ЭФФЕКТ СНИЖЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНЕМИИ, НАЧИНАЯ С РАННЕГО ВОЗРАСТА, НА РИСК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Комментарий к статье B.A. Ference et al. Влияние длительного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности, начатого в молодом возрасте, на риск развития ишемической болезни сердца. Менделевский рандомизированный анализ (перевод опубликован в №1 2013:90–98)

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В многочисленных рандомизированных контролируемых многоцентровых профилактических программах доказано, что снижение уровня в плазме (сыворотке) крови холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, соответственно, общего ХС, у лиц старше 40–45 лет посредством лечения статинами в течение 5–6 лет приводит к значительному снижению риска смертельных и не смертельных эпизодов ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС), которые обусловлены атеротромбозом. Однако известно, что атеросклеротические поражения артериальной стенки в виде липидных полосок и даже фиброзных бляшек появляются значительно раньше – в юношеском и молодом возрасте. Более того, было показано, что эти ранние проявления атеросклероза коррелируют с теми же факторами риска, которые в старшем возрасте коррелируют с клиническими проявлениями атеросклероза [1].

Но и по медицинским, и по финансовым соображениям в профилактических программах невозможно проводить лечение статинами в течение нескольких десятилетий, начиная с юного возраста, даже при обнаружении повышенного уровня ХС ЛПНП с оценкой влияния снижения его уровня на риск ИБС.

С появлением данных о вовлечённости ряда генов, регулирующих синтез белков системы транспорта липидов и уровень в плазме крови ХС ЛПНП, появилась возможность, используя их полиморфизмы, выбрать людей, у которых имеются мутации, сопряжённые с низким уровнем ХС ЛПНП на протяжении всей жизни, начиная с детского возраста, и оценить у них риск развития ИБС. Так, ген PCSK9, играющий ключевую роль в регуляции ЛПНП-рецептора, ведёт к снижению экспрессии ЛПНП-рецептора, что спряжено с повышением уровня в плазме крови ХС ЛПНП. В противоположность этому у лиц с мутацией гена PCSK9 повышена экспрессия ЛПНП-рецептора, и, вследствие этого, снижен уровень ХС ЛПНП на 28% по сравнению со всей популяцией [2].

В группе лиц с мутацией этого гена наблюдалось снижение риска ИБС на 80%, тогда как снижение на 28% ХС ЛПНП в программах с лечением статинами приводило к меньшему снижению риска ИБС – на 25–35%. Было высказано предположение, что более значительное снижение риска ИБС у лиц с мутацией гена PCSK9 связано с долгосрочным снижением уровня ХС ЛПНП от рождения и на протяжении всей жизни [3].

Был проведен мета-анализ данных ряда исследований 9 полиморфизмов 6 генов, играющих роль в регуляции уровня ХС ЛПНП в плазме крови и приводящих к пожизненному сниженному уровню ХС ЛПНП, начиная с рождения. Изучалась его сопряжённость с риском ИБС [4]. В мета-анализ были включены данные, полученные при обследовании 312 321 участников. Первичными конечными точками считали ИБС, определяемую по наличию внезапной коронарной смерти, не смертельного инфаркта миокарда или операции коронарной реваскуляризации. В другом исследовании клинический эффект лечения статинами оценивали по данным мета-анализа 26 рандомизированных программ, включающих 170 000 участников [5].

В мета-анализе данных, полученных у участников с 9-ю множественными мононуклотидными полиморфизмами 6 генов было показано, что длительное снижение ХС ЛНП на его каждый 1 ммоль/л связано с достоверным снижением риска ИБС на 54,5%. Результатом мета-анализа рандомизированных программ с использованием лечения статинами стало снижение риска ИБС на 24% в расчёте на 1 ммоль/л снижения

Сведения об авторе:
***Перова Наталья Владимировна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ*

ХС ЛПНП. Общий эффект снижения риска ИБС (по логарифмической шкале) оказался в 3 раза более выраженным у лиц с полиморфизмами генов и ранним снижением ХС ЛПНП, чем у лиц, получавших лечение статинами в поздний период жизни.

Поскольку механизмы влияния пяти из этих шести генов точно не изучены, но доказано сходное влияние их мононуклеатидного полиморфизма на уровень ХС ЛПНП, авторы полагали, что и другие средства снижения ХС ЛПНП (диетологические и/или медикаментозные), применение которых начато в раннем возрасте, могут привести к снижению риска ИБС на 60%, а не на 30%, как это показано в ранее проведенных профилактических программах со статинами. Но уже есть опыт безопасного раннего применения статинов у детей 8 лет с семейной гиперхолестеринемией [6,7].

Современные положения о необходимости коррекции ХС ЛПНП до достижения их целевого уровня распространяются не только на лиц с высоким уровнем ХС ЛПНП и высоким риском ИБС, но и на большую часть популяции, включая лиц молодого возраста (30–35 лет), имеющих небольшое, но стойкое повышение уровня ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л (например, от 3,3 до 4,2 ммоль/л), имеющих низкий или умеренный риск по шкале SCORE. В первом случае для достижения целевого уровня ХС ЛПНП надо снизить его на 10%, для чего бывает достаточно наладить здоровое питание и соблюдать здоровый образ жизни. Если уровень ХС ЛПНП приближен к верхнему пределу указанного небольшого его повышения, бывает достаточно снизить его на 30%, чего можно достигнуть симвастатином в дозе 10 мг/день, а если это сочетать со здоровой диетой, снижение ХС ЛПНП будет >40%. Этого достаточно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП при исходном уровне 4,6 ммоль/л.

Данные, полученные в исследованиях, в которых выраженное снижение риска эпизодов ИБС сопряжено с наиболее ранним снижением ХС ЛПНП вследствие мутации ряда генов, вовлечённых в регуляцию уровня в плазме крови ЛПНП и, соответственно, ХС ЛПНП, имеют более широкое значение, чем относящиеся только к генетически обусловленным изменениям липопротеинового спектра. Для профилактики болезней системы кровообращения, связанных с атеросклерозом, к идее «чем ниже, тем лучше» добавляется идея «чем раньше, тем лучше».

Литература

1. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003;290:2277–83.
2. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDLcholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet 2005;37: 161–5.
3. Kathiresan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2299–2300.
4. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 60:2631–9.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.
6. Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. Circulation 2008;118:672–7.
7. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. Jam Coll Cardiol 2010;55:1121–6.

Поступила: 09.04.2013
Принята в печать: 09.04.2013