

Б. М. Липовецкий

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛИПИДОЛОГИЯ

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ АКАДЕМИЧЕСКОГО БАКАЛАВРИАТА**

2-е издание

**Книга доступна в электронной библиотеке biblio-online.ru,
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»**

Москва ■ Юрайт ■ 2019

УДК 616.1(075.8)
ББК 54.10я73
Л61

Автор:

Липовецкий Борис Маркович — профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации Института мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук.

Рецензент:

Можжев С. В. — профессор, доктор медицинских наук, ведущий эксперт лаборатории стереотаксических методов Института мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук.

Липовецкий, Б. М.

Л61 Клиническая липидология : учебное пособие для академического бакалавриата / Б. М. Липовецкий. — 2-е изд. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 148 с. : [2] с. цв. вкл. — (Авторский учебник). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-11440-9

В книге подробно рассмотрен механизм липидного обмена в организме человека, возможные нарушения в его работе и заболевания, к которым они ведут. Описаны критерии нормального липидного состава крови, классификация дислипидемий, охарактеризованы структура и функция липопротеинов. Проанализирована генетика семейной гиперхолестеринемии, патогенез атеросклероза и влияние гиперлипидемий на функциональное состояние артерий и микрососудов. Приведены методики лечения этих состояний и способы первичной и вторичной профилактики сосудистых осложнений.

Издание адресовано студентам высших учебных заведений, обучающимся по медицинским специальностям, аспирантам и практикующим врачам.

УДК 616.1(075.8)
ББК 54.10я73



Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав. Правовую поддержку издательства обеспечивает юридическая компания «Дельфи».

ISBN 978-5-534-11440-9

© Липовецкий Б. М., 2000
© Липовецкий Б. М., 2019,
с изменениями
© ООО «Издательство Юрайт», 2019

Оглавление

Список принятых сокращений.....	5
Предисловие	7
Глава 1. Нормальный липидный состав крови и наиболее частые его отклонения.....	9
1.1. Липиды крови	9
1.2. Терминология.....	17
Глава 2. Классификация гиперлипидемий (дислипидемий) и клинические «метки» нарушения липидного состава крови.....	19
Глава 3. Структура и функция липопротеинов (липопротеидов)	24
Глава 4. Семейная гиперхолестеринемия и некоторые другие генетически обусловленные нарушения липидного обмена	34
Глава 5. Атерогенная дислипидемия и атеросклероз	56
5.1. Патогенез атеросклероза	56
5.2. Атеросклеротическая бляшка и проявления атеросклероза.....	58
Глава 6. Влияние гиперлипидемии на сосудистую стенку, свертываемость крови, микроциркуляцию и перфузию органов	62
Глава 7. Гиперлипидемия, гипергликемия и сахарный диабет.....	67
Глава 8. Взаимодействие дислипидемии с другими факторами риска атеросклероза.....	71
Глава 9. Эпидемиология дислипидемий	75
Глава 10. Тактика борьбы с атерогенной дислипидемией.....	80
10.1. Диетологический контроль дислипидемий	81
10.2. Алкоголь и антиоксиданты	84

10.3. Никотиновая кислота.....	87
10.4. Статины	88
10.4.1. Ловастатин (мевакор).....	90
10.4.2. Симвастатин (зокор)	92
10.4.3. Флувастатин (лескол)	95
10.4.4. Правастатин (правакол, липостат)	98
10.4.5. Аторвастатин (липитор, липримар).....	101
10.4.6. Влияние статинов на состояние атеросклеротической бляшки и течение атеросклероза.....	107
10.5. Фибраты: гемфиброзил (лопид), фенофибрат (липантил), ципрофибрат (липанор), безафибрат (безалип).....	109
10.6. Комбинированное медикаментозное лечение.....	113
10.7. Немедикаментозные методы нормализации липидного состава крови.....	116
10.7.1. Операция Бухвальда.....	116
10.7.2. Плазмаферез, плазмасорбция, аферез атерогенных липопротеидов низкой плотности	117
10.7.3. Генно-инженерные подходы	118
Заключение.....	119
Литература	126
Новые издания по дисциплине «Современные проблемы липидологии» и смежным дисциплинам	146
Перечень основных международных многоцентровых перспективных исследований, в которых проводилась апробация гиполипидемических препаратов с целью первичной или вторичной профилактики осложнений атеросклероза	147

Список принятых сокращений

- АГ — артериальная гипертензия
АДФ — аденозиндифосфат
апо — аполипопротеины
ГЛП — гиперлипидемия (гиперлипопротеидемия)
ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктаза
ГТГ — гипертриглицеридемия
ГХМ — гиперхиломикронемия
ГХС — гиперхолестеринемия
ДЛП — дислипидемия, дислипопротеидемия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЗСД — инсулинозависимый сахарный диабет
ИМ — инфаркт миокарда
ИНЗСД — инсулинонезависимый сахарный диабет
ИРИ — иммунореактивный инсулин
КА — коэффициент атерогенности
КоА — коэнзим А
ЛП — липопротеин
ЛП(а) (Lp(a)) — липопротеин «а»
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛХАТ — лецитин-холестерин-ацил-трансфераза
мг/дл — миллиграммы/децилитр
МИ — мозговой инсульт
ммоль/л — миллимоль/литр
НЭЖК — неэстерифицированные жирные кислоты
ПДРФ ДНК — полиморфизм длины рестрикционных фрагментов ДНК
ПОЛ — перекисное окисление липидов
р — рецептор

РНК — рибонуклеиновая кислота
СГХС — семейная ГХС
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
ТГ — триглицериды
ФЛ — фосфолипиды
ХМ — хиломикроны
ХС — холестерин
ЦВН — цереброваскулярные нарушения
ЭФР — эндотелиальный фактор расслабления

Светлой памяти моих учителей — Т. С. Истамановой, Н. М. Вайсман, Ф. М. Василевской, Л. М. Георгиевской, Ю. П. Уринсон (1-я терапевтическая клиника ЛМИ)

Предисловие

Липиды, к которым относятся ХС, ТГ, ФЛ, — это жироподобные вещества, входящие в состав клеточных мембран и многих других тканей. Они нерастворимы в водной среде, какой является кровь, так что для участия в обменных процессах и в переносе с кровью они вступают в связь с особыми белками — апопротеинами, образуя липопротеины (ЛП), после чего приобретают транспортабельность.

Различают ЛП низкой плотности (ЛПНП), главным образом переносящие ХС (ХСЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), в основном переносящие ТГ, и ЛП высокой плотности (ЛПВП), способные захватывать ХС на периферии и приносить его в печень.

Таким образом, ЛПНП и ЛПОНП снабжают холестерином и триглицеридами периферические ткани, тогда как ЛПВП забирают ХС на периферии и транспортируют его в печень, где он подвергается переработке.

Печеночные клетки и некоторые другие ткани имеют на своих мембранах рецепторы, способные захватывать ХС и отправлять внутрь клетки для переработки. Это позволяет здоровому организму поддерживать баланс ХС в организме. Если утилизация ХС или ТГ в печеночных клетках нарушается, развивается ГХС или ГТГ (гипертриглицеридемия).

При чрезмерном подъеме уровня ТГ крупные ЛП могут до предела загружаться ТГ, что приведет к образованию хиломикронов (ХМ). Это редкая патология, при которой плазма

крови мутнеет, а при отстаивании пробирки с кровью сверху образуется слой молочно-белых ХМ. Подобная патология сопровождается панкреатитом, увеличением печени и селезенки.

ГХС, ГТГ, ГХМ и снижение уровня ЛПВП могут быть обозначены термином дислипидемия (ДЛП).

За исключением ГХМ, все другие виды ДЛП очень часто приводят к отложению ХС под интиму артерий эластического типа, к образованию бляшек и развитию атеросклероза.

В нашем организме все регулируется генами, в том числе и липидный обмен. В эту регуляцию по мнению многих липидологов вовлечено около 200 генов. Среди них различают главные и второстепенные. Если нарушается структура гена, что называется мутацией, и она возникает в структуре главного гена, рано развиваются большие нарушения липидного обмена — моногенная ГХС или ДЛП. С большей частотой встречаются дефекты в структурах второстепенных генов, что может привести к менее тяжелым нарушениям — полигенным ГХС.

Настоящая книга нацелена на подробное изложение нарушений липидного обмена, следствием которых обычно является атеросклероз сосудов, от которого в первую очередь страдают сердце и мозг.

Со времени первого издания этой книги прошло 19 лет. За это время появились некоторые новые сведения о патогенезе ДЛП и новые лекарственные препараты, нацеленные на борьбу с ДЛП. Они учтены в новом издании.

Глава 1

НОРМАЛЬНЫЙ ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ И НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ЕГО ОТКЛОНЕНИЯ

1.1. Липиды крови

Липидный спектр крови складывается из свободных или неэстерифицированных жирных кислот (СЖК или НЭЖК), холестерина (ХС), фосфолипидов (ФЛ) и триглицеридов (ТГ). ХС (свободный или в эстерифицированной форме как холестеринэстер), ФЛ и ТГ входят в состав белковолипидных соединений — липопротеинов или липопротеидов.

ХС по своей химической сути представляет собой спирт, состоящий из стероидного ядра и гидроксильной группы [258]. Свободный ХС входит в состав всех клеточных мембран. Эфиры (эстеры) холестерина преобладают в составе атеросклеротических бляшек. В организме существует 4 пула ХС: быстро обменивающийся пул (в плазме крови, в печени, кишечной стенке), составляющий 20—25 г.; промежуточный пул (кожа, жировая ткань) — 10—12 г; медленно обменивающийся пул (скелетные мышцы, сосудистая стенка), количество которого определяют как 35—36 г.; наконец, необменивающийся пул ХС (35—40 % от общего количества ХС в организме), находящийся в составе мозговой ткани [148].

Эндогенный синтез ХС осуществляется главным образом в печеночных клетках из ацетата: ацетат трансформируется в ацетил-коэнзим А (КоА), далее в ацето-ацетил-КоА, затем в бета-гидрокси-бета-метил-глутарил-КоА. На этой стадии синтеза ХС с помощью печеночного фермента — ГМГ-КоА-редуктазы происходит образование мевалоновой кислоты, которая, подвергаясь дальнейшему ряду превращений, переходит в сквален и далее в ХС.

ФЛ можно определить в плазме крови в виде лецитина и сфингомиелина, эти соединения тоже входят в состав клеточных мембран, а также являются обязательным компонентом всех липопротеинов, обеспечивая растворимое состояние неполярных липидов.

ТГ (нейтральные жиры) — это эфиры жирных кислот и глицерина. Обычно в молекулу ТГ входят остатки трех жирных кислот — пальмитиновой, линолевой и олеиновой. Синтез ТГ происходит в печени, в жировой ткани, в стенке тонкой кишки (за счет поступающих с пищей моноглицеридов). В плазме крови ТГ быстро гидролизуются и захватываются различными органами и тканями, в первую очередь жировой тканью.

СЖК могут быть насыщенными (стеариновая кислота), мононенасыщенными, то есть с одной двойной связью (олеиновая кислота), или полиненасыщенными, то есть с несколькими двойными связями (арахидоновая кислота). Качество «ненасыщенности» характеризует способность этих соединений активно вступать в химические связи с другими соединениями и подвергаться дальнейшим превращениям. Ненасыщенные жирные кислоты не синтезируются в организме и считаются незаменимыми, поскольку они необходимы для нормального метаболизма липидов. СЖК транспортируются в плазме крови в соединении с альбуминами, захватываются печеночными клетками, мышцами, жировой тканью, где окисляются (утилизируются) либо реэстерифицируются с образованием ФЛ и ТГ, которые могут депонироваться в жировой ткани. В норме содержание СЖК в крови колеблется от 0.4 до 0.8 ммоль/л.

Норма — понятие относительное, что прямо относится к ориентирам нормы для липидного состава крови. Действительно, при определении критериев нормы необходимо учитывать возраст, пол, этническую принадлежность, другие факторы, например географию среды обитания, особенности питания и пр. Так, средний уровень ХС крови в популяциях Англии и Дании в середине 80-х годов колебался около 245—250 мг/дл, у жителей Швеции и Финляндии — около 260—265 мг/дл, в Югославии и в Израиле — около 200 мг/дл, в Японии — около 195 мг/дл [240]. Это означает, что, например, плазменный уровень ХС = 220 мг/дл для жителя Японии должен рассматриваться как явная ГХС, тогда как аналогичный уровень ХС плазмы у шведа или финна надо считать нормальным. Впрочем, по общепринятому критерию нормы для ХС крови его содержание не должно превышать 200 мг/дл или 5.2 м/моль (рис. 1).

Холестерин		Триглицериды	
ммоль/л	мг/дл	ммоль/л	мг/дл
(мг/дл = ммоль/л × 38.6)		(мг/дл = ммоль/л × 88.5)	

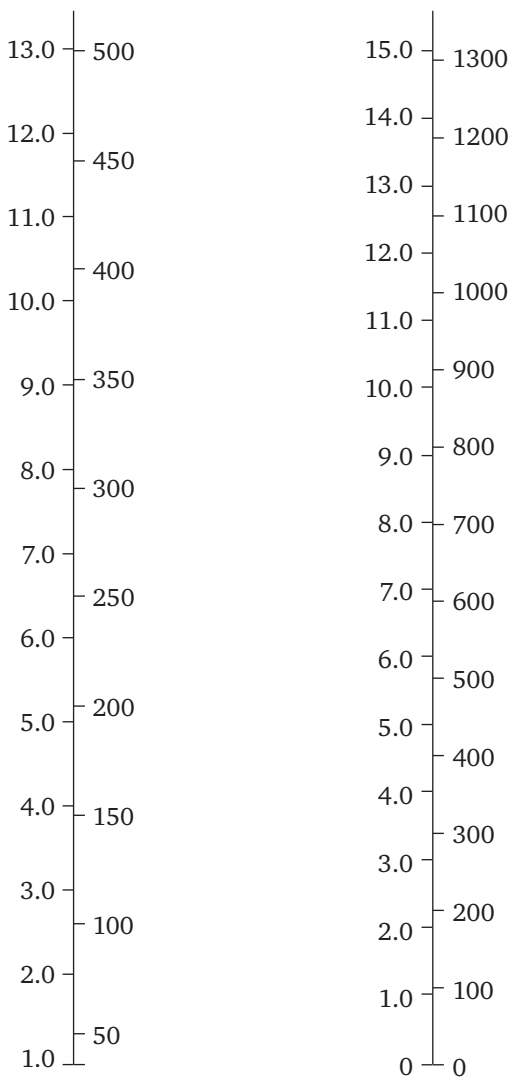


Рис. 1. Шкала перевода содержания ХС и ТГ из ммоль/л в мг/дл и обратно:
 для перевода общего ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП из ммоль/л в мг/дл надо перемножить значения этих величин в ммоль/л на коэффициент 38.6. Чтобы сделать обратный перевод, следует разделить соответствующие значения этих величин на 38.6. Для перевода ТГ из ммоль/л в мг/дл и обратно используется коэффициент 88.5

По данным проведенного в 1989 г. в Ленинграде популяционного исследования [63], средний уровень ХС крови у мужчин 40—69 лет составлял 218 ± 1 мг/дл, у мужчин 20—29 лет — 190 мг/дл, у женщин 40—49 лет — около 207 ± 2 мг/дл; в возрасте 50—69 лет у женщин уровень ХС крови в среднем повышался до 238 ± 2 мг/дл, что связано, очевидно, с гормональной перестройкой организма и проявляется менопаузой.

ХС играет важную роль в жизни каждой клетки, так как он входит в состав клеточной мембраны и участвует в образовании клеточного «каркаса». ХС служит также материалом, который идет на синтез кортикостероидных и половых гормонов. В печени ХС используется для продукции желчных кислот, имеющих большое значение для нормального пищеварения. ХС принимает участие и в некоторых других метаболических процессах, протекающих в организме.

Экзогенный ХС поступает в организм человека с пищей, эндогенный синтезируется, как указывалось, главным образом в печеночных клетках из ацетил-коэнзима А (КоА).

ХС нерастворим в водной среде, его главным переносчиком в циркулирующей крови являются липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), хотя он входит в состав ЛП всех классов, то есть в липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП) и высокой плотности (ЛПВП). Такие показатели, как общий ХС и ХС ЛПНП плазмы крови, занимают центральное место в представлениях о степени риска развития атеросклероза при оценке липидного состава крови.

При современном уровне знаний уже нельзя ограничиваться исследованием только общего ХС крови. За последние 10 лет накоплено достаточно данных, позволяющих уверенно рассматривать гипертриглицеридемию (ГТГ) как один из несомненных факторов риска атеросклероза. Триглицериды или нейтральные жиры плазмы крови — более лабильный показатель, чем ХС. На колебаниях плазменного уровня ТГ в наибольшей степени сказывается характер питания человека, причем на их концентрации сказывается не только количественный и качественный состав пищевого жира, но и содержание в суточном рационе сахара и других легко усвояемых углеводов, а также состояние баланса между суточным калоражем пищи и энергозатратами. У здоровых лиц среднего возраста уровень ТГ не должен превышать 130—140 мг/дл (1.5—1.6 ммоль). По данным популяционного обследования в Ленинграде у муж-

чин 20—39 лет концентрация ТГ в среднем колебалась на уровне $(90...106) \pm 4$ мг/дл, после 40 лет — на уровне 118 ± 2 мг/дл. У женщин 20—39 лет содержание ТГ в среднем составляло 80 ± 2 мг/дл, у женщин 40—59 лет оно колебалось в пределах $(92...120) \pm 2$ мг/дл.

ТГ главным образом входят в состав хиломикронов (ХМ) и ЛПОНП, хотя в менее значимых количествах они содержатся и в других липопротеидных частицах.

В норме натошак ХМ в плазме крови не определяются, они могут появиться в небольшом количестве через 1—2 ч после употребления жирной пищи. Наличие ХМ в плазме крови натошак или такая их концентрация, которая придает сыворотке крови молочно-белый «хилезный» вид, указывает на патологию, связанную с недостаточной активностью липопротеидной липазы крови; этот фермент продуцируется эндотелиальными клетками и быстро расщепляет ХМ. При умеренно недостаточной активности липопротеидной липазы сыворотка или плазма крови характеризуется некоторым помутнением, опалесценцией. Для выявления гиперхиломикронемии (ГХМ) используется простейший тест — тест «отстаивания» плазмы крови в холодильнике в течение суток. В этих случаях в верхней части пробирки с плазмой образуется молочно-белый сливкообразный слой ХМ.

При концентрации ТГ крови не выше 400 мг/дл предложен расчет, позволяющий определять содержание ЛПОНП как 1/5 часть от этой величины; повышение уровня ТГ крови сравнительно редко превышает 300—400 мг/дл.

В настоящее время у липидологов сложилось вполне определенное впечатление о том, что в патогенезе атеросклероза важную роль играет антиатерогенная фракция липидов — ЛПВП. При низком их содержании в плазме крови (ниже 40—35 мг/дл), даже в отсутствие повышенных уровней ХС, ТГ, ХС ЛПНП, атеросклероз развивается довольно часто. Это связано с нарушением обратного транспорта ХС с поверхности клеток на периферии в печень, с затруднением переноса ХС из-за дефицита ЛПВП, хотя уже уточнены и другие механизмы, с помощью которых низкий уровень ЛПВП способствует развитию атеросклероза.

У здоровых лиц соотношение между фракциями ЛПНП и ЛПВП должно быть не более 3.5—4.0 ед. Часто используют упрощенный расчет коэффициента атерогенности (КА): от ве-

личины общего ХС отнимается значение ХС ЛПВП, после чего разность делится на величину ХС ЛПВП. Расчет основан на том, что сумма общего ХС складывается из ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (величиной ХС ЛППП пренебрегают). Если известно значение ХС ЛПВП, то разность между общим ХС и ХС ЛПВП будет составлять суммарную величину ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП; это означает, что если эту сумму разделить на величину ХС ЛПВП, то получится искомый коэффициент атерогенности (КА).

Популяционные исследования в Ленинграде выявили, что среднее значение ХС ЛПВП у мужчин после 40 лет равно 55 ± 0.4 мг/дл (1.4 ммоль), у женщин после 40 лет — $(58...59) \pm 0.7$ мг/дл (1.5 ммоль). Что касается популяционных значений КА, то у мужчин после 40 лет этот показатель был равен 3.3 ± 0.03 ед., у женщин после 40 лет — 3.0 ± 0.05 .

Важнейшее значение при оценке липидного спектра крови придается такому показателю, как ХС ЛПНП, так как именно он рассматривается как наиболее атерогенный липидный фактор, и его уровень многое определяет.

За клиническую норму, по последним представлениям липидологов, принимают содержание ХС ЛПНП в плазме до 100—110 мг/дл (2.5—2.8 ммоль), но популяционные нормы, как правило, бывают более высокими. Так, по результатам обследования ленинградской популяции мужчин 40—69 лет средний уровень ХС ЛПНП в плазме составил 140 ± 1 мг/дл (3.6 ммоль), у женщин было найдено отличие между возрастными группами 30—39 лет (114 ± 1.5 мг/дл), 40—49 лет (130 ± 1.4) и 50—59 лет (154 ± 1.6). Чтобы составить представление, о том, что означает та или иная величина ХС ЛПНП у данного индивида, надо оценить также КА, так как при одной и той же величине ХС ЛПНП (например, 150 мг/дл) значение КА менее 4.0 чаще всего не требует лекарственного лечения (при отсутствии клинических данных за ИБС, других проявлений атеросклероза, иных значимых факторов риска). Если же при содержании ХС ЛПНП 150 мг/дл КА будет равняться 5.0 ед. или превышать эту величину, то независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений атеросклероза такому индивиду потребуется коррекция липидного состава крови с помощью лекарственных средств (при неэффективности диетологических мероприятий).

Примечательно, что если тот или иной липидный показатель находится в пределах нормальных границ ряда статисти-