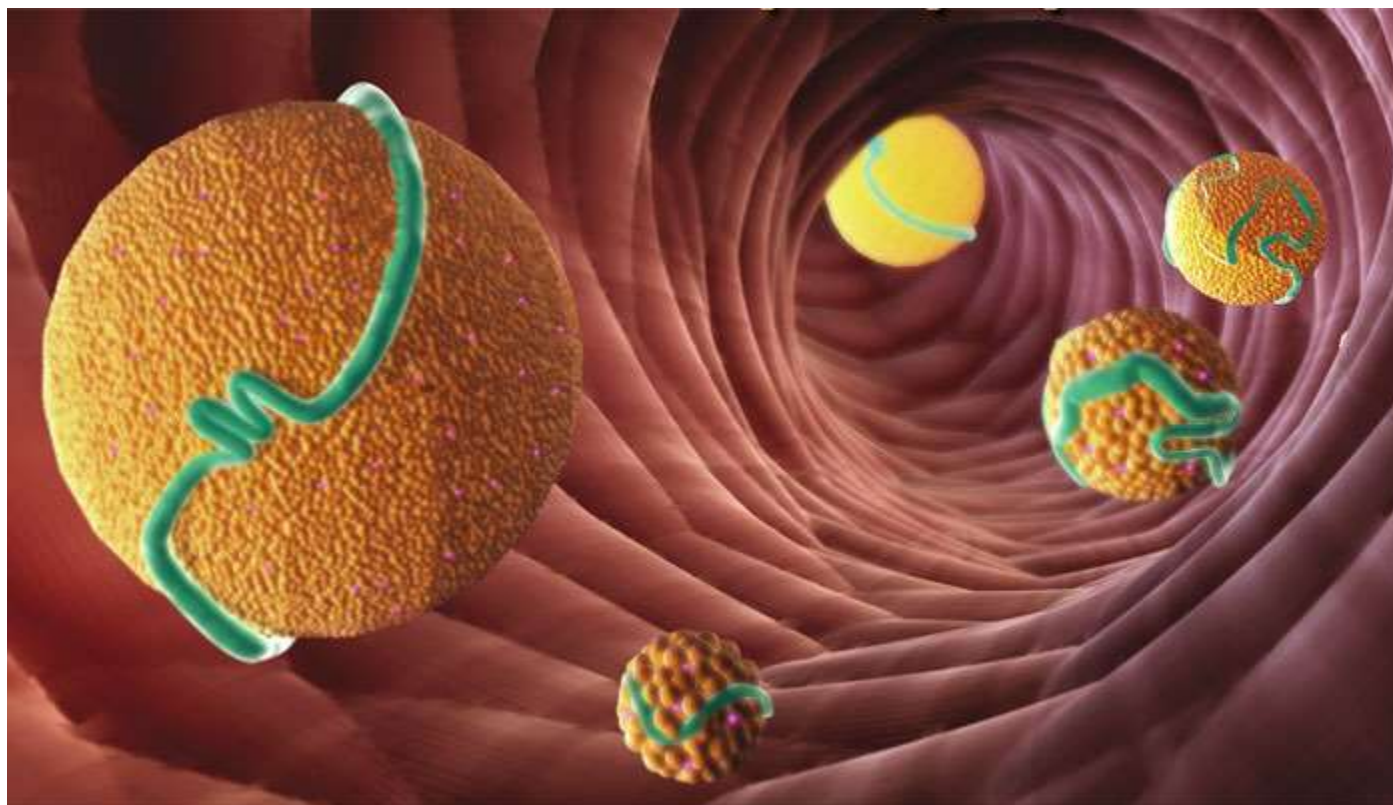


**РОЛЬ
ЛИПОПРОТЕИНА (А) В
РАЗВИТИИ
АТЕРОСКЛЕРОЗ-
АССОЦИИРОВАННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

к.мед.н.Тов И.В.

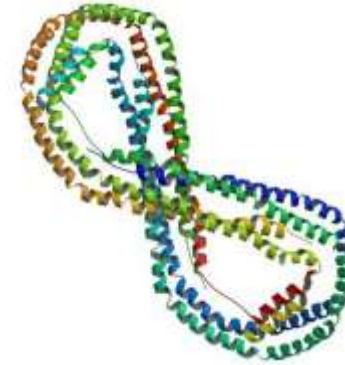
ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА – НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА
ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ХС ЛПНП) И
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА



**ЛИПОПРОТЕИН (А) – ЭТО ЧАСТИЦА ЛПНП, СОДЕРЖАЩАЯ
МОЛЕКУЛУ АПОЛИПОПРОТЕИНА (А), СВЯЗАННУЮ С
АПОЛИПОПРОТЕИНОМ (В) ДИСУЛЬФИДНОЙ СВЯЗЬЮ**

- Синтез Лп(а) контролируется геном LPA и его индивидуальный уровень на 90% обусловлен генетически !!!
- Лп(а) синтезируется и катаболизируется в печени
- Единой точки зрения на физиологическую роль Лп(а) не существует, несмотря на большое количество фундаментальных и клинических работ по этой теме
- Африканцы отличаются повышенной концентрацией Лп(а), которая в среднем в 7 раз превышает этот показатель у представителей европейской и азиатской популяций

НОРМА ЛП(А):



- ⊙ Желательный уровень – менее 14мг/дл (менее 35 нмоль/л);
- ⊙ Небольшой риск – 14-30 мг/дл (35-75 нмоль/л);
- ⊙ Высокий риск – 31-50 мг/дл (75-120 нмоль/л);
- ⊙ Очень высокий риск – более 50 мг/дл (более 125 нмоль/л).-эквивалентно гетерозиготной гиперхолестеринемии

МЕХАНИЗМЫ АТЕРОГЕНЕЗА С УЧАСТИЕМ ЛП (А):

Атерогенность Лп (а) имеет многоступенчатый характер:

- Белки Лп(а), наряду с ХС ЛПНП, могут связывать холестерин (ХС) и переносить его на сосудистую стенку
- Под влиянием аполипопротеина А(АпоА) гидрофобный аполипопротеин В(АпоВ) приобретает способность растворяться в жидкости.
- К тому же, комплекс АпоА с АпоВ задерживает деградацию АпоВ, создавая предпосылки для его более длительной циркуляции в плазме крови, модификационных изменений и поступления в клетки путем нерегулируемого эндоцитоза.

- Лп(а) легко проникает внутрь атеросклеротической бляшки и фагоцитируется макрофагами из-за чего последние трансформируются в пенистые клетки с высвобождением провоспалительных цитокинов
- Дополнительно Лп(а) может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и способствовать возникновению дисфункции эндотелия

Эти механизмы признаны ключевыми в развитии атеросклеротического процесса. Присутствие Лп(а) и его специфических компонентов АпоА в атеросклеротических бляшках коронарных артерий еще раз подтверждает его атерогенные качества.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Высокая концентрация Лп(а) связана с повышенным риском развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний, однако для большинства пациентов этот показатель является значительно более слабым фактором риска, чем уровень ХС ЛНП.

По мнению европейских кардиологов и липидологов, учитывая генетическую детерминированность уровня Лп(а), его крайне высокий уровень (>180 мг/дл, или >430 нмоль/л) может представлять собой новое наследственное нарушение обмена липидов, распространенность которого в 2 раза выше, чем гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Поэтому рекомендуется проводить определение уровня Лп(а) хотя бы один раз в жизни у каждого взрослого человека.

Измерение Лп(а) также оправданно (класс рекомендаций Па, уровень доказательности С) у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также в целях реклассификации лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска.

Что примечательно, повышением уровня Лп(а) можно частично объяснить остаточный риск у пациентов, находящихся на адекватной липидснижающей терапии, когда достигаются целевые значения ХС ЛПНП.

В исследовании случай-контроль было выявлено, что уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл повышал риск ССЗ в 2 раза у молодых людей (менее 45 лет), в 3 раза у средней возрастной группы (45–60 лет), однако не играл значимой роли у пациентов старше 60 лет, что создает предпосылки для включения этого показателя в модели прогнозирования сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями.

ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ЛП(А):

- ⊙ Уровень Лп(а) мало изменяется в течение жизни и значимо не снижается при соблюдении диеты и приеме обычных гиполипидемических препаратов
- ⊙ Несмотря на то, что обнаружена ассоциация между уровнем Лп(а) и повышенным ССР, до сих пор не хватает данных, говорящих о том, что снижение содержания Лп(а) улучшает прогноз



- ⊙ Статины, снижающие уровень ЛПНП, не влияют на ЛП(а) и даже могут вызвать его небольшое повышение.

Многочисленные исследования показали, что даже на фоне терапии статинами при повышении уровня Лп(а) имелась положительная корреляция с комбинированной конечной точкой (острый коронарный синдром, инсульт или реваскуляризация) в течение трех лет наблюдения. Так, пациенты, принимавшие симва-, аторва- или розувастатин и имеющие значение Лп(а) ≥ 50 мг/дл, характеризовались повышением ССР на 43% в сравнении с теми, у кого показатели Лп(а) были < 15 мг/дл, учитывая поправку на иные факторы риска.

- Рандомизированные исследования ниацина и ингибиторов транспортного белка холестерина эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP), уменьшающих концентрацию Лп(а) на 20–30%, не предоставили доказательств того, что его снижение обеспечивает уменьшение риска развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний сверх того, что ожидается при отмеченном снижении уровня липопротеинов, содержащих апоВ
- В то же время последние данные, касающиеся ингибиторов PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб), указывают на снижение уровня Лп(а) на 20–30% на фоне терапии этими препаратами, что, возможно, играет определенную роль в уменьшении ССР, ассоциированного с кумабами.

- ⦿ Аферез липидов - метод фильтрации, где кровь пациента циркулирует через аппарат, в следствии чего удаляются частицы ЛП(а) - единственный метод значительного снижения уровня Лп(а) плазмы, показавший эффективность в обсервационных исследованиях.



Однако данный вид терапии является инвазивным и дорогостоящим, что ограничивает его применение в клинической практике.

Процедура требует еженедельных посещений центра аффереза и сопряжена с определенными рисками.

Данный метод снижает уровень Лп(а) на 70%, однако на короткий период (до нескольких дней), в связи с чем показан только пациентам высокого риска ССР.

Данные немецкого реестра липидного аффереза показывают, что регулярное проведение процедуры у пациентов с высоким уровнем Лп(а) и ХС ЛНП на фоне липидснижающей терапии снижает ССР.

ВЫВОДЫ:

- ⊙ Итак, значительное повышение уровня Лп(а) — широко распространенное генетическое заболевание, однако его истинная частота неизвестна в связи с крайне редким определением этой атерогенной частицы.
- ⊙ Накопленные данные отражают значимую патогенетическую роль Лп(а) в атерогенезе, в связи с чем в европейских и российских клинических рекомендациях, посвященных дислипидемиям, указывается на необходимость определения уровня Лп(а) по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека.

- ⦿ Несмотря на это, до настоящего времени не отработаны стратегии ведения пациентов в зависимости от степени повышения Лп(а), в т. ч. при его значительном повышении >430 нмоль/л.
- ⦿ В настоящее время сохраняется острая необходимость разработки протоколов и медикаментозных возможностей курации пациентов с повышенным уровнем Лп(а), который мог бы стать доступным, недорогим, воспроизводимым реклассификатором ССР.

Спасибо за внимание!