

1.3 Клінічне значення ліпопротеїнів низької та високої щільності у розвитку патології судин

У даний час є переконливі докази різних типів клінічних і генетичних досліджень, що високий рівень холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є серйозною причиною атеросклерозу - Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD).

Недавній мета-аналіз, який оцінює безпеку та ефективність зниження холестерину ЛПНЩ, показав, що існує постійне відносне зниження ризику серйозних серцево-судинних подій на зміну рівня ЛПНЩ у пацієнтів. Крім того, результати попередньо визначеного вторинного аналізу дослідження FOURIER виявили монотонний зв'язок між досягнутим рівнем холестерину ЛПНЩ та основними серцево-судинними захворюваннями аж до концентрації холестерину ЛПНЩ менше ніж 7 мг/дл (0,2 ммоль/л). Здається, що не існує нижнього порогу для ЛПНЩ, нижче якого не відбувається подальшого зниження ASCVD. Важливо, що такі низькі рівні не були пов'язані з посиленням побічних ефектів.

Докази генетичних досліджень також свідчать про те, що порушення низького рівня холестерину ЛПНЩ пов'язані із захистом від ішемічної хвороби. Крім того, менделівські рандомізаційні дослідження показали, що тривалий вплив низьких рівнів холестерину ЛПНЩ, починаючи з раннього віку, пов'язаний зі значним зниженням ризику ішемічної хвороби серця в логарифмічно-лінійному порядку, і це зниження є значно вищим, ніж поточна практика зниження холестерину ЛПНЩ, що починається в більш пізньому віці.

Багато обсерваційних досліджень показали, що низькі рівні ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) пов'язані з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця. Фремінгемське дослідження було першим і найважливішим епідеміологічним дослідженням, яке показало сильний, градуйований, незалежний, обернений зв'язок між холестерином ЛПВЩ і як серцево-судинними захворюваннями, так і загальною смертністю. Захисний ефект ЛПВЩ

щодо серцево-судинної системи традиційно пояснюється його важливою роллю в транспортуванні надлишку холестерину з периферичних тканин до печінки, процес також відомий як зворотний транспорт холестерину. Крім того, ЛПВЩ, здається, має протизапальні, антиоксидантні та антитромботичні властивості, що може сприяти його атеропротекторній дії.

З іншого боку, нещодавні дані ставлять під сумнів те, чи дійсно ЛПВЩ захищає від ASCVD. Менделівські рандомізовані дослідження постійно показували, що підвищені рівні холестерину ЛПВЩ, спричинені поширеними варіантами генів, пов'язаних із ЛПВЩ, не обов'язково пов'язані з меншою частотою серцево-судинних захворювань. Дійсно, було виявлено, що пацієнти з певними мутаціями в CETP, ABCA1, LIPC і SCARB1 мають парадоксальний підвищений ризик ішемічної хвороби серця, незважаючи на дуже високі концентрації холестерину ЛПВЩ. Це контрастує з рандомізаційними дослідженнями Менделя, які припускають сильний зв'язок між холестерином ЛПВЩ і підвищенням ASCVD.

Масштабні проспективні когортні дослідження також суперечать попереднім висновкам про лінійний зворотний зв'язок між ЛПВЩ і серцево-судинними захворюваннями. Хоча загальноприйнятим є те, що низькі рівні ЛПВЩ передбачають підвищений серцево-судинний ризик, дані кількох досліджень виявили зв'язок в зворотній асоціації вище певних рівнів ЛПВЩ. Існує навіть припущення про збільшення серцево-судинних захворювань у тих, хто має надзвичайно високий рівень ЛПВЩ.

Мета-аналіз 68 довгострокових проспективних когортних досліджень, що включали 302 430 людей без початкових судинних захворювань, показав, що немає подальшого зниження частоти випадків ішемічної хвороби серця зі значеннями ЛПВЩ вище ~60 мг/дл (1,5 ммоль/л). Подібним чином, у зведеному аналізі шести груп на основі Wilkins та інші спостерігали докази збільшення коронарного ризику при значеннях ЛПВЩ >90 мг/дл у чоловіків і 75 мг/дл у жінок. Нещодавно Madsen та інші досліджували зв'язок значного підвищення концентрації холестерину ЛПВЩ у сироватці крові з результатами у двох

великих популяційних групах із Данії (52 268 чоловіків і 64 240 жінок). Вони виявили середні значення ЛПВЩ 58 мг/дл (1,5 ммоль/л) і 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) для чоловіків і жінок, відповідно. Слід зазначити, що зв'язок між концентрацією холестерину ЛПВЩ і смертністю від усіх причин був U-подібним, причому як надзвичайно висока (>97 мг/дл для чоловіків, >116 мг/дл для жінок), так і низька концентрація асоціювалася з підвищеним ризиком. Подібного висновку дійшли Bowe та інші, які оцінювали взаємозв'язок між холестерином ЛПВЩ і ризиком смерті в дослідженні за участю 1,7 мільйона ветеранів Сполучених Штатів, які спостерігали протягом дев'яти років. Вони виявили, що рівень холестерину ЛПВЩ і ризик смертності демонструють U-подібний зв'язок, коли ризик смерті підвищується при низькому та високому рівнях холестерину ЛПВЩ.

Вищезазначені дані свідчать про те, що старі та нові обсерваційні дослідження дають різні результати щодо серцево-судинних ефектів високого рівня холестерину ЛПВЩ. На цьому етапі важливо підкреслити, що розмір вибірки осіб із дуже високим рівнем холестерину ЛПВЩ (тобто >80 мг/дл) був дуже малим у більшості попередніх досліджень, що обмежує можливість робити висновки про ризики для серцево-судинних захворювань і загальної смертності, пов'язаної з вищими рівнями ЛПВЩ.

Подібні результати щодо захисних ефектів високого рівня ЛПВЩ були отримані в рандомізованих інтервенційних дослідженнях, проведених з ніацином, фібратами та інгібіторами білка переносу ефіру холестерину. Незважаючи на ефективність підвищення рівня ЛПВЩ, жоден із них не зміг знизити смертність від усіх причин або серцево-судинні події.

У сукупності поточні дані показують, що вищий рівень холестерину ЛПВЩ не обов'язково захищає від серцево-судинних захворювань і навіть може бути шкідливим при надзвичайно високих значеннях. Дійсно, поточні рекомендації щодо дисліпідемії Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAS) підкреслюють, що ризик ASCVD зростає, коли рівень холестерину ЛПВЩ перевищує 90 мг/дл (2,3 ммоль/л). З іншого боку, незрозуміло, чому дуже високі рівні холестерину

ЛПВЩ можуть мати негативні наслідки, тоді як нижчі рівні вказують на підвищений ризик серцево-судинних захворювань. Можна припустити, що концентрація холестерину ЛПВЩ у плазмі не може бути надійним індикатором судинної захисної функції ЛПВЩ, яка є дуже складною. Екстремальне підвищення ЛПВЩ може свідчити про дисфункцію ЛПВЩ у деяких людей, що може сприяти, а не захищати від серцево-судинних захворювань. Іншим можливим поясненням є те, що генетичні мутації, що призводять до дуже високого рівня ЛПВЩ, також можуть спричинити несприятливий судинний ризик за допомогою невідомих механізмів.

Хоча більшість нових даних свідчить про те, що більш високі рівні холестерину ЛПВЩ не пов'язані з кращими результатами, слід зазначити, що нейтральні або негативні ефекти дуже високого рівня ЛПВЩ ще не доведені.

Поточні рекомендації рекомендують використовувати інструменти оцінки загального серцево-судинного ризику як важливий крок у прийнятті рішень щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань. ЛПВЩ є одним із показників ризику, який використовується в широко розповсюджених інструментах контролю (калькулятори ризику). Європейське товариство кардіологів також рекомендує вимірювати рівень холестерину ЛПВЩ для подальшого уточнення оцінки ризику.

Уайтхолл II — це проспективне дослідження, яке розпочалося в 1985 році й охоплювало понад 10 000 чоловіків і жінок, які проживають у Лондоні і працюють на британській державній службі. Учасники регулярно проходять клінічне обстеження та періодично заповнюють анкети. Використовуючи статистичний тест, дослідники, потім, шукали суттєві зв'язки між рівнями холестерину ЛПВЩ та дефіцитом і погіршенням пам'яті. Дефіцит пам'яті визначався як нездатність пригадати більше 4 слів зі списку з 20. Високий рівень холестерину ЛПВЩ визначався як рівний або вище 60 мг/дл або більше, а низький рівень холестерину ЛПВЩ був нижче 40 мг/дл. Результати були скориговані для врахування можливих факторів, що вплинули на дослідження, включаючи освіту, рівень роботи, ішемічну хворобу серця, інсульт, артеріальний

тиск, ліки, діабет, куріння та вживання алкоголю. Результати показали, що порівняно з високим рівнем холестерину ЛПВЩ низький рівень холестерину ЛПВЩ пов'язаний із вищим ризиком дефіциту пам'яті в першій (27 відсотків вищий ризик) і другій точці вимірювання (53 відсотки вищий ризик). Зниження рівня холестерину ЛПВЩ протягом 5 років спостережень було пов'язане з погіршенням пам'яті (вищий ризик на 61%). Автори написали, що «не було ніякої взаємодії зі статусом APOE e4 - це ген, який, за деякими дослідженнями, може спричинити схильність людей до хвороби Альцгеймера.

Європейське товариство кардіології (ESC) та Комітет з питань харчування Американської асоціації серця рішуче схвалюють щоденне споживання декількох порцій як фруктів, так і овочів, щоб зменшити ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Ці рекомендації ґрунтуються на епідеміологічних дослідженнях та метааналізі, головним чином. Нещодавній метааналіз з 83 дослідженнями (71 клінічні випробування та 12 спостережних досліджень) показав, що більш високе споживання фруктів або овочів було значно обернено пов'язане з рівнями С-реактивного білку (СРБ, CRP) та TNF- α ($p < 0,05$; обидва) і безпосередньо пов'язане з збільшенням проліферації клітин $\gamma\delta$ -Т клітин ($p < 0,05$). Також Corley et al. вивчали, у 792 учасників у віці 70 років з когорти народження Лотіана 1936 р., Асоціація між біомаркерами системного запалення (таких як СРБ та фібриноген) та специфічними поодинокими продуктами харчування (фруктами та овочами). Дієтичне споживання вимірювали за допомогою опитувальника частоти харчування на 168 пунктів (FFQ). Автори описали, що більш високе споживання свіжих фруктів було пов'язане з нижчим рівнем СРБ (≤ 3 мг / л) ($\beta = 0,100$, 95% ДІ 0,82, 0,99). Не було виявлено значної асоціації між овочами та СРБ. Аналогічні результати ($p < 0,05$) були виявлені між рівнем фібриногену та споживанням плодів ($\beta = 0,083$) або комбінованим споживанням фруктів та овочів ($\beta = 0,084$). Також у поперечному дослідженні, проведеному Holt et al., у 285 здорових підліткових хлопчиків та дівчаток у віці від 13 до 17 років було встановлено, що рівень СРБ у сироватці крові був обернено пов'язаний із споживанням плодів ($r = -0,19$; $p = 0,004$), тоді як IL-6 був обернено пов'язаний

із споживанням фруктів та овочів та TNF- α лише із споживанням рослин ($p < 0,05$; обидва). Поперечне дослідження Гелени, яке мало на меті продемонструвати, що здорове харчування може зменшити ожиріння та системне запалення, виявило, що фрукти та горіхи негативно пов'язані з IL-4 (всі суб'єкти, $P < 0,05$; обидва) та TNF- α (лише дівчата, $P = 0,036$). Навпаки, овочі демонстрували лише значні зворотні кореляції з SE-селектином (всі суб'єкти, $p \leq 0,0012$; обидва). Це дослідження було проведено у 464 підлітків (13–17 років) європейської когорти Гелени. У аналізі поперечного перерізу у 1005 китайських жінок у віці від 40 до 70 років було вивчено зв'язок між вживанням овочів та маркерами запального та окисного стресу. Результати показали, що більш високе споживання овочів - хрестоцвітів було пов'язане з нижчими концентраціями TNF- α (p тенденція = 0,001), IL-1 β (p тенденція = 0,004) та IL-6 (p тенденція = 0,02). Крім того, середня різниця концентрацій серед найвищих та найнижчих квантилів споживання овочів хрестоцвітих, становила 12,66% для TNF- α , 18,18% для IL-1 β та 24,68% для IL-6. Спостерігалася будь-яка асоціація між споживанням рослинних та окислювальних стресових маркерів (F2-ізопростани та 2,3-динор-5,6-дигідро-15-F2T-ISOP). Нарешті, у піддослідженні з попереднього дослідження Uprí-Sardà та ін. встановлено, що учасники, які збільшили більше 62,7 г / добу споживання овочів через рік, знизили концентрацію TNFR60 у плазмі з 1,7 мкг / л до 1,5 мкг / л ($p < 0,05$). Потенціальні запальні ефекти різних харчових продуктів.

Епідеміологічні спостережливі та інтервенційні дослідження дозволяють припустити, що лікопен може зменшити атеросклеротичний ризик, особливо на ранніх стадіях атеросклерозу, запобігаючи ендотеліальній дисфункції (відсутність біодоступності та кровотоку) та окислення ЛПНЩ. Лікопен - це ліпофільний і ненасичений каротиноїд, присутній у фруктах та овочах червоного кольору, таких як помідори, папайя або кавуни. Інші механізми, за допомогою яких лікопен може впливати на поліпшення метаболічного профілю (за рахунок погіршення синтезу холестерину) та АД, за рахунок зменшення жорсткості артерій та модуляції експресії прозапальних маркерів та агрегації тромбоцитів. Крім того, дієтичний лікопен надає переваги CV та значне зниження смертності

від CV та основних подій CV у жінок в постменопаузі, вільних від ССЗ або раку. Орієнтуючись на ризик розвитку атеросклерозу, кілька досліджень вказали на антиоксидантну силу лікопена як можливий механізм пояснення його переваг для здоров'я. Крім того, в недавньому метааналізі дієтичні втручання, доповнені помідорами, значно знизили ЛПНЩ-С ($-0,22$ ммоль / л; $P = 0,006$), IL-6 ($-0,25$; $p = 0,03$) та покращили FMD на $2,53\%$ ($p = 0,01$), а Lycen - знизили SB; мм рт.ст.; $P = 0,002$). В іншому дослідженні з 40 учасниками серцевої недостатності (втручання лікопену, $29,4$ мг / добу лікопену проти контрольної групи) рівень СРБ значно знизився в інтервенційній групі, але лише у жінок ($p = 0,04$). Дані дієти, зібрані в рамках Національного обстеження з питань охорони здоров'я та харчування (NANHES) 2003–2006, показали значні зворотні асоціації з THCY та CRP для споживання дієтичного лікопену ($p < 0,05$). Тому Valderas-Martinez та ін. досліджували постпрандіальні ефекти разової дози сирих помідорів (RT), томатного соусу (TS) та томатного соусу з рафінованою оливковою олією (TSO) на CVD. У цьому рандомізованому, перехресному дослідженні з контрольованим годуванням у 40 суб'єктів, що не містять ССЗ, автори виявили, що споживання томатів значно знизило деякі рівні запальних біомаркерів, такі як LFA-1, IL-6, IL-18, MCP-1 та VCAM-1, а також підвищений рівень IL-10 у плазмі IL-10. В іншому інтервенційному дослідженні, з 80 суб'єктами, 40 випадками раннього атеросклерозу та 40 контрольними суб'єктами, автори зазначили, що концентрація каротиноїдів у сироватці крові пов'язана з ризиком розвитку атеросклерозу. Вони спостерігали, що лютеїн у сироватці крові негативно асоціюється з IL-6 ($P < 0,001$) і безпосередньо асоціюється з IFN- γ ($P = 0,002$). Більше того, зеаксантин був обернено пов'язаний з рівнями VCAM-1 ($P = 0,001$) та аполіпопротеїном Е ($P = 0,022$), тоді як лікопен був обернено пов'язаний з SVCAM-1 ($P = 0,011$) та LDL ($P = 0,046$). Однак у односліповому рандомізованому дослідженні з контрольованим втручанням зі здоровими добровольцями (94 чоловіки та 131 жінка, віком 40 років - 65 років) не спостерігалось змін щодо маркерів запалення (OxLDL, SICAM-1 та IL-6),

інсулінорезистентності та маркерів чутливості після 12 тижнів дієтичного втручання.

Велика сукупність наукових доказів зробила висновок, що добова доза 2–3 г рослинних стеролів або фітостеролів пов'язана зі зниженням ЛПНЩ-С приблизно на 6–15% від загальної концентрації. Ці скорочення також спостерігалися в метааналізі, проведеному Demonty et al., коли після введення добової дози 2,15 г фітостеролів ЛПНЩ-С знижувався на 8,8%. Насправді рослинні стероли були запропоновані як доповнення до лікування статинами з метою зниження ризику ССЗ. Однак наявні дані є непослідовними, тому потрібно більше досліджень. У цьому іншому метааналізі з 20 RCT з 1308 учасниками було оцінено вплив споживання фітостеролів на протизапальні маркери. Значне зниження рівня СРБ ($-0,10$ мг / дл) спостерігалось після споживання стеролів плану. Крім того, клінічні дослідження оцінювали зв'язок між споживанням фітостеролів та маркерами запалення, такими як CRP та цитокіни. Хоча результати показали Ras et al. перебувають у відповідності з даними, повідомленими Demonty et al, не спостерігалось змін у рівнях СРБ. У новому дослідженні, проведеному Ras et al., у 240 гіперхолестеринемічних добровольцях, які споживали нежирний розкид із додаванням фітостеролів (3 г / добу) протягом 12 тижнів, не було помічено змін у жодному з оцінених маркерів (CRP, SAA, IL-6, IL-8, TNF- α та SICAM-1). Devaraj та ін. описано значне зниження рівня IL-6 та IL1 β після вживання напою на основі апельсинового соку, збагаченого стеролами (2 г стеролів на добу). Крім того, результати подвійного сліпого, рандомізованого кросоверського дослідження з 58 учасниками гіперхолестеринемії протягом 12 тижнів втручання з маргарином, доповненим фітостеролами (3 г / добу), не показали змін у CRP, IL-6 або TNF- α .

Висновок. Зробивши аналіз клініко-лабораторних досліджень можна стверджувати, що рівень як і ЛПНЩ так і ЛПВЩ є спільною патогенетичною ланкою у виникненні патології судин, і говорити про лише одну складову не є доцільним, оскільки численні дослідження інтерпретують комплексний механізм у розвитку судинної патології холестеринового генезу.