

УДК 616.127-005.8

В.И. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., профессор; Н.Е. МИЩУК, к. мед. н.

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

Клиническое и прогностическое значение липопротеина (а)

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза – инфаркт миокарда, ишемический инсульт, поражение периферических артерий – остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, несмотря на разработку и применение оптимальной медикаментозной терапии с целью их первичной и вторичной профилактики. На основании эпидемиологических данных и мета-анализов убедительно доказана роль дислипидемии, особенно повышения содержания в плазме крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), в развитии атеросклероза и его клинических проявлений. Применение ингибиторов HMG-CoA-редуктазы (статинов) высокоэффективно для снижения частоты развития и прогрессирования поражения коронарных артерий, ишемического инсульта, периферического атеросклероза. Для больных с различным уровнем сердечно-сосудистого риска установлены целевые уровни ХС ЛПНП в плазме крови, достоверно связанные с существенным снижением риска развития осложнений. Тем не менее, результаты некоторых эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что даже после достижения целевого уровня ХС ЛПНП остается значительный остаточный риск, за который могут отвечать другие, менее изученные факторы, в частности, липопротеин (а) – ЛП(а).

Структурно ЛП(а) образован частицей ЛПНП и аполипопротеином Apo(a), соединение которых в единое целое может происходить как внутри-, так и внеклеточно. В отличие от ХС ЛПНП, катаболизм ЛП(а) мало зависит от рецепторов ХС ЛПНП, в связи с чем влияние статинов на регуляцию ЛП(а) весьма ограничено. Содержание ЛП(а) в плазме крови варьирует в широких пределах – от <1 до >1000 мг/дл и в значительной степени детерминировано генетически, при этом уровень ЛП(а) более 20–30 мг/дл ассоциирован с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2 раза. Атерогенный потенциал этого липопротеида дополняется его структурным подобием молекуле плазминогена, что означает возможность его взаимодействия с фибринолитическим каскадом. Имеет значение и кумуляция ЛП(а) в сосудистой стенке, так как в сравнении с ЛПНП он в большей степени подвержен окислительным изменениям. На протяжении последних десятилетий в клинических исследованиях и мета-анализах получены данные о том, что ЛП(а) является значимым фактором риска развития атеросклероза и его клинических проявлений. Уровень ЛП(а) демонстрирует значительную корре-

ляцию с риском развития коронарного атеросклероза, не зависящую от других факторов риска, в том числе уровня ЛПНП, наличия и выраженности других сердечно-сосудистых факторов риска. Выявлены существенные отличия уровня ЛП(а) и риска в связи с увеличением содержания ЛП(а) в зависимости от этнической принадлежности.

Эпидемиология, связь ЛП(а) с развитием атеросклероза

В рамках большого проспективного когортного исследования GRIPS (Gettingen Risk Incidence and Prevalence Study), включавшего 6002 мужчин в возрасте 40–59,9 года в начале исследования, была проведена оценка влияния уровня ЛП(а) в течение 5 лет наблюдения. По результатам многофакторного регрессионного анализа уровень ЛП(а) в качестве фактора риска развития инфаркта миокарда оказался пятым по значимости после ХС ЛПНП, инфаркта миокарда в семейном анамнезе, фибриногена плазмы крови и холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП (обратная связь).

В самом крупном до настоящего времени эпидемиологическом исследовании значения ЛП(а) анализировали индивидуальные данные 126 634 участников 36 проспективных исследований. Зависимость между ЛП(а) и риском развития ИБС была криволинейной и не имела порогового уровня. Влияние на эту связь традиционных факторов риска оказалось минимальным.

В разных этнических группах частота повышения ЛП(а) существенно отличается. Так, среди американцев разной этнической принадлежности наиболее высокий уровень ЛП(а) имеют афроамериканцы, затем индусы. Уровень ЛП(а) оказался ниже у представителей европеоидной расы, наиболее низкий – у лиц испанского происхождения и американских индейцев. Средний уровень ЛП(а) у темнокожих американцев был приблизительно в 3 раза выше, чем у белых. В то же время, повышение ЛП(а) у темнокожих менее значимо, чем у индусов и представителей европеоидной расы, в плане повышения риска, что объясняют менее атерогенным профилем липидов.

Проведенные перекрестные исследования подтвердили связь между уровнем ЛП(а) и атеросклерозом коронарных артерий, не зависящую от других факторов риска. Kostner и соавторы отметили повышение риска в 2,3 раза у пациентов с concentra-

цией ЛП(а) более 50 мг/дл, а Riches и Porter показали удвоение риска при уровне ЛП(а) выше 20 мг/дл. В японской популяции показана связь повышенного уровня ЛП(а) с ИБС и ишемическим инсультом – у лиц моложе 60 лет уровень ЛП(а) более 30 мг/дл был связан с увеличением риска в 2,5 раза, у людей старше 60 лет эта зависимость уменьшалась. Роль ЛП(а) как независимого фактора риска подтвердилась в группе 6000 корейских пациентов с ИБС, у которых повышение ЛП(а) ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания.

Наряду с поражением коронарных артерий, ЛП(а) может быть фактором риска развития атеросклероза и в других сосудистых бассейнах, в частности церебральном, начиная с уровня ЛП(а) более 30 мг/дл. В Североамериканском проспективном исследовании с участием около 14 000 лиц частота церебральных ишемических событий за 13 лет наблюдения оказалась выше у женщин европеоидной расы, а также мужчин и женщин африканского происхождения с высоким уровнем ЛП(а). У мужчин европеоидной расы такой зависимости не отмечалось.

Smolders и соавторы, анализируя 31 перекрестное и проспективное исследование, включающее суммарно до 50 000 участников, также отметили связь высокого уровня ЛП(а) с развитием ишемических цереброваскулярных событий.

Недавно было показано, что уровень ЛП(а) сыворотки коррелирует с атеросклеротическим поражением аорты, особенно ее брюшного отдела, а также с атеросклерозом коронарных артерий.

При изучении в нескольких исследованиях зависимости между ЛП(а) и тяжестью коронарного атеросклероза у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда были получены противоречивые результаты. Отметив транзиторное повышение концентрации этого липопротеида при остром инфаркте миокарда, Motta и соавторы обнаружили положительную корреляцию среднего уровня ЛП(а) на 1-й и 7-й день с величиной зоны некроза, что, по мнению авторов, свидетельствует об атерогенном и протромботическом эффекте ЛП(а). Повышение уровня ЛП(а) было связано с большей степенью повреждения ткани. Авторы считают, что периодическое определение ЛП(а) может оказаться полезным для оценки риска развития острых событий у больных ИБС. Уровень ЛП(а) может быть маркером рестеноза после перкутанной транслюминальной ангиопластики, атеросклеротического поражения венозных шунтов и ускоренного развития коронарного атеросклероза – после пересадки сердца. Высокий уровень ЛП(а) в сыворотке рассматривается как фактор риска прогрессирующего стенозирования коронарных артерий и рестенозов после перкутанных вмешательств (ПКВ). Повышение уровня ЛП(а) является весомым предиктором неблагоприятного долгосрочного прогноза у больных, которым проводили ПКВ в острой фазе инфаркта миокарда. Так, концентрация ЛП(а) в плазме крови ≥ 25 мг/дл отмечалась у 67% пациентов с быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза и только у 33% больных без прогрессирования заболевания. По данным A. Cai и соавторов (2013), влияние ЛП(а) на вероятность рестеноза после стентирования коронарных

артерий может зависеть от исходного уровня ЛПНП. Анализируя течение заболевания у 832 больных ИБС после стентирования, авторы показали, что вероятность рестеноза и «больших» неблагоприятных событий (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реваскуляризация) повышалась вдвое у больных с уровнем ЛП(а) ≥ 30 мг/дл и исходным уровнем ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, в то время как в подгруппе больных с ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л уровень ЛП(а) не влиял на течение заболевания. Результаты, представленные в этой работе, подчеркивают важность достижения целевых уровней липидов у больных после стентирования.

Структура ЛП(а)

Частица ЛП(а), впервые описанная Berg в 1963 году, является достаточно поздним эволюционным приобретением. Экспрессия ЛП(а) происходит только у человека, некоторых приматов (резус, бабуины) и европейских ежей, но этот липопротеид отсутствует у стандартных лабораторных животных, таких как мыши, крысы и кролики. В настоящее время установлено, что частица ЛП(а) представляет собой сферический макромолекулярный комплекс диаметром около 25 нм и плотностью от 1,05 до 1,12 г/мл. По величине молекулы, содержанию липидов и наличию аполипопротеина В-100 (АпоВ-100) структура ЛП(а) подобна ЛПНП. Главное отличие между этими липопротеидами заключается в том, что помимо АпоВ в структуре ЛП(а) имеется еще один протеин – аполипопротеин(а) [Апо(а)], который связан с АпоВ через нековалентное взаимодействие и один дисульфидный мостик. Концентрация ЛП(а) в плазме крови контролируется геном Апо(а), расположенным на хромосоме 6q26-27. Фундаментальным открытием было установленное подобие структуры Апо(а) плазминогену, одному из белков фибринолитической системы. Апо(а) является представителем семейства «kringle»-содержащих белков, таких как плазминоген, тканевой активатор плазминогена, протромбин, фактор XII и фактор стимуляции макрофагов. Это структурное подобие может объяснять участие ЛП(а) в тромбообразовании и его провоспалительный эффект, а значит его вклад в патогенез атеротромботических заболеваний. Установлено, что нативный ЛП(а) повышает экспрессию молекул адгезии. Присоединение ЛП(а) к фибрину и фибриногену нарушает связывание плазминогена с этими соединениями. Кроме того, ЛП(а) конкурентно взаимодействует с рецепторами к плазминогену на эндотелиальных клетках, уменьшая тем самым образование плазмина, что влечет за собой нарушение лизиса тромба и благоприятствует тромбозу. Высокое сродство ЛП(а) к фибрину определяет их частое соседство в атеросклеротической бляшке. Кроме того, ЛП(а) стимулирует выработку в моноцитах фактора, который вызывает накопление мононуклеарных фагоцитов в сосудистой стенке.

Синтез и метаболизм ЛП(а)

Несмотря на то, что ЛП(а) имеет структурное сходство с ЛПНП, их синтез и метаболизм полностью независимы. Образование

ЛП(а) происходит преимущественно в печени. Синтез Апо(а) не зависит ни от образования АпоВ100, ни от синтеза плазминогена. Подобно ЛПНП, ЛП(а) не является продуктом катаболизма какого-либо другого липопротеида. Пути обратного захвата ЛП(а) клетками изучены недостаточно. В нескольких исследованиях показано, что частицы ЛП(а) имеют низкое сродство к рецепторам ЛПНП. По-видимому, рецепторы ЛПНП не играют существенной роли в выведении ЛП(а) из плазмы крови. По данным больших клинических исследований статины не оказывают влияния на содержание ЛП(а). Обратный захват ЛП(а) может происходить с участием некоторых других рецепторов – азиалогликопротеина, мегалина и макрофагов. Трансформация макрофагов в пенные клетки в результате поглощения избыточного количества липопротеидов является одним из ведущих механизмов атерогенеза. ЛП(а) и фрагменты Апо(а) могут откладываться в сосудистой стенке, вызывая ряд негативных эффектов в клетках эндотелия. Содержание ЛП(а) и Апо(а) в бляшках пропорционально уровню этих соединений в плазме крови. Повышенная склонность к накоплению в сосудистой стенке отмечена у мелких по размеру изоформ Апо(а).

Имеются данные о том, что одним из важных путей выведения ЛП(а) может быть почечная секреция. Установлено значительное повышение уровня ЛП(а) в плазме крови у больных с нарушением функции почек. Фрагменты Апо(а) обнаруживают в моче, при этом у больных с дисфункцией почек содержание Апо(а) в моче снижено.

В настоящее время отсутствуют данные о физиологической функции ЛП(а) в транспорте липидов или регуляции метаболизма. Значение ЛП(а) пока ограничено его ролью «патогенного липопротеида». У лиц с низким уровнем ЛП(а) не находят каких-либо органических нарушений или предрасположенности к каким-либо заболеваниям.

Генетические и этнические аспекты Апо(а)

В 1987 году была установлена структура гена, кодирующего Апо(а) у человека. Оказалось, что ген Апо(а) на 70% гомологичен гену плазминогена и располагается рядом с ним на длинном плече 6-й хромосомы. Установлено 10 вариантов гена Апо(а), что определяет значительную вариабельность строения Апо(а) и уровня ЛП(а) в плазме крови, с отличием его содержания у лиц даже в одной популяции в 1000 раз. Основная доля (91%) вариабельности концентрации ЛП(а) в плазме обусловлена строением гена Апо(а). Концентрация ЛП(а) в плазме обратно связана с величиной молекулы Апо(а): чем мельче размеры Апо(а) – тем выше уровень ЛП(а).

Определение ЛП(а), интерпретация результатов, показания для скрининга

Наиболее распространенным методом количественного определения ЛП(а) является определение концентрации Апо(а) с использованием моноклональных анти-Апо(а) антител. В первых коммерческих наборах для измерения ЛП(а) использовалось радиоиммунное определение или радиальная иммунодиффузия.

В настоящее время наиболее часто применяется ферментативный иммунный анализ (ELISA) и методы, основанные на нефелометрии или турбидометрии. Разрабатываются новые методы определения ЛП(а).

Уровень ЛП(а) <10 мг/дл считают показателем низкого кардиоваскулярного риска, а увеличение ЛП(а) сверх этого уровня сопровождается постепенным повышением риска. Так, у лиц с уровнем ЛП(а) >30 мг/дл вероятность значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным ангиографии в 1,67–6 раз выше, чем у лиц с концентрацией ЛП(а) ≤5 мг/дл. В нескольких проспективных исследованиях было показано, что зависимость кардиоваскулярного риска от уровня ЛП(а) нелинейная и почти не растет до достижения порогового уровня 5–10 мг/дл.

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов (2010), однократное определение ЛП(а) показано всем лицам промежуточного и высокого риска при следующих условиях:

- раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- семейная гиперхолестеринемия;
- раннее развитие ССЗ и/или повышение уровня ЛП(а) в семейном анамнезе;
- рецидив ССЗ несмотря на лечение статинами;
- уровень риска фатальных ССЗ за 10 лет согласно Европейским рекомендациям ≥3%;
- уровень риска фатальных и/или нефатальных ССЗ за 10 лет согласно Европейским рекомендациям ≥10%.

Повторное определение показано только в том случае, если проводится лечение в связи с высоким уровнем ЛП(а) для оценки эффективности терапии.

Лечение

По сравнению с ЛПНП, уровень ЛП(а) относительно рефрактерен к изменению образа жизни и медикаментозным вмешательствам. Применение традиционных липидоснижающих препаратов – статинов и фибратов – не сопровождается закономерным снижением концентрации ЛП(а). Тем не менее, у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией терапия статинами позволяет достичь умеренного снижения ЛП(а).

Другой препарат, применяемый для лечения дислипидемии, – ниацин – эффективен для снижения ЛП(а) при использовании в высоких дозах. У больных, получавших ниацин в дозе 2 и 4 г в сутки, выявлено снижение концентрации ЛП(а) на 25% и 38% соответственно. В меньших дозах (1 г в сутки) ниацин не обеспечивает такого эффекта. Прием ниацина вызывает также другие благоприятные изменения – снижение уровней ХС ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, ремнантного ХС и повышение уровня ХС ЛПВП. В то же время, прием ниацина достаточно часто сопровождается побочными эффектами в виде мигрени, приливов, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичности. В исследовании, посвященном изучению влияния ниацина на липидный профиль больных сахарным диабетом (СД), 21% пациентов не смогли продолжать прием ниацина в связи с побочными эффектами, а у 14% причиной нежелания принимать ниацин оказался 3-кратный режим назначения препарата.

В связи с этим может иметь преимущества ниацин замедленного освобождения (ER, extended release), эффективно снижающий уровень ЛП(а) у больных СД. Назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) за 30 минут до приема ниацина может уменьшать выраженность некоторых побочных эффектов ниацина. В Японии у пациентов с повышенным уровнем ЛП(а) (>30 мг/дл) показана возможность снижения концентрации ЛП(а) на 20% на фоне приема низкой дозы АСК (81 мг в сутки). У женщин с высоким уровнем ЛП(а) и полиморфным аллелем Apo(a) эффект АСК оказался выше, чем при отсутствии полиморфного аллеля.

В таблице представлены уровни ХС ЛПНП и ЛП(а), к достижению которых необходимо стремиться согласно Европейским рекомендациям по предупреждению ССЗ в клинической практике 2007 года.

В случаях, когда у лица без ССЗ или СД прием статинов снижает абсолютный риск фатальных ССЗ до <3% или фатальных

Таблица. Целевые уровни ХС ЛПНП и ЛП(а) согласно Европейским рекомендациям по предупреждению ССЗ в клинической практике (2007)

Показатель	Больные с ССЗ и/или сахарным диабетом	Больные и другие лица	Наивысший уровень доказательств целесообразности лечения
ХС ЛПНП	<2 ммоль/л (<77 мг/дл)	<3 ммоль/л (<116 мг/дл)	Ia: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по лечению статинами
ЛП(а)	<80-го перцентиля <50 мг/дл	<80-го перцентиля <50 мг/дл	Ia: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований по лечению ниацином

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЛП(а) – липопротеин а.

и нефатальных ССЗ до <10%, дальнейшее применение ниацина может не потребоваться. В то же время, дополнительное назначение ниацина, несмотря на агрессивное снижение уровня ХС ЛПНП с помощью статинов, может быть оправданным у больных с ранним развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, в случаях раннего развития ССЗ в семейном анамнезе с повышением уровня ЛП(а), а также при рецидиве ССЗ на фоне терапии статинами.

Аферез липопротеидов – метод экстракорпорального лечения гиперлипидемии, позволяющий селективно поглощать и удалять из плазмы крови атерогенные липопротеиды, содержащие ApoB100, в том числе ЛПНП и ЛП(а). В настоящее время это наиболее эффективное средство снижения уровня ЛП(а). Stefanutti и соавтор (2010) сравнили эффективность афереза липопротеидов со стандартной липидоснижающей терапией у больных с повышенным уровнем ЛП(а) и ангиографически документированной ИБС. Авторы показали, что в группе афереза снижение ЛП(а) составило в среднем $57,8 \pm 9,5\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с группой стандартного лечения, где в течение 1 года отмечалось повышение ЛП(а) на $14,7 \pm 36,5\%$ ($p = 0,66$). Аферез липопротеидов может улучшать перфузию миокарда и замедлять прогрессиру-

вание ИБС. Продемонстрирован положительный эффект афереза на различные гемореологические параметры, в частности вязкость плазмы крови, вязкость цельной крови и агрегацию эритроцитов. В недавно опубликованной работе российских авторов (Safarova M.S. et al., 2013) показана возможность стабилизации и регресса коронарного атеросклероза при использовании избирательного афереза ЛП(а) на протяжении 18 месяцев у больных ИБС с уровнем ЛП(а) >50 мг/дл и ХС ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л на фоне терапии статинами. Достигнутое снижение концентрации ЛП(а) в среднем на 30 мг/дл привело к уменьшению объема бляшек, главным образом – за счет фиброзного и липидного компонентов.

Несмотря на то, что данное направление лечения является чрезвычайно дорогостоящим и недоступным большинству пациентов в большинстве центров, возможность применения афереза липопротеидов должна серьезно рассматриваться у молодых и среднего возраста с прогрессирующим течением коронарного атеросклероза и значительно повышенным уровнем ЛП(а).

Среди других препаратов, способных снизить уровень ЛП(а), можно отметить гормонозаместительную терапию как у мужчин, так и у женщин; прием гормонов щитовидной железы при гипотиреозе; L-карнитин; комбинацию L-лизина и аскорбиновой кислоты, метотрексат и некоторые другие. Очевидна потребность в разработке новых терапевтических подходов к снижению уровня этого липопротеида, имеющего высокий проатерогенный и протромботический потенциал, повышающий риск развития ССЗ.

Клинический случай

В заключение представляем клинический случай тяжелого коронарного атеросклероза у молодой женщины с единственным традиционным фактором риска – отягощенной наследственностью и единственным отклонением по результатам лабораторного обследования в виде высокого уровня ЛП(а).

Больная Б., 34 года, госпитализирована в кардиологическое отделение ХГКБ №8 г. Харькова 20.05.2014 в плановом порядке по поводу ИБС, прогрессирующей стенокардии.

При поступлении предъявляла жалобы на боль за грудиной давящего характера с иррадиацией в левую руку, возникающую при небольшой физической нагрузке (ходьбе в среднем темпе на расстояние до 100 метров), продолжительностью до 2–5 минут с четким положительным эффектом от приема нитроглицерина. Отмечала также общую слабость, небольшую одышку при физической нагрузке.

Больная сообщила, что боль за грудиной и в левой половине грудной клетки появилась впервые без видимой причины около 1,5 лет назад, была непродолжительной и купировалась самостоятельно, в связи с чем особого беспокойства не вызывала. Примерно через полгода увеличение частоты и интенсивности болевых эпизодов заставили больную обратиться к невропатологу. Болевой синдром был расценен как проявление остеохондроза, межреберной невралгии, однако назначенное по этому поводу амбулаторное лечение облегчения не принесло. С осени

2013 года начала самостоятельно принимать при появлении боли за грудной нитроглицерин, на фоне которого боль исчезала в течение 1–2 минут. Весной 2014 года больная обратилась к кардиологу по месту работы (работает медсестрой в противотуберкулезном отделении окружного госпиталя).

На ЭКГ 18.03.2014 (в покое) – синусовый ритм с ЧСС 75 в минуту, горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях V3-V6 (рис. 1а). Вторая ЭКГ зарегистрирована через 3 минуты после пробы с физической нагрузкой (несколько приседаний): отмечается увеличение депрессии ST до 1,5 мм от исходного уровня на фоне тахикардии с ЧСС 107 в минуту (рис. 1б).

Во время суточного мониторирования ЭКГ неоднократно регистрировались эпизоды тахизависимой депрессии сегмента ST.

Наличие у больной клиники стенокардии напряжения III функционального класса, неэффективность назначенной терапии (бисопролол, триметазидин, изосорбида динитрат, клопидогрель) послужили поводом для проведения диагностической коронарографии. Исследование было выполнено в отделении эндоваскулярной хирургии ОКБ г. Харькова 24.04.2014, результаты представлены на рисунке 2.

Ангиографическое заключение: Выраженная спастическая активность, для адекватной оценки коронарных артерий введен изосорбида динитрат 200 мкг. Правый тип коронарного кровообращения. Левая коронарная артерия – ствол диаметром менее 2 мм, основные ветви диаметром около 2 мм, диффузно поражены. Передняя нисходящая артерия – диффузно поражена. В среднем сегменте протяженный стеноз 70%, стеноз дистального сегмента 70%, окклюзия дистальных сегментов диагональных ветвей. Огибающая артерия – стеноз 70% от устья, субокклюзия в месте отхождения окклюзированной ветви тупого края (ВТК). Окклюзия дистальных ветвей огибающей артерии. Правая коронарная артерия – диаметр около 3 мм, без гемодинамически значимых нарушений кровотока.

Для дополнительного обследования, коррекции медикаментозной терапии и определения дальнейшей тактики лечения больная была направлена на консультацию на кафедру кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО).

В медицинском анамнезе не выявлено ничего примечательного: операция по поводу паховой грыжи в 8-летнем возрасте; ветряная оспа в 30 лет; первая беременность в 2005 году, завершилась рождением здорового ребенка, вторая (в 2012 году) – искусственное прерывание на малом сроке; в 2013 году перенесла аднексит; нарушений менструального цикла не было, противозачаточных или других гормональных средств не принимала; эндокринологических заболеваний и нарушений не было; вредных привычек не имеет. Единственным фактором риска по данным анамнеза оказаласьотягощенная наследственность – в семье были случаи раннего развития ССЗ: родной дядя в 42 года перенес операцию аортокоронарного шунтирования; отец умер внезапно в возрасте 59 лет.

Данные объективного обследования: больная высокого роста (176 см), нормостенического телосложения, с легкой воронкообразной деформацией грудной клетки. Других особенностей при физикальном обследовании не выявлено. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 80 в минуту.

При стандартном лабораторном обследовании 21–23.05.2014, включавшем полный клинический анализ крови и мочи, биохимические показатели функции почек и печени, уровень С-реактивного белка (СРБ), глюкозы крови, электролиты плазмы (калий, натрий, кальций) и показатели коагулограммы, – патологических отклонений не выявлено.

Данные липидограммы до назначения статинов 19.03.2014: общий холестерин – 4,5 ммоль/л, триглицериды – 1,37 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,0 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,88 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,62 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,5.

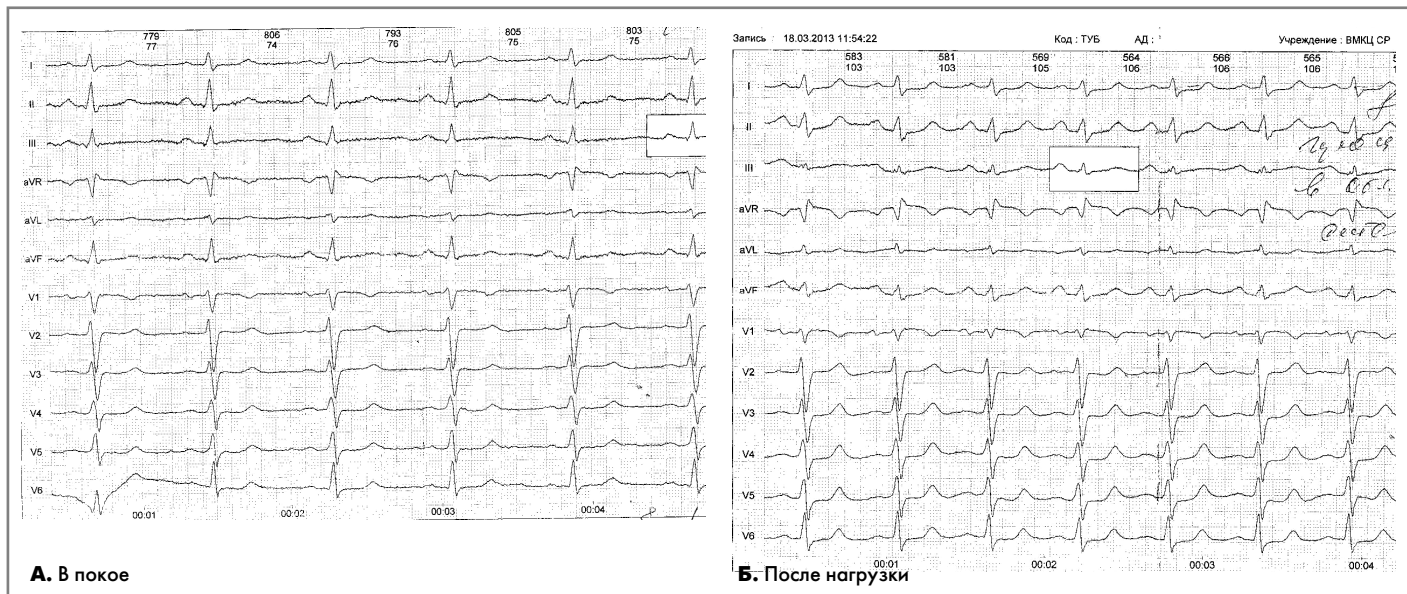


Рис. 1. ЭКГ больной Б. в покое и после физической нагрузки 18.03.2014

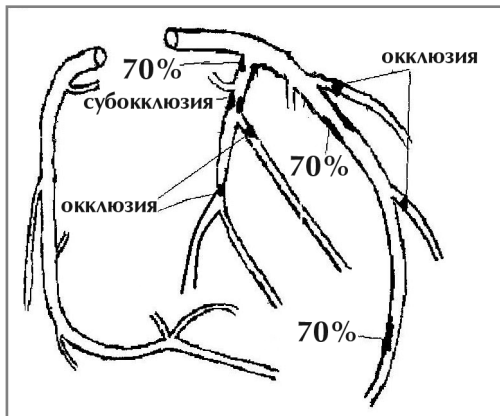


Рис. 2. Результаты коронарографии больной Б.

Исследование липидного спектра крови 21.05.2014 на фоне терапии статинами (прием питавастатина в течение 2 недель в суточной дозе 2 мг): общий холестерин – 3,6 ммоль/л, триглицериды – 1,1 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,9 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,5 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2.

Ввиду практически полного отсутствия у больной традиционных факторов риска атеросклероза (кромеотягощенной наследственности) представлялось целесообразным исключение поражения артерий другого, в частности воспалительного, характера, а также тромбофилии. В числе дополнительных лабораторных тестов 21.05.2014 было проведено комплексное обследование на тромбофилию с определением гомоцистеина, волчаночного антикоагулянта, антител IgG к кардиолипину и β_2 -гликопротеиду; определение антинуклеарных антител, свойственных различным системным заболеваниям; маркеров васкулита; тиреотропного гормона. Ни один из этих тестов не выявил отклонений от нормы.

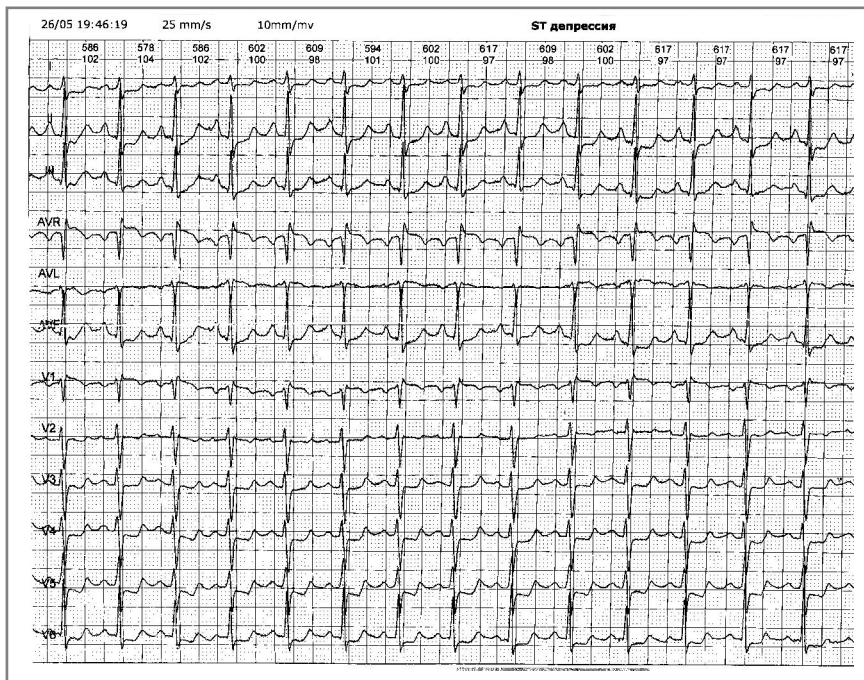


Рис. 3. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ больной Б.

Результаты проведенных в клинике инструментальных исследований находились в полном соответствии с клиникой заболевания (стенокардия напряжения III ФК) и данными коронарографии.

Суточное мониторирование ЭКГ 26.05.2014: На фоне диффузных нарушений реполяризации имеет место тахизависимая диагностически значимая депрессия сегмента ST в отведениях I, II, III, aVF, V2-V6, что совпадает с ноющей болью в левой руке согласно данным дневника пациентки. Общая продолжительность депрессии ST – 47 минут (рис. 3).

Велоэргометрия 27.05.2014: проба положительная (боль в грудной клетке в сочетании с косонисходящей депрессией ST до 1,5–2 мм в отведениях V3-V6). Низкая толерантность к физической нагрузке. По уровню выполненной работы результат соответствует III ФК.

УЗИ сердца 22.05.2014: левое предсердие – 3,0 см, конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 5,3 см, конечно-систолический размер ЛЖ – 3,8 см, толщина миокарда задней стенки ЛЖ – 0,9 см, межжелудочковой перегородки – 0,8 см, правый желудочек – 1,9 см, правое предсердие – 3,0 см, фракция выброса – 54%. Заключение: нарушения структуры и функции сердца не выявлено.

Ультразвуковая доплерография магистральных сосудов шеи 21.05.2014: ход артерий ровный. Обе позвоночные артерии – сосуды «малого диаметра». Признаков стенозирования просвета сосудов не выявлено. Направление потоков типичное. Кровоток достаточный.

В стационаре больная получала антиангинальную, гиполипидемическую, антитромботическую и метаболическую терапию: небиволол 2,5 мг в сутки, дилтиазем в ретардной форме 240 мг в сутки в два приема, периндоприл 5 мг один раз в сутки, комбинация АСК и магнезия гидроксида 75 мг в сутки, питавастатин 2 мг в сутки, изосорбида динитрат – 20 мг в сутки, тиаприазолин и аргинина гидрохлорид парентерально. Выбор в качестве блокатора β -адренорецепторов вазодилатирующего небиволола и дополнительное назначение дилтиазема были обусловлены отмеченным во время коронарографии эффектом спазма коронарных артерий. Вместе с тем, комбинация небиволола и дилтиазема обеспечила достаточное снижение ЧСС – от 80–90 до 60–65 в минуту. Лечение сопровождалось некоторой положительной динамикой в виде уменьшения частоты и выраженности приступов стенокардии, однако функциональные возможности больной оставались в пределах того же III функционального класса.

Больной рекомендована хирургическая реваскуляризация миокарда. Операция маммаро-коронарного и аортокоронарного шунтирования была проведена 17.06.2014 в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова (шунтирование передней межжелудочковой ветви [ПМЖВ] артериальным шунтом, диагональной и огибающей

ветвей левой коронарной артерии [ЛКА] венозными шунтами). Послеоперационный период осложнился развитием постперикардотомного синдрома – перикардитом, двусторонним плевритом. После окончания периода реабилитации отмечена значительная положительная динамика – приступов стенокардии нет, больная хорошо переносит умеренные физические нагрузки. Продолжает прием АСК 75 мг в сутки, клопидогреля 75 мг в сутки, дилтиазема 120 мг в сутки, небиволола 2,5 мг в сутки, питувастина 4 мг в сутки.

Тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий у больной молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом послужило поводом для определения 10.06.2014 уровня ЛП(а). Концентрация этого липопротеида, известного как значимый, генетически детерминированный фактор риска развития ИБС, составляла у больной 88 мг/дл, превышая допустимый в популяции уровень 30 мг/дл почти в 3 раза. Еще более высокий уровень ЛП(а) был зарегистрирован после хирургического вмешательства (04.07.2014) – 146 мг/дл, что может объясняться активацией коагуляционного потенциала в послеоперационный период. В соответствии с Европейскими рекомендациями по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2007) к проводимой терапии добавлен ниацин 2 г в сутки.

Остается открытым вопрос – можно ли объяснить развитие у больной тяжелой формы ИБС единственно повышением уровня ЛП(А) или могут быть также другие причины? Известно, что возникновение и особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере связаны с полиморфизмом генов, продукты которых задействованы в патогенезе атеросклероза – таких как ген АПФ, NO-синтазы, рецепторов ангиотензина II 1-го типа и другие. Возможно, влияние высокого уровня ЛП(а) было дополнительно усилено другими, не установленными нами факторами. Еще одна особенность больной – малый диаметр артериальных сосудов – была отмечена в заключении коронарографии и ультразвуковой доплерографии арте-

рий шеи и также может рассматриваться в качестве одного из потенциальных факторов снижения коронарного резерва.

В заключение следует еще раз отметить несомненную актуальность определения уровня ЛП(а) в ситуациях, указанных в Европейских рекомендациях. Поиск причин необычно раннего развития атеросклероза и анализ факторов остаточного риска отвечает ключевой потребности клинициста и больного – достижения более полного контроля течения заболевания.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список использованной литературы

1. Anping Cai, Liwen Li, Ying Zhang et al. Baseline LDL-C and Lp(a) elevations portend a high risk of coronary revascularization in patients after stent placement // *Disease Markers*. – 2013. – Vol. 35, Issue 6. – P. 857–862.
2. Anping Cai, Liwen Li, Ying Zhang et al. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment // *Disease Markers*. – 2013. – Vol. 35, Issue 5. – P. 551–559.
3. Dammerman M., Breslow J.L. Genetic basis of lipoprotein disorders // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 505–512.
4. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
5. Khan T.Z., Pottle A., Pennell D.J., Barbir M.S. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein(a) in ischemic heart disease and refractory angina // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2014. – Vol. 3.
6. Malaguarnera M., Vacante M., Russo C. et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases // *BioMed Research International*. – 2013. – Article ID 650989, 9 pages. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/650989>.
7. Maranhao R.C., Carvalho P.O., Strunz C.C., Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 103 (1). – P. 76–84.
8. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 31 (23). – P. 2844–2853.
9. Safarova M.S., Ezhov M.V., Afanasieva O.I. et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography // *Atheroscler.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 93–99.