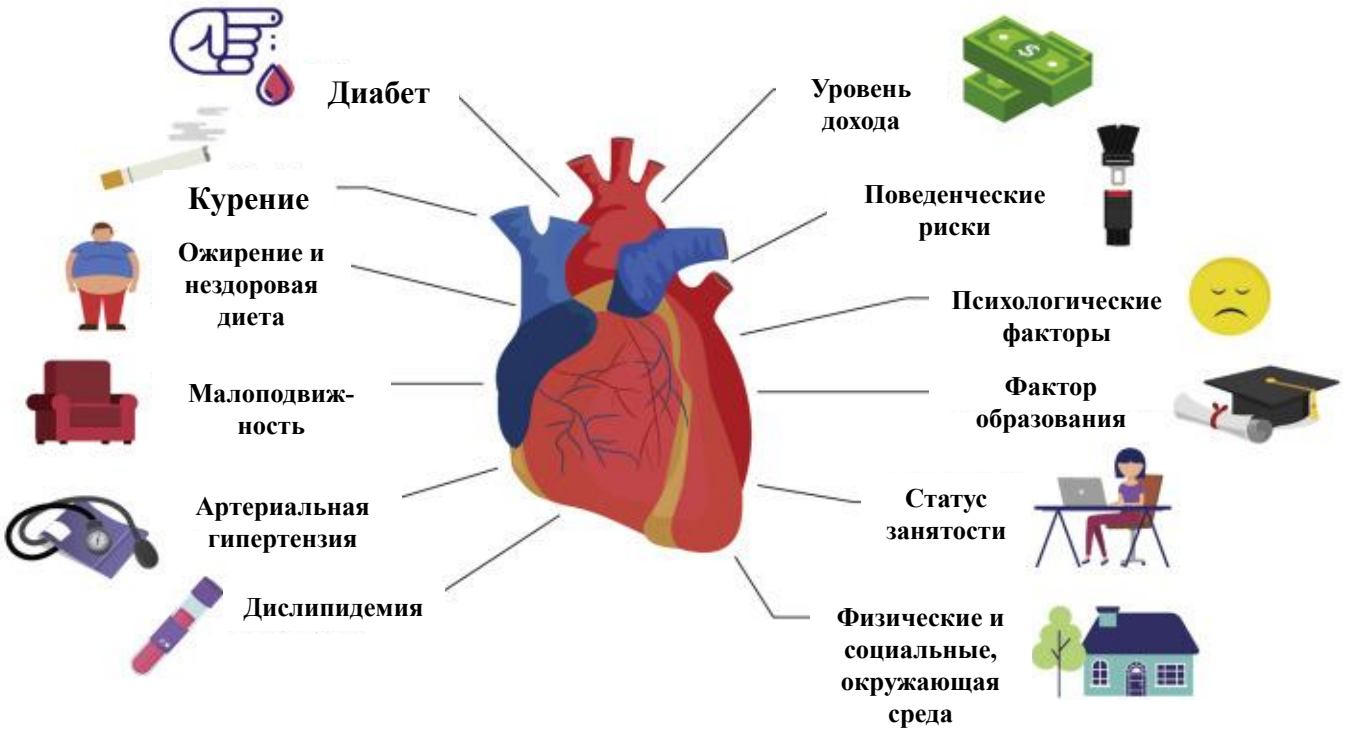
Примечания: АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела.

Рекомендации НОА и РКО «диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», 7 пересмотр, 2020

2021 ACC/AHA/SCAI Coronary Revascularization Guideline
Традиционные и психосоциальные факторы риска АССС3

Традиционные факторы риска АССС3

Психосоциальные факторы риска АССС3



2021 ACC/AHA/SCAI Coronary Revascularization Guideline
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006

NLA/EAS совместная сессия. 90-th EAS CONGRESS 22-25 май 2022
«Поколение с опущенными головами»

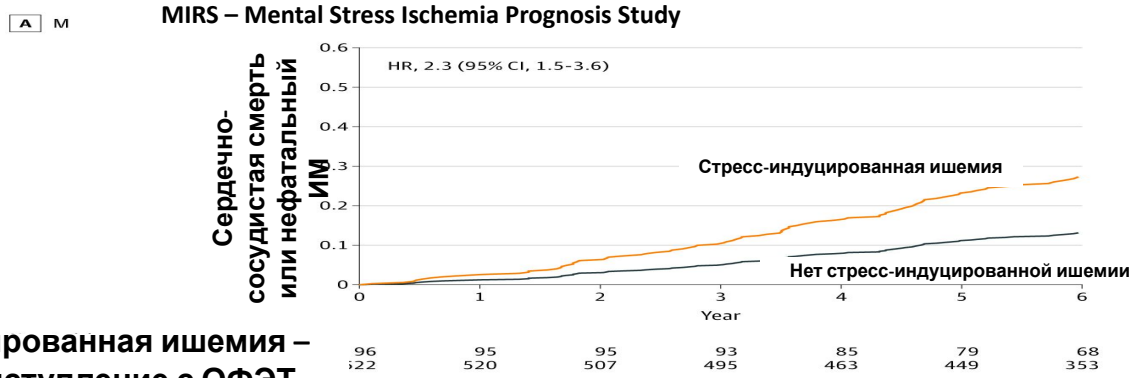
Mickan K, et al. Int J Pediatr 2020. Riksanalys ungdom del 3. Fysisk aktivitet 2020. Fäldum Ruk F et al. Scand J Med Sci Sports 2022. Bohen IM, et al. Eur Rev Aging Phys Act 2020.

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))

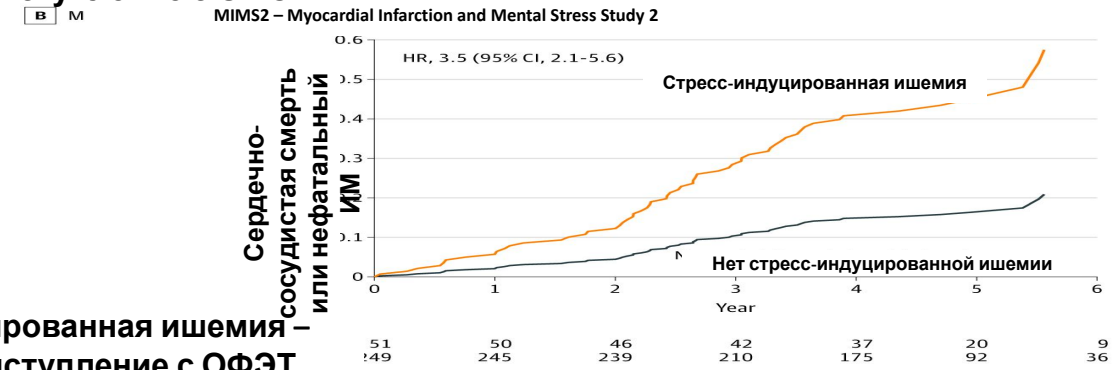
Увеличение веса и снижение физической активности имеют синергизм по негативному воздействию на общую смертность

Eur. J. Prev. Cardiol., zwab190, https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab190
Опубликовано: 18 ноября 2021 г

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

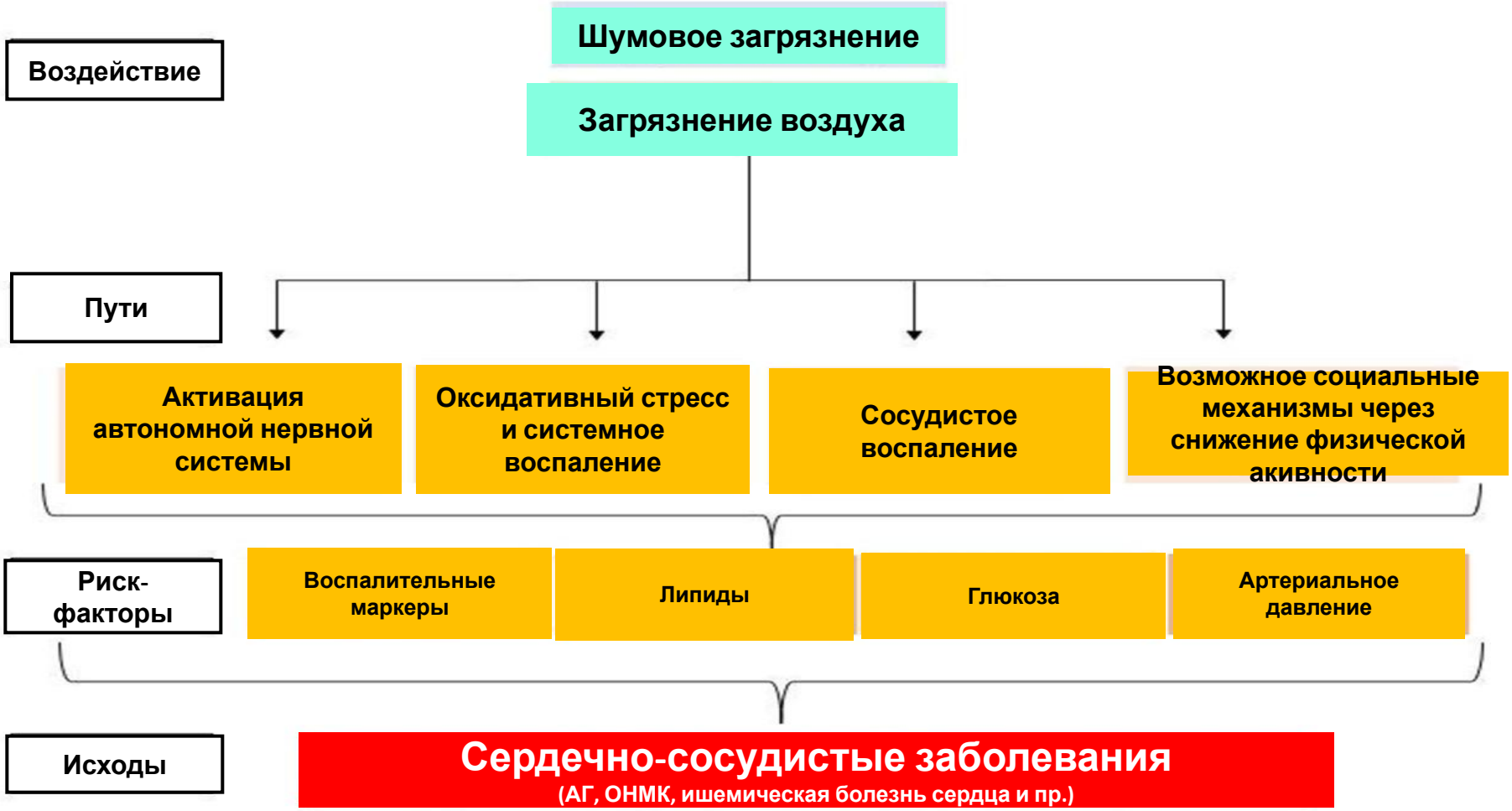


Стресс-индуцированная ишемия – публичное выступление с ОФЭТ

JAMA. 2021;326(18):1818-1828. doi:10.1001/jama.2021.17649

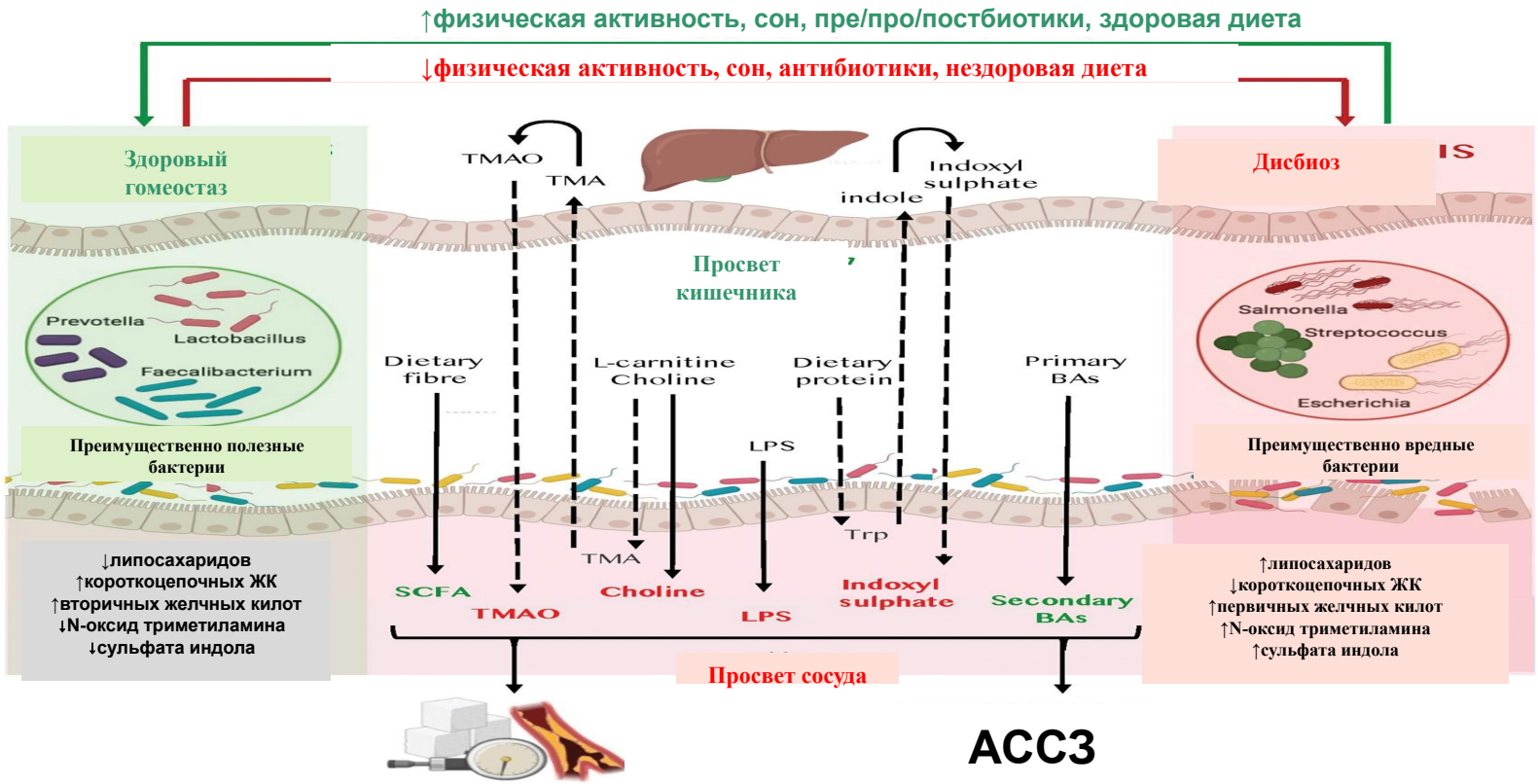
Загрязненность воздуха и шумность.

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.



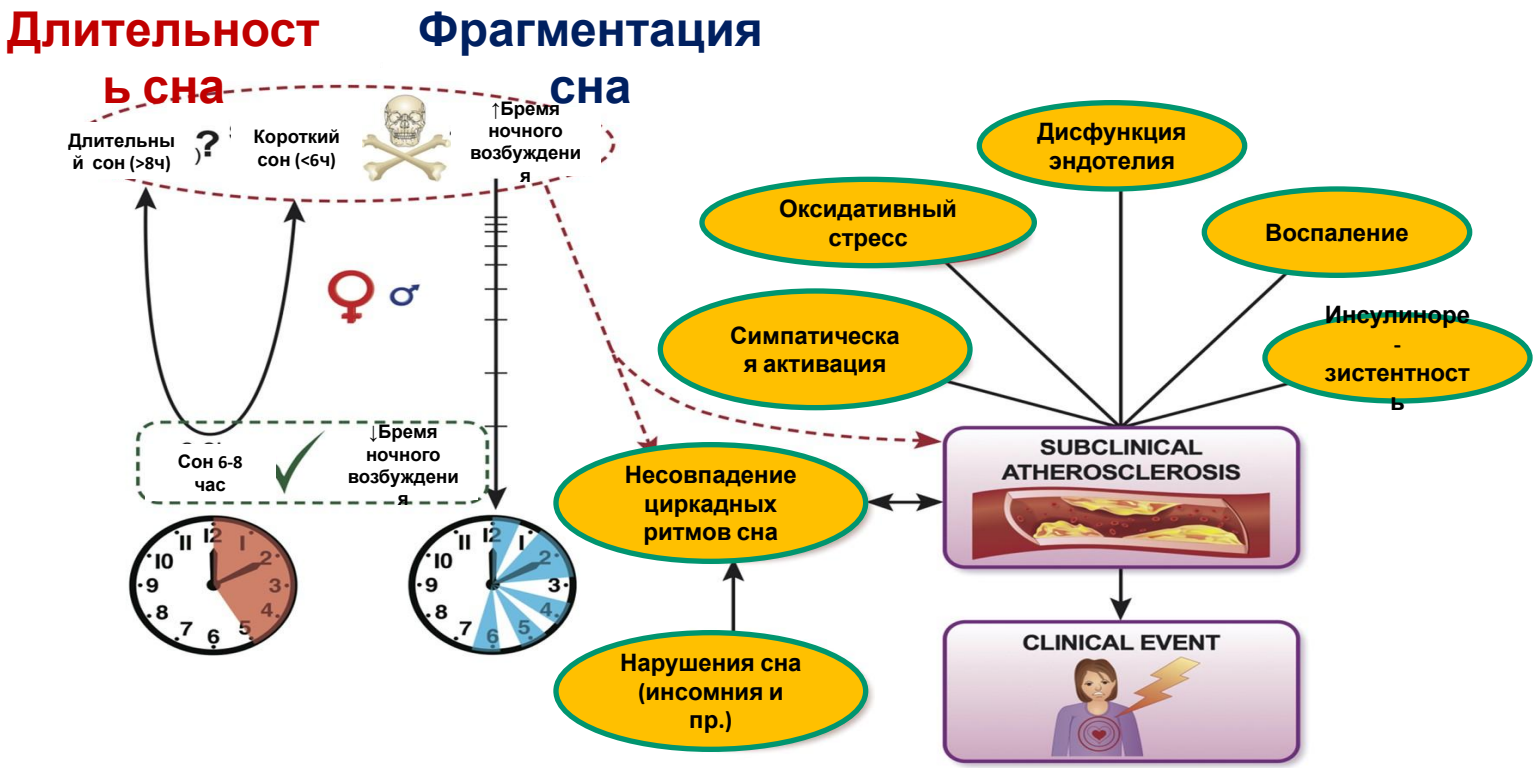
Eur Heart J, Volume 42, Issue 21, 1 June 2021, Pages 2072–2084, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab121

Риски ССЗ, связанные с кишечной микробиотой



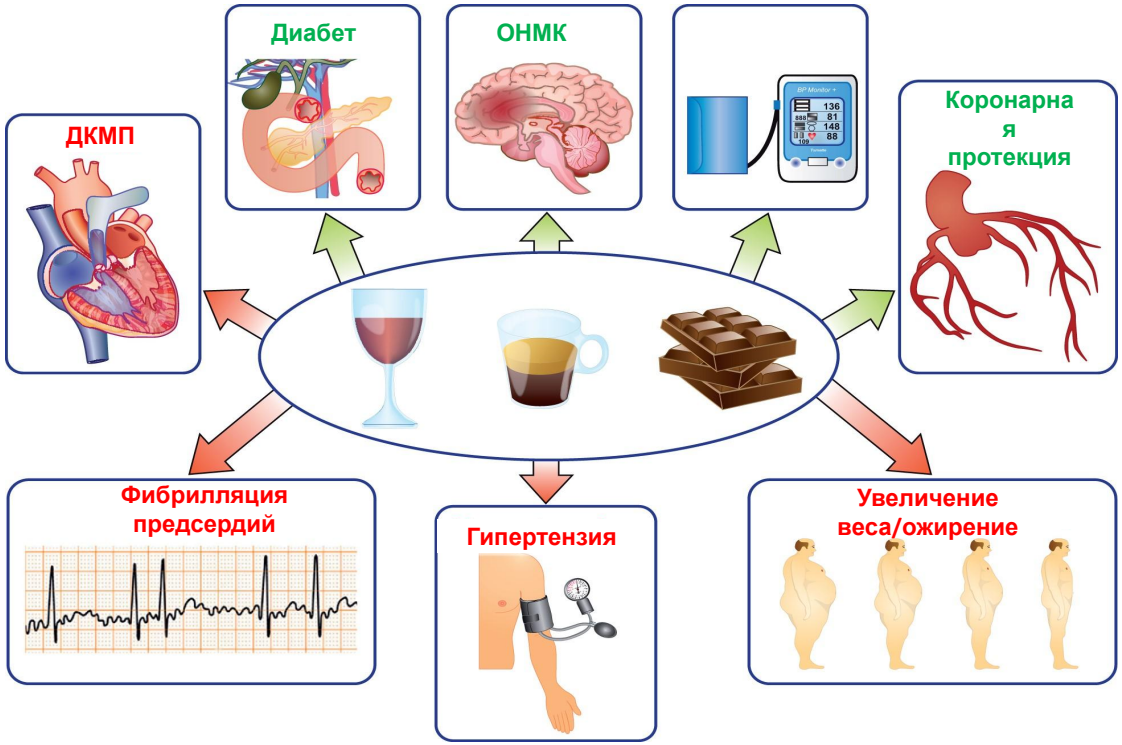
European Heart Journal , том 42, выпуск 35, 14 сентября 2021 г., страницы 3521–-525, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab467

Потенциальные механизмы, управляющие связью между продолжительностью сна и фрагментацией с сердечно-сосудистыми событиями (n-8001, возраст64-83, 38% женщин, полисомнография)



Eur Heart J, Volume 42, Issue 21, 1 June 2021, Pages 2100–2102, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab181

Вино, шоколад и кофе: запретные радости?



Eur Heart J, Volume 42, Issue 44, 21 November 2021, Pages 4520–4522,
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab654

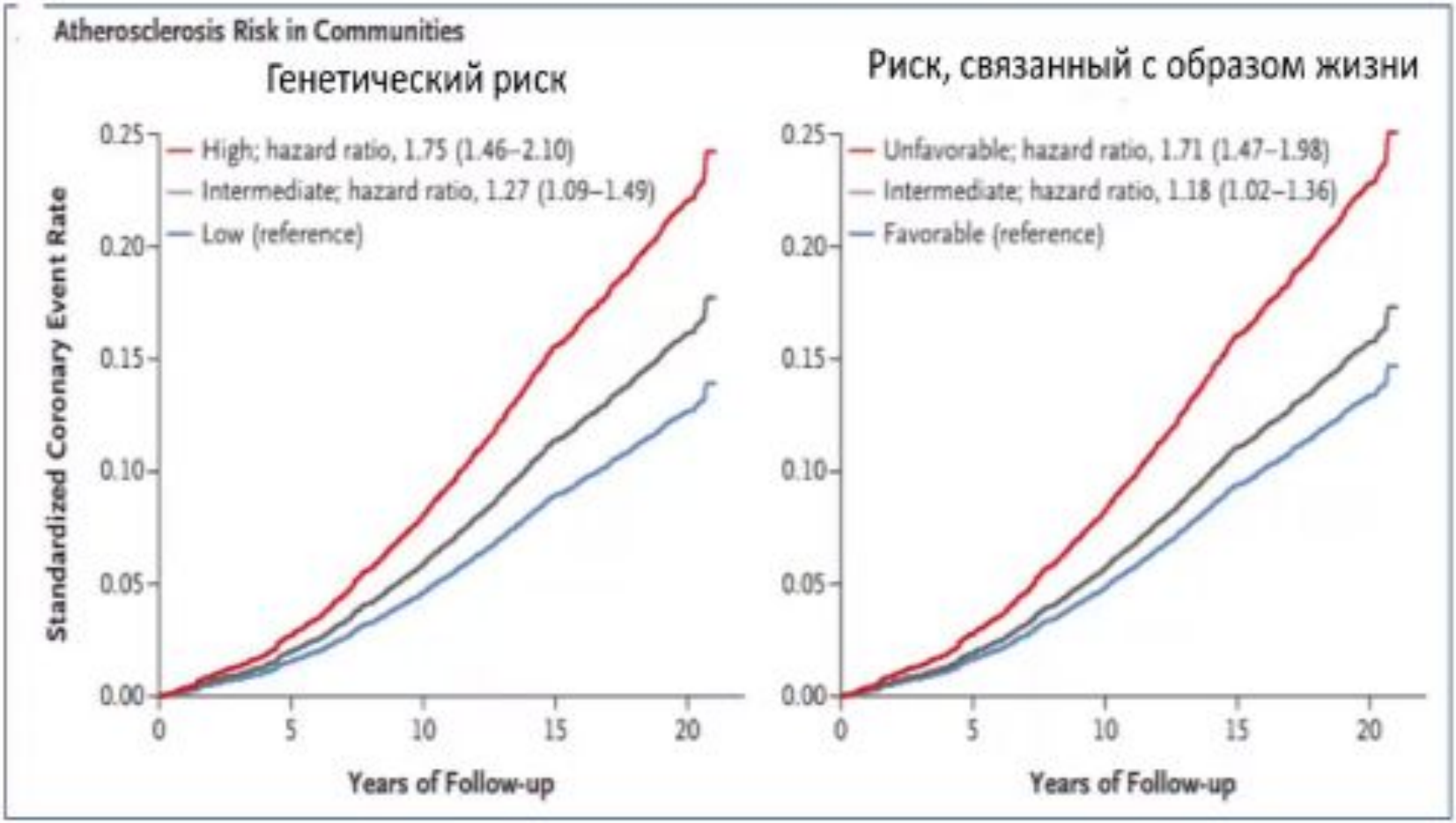
Заключение

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.

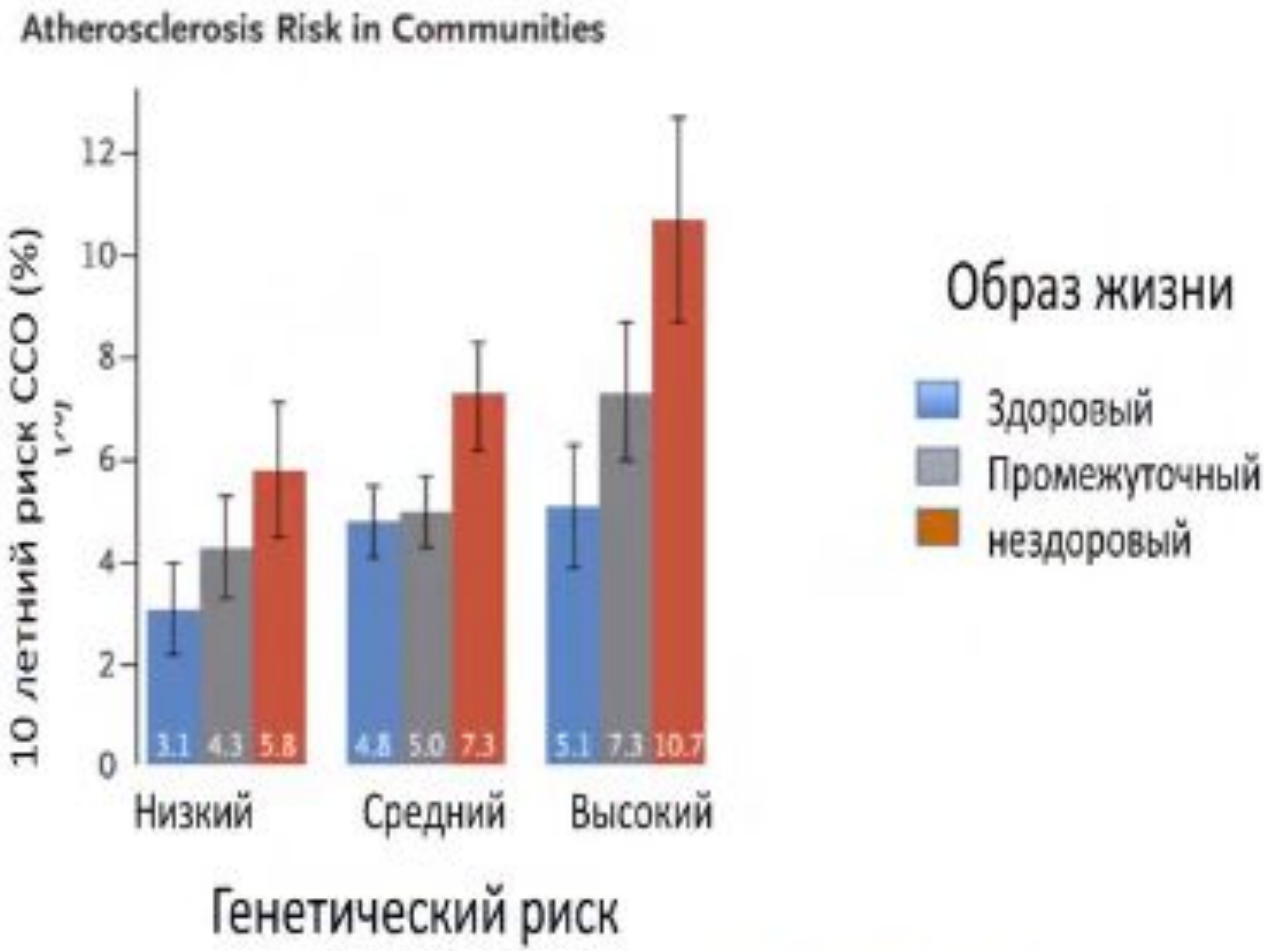
European Heart Journal, **том 42, выпуск 44, 21 ноября 2021 г., страницы 4520–4522, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab654**

Популяционный риск ССЗ: Взаимосвязь генетики и образа жизни



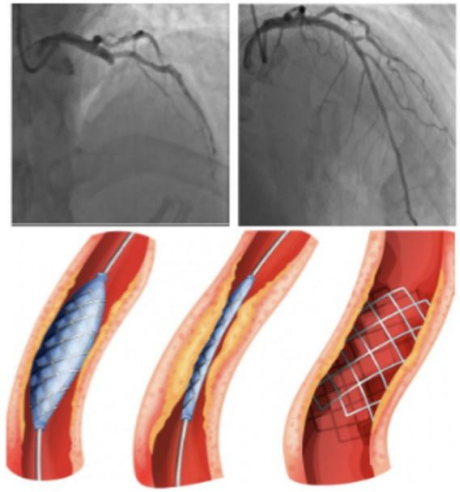
Khera AV et al.
N Engl J Med 2016;375:24

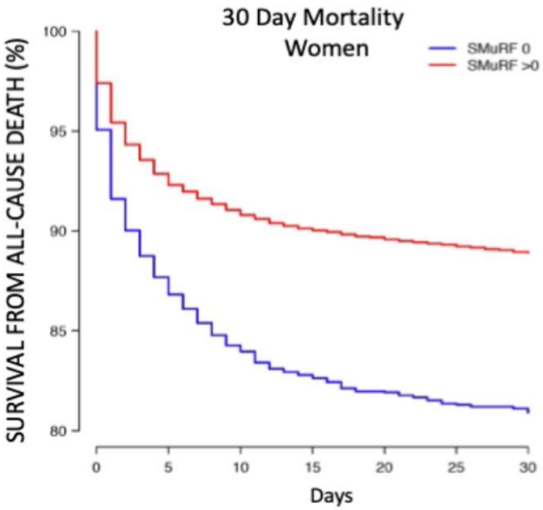
Популяционный риск ССЗ: Взаимосвязь генетики и образа жизни



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

Показатели ранней смертности при ИМпST у пациентов без стандартных изменяемых факторов риска (SMurFs)





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 ИМпST?**
- **Как лечить (новые технологии лечения)?**

Cardiovasc Res, Volume 117, Issue 6, 1 June 2021, Pages e76–e78, https://doi.org/10.1093/cvr/cvab145

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

ESC
European Society of Cardiology

До 27% пациентов с ИМпST – без SMuRFs

У пациентов без SMuRFs после ИМпST 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

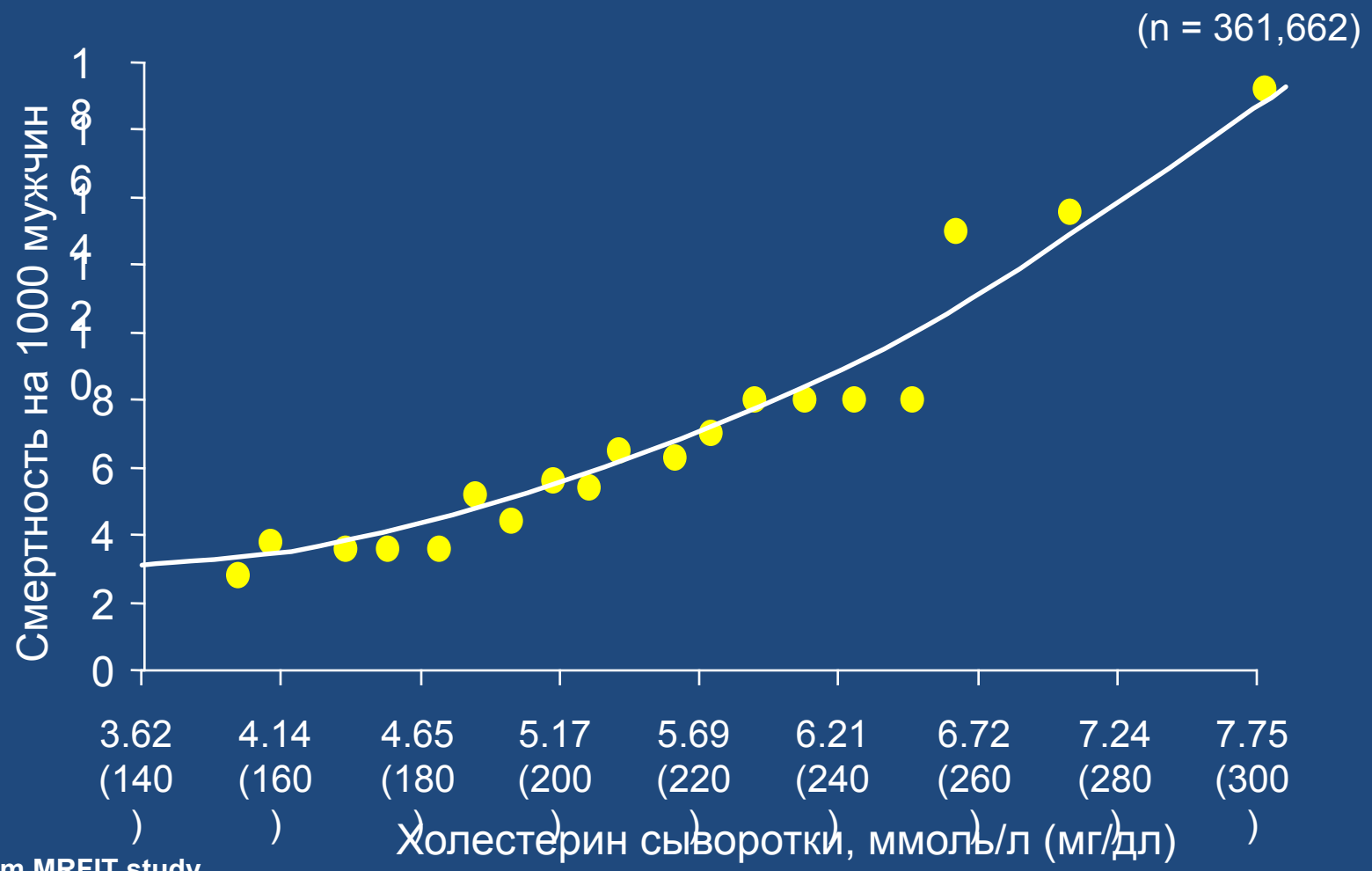
0

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

Eur Heart J, Volume 42, Issue 37, October 2021, Pages 3822–3824,

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!

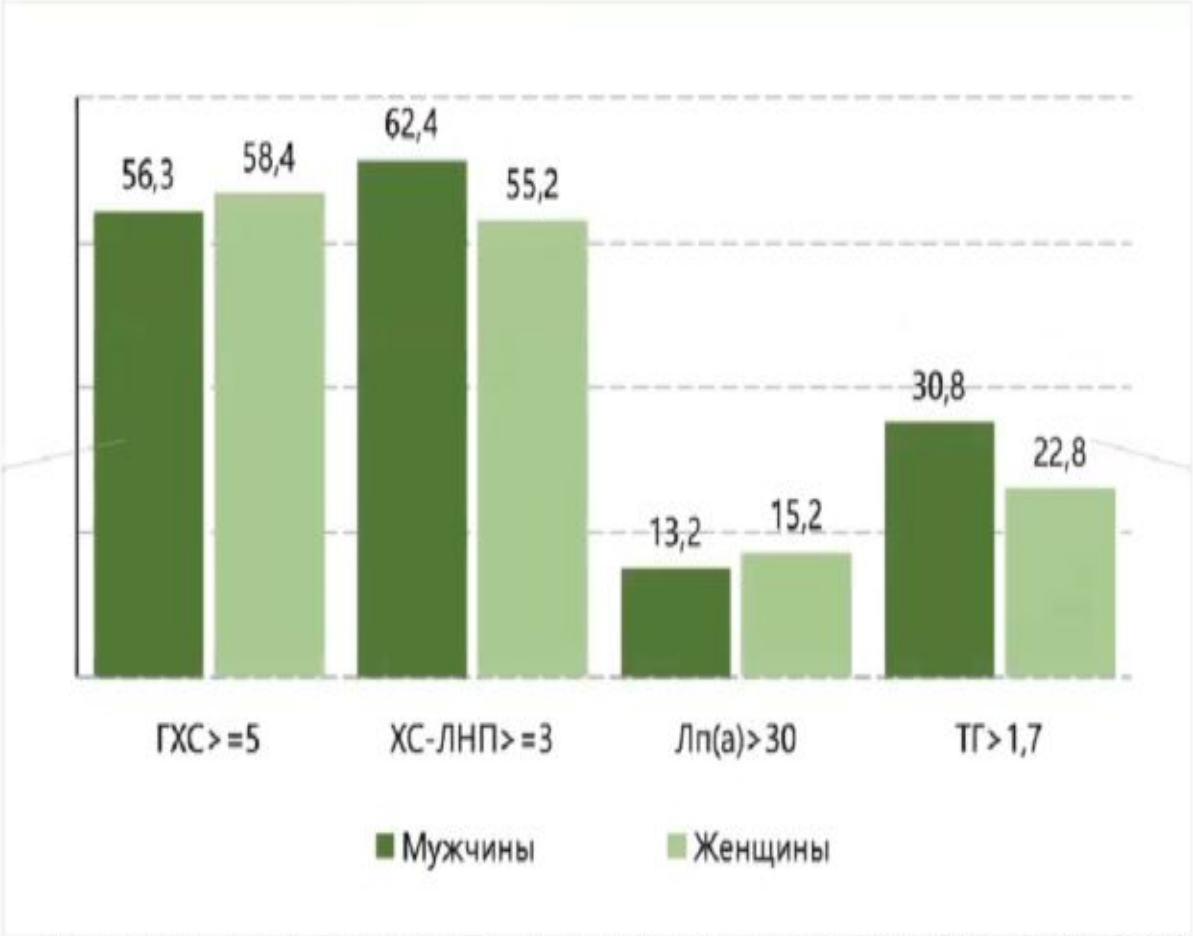
- Около 60% мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет имеют повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)
- Из них 1/5 мужчин и 1/3 женщин знают свой уровень холестерина
- Из них 13,6% мужчин и 18,2% женщин знают о наличии у них повышенного уровня общего холестерина

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)

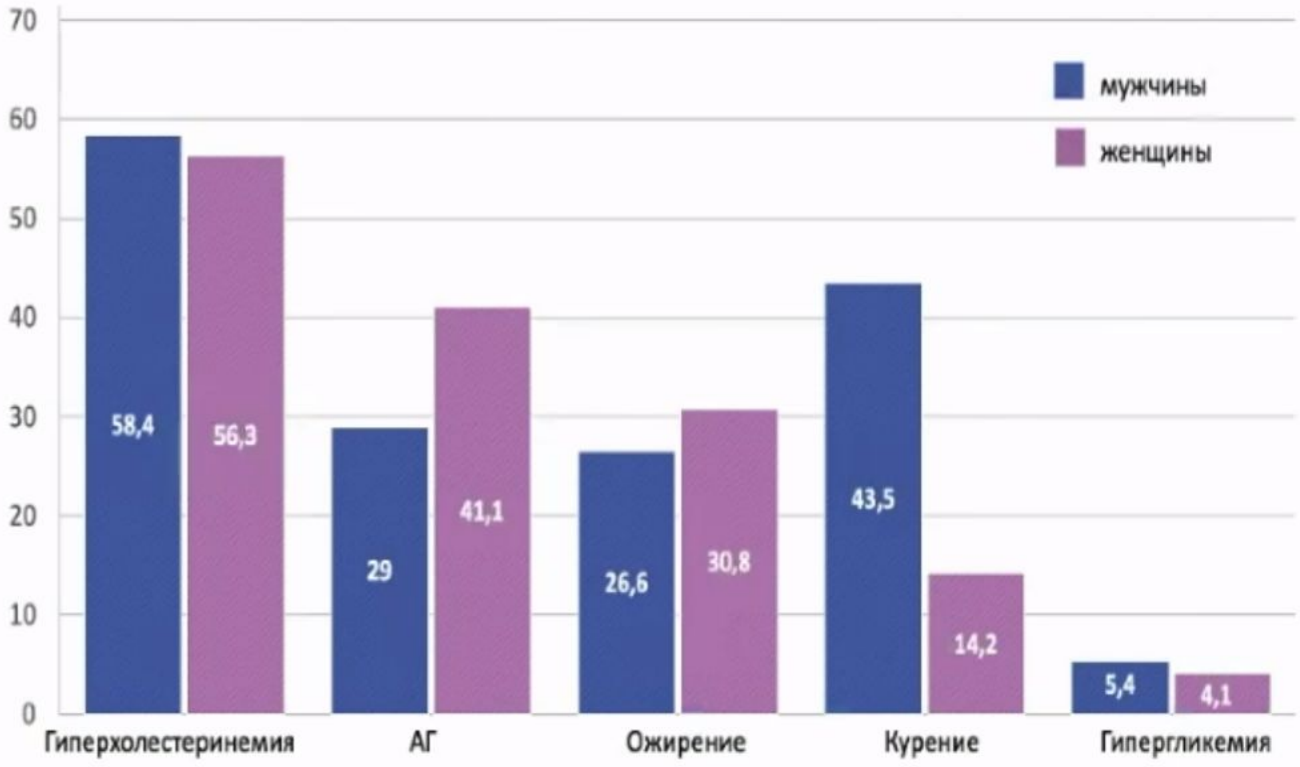
Распространенность нарушений липидного обмена у мужчин и женщин в ЭССЕ-РФ (%)



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

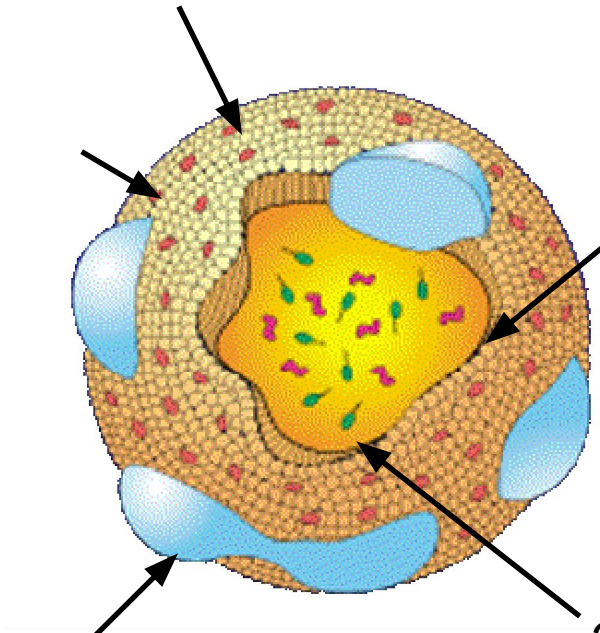
**Ezhov MV et al. Arch Med Sci 2021 in press*

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:

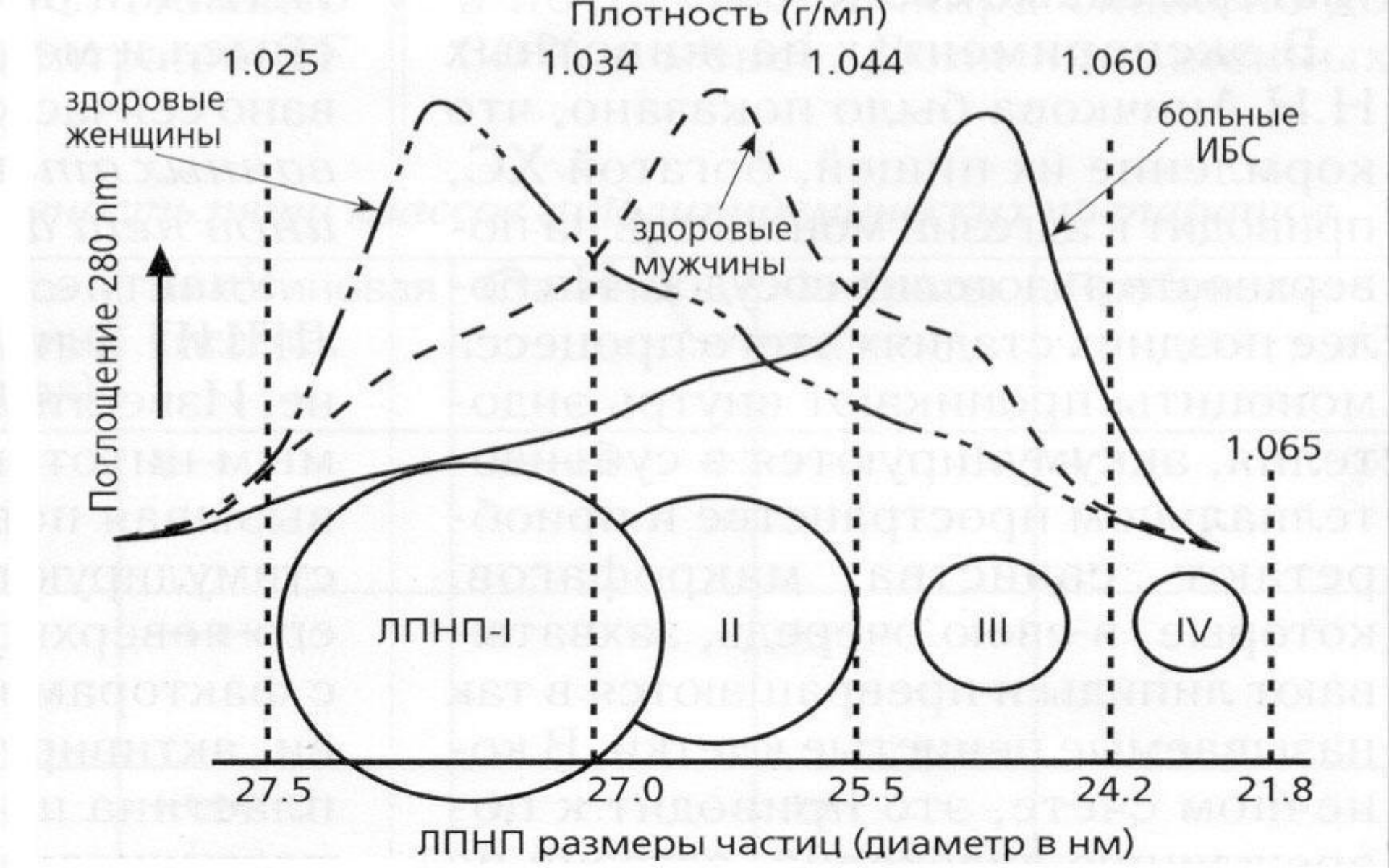
- **Хиломикроны**
- **Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)**
- **Липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП)**
- **Липопротеиды низкой плотности (ЛНП)**
- **Липопротеиды высокой плотности (ЛВП)**

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**

In: Fast Facts - Hyperlipidaemia. Eds Durrington P, Sniderman A. Health Press Ltd, Oxford, Second Edition 2002. 7–12.

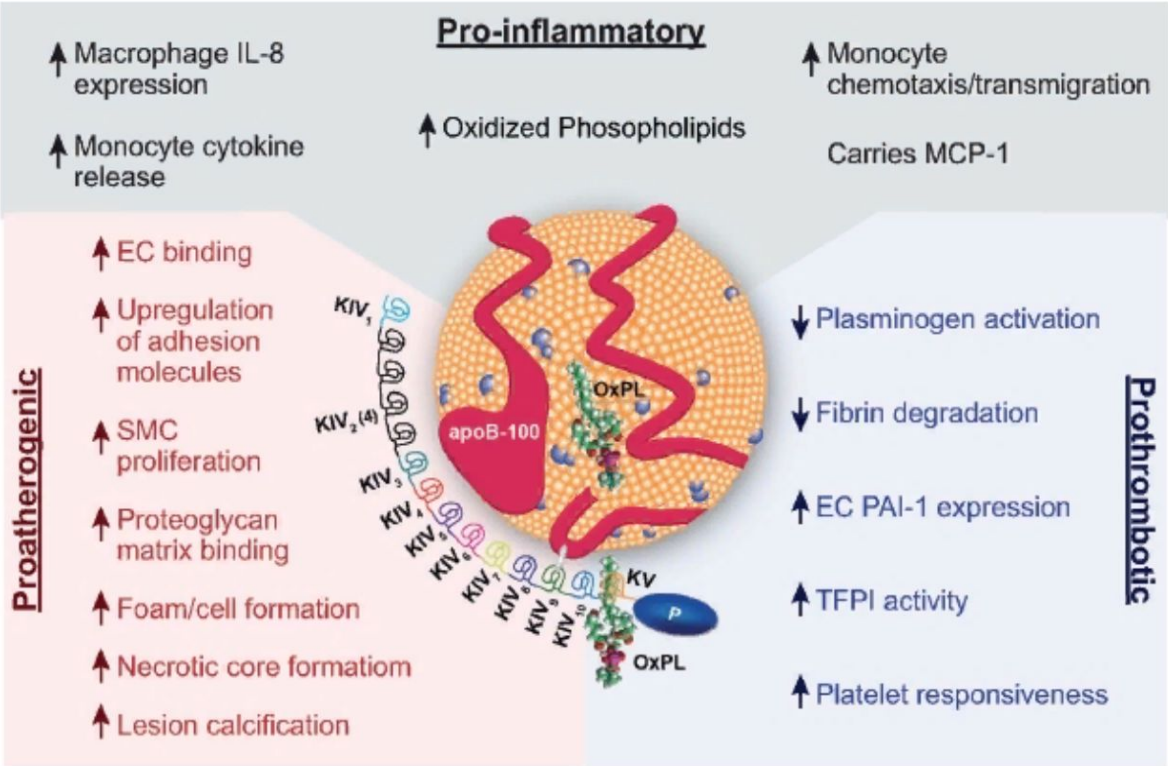


Субфракции ЛПНП в зависимости от размера и плотности частиц (по данным ультрацентрифугирования)

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 Lp (a) на развитие АССЗ



ESC Congress
Munich 2018

Tsimikas JACC 69:692-711;2017

Холестерин ЛВП

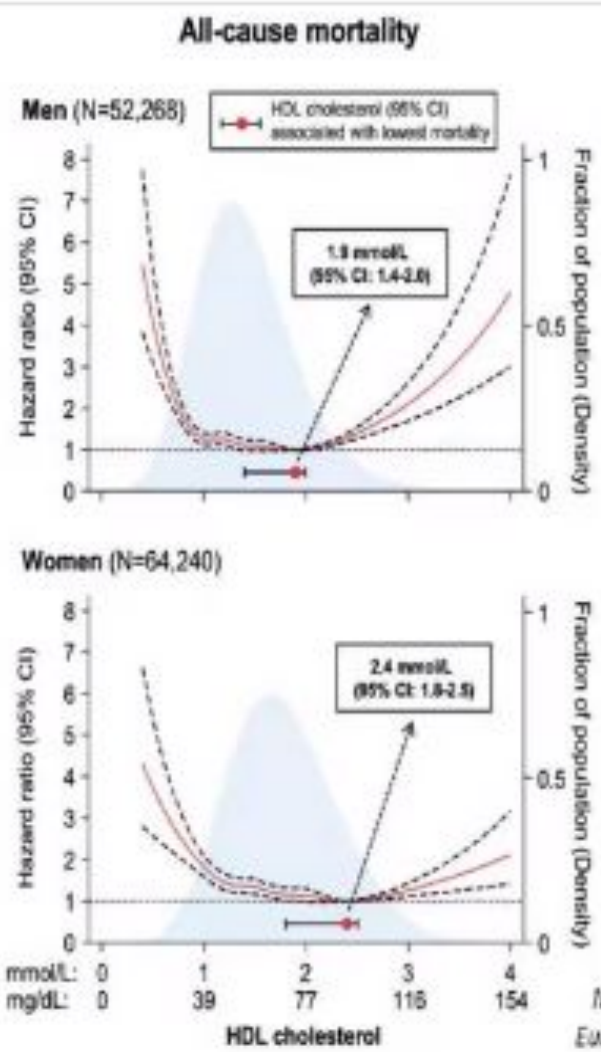
- **ЛПВП обладают протективным эффектом в отношении риска атеросклероза и ИБС**

- **Эпидемиологические исследования показали,что чем ниже уровень ЛПВП, тем выше риск атеросклероза и ИБС**

- **ЛПВП снижается при курении, ожирении и низкой физической активности**

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001:285**;2486–2497.**

ЛВП: повышениеЛВП 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

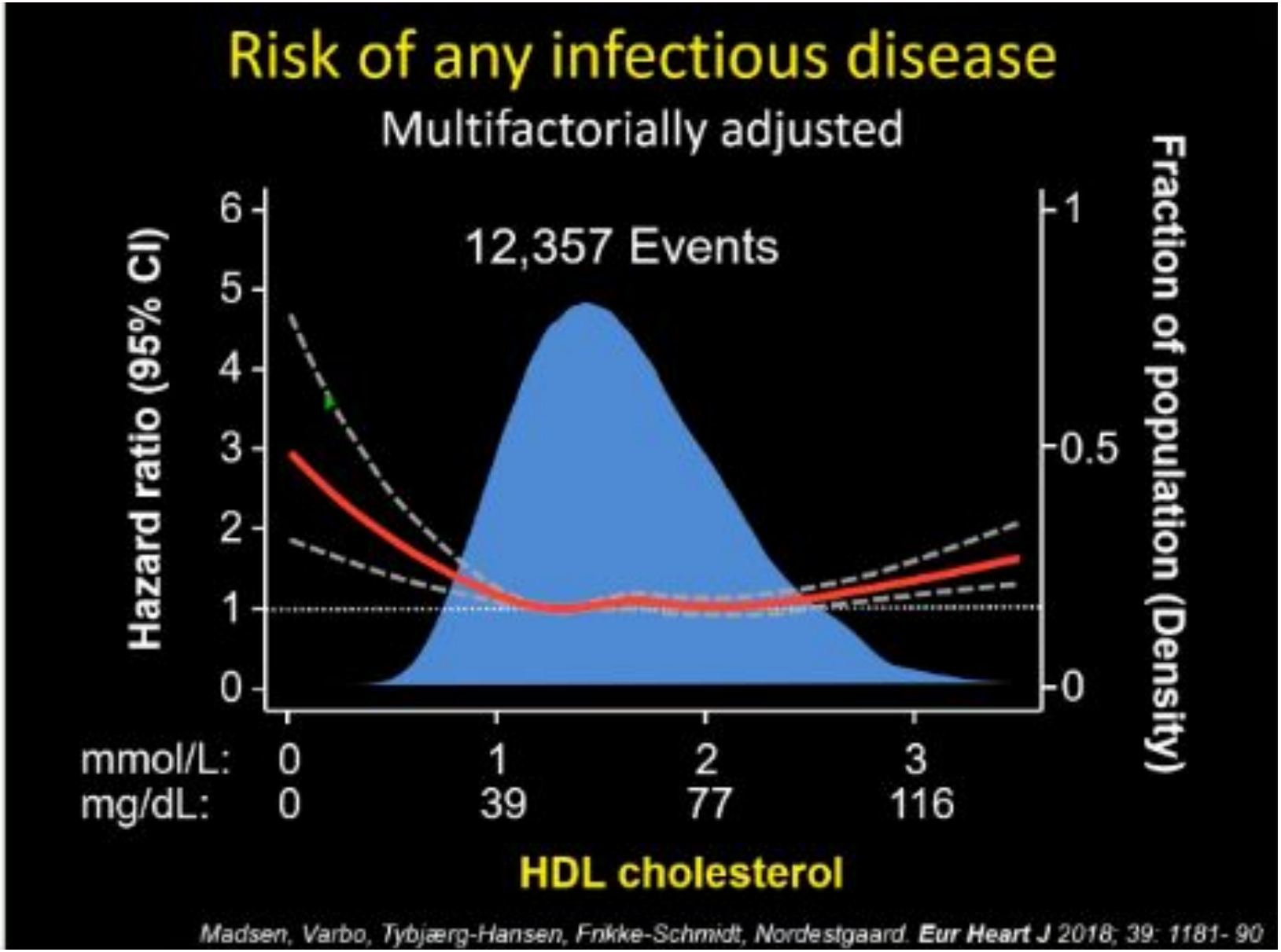
High-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality

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

Journal of Clinical Lipidology (2018) 12, 674–684

Уровень ЛВП и риск инфекционных заболеваний



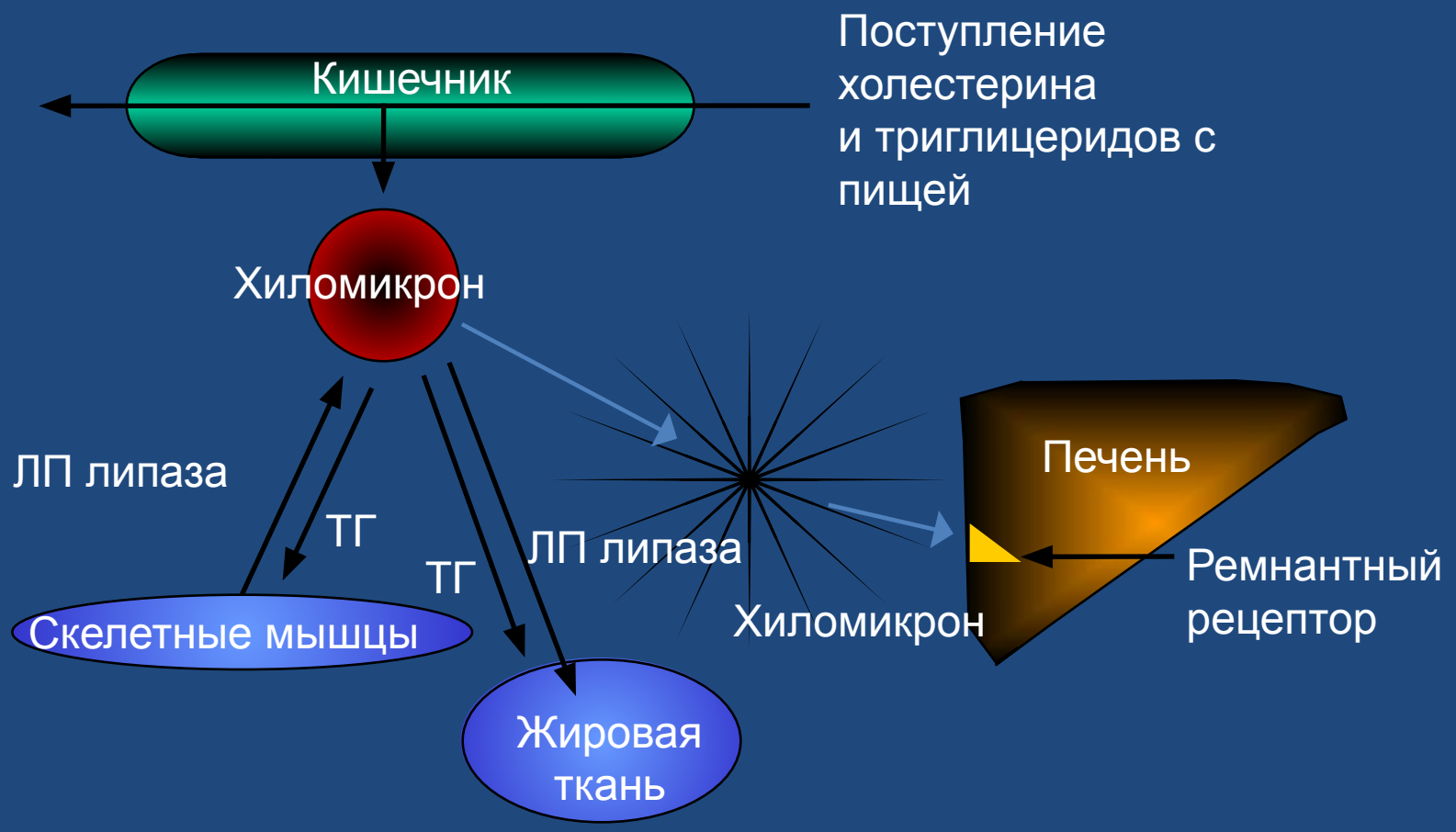
Классификация дислипидемий по Фредриксону (ВОЗ)

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	↑↑	↑↑↑	+++	Часто
IV	ЛПОНП	N ↑	↑↑↑↑	+	Часто
V	ЛПОНП и хиломикроны	N ↑	↑↑↑↑	+	Редко

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

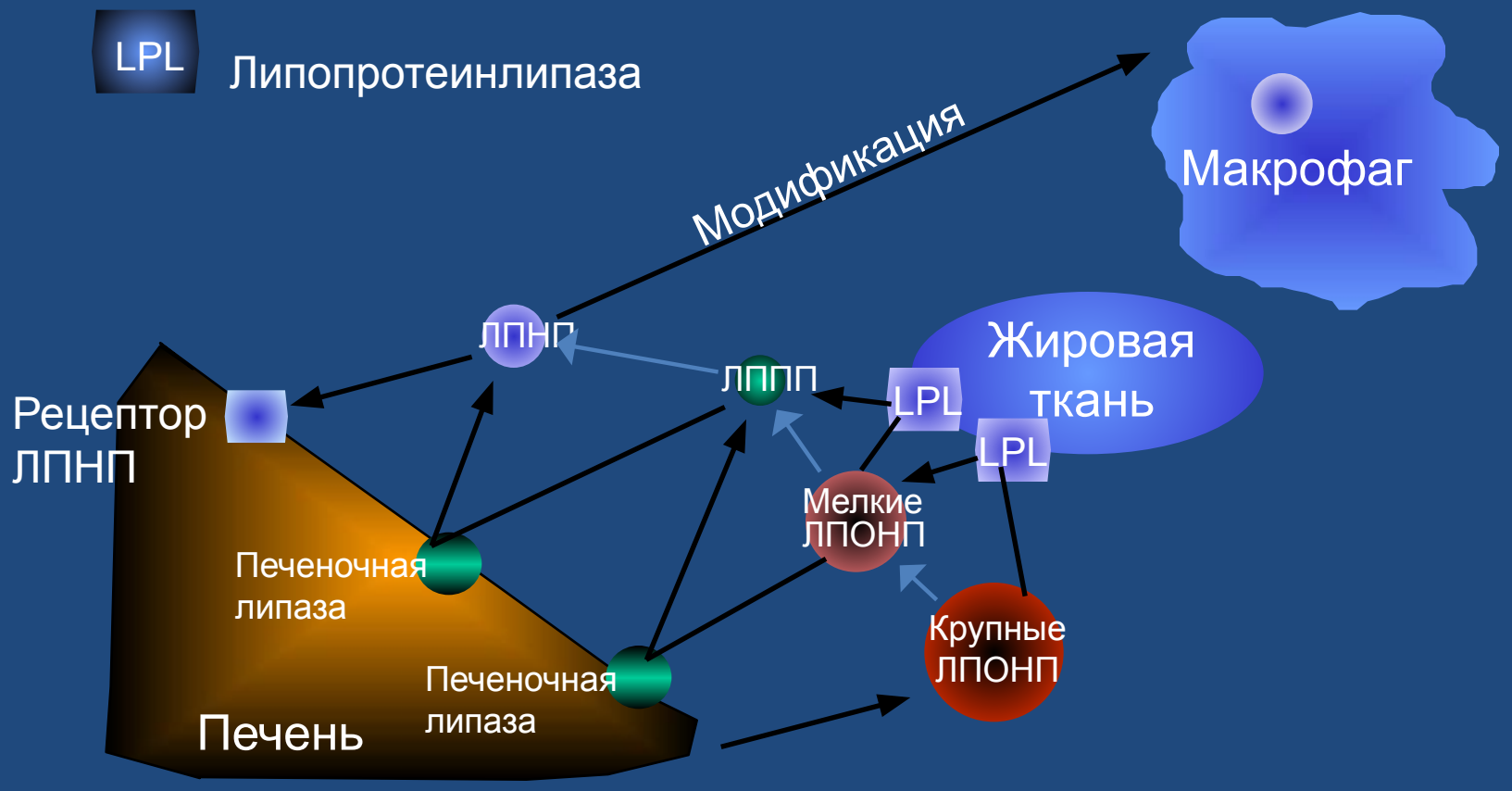
(Adapted from Yeshurun *et al.*, 1995)

Метаболизм экзогенных липидов



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

Метаболизм эндогенных липидов



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

Транспорт холестерина

Свободный холестерин (СХ)

ТГ Триглицериды

ЭХ Эфиры холестерина

LCAT Лецитин-холестерин ацилтрансфераза

CETP Белки, транспортирующие эфиры холестерина

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

Патогенез развития атеросклеротической бляшки

Повреждение эндотелия

Защитная реакция, образование адгезивных молекул

Прилипание моноцитов и Т-лимфоцитов к эндотелию

Миграция в субэндотелиальное пространство

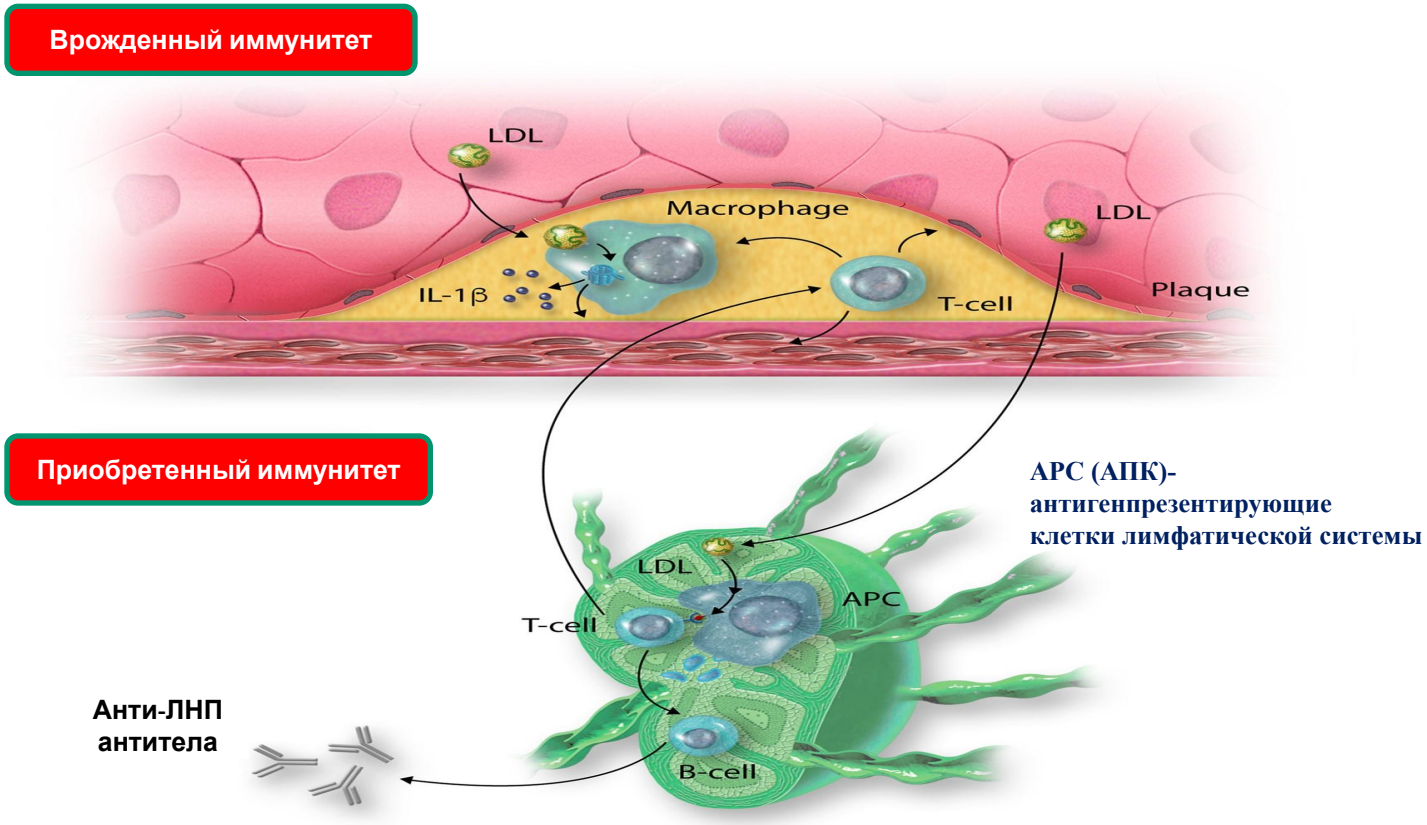
Захват макрофагами окисленных LDL-C

Образование пенистых клеток

Жировые полоски и бляшки

Koenig W. *Eur Heart J Supplements* 1999:1:T19–26.
Ross R. *Nature* 1993;362:801–809

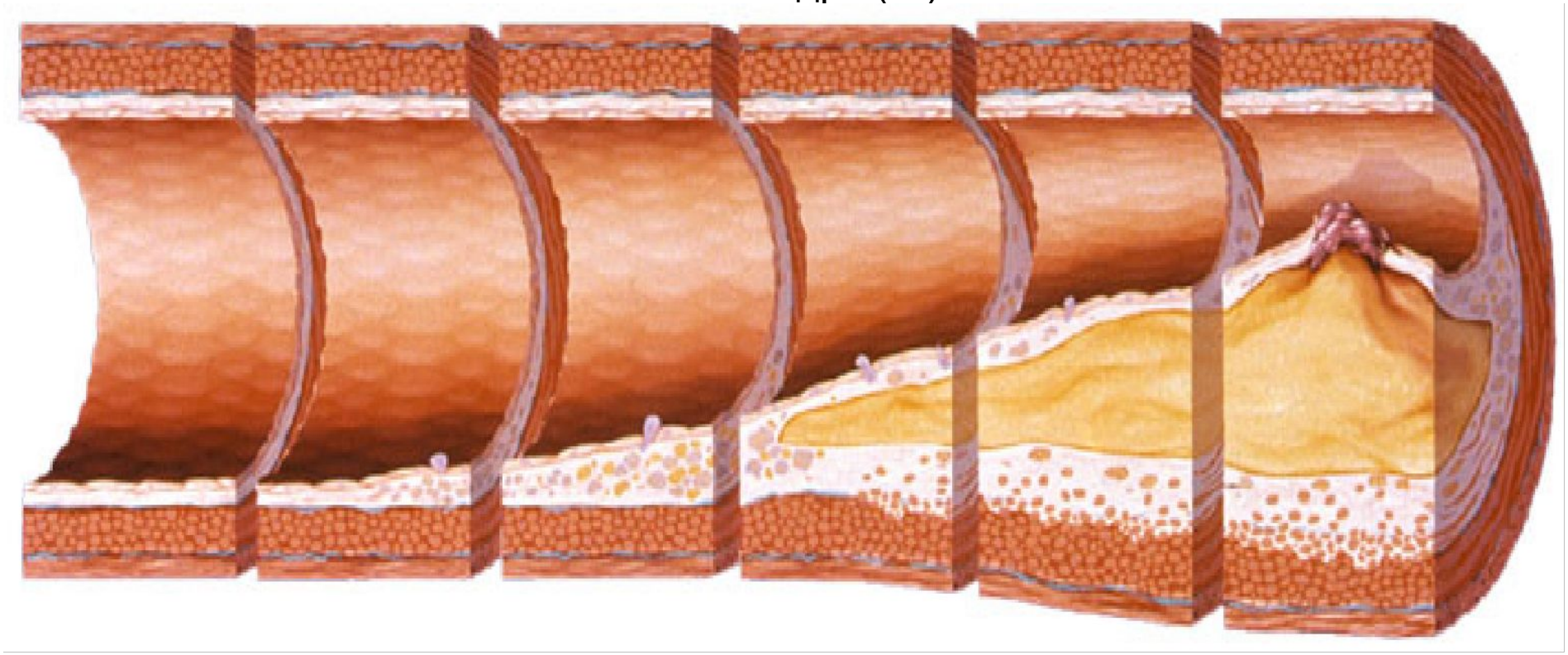
Иммунные механизмы атеросклероза



Cardiovasc Res, Volume 117, Issue 13, 15 November 2021, Pages e166–e168, https://doi.org/10.1093/cvr/cvab314

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

Рекомендации НОА и РКО «диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», 7 пересмотр, 2020

***European Heart Journal*, 2019/ehz455, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455**

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:**

- **ХС ЛНП (в мг/дл) = общий ХС – ХС ЛВП – ТГ/5 ХС ЛНП (в ммоль/л) = общий ХС – ХС ЛВП – 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 ммолях – 2,2:1.

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

ПОЭТОМУ АКТУАЛЬНО:

ХС неЛВП = ОХ – 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

Mohamed BMC-CVD 2021
Toth P. et al.JAHA 2020 3 марта; 9 (5): e014129. DOI: 10.1161 / JAHA.119.014129. Epub 2020 2 March

Что такое «атерогенная дислипидемия»?

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

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	
	n	Mean±SD	*n*	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 ATP 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

EAS

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal 2016; 37: 2999–3058 - doi:10.1093/eurheartj/ehv272
Atherosclerosis 253 (2016) 281-344-d oi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

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	• 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

Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. J Clin Lipidol 2014 Jan;8(1):29-60.

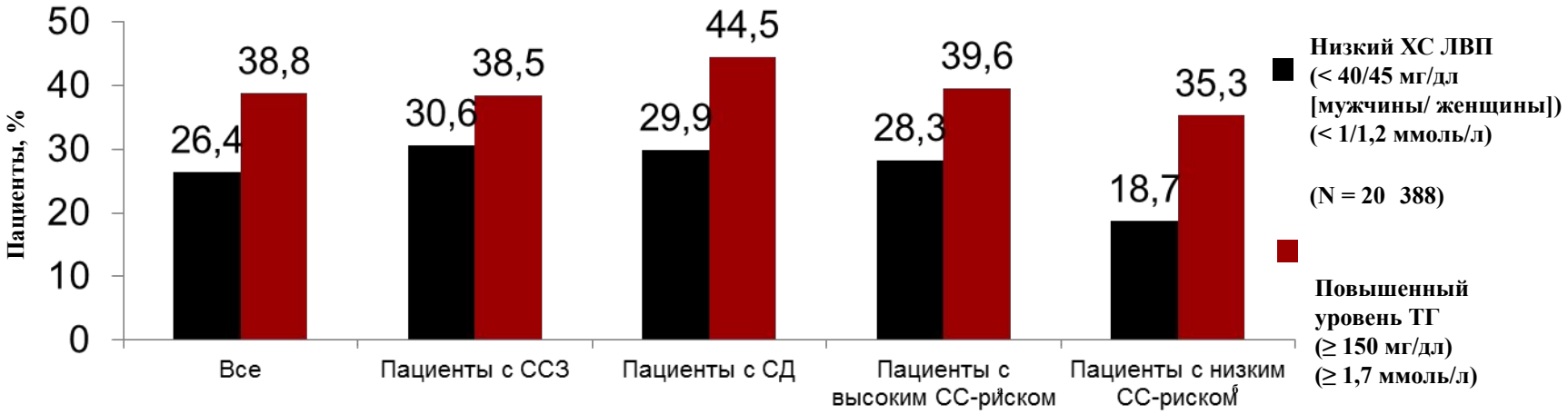
ТГ -триглицериды

ЛПВП- липопротеины высокой плотности

Атерогенная дислипидемия

Широко распространенное состояние, несмотря на терапию статинами[1,2]

Доля пациентов с отклонением уровня ТГ или ХС ЛВП в исследовании DYSIS[1]
(n - 22.063, принимающие статины, Европа и Канада)



- **Как правило, атерогенная дислипидемия все еще недостаточно лечится и контролируется[3]**

[а] **Наличие ССЗ и СД и/или SCORE ≥ 5%;** [б] **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**

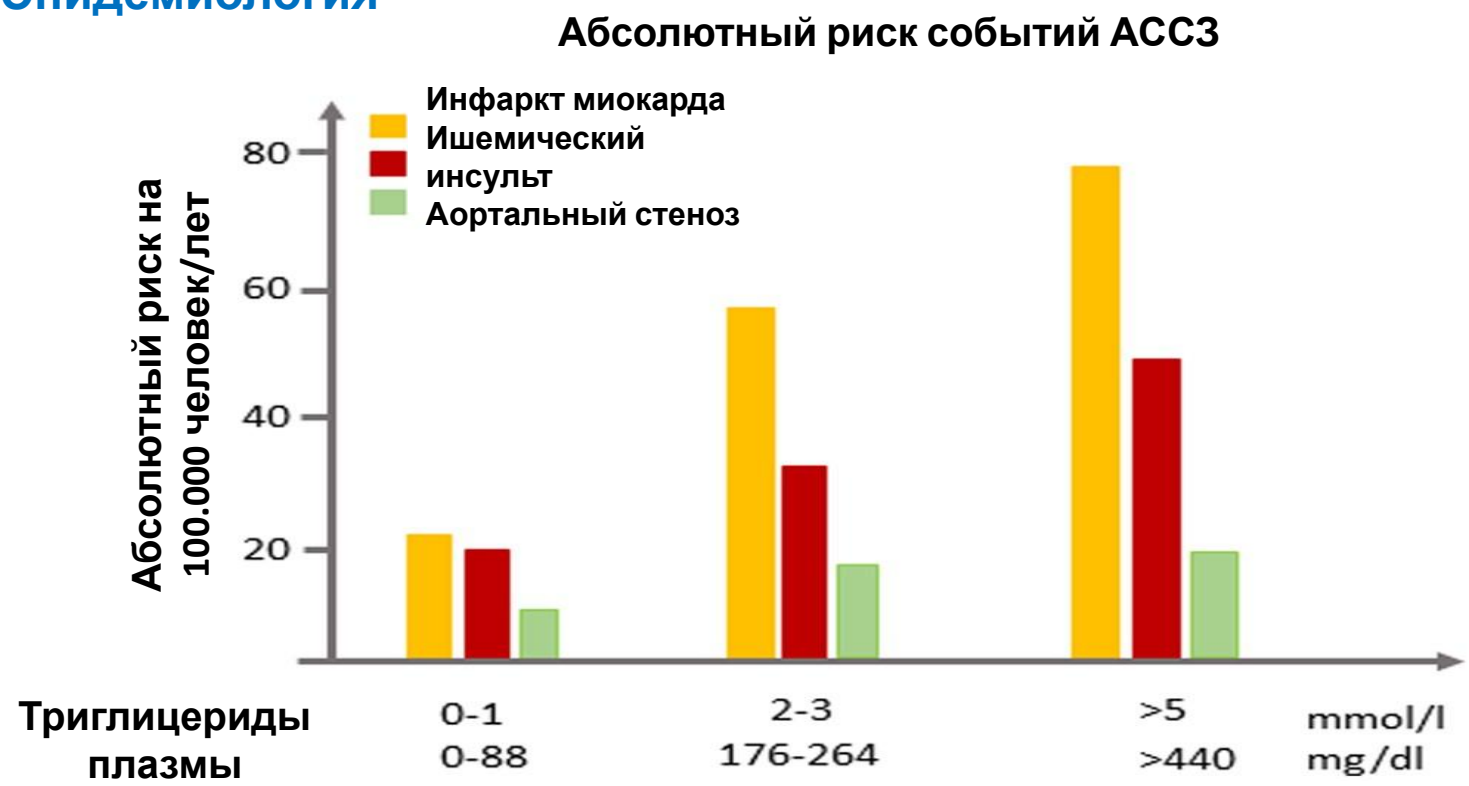
*** 345 пациентов со средним уровнем ХС ЛНП < 81 мг/дл (2,1 ммоль/л)**

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

Carey VJ et al. *Am J Cardiol* 2010;106:757

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

Эпидемиология



Eur Heart J, ehab551, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551 02 сентября 2021

Классификация гипертриглицеридемии

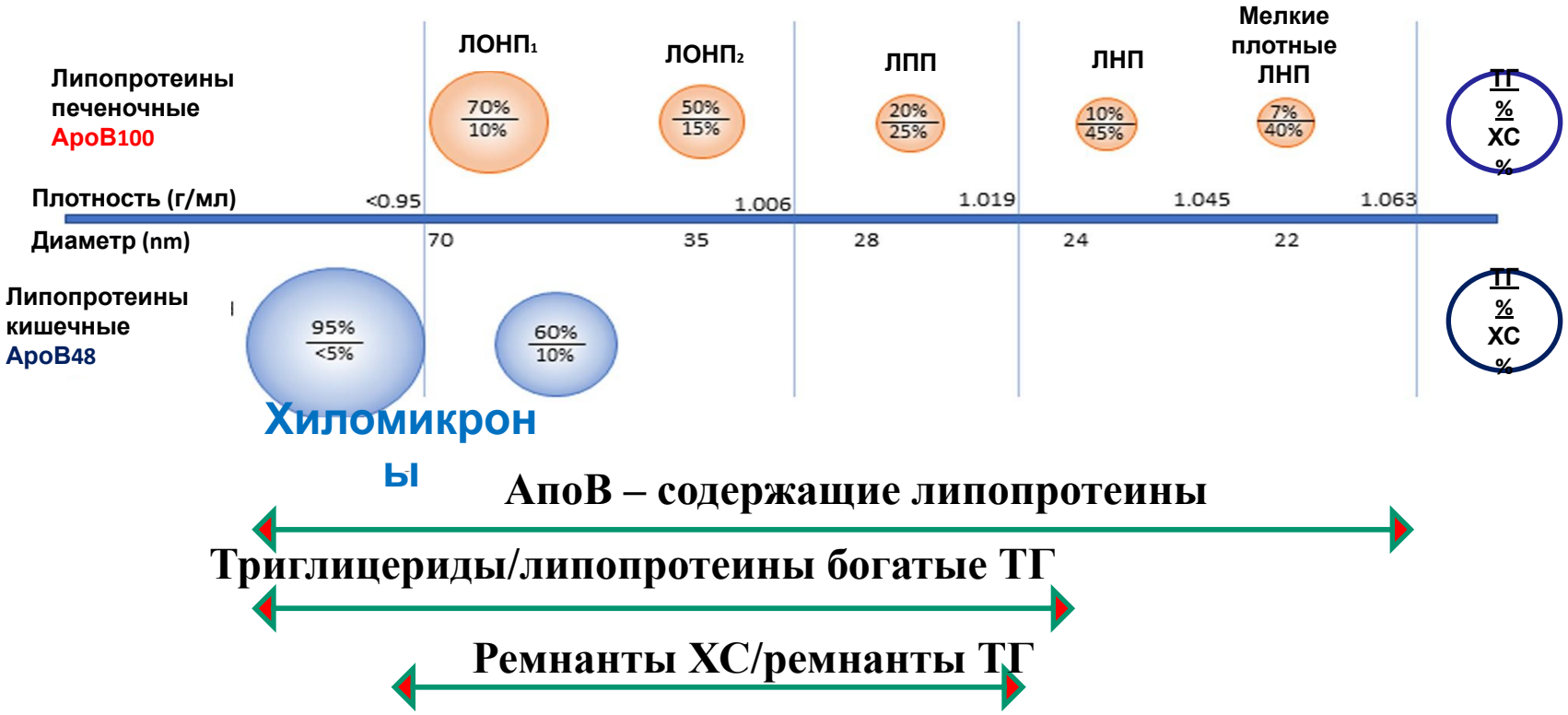
- Нормальный уровень < 1,7 ммоль/л
- Погранично-высокий уровень 1,7-2,3 ммоль/л
- Высокий уровень 2,3-5,6 ммоль/л
- Очень высокий уровень > 5,6 ммоль/л

НОПХ АТР III 2002

Согласованное заявление Европейского общества атеросклероза 2021

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

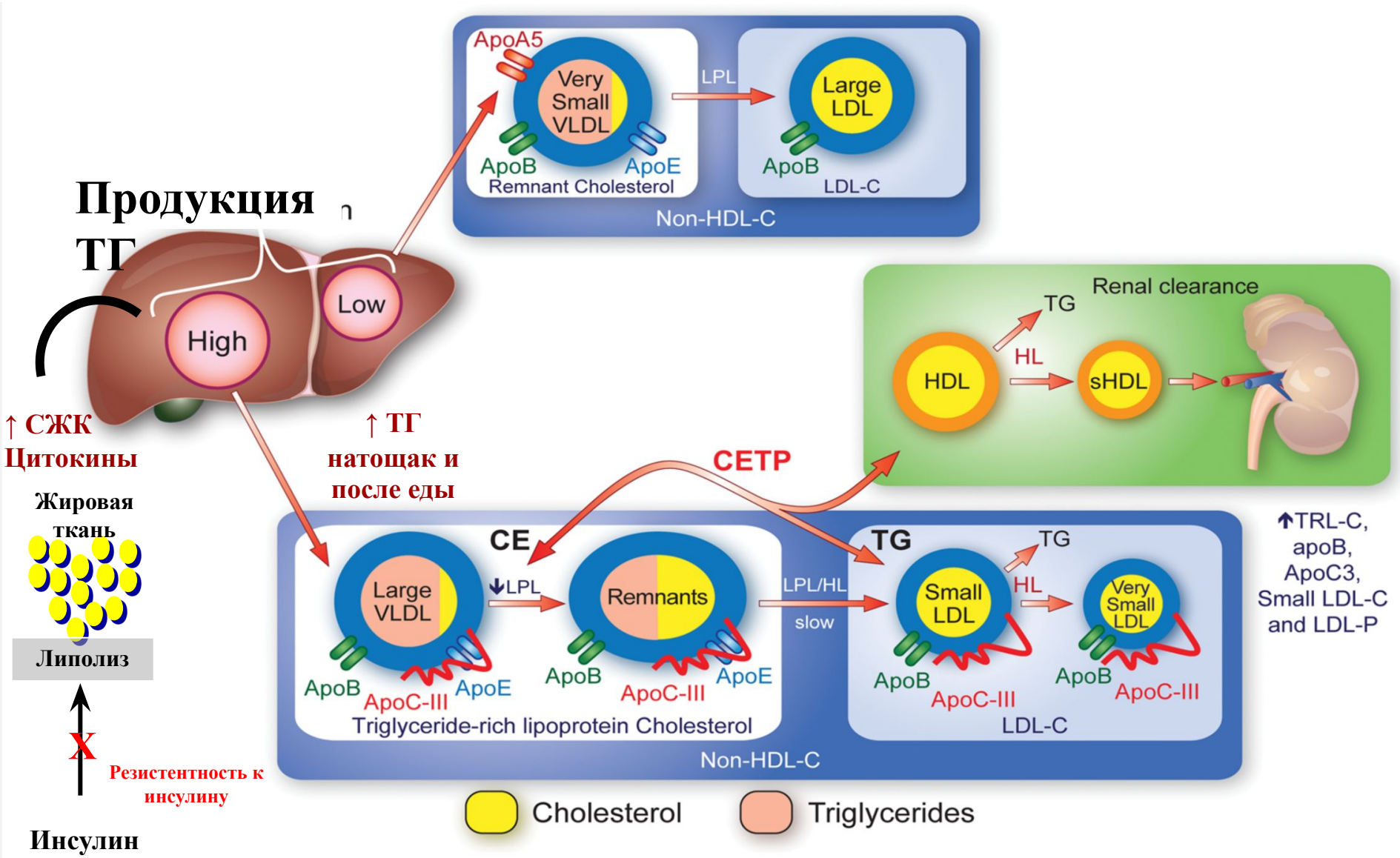
Профиль размера и плотности основных классов липопротеинов, содержащих аполипопротеин В



Eur Heart J, ehab551, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551 02 сентября 2021

КАК ТГ-БОГАТЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ УСКОРЯЮТ АТЕРОГЕНЕЗ?

Холестерин ЛП, богатых ТГ (ТГ-Х) – «уродливая сестра» холестерина ЛНП: Эффект высокого vs низкого метаболизма липидов

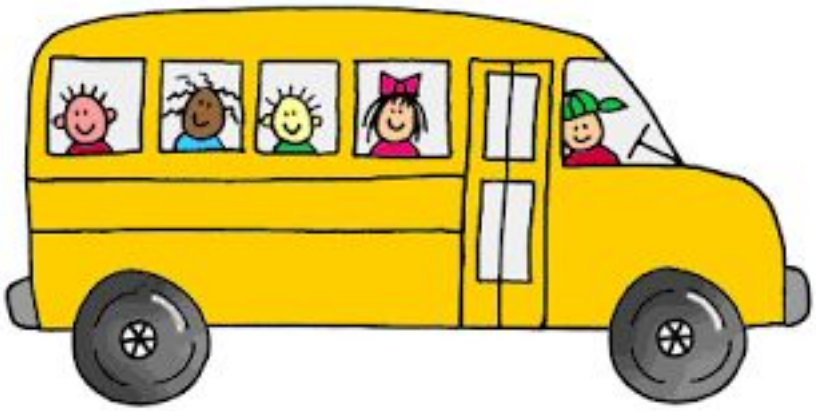


Eur Heart J. 2018;39(7):620-622. doi:10.1093/eurheartj/ehx741

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

Aguiar C. *Clin Invest Arterioscl* 2017;29(Supl 2):2

Атерогенные липопротеины

При нормальном уровне ТГ

ЛОНП: ТГ

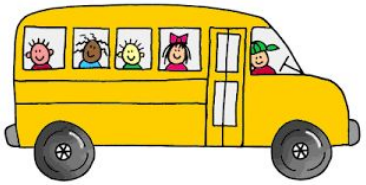
Хол

Стенка артерии

Стати

ЛНП: Хол

ТГ



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

Aguiar C. *Clin Invest Arterioscl* 2017;29(Supl 2):2

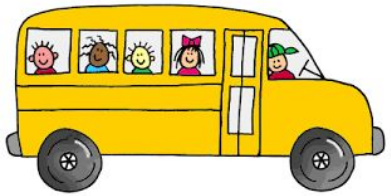
Атерогенные липопротеины

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

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

Остатки ЛОНП:

ТГ Хол



Стенка артерии

Стати

мпЛНП: Хол

ТГ

Эффект статинов в отношении снижения уровня холестерина будет слабее, поскольку они меньше влияют на ЛОНП, чем на ЛНП[2]

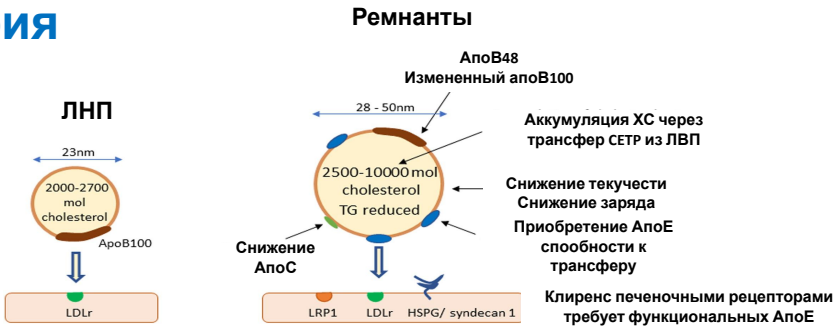
Хол — холестерин; ЛНП — липопротеины низкой плотности; мп — мелкие плотные; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

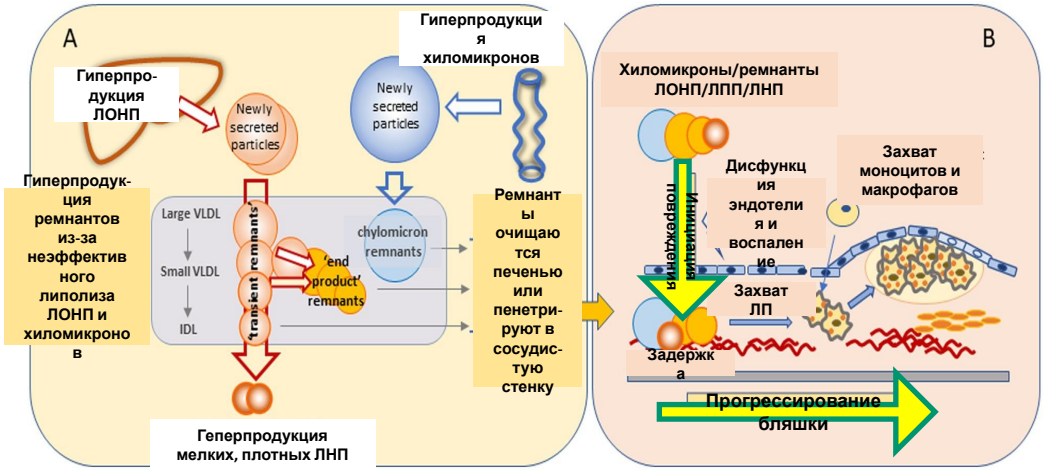
1. Aguiar C. *Clin Invest Arterioscl* 2017;29(Supl 2):2. 2. Chapman MJ et al. *Clin Cardiol* 2003;26(Suppl I):I-7.

Согласованное заявление Европейского общества атеросклероза 2021

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

Теория





Ремнанты ТГ

-30% холестериновой нагрузки фракции АпоВ содержится в ремнантах ТГ (постпрандиальных)

-<u>В 4 раза</u> больше холестерина, чем в ЛНП

Обогащенный АпоЕ

-Увеличивает субэндотелиальную задержку

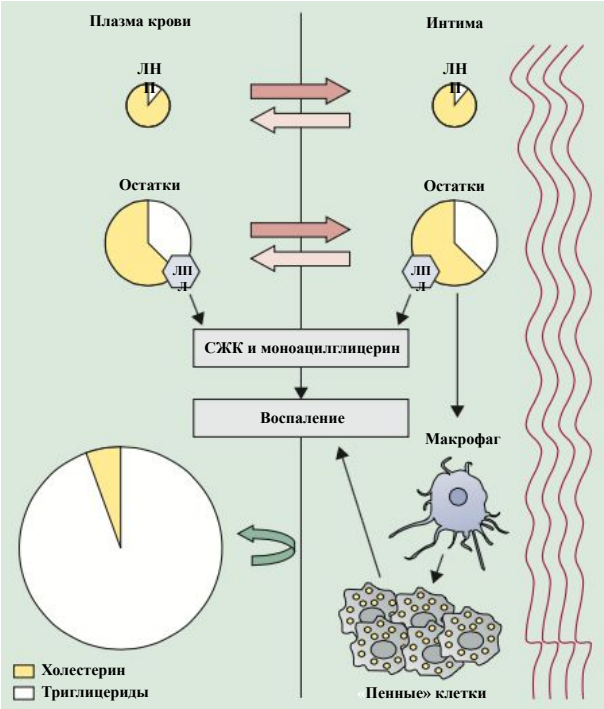
-Увеличивает захват макрофагов

Причинно-следственная связь ТГ и системного воспаления

Eur Heart J, ehab551, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551 02 сентября 2021

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 скавенджер-рецепторами макрофагов**

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

Nordestgaard BG et al. *Lancet* 2014;384:626
Nordestgaard BG. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1637

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, CYP7A1 – 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**

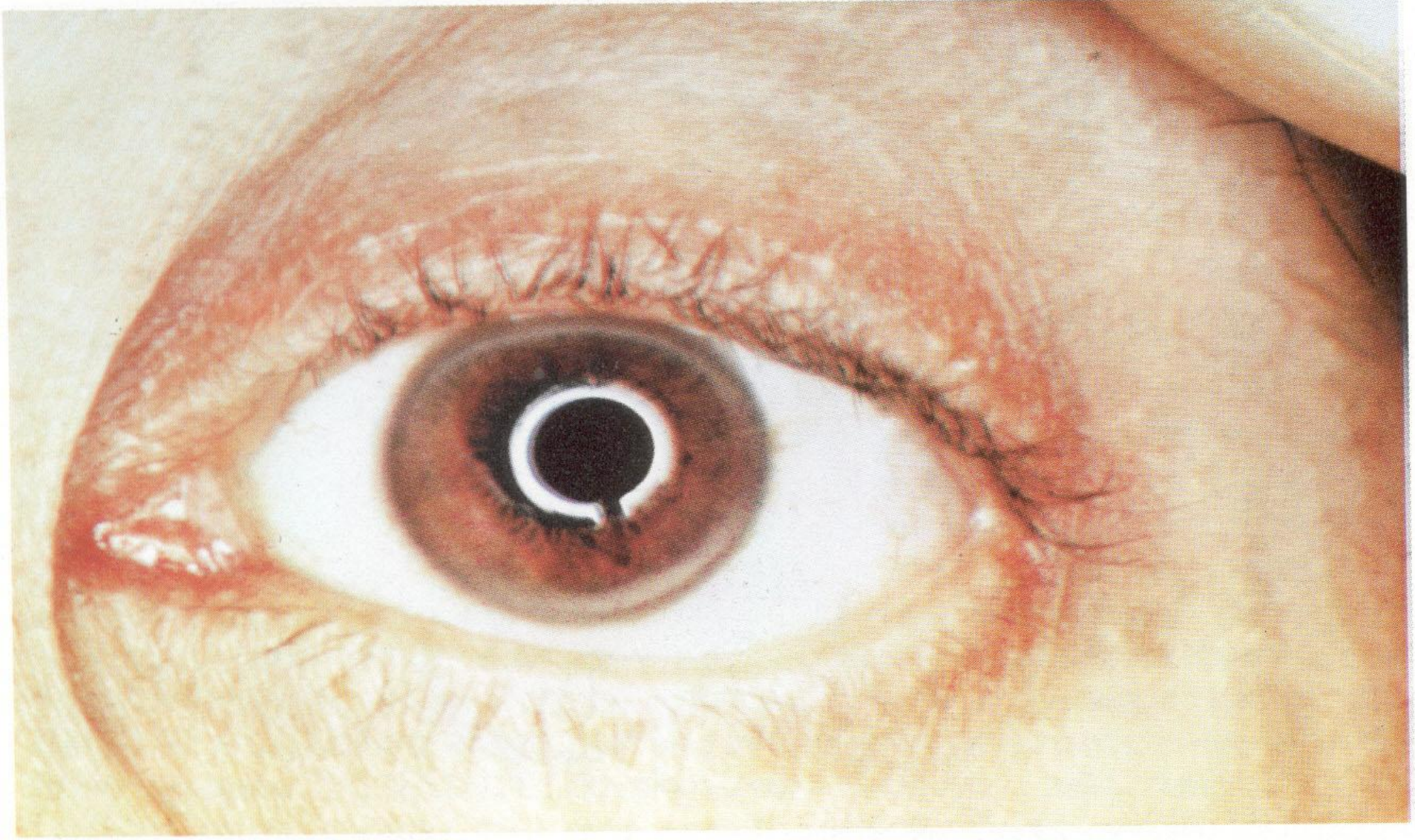
Атеросклероз и дислипидемии 2019; N1;С3-43

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 холестерин-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

Атеросклероз и дислипидемии 2019; N1;С3-43

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

Атеросклероз и дислипидемии 2019; N1;С3-43

Клинические проявления атеросклероза

(обусловлены сужением, спазмом, тромбозом, эмболией)

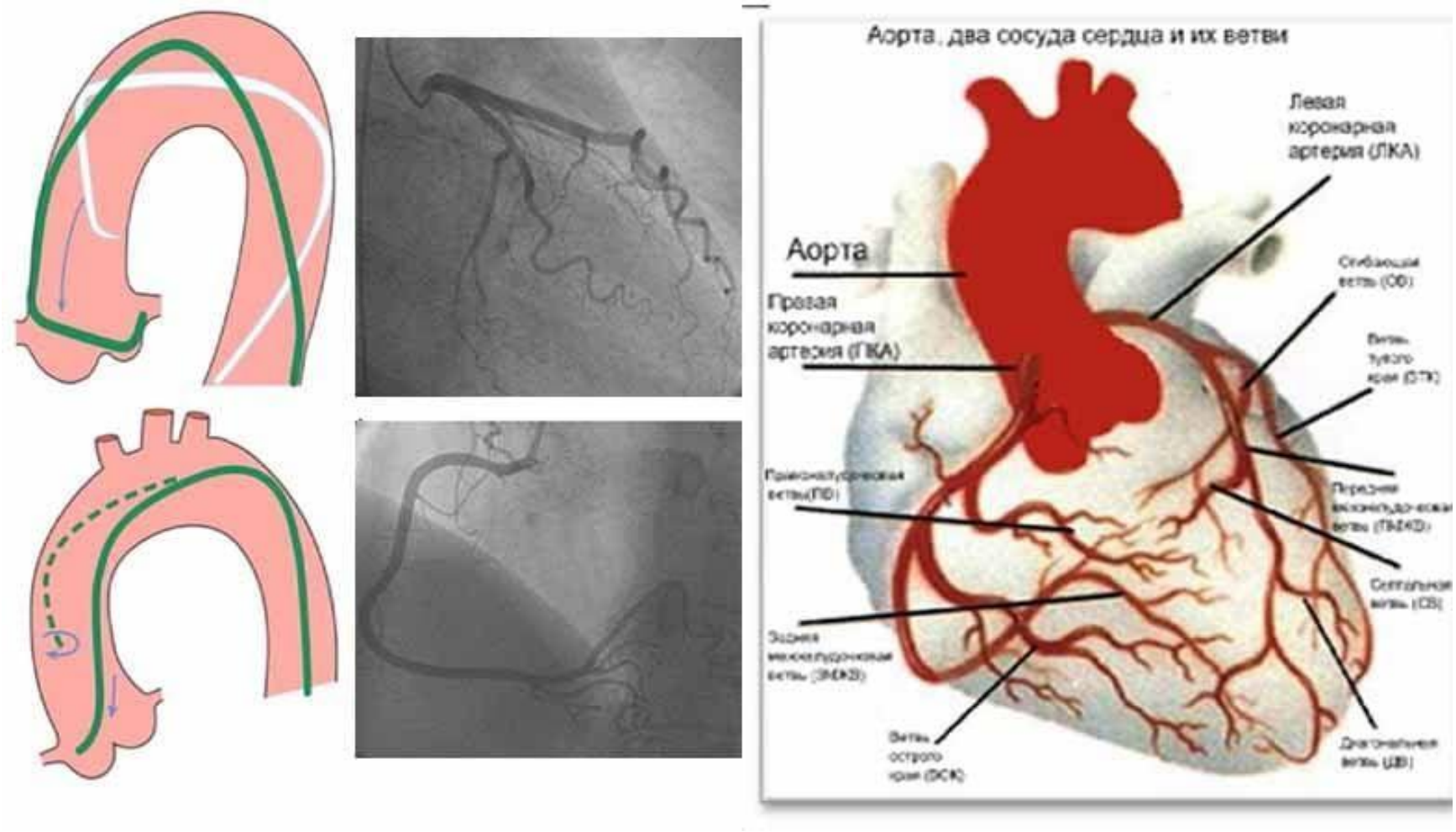
- **Поражение коронарных сосудов**
  - **стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть**
- **Поражение сосудов головного мозга**
  - **транзиторные ишемические атаки, инсульт**
- **Поражение периферических сосудов**
  - **перемежающаяся хромота, гангрена**
- **Поражение сосудов почек**
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

Визуализирующие методики оценки атеросклероза

- Инвазивные методики
  - **Контрастная ангиография**
  - **Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS)**

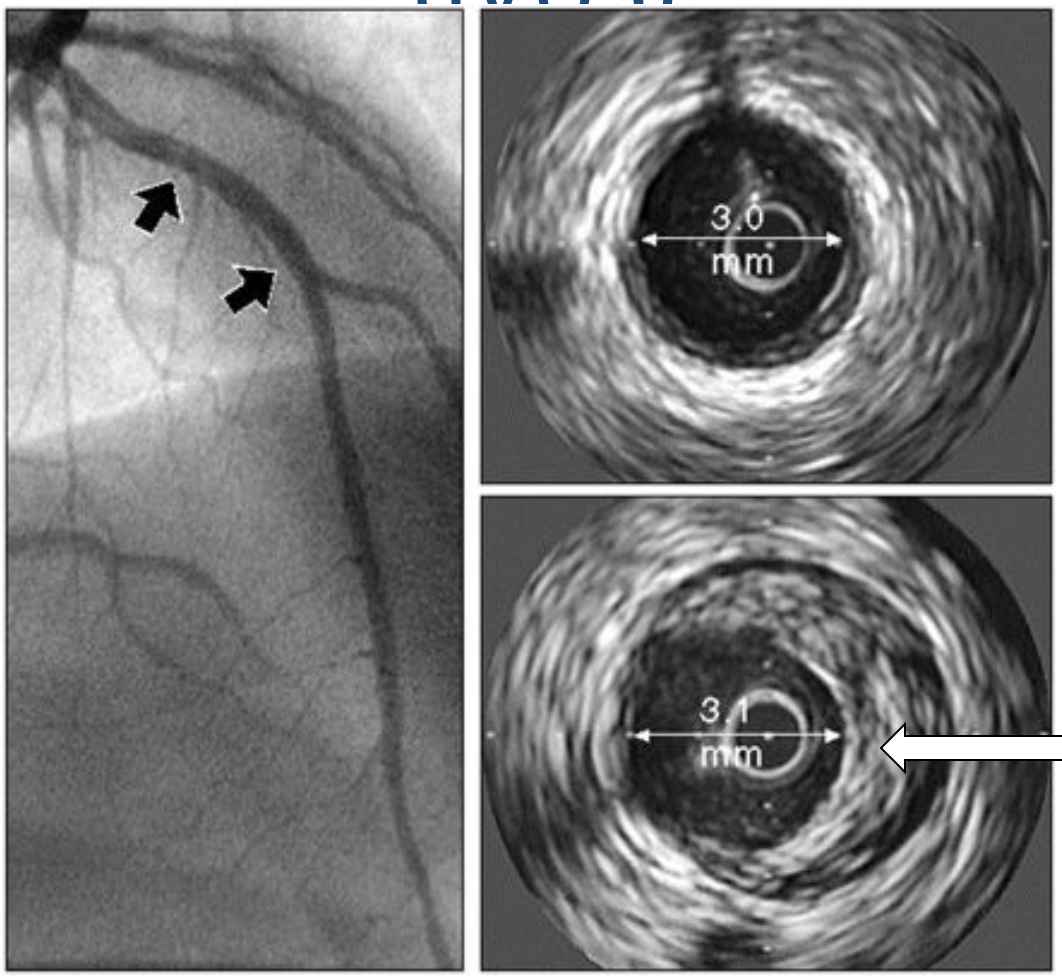
- Неинвазивные методики
  - **Компьютерная коронарная ангиография (ККАГ)**
  - **Магнитно-резонансная томография (МРТ)**
  - **Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)**
  - **Ультразвуковое сканирование (B-mode)**

Коронарная ангиография



Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS)

Ангиограмма



IVUS

Нормальный сосуд

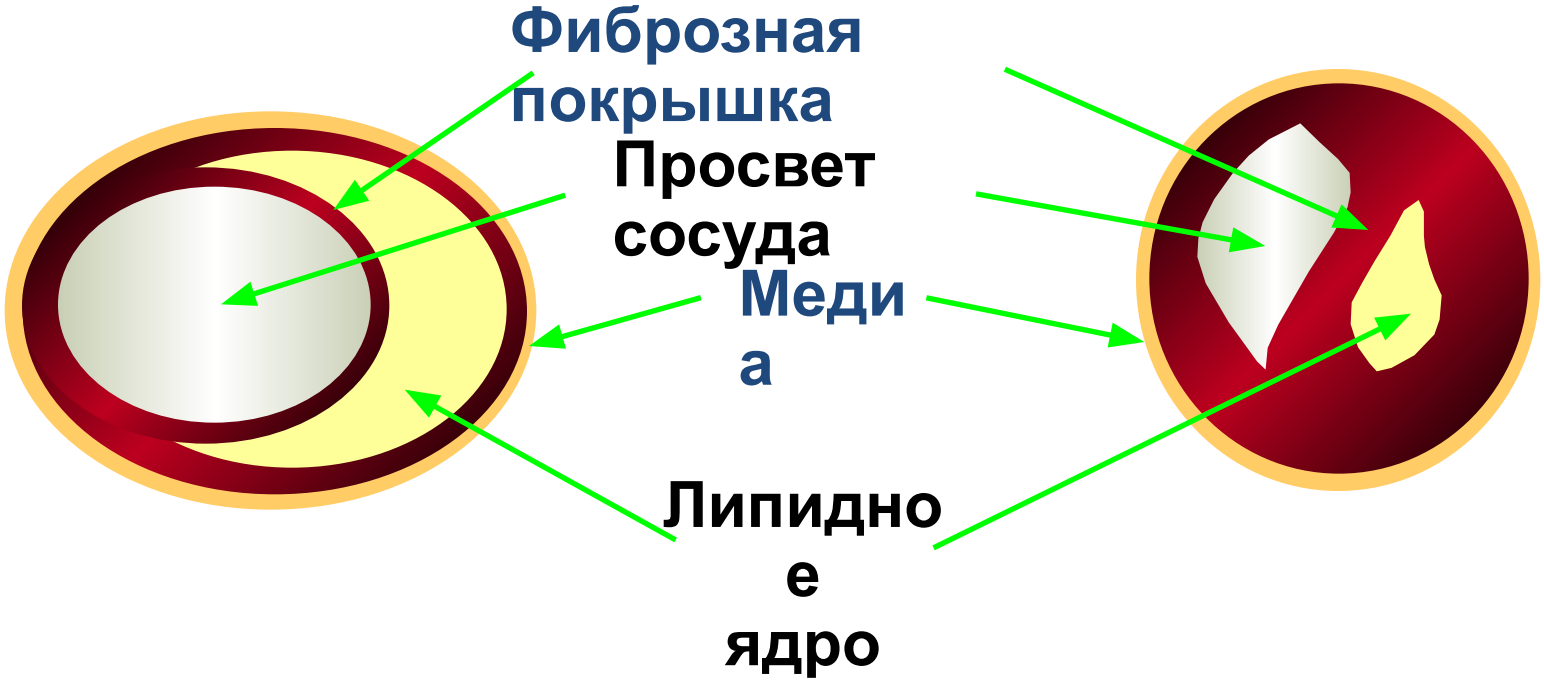
атерома

Reproduced from *Circulation* 2001;103**:604–616, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.**

Нестабильная и стабильная бляшки

Нестабильная бляшка

Стабильная бляшка

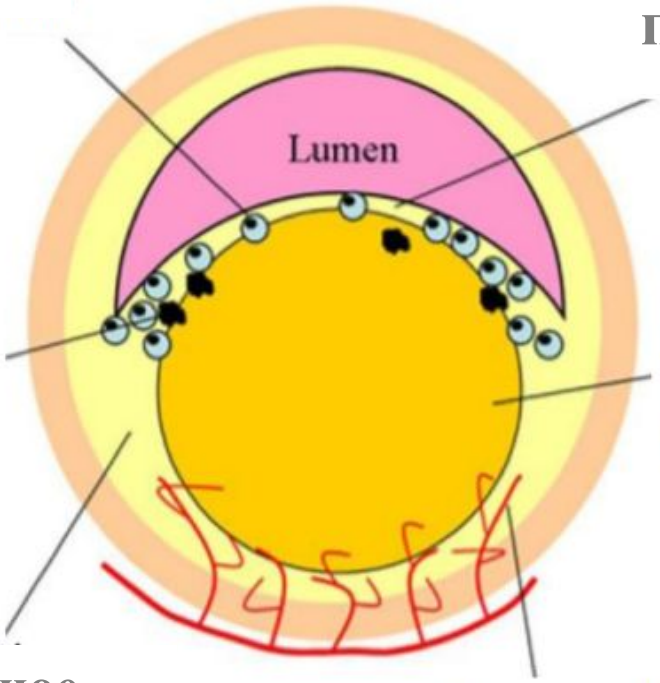


Libby. *Circulation.* 1995;91:2844–2850

Гистологические характеристики нестабильной бляшки

Воспаление

Тонкая фиброзная покрышка



Большое ядро с некрозом

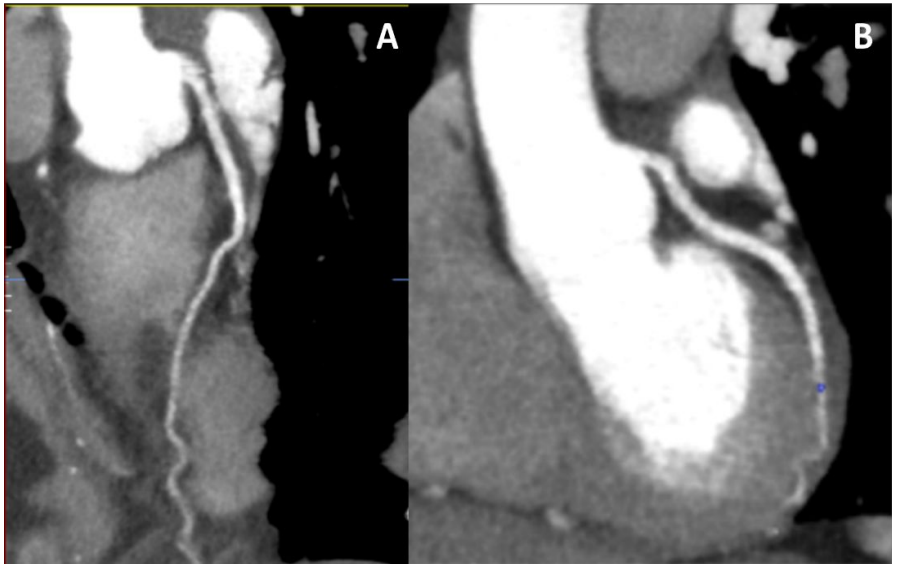
Микро-кальцификация

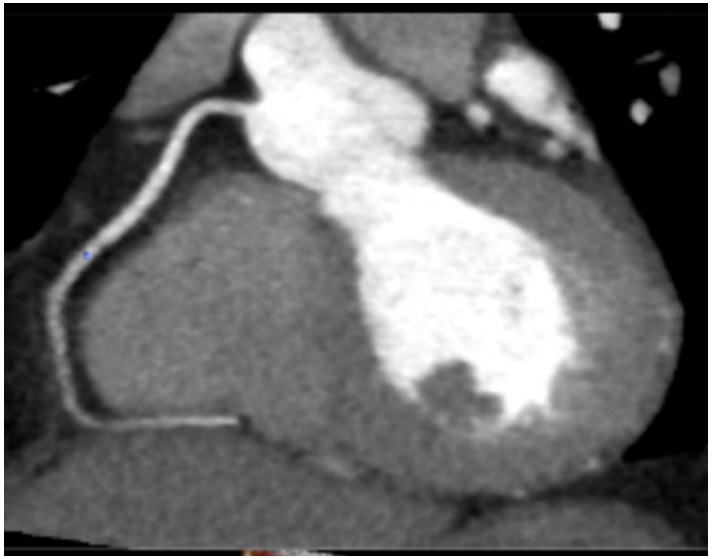
Позитивное ремоделирование

Ангиогенез с геморрагиями

Adapted from Vancraeynest et al, JACC 2011

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

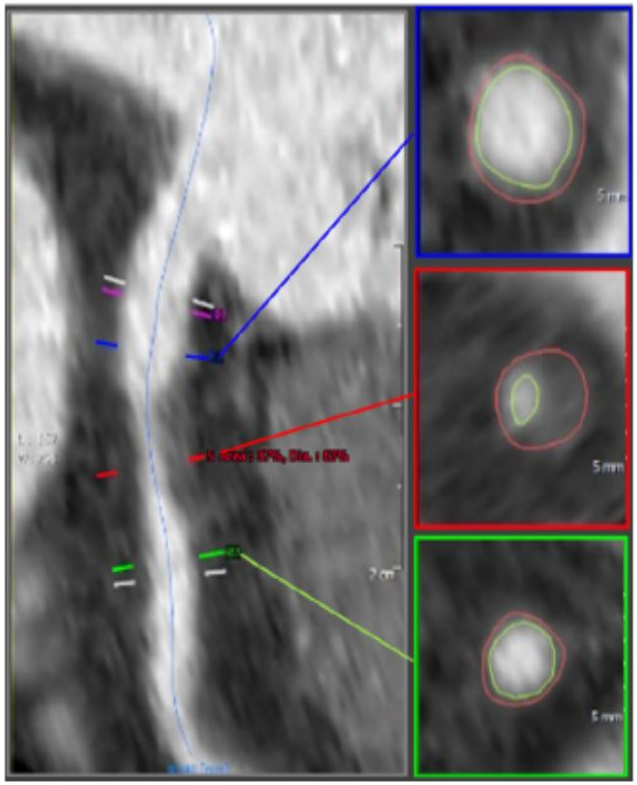




European Heart Journal - Case Reports, Volume 5, Issue 3, March 2021, ytab105, https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab105

Возможности коронарной компьютерной ангиографии

Количественная ККАГ



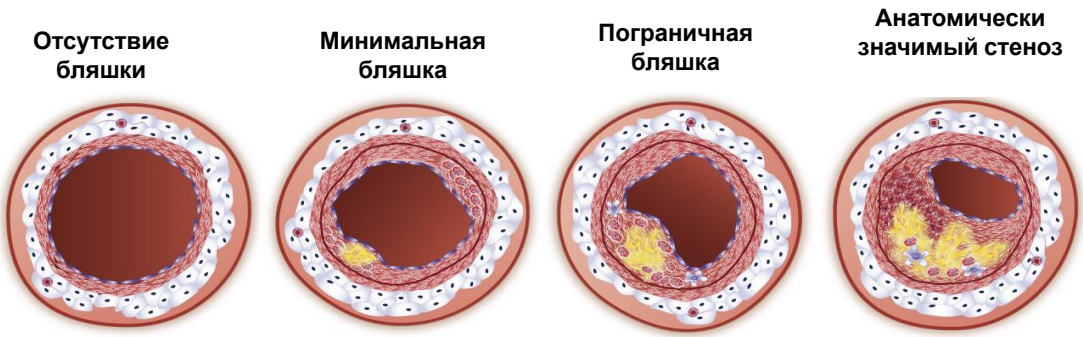
Градация стеноза при ККАГ

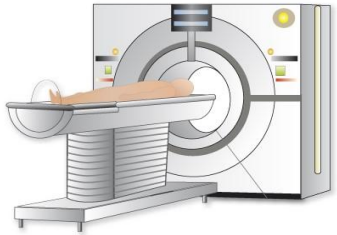
-**Норма:** отсутствие бляшки
-**Минимальный:** < 25% стеноз
-**Легкий:** 25-49 % стеноз
-**Умеренный:** 50-69 % стеноз
-**Тяжелый:** 70-99%
-**Окклюзия**

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

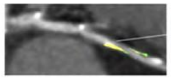
Meijboom et al, J Am Coll Cardiol 2008

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

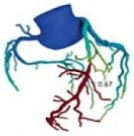




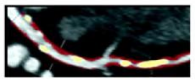
FFR-фракционный резерв кровотока
FAI – индекс аттенуации жира
FPR – индекс жирового радиомического профиля



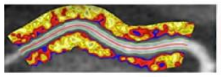
Анатомическая оценка стеноза



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)

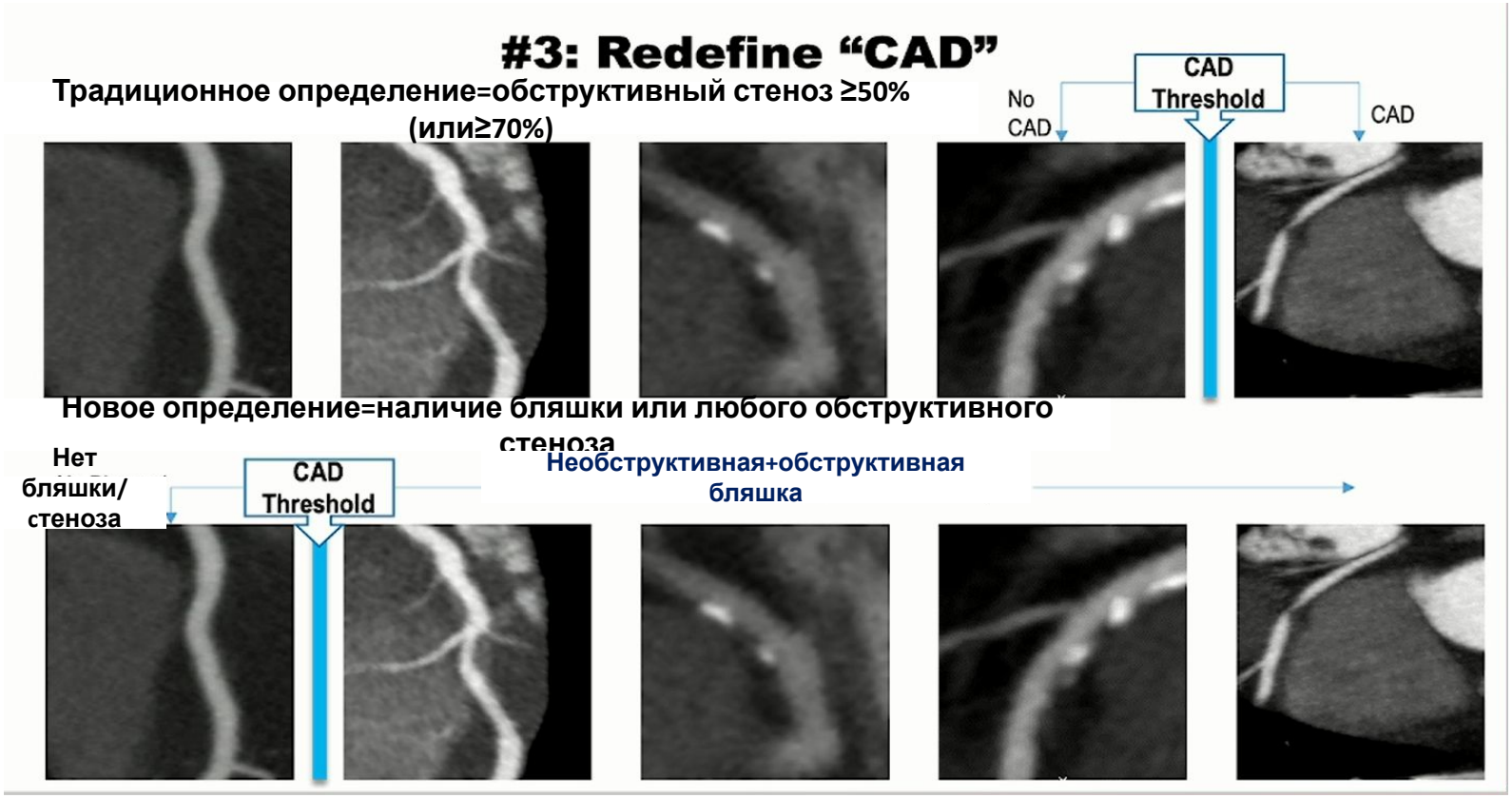
CTCA

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

В конечном итоге улучшение качества обслуживания пациентов и здравоохранения

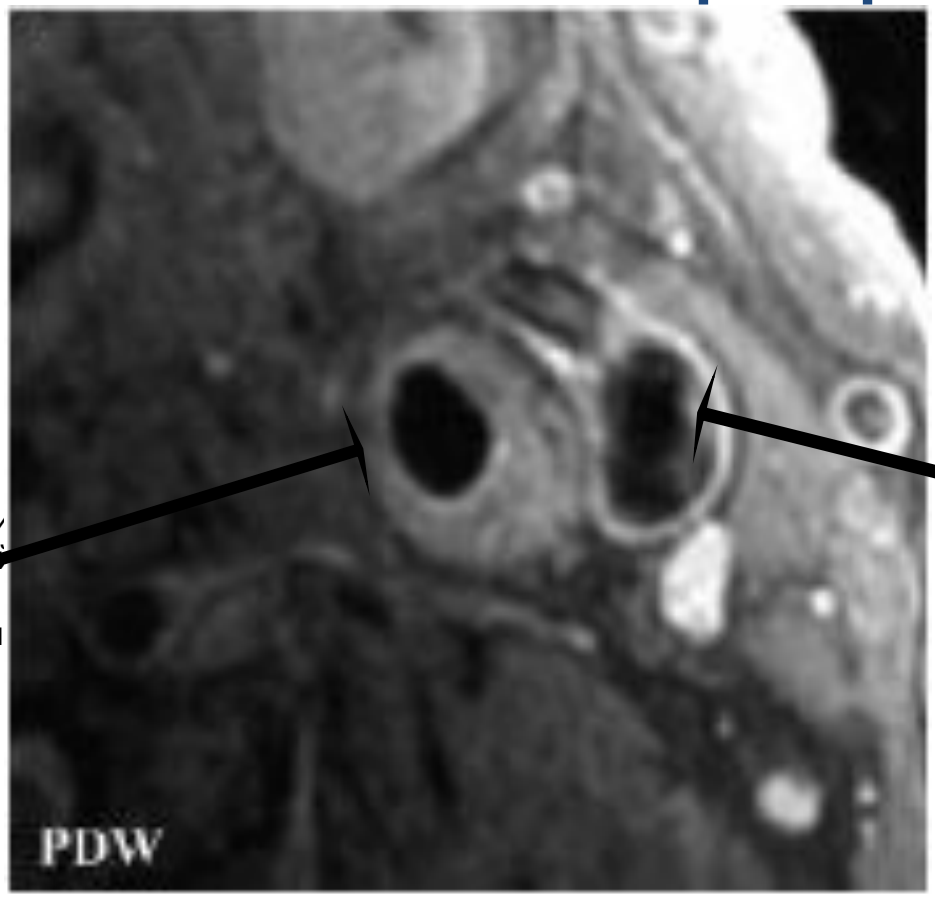
Eur Heart J, Volume 42, Issue 37, 1 October 2021, Pages 3853–3855, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab538

Chest Pain 2021: Переопределение понятия CAD



Gulati et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *Circulation*.

Магнитно-резонансная томография (MRI) бифуркации общей сонной артерии



Бифуркация левой общей сонной артерии с атеросклеротической бляшкой и некротическим ядром

Относительно нормальная артерия

Chu B *et al. Stroke* 2004;8:2444–2448.

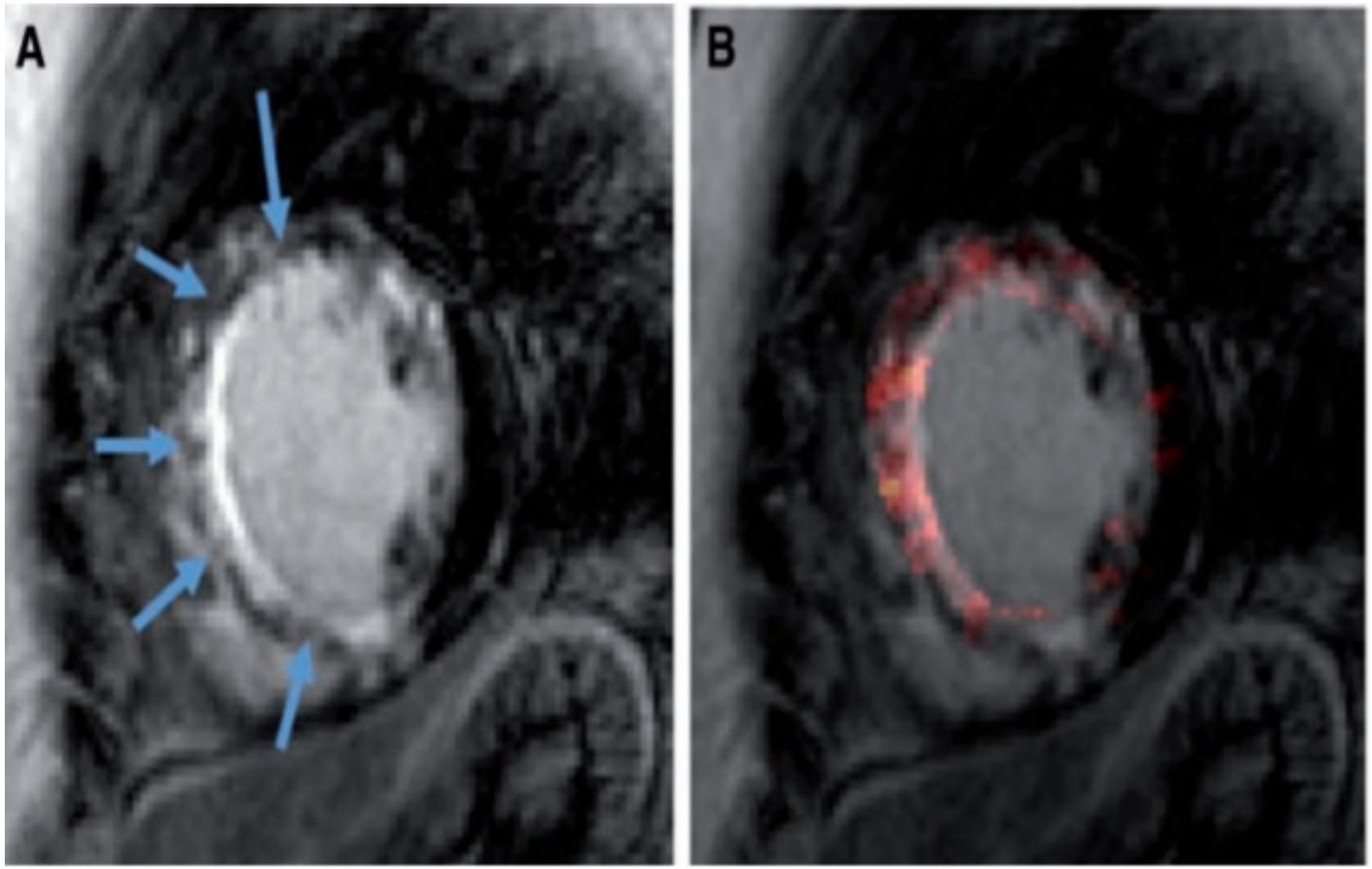
Hybrid positron emission tomography–magnetic resonance of the heart: current state of the art and future applications

Muhummad Sohaib Nazir[1], Tevfik F. Ismail[1], Eliana Reyes[1], Amedeo Chiribiri[1], Philipp A. Kaufmann[2], and Sven Plein[1,3]*

EHJ Cardiovasc Imaging 2018, in press

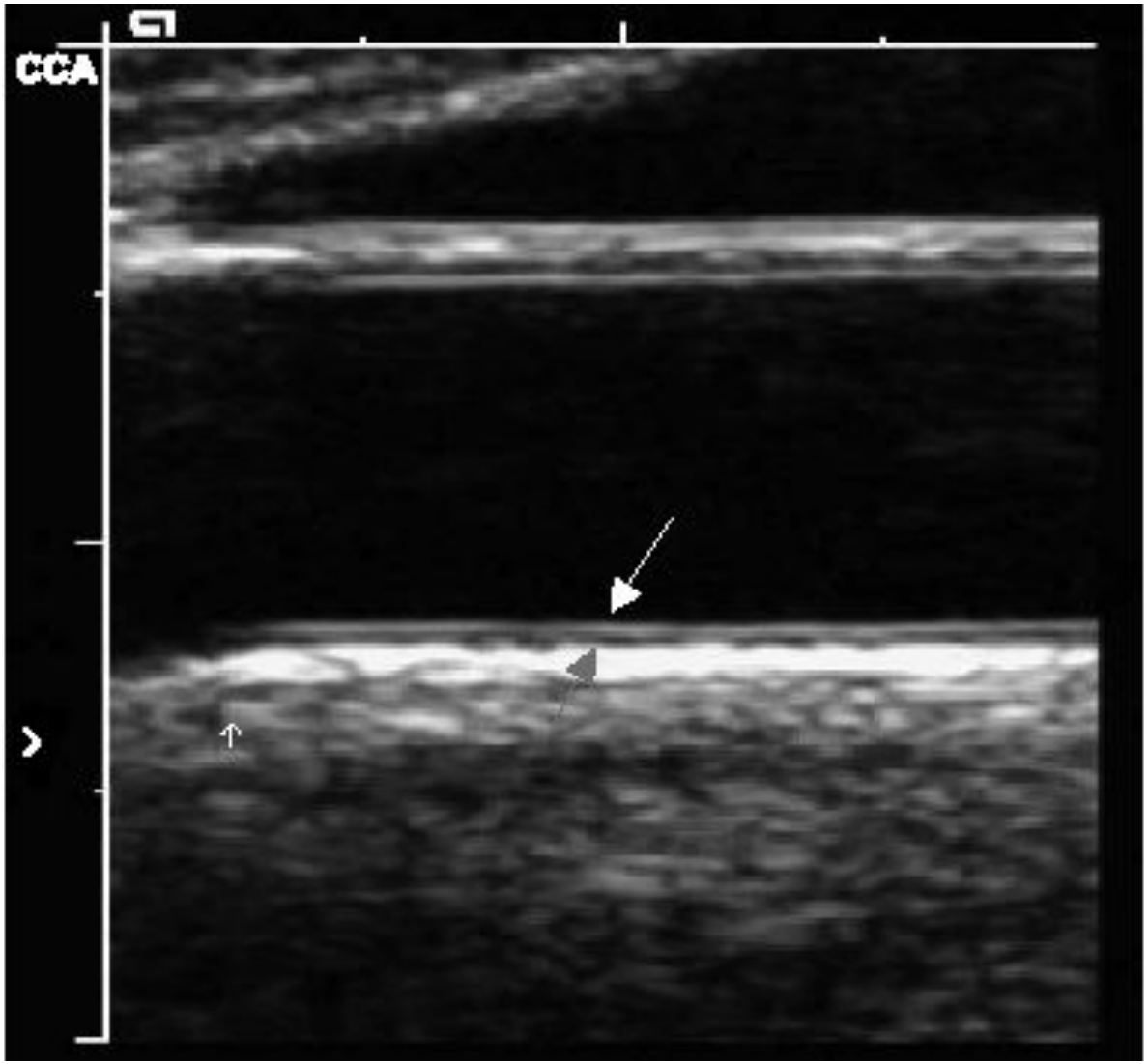
«Комбинация ПЭТ-МРТ сочетают возможности морфологической и функциональной оценки с высоким пространственным разрешением за счет МРТ, и способностью ПЭТ оценивать метаболизм, перфузию и активность воспаления при однократном сканировании»

^{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)



Reproduced with permission from Kastelein, JJP *et al. Am Heart J* 2005;149**:234–239.**