

СВЯЗЬ АПОЛИПОПРОТЕИНА(А) С РАЗВИТИЕМ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Абделвахед Ахмед Али

Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет имени Н.И. Лобачевского
AhmedAli0112546@gmail.com

THE ASSOCIATION OF APOLIPOPROTEIN(A) WITH THE DEVELOPMENT OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Abdelwahed Ahmed Aly

Summary. Lipoprotein a which is symbolised by Lp(a), Lipoprotein Structure looks like the structure of low-density lipoprotein (LDL), LDL is made up of cholesterol, cholesteryl ester (CE) molecules, along with small amounts of triglycerides (TG) and fat, and a specific protein called apolipoprotein A, Lipoprotein(a) plays an important role in the progression of coronary artery disease. Coronary artery disease is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, characterised by narrowing or blockage of the coronary arteries due to atherosclerosis. Atherosclerosis is a complex process characterised by the accumulation of low-density lipids, inflammatory cells, and fibrous elements in the arterial walls, resulting in plaques that can restrict and block blood flow pathways which is causing ischemic heart disease and heart failure. As numerous case-control studies dating back to the 1970s identified elevated Lp(a) (>30 mg/dl; >75 nmol/L) in coronary heart disease (CHD) patients, the contribution of Lp(a) to cardiovascular disease (CVD) risk remained unclear until many decades later. In three landmark studies published in 2009, Lp(a) was shown to be an independent and casual risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) [1,2]. Lipoprotein(a) levels vary greatly among individuals and among ethnicities. Levels vary from less than 0.1 mg/dL and up to more than 300 mg/dL in Europeans, and the distribution has a long tail towards high levels. In Africans, plasma lipoprotein(a) levels are as much as threefold higher than in Europeans and Asians, and even up to four times higher than in Chinese [3].

Keywords: atherosclerotic disease, lipoprotein (a), lipid metabolism, calcific aortic valvular disease, cardiovascular disease.

Липопротеин(а) (Lp(a)) впервые был обнаружен в 1963 году как антигенный вариант липопротеина низкой плотности (LDL) и обнаруживался в плазме крови примерно одной трети населения Северной Европы [4].

Состав и распределение липопротеина(а)

Липопротеин(а) представляет собой сложную частицу, состоящую из липопротеина низкой плотности (LDL), подобной частице с «хвостом» аполипопротеина(а), связанным с ней дисульфидной связью. Часть аполипопротеина(а) состоит из так называемых крин-

Аннотация. Липопротеин(а), который обозначается символом Lp(a), имеет структуру, схожую со структурой липопротеина низкой плотности (LDL). LDL состоит из молекул холестерина, холестерилового эфира, небольшого количества триглицеридов и специфического белка под названием аполипопротеин А. Липопротеин(а) играет важную роль в прогрессировании ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца — одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, характеризующаяся сужением или закупоркой коронарных артерий вследствие атеросклероза. Атеросклероз — это сложный процесс, который проявляется накоплением липидов низкой плотности, воспалительных клеток и фиброзных элементов в стенках артерий. В результате образуются бляшки, которые могут ограничивать и блокировать пути кровотока, что приводит к ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. В ходе многочисленных исследований методом случай-контроль, проведенных еще в 1970-х годах, было выявлено повышенное содержание Lp(a) (>30 мг/дл; >75 нмоль/л) у пациентов с ишемической болезнью сердца. Однако вклад Lp(a) в риск сердечно-сосудистых заболеваний оставался неясным на протяжении многих десятилетий. В трех знаковых исследованиях, опубликованных в 2009 году, было показано, что Lp(a) является независимым и случайным фактором риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Уровень липопротеина(а) значительно варьирует у разных людей и этнических групп. У европейцев он колеблется от менее 0,1 мг/дл до более 300 мг/дл, причем распределение имеет длинный хвост в сторону высоких уровней. У африканцев уровень липопротеина(а) в плазме крови в три раза выше, чем у европейцев и азиатов, и даже в четыре раза выше, чем у китайцев [3].

Ключевые слова: атеросклеротическая болезнь, липопротеин(а), липидный обмен, кальцифицированная аорто-вазкулярная болезнь, сердечно-сосудистые заболевания.

глов (название обусловлено сходством с датской выпечкой) и включает крингл IV (KIV) и крингл V. KIV, в свою очередь, подразделяется на типы 1-10. Тип KIV 2 (KIV-2) существует в различном количестве экземпляров — от 2 до более чем 40, определяется геном LP(a) и напоминает плазминоген. Количество повторов KIV-2 в липопротеине(а) обратно пропорционально коррелирует с уровнем липопротеина(а) в плазме крови [5] (см. рисунок 1).

Факторы, влияющие на уровень липопротеина(а)

Липопротеин(а) производится в печени, и считается, что частота его производства является основным факто-

Lipoprotein(a) Structure

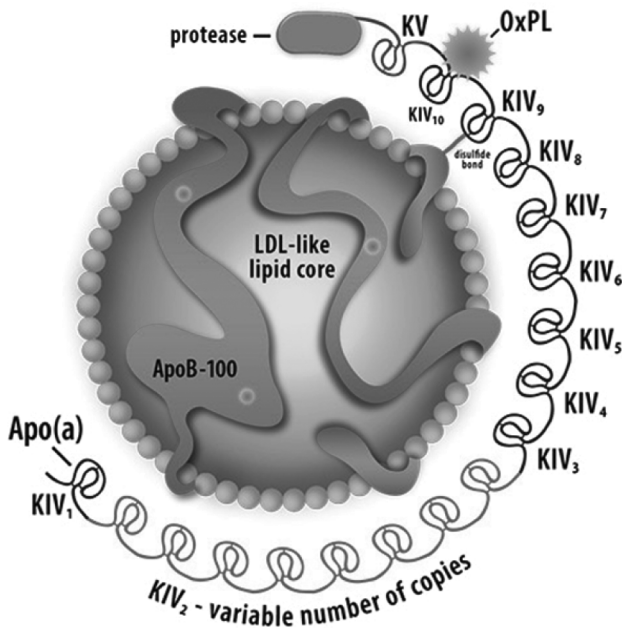


Рис. 1. Lipoprotein(a) Structure

Источник: Составлено автором на основании [http://smart.servier.com]

ром, определяющим уровень липопротеина(a) в плазме крови. У людей с хроническими заболеваниями печени, такими как цирроз, гепатит С и гепатоцеллюлярная карцинома, уровень липопротеина(a) заметно ниже, чем у здоровых [6,7]. Факторы образа жизни, такие как питание, потребление алкоголя и физическая активность, могут влиять на уровень липопротеинов. Хотя изменение образа жизни может не оказывать существенного влияния на уровень Lp(a), важно контролировать другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как гипертония, диабет и курение. Современные методы лечения, направленные на снижение Lp(a), ограничены, однако новые подходы, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, обещают снизить уровень Lp(a) и, таким образом, уменьшить риск развития ишемической болезни сердца.

Физиологические факторы, такие как дисфункция почек, являются одним из немногих ненаследственных факторов, влияющих на уровень липопротеина(a) в плазме крови. При нефротическом синдроме происходит потеря липопротеина(a) с мочой из-за избыточного его синтеза, и этот показатель может значительно варьировать на протяжении жизни. Возраст также является фактором, способствующим повышению уровня липопротеина(a), причем этот риск увеличивается у мужчин, в то время как у женщин в постменопаузе он снижается. Наследственные факторы также влияют на уровень липопротеинов в крови, поэтому люди с семейной историей высокого уровня LDL(a) более предрасположены к ишемической болезни сердца. Наследственные вариации,

влияющие на уровень LDL(a), могут способствовать предрасположенности человека к этому заболеванию.

Роль Lp(a) в сердечно-сосудистых заболеваниях

В 1980-х годах открытие полиморфизма размера аполиipoproteина(a) и его связи с уровнем липопротеина(a) в плазме стало первым доказательством, связывающим генетически высокий уровень липопротеина(a) с риском развития атеросклероза [8,9]. Кроме того, в популяционном исследовании с использованием менделевской рандомизации было обнаружено, что генетически высокие уровни липопротеина(a) ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда. В этом исследовании, основанном на анализе инструментальных переменных, удвоение уровня липопротеина(a) привело к коэффициенту опасности инфаркта миокарда 1,22 (95 % ДИ: 1,09–1,37) по KIV-2, rs10455872 и rs3798220 вместе взятым, в то время как соответствующий коэффициент опасности в обсервационном анализе составил 1,08 (1,03–1,12) [10].

Клинические последствия высокого уровня Lp(a) в контексте сердечно-сосудистых заболеваний признаны значительными, так как Lp(a) является независимым фактором риска. Повышенный уровень Lp(a) ассоциируется с более высокой частотой развития ишемической болезни сердца, и люди с высоким уровнем Lp(a) подвержены большему риску атеросклероза, что может привести к закупорке коронарных артерий.

Некоторые исследования показали, что повышенный уровень Lp(a) может независимо предсказывать риск инфаркта миокарда даже у людей с нормальным уровнем холестерина LDL. Например, исследование, проведенное в Великобритании с участием почти 300 000 человек, показало, что как уровень липопротеина(a) в плазме крови, так и генетический показатель риска липопротеина(a) связаны с риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. При этом выяснили, что генетические факторы, способствующие повышению уровня липопротеина(a), не дают дополнительной информации о риске по сравнению с показателями липопротеина(a) в плазме [10].

Менделевские рандомизационные исследования не подтвердили причинную роль повышенного уровня Lp(a) в развитии венозной тромбоэмболии [2]. Хотя ряд исследований предоставил доказательства того, что Lp(a) играет определенную роль в активации и агрегации тромбоцитов, особенно в ответ на определенные агонисты, его связь с неатеросклеротическими тромбоцитарными нарушениями, такими как венозная тромбоэмболия, менее выражена, что позволяет предположить наличие различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе этих состояний. Таким образом, не-

смотря на свою роль в развитии атеросклероза и артериальных тромбозов, Lp(a) не является фактором риска для некоторых неатеросклеротических тромботических заболеваний, таких как венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия легочной артерии [11].

Кроме того, генетическое исследование, проведенное в Биобанке Великобритании, объединило четыре варианта Lp(a) в генетическую шкалу риска и показало, что на одно стандартное отклонение более низкого уровня липопротеина(a) приходится 0,71 (0,69–0,73) шансовое отношение для риска ишемической болезни сердца. Это исследование также продемонстрировало соответствующее снижение риска заболеваний периферических сосудов, инсульта, сердечной недостаточности и аортального стеноза [12].

Повышение уровня липопротеина(a) коррелировало с увеличением риска стеноза аортального клапана. Изначально стеноз аортального клапана рассматривался как дегенеративное заболевание, однако в последнее время было установлено, что на его развитие влияют генетические факторы, липиды и воспаление, которые, вероятно, инициируются повреждением в результате гемодинамического стресса и прогрессируют при наличии таких факторов риска, как гиперлипидемия, гипертония, курение и диабет [13].

Существуют также исследования, показывающие связь между риском развития диабета и риском сердечно-сосудистых заболеваний, инициированных повышением уровня липидов низкой плотности. В менделевском рандомизированном исследовании Copenhagen General Population Study результаты наблюдений показали шансовое отношение для риска возникновения диабета 2 типа равное 1,26 (1,09–1,45) для первого квинтиля липопротеина(a) по сравнению с пятым [14]. Кроме

того, риск развития диабета 2 типа был связан с высоким числом повторов KIV-2 [ассоциированным с низким уровнем липопротеина(a) в плазме], и шансовое отношение составило 1,16 (1,05–1,28) для пятого квинтиля по сравнению с первым квинтилем KIV-2. Однако носители rs10455872 не были связаны с более низким риском развития диабета [14].

Заключение

Понимание взаимосвязи между липопротеином(a) и ишемической болезнью сердца имеет большое значение, поскольку высокий уровень липопротеина(a) способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Липопротеин(a) низкой плотности представляет собой независимый фактор риска ишемической болезни сердца благодаря таким механизмам, как содействие образованию бляшек, усиление воспаления и ингибирование фибринолиза.

Признавая липопротеин(a) как фактор сердечно-сосудистого риска, раннее выявление которого может помочь предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо также проводить лечение других модифицируемых факторов риска. К ним относятся снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, контроль артериального давления, отказ от курения и ведение здорового образа жизни. В настоящее время следует сосредоточить усилия на снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний у людей с высоким уровнем липопротеина(a).

С учетом развития исследований повышение осведомленности и целенаправленные методы лечения Lp(a) могут улучшить профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, что в конечном итоге приведет к улучшению состояния пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C., Kyriakou T., Goel A., Heath S.C. и др. Генетические варианты, связанные с уровнем липопротеина(a) и коронарной болезнью / R. Clarke, J.F. Peden, J.C. Hopewell и др. // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Т. 361.
2. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B.G. Генетически повышенный уровень липопротеина(a) и увеличенный риск инфаркта миокарда / P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen, B.G. Nordestgaard // *JAMA.* — 2009. — Т. 301, № 22. — С. 2331–2339.
3. Pare G., Caku A., McQueen M., Anand S.S., Enas E., Clarke R. и др. Уровни липопротеина(a) и риск инфаркта миокарда среди 7 этнических групп / G. Pare, A. Caku, M. McQueen и др. // *Circulation.* — 2019. — Т. 139, № 12. — С. 1472–1482.
4. Berg K. Новый серотипический вариант у человека — система Lp / K. Berg // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* — 1963. — Т. 59. — С. 369–382.
5. Kraft H.G., Sandholzer C., Menzel H.J., Utermann G. Аллели аполипопротеина (a) определяют плотность и концентрацию частиц липопротеина (a) в плазме / H.G. Kraft, C. Sandholzer, H.J. Menzel, G. Utermann // *Arterioscler Thromb.* — 1992. — Т. 12, № 3. — С. 302–306.
6. Motta M., Giugno I., Ruello P., Pistone G., Di Fazio I., Malaguarnera M. Поведение липопротеина (a) у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой / M. Motta, I. Giugno, P. Ruello и др. // *Minerva Med.* — 2001. — Т. 92, № 5. — С. 301–305.
7. Jiang J., Zhang X., Wu C., Qin X., Luo G., Deng H. и др. Повышенные уровни апоМ в плазме у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и другими хроническими заболеваниями печени / J. Jiang, X. Zhang, C. Wu и др. // *Lipids Health Dis.* — 2008. — Т. 7. — С. 25.
8. Boerwinkle E., Menzel H.J., Kraft H.G., Utermann G. Генетика количественного признака липопротеина(a). III. Вклад фенотипов гликопротеина ЛП(a) в нормальную вариацию липидов / E. Boerwinkle, H.J. Menzel, H.G. Kraft, G. Utermann // *Hum Genet.* — 1989. — Т. 82, № 1. — С. 73–78.
9. Utermann G. Загадки липопротеина(a) / G. Utermann // *Science.* — 1989. — Т. 246, № 4932. — С. 904–910.

10. Trinder M., Uddin M.M., Finneran P., Aragam K. G., Natarajan P. Клиническая полезность липопротеина(а) и генетического риска LPA в прогнозировании возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний / M. Trinder, M.M. Uddin, P. Finneran и др. // JAMA Cardiol. — 2020.
11. Boffa M.B. За пределами фибринолиза: сбивающая с толку роль ЛП(а) в тромбообразовании / M. Boffa // Atherosclerosis. — 2022. — Т. 349. — С. 72–81.
12. Emdin C.A., Khera A.V., Natarajan P., Klarin D., Won H.H., Peloso G.M. и др. Фенотипическая характеристика генетически сниженных уровней липопротеина(а) у человека / C.A. Emdin, A.V. Khera, P. Natarajan и др. // J Am Coll Cardiol. — 2016. — Т. 68, № 25. — С. 2761–2772.
13. Otto C.M., Prendergast B. Стеноз аортального клапана — от пациентов с риском до тяжелой обструкции клапана / C.M. Otto, B. Prendergast // N Engl J Med. — 2014. — Т. 371, № 8. — С. 744–756.
14. Kamstrup P.R., Nordestgaard B.G. Концентрации липопротеина(а), размер изоформ и риск диабета 2 типа: исследование менделевской рандомизации / P.R. Kamstrup, B.G. Nordestgaard // Lancet Diab Endocrinol. — 2013. — Т. 1, № 3. — С. 220–227.

© Абделвахед Ахмед Али (AhmedAli0112546@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»