

Липопротеид (а) как единственный фактор риска у молодого мужчины с инфарктом миокарда

А. Л. Бурдейная, М. В. Ежов, Ю. Г. Матчин, И. А. Алексеева, О. А. Комар, В. В. Кухарчук
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ», Москва

Абстракт

При лечении и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов средней и старшей возрастных групп важной задачей является выявление классических факторов риска и попытка их модификации. Однако встречаются случаи развития данной патологии у молодых людей без классических факторов риска. В таких ситуациях важным диагностическим моментом является выявление скрытых нетрадиционных факторов риска. Представлен случай манифестации ИБС в виде острого инфаркта миокарда у молодого человека без факторов риска, но со значимым повышением уровня липопротеид (а) и возможные подходы к терапии, позволяющие снизить уровень данного показателя.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в молодом возрасте, факторы риска, липопротеид (а), лечение гиперлипотеидемии (а).

Lipoprotein (a) as the only risk factor in young men with myocardial infarction

A. L. Burdeynaya, M. V. Ezhov, Yu. G. Matchin, I. A. Alekseeva, O. A. Komar, V. V. Kukharchuk
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

In the treatment and prevention of coronary heart disease that patients of middle and older age groups can have, the important task is to identify the classic risk factors and attempt to modify them. However there are cases when young men without classic risk factors can have such disease. In such situations an important diagnostic point is to identify hidden non-traditional risk factors. Here is a case of demonstration of coronary heart disease as an acute myocardial infarction that a young man without risk factors but with a significant increase in the level of lipoprotein (a) has and possible approaches to therapy that reduce the level of this indicator.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction at a young age, risk factors, lipoprotein (a), treatment of hyperlipidemia (a).

Введение

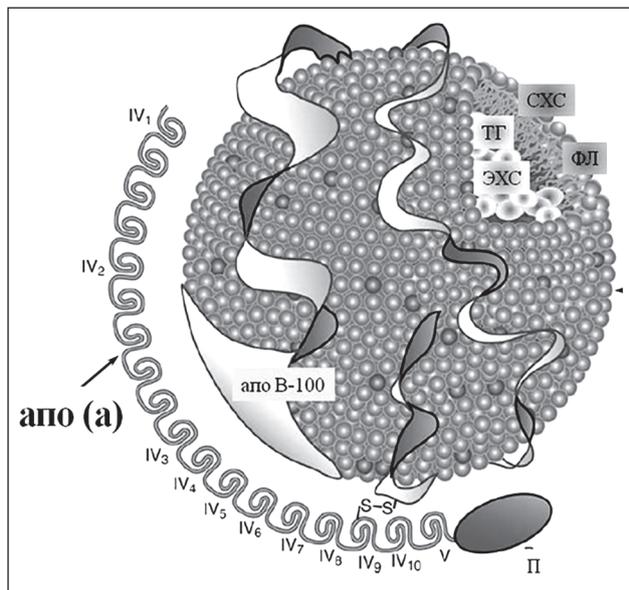
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти в экономически развитых странах. Согласно данным Росстата на 2012 год, коэффициент смертности населения от болезней системы кровообращения составил 730 случаев на 100 тыс. населения, из них около половины приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Согласно российским и европейским рекомендациям с возрастом частота стенокардии у мужчин увеличивается с 4–7% в 45–64 года до 12–14% в 65–84 года [2]. Атеросклероз коронарных артерий начинается в молодом возрасте, долгое время клинически не проявляясь. Острый коронарный синдром (ОКС) до 30 лет регистрируется редко и, как правило, своевременно не диагностируется. Среди 2400 случаев ОКС пациенты до 35 лет составили 2% [3].

А по данным другого исследования, включившего 3758 пациентов с тем же диагнозом, 0,4% составили пациенты до 30 лет [4].

Классические факторы риска – гиперхолестеринемия, гипертония, курение, диабет и отягощенная наследственность – проявляют себя независимо от возраста, однако они чаще встречаются у лиц старшей возрастной группы. В молодом возрасте при ОКС классические факторы риска наиболее часто встречаются у пациентов со значимыми стенозами коронарных артерий, при малоизмененных коронарных артериях такие факторы риска встречаются гораздо реже [4]. Наибольшее значение среди классических факторов риска имеет курение, которое встречается с частотой 86% как при значимом стенозировании коронарных артерий, так и в отсутствие его [4]. Возможной причиной развития ИБС в молодом возрасте может быть повышение уровня липопротеид (а) (ЛП (а)). Значение данно-

го биомаркера в развитии ССЗ изучается в течение последних 50 лет. В последнее время получены данные, демонстрирующие причинную связь повышенного уровня ЛП (а) с атеросклеротическим поражением коронарных артерий [5]. Кроме того, показано, что ЛП (а) может быть единственным фактором риска ССЗ, независимым от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) и других факторов риска атеросклероза [6]. Среди лиц, относящихся к группе низкого риска развития ССЗ, уровень ЛП (а) более 80-й перцентили может реклассифицировать их в категорию лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 10 лет [7]. ЛП (а) представляет собой липопротеид плазмы крови, состоящий из частицы ЛНП, в которой молекула апобелка В100 (апо В100) связана с апобелком апо (а) при помощи дисульфидной связи (рис. 1). Повышенный

Рисунок 1. Строение липопротеида (а).



Примечание: апо (а) – аполипопротеин (а), апо В-100 – аполипопротеин В-100, СХС – свободный холестерин, ТГ – триглицериды, ФЛ – фосфолипиды, ЭХС – эстерифицированный холестерин

уровень ЛП (а) может увеличивать риск ССО за счет потенцирования атерогенеза в результате накопления ЛП (а) в интима и протромботических эффектов апобелка апо (а), который имеет повышенную степень структурной гомологии с молекулой плазминогена, но не имеет при этом фибринолитической активности [7, 8].

Клинический случай

Мы представляем молодого человека без классических факторов риска, со значимым повышением уровня ЛП (а) и первым проявлением ИБС в виде инфаркта миокарда.

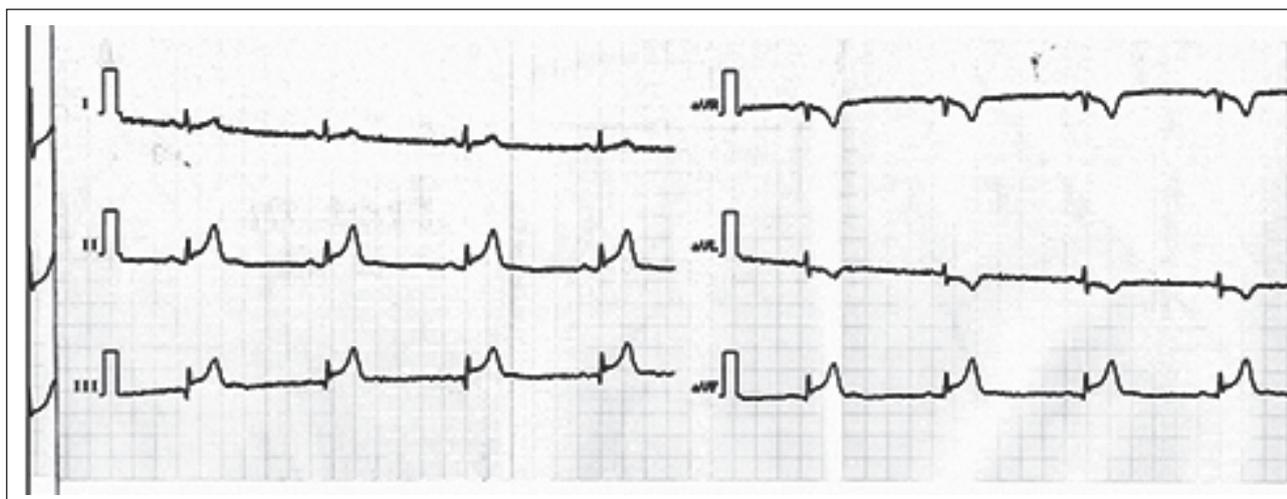
Пациент Р. 22 лет 18.12.2012 впервые в жизни

отметил жгущие боли за грудиной, расцененные им как проявление гастрита, самостоятельно пытался купировать их холодной водой и Маалоксом. На некоторое время болевой синдром купировался, но через 30 мин. возник с большей интенсивностью. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной через 3 часа от начала приступа (рис. 2), отмечалось повышение сегмента ST до 3 мм в отведениях II, III, aVF иdiscordантное снижение сегмента ST в отведении aVL. С диагнозом «крупноочаговый инфаркт миокарда» госпитализирован в городскую больницу г. Клина Московской области. В отделении реанимации выполнена тромболитическая терапия стрептокиназой 1500 000 МЕ, были достигнуты признаки реперфузии. Уровень тропонина-I от 20.12.12 достигал 6,17 нг/мл, 21.12.12 – 3,73 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл), в клиническом анализе крови без особенностей. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) от 19.05.2012 отмечался гипокинез бокового и среднего сегмента нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) с сохранной фракцией выброса. Начата терапия ацетилсалициловой кислотой 75 мг, клопидогрелем 75 мг, бисопрололом 2,5 мг и аторвастатином 10 мг/сут. Был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом «ИБС: острый инфаркт миокарда нижней локализации от 18.12.12.»

27.03.2013 поступил в отдел проблем атеросклероза НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

При поступлении больной жалоб не предъявлял. Классических факторов риска у пациента не отмечено, работа не связана с интенсивной физической нагрузкой и эмоциональными напряжениями. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена; у матери 47 лет диагностирован сахарный диабет 2 типа.

При физикальном обследовании рост 180 см, вес 96 кг, индекс массы тела 29 кг/м², частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. В клиническом анализе крови без патологии. На фоне лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут на протяжении 3 месяцев общий холестерин (ОХС) – 3,8 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,80 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП) – 1,12 ммоль/л, ХСЛНП – 2,32 ммоль/л, ЛП (а) – 103 мг/дл. Показатели гемостаза в пределах нормы, антитромбин-III – 107,0 %, протеин С – 103 %, фибриноген – 2,89 г/л. На ЭКГ при поступлении (рис. 3) ритм синусовый, ЧСС 61 уд/мин нормальное положение электрической оси сердца, ишемических изменений нет. При суточном мониторинге ЭКГ регистрировался синусовый ритм, средняя ЧСС 56 уд/мин нарушений ритма и проводимости не выявлено, ишемической динамики не отмечалось. По данным трансторакальной ЭХО-КГ камеры сердца не рас-

Рисунок 2. ЭКГ пациента в остром периоде инфаркта миокарда.

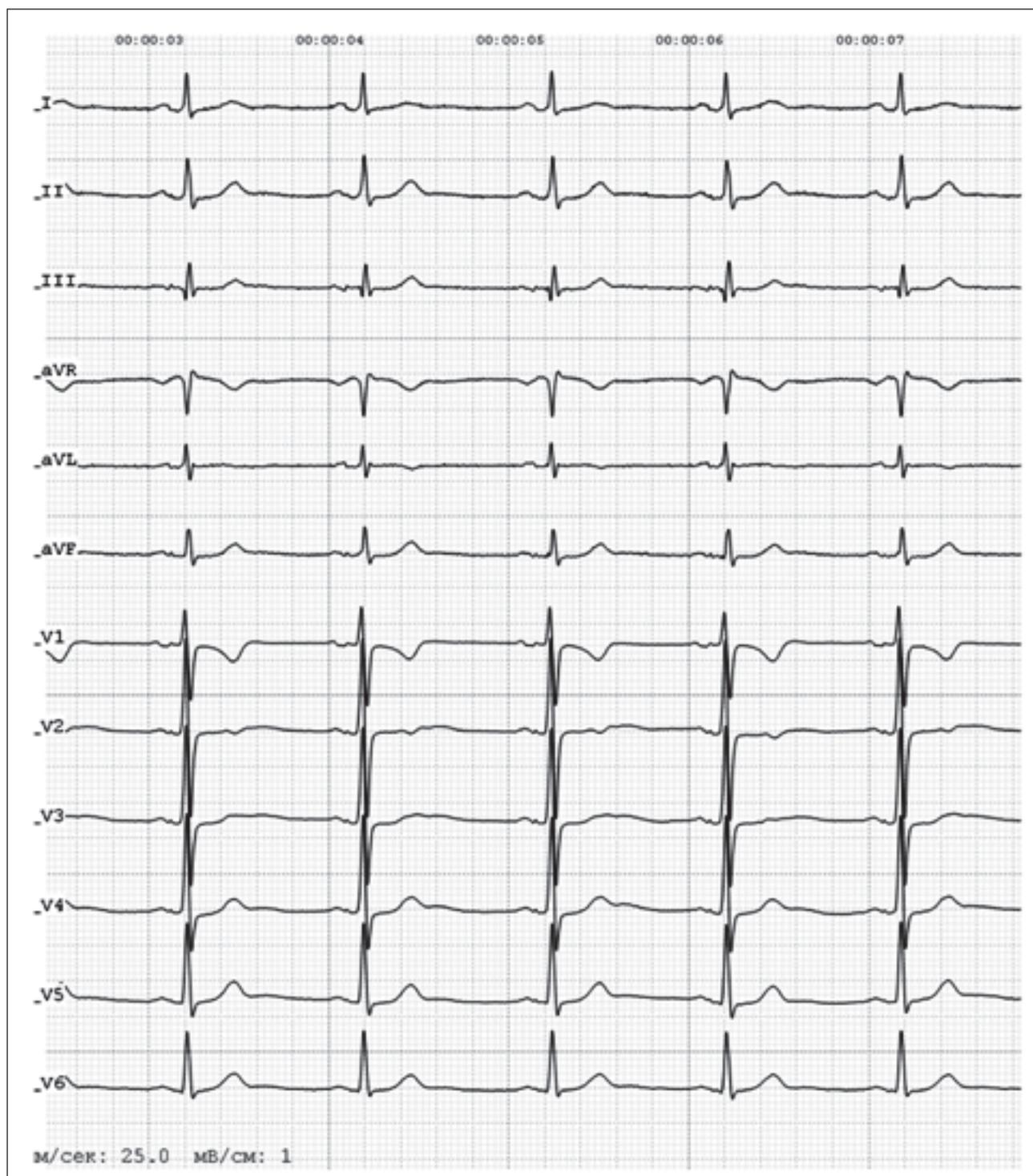
ширены, стенки не утолщены, фракция выброса ЛЖ 60 %, зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Выполнена стресс-ЭХО-КГ: при нагрузке мощностью 175 Вт достигнута субмаксимальная ЧСС 165 уд/мин, исходно и на максимуме нагрузки зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не отмечалось. Толерантность к нагрузке высокая. Проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная.

Учитывая молодой возраст больного, перенесенный инфаркт миокарда (типичная клиника, рубцовые изменения на ЭКГ, преходящее повышение уровня тропонина и зона гипокинеза по данным ЭХО-КГ в остром периоде), 01.04.2013 проведена коронароангиография, при которой гемодинамически значимых стенозов не выявлено, в среднем и дистальном сегментах передней нисходящей артерии определялись неровности контуров. На основании проведенного обследования был поставлен диагноз «ИБС: постинфарктный кардиосклероз от 18.12.12, начальный атеросклероз коронарных артерий, гиперлиппротеидемия (а)». Был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием подобранной медикаментозной терапии – ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля в течение года, минимальной дозы бисопролола 1,25 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут. Следует отметить, что у родителей, не имеющих признаков клинически значимого атеросклероза, было выявлено повышение уровня ЛП (а) до 50 мг/дл.

Обсуждение

Данным случаем мы демонстрируем возможность развития инфаркта миокарда в молодом возрасте при наличии повышенного уровня ЛП (а) и отсутствии атеросклероза. Инфаркт миокарда может развиваться при ангиографически неизмененных коронарных артериях при наличии в стенке сосуда массивной атеросклеротической бляшки. Отсут-

ствие ангиографического стенозирования обусловлено в таких случаях феноменом ремоделирования коронарных артерий. Для выявления данных изменений необходимо проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Основным критерием для ВСУЗИ является сужение целевой артерии более 20 % [9, 10]. В связи с отсутствием таких изменений показаний для ВСУЗИ у нашего больного не было. Вероятно, основной причиной развития острого инфаркта миокарда в описанном клиническом случае явился острый тромбоз, и в результате своевременной тромболитической терапии произошла полная реканализация сосуда, а подлежащие атеросклеротические изменения были минимальными. Основным вопросом является: нужно ли снижать уровень ЛП (а). Важно отметить, что изменение образа жизни и основные липотропные препараты не влияют на уровень ЛП (а). Никотиновая кислота является единственным медикаментозным средством, снижающим уровень ЛП (а) в дозозависимой манере до 30–40 % [11]. В последние годы опубликованы данные, отрицающие эффективность никотиновой кислоты как препарата, снижающего риск ССЗ [12, 13], однако данные исследования проводились у лиц с метаболическим синдромом и нормальным уровнем ХС ЛНП и не могут исключать эффективность ниацина у других групп пациентов с повышенным уровнем ЛП (а). В настоящее время отсутствие данного препарата в России и в Европе не позволило оценить его эффективность у нашего пациента. У лиц прогрессирующей коронарной болезнью и высоким уровнем ЛП (а) (более 60 мг/дл) рекомендуется проведение афереза липопротеидов [7]. В нашем учреждении было проведено проспективное контролируемое исследование влияния специфического афереза ЛП (а) на динамику коронарного атеросклероза у больных со стабильной ИБС. Стойкое снижение ЛП (а) в течение 18 месяцев при еженедельном проведении процедур ассоциировалось со значимым уменьшением диаметра стеноза коронарной

Рисунок 3. ЭКГ пациента при обследовании в РК НПК.

артерии по сравнению с исходными значениями и контрольной группой по данным коронарографии [14]. Проведение афереза липопротеидов на протяжении двух лет у пациентов с исходно повышенным уровнем ЛП(а), отсутствием эффекта от максимальной медикаментозной терапии и прогрессированием ССЗ показало снижение уровня ЛП(а) до 70 % и значимых сердечно-сосудистых событий до 78 % [15]. В настоящее время проводятся клинические исследования новых классов препаратов, при применении которых отмечается

снижение уровня ЛП(а) на 30 %. К ним относятся мипомерсен (ингибитор апо-В-синтетазы) [16], анацетрапид (ингибитор белка, переносящего эфиры холестерина) [17], тоцилизумаб (ингибитор рецепторов к интерлейкину-6) [18] и эволюмаб (препарат моноклональных антител к PCSK-9) [19]. Также недавно были получены данные 1 фазы клинического исследования у здоровых добровольцев антисмыслового олигопротеида, подавляющего синтез апо(а), его применение продемонстрировало безопасное снижение ЛП(а) до 90 % [20].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможное влияние повышенного уровня ЛП(а) на развитие инфаркта миокарда даже у молодого человека без классических факторов риска атеросклероза. Учитывая отсутствие возможности специфической коррекции уровня ЛП(а) в настоящий момент, для профилактики развития

повторного инфаркта миокарда проводится стандартная терапия антиагрегантами и аторвастатином. Мы находим, что в ближайшие пять лет будет представлена доказательная база пользы снижения уровня ЛП(а).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *The incidence of the adult population of Russia in 2012. Statistical materials, Moscow; 2012. Russian (Заболелаемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы, Москва; 2012).*
2. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal. 2013;34:2949-3003.*
3. *Wolfe MW, Vacek JL. Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. Chest. 1988;94(5):926-30.*
4. *Gotsman I, Lotan C, Mosseri M. Clinical manifestations and outcome of acute myocardial infarction in very young patients. Isr Med Assoc J. 2003;5(9):633-6.*
5. *Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA. 2009;302:412-23.*
6. *Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301:2331-9.*
7. *Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31:2844-53.*
8. *Utermann G, Menzel H, Kraft H, et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes: Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. J Clin Invest. 1987;80:458-65.*
9. *Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995; 92 (3): 657-71.*
10. *Stone J, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. NEJM. 2011;354:226-35.*
11. *Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. NEJM. 2011;365:2255-67.*
12. *HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/loropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J. 2013;34:1279-91.*
13. *Seed M, O'Connor B, Perombelon N, et al. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. Atherosclerosis. 1993;101:61-8.*
14. *Safarova MS, Ezbov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. Atheroscler Suppl. 2013;14:93-9.*
15. *Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. Circulation. 2013;128(24):2567-76.*
16. *Gouni-Berthold I, Berthold HK. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidemia. Curr Pharm Des. 2011;17:950-60.*
17. *Cannon CP, Shah S, Danksy HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. NEJM. 2010;363:2406-15.*
18. *Berthold HK, Laudes M, Krone W, Gouni-Berthold I. Association between the interleukin-6 promoter polymorphism -174G/C and serum lipoprotein(a) concentrations in humans. PLoSOne. 2011;6(9):e24719.*
19. *Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. Efficacy and Safety of Longer-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients With Hypercholesterolemia. Circulation. 2014;129(2):234-43.*
20. *Viney N, Graham M, Crooke R, et al. Evaluation of Isis Apo(a)Rx, an Antisense Inhibitor to Apolipoprotein(a), in Healthy Volunteers. Circulation. 2013;128:A14196.*