

**В.А. Чернышов**

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ И КОРРЕКЦИЮ

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, гиподислипидемическая терапия.

Как известно, ожирение (Ож) представляет собой хроническое заболевание, при котором наблюдается увеличение массы тела за счет избыточного накопления жира в организме. В норме жировая ткань составляет 10—20 % массы тела [15]. При Ож у мужчин масса жировой ткани превышает норму на 10—15 %, у женщин — на 20—25 % [5]. Показателем выраженности Ож, который удобно использовать в клинической практике, является индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле, представляющий собой отношение массы тела к росту (кг/м), возведенному в квадрат. Масса тела у взрослого человека считается идеальной, если величина ИМТ находится в пределах 18,5—24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточной — при значениях ИМТ, соответствующих 25—29,9 кг/м<sup>2</sup>. Об Ож говорят, если ИМТ равен или превышает 30 кг/м<sup>2</sup> [18].

В разных популяциях частота встречается избыточной массы тела и Ож составляет от 14 до 50 %, что свидетельствует о достаточной распространенности этих факторов риска. В Европе Ож регистрируют у 25 % мужчин и у 10—30 % женщин, причем за последние 10 лет в большинстве европейских стран эти показатели возросли на 10—40 %. У женщин избыточная масса тела и Ож встречаются в 1,5—5 раз чаще, чем у мужчин. В Украине 33 % мужчин и 27 % женщин имеют избыточную массу тела, Ож — 12 и 21 % жителей соответствующего пола [5].

Установлено, что отложение жировой клетчатки в абдоминальной области (висцеральное, или абдоминальное Ож) более четко связано с заболеваемостью и смертностью, чем ее накопление в области бедер (илеофemorальное, или гиноидное Ож) или чем ИМТ [21]. Отличить абдоминальное Ож от гиноидного помогает соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), которое используют для уточнения характера распределения жира в организме. Ож считают абдоминальным, если величина соотношения ОТ/ОБ > 0,85 у женщин и > 1 у мужчин [5].

Абдоминальное Ож считается наиболее неблагоприятным, поскольку через комплекс гормо-

нальных и метаболических нарушений оно способствует развитию сахарного диабета 2 типа (СД-2), ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. Абдоминальное Ож является одним из компонентов высокоатерогенного метаболического синдрома (МС) [26]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали, что наиболее надежным диагностическим маркером абдоминального Ож служит величина ОТ. Согласно рекомендациям экспертов IDF (International Diabetes Federation), абдоминальное Ож устанавливают по величине ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин [30].

Висцеральная жировая ткань в отличие от жировой ткани другой локализации в большей степени иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность  $\beta_3$ -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Перечисленные особенности висцеральной жировой ткани определяют ее высокую чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилипидическому действию инсулина особенно в постпищевой период [21, 26].

Напомним, что основная масса жировых депо — триглицериды (ТГ) (70—90 %), содержание которых в адипоцитах зависит от баланса между поступлением их в клетку и мобилизацией. Ключевым регулятором накопления жира в различных жировых депо является липопротеидлипаза (ЛПЛ). Фермент синтезируется в адипоцитах, а затем поступая в эндотелиальные клетки капилляров оказывает воздействие на циркулирующие в кровотоке липопротеиды, обогащенные ТГ (хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)). В результате воздействия ЛПЛ та ТГ этих частиц выделяются свободные жирные кислоты (СЖК), которые захватываются адипоцитами и эстерифицируются в них до ТГ. В жировой ткани также может осуществляться синтез жир-

ных кислот *de novo*, переход глюкозы в СЖК и ТГ, встраивание пируватов и лактатов в жиры. В совокупности эти процессы получили название липогенеза [15].

Кроме липогенеза, жировая ткань участвует в мобилизации жира или липолизе — гидролитическом расщеплении сложноэфирных соединений глицеридов с образованием СЖК и глицерина. При этом ключевыми ферментами выступают внутриклеточная триглицеридлипаза и гормончувствительная липаза. Освободившиеся в ходе липолиза СЖК поступают в кровь, а затем в печень, где они либо реэстерифицируются до ТГ, либо включаются в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), то есть  $\beta$ -липопротеидов, и в составе последних поступают к органам и тканям организма [10].

Регуляторами липогенеза и липолиза являются инсулин и катехоламины. Инсулин повышает активность ЛПЛ в постпищевой период и подавляет мобилизацию жира. Липолиз стимулируется катехоламинами, действующими на  $\beta$ -адренорецепторы жировой ткани и повышающими активность ацилглицеринфосфатазы в адиптоцитах, что приводит к образованию цАМФ из АТФ [37].

Абдоминальное Ож, как известно, может выступать в роли фактора, инициирующего такой компонент МС, как атерогенная дислипидемия (ДЛП). При увеличении массы висцерального жира (жира сальника и брыжейки) в кровотоке через систему воротной вены поступает избыточное количество СЖК вследствие высокой чувствительности висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов. При этом концентрация СЖК в крови может возрастать в 20—30 раз, в результате чего печень подвергается мощному и постоянному воздействию СЖК, из которых она синтезирует ТГ и ЛПОНП [14, 21]. ЛПОНП, синтезированные печенью, состоят из ТГ, эфиров холестерина (ХС) и аполипопротеидов В-100 и Е (АпоВ-100, АпоЕ). Секретируемые ТГ-содержащие ЛПОНП подвергаются липопротеидлиполизу, образуя частицы липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), которые содержат ТГ и апобелки С и Е (АпоС, АпоЕ). Обогащенные ТГ ЛППП являются мощным стимулятором активности печеночной ЛПЛ, при воздействии которой на эти частицы происходит распад их ТГ-ядра с последующим образованием мелких плотных частиц ЛПНП. Частицы ЛППП, не участвующие в образовании мелких плотных частиц ЛПНП, продолжают гидролизываться и, утрачивая ТГ и молекулы АпоЕ, превращаются в ЛПНП [29, 47].

Важным свойством мелких плотных ЛПНП является их очень высокая атерогенность, обусловленная несколькими патофизиологическими особенностями этих частиц. Малый размер и повышенная плотность позволяют им легко проникать в субэндотелиальный слой сосудистой стенки, а низкое сродство с рецепторами ЛПНП (АпоВ, Е-рецепторами) на поверхности гепатоцитов обеспечивает их длительную циркуляцию в кровотоке.

Мелкие плотные частицы ЛПНП отличаются также низкой резистентностью к окислению [20].

Кроме описанных изменений в ЛПОНП и ЛПНП при абдоминальном Ож вследствие ряда метаболических процессов могут возникать изменения в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), вовлеченных в обратный транспорт ХС. Количественно эти изменения проявляются в виде снижения концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови, а качественно — в виде уменьшения в составе частиц ЛПВП таких важных компонентов, как аполипопротеида А-I (АпоА-I) и фосфолипидов, определяющих основную функцию ЛПВП по регуляции обратного транспорта ХС, в результате которого ХС из мембран клеток транспортируется к печени для катаболизма и экскреции [19].

При абдоминальном Ож снижение концентрации ХС ЛПВП за счет эфиров ХС ЛПВП может быть обусловлено повышенным транспортом эфиров ХС из ЛПВП к АпоВ-содержащим липопротеидам. Это связано с увеличением активности белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХС) у лиц с Ож и повышенным уровнем ТГ в крови. В то же время снижение концентрации эфиров ХС ЛПВП может быть следствием активности печеночной липазы, которая облегчает захват печенью эфиров ХС ЛПВП. При гипертриглицеридемии (ГТГ) усиление переноса эфиров ХС от ЛПВП к богатым ТГ липопротеидам реципрокно вызывает транспорт ТГ от этих липопротеидов к ЛПВП. Обогащение ЛПВП триглицеридами повышает катаболизм ЛПВП через действие печеночной липазы [31]. Среди других причин снижения уровня ХС ЛПВП можно отметить также наличие в печени SR-BI-рецепторов, избирательно поглощающих эфиры ХС [12]. Более того, снижение концентрации эфиров ХС ЛПВП может быть обусловлено снижением эстерификации ХС при участии лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ) (ЛХАТ-реакция) вследствие либо сниженной активности ЛХАТ, либо сниженной ХС-акцепторной способности ЛПВП [24].

Повышение концентрации СЖК у лиц с абдоминальным Ож способствует не только нарушениям липидного, но и углеводного обмена. В печени СЖК активируют глюконеогенез, что приводит к увеличению продукции глюкозы печенью и развитию гипергликемии натощак. Это соответственно тормозит утилизацию глюкозы из кровотока печенью и ее накопление в виде гликогена. Снижение удаления инсулина печенью из-за гипергликемии, даже транзиторной, приводит к развитию гиперинсулинемии [14]. В системном кровотоке СЖК снижают активность фосфатидил-индолизол-3-киназы инсулинового рецептора и угнетают транспорт глюкозы внутрь клеток, что тоже способствует развитию гипергликемии (эффект липотоксичности). В мышечной ткани СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза — жирные кислоты (цикл Кребса), препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, из-за чего также развиваются гипергликемия и компенсаторная гиперинсули-

немия [21]. Таким путем избыток глюкозы в крови способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) тканей.

ИР играет важную роль в регуляции постпищевой концентрации богатых ТГ липопротеидов и развитии постпищевой липемии, характеризующейся временным повышением уровня ТГ в крови после приема жирной пищи. Постпищевая липемия в той или иной степени развивается у всех лиц, но у одних она слабо выражена и кратковременна, у других — значительна и более продолжительна. Известно, что после приема жирной пищи уровень ТГ в крови начинает увеличиваться в течение 1 ч, достигая пика через 3—4 ч и постепенно снижаясь к 9-му часу. Постпищевая липемия характеризуется тем, что повышенный уровень ТГ после приема жирной пищи держится более 12 ч, продолжаясь иногда до 24 ч [23, 26, 28].

Существует сильная независимая корреляция между массой интраабдоминального жира и постпищевым ответом ТГ на употребление жирной пищи. Уровень ТГ натощак у пациентов с абдоминальным Ож независимо коррелирует с сывороточной концентрацией постпищевых ТГ. Как полагают, эти изменения могут частично возникать в результате нарушений метаболизма липопротеидов в постпищевой период, обусловленных ИР [26].

У пациентов с абдоминальным Ож, для которых характерен синдром нарушенной толерантности к пищевым жирам, в постпищевой период наблюдаются следующие изменения в липидном спектре крови: повышение количества липопротеидов, богатых ТГ и их ремнантов, больших по размерам частиц ЛПОНП, мелких плотных частиц ЛПНП, мелких плотных частиц ЛПВП<sub>3b</sub>, концентрации СЖК и АпоВ, снижение антиатерогенного ХС ЛПВП и АпоА-I [4]. Уменьшение уровня ХС ЛПВП в постпищевой период обусловлено тем, что в условиях поступления в организм избыточного количества жирной пищи частицы ЛПВП по отношению к энтероцитам не выступают в роли достаточно активных акцепторов пищевых липидов на стадии их абсорбции, что приводит к уменьшению в их составе ХС и увеличению количества хиломикронных частиц, поступающих в кровоток [3].

Таким образом, ДЛП при абдоминальном Ож и синдроме ИР отличается следующими важными особенностями: повышением уровней СЖК и ТГ, снижением содержания ХС в составе ЛПВП, увеличением концентрации ХС ЛПНП и мелких плотных частиц, повышением уровня АпоВ, значительным повышением содержания в крови липопротеидов, обогащенных ТГ, в постпищевой период.

По данным Фремингемского исследования, увеличение массы тела на 10 % сопровождается повышением концентрации общего ХС крови на 0,3 ммоль/л. В молодом возрасте при избыточной массе тела повышенный уровень ХС выявляется в 2 раза чаще, чем у лиц того же возраста с нормальной массой тела. Как свидетельствуют результаты популяционных исследований, проведенных в ННЦ "Институт кардиологии имени Н.Д. Стражес-

ко" АМН Украины, частота гиперхолестеринемии (ГХС) (уровень общего ХС > 5,2 ммоль/л) среди пациентов с избыточной массой тела составляет 65 %, при Ож — 70 %, а у людей с нормальной массой тела она значительно меньше — 40 %. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении распространенности ГТГ, показатели которой у лиц с нормальной, избыточной массой тела и Ож соответственно составляют 7, 13 и 17 %. Гипергликемия (уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л) у пациентов с Ож выявляется в 3,5 раза чаще, а СД 2 типа в 13 раз чаще, чем у людей с нормальной массой тела [5].

В последние годы получены убедительные данные о том, что одной из причин развития Ож и ИР является регулярное употребление пищи с высоким содержанием жиров. В связи с этим стали активно изучать молекулярные механизмы развития ОЖ и ИР, а также ассоциированных с ними метаболических нарушений [11]. За последнее десятилетие описано значительное количество ядерных рецепторов, активация которых приводит к изменению скорости транскрипции. При исследовании процессов атерогенеза и факторов риска атеросклероза привлекли внимание так называемые рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR — peroxisome proliferators activated receptors) двух типов  $\alpha$  и  $\gamma$ . PPAR — это группа внутриядерных белков, относящихся к семейству ядерных гормональных рецепторов, имеющих в своем составе около 500 аминокислотных остатков и расположенных вблизи ДНК внутри ядер клеток [9, 17]. PPAR $\alpha$  широко распространены в печени, сердце, скелетных мышцах, проксимальных канальцах коры почек, бурой жировой ткани, эндотелии сосудов [38], много в селезенке, кишечнике, белой и бурой жировой тканях [9].

PPAR $\gamma$  — транскрипционный фактор, играющий важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, развитии ИР, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и Ож [9, 11]. PPAR $\gamma$  усиливает адипогенез и синтез транспортных протеинов СЖК, направляя их в жировые депо [11, 34], а PPAR $\alpha$  усиливают экспрессию АпоА-I и АпоА-II, что приводит к увеличению образования ЛПВП, транспортирующих ХС в печень, где он поглощается с помощью сквенджер-рецептора V1, его транскрипция также контролируется PPAR $\alpha$  [17]. Активация PPAR $\alpha$  способствует снижению концентрации СЖК в крови в результате увеличения поступления их в клетки с последующим  $\beta$ -окислением, а последнее уменьшает внутриклеточный уровень СЖК [38]. PPAR $\alpha$  являются регуляторами экспрессии АпоС-III и ЛПЛ, а следовательно, и содержания ТГ в крови [34].

Таким образом, результатом активации обоих типов рецепторов (PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ ) является снижение уровня СЖК и атерогенных липопротеидов (ЛПОНП и ЛПНП), ТГ и увеличение содержания ЛПВП в крови. Отсюда следует, что использование агонистов, особенно активирующих одновременно оба типа рецепторов, может оказаться

полезным в коррекции ДЛП при абдоминальном Ож. По современным данным, такие гипополипидемические средства, как фибраты являются лигандами PPAR $\alpha$  [9], а статины свое гипополипидемическое и противовоспалительное действие реализуют через PPAR $\gamma$  [17]. Наиболее перспективным в коррекции ДЛП считается поиск лигандов двойного действия.

Коррекция ДЛП при абдоминальном Ож прежде всего подразумевает соблюдение диеты и увеличение физической активности. Рекомендуется дробное питание 5—6 раз в день, при этом потребление жиров не должно превышать 30 %, сложных углеводов — не более 55 %, белка — не более 15 % суточного калоража. Важными особенностями гипополипидемической диеты при абдоминальном Ож является снижение употребления продуктов, содержащих ХС, насыщенные жиры, включение в рацион клетчатки и антиоксидантов (комплекса витаминов Е, С и А), тормозящих окисление атерогенных частиц ЛПНП [13, 25]. На первом этапе предусматривается ограничение суточного потребления ХС с пищей менее 300 мг/сут, а в последующем — менее 200 мг/сут. Потребление растительной клетчатки в среднем должно составлять не менее 25 г/сут.

Увеличение физической активности, предусматривающее регулярные физические тренировки, приводит к снижению массы тела, в том числе и за счет жира центрального распределения, усиливает опосредованную инсулином утилизацию глюкозы скелетными мышцами. Подбор физических нагрузок осуществляется индивидуально с учетом возраста, пола пациента, сопутствующей патологии. Рекомендуются динамические нагрузки с частотой 3—4 раза в неделю, не менее 20—30 мин в день (прогулки, быстрая ходьба, плавание, катание на лыжах, велосипеде) [13].

Учитывая изложенные выше особенности ДЛП при абдоминальном Ож, положительный эффект можно ожидать от применения статинов, фибратов и никотиновой кислоты. Секвестранты желчных кислот нецелесообразно применять в коррекции ДЛП при абдоминальном Ож из-за их способности повышать уровень ТГ в крови, хотя эти препараты, связывая желчные кислоты в просвете кишечника, приводят к усилению их синтеза в печени и снижению уровня ХС до 25 % [13].

Широкое применение статинов при лечении ДЛП у лиц с абдоминальным Ож оправдано тем, что они обладают достаточно выраженным гипополипидемическим действием, имеют наименьше побочных эффектов и хорошо переносятся. Поскольку при абдоминальном Ож более чем у 50 % пациентов встречается смешанная ДЛП и в 20 % случаев — изолированная ГХС [37], применение статинов может оказаться полезным в коррекции обоих вариантов ДЛП [41].

Статины, как известно, являются ингибиторами гидроксид-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-КоА)-редуктазы и образуют группу препаратов с гипохолестеринемическим действием, основанным на их

способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы, превращение которой в мевалоновую кислоту является ключевым этапом эндогенного синтеза ХС. Это приводит к компенсаторной экспрессии гепатоцитами повышенного количества рецепторов ЛПНП, что увеличивает клиренс частиц ЛПНП из плазмы крови. Статины также подавляют синтез ЛПОНП (предшественников ЛПНП) в печени, что способствует уменьшению уровня последних и в итоге снижает атерогенное действие ДЛП [27].

Кроме гипохолестеринемического действия, выраженными эффектами статинов в коррекции ДЛП при абдоминальном Ож являются снижение сывороточных уровней ТГ и повышение концентрации ХС ЛПВП. Гипотриглицеридемическое действие статинов связано с уменьшением образования ЛПОНП и их секреции в кровь, а также с гиперреактивностью рецепторов для ЛПНП, что ускоряет катаболизм богатых ТГ липопротеидов, таких как ЛПОНП и ЛПНП, содержащих ApoB и E. Увеличение концентрации ХС в составе ЛПВП при применении статинов объясняется усилением обратного транспорта ХС из периферических тканей в печень в ответ на подавление внутрипеченочного синтеза ХС [6]. Однако в условиях ДЛП, возникающей при абдоминальном Ож, статины могут повышать уровень ХС ЛПВП за счет подавления активности БПЭХС, в результате которого уменьшается обмен эфирами ХС между ЛПВП и липопротеидами очень низкой плотности. С другой стороны, усиленный катаболизм частиц ЛПОНП и ЛПНП через ЛПНП-рецепторы гепатоцитов под влиянием статинов уменьшает количество субстрата для обмена эфирами ХС [31, 41].

Статины способны снижать концентрацию в крови мелких плотных частиц ЛПНП как в результате повышения активности ЛПНП-рецепторов гепатоцитов к этим частицам, так и вследствие гипотриглицеридемического эффекта статинов [20]. Применение статинов при абдоминальном Ож с целью коррекции ДЛП может способствовать активации ЛПЛ, приводящей к ускоренной делипидизации обогащенных ТГ липопротеидных частиц, а следовательно и к уменьшению перегрузки ТГ ApoB-содержащих липопротеидов — субстрата, необходимого для образования мелких плотных частиц ЛПНП под влиянием печеночной ЛПЛ [29, 32].

Статины могут уменьшать выраженность постпищевой липемии, что важно для пациентов с абдоминальным Ож [26]. Под действием статинов уменьшаются атерогенные сдвиги в системе транспорта липидов в постпищевой период, очевидно, за счет активации рецепторной утилизации ЛПНП и ремантов ЛПОНП, а также улучшения обратного транспорта ХС. Гиперреактивность рецепторов для ЛПНП под влиянием статинов ускоряет катаболизм богатых ТГ липопротеидов, концентрация которых возрастает в период постпищевой липемии [3, 26].

Современные статины, помимо снижения уровня ХС ЛПНП на 27—54 % достоверно уменьшают

показатель ТГ на 6—30 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 6—12 % в зависимости от исходных значений и дозы препарата. Показано, что длительный прием статинов (в течение 5 лет) приводит к снижению общей смертности на 22—30 %, сердечно-сосудистой смертности на 32—42 % и сердечно-сосудистых событий на 31—33 % [13].

Еще один класс липидснижающих средств, в частности, производные фиброевой кислоты — фибраты — благодаря широкому спектру гиполипидемического действия могут успешно применяться в коррекции ДЛП при абдоминальном Ож. Более частое назначение статинов несколько снижает популярность фибратов в коррекции ДЛП, в том числе и при абдоминальном Ож. Однако, не стоит забывать, что, по данным клинических исследований, кроме достаточно выраженных гиполипидемических эффектов фибраты оказывают поливалентное метаболическое действие: достоверно снижают концентрацию мочевой кислоты на 25 %, фибриногена — на 14 %, увеличивают чувствительность тканей к инсулину на 15—20 % [41].

Способность фибратов снижать уровень ТГ, ХС ЛПНП, увеличивать уровень ХС ЛПВП, уменьшать содержание в крови мелких плотных частиц ЛПНП, повышать чувствительность тканей к инсулину и уменьшать выраженность постпищевой липемии делает их ценным препаратом для лечения ДЛП при абдоминальном Ож.

Механизм действия фибратов осуществляется через расщепление частиц, богатых ТГ, снижение синтеза СЖК, повышение уровня ХС ЛПВП, через усиление экспрессии (транскрипции) генов, вовлеченных в липидный обмен, и увеличение катаболизма частиц ЛПНП [36].

Фибраты через активацию PPAR $\alpha$  подавляют экспрессию гена ApoC-III, увеличивают экспрессию гена ЛПЛ и белка, переносящего жирные кислоты. Это приводит к усилению катаболизма богатых ТГ липопротеидов, увеличению окисления жирных кислот, снижению образования ЛПОНП. Этот механизм обеспечивает уменьшение содержания в крови ТГ, что в свою очередь способствует снижению концентрации мелких плотных частиц ЛПНП и увеличению доли ЛПНП обычного размера [38, 43]. Активация PPAR $\alpha$  влияет на экспрессию ключевых генов, вовлеченных в метаболизм ЛПВП. Показано, что фибраты повышают синтез ЛПВП через увеличение экспрессии генов ApoA-I и ApoA-II — основных структурных компонентов ЛПВП. Увеличение экспрессии гена ЛПЛ и подавление экспрессии гена ApoC-III в печени ускоряют липолиз ЛПОНП и хиломикронов и приводят к накоплению насцентных (незрелых) частиц ЛПВП — ключевых акцепторов ХС из периферических тканей в процессе обратного его транспорта [8].

Такой метаболический эффект фибратов, как снижение уровня ХС ЛПНП может быть обусловлен несколькими механизмами: 1) усилением экспрессии ЛПНП рецепторов гепатоцитов; 2) уменьшением количества фракций ЛПНП<sub>4-5</sub> в

плазме крови за счет перераспределения пула этих частиц по плотности, что приводит к усилению катаболизма ЛПНП; 3) усилением обратного транспорта ХС из периферических клеток в печень, что выражается в повышении уровня ХС ЛПВП [36, 41]. Динамика содержания ХС ЛПНП в крови при лечении фибратами зависит от исходного значения этого показателя: при высоком уровне ХС ЛПНП он снижается на 5—25 %, а при низком уровне, характерном для выраженной ГТГ, может возрасти. И это вполне объяснимо, поскольку содержание ТГ в ЛПОНП обратно коррелирует с концентрациями ХС ЛПВП и ХС ЛПНП вследствие изменения количества субстрата, в частности ЛПОНП, необходимого для образования ЛПВП и ЛПНП. Назначение фибратов усиливает липопротеидлиполиз ТГ-ЛПОНП вследствие активации ЛПЛ, что сопровождается повышением образования частиц ЛПВП и ЛПНП из ЛПОНП, а следовательно, и перемещением эфиров ХС от ЛПОНП на ЛПВП и ЛПНП. Отсюда понятно, что при выраженной ГТГ, когда исходный уровень ХС ЛПНП, как правило, низкий, фибраты будут увеличивать концентрацию ХС в составе ЛПНП, а также содержание ХС в ЛПВП.

Как известно, концентрация ТГ существенно влияет на субфракционный спектр ЛПНП. Уже при уровне ТГ, превышающем 1,5—1,7 ммоль/л, в крови преобладает подфракция мелких плотных частиц ЛПНП, а снижение концентрации ТГ приводит к изменению размера частиц ЛПНП в сторону более крупных [7]. Фибраты способны изменить размер и плотность частиц ЛПНП (от мелких плотных к крупным, обогащенным эфирами ХС частицам ЛПНП) за счет повышения активности ЛПЛ и увеличения катаболизма богатых ТГ липопротеидов, а также повышения уровня ХС ЛПВП [33]. Дополнительным механизмом в снижении риска сердечно-сосудистых событий, в том числе и при абдоминальном Ож, размеры частиц ЛПНП могут нормализоваться, что наблюдалось при назначении микронизированного фенофибрата пациентам с IIa типом ДЛП [42]. Благоприятный эффект фенофибрата на субфракционный спектр ЛПНП был также продемонстрирован в исследовании DAIS, в котором отмечено достоверное увеличение пикового размера частиц ЛПНП по сравнению с исходным в группе пациентов, получавших препарат. Причем увеличение размеров частиц ЛПНП достоверно коррелировало со снижением уровня ТГ [48].

Важным свойством фибратов является доказанное в эксперименте их благоприятное влияние на чувствительность тканей к инсулину. Это позволяет улучшить липидный профиль пациентов за счет уменьшения ИР, сопутствующей абдоминальному Ож. Так, ципрофибрат и фенофибрат снижают уровень инсулина натощак и индуцированного глюкозой, нормализуют липидный обмен и тормозят накопление у животных жировой ткани [35, 40]. Безафибрат улучшает чувствительность тканей к инсулину путем воздействия на активность  $\Delta$ -5-де-

сатуразы и увеличения количества полиненасыщенных жирных кислот в скелетных мышцах [22].

Фибраты способны корригировать такую составляющую ДЛП при абдоминальном Ож, как постпищевая липемия, тесно связанную с ИР. В клинических исследованиях показано, что ципрофибрат в период постпищевой липемии улучшает липопротеидлиполиз и катаболизм ремнантов хиломикрон и ЛПОНП благодаря увеличению экспрессии АпоВ, E-рецепторов гепатоцитов, улучшает утилизацию постпищевых ТГ скелетными мышцами как энергетического субстрата вследствие повышения активности ЛПЛ скелетных мышц, способствует активации обратного транспорта ХС, что уменьшает степень выраженности постпищевой липемии, в том числе после выполнения физической нагрузки [1, 35]. Не исключается и другой механизм, связанный с уменьшением ИР, которая играет важную роль в регуляции постпищевой концентрации богатых ТГ липопротеидов через компенсаторную гиперинсулинемию [35].

В целом, по данным клинических исследований, применение фибратов с целью коррекции ДЛП позволяет снизить содержание в крови общего ХС на 20—25 %, ТГ — на 40—50 % и повысить концентрацию ХС ЛПВП на 10—15 %, что значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий [43]. В частности, фенофибрат повышает уровень ХС ЛПВП на 20 %, снижает уровень ТГ в среднем на 44 %, фракцию ЛПОНП — на 44—51 %, уменьшая индекс атерогенности плазмы крови [40, 48]. В исследованиях последних лет получены убедительные данные о влиянии фибратов на сердечно-сосудистые осложнения. Отмечено снижение сердечно-сосудистой смертности на 24 %, риска сердечно-сосудистых событий — на 22 %, общей смертности — на 23 % [13, 43].

Никотиновая кислота (НК) оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение для коррекции ДЛП при абдоминальном Ож, сочетающемся с ИР, ограничено, поскольку этот препарат может снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевого кислоты и усугублять ИР. Есть сообщения о том, что прием НК в высоких дозах (> 2 г/сут) снижает чувствительность тканей к инсулину, способствуя гипергликемии [44]. В исследовании ADVENT через 16 нед лечения ниаспаном (синтетической формой НК с замедленным высвобождением действующего вещества) в суточных дозах 1000 и 1500 мг отмечено лишь незначительное повышение содержания глюкозы в крови натощак и уровня гликозилированного гемоглобина [39].

Традиционно основные гиполипидемические эффекты НК (снижение уровня ТГ и повышение содержания в крови ХС ЛПВП) приписывали ее антилиполитической активности и способности влиять на активность печеночной ЛПЛ. За последние годы на молекулярном уровне установлено, что антилиполитический эффект НК реализуется через взаимодействие с парным G-протеиновым рецептором жировой ткани, а также через значи-

тельное повышение уровней мРНК рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha$  и PPAR $\Delta$ ), что обеспечивает подавление липолиза даже во время физической нагрузки. Индуцирующее влияние НК на синтез простагландинов реализуется через опосредованную рецептором НМ 74А стимуляцию PPAR $\gamma$  [46].

Фибраты и статины оказались способными повышать уровень ХС ЛПВП и АпоА-I посредством активации PPAR $\alpha$  [2]. Через агонизм к PPAR $\alpha$  фибраты снижают содержание ТГ в крови. НК реализует свое гипотриглицеридемическое действие через антилиполитический эффект и стимуляцию печеночной ЛПЛ, что также опосредуется активацией PPAR $\alpha$ . Следовательно, добавление НК к статинам или фибратам будет способствовать усилению их гиполипидемических эффектов. Это важно учитывать при смешанном варианте ДЛП у лиц с абдоминальным Ож, когда монотерапия статинами или фибратами или их комбинацией недостаточно эффективна. В таких случаях допускается дополнительное применение НК в составе комбинированной терапии со статинами или фибратами в дозе не более 2 г/сут при частом контроле глюкозы в крови [16].

Получены данные об эффективной коррекции ДЛП у лиц с МС, диагностированным по критериям АТР-III, с помощью комбинированной терапии, включавшей ниаспан и ловастатин [45]. Пациенты изначально получали 500 мг ниаспана и 10 мг ловастатина с последующим титрованием суточных доз препаратов соответственно до 2000 мг и 40 мг. Оказалось, что комбинированная гиполипидемическая терапия ниаспаном 2000 мг/сут и ловастатином 40 мг/сут приводила к более выраженному повышению содержания ХС ЛПВП и более выраженному снижению уровня ТГ (+36 и -47 % соответственно) у пациентов с МС по сравнению с больными, у которых этого синдрома не было (+32 и -32 % соответственно). Концентрация липопротеида (а) более эффективно снижалась у пациентов без синдрома ИР (на 26 % против 22 %).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Завершая обсуждение проблемы ДЛП при абдоминальном Ож, можно заключить, что этот вариант вторичной ДЛП имеет сложный патогенез и отличается многокомпонентностью своих составляющих: повышением уровней СЖК и ТГ, снижением содержания ХС в составе ЛПВП, увеличением концентрации ХС ЛПНП и мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня АпоВ и выраженной постпищевой липемией, при которой наблюдается значительное повышение содержания в крови липопротеидов, обогащенных ТГ в постпищевой период. Вероятно, именно перечисленные изменения липидов крови, имея более важное патогенетическое значение, приводят к инициации и прогрессированию процессов атерогенеза при абдоминальном Ож. Положительный эффект при коррекции этих нарушений ожидаемый при применении статинов, фибратов и НК или комбини-

рованной терапии. Важной особенностью действия указанных гиполипидемических средств является их агонизм к PPAR $\alpha$ , вовлеченным в липидный обмен и патогенез составляющих ДЛП при абдоминальном Ож. Грамотно подобранная гиполипидемическая терапия, помимо основного действия, может улучшить показатели углеводного

и пуринового обменов, повысит чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы ДЛП при абдоминальном Ож и знания основных и дополнительных механизмов действия гиполипидемических препаратов, применяемых для ее коррекции.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Чернишов В.А. Вплив ципрофібрату (ліпанору) на вираженість післяхарчової ліпемії у хворих на ішемічну хворобу серця // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 2. — С. 17—21.
2. Березин А.Е. Перспективы снижения резидуального кардиоваскулярного риска. Потенциальные возможности статинов // Therapia. — 2009. — № 3(35). — С. 43—48.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Правастатин в коррекции атерогенной экзогенно-индуцированной постпрандиальной гиперлипидемии // Кардиол. — 2002. — № 1. — С. 27—32.
4. Бубнова М.Г., Перова Н.В., Аронов Д.М., и др. Синдром нарушенной толерантности к пищевым жирам при коронарной болезни сердца // Кардиол. — 2003. — № 4. — С. 36—42.
5. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: ожиріння // Здоров'я України. — 2009. — Тематичний номер (вересень). — С. 66—67.
6. Дзяк Г.В., Бабченко Р.А. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коази́м А редуктазы: 20 лет на фармацевтическом рынке // Укр. мед. часоп. — 2000. — № 4(18). — VII/VIII. — С. 94—101.
7. Доборджиницзе Л.М. Фибраты: механизм действия, влияние на уровень липидов и липопротеинов, на риск коронарных событий. Часть II: фенофибрат // Кардиол. — 2004. — № 3. — С. 87—93.
8. Доборджиницзе Л.М., Грацианский Н.А. Фибраты: механизм действия, влияние на уровень липидов и липопротеинов, на риск коронарных событий. Часть I: Клофибрат, гемфиброзил, безафибрат // Кардиол. — 2004. — № 2. — С. 96—103.
9. Евдокимова М.А., Затейщиков Д.А., Сигоренко Б.А. Ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором: возможная роль в развитии атеросклероза // Кардиол. — 2003. — № 11. — С. 41—48.
10. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. — СПб.: ПитерКом, 1999. — 512 с.
11. Ковалева О.Н., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности при ожирении // Ліки України. — 2008. — № 7(123). — С. 46—50.
12. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. — СПб: Наука, 2000. — 119 с.
13. Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клиничко-амбулаторных условиях // Кардиол. — 2005 — № 5. — С. 92—100.
14. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиол. — 2001. — № 3. — С. 4—9.
15. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю. Жировая ткань: ее значение в норме и при патологии // Рос. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 54—56.
16. Проект рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр, 2009 // Практ. ангиол. — 2009. — № 8(27). — С. 23—33.
17. Расин М.С., Кайгашев И.П., Расин А.М. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом: их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии // Укр. кардиол. журн. — 2006. — № 4. — С. 106—112.
18. Смирнова І.П. Ожиріння // Нова медицина. — 2004. — № 3 (14). — С.17—19.
19. Соколова Е.И., Озерова И.Н., Перова Н.В. и др. Снижение атерогенной значимости липопротеидов высокой плотности у лиц с ожирением // Кардиол. — 2004. — № 2. — С. 45—50.
20. Соколов Е.И., Перова Н.В., Щукина Г.Н. Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови // Кардиол. — 2005. — № 10. — С. 91—96.
21. Стрюк Р.И., Цыганюк Н.Ю. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома // Кардиол. — 2006. — № 4. — С. 54—59.
22. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Дериваты фиброевой кислоты // Кардиол. — 2001. — №7. — С. 60—66.
23. Талаева Т.В., Малиновская И.Э., Третьяк И.В. и др. Алиментарная перегрузка липидами и нарушение толерантности к ним как факторы атерогенеза, развития и прогрессирования ишемической болезни сердца // Укр. кардиол. журн. — 2004. — № 1. — С. 72—79.
24. Творогова М.Г. Обратный транспорт холестерина // Кардиол. — 2001. — № 2. — С. 66—70.
25. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // Суч. гастроентерол. — 2002. — № 4 (10). — С. 4—12.
26. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром. — Харьков: Гриф, 2002. — 250 с.
27. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б. и др. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? // Здоров'я України. — 2009. — Тематичний номер (червень). — С. 21—23.
28. Шумаков В.А., Талаева Т.В., Братусь В.В. Роль нарушения толерантности к липидам в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Серце і судини. — 2004. — № 3. — С. 66—73.
29. Adiels M., Olofsson S.O., Taskiran M.R., Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1225—1262.
30. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059—1062.
31. Brites F.D., Bonavita C.D., Geitere C. et al. Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels // Arteriosclerosis. — 2000. — Vol. 152. — P. 181—192.
32. Despres J.P. Targeting abdominal obesity and the metabolic syndrome to manage cardiovascular disease risk // Heart. — 2009. — Vol.95. — P. 1118—1124.

33. *Despres J.P., Lemieux I., Robbins S.J.* Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease // *Drugs*. — 2004. — Vol. 64. — P. 2177—2198.
34. *Desvergne B., Wahli W.* Peroxisome proliferators — activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 649—688.
35. *Evans M., Anderson R.A., Graham J. et al.* Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101, № 15. — P. 1773—1779.
36. *Farnier M.* Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing // *Vascular Health and Risk Management*. — 2008. — Vol. 4, № 5. — P. 991—1000.
37. *Franssen R., Monajemi H., Stroes E., Kastelein J.* Obesity and dyslipidemia // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 37. — P. 623—633.
38. *Fruchart J.C.* Peroxisome proliferators — activated receptor — alpha (PPAR $\alpha$ ): At the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. — 2009. — Vol. 205. — P. 1—8.
39. *Grundy S.M., Vega G.L., McGovern M.E. et al.* Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1568—1576.
40. *Keating G.M., Croom K.F.* Fenofibrate. A review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. — 2007. — Vol. 67. — P. 121—153.
41. *Koh K.K., Quon M.J., Rosenson R.S. et al.* Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: Focus on statins and fibrates // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 124. — P. 149—159.
42. *Lemieux I., Laperrier L., Dzavik V. et al.* A 16-week fenofibrate treatment increases LDL particle size in type IIa dyslipidemic patients // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 162. — P. 363—371.
43. *Loomba R.S., Arora R.* Fibrates: where are we now? // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 3, № 1. — P. 91—96.
44. *Poynten A.M., Gan S.K., Kriketos A.D. et al.* Nicotinic acid — induced insulin resistance is related to increase circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52. — P. 699—704.
45. *Reasner C.A.* Niaspan: a powerful treatment. Option for diabetic dyslipidaemia // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 7 (suppl. F). — P. F48—F55.
46. *Sirtori C.R.* HDL and the progression of atherosclerosis: new insight // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 8 (suppl. F). — P. F4—F9.
47. *Teheranof A., Lamarche B., Prud'Homme D. et al.* The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men // *Intern. J. Obesity*. — 2008. — Vol. 32. — P. 1655—1664.
48. *Zambon A., Cusi K.* The role of fenofibrate in clinical practice // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* — 2007. — Vol. 4 (suppl. 3). — P. S15—S20.

В.А. Чернишов

### ДИСЛІПІДЕМІЯ ПРИ АБДОМІНАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ І КОРЕКЦІЮ

Представлено сучасні уявлення про патогенез і корекцію вторинної дисліпідемії, що виникає при абдомінальному ожирінні. Наведено дані про терапевтичну ефективність сучасних гіполіпідемічних засобів (статинів, фібрів та нікотинової кислоти), які реалізують свою дію через агонізм до рецепторів, активованих проліфератором пероксисом і залучених у ліпідний обмін, та патогенез складових дисліпідемії при абдомінальному ожирінні. Показано ефективність комбінованої терапії статином і нікотиновою кислотою в корекції вторинної дисліпідемії при абдомінальному ожирінні в осіб з метаболічним синдромом.

V.A. Chernyshov

### DYSLIPIDEMIA IN ABDOMINAL OBESITY: CONTEMPORARY VIEWS ON PATHOGENESIS AND CORRECTION

The contemporary insights on pathogenesis and correction of secondary dyslipidemia developed in abdominal obesity are considered in this review. The data on therapeutic efficacy of the modern hypolipidemic agents (statins, fibrates and nicotinic acid) which realize their action through agonism to receptors activated by peroxisome proliferator and included in lipid exchange and pathogenesis of dyslipidemia components in abdominal obesity are introduced. The results of effectiveness of combined hypolipidemic therapy with statin and nicotinic acid in correction of secondary dyslipidemia in patients with abdominal obesity and other signs of metabolic syndrome are given.