

© К. К. Мирчук, 2017  
УДК [616.13-004.6+616.15::577.112.856]:616-059

К. К. Мирчук

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Анализ результатов применения комбинированного лечения дислиппротеидемий — операции частичного илеошунтирования в сочетании со статинами. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Изучена динамика содержания липидов в крови при комбинированном лечении дислиппротеидемий у 56 пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Комбинированное гиполипидемическое воздействие привело к снижению концентрации общего холестерина в крови на 42,3% при снижении содержания холестерина липопротеидов низкой плотности на 54,7%, повышению содержания холестерина липопротеидов высокой плотности на 24% и уменьшению коэффициента атерогенности на 61,8%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение аторвастатина в дозе 10 мг/сут у больных, перенесших операцию частичного илеошунтирования по поводу приобретенной дислиппротеидемии, позволяет в большинстве случаев (81,3%) суммарно снизить в 2 раза дооперационное содержание холестерина липопротеидов низкой плотности.

**Ключевые слова:** атеросклероз, дислиппротеидемия, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, частичное илеошунтирование, статины

*K. K. Mirchuk*

### Combined treatment of dyslipoproteinemia in patients with atherosclerosis

Department of faculty surgery, I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

**OBJECTIVE.** The article analyzed the results of application of combined dyslipoproteinemia treatment including partial ileoshunting operation in combination with statins. **MATERIAL AND METHODS.** The dynamics of blood lipid levels during combined treatment of dyslipoproteinemia was studied in 56 patients with different clinical manifestations of atherosclerosis. **RESULTS.** Combined hypolipidemic therapy reduced total cholesterol levels by 42,3% and LDL-cholesterol by 54,7%, increased HDL-cholesterol by 24% and decreased atherogenic index of plasma by 61,8%. **CONCLUSIONS.** The application of atorvastatin therapy using 10 mg/day allowed doctors to decrease the preoperative concentration of LDL-cholesterol levels twice in majority of cases (81,3%). This method was used for patients who underwent partial ileoshunting operation because of acquired dyslipoproteinemia.

**Key words:** atherosclerosis, dyslipoproteinemia, ischemic heart disease, obliterating atherosclerosis of the lower extremity vessels, partial ileoshunting, statins

**Введение.** Ведущая роль дислиппротеидемии (ДЛП) в развитии и прогрессировании атеросклероза общепризнанна [2, 3, 7]. Коррекция атерогенных ДЛП лежит в основе лечения больных с атеросклерозом [7]. Операция частичного илеошунтирования (ЧИШ) зарекомендовала себя как надёжный и эффективный метод лечения ДЛП, однако нормализация липидного спектра после ЧИШ достигается у половины оперированных пациентов [5].

Цель настоящего исследования — изучение результатов комбинированного лечения (ЧИШ+статины) пациентов с резидуальной ДЛП после операции ЧИШ.

**Материал и методы.** Изучены результаты применения комбинированного лечения ДЛП (ЧИШ+статины) у 56 пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза, из них 48 мужчин (85,7%) и 8 женщин (14,3%). Состояние липидного обмена оценивали по содержанию в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов

(ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и коэффициента атерогенности (КА). Забор крови у больных производили натощак после 12-часового голодания. Содержание в крови ХС, ТГ и ХС ЛПВП определяли ферментным колориметрическим методом. Определение содержания ХС ЛПНП производили расчётным путём:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - (\text{ТГ}/5 + \text{ХС ЛПВП})$ , где соотношение ТГ/5 соответствует содержанию ХС ЛПОНП. Холестериновый КА рассчитывали по формуле:  $\text{КА} = (\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП})/\text{ХС ЛПВП}$ . При анализе индивидуальных липидограмм в группу с нормолипидемией включали пациентов с концентрацией общего ХС менее 5 ммоль/л; ТГ менее 1,8 ммоль/л; ХС ЛПВП более 1,0 ммоль/л (для женщин более 1,2 ммоль/л);  $\text{КА} < 4$ . Из 56 наблюдавшихся пациентов у 8 диагностирована наследственная гетерозиготная ДЛП. Основанием для постановки такого диагноза служили следующие критерии: содержание общего ХС в крови в пределах 8–15 ммоль/л, развитие клинических признаков атеросклероза в молодом возрасте, отягощенная наследственность, ксантоматоз. Соответственно у 46 пациентов ДЛП диагностирована как приобретенная.

Методика ЧИШ заключалась в выключении из питания дистального отдела (до 250 см) тонкой кишки с наложением илеоцекоанастомоза или илео-илеоанастомоза в 5–7 см от илеоцекального клапана (рисунк).

Сроки наблюдения пациентов после ЧИШ в отдалённом послеоперационном периоде колебались от 5 до 27 лет и составили в среднем  $(13,1 \pm 1,8)$  года. Для устранения резидуальной ДЛП после ЧИШ 54 пациентам был назначен аторвастатин по 10 мг/сут. Ещё 2 пациентам ранее был назначен симвастатин в дозе 20 мг/сут. Сроки обследования после назначения статинов колебались от 5 мес до 2,3 года и составили в среднем  $(1,2 \pm 0,4)$  года. 3 пациента по разным причинам немедикаментозного характера в сроки 7–12 мес самостоятельно прекратили приём препарата.

**Результаты.** Представлены данные о влиянии ЧИШ на показатели липидограммы крови у 56 пациентов в отдалённом послеоперационном периоде — через  $(13,1 \pm 1,6)$  года после операции

(таблица). Операция привела к стойкому снижению содержания общего ХС на 23,4 % ( $p < 0,001$ ) за счёт снижения концентрации ХС ЛПНП на 30,6 %, ( $p < 0,001$ ), повышению содержания ХС ЛПВП на 15 % ( $p < 0,001$ ) и уменьшению КА на 38,2 % ( $p < 0,001$ ).

Наиболее эффективной операция была при коррекции гиперхолестеринемии и гипо- $\alpha$ -холестеринемии. Однако у всех пациентов после ЧИШ сохранялась резидуальная ДЛП. В связи с этим и проводилось дополнительное лечение гиполипидемическими препаратами. Большинству пациентов (54 из 56) был назначен аторвастатин по 10 мг/сут. 2 пациентам ранее был назначен симвастатин по 20 мг/сут. Следует отметить, что гипохолестеринемическая эффективность симвастатина в дозе 20 мг/сут практически равнозначна эффективности аторвастатина в дозе 10 мг/сут [6], что позволило объединить всех пациентов в одну группу. Результаты гиполипидемического воздействия статинов на липидный спектр крови больных, перенесших ЧИШ, представлены в таблице. Лечение статинами привело к дополнительному достоверному снижению содержания общего ХС на 24,6 % ( $p < 0,001$ ) за счёт снижения содержания ХС ЛПНП на 34,8 % ( $p < 0,001$ ), повышению содержания ХС ЛПВП на 8 % ( $p < 0,05$ ) и уменьшению коэффициента атерогенности на 38,1 % ( $p < 0,001$ ). В итоге применённое комбинированное гиполипидемическое воздействие (ЧИШ+статины) привело к снижению концентрации общего ХС в крови на 42,3 % ( $p < 0,001$ ) при снижении содержания ХС ЛПНП на 54,7 %, по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,001$ ), повышению содержания ХС ЛПВП на 24 % ( $p < 0,001$ ) и уменьшению КА более

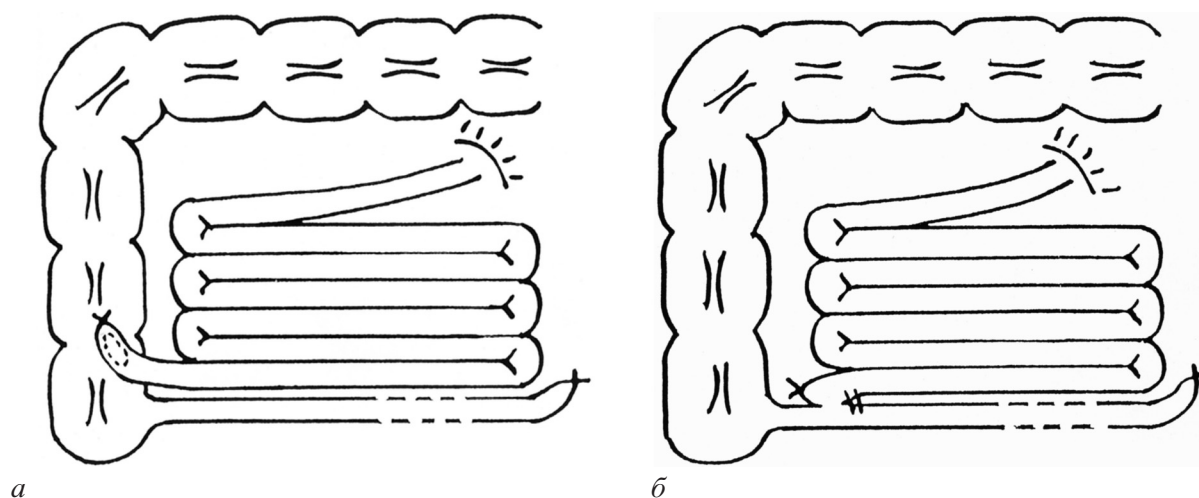


Схема операции частичного илеошунтирования с применением илеоцекоанастомоза (а) и илео-илеоанастомоза (б)

**Динамика содержания липидов в сыворотке крови после ЧИШ  
и комбинированного гиполипидемического воздействия (ЧИШ + статины)**

Показатели	До ЧИШ	После ЧИШ	ЧИШ + статины
Общий ХС, моль/л	7,81 ± 0,24	5,98 ± 0,26**	4,51 ± 0,27**, ***
ХС ЛПНП, моль/л	6,34 ± 0,23	4,4 ± 0,25**	2,87 ± 0,29**, ***
ХС ЛПОНП, моль/л	0,47 ± 0,04	0,43 ± 0,04	0,40 ± 0,04
ХС ЛПВП, моль/л	1,0 ± 0,03	1,15 ± 0,03**	1,24 ± 0,03**, *
ТГ, моль/л	2,35 ± 0,22	2,15 ± 0,21	1,98 ± 0,19
КА	6,8 ± 0,5	4,2 ± 0,5**	2,6 ± 0,4**, ***

\* p<0,05 при сравнении с послеоперационными показателями.

\*\* p<0,001 при сравнении с дооперационными показателями.

\*\*\* p<0,001 при сравнении с послеоперационными показателями.

чем в 2 раза — на 61,8% (p<0,001). Следует отметить, что благодаря дополнительному применению сатинов устранена резидуальная ДЛП у всех пациентов с приобретенной ДЛП. Менее впечатляющие результаты получены у 8 больных с наследственной гетерозиготной гиперхолестеринемией. Лишь у 1 из 8 таких пациентов на фоне комбинированного лечения (ЧИШ + статины) содержание общего ХС снизилось до нормальных значений.

**Обсуждение.** Гиполипидемический эффект операции ЧИШ очевиден, однако у всех курированных нами пациентов в отдалённом послеоперационном периоде сохранялась резидуальная ДЛП. Ранее мы проанализировали причины недостаточного гиполипидемического эффекта ЧИШ [1]. Одной из таких причин было шунтирование короткого (менее 180 см) участка подвздошной кишки. Кроме того, обнаружилось отсутствие эффекта ЧИШ в устранении гипертриглицеридемии — в отдалённом послеоперационном периоде снижение концентрации ТГ в крови составило лишь 8,5% (p>0,05). Кроме того, у отдельных больных имело место парадоксальное повышение концентрации ТГ после операции. Недостаточный гиполипидемический эффект ЧИШ выявлен и у больных с наследственной гиперхолестеринемией. Сохранение резидуальной ДЛП после ЧИШ ведёт к ухудшению клинических результатов операции. Так, через 10 лет после ЧИШ клиническое улучшение и стабилизация течения ИБС при нормализации содержания липидов в крови составили 64,3% против 34,5% в группе пациентов с резидуальной ДЛП [4]. Кроме того, в группе пациентов, у которых была достигнута нормолипидемия за 10-летний срок наблюдения после ЧИШ, более чем в 2 раза реже развивался острый инфаркт миокарда, нежели в группе больных с резидуальной ДЛП — 17,9% против 36,4%. Сходные

результаты получены при анализе клинического течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у больных после ЧИШ [3]. Так, при нормализации липидограммы через 10 лет после ЧИШ прогрессирование ишемии нижних конечностей отмечалось почти в полтора раза реже (60% против 86,7%), а реваскуляризирующие операции по поводу ишемии нижних конечностей выполнялись у них в 2 раза реже (20% против 40%), нежели в группе больных с резидуальной ДЛП. Всё это свидетельствует об ответственности резидуальной ДЛП за ухудшение клинических результатов ЧИШ при длительных сроках наблюдения и явилось поводом для назначения дополнительной гиполипидемической терапии. В качестве медикаментозной терапии резидуальной ДЛП целесообразно назначение препаратов с другим механизмом действия, нежели операция ЧИШ. Механизм гиполипидемического воздействия ЧИШ обусловлен исключением из пищеварения дистальной трети тонкой кишки — места реабсорбции жёлчных кислот и всасывания экзогенного холестерина. Это, в свою очередь, приводит к повышенному использованию эндогенного холестерина на синтез печенью жёлчных кислот и, соответственно, к снижению его содержания в крови. В качестве дополнительного гиполипидемического воздействия были выбраны статины, механизм действия которых обусловлен подавлением активности ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза ХС печенью. Таким образом, обеспечивалось сочетание различных механизмов гиполипидемического воздействия. Кроме того, статины, согласно клиническим рекомендациям по лечению дислипотеидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, являются препаратами выбора, сочетающими в себе высокую эффективность гиполипидемического воздействия, относительно небольшое количество нежелательных

побочных воздействий и осложнений, а также дающими дополнительные позитивные плеiotропные эффекты на течение атеросклеротического процесса [7].

Анализируя полученные результаты, следует подчеркнуть, что в настоящее время общепризнанна прямая корреляция между прогрессированием атеросклеротического поражения сосудистого русла, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, с содержанием ХС ЛПНП [7]. Поэтому главной целью любого гиполипидемического лечения является снижение содержания именно ХС ЛПНП. Более того, установлены целевые концентрации ХС ЛПНП, к достижению которых нужно стремиться при проведении гиполипидемической терапии. Таковыми, согласно клиническим рекомендациям по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, для наших пациентов, страдающих различными клиническими проявлениями атеросклероза, является содержание ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [7]. При выраженной гиперхолестеринемии считается приемлемым снижать концентрацию в крови ХС ЛПНП на 50 % от исходного уровня. Анализируя индивидуальные липидограммы пациентов при проведении комбинированной гиполипидемической терапии (ЧИШ + статины) установлено, что у 39 из 48 больных с приобретенной ДЛП (81,3 %) снижение концентрации ХС ЛПНП составило 50 % и более от дооперационной, при этом у 7 из них (14,6 %) достигнуты концентрации ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л и ниже. Таким образом, достижение в результате комбинированного лечения целевых концентраций ХС ЛПНП у большинства пациентов (81,3 %) на фоне приобретенной ДЛП предполагает достаточно благоприятное течение у них заболеваний, вызванных атеросклерозом.

Следует отметить, что в качестве дополнительного лечения резидуальной ДЛП после ЧИШ использовалась начальная доза (10 мг/сут) наиболее широко применяющегося в настоящее время статина — аторвастатина. При этом эффективность такого комбинированного лечения (ЧИШ + 10 мг/сут аторвастатина) по снижению в крови содержания ХС ЛПНП соответствует эффективности агрессивной монотерапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут или по 40 мг/сут самого сильного гиполипидемического препарата из применяющихся статинов — розувастатина [6]. Следует отметить также, что в течение срока наблюдения — в среднем ( $1,4 \pm 0,4$ ) года — не отмечено побочных эффектов или осложнений от приёма аторвастатина в дозе 10 мг/сут, которые

привели бы к отмене препарата. В то же время при постоянном использовании максимальных терапевтических доз статинов существенно возрастает риск развития побочных эффектов и осложнений. Кроме того, финансовые затраты на проведение такой агрессивной высокодозной монотерапии статинами весьма значительны и малодоступны для многих пациентов. Поэтому комбинированное лечение приобретенной ДЛП в виде сочетания операции ЧИШ и применения начальных доз аторвастатина (10 мг/сут) следует признать удачным решением в достижении целевых концентраций ХС ЛПНП. Особенно это относится к пациентам, которым по тем или иным причинам нельзя проводить высокодозную терапию статинами.

Что касается пациентов с наследственной гетерозиготной ДЛП, то содержание ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л и меньше или снижение его концентрации в крови более чем на 50 % от дооперационной не достигнуто ни у одного из 8 наблюдавшихся больных. Очевидно, что такие больные нуждаются в более высокой дозе аторвастатина, нежели применявшаяся (10 мг/сут).

**Выводы.** 1. Комбинированное лечение атерогенных дислипидемий (ЧИШ + статины) оказывает выраженное липидкорректирующее воздействие за счёт снижения в крови концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, повышения содержания холестерина липопротеидов высокой плотности.

2. Применение аторвастатина в дозе 10 мг/сут у больных, перенесших операцию ЧИШ по поводу приобретенной ДЛП, позволяет в большинстве случаев (81,3 %) суммарно снизить в 2 раза дооперационное содержание ХС ЛПНП.

3. При применении комбинированного лечения у больных с наследственной гетерозиготной гиперхолестеринемией для достижения целевых концентраций ХС ЛПНП показано назначение более высоких доз, нежели 10 мг/сут аторвастатина.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Мирчук К.К., Лебедев Л.В., Седлецкий Ю.И. Отдалённые результаты применения различных модификаций операции частичного илеошунтирования для лечения больных с атерогенными дислипидемиями // Вестн. хир. 2001. Т. 160, № 1. С. 29–32 [Mirchuk K.K., Lebedev L.V., Sedletskii Yu.I. Otdalennyye rezul'taty primeneniya razlichnykh modifikatsii operatsii chastichnogo ileoshuntirovaniya dlya lecheniya bol'nykh s aterogennymi dislipoproteidemiymi // Vestnik khirurgii. 2001. Vol. 160, № 1. P. 29–32].
2. Седов В.М., Мирчук К.К., Седлецкий Ю.И., Лебедев Л.В., Пизин В.М. Дислипидемия и прогноз течения ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Вестн. хир. 2001. Т. 160, № 2. С. 13–17 [Sedov V.M., Mirchuk K.K., Sedletskii Yu.I., Lebedev L.V., Pizin V.M.



- Dislipoproteidemiya i prognoz techeniya ishemicheskoi bolezni serdtsa posle koronarnogo shuntirovaniya // Vestnik khirurgii. 2001. Vol. 160, № 2. P. 13–17].
3. Седов В.М., Мирчук К.К., Лебедев Л.В. Влияние дислипотеидемии на отдаленные результаты хирургического лечения больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Вестн. хир. 2004. Т. 163, № 2. С. 50–55 [Sedov V.M., Mirchuk K.K., Lebedev L.V. Vliyaniye dislipoproteidemii na otdalennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh obliteriruyushchim aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostei // Vestnik khirurgii. 2004. Vol. 163, № 2. P. 50–55].
  4. Седов В.М., Мирчук К.К., Седлецкий Ю.И. Хирургическая коррекция дислипотеидемии в лечении больных ишемической болезнью сердца // Медицинский академический журнал. 2007. Т. 7, № 1. С. 117–126 [Sedov V.M., Mirchuk K.K., Sedletskii Yu.I. Khirurgicheskaya korrektsiya dislipoproteidemii v lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'y serdtsa // Meditsinskii akademicheskii zhurnal. 2007. Vol. 7, № 1. P. 117–126].
  5. Седов В.М., Мирчук К.К., Седлецкий Ю.И. 25-летний опыт применения хирургической коррекции дислипотеидемий в лечении больных атеросклерозом // Вестн. хир. 2011. Т. 170, № 6. С. 70–75 [Sedov V.M., Mirchuk K.K., Sedletskii Yu.I. 25-letnii opyt primeneniya khirurgicheskoi korrektsii dislipoproteidemii v lechenii bol'nykh aterosklerozom // Vestnik khirurgii. 2011. Vol. 170, № 6. P. 70–75].
  6. Шалаев С.В., Сафиуллина З.М., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6. С. 865–869 [Shalaev S.V., Safiullina Z.M., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Sravnitel'naya effektivnost' statinov v profilaktike i lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2010. № 6. P. 865–869].
  7. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32, № 14. P. 1769–1818.

Поступила в редакцию 27.09.2016 г.

---

#### Сведения об авторе:

Мирчук Константин Константинович (e-mail: [mirkko@mail.ru](mailto:mirkko@mail.ru)), проф.; кафедра факультетской хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8.