



Паршина С.А.¹(8292-5078), Свеклина Т.С.¹(3561-6503)

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Ак. Лебедева, д.6

Резюме. В настоящее время количественный уровень липопротеина (а) (Лп(а)) приобретает все большее значение, так как даже при достижении целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов отмечается высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Сходство Лп(а) с липопротеинами низкой плотности заключается в наличии центрального ядра, состоящего из эфиров холестерина и триглицеридов, окруженных фосфолипидами. Структура Лп(а) позволяет рассматривать его в качестве участника в процессах атерогенеза и тромбообразования. Отмечается дозозависимый эффект: чем выше концентрация Лп(а) в плазме, тем интенсивнее происходит его накопление в сосудистой стенке. В отличие от других липопротеинов уровень циркулирующего в крови Лп(а) находится под контролем гена аполипопротеина (а). Целью данной работы явилось определение диагностического значения уровня Лп(а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Было обследовано 30 человек: 20 из них – пациенты с перенесенным инфарктом миокарда или ишемическим инсультом давностью более 3 месяцев и менее 10 лет до начала исследования; оставшиеся 10 составили контрольную группу здоровых добровольцев. Всем больным был выполнен биохимический анализ крови с определением липидограммы и Лп(а). В результате выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня Лп(а) с возрастом, повторными сердечно-сосудистыми событиями, концентрацией Х-ЛПВП и Х-ЛПНП и отрицательная ассоциация с уровнем триглицеридов. Были сделаны выводы о связи высоких уровней Лп(а) с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, также выявлена необходимость в продолжении изучения уровня Лп(а) для определения целевого значения, при котором будет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые события, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, липопротеин (а), аполипопротеин (а), липопротеины низкой плотности, сердечно-сосудистый риск.

Parshina S.A.¹, Sveklna T.S.¹

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LIPOPROTEIN (A) LEVEL IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

Abstract. Currently, the quantitative level of lipoprotein (a) (Lp(a)) is becoming increasingly important, because even when the target levels of low-density lipoprotein cholesterol are reached, patients have a high risk of cardiovascular complications. The similarity of Lp(a) to low-density lipoproteins is in the presence of a Central core consisting of cholesterol esters and triglycerides surrounded by phospholipids. The structure of Lp(a) allows us to consider it as a participant in the processes of atherogenesis and thrombosis. There is a dose-dependent effect: the higher the concentration of Lp(a) in plasma, the more intense its accumulation in the vascular wall. Unlike other lipoproteins, the level of Lp(a) circulating in the blood is controlled by the apolipoprotein (a) gene. The purpose of this work was to determine the diagnostic value of the Lp(a) level in the development of cardiovascular events. 30 people were examined: 20 of them were patients with myocardial infarction or ischemic stroke more than 3 months ago and less than 10 years before the start of the study; the other 10 were a control group of healthy volunteers. All patients underwent a biochemical blood test to determine lipids and Lp(a). As a result, there was a direct correlation between Lp(a) levels with age, repeated cardiovascular events, HDL and LDL-C concentrations, and a negative relationship with triglyceride levels. Conclusions were made about the Association of high levels of Lp(a) with an increased risk of cardiovascular events in patients with established cardiovascular disease, and the need for further study of Lp(a) levels to determine the target value for the development and progression of cardiovascular diseases was identified.

Keywords: cardiovascular events, ischemic stroke, myocardial infarction, lipoprotein (a), apolipoprotein (a), low density lipoproteins, cardiovascular risk.

Актуальность проблемы. В ряде исследований показано, что для некоторых групп населения, несмотря на достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП) с помощью адекватной гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 60-80 %. Этот риск определяют как остаточный, то есть риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии, включающие оптимальный контроль показателей уровня Х-ЛПНП, артериального давления и глюкозы крови. По современным представлениям, одним из основных факторов, оказывающим влияние на остаточный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП), является липопротеин (а) (Лп(а)) [4]. Это было отчетливо продемонстрировано в исследовании FOURIER и ряде других исследований.

Также подтверждена взаимосвязь повышенного содержания в крови Лп(а) с ангиографически подтвержденным прогрессированием коронарного атеросклероза. С использованием метода электронно-лучевой томографии выявлена зависимость частоты рестенозов при проспективном наблюдении пациентов, подвергшихся операции коронарного шунтирования, от уровня Лп(а). После эндоваскулярного лечения риск развития кардиоваскулярных осложнений при повышенном уровне Лп(а) увеличивается уже в течение первого года. По мнению этих и других исследователей, Лп(а) необходимо рассматривать как независимый фактор риска атеросклероза и предиктор сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Это мнение нашло свое отражение в последней редакции Европейских рекомендаций по лечению атерогенных дислипидемий, в которых указывается на необходимость тестирования уровня Лп(а) для оценки степени кардиоваскулярного риска при атерогенных дислипидемиях [2].

Липопротеид(а) (Лп(а)) впервые выделен у человека 50 лет назад норвежским ученым К. Berg и тогда же отнесен к отдельному классу липопротеидов плазмы крови, содержащих апобелок В100 (апоВ100) [5].

Лп(а), или «липопротеин а малое», является «опасным родственником плохого» Х-ЛПНП. Собственно, Лп(а) можно сравнить с Х-ЛПНП вместе «довеском», который называется аполипопротеин (а) (апо(а)) и который с помощью одной дисульфидной связи ковалентно связан с аполипопротеином апоВ, входящим в состав Х-ЛПНП. [1]



АпоА – гликопротеин, который имеет гомологию с плазминогеном человека и состоит из доменов, называемых “kringle” (крэндель, англ.), которые, собственно, и сходны с аналогичными доменами плазминогена. АпоА состоит из неактивного протеазного домена, одного домена kringle V и разного количества доменов kringle IV. У разных индивидов в гене, кодирующем апоА, может быть разное (от 12 до 51) количество фрагментов ДНК, кодирующих домен апоА. В результате, по размеру белка и по размеру частиц ЛП (а) в популяции наблюдается значительный полиморфизм. Количество доменов “kringle” в апоА, таким образом, предопределяется генетически и может варьировать от 12 до 51. И поэтому молекулярная масса белка апоА у разных лиц может составлять от 280 до 800 кДа, сейчас известны 34 изоформы ЛП(а) [1].

Концентрация ЛП(а) в крови является генетически обусловленным фактором и определяется генетической вариацией в 2 аллелях кодирующего гена [5]. ЛП(а) является высоко наследуемым, причем уровни в плазме крови преимущественно (90%) определяются вариацией в гене липопротеина (а) на хромосоме 6q26-27 [7]. Ген эволюционировал от гена плазминогена и присутствует у приматов, европейских ежей и человека. В отличие от других липопротеинов, уровень циркулирующего в крови ЛП(а) находится под генетическим контролем гена апо (а) – LPA. Ген LPA отличается высоким полиморфизмом, что приводит к неоднородности размеров и молекулярной массы ЛП(а). Благодаря своей сильной генетической детерминации, уровень ЛП(а) стабилен и существенно не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды, что обуславливает связь гиперЛП (а) с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении всей жизни человека, с развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса как на ранних, так и на поздних его стадиях [4].

На данный момент окончательно не установлена физиологическая функция ЛП(а), но многие исследования показали, что он играет важную роль в заживлении ран и остановке кровотечений, также известно, что он является основным носителем окисленных фосфолипидов.

В выведении ЛП(а) и его компонентов из циркуляторного русла описаны 3 основных пути через рецепторы ЛПНП, почки и сосудистую стенку. В деградации ЛП(а) принимают участие также печень, селезенка и мышцы [5].

Содержание ЛП(а) в крови варьирует в широких пределах, различаясь в популяции от 0,1 до 300 мг/дл. В европейской популяции медиана ЛП(а) составляет 12 мг/дл (интерквартильный размах 5-32 мг/дл). В российской популяции концентрация ЛП(а) составляет в среднем у мужчин составляет 16 мг/дл (5-44 мг/дл), у женщин – 16 мг/дл (6-48 мг/дл). На основании результатов многочисленных исследований уровень ЛП(а) больше 30 мг/дл принято считать «уровнем повышенного риска», так как при более высоком его значении резко возрастает риск развития сердечно-сосудистого заболевания [3].

Эпидемиологические исследования, касающиеся клинической полезности рутинного определения в плазме уровня ЛП(а), весьма многочисленны и иногда противоречивы. Хотя большое количество исследований показало положительную связь между уровнями ЛП(а) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), тем не менее, есть данные, что если такая связь и существует, то она очень слабая, а другие исследователи обнаружили, что никакой связи между уровнями ЛП(а) и ССЗ якобы вообще нет. Частично такие противоречия вызваны плохой сходимостью результатов измерений ЛП(а), проводимых различными методами. В настоящее время эта проблема решена с помощью метода иммунотурбидиметрии с латексным усилением, результаты которого от размеров аполипопротеина (а) не зависят. Другая причина противоречивости данных обусловлена гендерными различиями в уровнях ЛП(а), которые не всегда принимались во внимание, а также различиями, связанными с возрастом и с расой. Ситуация к тому же осложнена ранее не известным фактом, что при хранении замороженных препаратов плазмы ЛП(а) подвержен деградации, причем в разной степени в зависимости от размера его изоформ. Все это делало корректное сравнение данных разных исследований весьма проблематичным и приводило к необходимости проведения метаанализов различных проспективных исследований [1].

Нет пока единого мнения о целевом уровне ЛП(а). По данным ряда экспертов, терапевтической целью является достижение значений ЛП(а) в плазме крови ниже 50 мг/дл и даже менее 30 мг/дл. С другой стороны, некоторые авторы указывают на увеличение атеросклеротического риска при уровнях ЛП(а) в плазме ниже 10 мг/дл [1].

В проспективных исследованиях показано, что наличие низкомолекулярного фенотипа апо(а) служит значимым предиктором ССО. ЛП(а) является одним из компонентов остаточного риска, наблюдаемого на фоне терапии статинами [6].

Недавний метаанализ предполагает, что лечение статинами может повысить уровень ЛП(а) на 10-20%, причем аторвастатин ассоциирован с дозозависимым увеличением ЛП(а) [7]. Интересно, что недавнее исследование у пациентов, начинающих или уже находящихся на стабильном лечении статинами, показало, что действие статинов зависит от фенотипа аполипопротеина (а). На самом деле, фактические данные ясно показывают, что эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистых заболеваний аналогична у лиц с высоким или низким уровнем ЛП(а) [6].

В настоящее время единственным и доступным способом эффективного снижения высокого уровня ЛП(а) являются методы эфферентной терапии, в частности, аферез липопротеинов, или липидаферез, также отмечено, что его уровень снижают ингибиторы PCSK9.



Липидаферез (ЛА) является одним из направлений экстракорпорального лечебного воздействия на кровь и ее компоненты в составе большой группы технологий эфферентной терапии (син.: терапевтический аферез, гравитационная хирургия крови), направленное на коррекцию липидного состава крови путем удаления атерогенных фракций липопротеинов. По специфичности воздействия ЛА подразделяют на ЛНП-аферез (LDL-apheresis), селективно удаляющий из крови/плазмы все апоВ-100 содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП, Лп(а), триглицериды) и Лп(а)-аферез (Lp(a)-apheresis), специфично удаляющий только Лп(а). Отличительной чертой ЛА является быстрое и эффективное выведение из организма больших объемов атерогенных фракций липопротеинов, а также изменение соотношения Х-ЛПНП и Х-ЛПВП в плазме крови. По мнению ряда авторов, изменить динамическое равновесие между медленно и быстро обменивающимся пулом холестерина в сторону его выхода из атеросклеротических бляшек может только интенсивное и значительное по объему удаление атерогенных фракций холестерина из организма. Методом выбора для выполнения этой задачи является ЛА [4].

Цель исследования: определить диагностическое значение уровня липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы. В клинике пропедевтики внутренних болезней в период с 1 октября по 30 декабря 2019 года было обследовано 30 человек: 20 из них – пациенты с перенесенным инфарктом миокарда или ишемическим инсультом давностью более 3 месяцев и менее 10 лет до начала исследования; оставшиеся 10 составили контрольную группу здоровых добровольцев. Средний возраст участников составил $64,9 \pm 14,7$ лет, из них 23 мужчин (76,7%) и 7 женщин (23,3%). Пациенты с перенесенными кардиоваскулярными событиями принимали рекомендованную гиполипидемическую терапию. Всем больным был выполнен биохимический анализ крови с определением липидограммы и Лп(а).

Результаты. Выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня Лп(а) с возрастом ($r=0,24$; $p<0,05$), повторными сердечно-сосудистыми событиями ($r=0,26$; $p<0,05$), концентрацией Х-ЛПВП ($r=0,28$; $p<0,05$) и Х-ЛПНП ($r=0,27$; $p<0,05$) и отрицательная ассоциация с уровнем триглицеридов ($r=-0,22$; $p<0,05$). Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда имели более высокий уровень общего холестерина ($5,64 \pm 0,97$ ммоль/л против $4,83 \pm 1,33$ ммоль/л, $p=0,057$), Х-ЛПНП ($3,14 \pm 0,89$ ммоль/л против $2,16 \pm 0,98$ ммоль/л, $p<0,05$), а также уровень Лп(а) ($69,26 \pm 26,3$ нмоль/л против $14,2 \pm 12,8$ нмоль/л, $p<0,005$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Ассоциации высокого уровня Лп(а) с распространенностью атеросклеротического поражения не отмечалось ($p>0,05$).

Выводы:

1. Более высокие уровни Лп(а) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

2. Необходимо продолжить изучение уровней Лп(а) для определения целевого значения, при котором будет установлено развитие и прогрессирование ССЗ.

Литература:

1. Вельков, В.В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – №4 (44). – С.37-48.
2. Гуревич, В.С. Соотношение количественных характеристик и функциональных свойств липопротеинов в атерогенезе. Обзор литературы / В.С. Гуревич [и др.] // Вестник СПбГУ. – 2014. – №1. – С.67-75.
3. Зуева, И.Б. Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы / И.Б. Зуева [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – №1(57). – С.219-225.
4. Зуева, И.Б. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии / И.Б. Зуева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – №22(3). – С.232-243.
5. Сафарова, М.С. Эволюция взглядов на липопротеид(а): от биомаркера до терапевтической мишени / М.С. Сафарова [и др.] // Кардиология. – 2015. – №55(4). – С.71-82.
6. Kosmas, C.E. Therapeutic management of hyperlipoproteinemia (a) / C.E. Kosmas [et al.] // Drugs Context. – 2019. – №8. – P.1-11.
7. Ward, N.C. Molecular, population, and clinical aspects of lipoprotein(a): a bridge too far? / N.C. Ward [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2019. – №8(12). – P.1-23.

Певень О.С.¹(6444-1954), **Зеликова А.А.**¹(8770-2753), **Пятибрат Е.Д.**¹(ID: 593470)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (NO) КАК ПРЕДИКТОРА ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Резюме. Проведен генетический анализ крови 41 пациента с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления наличия мутации в генах синтазы оксида азота (NO). У всех испытуемых клинически диагностированы заболевания сердечно – сосудистой системы. Среди обследуемых у части пациентов, исходя из анамнестических данных, имеется взаимосвязь между генетической предрасположенностью и наличием сердечно – сосудистых заболеваний, которые также наблюдались у родителей пациентов, их бабушек и дедушек. В ходе исследования учитывались 2 полиморфных варианта генов III типа синтазы оксида азота (NOS3, эндотелиальной или eNOS) – T786C и G894T. В результате полученных данных было выявлено, что у 70% испытуемых имеется мутация хотя бы одного из полиморфных вариантов генов NOS3 и лишь у 30% испытуемых выявлены «нормальные» аллели, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между генетическими мутациями синтазы оксида азота (NO) и увеличением риска развития у пациентов заболеваний сердечно – сосудистой системы, в частности, таких как нейрорциркуляторная астенция, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Кроме того, выявлена взаимосвязь между полиморфизмом генов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 или eNOS) и риском развития такой патологии, как инсульт, что является прогностически неблагоприятным признаком и может привести к усугублению сопутствующих заболеваний сердечно – сосудистой системы и развитию их осложнений, а также к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Снижение синтеза оксида азота (NO) влияет на физиологические свойства тромбоцитов, что проявляется высоким риском образования тромбов и увеличением смертности среди пациентов.