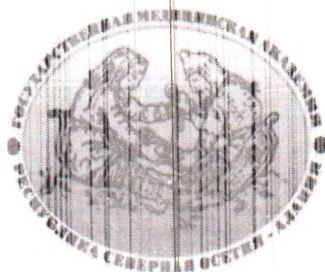


Северо-Осетинская государственная медицинская академия



Руководитель: д.м.н., профессор Астахова Замира Татарбековна

РЕФЕРАТ

для поступления в АСПИРАНТУРУ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «КАРДИОЛОГИЯ».

ТЕМА: Липопропротеид (а) и его роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Выполнила:

Цабиева Надежда Витальевна

Владикавказ, 2018

Одной из наиболее серьезных проблем современной медицины является диагностика и профилактика болезней сердечно-сосудистой системы, связанных с развитием атеросклероза. Такие проявления атеросклероза как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), нарушение мозгового кровообращения наиболее распространены. ИБС является одной из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых странах. Частота ИБС широко варьирует в разных популяциях. Ежегодная смертность в соответствующих возрастных группах в Шотландии и Финляндии составляет, например, 435 на 100 000 человек, в то время как в Японии этот показатель составляет 64 на 100 000 человек населения. В России по приближенным оценкам около 1 млн. человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Проведенные патоморфологические исследования показали, что именно в России атеросклероз развивается в молодом возрасте, и протекает более тяжело, вызывая инфаркт миокарда у лиц 50-55 лет.

Утвержденные во всех развитых странах национальные программы профилактики заболеваемости сердечно-сосудистых болезней и смертности от них опираются на рекомендации экспертов по ликвидации или уменьшению влияния основных факторов риска атеросклероза - гиперхолестеринемии, гипертонии, гипергликемии, курения в больших популяциях. В большом количестве исследований показано, что холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛ-ЛПВП) действует как ослабляющий агент в развитии атеросклероза, а холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛ-ЛПНП) как усиливающий процесс развития атеросклероза и связанной с ним клинической картины ИБС. Корреляция между уровнем общего холестерина (ХЛ) и наличием ИБС почти полностью обусловлена корреляцией между ИБС и концентрацией ХЛ-ЛПНП в плазме. Нормальным уровнем общего холестерина считается показатель меньше 5,0 ммоль/л., пограничным уровнем - в пределах 5,0 - 6,17 ммоль/л., а повышенным уровнем, при котором возрастает риска заболеваемости и осложнений ИБС >6,2 ммоль/л. Целевым уровнем ХЛ-ЛПНП у лиц с ИБС или ее эквивалентом (10-летний риск >20%), является уровень меньше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), при наличии двух и более факторов риска уровень меньше 3,4 ммоль/л (130 мг/дл), а при отсутствии или только одном факторе риска - уровень меньше 4,14 ммоль/л (160 мг/дл). Низкий уровень ХЛ-ЛПВП — независимый фактор риска ИБС, что было показано, в частности, в

Хельсинкском проспективном исследовании эффективности первичной профилактики ИБС. Фактором риска ИБС считается содержание ХЛ-ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л, причем данный уровень ХЛ-ЛПВП соответствует 20-му перцентилю у мужчин и 5-му перцентилю у женщин, что говорит о более высоком риске именно у мужчин. Оптимальный уровень ХЛ-ЛПВП $> 1,55$ ммоль/л. По последним данным умеренная гипертриглицеридемия определяется в пределах $1,77 - 2,25$ ммоль/л. ($150-199$ мг/дл), тяжелая гипертриглицеридемия, при которой резко возрастает риск развития ИБС, определяется в пределах $2,25 - 5,64$ ммоль/л. ($200-499$ мг/дл), а очень тяжелая гипертриглицеридемия определяется на уровне $> 5,64$ ммоль/л. (500 мг/дл).

В основе ведения больных хронической ИБС лежит оптимальная консервативная терапия, которая подразумевает применение антиагрегантов, бета-блокаторов, статинов, ингибиторов системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Несмотря на существенное снижение риска на фоне приема статинов, у 60-70% больных происходят тяжелые осложнения ИБС. Одной из возможных причин этого является наличие у больных повышенного уровня липопротеида (а) [Лп(а)] - уникальной частицы, обладающей атеротромбогенным потенциалом за счет наличия в своем составе холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и апобелка (а). Уникальность апо(а) состоит в том, что он не обнаруживается более ни в одном из классов липопротеидов и имеет высокую степень гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена. По данным Национальной Образовательной Программы США по Холестерину, около трети пациентов с высоким риском развития ИБС имеют повышенный уровень Лп(а). В мета-анализе крупных исследований показано, что наличие уровня Лп(а) свыше $25-30$ мг/дл сопряжено с увеличением в $1,4-1,7$ раза частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от уровня холестерина. Однако работы с проспективным наблюдением за больными ИБС единичные, и до сих пор не существует единой точки зрения о роли Лп(а) в развитии атеротромбоза.

В основе большинства случаев сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз, при котором холестерин и другие липиды, а также клеточные элементы и фибрин накапливаются в стенках артерий, формируя бляшки и тем самым ограничивая кровоток. Последние модели атеросклероза основаны на теории «ответа на повреждение», согласно этой гипотезы атеросклероз начинается с повреждения эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность

сосудистой стенки. Механизм прогрессирования заболевания исследовался во многих лабораториях. Доказано, что атеросклеротические повреждения (бляшки) - результат прогрессирующего воспаления и клеточной пролиферации, возникающей в ответ на различные формы повреждения сосудистой стенки. Если ничего не предпринимать, то атеросклероз может привести к инфаркту миокарда, инсульту или окклюзии периферических артерий. Неблагоприятно то, что атеросклероз - «бессимптомная» болезнь на протяжении длительного времени, которая, вероятно, начинается уже в детском возрасте. Следовательно, ранняя диагностика необходима для оценки индивидуального риска ССЗ. Для атеросклероза выявлено несколько факторов риска: наследственная предрасположенность, пожилой возраст, сахарный диабет, курение, гипертония, повышенный уровень холестерина.

Холестерин и липиды переносятся в крови в виде частиц, известных как липопротеины. Липопротеины имеют оболочку из амфипатических белков, неэстерифицированного холестерина и фосфолипидов (гидрофильных с одной и гидрофобных с другой стороны) и ядро из триглицеридов и эфиров ; холестерина. Липопротеины классифицируются в соответствии с увеличением плотности как хиломикроны (и ремнанты хиломикронов), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеин (а) [Лп(а)]. В таблице 1 суммированы характеристики различных липопротеиновых частиц. Метаболизм липопротеинов прямо связан с их белками (известными как апобелки, таблица 2), с несколькими ферментами и тканевыми рецепторами. Хиломикроны - самые большие липопротеины, переносят пищевые триглицериды, холестерин и другие липиды из кишечника до жировой ткани или печени. ЛПОНП доставляют эндогенно синтезированные триглицериды в жировую ткань. Хиломикроны и ЛПОНП гидролизуются до жирных кислот (в присутствии в качестве кофактора Апо С-II) при прохождении через капиллярное ложе, которое содержит фермент липопротеидлипазу на поверхности эндотелиальных клеток. В результате остатки хиломикронов и ЛПОНП, известные соответственно как ремнантные частицы хиломикронов и ЛППП, удаляются из кровотока клетками печени за счет наличия на их поверхности Апо Е белка. В печени большинство этих частиц полностью деградирует. Примерно от 5 до 50% ЛППП превращается в ЛПНП путем гидролиза триглицеридов липазой гепатоцитов.

Поглощение богатых холестерином ЛПНП периферическими тканями и печенью происходит за счет специфического взаимодействия через рецепторы с Апо В-100. ЛПВП, вырабатываемые печенью, экстрагируют холестерин из периферических тканей и других липопротеинов. В кровотоке холестерин ЛПВП (ЛПВП-Х) эстерифицируется лецитинхолестеринацетилтрансферазой (ЛХАТ), используя Апо А-I в качестве ко-фактора. Эстерифицированный холестерин может затем вернуться в печень для удаления из организма в составе желчных кислот, перераспределиться в другие ткани или обменяться на триглицериды из ЛПОНП. Липопротеин(а) также вырабатывается печенью, он схож с ЛПНП, но отличается наличием Апо(а) - гликопротеина во многом гомологичного плазминогену. Его функция неизвестна, хотя показано, что как Лп(а), так и Апо(а) являются эффективными ингибиторами активации плазминогена, что в результате не только подавляет фибринолиз и способствует тромбозу, но и уменьшает активацию ростового фактора тромбоцитов и увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток.

Характеристика классов липопротеинов.

Липопротеин	Происхождение	Функция	Катаболизм	Плотность (г/мл)	Мол.масса (10^6 D)	Состав апо белков
Хиломикрон	Стенка кишки (из пищевых жиров)	Транспорт пищевых жиров	Липопротеин-липаза (в тканях). Реманты удаляются печенью	< 0,93	~ 400	A-I, A-II, A-IV, B48, C-I, C-II, C-III, и E
ЛПОНП	Печень тонкая кишка	и Транспорт эндогенных жиров	Комплексный; деградация до ЛППП	0,93-1,006	10-80	B100, C-I, C-II, C-III, и E
ЛППП	ЛПОНП	Неизвестна	Деградация до ЛПНП	1,006-1,019	5-10	B100, C-I, C-II, C-III, и E

ЛППП	ЛППП	Транспорт холестерина к периферическим тканям; регуляция de novo синтеза холестерина	Удаляются печенью	1,019-1,063	~2,3	B100, C-III, и E
ЛП(а)	Печень	Возможна роль в усилении тромбообразования	Неизвестна	1,063-1,12	~3,8	(а), B100, (E ?)
ЛПВП	Печень	Транспорт холестерина от периферических тканей	Печень	1,05-10,63 ЛПВП ₁ , 1,063-1,125 ЛПВП ₂ 1,125-1,21 ЛПВП ₃	~1,0 ~0,36 ~0,18	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D и E

Пациенты с ССЗ атеросклеротической природы обычно имеют от 1 до 4 нарушений в составе липопротеинов: 1) увеличение ЛПНП-Х, 2) снижение ЛПВП-Х обычно сочетающееся с повышенным уровнем ЛПОНП, 3) повышенный уровень ЛППП-Х и ремнантов хиломикронов и 4) высокий уровень Лп(а). Эти нарушения могут быть объяснены вариацией наследственных факторов, контролирующих транспорт липидов: апобелков, функциональных белков (липопротеинов, липазы печени, ЛХАТ, белков, транспортирующих эфиры холестерина или БТЭХ) и рецепторов для ЛПНП, ремнантов хиломикронов и скевенджер-рецепторов. Окисленные ЛПНП, генерируемые эндотелиальными клетками при прохождении ЛПНП через артериальную стенку, играют важную роль в атерогенезе через прямое повреждение эндотелия или за счет индукции хемотаксиса и адгезии макрофагов на эндотелии. Макрофаги способны в увеличенном количестве поглощать окисленные ЛПНП и Лп(а), превращаясь в

«пенистые» клетки - один из основных компонентов жировых полос. ЛПВП оказывают защитный эффект за счет удаления холестерина из периферических тканей и предупреждения накопления липидов в артериальной стенке.

Характеристика апобелков

Белок	Мол.масса(kDa)	Основной липопротеин-носитель	Распределяется в градиенте плотности (г/мл)	Концентрация в сыворотке мг/100мл	Функция	Влияние на атерогенез
A-I	28	ЛПВП	1,063-1,21	Мужчины: 115 -190, женщины: 115-220	Структурный компонент ЛПВП, Активирует ЛХАТ, Взаимодействует с клеточными мембранами через A-I рецептор	A-I риск
A-II	17	ЛПВП	1,063-1,21	21 -53	Структурный компонент ЛПВП, Активирует липазу печени ?	не установлено
A-IV	46	Хиломикроны, ЛПВП	в основном >1,21	13-16	Активирует ЛХАТ, Возможно участие в обратном транспорте холестерина	не установлено
(a)	300- 800	Лп(a)	в основном 1,050-1,12	Изменчива	Неизвестна	(a) риск
B ₄₈	241	Хиломикроны	<0,95	<5	Транспорт триглицеридов кишечника	не установлено
B ₁₀₀	513	ЛПОНП, ЛПпП,	0,95-1,063	Мужчины: 70 -160, в	Включение холестерина в клетки через B/E	B ₁₀₀

		ЛПНП		женщины: 60-150	рецепторы. Транспорт триглицеридов из печени	риск
C-I	6,6	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	1,063-1,21 (нормолипидемия) 0,95-1,006 (гиперлипидемия)	5-11	Активирует ЛХАТ in vitro	не установлено
C-II	8,8	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	1,063-1,21 (нормолипидемия) 0,95-1,006 (гиперлипидемия)	Мужчины: 2 - 8, женщины: 1-6	Активирует липопротеидлипазу	не установлено
C-III	8,7	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	1,063-1,21 (нормолипидемия) 0,95-1,006 (гиперлипидемия)	Мужчины: 5-18, женщины: 4-16	Меняет поглощение богатых триглицеридами ремнантных частиц в печени. Может подавлять липопротеидлипазу и активировать ЛХАТ	C-III и A-I риск
D	33	ЛПВП	В основном 1,063-1,21	6-10	Неизвестно	не установлено
E	34	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП-Е	1,063-1,21 0,95-1,006	Мужчины: 1 - 6, женщины: 1-5	Поглощение холестерина через В/Е рецепторы, Способствует поглощению ремнантов хиломикронов и ЛПОНП печенью. Связывает гепариноиды	Е _{3/4} и Е _{4/4} риск

					эндотелиоцитами клетками. Участвует в формировании богатых эфирами холестерина ЛПНП-частиц и перераспределении липидов в тканях. Влияет на рост и репарацию нервной системы.	
Н	48	Хиломикроны	В основном > 1,21	0-35	Регулирует прокоагулянтную активность	

Во всем мире неуклонно растет количество операций реваскуляризации миокарда, после которых кардиологам приходится сталкиваться с проблемой предотвращения рестеноза стента или окклюзий коронарных шунтов. Согласно клинко-экспериментальным данным, частица Лп(а) может принимать участие в развитии этих осложнений. Но клинических работ по изучению связи Лп(а) с проходимостью шунтов и стентов, с прогнозом больных, подвергшихся операции реваскуляризации миокарда не достаточно, имеющиеся данные противоречивы.

Из известных липотропных препаратов лишь высокие дозы никотиновой кислоты приводили к снижению Лп(а) на 20-30%, при этом комбинация статинов с ниацином изучалась в небольшом количестве работ. В настоящее время не существует единого мнения о необходимости снижения высокой концентрации Лп(а). Одним из реальных подходов в отношении больных с высоким уровнем Лп(а) является модификация известных факторов риска атеросклероза, и в первую очередь, агрессивное снижение ХС-ЛНП.

Неуклонный рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, особенно среди лиц молодого, трудоспособного возраста, в России

диктует необходимость проведения углубленного анализа наличия классических и новых факторов риска атеросклероза у больных ИБС и определения их вклада в развитие кардиальных осложнений. Лучшее понимание роли Лп (а) в процессах, связанных с атеротромбозом, является актуальной задачей современной кардиологии.

В мире широко проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость факторов риска в предсказании развития заболевания, поиск новых маркеров атеросклероза. В последнее время интенсивно изучают липопротеид (а). Известно, что липопротеид (а) присутствует только у людей и приматов. Интерес ученых к Лп(а) возрос после того, как были опубликованы данные из нескольких лабораторий о связи этого липопротеида с риском развития коронарного атеросклероза острого нарушения мозгового кровообращения. Многочисленные исследования выявили большую прогностическую значимость в развитии ИБС таких показателей липидного спектра крови как ХЛ-ЛПНП, ХЛ-ЛПВП, аполипопротеина AI (апо AI) . За последние 16 лет были представлены результаты нескольких проспективных исследований липопротеида(а), где в качестве конечных точек использовали развитие ИБС (в том числе фатального и нефатального инфаркта миокарда), внезапной коронарной смерти. В 90-е годы опубликованы данные 14 крупных проспективных исследований, в 11 из которых показана связь Лп(а) с развитием ИБС как у мужчин , так и у женщин. Практически во всех этих исследованиях определено, что наличие высокого уровня Лп(а) приводит к двукратному увеличению риска развития ИБС. В двух финских исследованиях, не была показана связь Лп(а) с осложнениями ИБС. При наблюдении за 15000 американскими врачами в течение 5 не показано связи между уровнем Лп(а) и развитием фатального и не фатального инфаркта миокарда. Применение в этом исследовании аспирина затрудняет интерпретацию полученных результатов. В исследованиях Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) и Familial Hypercholesterolemia Regression Study было показано, что связь Лп(а) с ИБС при прогрессировании атеросклероза уменьшается. Исследования посвященные изучению атерогенных свойств аполипопротеина В-100 (апоВ) являющегося транспортным белком, как для ХЛ-ЛПНП, так и для Лп(а), так же достаточно противоречивы. Показатель Лп(а) мг/дл представляется значимым фактором риска развития хронической ишемической болезни сердца при уровне в

плазме крови 28-30 мг/дл и выше, особенно в возрастной группе от 40 до 59 лет. У больных ИБС с уровнем показателя аполипопротеина В (апоВ) 120 мг/дл и ниже без сопутствующего увеличения до уровней высокого риска холестерина и триглицеридов, показатель липопротеинов низкой плотности (Лп(а)) свыше 32 мг/дл так же выявляется как независимый и значимый фактор риска развития ишемической болезни сердца. Показатель аполипопротеина В (апоВ) мг/дл представляется значимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, в том числе и острого инфаркта миокарда, при уровне в плазме крови 120 мг/дл и выше, особенно в возрастной группе от 50 до 69 лет. Наиболее высокие уровни показателя Лп(а) мг/дл выявляются у больных ИБС при сопутствующей гиперхолестеринемии, а показателя аполипопротеина В (апоВ) мг/дл при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Повышения уровней показателей аполипопротеина В (апоВ) свыше 130 мг/дл и Лп(а) свыше 27 мг/дл в плазме крови являются значимыми факторами риска развития острого коронарного синдрома у больных ишемической болезнью сердца, с артериальной гипертензией. Значимость повышения уровня аполипопротеина В (апоВ) мг/дл, как фактора риска в развитии ИБС при сопутствующей артериальной гипертензии достоверно возрастает. Повышение уровня показателей Лп(а) мг/дл и аполипопротеина В (апоВ) мг/дл у больных ИБС не имеет взаимосвязи с наличием сахарного диабета 2-го типа у данных больных. Повышение уровня показателей Лп(а) мг/дл и аполипопротеина В (апоВ) мг/дл у больных ИБС и после перенесенного острого инфаркта миокарда не связано с выживаемостью данных больных за период наблюдения в течении 3-х лет. Учитывая большую распространенность ИБС в популяции проведенное исследование подтвердило необходимость введения в практику методик определения независимых факторов риска развития ишемической болезни сердца — показателей аполипопротеина В (апоВ) мг/дл и Лп(а) мг/дл, с целью более точного определения данного риска и прогноза у обследуемых лиц. Необходимо исследование показателя Лп(а) у лиц в возрастной группе 40 лет и выше, что может служить достоверным независимым предиктором возможности раннего развития ишемической болезни сердца, а в сочетании с исследованием показателя аполипопротеина В (апоВ) - развития острого коронарного синдрома у больных ИБС. Исследование показателя аполипопротеина В (апоВ) мг/дл в возрастной группе от 50 до 69 лет у лиц без сопутствующего увеличения до уровней высокого риска холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов свыше оптимальных значений, также может служить достоверным предиктором возможности развития ишемической болезни сердца, как у мужчин, так и у женщин. Изучение показателей аполипопротеина В (апоВ) и Лп(а) у лиц с артериальной гипертензией, увеличивает возможность ранней диагностики

возможного развития ишемической болезни сердца, особенно без сопутствующего увеличения до уровней высокого риска холестерина, ЛПНП и триглицеридов, и предопределяет необходимость более активного снижения уровней артериального давления до целевых цифр у лиц с повышенным уровнем аполипопротеина В (апоВ) мг/дл. и липопротеинов низкой плотности (Лп(а)) мг/дл.

Список используемой литературы:

Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность : избр. лекции по кардиологии / Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2010 .

Олофинская И.Е., Адамова И.Ю., Сусеков А.В., и др. Корреляция уровня липопротеида (а) в сыворотке крови со степенью коронарного атеросклероза.// Тер.архив.2002;

Гринхальх Т. Основы доказательной медицины : пер. с англ.: под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова . - 3-е изд. . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2008 .

Кардиология : нац. рук. / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова . - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2007 .

Лабораторная диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы / Минздравсоцразвития РФ, ВолГМУ . - Волгоград : Изд-во ВолГМУ , 2009 .

Внутренние болезни : рук. к практ. занятиям по госпит. терапии. - М. : ГЭОТАР-Медиа , 2010.

Арутюнов Г.П., Розанов А.В.. Неосложненный инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST . Современные стандарты диагностики и лечения. СЕРДЦЕ, 2010.