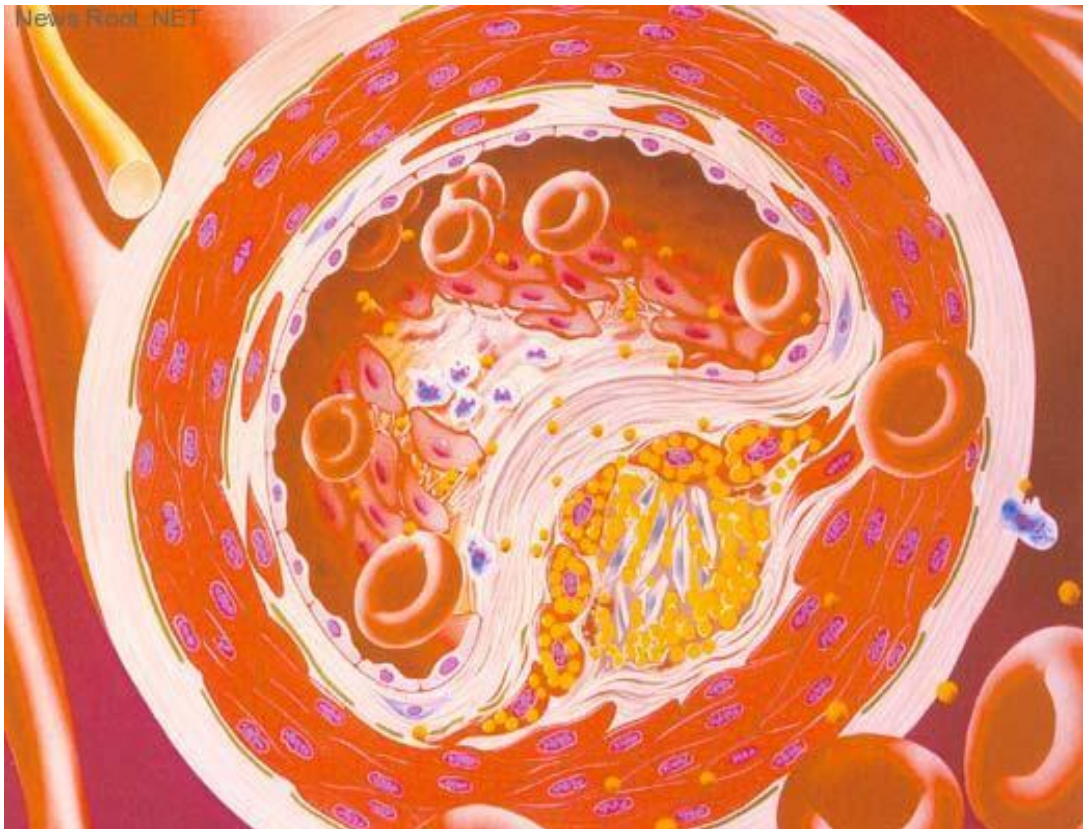


Міністерство охорони здоров'я України

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Сучасні принципи діагностики та лікування дисліпідемії у хворих на антифосфоліпідний синдром

Методичні рекомендації



Вінниця 2013

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Затверджую
Начальник відділу
медико-соціальної експертизи
МОЗ України
_____ С.І. Черняк

**СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ДИСЛІПДЕМІЇ У ХВОРИХ
НА АНТИФОСФОЛІПДНИЙ СИНДРОМ**

Методичні рекомендації

Вінниця 2013

Автори: **Шевчук Сергій Вікторович** – завідувач відділу клінічної ревматології, доктор медичних наук, ст. наук. сп.
Сегеда Юлія Сергіївна – науковий співробітник відділу клінічної ревматології.

Рецензенти: **Коваленко Володимир Миколайович** – директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, академік НАМН України, професор, д-р мед.наук,
Бортекевич Олег Петрович – провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, професор, д-р мед.наук.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-терапевтів, кардіологів ревматологів, клінічних фармакологів, дієтологів, лікарів загальної практики, студентів старших курсів медичних вузів.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
1. Характеристика ліпідного спектру крові. Метаболізм ліпідів крові. Визначення та класифікація дисліпідемій. Алгоритм діагностики дисліпідемій.....	6
2. Механізм розвитку дисліпідемії та атеросклерозу при аутоімунній патології.....	14
3. Особливості порушень ліпідного обміну в залежності від варіанту перебігу антифосфоліпідного синдрому.....	20
4. Цільові рівні ліпідів у хворих на антифосфоліпідний синдром	27
5. Стратифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на антифосфоліпідний синдром	28
6. Модифікація способу життя. Фізична активність	31
7. Лікувальне харчування при дисліпідеміях	34
8. Медикаментозна корекція дисліпідемій	39
Висновки	51
Список використаних джерел.....	53

Перелік умовних скорочень:

АБ2ГП – антитіла до бета-2 глікопротеїну
АГ – артеріальна гіпертензія
АКЛА – антикардіоліпінові антитіла
аФЛ – антифосфоліпідні антитіла
АФС – антифосфоліпідний синдром
ВАК – вовчаковий антікоагулянт
ГЛП – гіперліпопротеїнемія
ЗХС – загальний холестерин
ІМ – інфаркт міокарду
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛППЩ – ліпопротеїди проміжної щільності
НЖК – неетерифіковані жирні кислоти
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССУ – серцево-судинні ускладнення
СЧВ – системний червоний вовчак
ТГ – тригліцериди
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
ХМ – хіломікрони

Вступ

Високий рівень серцево-судинної захворюваності та смертності, спричинених атеросклеротичним ураженням судин, продовжує викликати пильний інтерес вчених різних спеціальностей. З урахуванням концепції про запальну природу атеросклерозу, якій в останнє десятиліття приділяється особлива увага дослідників, актуальним є вивчення його взаємозв'язку із аутоіммунними захворюваннями. Аутоіммунні захворювання, в тому числі і антифосфоліпідний синдром (АФС), характеризуються більш вираженими проявами атеросклерозу і, внаслідок цього, більш високою серцево-судинною захворюваністю і смертністю в порівнянні з загальною популяцією. Згідно сучасних даних, 40% хворих із АФС гинуть від серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарду(ІМ), інсульт, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)) в середньому на 5 років раніше, ніж особи загальної популяції. Причому, в структурі причин смертності хворих на АФС інфаркт міокарду та інсульт посідають 2-ге та 3-тє місце і складають 18,9% та 13,2% відповідно, що є також вищою ніж в загальній популяції.

На сьогоднішній день розглядається досить велика кількість можливих причин і механізмів раннього розвитку атеросклеротичного процесу і пов'язаних із ним тромботичних ускладнень у хворих на АФС. Не останнє місце в цьому займають порушення ліпідного обміну, які з високою частотою зустрічаються при даній патології. Зокрема, за різними даними, дисліпідемію виявляють у 22,8% – 50% випадків, і вона асоціюється з іншими традиційними факторами ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ), такими як куріння і артеріальна гіпертензія (АГ).

Тому, враховуючи високу поширеність дисліпідемії у хворих на АФС, актуальним залишається питання своєчасної діагностики зрушень в ліпідному спектрі крові з метою їх ранньої корекції, що дасть змогу профілакувати розвиток серцево-судинних ускладнень і таким чином продовжити тривалість життя пацієнтів.

1. Характеристика ліпідного спектру крові. Метаболізм ліпідів крові.

Визначення та класифікація дисліпідемій. Алгоритм діагностики дисліпідемій.

Основними ліпідами плазми крові є неетерифіковані жирні кислоти (НЖК), тригліцериди (ТГ), фосфоліпіди й ефіри холестерину. Крім лінолевої і арахідонової кислот (незамінних жирних кислот), вони утворюються в печінці, циркулюють у крові в сполуках з альбумінами і є найважливішим джерелом енергії. Фосфоліпіди складаються з гліцерину, жирних кислот, фосфорної кислоти й азотистих сполук, синтезуються в печінці та інших тканинах і є основними складовими клітинних мембран. Тригліцериди є сполуками ефірів жирних кислот і гліцерину. Екзогенні тригліцериди ресинтезуються в слизовій оболонці тонкої кишки і надходять у кров у вигляді хіломікронів. Ендогенні тригліцериди синтезуються в печінці з НЖК, звідки вони транспортуються у кров переважно в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Основною функцією хіломікронів є транспортування екзогенних тригліцеридів у жирову тканину і холестерину в печінку. У фізіологічному стані хіломікрони наявні в плазмі крові тільки після споживання їжі. Холестерин перебуває в організмі у вільному стані й у вигляді ефірів (у сполуці з однією із жирних кислот), входить до складу клітинних мембран, регулює їхню проникність й активність мембранних ферментів. Холестерин синтезується переважно печінкою (ендогенний холестерин), а також частково надходить до організму з їжею в складі хіломікронів (екзогенний холестерин). Ендогенні ліпіди (тригліцериди, холестерин), синтезовані в печінці, виділяються в кров у складі ЛПДНЩ, де під впливом ліпопротеїдліпази відбувається гідроліз тригліцеридів з відщепленням жирних кислот, внаслідок чого утворюються ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ), які частково катаболізуються в печінці з перетворенням на ЛПНЩ. Таким чином, велика частина загального холестерину представлена холестерином ЛПНЩ (60—70%). Саме рівні холестерину ЛПНЩ і, меншою мірою, загального холестерину в плазмі крові визначають ризик

розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань, що підтверджено результатами епідеміологічних і клінічних досліджень.

Катаболізм ЛПНЩ здійснюється трьома шляхами:

1. Позапечінковими паренхіматозними клітинами, у лізосомах яких відбувається вивільнення вільного холестерину з ЛПНЩ. Цей шлях забезпечує також регулювання синтезу ендogenous холестерину всередині клітини шляхом інгібування ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарилкофермент А (ГМГ-КоА)-редуктази, що каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонову кислоту.

2. Фагоцитарними макрофагами (клітинами-сквенджерями). Цей шлях забезпечує видалення модифікованих (що змінили свої властивості внаслідок перекисного окиснення) ЛПНЩ із крові. Сквенджери, захоплюючи ЛПНЩ, перетворюються на "пінисті" клітини, що відіграють важливу роль у патогенезі атеросклерозу.

3. Печінкою, в яку надходить надлишок холестерину ЛПНЩ, що використовується для утворення жирних кислот.

Ліпопротеїди низької щільності існують у нативному і модифікованому варіантах. Модифіковані ЛПНЩ цитотоксичні, здатні ушкоджувати ендотелій та ініціювати проліферативні процеси, сприяють підвищенню чутливості клітин-сквенджерів та проникненню їх в інтиму судини. Надлишок вільного холестерину, що накопичився в периферійних клітинах, видаляють ЛПВЩ. Вони або транспортують холестерин у печінку, де він катаболізується з утворенням жирних кислот, або передають його ЛПДНЩ, внаслідок чого вони перетворюються на ЛПНЩ. Здатність ЛПВЩ екстрагувати холестерин із крові без утворення бляшки дає підставу вважати їх основним антиатерогенним чинником. Ступінь атерогенності ліпопротеїдів залежить від їхнього розміру і концентрації. Найбільші ліпопротеїди (хіломікрони і великі ЛПДНЩ) не є атерогенними. Ліпопротеїди низької, дуже низької і проміжної щільності,

особливо модифіковані внаслідок перекисного окиснення, можуть затримуватися в судинній стінці і спричинювати атеросклерозний процес. Підвищення рівня тригліцеридів також пов'язане з підвищеним ризиком атеросклерозу, особливо в поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ, гіперінсулінемією, артеріальною гіпертензією і абдомінальним типом ожиріння. У зв'язку з цим виділяють "атерогенну дисліпідемію", або "атерогенну тріаду", що включає підвищення концентрації холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ і низьку концентрацію ЛПВЩ.

На сучасному етапі для характеристики порушень ліпідного спектра крові використовують терміни: дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія та гіперліпідемія. Термін дисліпідемія є найбільш широким, тому що він включає в себе як збільшення рівня ліпідів та ліпопротеїнів вище за оптимальні значення, та/або можливі зниження частини ліпідного спектра, а саме ЛПВЩ або альфа-ліпопротеїнів. Термін гіперліпопротеїнемія (ГЛП) означає будь-яке збільшення рівня ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі вище за оптимальні значення. Термін гіперліпідемії є найбільш простим, тому що для його використання досить визначення тільки збільшення рівня ліпідів крові (холестерину та тригліцеридів) вище за оптимальні значення.

В клінічній практиці найбільш доцільним вважається використання терміну «дисліпідемія», що відображає всі можливі зрушення в ліпідному спектрі крові пацієнтів. Діагноз дисліпідемій, ГЛП та гіперліпідемії не є самостійним, а має бути включеним до основного клінічного діагнозу серцево-судинного захворювання. Існує досить велика кількість класифікацій дисліпідемій, які можна розділити на наступні види:

1) в залежності від типу зрушень в ліпідному спектрі крові (за D. Fredrickson 1967) [7]:

- фенотип I характеризується ізольованим підвищенням ХМ. ХС і ТГ можуть бути помірно підвищені. Цей фенотип ГЛП спостерігається рідко

і зазвичай не асоціюється з розвитком атеросклерозу. Однак ремнанти, що створюються в процесі гідролізу ХМ, можуть бути атерогенними.

- для фенотипу II а характерне підвищення концентрації ХС ЛПНЩ і ЗХС, рівень ТГ – у межах норми. Цей фенотип досить поширений у популяції і тісно пов'язаний з розвитком коронарного атеросклерозу. При спадкових порушеннях ліпідного обміну IIа фенотип діагностується у хворих із сімейною і полігенною гіперхолестеринемією. При фенотипі II б підвищені концентрації ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. В осіб з фенотипом II б має місце комбінована ГЛП, тому що підвищені концентрації ЗХС і ТГ. Це поширений і атерогенний тип. У випадках первинної ГЛП, фенотип II б спостерігається частіше у хворих із сімейною комбінованою ГЛП. Нерідко комбінована ГЛП є проявом вторинних порушень ліпідного обміну.

- Фенотип III проявляється підвищенням ЛППЩ і, як наслідок, ЗХС і ТГ. Це досить рідкісний вид порушень ліпідного обміну, що часто асоціюється з фенотипом E2/2 апобілка E, при якому рецептори печінки гірше, ніж при інших фенотипах апоЕ, зв'язують ЛППЩ. Фенотип III зазвичай виявляють при метаболічних порушеннях, зокрема у хворих із метаболічним синдромом і цукровим діабетом. При підозрі на фенотип III істотною допомогою в діагностиці є електрофорез сироватки крові в агарозному гелі. На електрофореграмі з'являється характерна широка бета-смуга, що свідчить про високий вміст у крові ЛППЩ. У носіїв фенотипу III, що мають вищевказані розлади, реєструють високий ризик розвитку атеросклерозу.

- фенотип IV характеризується підвищенням концентрація ЛПДНЩ і гіпертригліцеридемія. Це поширений тип дисліпідемій, його виявляють у 40 % хворих з порушеннями ліпідного обміну. Фенотип IV може бути свідченням сімейної гіпертригліцеридемії, а також частим проявом

вторинних порушень ліпідного обміну. У комбінації з низькою концентрацією ХС ЛПВЩ цей фенотип характеризується високою атерогенністю.

- фенотип V спостерігається рідко. Він характеризується одночасним підвищенням концентрації ХМ і ЛПДНЩ, а також гіпертригліцеридемії і помірним збільшенням вмісту ХС. Зазвичай немає чіткого зв'язку між V фенотипом і розвитком атеросклерозу. Однак виражена гіпертригліцеридемія, наявна у осіб з цим фенотипом, небезпечна через розвиток гострого панкреатиту.

2) в залежності від концентрації ліпопротеїнів (запропонована у Третій доповіді з лікування дисліпідемій у дорослих (Adult Treatment Panel – АТР-III) Національної Освітньої програми з холестерину США) [6]:

Загальний холестерин, мг/дл (ммоль/л):

бажаний (нормальний) - <200 (<5,2) мг/дл (ммоль/л)

гранично високий - 200–239 (5,2–6,1) мг/дл (ммоль/л)

високий - ≥ 240 ($\geq 6,2$) мг/дл (ммоль/л)

Холестерин ЛПНЩ, мг/дл (ммоль/л):

оптимальний - < 100 (< 2,6) мг/дл (ммоль/л);

вище оптимального - 100–129 (2,6–3,3) мг/дл (ммоль/л)

гранично високий - 130–159 (3,4–4,0) мг/дл (ммоль/л)

високий - 160–189 (4,1–4,8) мг/дл (ммоль/л)

дуже високий - ≥ 190 ($\geq 4,9$) мг/дл (ммоль/л)

Холестерин ЛПВЩ, мг/дл (ммоль/л):

низький - < 40 (< 1,0) мг/дл (ммоль/л)

високий - ≥ 60 ($\geq 1,6$) мг/дл (ммоль/л)

Тригліцериди, мг/дл (ммоль/л):

нормальний - <150 (< 1,7) мг/дл (ммоль/л)

гранично підвищений - 150–199 (1,7–2,2) мг/дл (ммоль/л)

високий - 200–499 (2,3–4,4) мг/дл (ммоль/л)

дуже високий - ≥ 500 ($\geq 4,5$) мг/дл (ммоль/л)

3) в залежності від причини виникнення:

- первинна

- вторинна

Первинні дисліпідемії – це дисліпідемії, що не пов'язані з іншою соматичною патологією, при якій порушується ліпідний обмін. В основі первинних дисліпідемій лежать як генетична (спадкова, сімейна) патологія, так і порушення обміну ліпідів, пов'язані з впливом факторів зовнішнього середовища, зокрема надмірним надходженням жирів з їжею. Спадкові гіперліпідемії бувають моно- та полігенними, проявляються у гетеро- або у гомозиготній формах. Вони пов'язані з грубими, генетично обумовленими вадами у метаболізмі ліпідів (зокрема, відсутністю рецепторів до ЛПНЩ).

Ознаки спадкових гіперліпідемій:

- 1) наявність сімейного анамнезу;
- 2) ранній розвиток ІХС у хворого і/або у родині;
- 3) об'єктивні зміни у вигляді ксантом, старечої дужки на райдужці (arcus senilis), ліпемії сітківки тощо;
- 4) вираженість гіперліпідемії.

Вторинні дисліпідемії – це такі, при яких порушення обміну ліпідів являє собою вторинний синдром за тієї чи іншої основної соматичної патології, або внаслідок застосування ряду медикаментів. Лікування основного захворювання або припинення прийому певних ліків дозволяє нормалізувати зміни з боку ліпідного спектру. Перелік вторинних дисліпідемій наведено в таблиці 1.

Вторинні дисліпідемії

Захворювання, що супроводжується переважним підвищенням ЗХС	Захворювання, що супроводжується переважним підвищенням ТГ
1. Дієта з підвищеним вмістом насичених жирів	1. Дієта збагачена вуглеводами
2. Гіпофункція щитовидної залози	2. Зловживання алкоголем
3. Нефротичний синдром	3. Надлишкова вага
4. Первинний біліарний цироз	4. Вагітність
5. Холестаза	5. Цукровий діабет 2 тип
6. Інсулінзалежний цукровий діабет	6. Хронічна ниркова недостатність
7. Моноклоанальна гаммапатія	7. Панкреатит
8. Синдром Іценко-Кушинга	8. Булемія
9. Застосування оральних контрацептивів	9. Гіпопітуїтаризм
10. Гостра інтермітуюча порфірія	10. Ліподистрофія
11. Апогехія nervosa.	11. Системний червоний вовчак
	12. Застосування в-адреноблокаторів (неселективних), тіазидиних діуретиків
	13. Застосування глюкокортикоїдів, тамоксифена, ізоретиноїдів

Для широкого застосування в клінічному діагнозі пропонується застосовувати спрощений варіант класифікації дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2007):

1. Гіперхолестеринемія (відповідає тип Іа за D. Fredrickson).
2. Комбінована дисліпідемія (відповідає тип Іб та тип ІІІ за D. Fredrickson).
3. Гіпертригліцеридемія (відповідає тип ІV за D. Fredrickson).

Діагностику гіпер(дис)ліпідемії здійснюють відповідно до алгоритму W. Friedewald (1972) і рекомендацій УНТК 2004 р.:

1. Зовнішній огляд сироватки або плазми крові (вміст ліпідів у сироватці крові перевищує їхній вміст у плазмі крові приблизно на 3%) дає змогу виявити гіпертригліцеридемію (опалесцентне або молочно-жовте забарвлення), хіломікронемію (поверхнева плівка або нашарування).

2. Безпосереднє визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ЛПВЩ у сироватці або плазмі крові з використанням біохімічних методів.

3. Визначення розрахункових показників — холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності і коефіцієнта атерогенності:

- $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - 0,45 \times \text{ТГ}$ (ммоль/л).

- Коефіцієнт атерогенності (%) $= (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ}) \times 100\%$ (величина показника понад 4% свідчить про підвищений ризик серцево-судинного захворювання).

4. Визначення типу гіперліпідемії і, за потреби, додаткові дослідження для ідентифікації гіперліпідемії III типу (електрофорез ліпопротеїдів в агарному гелі або на папері).

Визначення ліпідів слід проводити не раніше ніж через 12-16 год. після їжі.

2. Механізм розвитку дисліпідемії та атеросклерозу при аутоімунній патології

Термін атеросклероз охоплює цілий ряд процесів, починаючи від ендотеліальної дисфункції і розвитку жирових плям, аж до утворення і розриву зрілої атеросклеротичної бляшки. В основі розвитку ішемічної хвороби серця, як основного клінічного прояву атеросклерозу, лежить процес утворення та розриву атеросклеротичної бляшки.

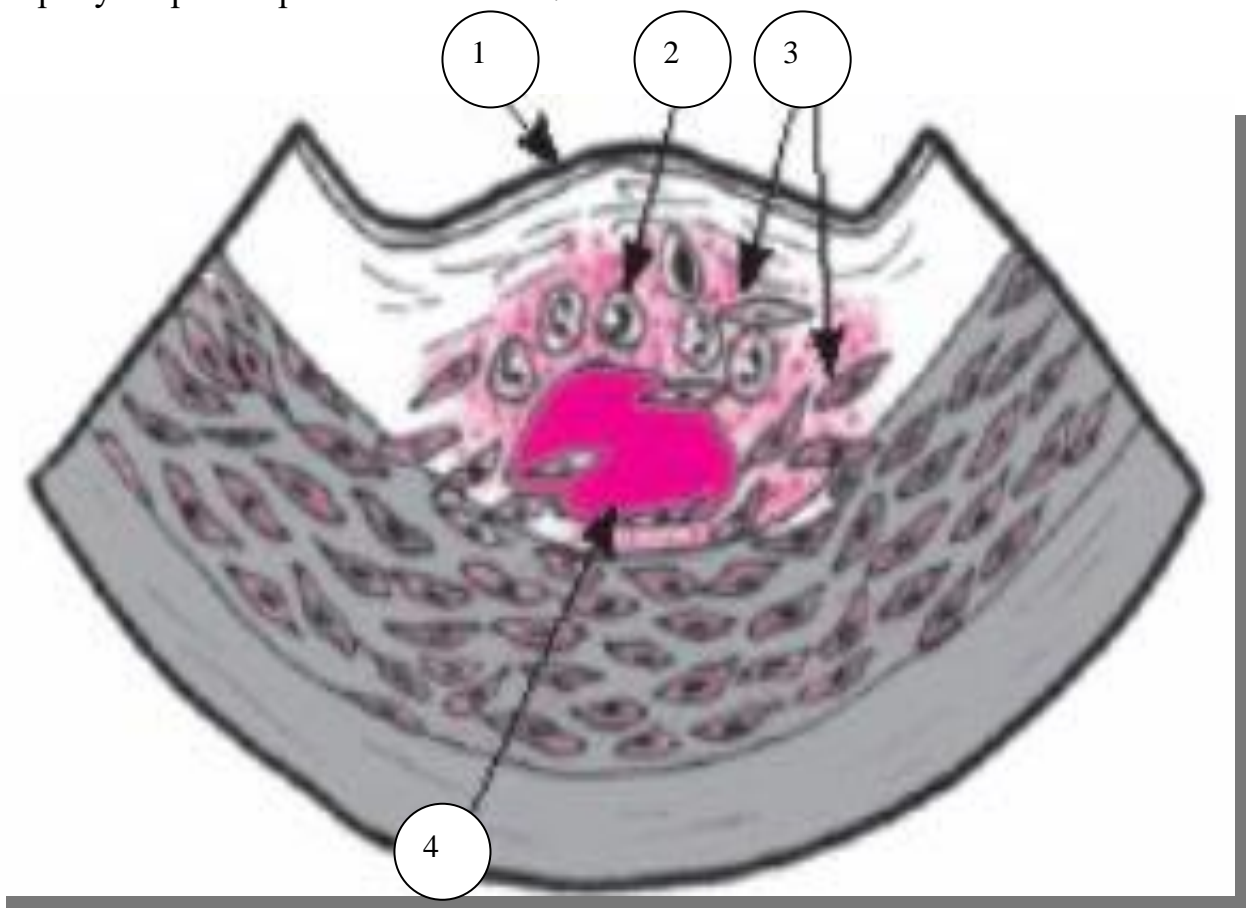


Рис. 1. Будова атеросклеротичної бляшки:

- 1- покришка
- 2- ліпідне ядро
- 3- гладко-мязові клітини
- 4- «пінисті клітини», які утворюються із фагоцитуючих макрофагів

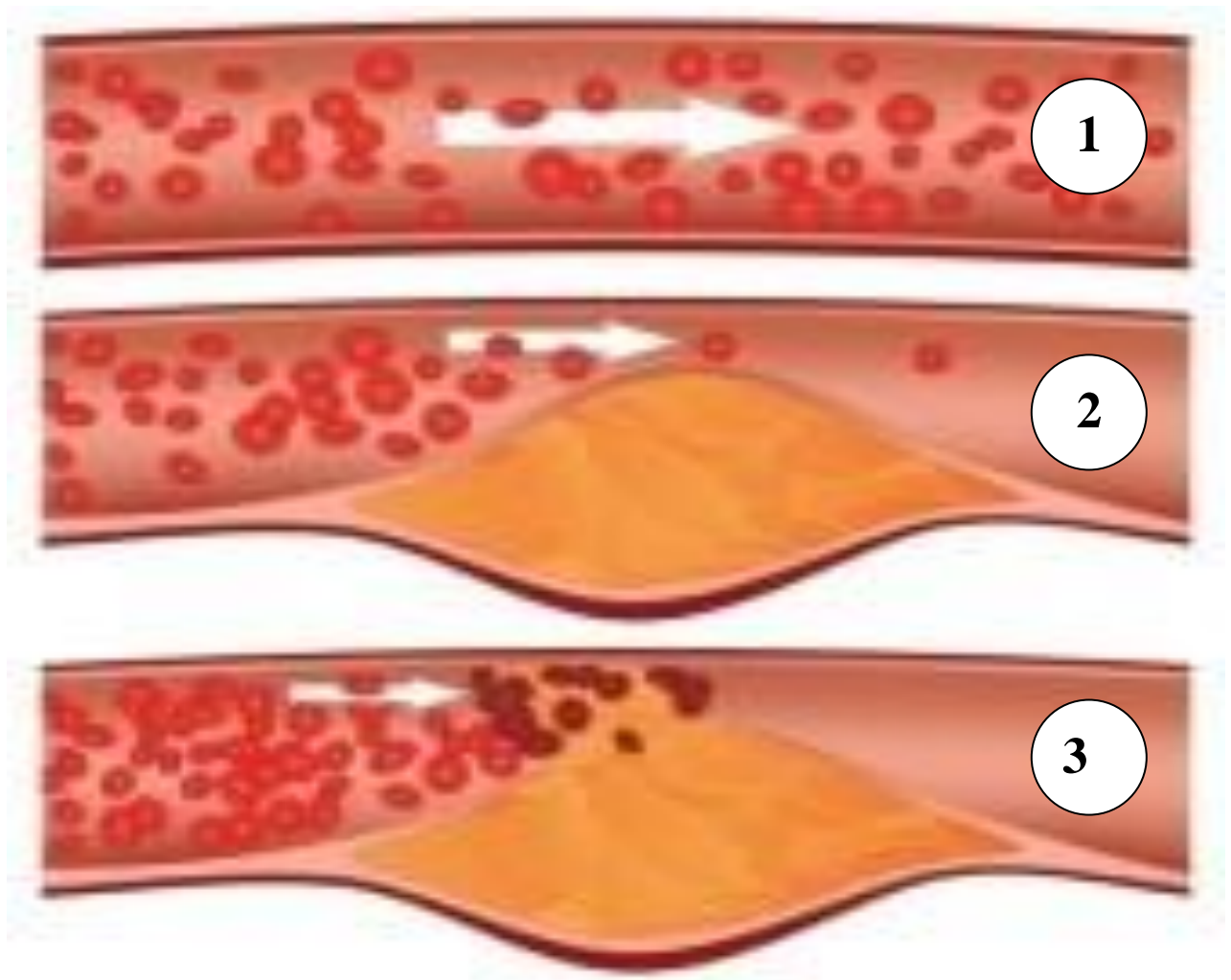


Рис. 2. Процес утворення та розриву атеросклеротичної бляшки:

- 1 – нормальна артерія;
- 2 – артерія із атеросклеротичною бляшкою;
- 3 – розрив атеросклеротичної бляшки із формуванням тромбу в просвіті судини

Процес утворення атеросклеротичних бляшок є складним. (рис.2) Початковим етапом у розвитку атеросклеротичного процесу є ендотеліальна дисфункція. В нормі, ендотелій судин володіє вазопротекторними властивостями, такими як розширення кровоносних судин, пригнічення розростання клітин гладкої мускулатури та інгібування запальної реакції, допомагаючи тим самим захистити організм від атеросклерозу. Пошкодження ендотелію відбувається тоді, коли баланс між вазоонстиркією та вазодилатацією судин порушується. Хоча процес ендотеліальної дисфункції багатофакторний, основні серцево-судинні фактори ризику, такі як

гіперхолестеринемія, гіпертонія, цукровий діабет і куріння впливають на даний процес через їх здатність збільшувати продукцію активних форм кисню. Літературні дані цілком переконливо засвідчують факт безпосереднього негативного впливу ліпідів на ендотеліальну функцію. Показано, що експериментальна гіперхолестеринемія супроводжується значним пригніченням залежної від оксиду азоту вазодилатації, а додавання окислених ліпопротеїнів низької щільності до середовища пригнічує індуковану ацетилхоліном дилатацію судин, через гальмування синтезу оксиду азоту. Ще одним важливим патогенетичним чинником васкулопатії є ініціювання атерогенними ліпопротеїнами запального процесу в ендотелії судин, який проявляється посиленням адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин і стимулюванням експресії прозапальних цитокінів, ендотеліну, факторів росту, тощо. Важливим аспектом дії атерогенних ліпопротеїнів є їх тромбогенна дія, зокрема здатність стимулювати агрегацію тромбоцитів та експресію інгібітору активатора плазміногену.

Як відомо, гіперхолестеринемія спричиняє місцеву активацію ендотелію в артеріях середнього та великого калібру та асоціюється із збільшенням інвазії моноцитів в інтиму судин. Підвищені рівні оксигенованих ЛПНЩ (оХЛПНЩ) можуть пригнічувати активність ендотеліальної NO-синтази, тим самим пригнічуючи процес вазодилатації. Підвищена концентрація циркулюючих тригліцеридів також сприяє пошкодженню ендотелію судин шляхом впливу на процес нормального функціонування оксиду азоту. Системний запальний процес сам по собі також здатний порушувати ендотеліальний гемостаз, шляхом зниження експресії ендотеліальної NO-синтази, хоча надмірна продукція оксиду азоту також може бути шкідливою для ендотелію. Таким чином, організму необхідно постійно підтримувати баланс NO для того, щоб зберегти і захистити ендотелій судин. У зв'язку із підвищеною проникністю ендотелію, надлишок ЛПНЩ проникає в стінку артерії і утримується в інтимі за допомогою матриксних компонентів. Процес модифікації та оксигенації ЛПНЩ призводить до гіперекспресії клітинних молекул адгезії ендотеліоцитами та ініціює

запальний процес в стінці судин. Роль охЛПНЩ у розвитку атеросклеротичного процесу представлена на рисунку 3.

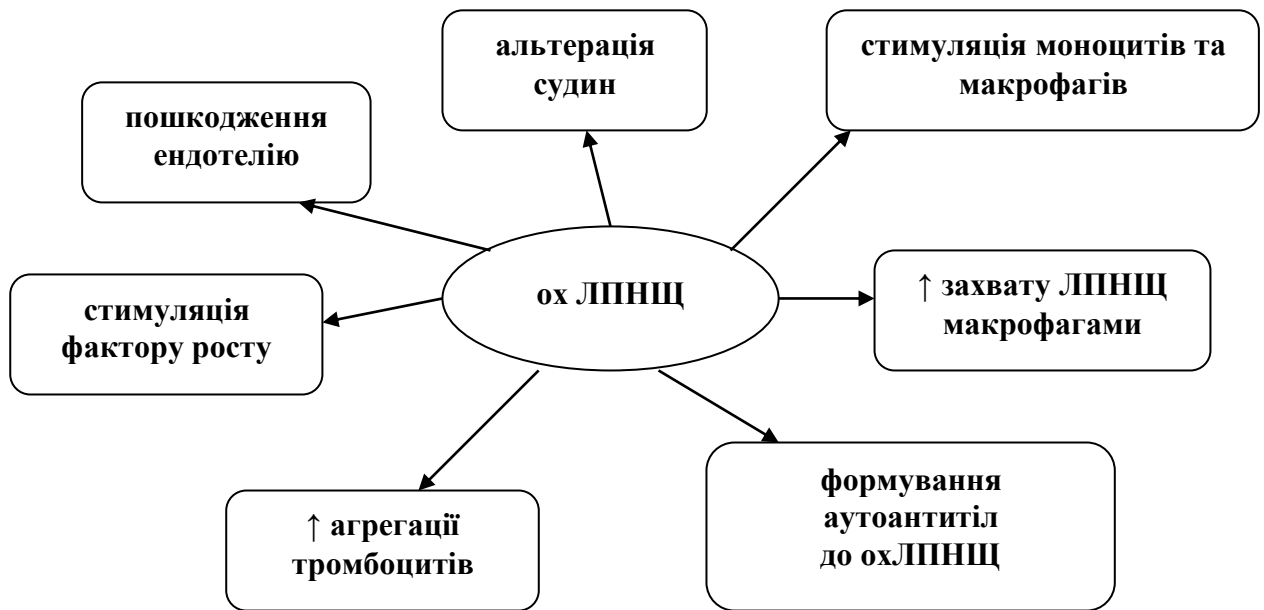


Рис.3. Роль охЛПНЩ у розвитку атеросклерозу

Першими клітинами які притягуються до активованого ендотелію є тромбоцити. Вони адгезуються до поверхні ендотелію за допомогою глікопротеїнів, потенціуючи таким чином лейкоцитарну інфільтрацію. У суб-ендотеліальному просторі моноцити трансформуються в макрофаги, які захоплюють ЛПНЩ шляхом ендцитозу за участю scavenger-рецепторів і перетворюються на «пінисті» клітини. Результатом накопичення «пінистих» клітин, клітин гладенької мускулатури і Т-клітин в ендотелії судин є утворення «жирових смужок», які в подальшому трансформуються в атеросклеротичні бляшки. При прогресуванні захворювання, поверхню атеросклеротичної бляшки вкриває фіброзна покривка. Сформована атеросклеротична бляшка має в своїй структурі ліпідне ядро із тканинним фактором, який відіграє провідну роль у розвитку тромбозів та розриві атеросклеротичної бляшки. (рис.1) Нестабільність атеросклеротичної бляшки та її розрив виникає внаслідок стоншення та розриву фіброзної покривки. До дестабілізації та руйнування фіброзної покривки призводить гіперпродукція активованими макрофагами та

T-клітинами прозапальних цитокінів, протеаз, радикалів, коагуляційних факторів та вазоактивних молекул. Всі вищенаведені процеси призводять до розриву атеросклеротичної бляшки з подальшим вивільненням її вмісту в циркулюючу кров із послідуною активацією каскаду згортання крові. Процес формування та збільшення тромбу призводить до зменшення просвіту судин, що асоціюється із клінічними проявами ішемічної хвороби серця.

Останнім часом накопичується все більше фактів, що вказують на провідне значення аутоімунного запального процесу в судинній стінці як чинника формування атеросклерозу і можливого виникнення тромбозу. Вважається, що імунна система залучена в патогенез атеросклерозу. Саме із запальним аутоімунним процесом часто пов'язаний ранній розвиток атеросклеротичних змін у хворих ревматологічного профілю. Доведено, що запальні компоненти імунної відповіді і аутоімунні фактори (наприклад, антитіла, аутоантигени і аутореактивні лімфоцити) приймають безпосередню участь у атеросклеротичних процесах у хворих на СЧВ та АФС. Виявлено пряму залежність атерогенності сироватки від активності захворювання, що вказує на роль імунологічних порушень у атерогенезі у хворих на аутоімунну патологію. Серед причин підвищеної схильності до розвитку порушень ліпідного обміну та атеросклеротичних ускладнень у хворих на АФС обговорюється ціла низка чинників і в першу чергу кардинальна особливість патогенезу даного захворювання, яка полягає в продукції великої кількості аутоантитіл зі значним ступенем їх поліморфізму. В результаті цього у одного і того ж хворого можуть одночасно існувати антитіла до багатьох антигенів, що обумовлює значні варіації клінічної картини захворювання, різноманітність органних уражень та метаболічних порушень. Зокрема, останні наукові дослідження вказують на наявність у хворих з АФС гіперпродукції антитіл до ХС ЛПВЩ і ApoA1, а також до ліпопротеїніліпази – основних ферментів, які беруть безпосередню участь в ліполізі. В основі всіх стадій розвитку атеросклеротичного процесу лежить запалення. Регуляція судинних і клітинних запальних реакцій здійснюється великим числом біологічно активних речовин,

серед яких особливе місце займають цитокіни - низькомолекулярні білкові молекули, що забезпечують процеси міжклітинних комунікацій. Припущення про роль цитокінів у пошкодженні ендотелію при атеросклерозі знайшло підтвердження при вивченні таких медіаторів запалення, як інтерлейкін-1, інтерлейкін-3, фосфоліпаза А2, інтегрин МАС-1, при цьому процесі. Важливим медіатором запалення при аутоімунних захворюваннях є фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), який також є маркером судинного імунного ураження і атеросклеротичного процесу в стінці судин. Можливі механізми розвитку дисліпідемії та атеросклерозу у хворих на СЧВ та АФС представлені на рисунку 4.

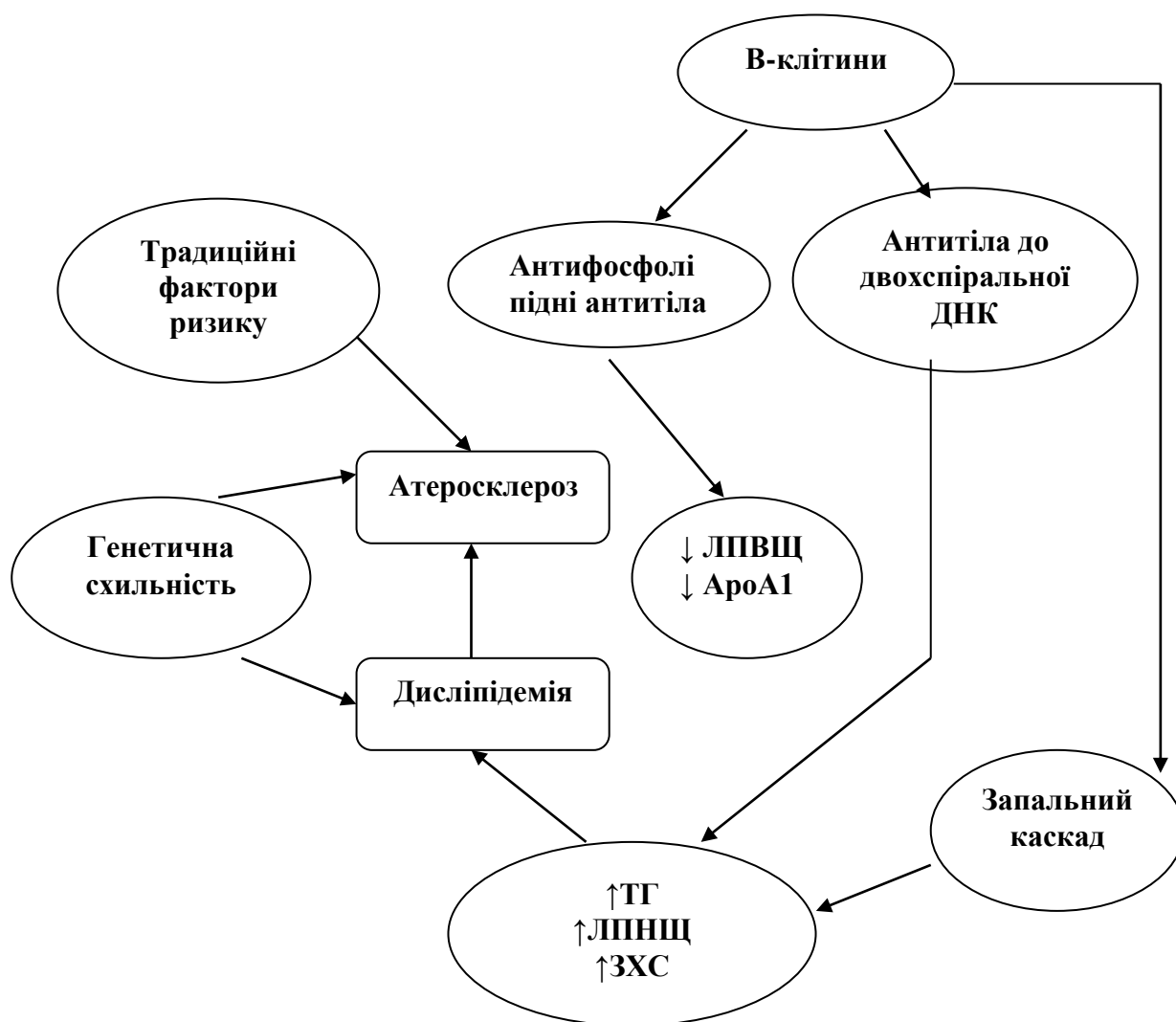


Рис. 4. Механізм розвитку дисліпідемії та атеросклерозу при СЧВ та АФС

3. Особливості порушень ліпідного обміну в залежності від варіанту перебігу антифосфоліпідного синдрому

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це аутоімунне захворювання переважно у жінок молодого віку, що характеризується рецидивуючими тромбозами, звичним невиношуванням вагітності, тромбоцитопенією і стійкою циркуляцією антифосфоліпідних антитіл в сироватці крові. АФС спочатку був описаний, як варіант системного червоного вовчака (СЧВ). Однак дуже скоро було доведено, що АФС може розвиватися при інших аутоімунних ревматичних і неревматичних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, на тлі інфекцій і прийому ряду лікарських препаратів. Більше того, виявилось, що зв'язок між гіперпродукцією аФЛ і тромботичними порушеннями має більш універсальний характер і може спостерігатися при відсутності достовірних клінічних і серологічних ознак СЧВ або якого-небудь іншого захворювання. Це послужило підставою для введення терміна первинний АФС. Вважають, що приблизно половина хворих АФС страждають первинною формою захворювання. Однак чи є первинний АФС самостійною нозологічною формою, до кінця не ясно. Є дані про те, що первинний АФС іноді може бути варіантом початку СЧВ, і навпаки, у деяких хворих з «класичним» СЧВ надалі на перший план можуть виходити ознаки АФС, які і визначають прогноз хвороби.

Відомостей про справжню поширеність АФС в популяції на сьогодні немає. Захворювання частіше розвивається у молодому віці і нерідко зустрічається у дітей, навіть у новонароджених. У загальній популяції АФС частіше виявляється у жінок, однак при первинному АФС статеві відмінності нівелюються. Діагноз АФС встановлюється на підставі відповідності клінічних та лабораторних ознак діагностичним критеріям цього захворювання. Перші клініко-лабораторні критерії АФС були розроблені в 1998 році експертами міжнародного симпозіуму в японському місті Саппоро. В австралійському Сіднеї у 2006 році відбувся останній перегляд критеріїв цього захворювання. Зміни відбулись у трактуванні клінічних проявів захворювання, а в лабораторні

критерії додані антитіла до бета-2 глікопротеїну I. На основі австралійських критеріїв в даний час ґрунтується практична діагностика АФС (табл.2).

Таблиця 2.

Переглянуті критерії антифосфоліпідного синдрому 2006р. [9]:

Антифосфоліпідний синдром (АФС) може бути діагностований, якщо у хворого діагноз підтверджений одним клінічним і один лабораторним критерієм захворювання ¹ :	
Клінічні критерії	Опис та коментарі
1. Судинний тромбоз ²	Один або декілька епізодів ³ артеріального, венозного або тромбозу мілких судин ⁴ у будь-якому органі чи тканині. Епізод тромбозу має бути підтверджено за допомогою КТ/МРТ, доплерівським дослідженням чи морфологічно. При морфологічному дослідженні тромбоз не повинен супроводжуватись запальними змінами стінки судин.
2. Невиношування вагітності	(а) Одна або більше смертей плоду в терміні від 10 і більше тижнів вагітності, підтверджена нормальною морфологією плода при ультразвуковому дослідженні або морфологічно; або (б) Одні або більше передчасні пологи морфологічно нормального новонародженого в терміні від 34 тижнів вагітності в результаті важкої преєклампсії, еклампсії або плацентарної недостаточності ⁵ або (с) три або більше безпричинних спонтанних абортів в терміні до 10 тижнів вагітності, при виключенні анатомічних, гормональних і генетичних причин невиношування
Лабораторні критерії⁶	
1. Вовчаковий антикоагулянт (ВАК):	Позитивний лабораторний тест на ВАК виявлений два або більше разів, з проміжком між дослідженнями не менше 12 тижнів, за допомогою комплексу коагулюючих тестів відповідно до вимог Міжнародного товариства вивчення тромбозів та гемостазу
2. Антикардіоліпінові антитела (АКЛА)	Виявлення АКЛА класів IgG та / або IgM в сироватці або плазмі в середньому або високому титрі (тобто > 40 GPL або MPL, або більше 99 перцентилів здорової популяції), повторно виявлені через не менше ніж 12 тижнів, виявлені за допомогою стандартизованої ІФА - тест системи
3. Антитіла до бета-2 глікопротеїну (АБ2ГП)	Виявлення класів IgG та / або IgM в сироватці або плазмі в титрі більш 99 перцентилів здорової популяції, виявлені з допомогою стандартизованої ІФА - тест системи
Примітки експертів до критеріїв:	

1. Необхідно уникати постановки діагнозу АФС якщо проміжок між клінічними проявами та позитивними лабораторними результатами менше 12 тижнів або більше 5 років.
2. Наявність вродженого чи набутого фактору ризику тромбозу не є причиною виключення АФС у хворого. Однак рекомендується виділяти окремі групи пацієнтів в залежності від відсутності (а) чи наявності (б) додаткових факторів ризику тромбозу. Такими факторами ризику є вік (>55 у мужчин, >65 у женщин), наявність будь-яких встановлених факторів ризику серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, паління, спадковість, надлишкова вага, мікроальбумінурія, зниження ШКФ, вроджені тромбофілії, прийом пероральних контрацептивів, нефритичний синдром, пухлини, імобілізація та хірургічні втручання).
3. Епізод тромбозу в минулому може розглядатись як позитивний критерій якщо він був об'єктивно підтверджений клінічно
4. Тромбоз поверхневих вен не був включений в клінічні критерії
5. Загальноприйняті ознаки плацентарної недостатності: 1) відемні показники життєдіяльності плоду, 2) незадовільні форми кривої доплерограми судин, що вказує на ознаки гіпоксемії плоду, 3) олігогідроамніон з індексом амніотичної рідини менше 5см, 4) постнатальна вага плоду менше 10 перцентиля строку гестації.
6. Експерти рекомендують окрему класифікувати хворих на АФС на категорії в залежності від кількості встановлених лабораторних критеріїв: 1) наявність більше 1 лабораторного критерію в будь-якій комбінації, 2а) ізольований ВА, 2 б) ізольовані АКЛА, 2с) ізольовані АБ2ГП.

При АФС можуть вражатися судини будь-якого калібру і локалізації - від капілярів до великих венозних і артеріальних стовбурів. Тому спектр клінічних проявів цієї патології надзвичайно різноманітний і залежить від локалізації тромбозу. За сучасними уявленнями, основу АФС становить своєрідна васкулопатія, обумовлена незапальним і / або тромботичними ураженням судин що закінчується їх оклюзією. У рамках АФС описані патологія ЦНС, серцево-судинної системи, порушення функції нирок, печінки, ендокринних органів, шлунково-кишкового тракту. З тромбозом судин плаценти схильні пов'язувати розвиток звичного невиношування вагітності. Найбільш поширені клініко-лабораторні ознаки АФС представлені в таблиці 3:

Таблиця 3.

Основні клінічні прояви АФС [1]

Клінічні прояви	Частота (%)
Тромбоз глибоких вен	31,7%
Тромбоцитопенія	21,9%
Сігчасте ліведо	20,4%
Інсульт	13,1%

Тромбофлебіт підшкірних вен	9,1%
Тромбоемболія легеневих судин	9%
Спонтанні аборти	8,3%
Транзиторні ішемічні атаки	7%
Гемолітична анемія	6,6%
Виразки шкіри	3,9%
Епі-синдром	3,4%
Інфаркт міокарду	2,8%
Ураження клапанного парату серця	Більше10%

Останнім часом багатьма вченими приділяється увага вивченню ролі дисліпідемії у хворих на АФС. За різними даними, дисліпідемія у хворих на АФС зустрічається у 22,8% – 50% випадків, і асоціюється з іншими традиційними факторами ризику ССУ, такими як куріння і АГ. [3,4]. Однак, є дослідження, які свідчать, що частота дисліпідемії у контексті з іншими традиційними факторами ризику у хворих на АФС, переважно первинний, не відрізняється від загальної популяції [10,12].

Певні види порушення ліпідного обміну асоціюються з тими чи іншими клінічними проявами АФС. Так венозні тромбози асоціюються з високим рівнем тригліцеридів, причому гіпертригліцеридемія збільшує ризик венозних тромбозів у 6.4 рази, а гіперхолестеринемія асоціюється з артеріальними тромбозами [3].

АФС характеризується досить широким спектром дисліпідемій. Згідно даних AR Ribeiro, який порівнював ліпідний профіль 39 пацієнтів з ПАФС і 57 пацієнтів з ВАФС, частота підвищеного загального холестерину і збільшеної концентрації ЛПНЩ була однаковою у цих двох групах і складала близько 30%. Низькі показники ЛПВЩ зустрічалися у два рази частіше у пацієнтів з ПАФС (у 85% випадків), на противагу гіпертригліцеридемії, яка зустрічалась у два рази частіше при ВАФС (приблизно у 30%). [11]

P.R.J.Ames порівнював ліпідний профіль пацієнтів з ПАФС, пацієнтів з (+) аФЛ, пацієнтів з спадковою тромбофілією і контрольну групу. У ході даного дослідження було виявлено більшу частоту гіпертригліцеридемії при ПАФС, у той час як середні значення загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, apo-A1 були нижчими у порівнянні з іншими групами.[8] Порівняльна характеристика

порушень ліпідного обміну у хворих на АФС та при інших аутоімунних захворюваннях представлена у таблиці 4.

Таблиця 4.

Порівняльна характеристика ліпідного спектру при різних аутоімунних захворюваннях [14]

	ЗХС	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ТГ	ЛП(а)	оХЛПНЩ	ЗХС/ ЛПВЩ	ЛПНЩ /ЛПВЩ
РА	↓	↓↓	?	?	↑	↑	↑	↑
СЧВ	↑	↓	↑	↑↑	↑	↑		
АФС	↔	↔	↔	↑	↔			
СШ	↓	↓	↔	↔			↔	↔
СС	↔	↔	↔	↑	↑	↑		

Примітка: РА-ревматоїдний артрит; СЧВ – системний червоний вовчак; АФС- антифосфоліпідний синдром, СШ-синдром Шегрена; СС- системна склеродермія; ↑ - підвищений рівень; ↓ - знижений рівень; ↔ - змін не виявлено: ? – дані не відомі або суперечливі

Згідно наших даних, українська популяція хворих на АФС характеризується досить високою поширеністю дисліпідемії. (рис.5)

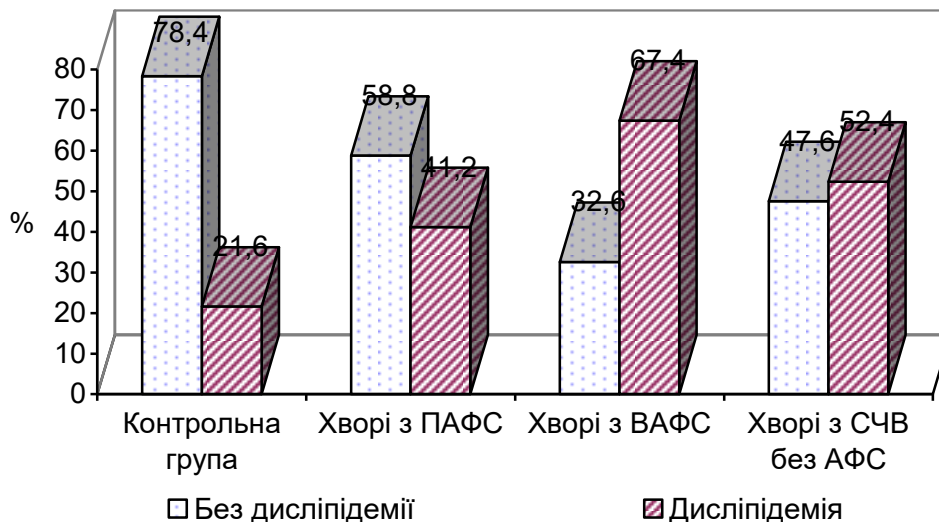


Рис. 5. Частота дисліпідемії в обстежених хворих

Нами також встановлені відмінності між групами хворих за ПАФС та ВАФС в частоті порушень ліпідного обміну. Так, найвища частота дисліпідемії реєструється в групі хворих з ВАФС (67,4%). В групах з ПАФС та пацієнтів з СЧВ без АФС зустрічалось менше осіб з дисліпідемією, ніж серед хворих з ВАФС (відповідно, на 26,2 та 15%), однак їх було від 2,0 до 2,5 разів більше, ніж серед осіб контрольної групи.

Дані щодо високої частоти дисліпідемії підтверджуються і аналізом середніх величин (табл.5). Так, найнижчі середні значення ЗХС, ХСЛПНЦ та ТГ і найвищий показник ХСЛПВЦ виявлялись у осіб з ВАФС, проміжні – у осіб з СЧВ без АФС і найменші - у осіб з ПАФС. Зокрема, середній рівень ЗХС в групі пацієнтів з ВАФС дорівнював $6,19 \pm 0,16$ ммоль/л, групі СЧВ без АФС $5,91 \pm 0,14$ ммоль/л, осіб з ПАФС $5,66 \pm 0,16$ ммоль/л, а в осіб контрольної групи $5,01 \pm 0,12$ ммоль/л. Така відмінність пояснюється превалюванням серед пацієнтів з АФС осіб з субнормальним та високим рівнем ліпідів, відповідно, в 2,4 та 5,1 разів більше, ніж в контролі. Аналіз ліпідного обміну в залежності від типу АФС показав, що у хворих з ПАФС частіше реєструється гіпоальфахолестеринемія (35,3%), а у хворих з ВАФС гіпертригліцеридемія (55,8%) та збільшення ХС ЛПНЦ (41,9%).

Таблиця 5.

Ранжирування рівнів ЗХС, ХСЛПВЦ, ХСЛПНЦ та ТГ у практично здорових осіб та у пацієнтів з АФС ($M \pm m$)

Показники	Рівень	Контрольна група, n=37	Хворі з ПАФС, n=34	Хворі з ВАФС, n=43	Хворі з СЧВ без АФС, n=61
ЗХС	ммоль/л	$5,01 \pm 0,12$	$5,66 \pm 0,16^*$	$6,19 \pm 0,16^{* \#}$	$5,91 \pm 0,14^*$
	нормальний	26 (75,7%)	14 (41,2%)	12 (27,9%)	16 (26,2%)
	субнормальний	6 (16,2%)	13 (38,2%)	14 (32,6%)	24 (39,3%)
	високий	3 (8,1%)	7 (20,6%)	17 (39,5%) [#]	21 (34,5%)
ХС ЛПВЦ	ммоль/л	$1,58 \pm 0,09$	$1,04 \pm 0,05^*$	$1,06 \pm 0,05^*$	$1,05 \pm 0,04^*$
	нормальний	29 (78,4%)	14 (41,2%)	14 (32,6%)	21 (34,5%)
	субнормальний	3 (8,1%)	8 (23,5%)	15 (34,8%)	24 (39,3%)
	низький	5 (13,5%)	12 (35,3%)	14 (32,6%)	16 (26,2%)
ХС ЛПНЦ	ммоль/л	$2,87 \pm 0,13$	$3,80 \pm 0,14^*$	$4,06 \pm 0,14^*$	$3,88 \pm 0,12^*$
	нормальний	26 (70,3%)	14 (41,2%)	14 (32,6%)	25 (41,0%)

	субнормальний	9 (24,3%)	11 (32,4%)	11 (25,6%)	15 (24,6%)
	високий	3 (8,1%)	9 (26,5%)	18 (41,9%)	21 (34,4%)
ТГ	ммоль/л	1,31±0,11	1,84±0,17*	2,39±0,11*#	2,23±0,10*#
	нормальний	27 (73,0%)	19 (55,9%)	12 (27,9%)	16 (26,2%)
	субнормальний	6 (16,2%)	6 (17,6%)	7 (16,3%)	21 (34,4%)
	гіпертригліцериде мія	4 (10,8%)	9 (26,5%)	24 (55,8%)	24 (39,4%)#

- Примітки:**
1. Знаком * позначені вірогідні відмінності щодо здорових дорослих осіб контрольної групи за середніми значеннями показника;
 2. знаком # показані вірогідні відмінності стосовно хворих з ПАФС.

4. Цільові рівні ліпідів у хворих на антифосфоліпідний синдром

Ми вважаємо, що цільові рівні ліпідного спектру у хворих на антифосфоліпідний синдром не відрізняються від рівнів, рекомендованих профільними міжнародними організаціями. [2]

1. Пацієнтам з антифосфоліпідним синдромом та ІХС чи еквівалентом ризику ІХС*:

- ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл);
- ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

2. Для загальної популяції хворих на антифосфоліпідний синдром

- цільовий рівень ХС плазми повинен бути < 5 ммоль/л (190 мг/дл),
- а рівень ХС ЛПНЩ – < 3 ммоль/л (115 мг/дл).

*еквіваленти ризику ІХС = ураження церебральних або периферичних артерій або цукровий діабет

5. Стратифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на антифосфоліпідний синдром

Обговорення з пацієнтом ризику розвитку серцево-судинних ускладнень приводить до підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії. У журналі *Archives of Internal Medicine* опубліковано дослідження, згідно з яким обговорення з пацієнтом їх ризику розвитку серцево-судинних ускладнень приводить до підвищення ефективності гіполіпідемічної терапії.

Через 12 місяців спостереження у пацієнтів, які отримували інформацію про їх рівень ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження рівня холестерину ЛПНЩ виявилось більш значущим. Крім того, пацієнти із досліджуваної групи з більшою ймовірністю досягали цільових рівнів ліпідів порівняно із групою контролю. Автори приходять до висновку, що інформування пацієнтів про їх коронарний ризик може також підвищувати ефективність первинної профілактики. [13]

На сьогоднішній день існує досить велика кількість загальноприйнятих методик (SCORE, Framingham, PROCAM, Reynolds, тощо) для розрахунку індивідуального сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень в загальній популяції, які мають як свої переваги, так і недоліки. Більшість із них враховують лише основні традиційні фактори ризику, однак у пацієнтів із аутоімунною патологією, застосування традиційних методик розрахунку кардіоваскулярного ризику, як показали дослідження, спотворюють реальну картину. На нашу думку, головною причиною, цього явища є залучення інших патогенетичних механізмів розвитку атеросклеротичного процесу на фоні постійно персистуючого аутоімунного запалення та антитільного навантаження, що значно прискорює розвиток серцево-судинних ускладнень. Наші дослідження показали, що ризик серцево-судинних подій в популяції хворих на антифосфоліпідний синдром в 1,65-2,78 рази є вищим, ніж такий в загальній популяції. При цьому серед хворих з антифосфоліпідним синдромом

реєструвались істотні відмінності в ступені ризику за даними різних шкал стратифікації. Зокрема, найвища (39%) частка пацієнтів віднесених до високого індивідуального ризику реєструвалась за шкалою SCORE, найнижча 14,3% - за шкалою Framingham. Частка осіб високого ризику за шкалою REYNOLDS дорівнювала 20,8%.

Проведений аналіз не виявив суттєвої різниці в частоті виявлення хворих з високим, помірним чи низьким ризиком за шкалами SCORE та REYNOLDS в залежності від типу антифосфоліпідного синдрому. Як за шкалою SCORE так і за шкалою REYNOLDS, з приблизно однаковою частотою реєструвались пацієнти з низьким індивідуальним ризиком, чи пацієнти з помірним або високим ризиком в групах з первинним та вторинним антифосфоліпідним синдромом. Тому, ми рекомендуємо застосовувати як шкалу SCORE так і шкалу REYNOLDS для оцінки ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на антифосфоліпідний синдром.

Так, для визначення ризику у людей без серцево-судинних захворювань (CC3) використовується спеціальна система кількісної оцінки ступеня ризику смерті від CC3 протягом найближчих 10 років – SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). SCORE – це аббревіатура, яка в перекладі з англійської означає «систематична оцінка коронарного ризику». Ця шкала була запропонована групою експертів Європейського товариства кардіологів у 2003 р. і розроблена на підставі результатів проспективних досліджень, проведених у 12 європейських країнах, а не за даними обстеження американської популяції міста Фремінгем, як у попередній версії. Загальна чисельність обстежених становила 205 178 осіб. Як показник ризику обрана кінцева точка – вірогідність смерті від серцево-судинних захворювань протягом найближчих 10 років. Врахування лише фатальних випадків значно підвищує достовірність оцінки ризику. Крім того, нова модель SCORE, враховуючи ризик розвитку не лише ішемічної хвороби серця, а й усіх захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, пропонує перейти від профілактики ішемічної хвороби серця до профілактики серцево-судинних захворювань у цілому. Істотна відмінність цієї шкали полягає ще й у

тому, що з урахуванням розбіжностей щодо серцево-судинної смертності у країнах Європи створено два варіанти таблиць для країн з високим і низьким рівнем ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Україна відноситься до групи країн з високим ризиком. Враховуються такі фактори: стать, вік, тютюнокуріння, систолічний АТ та рівень загального холестерину в крові. При дуже високому ризику смерті від ССЗ в найближчі 10 років показник SCORE становить >10%, при високому ризику – 5–9%, помірному – 1-4%, низькому – <1%.

Шкала ризику Рейнольдса (Reynolds Risk Score) оцінює такі фактори: стать, вік, систолічний артеріальний тиск, загальний холестерин і "хороший" (ліпопротеїнів високої щільності) холестерин, рівень С- реактивного білка, інфаркт міокарда в анамнезі, а також факт куріння. Принциповою відмінністю даної шкали є врахування рівня СРП, який вважається предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень. Використання шкали Рейнольдса дозволить більш ефективно провести оцінку ризику серцево-судинних подій у хворих на АФС завдяки врахуванню активності запального процесу. Розрахувати ризик за шкалою ризику Рейнольдса можна в режимі он-лайн, використовуючи калькулятор.

6. Модифікація способу життя. Фізична активність

До факторів, що підвищують ризик розвитку дисліпідемії, відносяться паління, надлишкова вага або ожиріння, переїдання, гіподинамія або недостатня фізична активність, неправильне харчування з високим вмістом холестерину і насичених тваринних жирів в їжі (зокрема, жирне м'ясо, сало), високим вмістом в їжі вуглеводів (особливо легкозасвоюваних, типу солодошів та кондитерських виробів), недостатнім вмістом клітковини і пектинів, ліпотропних факторів, поліненасичених жирних кислот, мікроелементів і вітамінів, зловживання алкогольними напоями, а також деякі ендокринні порушення— цукровий діабет, гіперсекреції інсуліну, гіперсекреції гормонів кори надниркових залоз, недостатність гормонів щитовидної залози, статевих гормонів. До факторів, що знижують рівень «поганого» холестерину, відносяться фізкультура, спорт і взагалі регулярна фізична активність, відмова від паління і вживання надмірної кількості алкоголю, їжа, що містить мало насичених тваринних жирів і вуглеводів легкозасвоюваній і багаті клітковиною, поліненасиченими жирними кислотами, ліпотропними факторами (метіонін, холін, лецитин), вітамінами та мікроелементами.

Фізичні вправи, що підвищують енерговитрати, тонус ЦНС, обмін речовин, призводять до рівноваги енергетичного балансу і займають провідне місце в комплексній терапії дисліпідемій. Позитивний ефект щодо дисліпідемії надають дозовані фізичні навантаження на повітрі (20-45 хвилин, принаймні 3 рази на тиждень). Згідно з висновком Американської асоціації серця комплексні немедикаментозні заходи здатні призвести до зниження рівня ЛПНЩ на 0,4-0,65 ммоль/л. Протягом години після їжі пацієнтам не рекомендується сидіти, і тим більше, лежати (показаний прогулянковий темп ходьби), а через 1,5 години - помірно швидкий темп (прохідна відстань при можливості повинна складати від 8 до 10 км на день). Слід прагнути до того, щоб ходьба доповнювала, а не сповільнювала ЛФК. Найбільш ефективні для зниження маси тіла, в лікуванні дисліпідемій у комплексному лікуванні спортивні заняття на свіжому повітрі:

ходьба, біг, плавання, їзда на велосипеді, аеробіка, веслування, стрибки через скакалку, бігові лижі. Важливо, щоб фізичні навантаження не були занадто важкими. Спочатку вправи можуть бути нетривалими. Головне – їх регулярне виконання. Поступово тривалість занять збільшується до 20-30 хвилин три рази на тиждень. Мета вправ – змінити хаотичні процеси в м'язах так, щоб жирова тканина спалювалась більш ефективно. Під час занять фізичними вправами контролюється пульс пацієнта. Під час навантаження частота пульсу повинна становити 70-90% від максимальної швидкості серцевих скорочень. Орієнтовно число скорочень на хвилину може бути розраховане за формулою: максимально допустиме ЧСС = 220 – вік пацієнта.

Корисні поради для пацієнтів:

- ♣ Фізичні вправи завжди починайте з розминки.
- ♣ Поступово збільшуйте інтенсивність і тривалість фізичних навантажень, не перенапружуйтеся.
- ♣ Урізноманітнюйте вправи, це не дасть вам занудьгувати і відмовитися від тренувань.
- ♣ Не займайтеся спортивними вправами після їжі.
- ♣ Якщо під час занять виникли запаморочення, будь-яке нездужання, припиніть вправи.

Рекомендації для пацієнтів зі збільшення фізичної активності:

«З чого почати?»

- 1-й тиждень: Сидячи біля телевізора, під час реклами випрямляйте і згинайте ноги в колінах.
- 2-й тиждень: Стоячи на автобусній зупинці або біля прилавка магазину в очікуванні, поки вас обслужать, потягніться, наскільки можливо, вгору і напружте м'язи живота. Розслабтеся. Проробіть це стільки разів, скільки встигнете.

- 3-й тиждень: Зробіть зайвий раз прибирання (наприклад, підметіть, пропилесосьте або вимийте підлогу), попрацюйте на городі. Приберіть у дворі. Вимийте машину.
- 4-й тиждень: Читаючи книгу або розмовляючи по телефону, рухайте стопами вперед-назад, а потім обертайте ними в одну і в іншу сторону.
- 5-й тиждень: Ходіть по будинку босоніж, щоб розім'яти ікри. Приймаючи душ, обертайте руками вперед і назад.
- 6-й тиждень: гуляйте навколо кварталу або ходіть пішки до будинку, де живе ваш приятель.
- 7-й тиждень: Розмовляючи по телефону, стійте, а не сидіть і робіть при цьому напівприсідання.
- 8-й тиждень: Увечері, перед сном, або вранці (перед тим, як встати) піднімайте і опускайте тазовий пояс, поставивши стопи на ліжко.
- 9-й тиждень: Ходіть з дітьми або друзями в найближчий парк і грайте там в м'яч, запускайте повітряного змія, фотографуйте і т.п.
- 10-й тиждень: Ляжте на живіт і згинайте-розгинайте ноги в колінах або збирайте розкидані по підлозі предмети.

7. Лікувальне харчування при дисліпідемії

У період бурхливого розвитку фармацевтичної індустрії та клінічної фармакології гіполіпідемічних засобів може здатися парадоксальним інтерес до використання дієтичних підходів у лікуванні дисліпідемій. Увага до дієтичних рекомендацій обумовлена отриманням нових даних про високу ефективність певних дієт для зниження ризику загальної і коронарної смертності. Протягом 1950-60-х рр.. в епідеміологічних дослідженнях були отримані неспростовні докази взаємозв'язку між дієтичними звичками і ризиком розвитку ІХС. Високий загальний вміст жирів у харчовому раціоні, особливо насичених жирних кислот, виявилися незалежними факторами ризику летальності, обумовленої ІХС. Фізіологічні механізми, за рахунок яких надходить з їжею холестерин та насичені жирні кислоти підвищують рівень ХС плазми, добре вивчені. Надмірне надходження з їжею ХС збільшує в печінці слабкий регуляторний внутрішньоклітинний пул вільного ХС, що призводить до зниження активності рецепторів ЛПНЩ, зменшенню катаболізму ХС ЛПНЩ, підвищення рівня у плазмі рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ. Насичені ЖК, впливаючи на процес естерифікації вільного ХС, збільшують регуляторний пул вільного холестерину в печінці. Як і у випадку надмірного надходження з їжею ХС, знижується транскрипція рецепторів ЛПНЩ, що призводить до зменшення катаболізму ЛПНЩ. Хоча і встановлено, що олеїнова кислота підвищує естерифікацію ХС в гепатоцитах, зменшує пул вільного ХС і збільшує активність рецепторів ЛПНЩ, епідеміологічні дослідження не змогли встановити чіткого впливу мононенасичених ЖК на ризик ІХС. ЖК підвищують рівень загального ХС плазми і ХС ЛПНЩ, але їх значення, як незалежної фактора ризику ІХС, також не підтвердилося. Проте в сучасних дієтичних рекомендаціях наводяться поради щодо зменшення вживання в їжу ЖК через вплив на рівень ХС плазми. Мета-аналіз рандомізованих досліджень ефективності дієтичних рекомендацій у представників неорганізованих груп населення показав, що дієти, які тривали не менше 6 місяців, дозволяють знизити рівень ХС в середньому тільки на 5,3%.

Дієта II типу Американської асоціації серця (або еквівалентна їй), дієти з низьким вмістом загальних жирів, а також дієти з високим співвідношенням поліненасичених і насичених ЖК виявилися однаковими за ефективності. У всіх дослідженнях відзначений низький рівень виконання дієтичних рекомендацій. Таким чином, незважаючи на доведену можливість зниження рівня загального ХС плазми за рахунок зміни дієти на 10% і більше, систематичний огляд дієтичних втручань показав, що реальна ступінь зниження загального ХС плазми за рахунок дієтичних заходів не перевищує 3-6%. Дієтичні рекомендації Європейського атеросклеротичного співтовариства представлені в таблиці 6.

Таблиця 6.

Дієтичні рекомендації Європейського атеросклеротичного співтовариства

Принцип	Кількість від загального раціону	Джерело
Зменшення вживання жирів та насичених жирів	<30% 7-10%	Вершкове масло, твердий маргарин, незбиране молоко, тверді та м'які сири, (видимий) жир м'яса, качка, гусак, ковбаса, тістечка, вершки, кокосові горіхи і кокосову олію, продукти, що містять гідрогенізовані жири.
Збільшення споживання продуктів із підвищеним вмістом білків та низьким вмістом насичених жирів	10-20%	Риба, курка, індичка, дичина, телятина.
Збільшення споживання складних вуглеводів і фруктових, овочевих, злакових волокон	Близько 35 г / день клітковини	Всі свіжі та заморожені овочі, всі свіжі фрукти, всі неполіровані зернові, сочевиця, бобові, рис, злакові суміші.
збільшення споживання полі-і мононе-насичених жирів	моно 10-15%, полі 7-10%	Соняшникова, кукурудзяна, соєва, оливкова олія
Зменшення холестерину в харчуванні	<300 мг/сут	Рекомендується: яйця (не більше 1-2 жовтків на тиждень), печінка (не більше 2 разів на міс), все інше (мізки, нирки) виключається.

Дієтичні принципи ґрунтуються на 10 столі (стіл 10с)

Цільове призначення: сприяти поліпшенню обмінних процесів, покращенню кровообігу, відновленню метаболізму судинної стінки і міокарда, зменшенню гемокоагуляції крові, нормалізації нервових процесів.

Загальна характеристика: дієта з обмеженням кухонної солі і тваринного жиру, із заміною значної кількості останнього рослинним і включенням продуктів, багатих клітинними оболонками, ліпотропними речовинами, аскорбіновою кислотою, вітамінами Р, групи В (особливо В6), солями калію і магнію. Дієта включає продукти моря (морські безхребетні, морська капуста), що володіють високою біологічною цінністю, завдяки багатому вмісту органічних сполук йоду, марганцю, цинку, метіоніну.

Кулінарна обробка: всі страви готують без солі, м'ясо і рибу - у відварному або запеченому вигляді. Загальна маса раціону близько 2 кг, вільної рідини 1,5 л, кількість прийомів їжі – 6 разів на день.

Рекомендовані продукти і страви. Хліб і хлібобулочні вироби: хліб без солі, вчорашньої випічки житнього та пшеничного грубого помелу, сухарі, сухе нездобне печиво, хрусткі хлібці, висівковий хліб з фосфатидами.

Супи: вегетаріанські, фруктові, молочні, круп'яні.

Страви з м'яса та птиці: нежирні сорти м'яса, птиці (виключаються внутрішні органи тварин) у вареному або запеченому вигляді.

Страви з риби: нежирні сорти у вареному або запеченому вигляді.

Страви і гарніри з овочів: будь-які, за винятком овочів з грубою клітковиною (редька, редис), шпинату, щавлю.

Фрукти, ягоди, солодкі страви, солодощі: будь-які стиглі фрукти, ягоди, соки будь-які (крім виноградного), солодощі (цукор, варення) обмежують до 50гр., сирі фрукти з грубою клітковиною в подрібненому вигляді.

Страви і гарніри з круп, борошна, макаронних виробів: борошняні та макаронні вироби в обмеженій кількості, різні розсипчасті каші, пудинги, запіканки.

Яйця і страви з них: яйця всмятку (2-3 шт. на тиждень), білковий паровий омлет.

Молоко, молочні продукти: молоко в натуральному вигляді в стравах, кефір, простокваша, біфідо- і лактомісні молочні напої.

Жири: рослинні масла для приготування їжі в готові страви (вінегрети, салати), вершкове масло для приготування страв.

Напої: відвар шипшини, чай, чай з молоком, німецька кава, фруктові, ягідні, овочеві соки, квас.

Закуси: нежирна шинка, докторська ковбаса, несолоні і негострі сири, вінегрети, салати з додаванням морської капусти, малосолений оселедець.

Соуси: молочні, на овочевому відварі, фруктові, ягідні підливи.

Забороняються: жирні сорти м'яса і риби, міцні м'ясні бульйони, яловичий, баранячий, свинячий жир, внутрішні органи тварин, мізки, ікра, сало, крем, здоби, тістечка з кремом, гострі, солоні, жирні закуски, какао, шоколад, вершкове морозиво, алкогольні напої.

Вміст холестерину в основних продуктах харчування наведений в таблиці 7.

Таблиця 7.

Вміст холестерину в основних продуктах харчування

Холестерин, мг	Кількість	Продукт
70-120	100г	говядина, свинина, телятина
75-100	100г	птиця
60	100г	ковбаса варена
112	100г	ковбаса сирокопчена
432	100г	яйця
415	100г	говяжа печінка
631	100г	куряча печінка
344	100г	нирки
53	100г	молюски
45	100г	рак
87	100г	краб
125-160	100г	креветки
88	100г	риба жирна
65	100г	риба нежирна
120	100г	майонез
10	250 мл	молоко, 1% жиру
35	250мл	цільне молоко
31	15 мл	масло вершкове
47	45 г	сир чеддер

Інші фактори дієти, про які важливо знати:

1. *Антиоксиданти* – речовини, що перешкоджають окисленню жирів, вони захоплюють і знешкоджують вільні радикали, які беруть участь у розвитку серцево-судинних захворювань, раку, старіння. До антиоксидантів відносяться ферменти з мікроелементами (селен, мідь, марганець, цинк), вітаміни Е, С, б-каротин. Антиоксиданти та їх джерело в їжі представлені в таблиці 8.
2. *Клітковина*
 - водорозчинна фракція (пектини, ячмінь, бобові, овес) у великих кількостях володіє холестеринзнижуючим ефектом. Овес містить б-глікани, які формують в'язку клейковину в кишечнику, уповільнюючи всмоктування жирних кислот, що знижує секрецію інсуліну.
 - водонерозчинна фракція (хліб, макарони, злакові каші, рис, висівки) запобігає запорам, хворобам кишківника.
3. *Калій і натрій.* Збільшене споживання натрію і знижене калію пов'язане із підвищенням артеріального тиску. Зниження прийому натрію і збільшення прийому калію на 40 ммоль / л призводить до зниження АТ на 2-6 мм рт.ст. Зниження АТ на 2 мм рт.ст. призводить до зниження ризику розвитку ІХС на 5% і цереброваскулярних ускладнень на 11%.
4. *Кава.* Її споживання необхідно знижувати. Доведено, що споживання більше 5 чашок кави на день пов'язано зі збільшенням ризику ІХС у 2-3 рази. Кип'ятіння кави призводить до утворення речовин (кафеоль, кафестол), які стимулюють синтез атерогенних ліпопротеїдів.

Таблиця 8.

Антиоксиданти та їх джерело в їжі

Антиоксиданти	Харчові джерела
Бета-каротин	Морква, солодкий перець, салат, кріп, петрушка, цвітна капуста, кабачки, дині, персики
Вітамін С	Цитрусові, ягоди, дині, цвітна капуста, солодкий перець, томати
Вітамін Е	Рослинне масло, горіхи, салат, кіюп, петрушка, шпинат
Селен, мідь, цинк	Злаки, бобові, цибуля, часнок, продукти моря
Марганець	Горіхи, злаки, бобові

8. Медикаментозна корекція дисліпідемії у хворих на АФС

Згідно сучасних рекомендацій Асоціації кардіологів України, ліпідознижуюча терапія з метою первинної профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на аутоімунну патологію не застосовується. Доцільним є призначення медикаментозної терапії із метою вторинної профілактики – запобігання подальшого прогресування дисліпідемії та розвитку її ускладнень у хворих із АФС.

Принципи гіполіпідемічної терапії:

1. Гіполіпідемічна терапія повинна призначатись лише після того, як були випробувані немедикаментозні методи лікування, які не дозволили знизити рівень ліпідів у крові до бажаного рівня.

2. Призначивши гіполіпідемічну терапію, обов'язково слід продовжувати дієтотерапію.

3. Перед призначенням гіполіпідемічної терапії необхідно принаймні двічі визначити рівень у крові:

- загального холестерину,
- тригліцеридів,
- холестерину ЛПНЩ,
- холестерину ЛПВЩ.

4. Оцінка ефективності гіполіпідемічної терапії здійснюється за рівнем холестерину ЛПНЩ у крові.

В даний час використовуються п'ять основних класів лікарських засобів, що застосовуються з урахуванням механізму їх дії, ефективності та наявності побічних ефектів, а також протипоказань при тому чи іншому типі дисліпідемії:

I Статини.

II Нікотинова кислота і її похідні.

III Фібрати.

IV Секвестранти жовчних кислот.

V Антиоксиданти.

Статини

Статини (інша назва інгібітори ГМГ КоА редуктази) – це основний клас препаратів, який використовується при лікуванні дисліпідемій. У великих рандомізованих дослідженнях продемонстрована їх висока ефективність у зниженні загального ХС та прогностично значущого ХС ЛПНЩ. Згідно з висновками цих досліджень виявлено зниження кількості основних ускладнень ССЗ (інфарктів, інсультів, загальної та серцевої смертності) більш ніж на 25–40%. У наш час використовують такі препарати (табл. 9):

- ловастатин;
- правастатин;
- фловастатин;
- симвастатин;
- аторвастатин;
- розувастатин
- пітавастатин – новий препарат, який найбільш ефективно знижує рівень ЛПНЩ та забезпечує постійне та значне (майже на 29%) підвищення рівня ЛПВЩ. Прийом препарату характеризується малою ймовірністю взаємодії з іншими лікарськими засобами та забезпечує найнижчу частоту побічних реакцій

Таблиця 9

Назви та дози статинів

Міжнародна назва	Запатентована назва	Вміст діючої речовини в таблетці	Рекомендовані дози (мг на добу)
Симвастатин	Вазиліп, Зокор, Сімвор	5, 10, 20, 40 мг	10-40 мг
Ловастатин	Холетар, Ровакор, Медостатин	10, 20, 40 мг	10-40 мг
Правастатин	Ліпостат, Холестат	10, 20 мг	10-20 мг
Флувастатин	Лескол	5, 20 мг	20-40 мг
Аторвастатин	Аторвакор, Ліпримар, Аторіс, Торвакард, Атокор	10, 20, 40 мг	10-80 мг
Розувастатин	Крестор, Клівас, Роксера	5, 10, 20, 40 мг	5-40 мг
Пітавастатин	Лівазо	1, 2, 4мг	2 мг

Статини призначаються в дозі від 10 до 80 мг на добу однократно за вечерею або в 2 прийоми. У зв'язку із тим, що біосинтез ЗХС відбувається переважним чином під час сну, вечірній прийом препаратів є більш ефективним ніж ранковий. Початкова доза препарату збільшується кожні 4 тижні, якщо не був досягнутий цільовий рівень ХС плазми крові. Можливе зменшення дози препарату при зниженні ЗХС нижче 2,6ммоль/л. З метою приупення прогресування атеросклерозу, підтримуюча терапія статинами проводиться тривало. Всі статини швидко всмоктуються при прийомі всередину (від 30 до 98%), причому максимальна концентрація в крові спостерігається в межах 0,5-4 годин. Прийом їжі суттєво не впливає на всмоктування симвастатину, збільшує концентрацію ловастатину в крові, і знижує біодоступність інших статинів. Після всмоктування всі статини трансформуються в печінці, що призводить до їх низької системної біодоступності. Гіпохолестеринемічний ефект появляється вже через 3 дні після початку лікування, коли встановлюється стабільна концентрація препарату в крові. Максимальний ефект досягається через 4-6 тижнів. ЗХС плазми крові повертається до вихідного рівня через 1 місяць після відміни максимальних доз препарату.

Побічні ефекти статинів:

1. Диспепсичні розлади (метеоризм, нудота, болі в животі, закрепи)
2. підвищення активності трансаміназ (АСТ, АЛТ)
3. міопатія
4. безсоння
5. екзематозне ураження шкіри
6. В експериментах на тваринах при використанні високих доз ловастатину, симвастатину та флувастатину описано розвиток катаракти. Однак при проведенні клінічних випробовувань, офтальмологічних змін спричинених прийомом статинів не відмічено

Протипокази:

1. Вагітність

2. Прийом імуносупресивних препаратів
3. Важка печінкова недостатність із підвищенням рівня трансаміназ

Нікотинова кислота та її похідні

Нікотинова кислота – це вітамін РР із групи В. Дози нікотинової кислоти, що викликають гіполіпідемічний ефект складає 2-3 г/добу. Механізм дії нікотинової кислоти заключається в пригніченні синтезу в печінці ЛПНЩ, а також у зменшенні процесу вивільнення із адипоцитів вільних жирних кислот, із яких синтезуються ЛПНЩ. Нікотинова кислота має найбільш виражений вплив на тригліцериди, синтез яких зменшується на 20-50%. Зниження ЗХС спостерігається на рівні 10-25%. Суттєвою особливістю нікотинової кислоти є її здатність підвищувати рівень ЛПВЩ на 15-30%, що пов'язано із зменшенням катаболізму ЛПВЩ. Ефект від застосування нікотинової кислоти по відношенню до зниження концентрації тригліцеридів спостерігаються через декілька годин, а по відношенню до ЗХС – через 2 тижні після початку лікування. Пік дії настає через 2 місяці. Гіполіпідемічний ефект зберігається ще протягом 2-6 неділів після припинення прийому препарату.

Звичайний терапевтичний діапазон доз нікотинової кислоти коливається від 1,5 до 3 г. інколи застосовують більш високі дози (до 6 г на добу). Однак застосування нікотинової кислоти обмежується її судиннорозширюючими властивостями, які проявляються гіперемією обличчя, головними болями, свербіжем шкіри, тахікардією. При систематичному прийомі вазодилатуючий ефект нікотинової кислоти зменшується. Тому терапію слід розпочинати із прийому невеликих доз, із послідуєчим поетапним їх підвищенням. Рекомендована початкова доза складає 0,25 г 3 рази на добу. Зазвичай необхідно 3-4 тижні для досягнення терапевтичного рівня в застосуванні нікотинової кислоти. У випадку перерви у прийомі препарату процес поступового нарощування доз необхідно розпочинати знову. Вазодилатуючий ефект нікотинової кислоти зменшується при прийомі її під час їжі, а також у комбінації з невеликими дозами аспірину.

Побічні ефекти

2. обумовлені активацією простагландинів – почервоніння шкіри, головокружіння, гіпотонія та серцебиття;
3. порушення толерантності до вуглеводів;
4. підвищення рівня сечової кислоти;
5. поява висипань;
6. токсичний вплив на печінку, шлунково-кишкові розлади.

Протипокази.

- наявність в анамнезі кровотеч, виразкової хвороби;
- гіперурикемія, подагра;
- цукровий діабет;
- важкі захворювання печінки;
- вагітність, період лактації.

Фібрати та їх похідні

Фібрати (похідні фіброевої кислоти) — деривати ізомасляної кислоти, з яких практичне значення мають фенофібрат (ліпантин), ліпанор, гемфіброзил, уфібрат. Препарати цієї групи збільшують активність ліпопротеїніпази, прискорюють катаболізм тригліцеридів у ЛПДНЩ і перехід холестерину з атерогенних ЛПДНЩ в антиатерогенні ЛПВЩ, пригнічують утворення ЛПДНЩ, а також збільшують екскрецію холестерину з жовчю. У хворих з гіперліпідемією фібрати знижують в першу чергу рівень тригліцеридів, а також холестерину ЛПНЩ (на 5-25%) при одночасному підвищенні рівня холестерину ЛПВЩ. Фібрати знижують також агрегацію тромбоцитів, підвищений рівень фібриногену, сечової кислоти та глюкози (у хворих на цукровий діабет) в плазмі крові. При прийманні фібратів рівень тріацилгліцеринів може знизитися навіть наполовину, при цьому рівень ЛПВЩ зростає на 25%. До препаратів групи фібратів, похідних фіброевої кислоти відносяться Клофібрат, Безофібрат, Фенофібрат, Гемфіброзил та Ціпрофібрат. В цілях профілактики ці препарати застосовують при сімейній гіперхолестеринемії, гіперліпідемії та

гіпертригліцеридемії. Назви та дозування фібратів наведені в таблиці 10.

Таблиця 10.

Назви та дозування фібратів

Міжнародна назва	Запатентована назва	Форма випуску, дозування	Рекомендовані дози
Клофібрат	Атромід, Місклерон	Таблетки, капсули по 500 мг	0,5-1 г 2 рази в день
Гемфіброзил	Лопід, Гевілон, Інногем, Іполіпід	Капсули по 300 мг	600 мг 2 рази в день
Безафібрат	Безаліп, Безамідин, Безіфал	Таблетки по 200 мг	200 мг 3 рази в день
Ципрофібрат	Ліпанор	Таблетки по 100 мг	100 мг 1 раз в день
Фенофібрат	Ліпантил, Ліпидил, Ліпофен	Капсули по 200 мг	200 мг 1 раз в день
Етофібрат	Ліпо-мерц	Капсули-ретард по 500 мг	500 мг 1 раз в день

Зазвичай фібрати добре переносяться. Найбільш істотним побічним ефектом клофібрату є підвищення літогенності жовчі і збільшення захворюваності на жовчнокам'яну хворобу, у зв'язку з чим його практично перестали застосовувати. Підвищення ризику жовчнокам'яної хвороби при терапії гемфіброзилом, безафібратом, ципрофібратом і фенофібратом не доведено, але таку можливість виключити не можна. У рідкісних випадках фібрати викликають міопатію, особливо при поєднанні зі статинами. Може мати місце і потенціювання ефекту непрямих антикоагулянтів, у зв'язку з чим їх дозування рекомендується зменшувати вдвічі. Із симптоматичних побічних ефектів у 5-10% хворих виникають нудота, анорексія, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці.

Протипокази:

- порушення функції печінки, включаючи біліарний цироз печінки;
- калькульозний холецистит в анамнезі;
- важка ниркова недостатність;
- алкоголізм;
- вагітність та період лактації

Секвестранти жовчних кислот

Препарати цієї групи (*холестирамін, коlestипол*) використовуються в клінічній практиці довше трьох десятиліть. Вони різні за хімічною структурою, але мають подібний механізм дії, що полягає в перериванні природної рециркуляції пула жовчних кислот (ЖК), збагачених ХС. Жовчні кислоти синтезуються в печінці. У нормі близько 3 % ЖК видаляється з організму, частина, що залишилася, рециркулює після абсорбції в дистальних відділах кишечника. Препарати зв'язують ЖК у кишечнику, запобігаючи їх реабсорбції і підвищуючи екскрецію в 2–10 разів. Підвищення виведення ЖК приводить до посилення їх печінкового синтезу, що у свою чергу викликає зниження внутрішньо-печінкового рівня ХС. Додатково препарати знижують абсорбцію ХС, що надходить з їжею і впливають на рецептори до ЛПНЩ. Суттєвим недоліком тривалої терапії секвестрантами ЖК є зниження їх ефективності, що обумовлено вторинною стимуляцією печінкового ферменту – ГМГ-КоА-редуктази – і приводить до підвищення синтезу ХС. У зв'язку з цим, *холестирамін і коlestипол* часто призначають у комбінації зі статинами, які блокують активність ГМГ-КоА-редуктази.

Застосування секвестрантів ЖК приводить до:

- зниження рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ, останнього – на 15–30 %,
- підвищення ХС ЛПВЩ у середньому на 5 %,
- показники ТГ можуть варіювати,
- незначно може підвищуватися рівень ХС ЛПДНЩ.

Холестирамін і коlestипол випускаються у вигляді гранул, розфасованих в пакетики по 4 і 5 г відповідно. Ефективність та переносимість препаратів у цих (і кратних їм) дозах однакова. Вміст пакетика розчиняють у склянці води або фруктового соку і приймають під час їжі. Початкова доза холестираміну становить 4 г, а коlestипола - 5 г при прийомі два рази на день. При недостатній ефективності дозування препаратів підвищують, збільшуючи частоту прийому до трьох разів на день. Як правило, доза холестираміна не перевищує 24 г

(колестипола - 30 г) на добу через ризик виникнення побічних ефектів зі сторони шлунково-кишкового тракту.

Протипокази:

- обструкція жовчовивідного протоку;
- сімейна дисбеталіпопротеїнемія;
- висока гіпертригліцеридемія (більше 5,6 ммоль/л)
- гіперчутливість до препарату в анамнезі

Побічні ефекти:

- шлунково-кишкові розлади (закрепи, пептичні виразки, метеоризм, печія, діарея при прийомі великих доз, стеаторея)
- підвищення рівня ТГ в плазмі крові; підвищення активності амінотрансфераз в сироватці крові
- Холелітіаз (потребує відміни препарату), холецистит.
- Кровотечі внаслідок дефіциту вітаміну К; гематурія.
- Гиперхлоремічний ацидоз.
- Головний біль, тривога, головокружіння, втрата свідомості.

Поліненасичені омега-3 ЖК (ПНЖК)

Омега - 3 ПНЖК у великих дозах (2-4 г/добу) застосовують для лікування ГТГ (ІІb – V фенотипи гіперліпідемії). В даний час в Україні зареєстрований препарат Омакор, що складається з високоочищених і висококонцентрованих омега -3 ПНЖК (близько 90%). У 1997 році були опубліковані результати дослідження, які свідчать про те, що Омакор в дозі 2-4 г/добу знижує рівень тригліцеридів у крові на 45% ($p < 0,0001$). У 1999 році результати багатоцентрового дослідження GISSIPrevenzione показали позитивний вплив високо очищених омега-3 ПНЖК, на клінічні наслідки у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Результати свідчать, що застосування високо очищених омега-3 ПНЖК (Омакор) у дозі 1000 мг/день у поєднанні зі стандартною терапією достовірно знижує концентрацію ТГ на 4,6%, знижує загальну смертність на 21% і ризик раптової смерті на 45% у постінфарктних пацієнтів

порівняно із групою контролю. Призначати інші речовини, що містять омега -3 ПНЖК, які в нашій аптечній мережі продаються як харчові добавки, не рекомендується через неможливість точного дозування, наявність маловивчених питань про взаємодію з іншими препаратами, особливо з дезагрегантами та пероральними антикоагулянтами.

З метою корекції дисліпідемії у хворих на АФС найбільш доцільним вважається застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Очевидно, що високий ризик (13-15% протягом 10 років) розвитку ІХС при СЧВ і АФС вже сам по собі є вагомою підставою для широкого застосування статинів у пацієнтів з цими захворюваннями. Однак, враховуючи представлені вище дані про імунні механізми патогенезу атеротромбозу при СЧВ і АФС, створюється враження про те, що застосування статинів при цих патологічних станах має дуже важливі додаткові патогенетичні та клінічні обґрунтування. Статини, інгібуючи синтез L-мевалонової кислоти, також запобігають утворенню інших проміжних продуктів біосинтезу холестерину. Вважається, що саме блокада утворення проміжних продуктів синтезу холестерину обумовлює так звані плейотропні ефекти статинів, тобто їх дію на функціональну активність клітин різних органів і тканин (судини, імунна система, кісткова тканина, підшлункова залоза та ін.)

Ці ефекти можуть бути не менш важливими, ніж основна гіполіпідемічна дія препаратів. Встановлено, що поряд зі зниженням рівня ліпідів сумарний антиатеротромбогенний ефект статинів може реалізовуватися за рахунок приглушення запалення судинної стінки, антитромботичної та антиоксидантної дії та ін. Це може багато в чому визначати унікальну клінічну ефективність статинів, що значно перевершує ефективність інших гіполіпідемічних препаратів щодо профілактики серцево-судинних катастроф. Особливо великий інтерес викликають протизапальні ефекти статинів. При вивченні ефекту статинів (флувастатіна) *in vivo* при АФС, викликаному у мишей шляхом введення аФЛ, встановлено, що на фоні лікування статинами відбувається зменшення площі тромбу, адгезії лейкоцитів до ЕК і зниження концентрації р-

ICAM. Іншими можливими мішенями дії статинів при СЧВ і АФС є придушення хемотаксису моноцитів за рахунок пригнічення синтезу моноцитарного хемотаксического білка, і синтезу прозапальних цитокінів, у тому числі ФНО-а, а також експресії CD40-ліганда.

Враховуючи важливу роль охЛПНЩ в патогенезі АФС, безсумнівний інтерес представляють антиоксидантні ефекти статинів. Є дані про те, що статини знижують чутливість ЛПНЩ до перекисного окислення, посилюють активність параоксанази, пригнічують захоплення охЛПНЩ макрофагами за рахунок придушення експресії рецепторів на ендотеліальних клітинах. Особливе значення має той факт, що статини проявляють численні антитромботичні ефекти, які здійснюються декількома механізмами. Наприклад, статини збільшують біодоступність оксиду азоту (NO), що регулює взаємодію між лейкоцитами і ендотеліальними клітинами, пригнічують проліферацію гладко-мязевих клітин, збільшують експресію урокінази і її рецепторів на мембрані моноцитів, пригнічують синтез тканинного фактору і експресію CD40L – важливих медіаторів атеротромбозу. Застосування статинів при АФС має й інші можливі клінічні ефекти. Відомо, що статини знижують ризик не тільки ІМ, але інших судинних ускладнень – інсульту і тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, які є найбільш характерними клінічними проявами АФС. У нещодавніх дослідженнях було показано, що атеросклеротичне ураження судин є чинником ризику венозного тромбозу. Крім того, є дані про позитивний вплив статинів на артеріальний тиск і синдром резистентності до інсуліну. Нарешті, попередні результати свідчать про виражений антипротеїнуричний ефект статинів при вовчаковому нефриті. Можливі механізми дії статинів представлені на рисунку 6. Все це разом узятє свідчить про те, що статини мають здатністю впливати на широкий спектр потенційних патогенетичних механізмів не тільки при атеросклерозі, але і при СЧВ, і АФС. Це диктує необхідність проведення серйозних клінічних досліджень місця статинів у комплексному лікуванні СЧВ і АФС

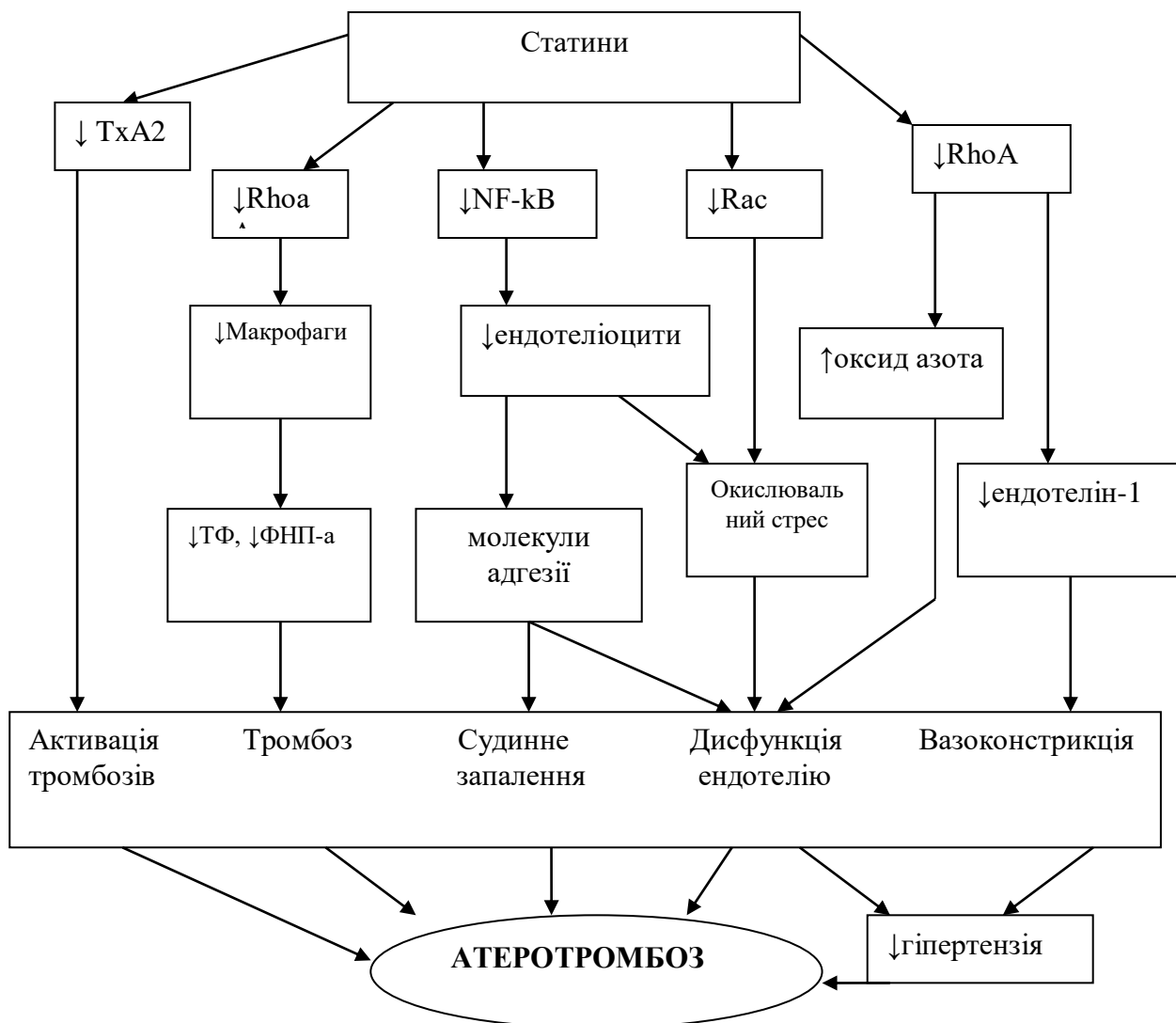


Рис. 6. Можливі механізми дії статинів при АФС

З точки зору фармакоекономіки, при ізольованому підвищенні рівнів ТГ, лікування потрібно розпочинати із фібратів, а при ізольованій гіперхолестеринемії – зі статинів. Порушення ліпідного обміну, які характеризуються поєднанням високих показників загального холестерину та вираженою гіпертригліцеридемією, що часто спостерігається у хворих на АФС, можуть потребувати комбінованої гіполіпідемічної терапії. Можливі комбінації гіполіпідемічних препаратів, які можуть застосовуватись у хворих на АФС, представлені в таблиці 11.

Можливі комбінації гіполіпідемічних препаратів у хворих на АФС

Дисліпідемія	Комбінації препаратів
ХС підвищений ТГ < 2,3 ммоль/л	Статини + Секвестранти жовчних кислот
	Статини + Нікотинова кислота
	Нікотинова кислота + Секвестранти жовчних кислот
ХС підвищений ТГ 2,3 - 4,5 ммоль/л	Статини + Нікотинова кислота
	Статини + Фібрати
	Нікотинова кислота + Фібрати
	Нікотинова кислота + Секвестранти жовчних кислот

Однак комбінована терапія, особливо при вторинних гіпертригліцеридеміях, до яких можна віднести і дисліпідемію на фоні АФС, значно збільшує ризик виникнення таких побічних ефектів як міопатія та рабдоміоліз. У цих випадках слід проводити монотерапію фенофібратом або симвастатином, якщо рівень ТГ не перевищує 4 ммоль/л. У літературі є повідомлення, що в якості комбінованої терапії при гіпертригліцеридемії можна призначати в один день – симвастатин 10-20 мг/добу, в інший день - фенофібрат 200 мг/добу [5]. У цьому випадку, крім клінічного ефекту і зниження ризику побічних ефектів, терапія дисліпідемії стає економічно більш ефективною.

При лікуванні гіпертригліцеридемії можна використовувати наступні комбінації:

1. фенофібрат 200 мг + флювастатин 20-40 мг;
2. гемфіброзил 600-1200 мг + правастатин 20-40 мг;
3. гемфіброзил 1200 мг + флювастатин 20-40 мг;
4. фенофібрат 200 мг + симвастатин 10-20 мг (с осторожностью);
5. ципрофібрат 100 мг + флювастатин 20-40 мг;
6. ципрофібрат 100 мг + симвастатин 10-20 мг (с осторожностью).

Не можна комбінувати гемфіброзил з ловастатином, симвастатином, аторвастатином (ризик міопатії і рабдоміолізу). Не можна комбінувати ципрофібрат з аторвастатином, оскільки ці препарати мають найбільший період виведення з плазми серед препаратів свого класу (80 і 14 годин відповідно).

Висновки

Порушення ліпідного обміну є важливим фактором розвитку ССУ у хворих на АФС. Своєчасна і правильна діагностика дисліпідемії, оцінка супутніх факторів ризику розвитку ССУ є необхідними умовами організації їх раціональної профілактики та терапії у даної категорії хворих. У хворих на АФС ризик розвитку судинних ускладнень можна співставити із таким як у пацієнтів з ІХС, тому вони вимагають активної корекції ліпідних порушень. У таких пацієнтів слід домогтися оптимізації ліпідного профілю, в першу чергу показників ЗХС, ТГ і ХС ЛВП. Не має сенсу обмежуватися тільки немедикаментозною терапією, в більшості випадків необхідно відразу розпочати і гіполіпідемічне медикаментозне лікування, оскільки високий ризик серцево-судинних ускладнень реєструється у майже 20% хворих на АФС, а частота реєстрації дисліпідемії сягає 60%. Мета терапії - знизити вміст ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (100 мг/дл) і підвищити ХС ЛПВЩ > 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок. Рівень ТГ <1,7 ммоль/л (150 мг / дл) вважається оптимальним у всіх випадках. Статини є препаратами першої лінії, оскільки вони найбільш ефективно знижують частоту різних серцево-судинних ускладнень. Однак, у випадках вираженої гіпертригліцеридемії і гіпоальфаліпопротеїнемії, препаратами вибору можуть бути фібрати. Важливим аспектом профілактики ССУ і атеросклерозу у хворих на АФС є виявлення осіб з порушеним ліпідним обміном без клінічних проявів ІХС. У них рівень фатального ризику оцінюється за таблицею "SCORE", та за допомогою шкали Рейнольдс, яка враховує й активність запального процесу. Хворі на АФС і вторинними дисліпідеміями представляють саме ту частину населення, в якій часто недооцінюється необхідність адекватної гіполіпідемічної терапії. Сьогодні існують переконливі дані доказової медицини про необхідність цілеспрямованого лікування цих категорій пацієнтів. Проводячи гіполіпідемічну терапії, жодною мірою не можна забувати про корекцію всіх інших факторів ризику: припинення куріння, оптимізація ваги і АТ, нормалізація рівня глюкози,

регулярне виконання фізичних вправ – все це обов'язкові і необхідні компоненти сучасної терапії, спрямованої на зниження ризику і попередження розвитку основних серцево-судинних ускладнень.

Список використаних джерел:

- 1) Антифосфолипидный синдром / [Насонов Е.Л.] ; под ред. Е.Л.Насонова. – М.: Издательство “Литтерра”, 2004. – 440 с.
- 2) Мітченко О.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування. / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К.: «Четверта хвиля», 2007. – 56 с.
- 3) Antiphospholipid Syndrome and Asymptomatic Carriers of Antiphospholipid Antibody: Prospective Analysis of 404 Individuals / Girón-González J. A., Del Río E.G., Rodríguez C. [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2004. – Vol. 31. – P.8
- 4) Antiphospholipid Syndrome and Risk of Myocardial Infarction in Young: A Preliminary Study / Ben Romdhane N., Kriaa A., Ammar S. [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol.3, Suppl.1. – P.1097.
- 5) Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1 / M. Kayikcioglu, S.Payzin, O.Yavuzgil [et al.] // Eur Heart J. – 2003. – Vol.24. – P.22.
- 6) Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA.2001 - 285:2486-2497.
- 7) Fredrickson, D.S. Typing of hyperlipidemias / D.S. Fredrickson, R.I. Levy, R.S. Lees // New Engl. J. Med. - 1967. - Vol. 276. - P. 34-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281.
- 8) High-density lipoprotein inversely relates to its specific autoantibody favoring oxidation in thrombotic primary antiphospholipid syndrome / Ames PRJ; Matsuura, E.; Batuca, JR [et al.] // Lupus. – 2010. - Vol. 19, iss. 6 . - P. 711-716.
- 9) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. [et al.] // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol.4. – P.295-306.

- 10) Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data / P.R.J.Ames, A. Margarita, K.B.Sokoll [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2005. – Vol.64. – P.315–317
- 11) Ribeiro AR. Fatores de risco tradicionais para doença cardiovascularna síndrome antifosfolípide primária comparada à secundária: um estudo de 96 pacientes / A.R. Ribeiro, J.F. Carvalho // Acta reumatol port. – 2010. – Vol.35. – P.36-41.
- 12) Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome / Margarita A., Batuca J., Scenna G. [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2007. – Vol.1108. – P.475-80
- 13) The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review / S.L. Sheridan, A.J. Viera, M.J. Krantz [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2007. – Vol.176. – P.2296-2303.
- 14) Toms Tracey E. Dyslipidaemia in Rheumatological Autoimmune Diseases / T.E. Toms, V.F. Panoulas, G.D. Kitas // The Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2011. – Vol.5. – P. 64-75.

*Здано до складання 12.11.2013 р.
Підписано до друку 23.11.2013 р.
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.
Умовн. друк. арк. 2,28
Замовлення № 273
Тираж: 300 шт.*

*Виготовлювач ФОП Рогальська І.О.
м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 145
Тел.: (0432) 43-51-39, 57-65-44
E-mail: dilo2007dilo@rambler.ru
Свідоцтво ВОЗ № 635744 від 01.03.2010 р.*