

План ведения пациента _____

Технология: дневной стационар, круглосуточный стационар, режим ожидания _____

Код КСГ _____ МНН генно-инженерного препарата (ГИП) _____

Торговое наименование ГИП _____

Доза ГИП на один случай, мг _____ Дата начала лечения ГИП _____

Дата окончания лечения ГИП _____ Нежелательное побочное действие ГИП, регистрация _____

МО, в котором будет проводиться лечение ГИП (наименование и код МО) _____

Эффективность лечения ГИП: абсолютное число эозинофилов крови и/или мокроты до лечения _____ после лечения _____

ОФВ1: до _____ после лечения _____ АСТ/АСQ5 до _____ после лечения _____

Дата включения в регистр _____ дата исключения из регистра _____

Комментарии _____

УДК 616.1

ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНА (А) В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Е. М. Вишнева, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3)*

Аннотация. Для анализа эффективности коррекции уровня ЛП(а) проведено сравнительное исследование 2 групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким и нормальным уровнями липопротеина(а) с целью определения связи между высоким уровнем Лп(а) и характером развития сердечно-сосудистых событий. По результатам исследования были сделаны выводы о значимости уровня Лп(а), а также гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выявлены особенности популяции пациентов с ожидаемым повышением Лп(а) и преобладание поражения артерий брахиоцефального русла у лиц с повышенным Лп(а). Гиполипидемическая терапия статинами с удовлетворительной коррекцией липидного спектра не всегда позволяет осуществить контроль за увеличением Лп(а).

Ключевые слова: липопротеин А, сердечно-сосудистая патология, мозговой инсульт, атеросклероз, липидный спектр.

ASSESSMENT OF THE ROLE OF LIPOPROTEIN A LEVEL IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

E. M. Vishneva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of faculty therapy, endocrinology, allergology and immunology

*FSBEI of HE Ural State Medical University
(620028, Russia, Yekaterinburg, Repina Street, 3)*

Annotation. A comparative study of 2 groups of patients with cardiovascular diseases with high and normal levels of lipoprotein (a) was conducted to determine the relationship between high

levels of Lp (a) and the nature of the development of cardiovascular events. According to the results of the study, conclusions were drawn about the significance of the level of Lp (a), as well as lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular disease. The features of the patient population with the expected increase in Lp (a) and the predominance of damage to the arteries of the brachiocephalus in individuals with elevated Lp (a) were revealed. Hypolipidemic statin therapy with satisfactory correction of the lipid spectrum does not always allow monitoring of the increase in Lp (a).

Key words: lipoprotein A, cardiovascular disease, cerebral stroke, atherosclerosis, lipid spectrum.

Введение

Актуальность дальнейшего поиска методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлена их преобладанием в структуре смертности во всем мире. Основной причиной сердечно-сосудистых катастроф является атеросклеротическое поражение артерий, в связи с этим основные лечебные мероприятия направлены на снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Препаратами первой линии гиполипидемической терапии являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Однако в ряде ситуаций, несмотря на оптимальный контроль уровня ЛПНП, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 60-80% [2]. Причиной этого может являться высокий уровень липопротеина(а) (Лп(а)). Исследования продемонстрировали, что количественный уровень Лп(а) особенно его низкомолекулярные фенотипы apo(a) являются независимыми факторами риска атеросклероза периферических, магистральных артерий и коронарного атеросклероза [1,5].

Лп(а) состоит из двух основных компонентов: ЛПНП-подобной частицы, содержащей apoB-100, и специфической гликопротеиновой apo(a) частицы, которые связаны между собой дисульфидным мостиком [8]. Генотип apo(a) определяет скорость синтеза, размер частицы apo(a) в Лп(а) и концентрацию Лп(а) в плазме. Уровень Лп(а) в плазме генетически детерминирован, поэтому его показатели у одного и того же лица считаются в целом постоянными с течением времени [3]. Они не подвержены значительному влиянию диеты или факторов окружающей среды, опосредующих риск заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) на протяжении всей жизни пациента.

Лп(а) фиксируется к бляшкам и задерживается в артериальной стенке; улучшает образование пенных клеток, генерирует окисленные радикалы в моноцитах, способствует пролиферации клеток гладких мышц и индуцирует моноцит-хемотаксическую активность в субэндотелиальных пространствах [9]. Кроме того, Лп(а) может стимулировать образование тромбов вследствие ингибирования фибринолиза.

Показатели концентрации Лп(а) в крови более 50 мг/дл составляют до 20% от общей численности населения и еще с большей частотой встречаются у пациентов с ССЗ и аортальным стенозом. Уровень Лп(а) больше 30 мг/дл выявляется у 37–40% больных с высоким риском развития ССО и только у 14% лиц низкого риска. При хронической ишемической болезни сердца (ИБС) частота высокого уровня Лп(а) среди мужчин достигает 39%, среди женщин – 48%, тогда как у больных без ИБС – 12–15% [6].

Цель исследования – оценить роль Лп(а) в развитии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, а также определить возможности медикаментозной терапии высокого уровня Лп(а).

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: поперечное (одномоментное) исследование пациентов с манифестными ССЗ, которые в течение не менее 6 месяцев получали комбинированную терапию ССЗ, включающую гиполипидемическую терапию статинами, антиагреганты, иАПФ и В-адреноблокаторы.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от ≥ 18 до ≤ 80 лет, наличие манифестного заболевания ССС, определяемое как одно из следующего: нали-

чие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) в период от ≥ 3 месяцев до ≤ 10 лет, наличие в анамнезе ишемического инсульта (ИИ) в период от ≥ 3 месяцев до ≤ 10 лет, симптоматическое заболевание периферических артерий.

Выполнялся сбор анамнеза, клинико-демографических данных, проводились антропометрическое измерение и исследование липидного спектра плазмы крови. Антропометрическое исследование включало определение роста (м), массы тела (кг), ИМТ по формуле Кетле. Лабораторное исследование включало определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, Лп(а) плазмы крови. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы «STATISTICA 10.0». Для парных сравнений использованы методы сравнительной статистики (U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Вилкоксона). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 52 пациента (25 мужчин и 27 женщин), средний возраст $67,25 \pm 7,8$ лет, с манифестными ССЗ, получавших лечение кардиолога в ООО «Семейная клиника» в течение 1 месяца. Возрастная и гендерная структура выборки соответствует естественной структуре и коррекции не подвергалась.

Исследуемая выборка по результатам лабораторных данных была разделена на 2 группы на основании уровня Лп(а).

I группа включала 13 (25%) пациентов, у которых уровень Лп(а) $\geq 0,3$ г/л: 3 мужчин и 10 женщин, возраст $70,3 \pm 7,6$. При анализе нозологической структуры ССЗ выявлено, что в данной группе артериальной гипертензией (АГ) страдали 13 (100%) пациентов, стенокардия напряжения выявлена у 9 (69,2%) пациентов, ИМ в анамнезе был у 4 (30,8%) пациентов, ИИ в анамнезе был у 9 (69,2%) пациентов, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) выявлен у 3 (23,1%) пациентов, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) – у 12 (92,3%) пациентов, сахарным диабетом (СД) 2 типа страдали 5 (38,5%) пациентов. Уровень ОХС в данной группе составляет 4,25 [4,18; 6,31] ммоль/л, уровень ТГ – 1,84 [1,13; 2,3] ммоль/л, уровень ЛПВП – 1,4 [1,25; 1,61] ммоль/л, уровень ЛПНП – 2,52 [2,07; 4,29] ммоль/л, уровень Лп(а) – 0,72 [0,44; 1,21] ммоль/л.

II группа включала 39 (75%) пациентов, у которых уровень Лп(а) $< 0,3$ г/л: 22 мужчин и 17 женщин, возраст $66,23 \pm 7,7$. При анализе нозологической структуры ССЗ выявлено, что в данной группе АГ страдали 35 (89,7%) пациентов, стенокардия напряжения выявлена у 26 (66,7%) пациентов, ИМ в анамнезе был у 22 (56,4%) пациентов, ИИ в анамнезе был у 16 (41%) пациентов, ОАСНК выявлен у 18 (46,2%) пациентов, атеросклероз БЦА – у 23 (59%) пациентов, СД 2 типа страдали 17 (43,6%) пациентов. Уровень ОХС в данной группе составляет 4,35 [3,65; 5,35] ммоль/л, уровень ТГ – 1,63 [1,25; 2,66] ммоль/л, уровень ЛПВП – 1,11 [0,91; 1,33] ммоль/л, уровень ЛПНП – 2,46 [1,75; 3,15] ммоль/л, уровень Лп(а) – 0,08 [0,04; 0,12] ммоль/л.

В таблице 1 представлена характеристика двух исследуемых групп.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Параметр	I группа (n=13)	II группа (n=39)	p
Возраст (лет)	$70,3 \pm 7,6$	$66,23 \pm 7,7$	0,054
Пол (м/ж)	3/10	22/17	0,04*
ИМТ (кг/м ²)	31,96 [28,58; 32,25]	29,5 [27,81; 35,85]	0,89
АГ (%)	13 (100%)	35 (89,7%)	0,30
Стенокардия напряжения (%)	9 (69,2%)	26 (66,7%)	0,57
ИМ в анамнезе (%)	4 (30,8%)	22 (56,4%)	0,099

Параметр	I группа (n=13)	II группа (n=39)	p
ИИ в анамнезе (%)	9 (69,2%)	16 (41%)	0,074
ОАСНК (%)	3 (23,1%)	18 (46,2%)	0,12
Атеросклероз БЦА (%)	12 (92,3%)	23 (59%)	0,025*
СД 2 типа (%)	5 (38,5%)	17 (43,6%)	0,50
ОХС (ммоль/л)	4,25 [4,18; 6,31]	4,35 [3,65; 5,35]	0,33
ТГ (ммоль/л)	1,84 [1,13; 2,3]	1,63 [1,25; 2,66]	0,75
ЛПВП (ммоль/л)	1,4 [1,25; 1,61]	1,11 [0,91; 1,33]	0,03*
ЛПНП (ммоль/л)	2,52 [2,07; 4,29]	2,46 [1,75; 3,15]	0,38
Лп(а) (г/л)	0,72 [0,44; 1,21]	0,08 [0,04; 0,12]	0,0*

* при расчете U-критерия Манна-Уитни различие статистически значимое.

Анализ полученных данных показал, что в группе I с повышенным уровнем Лп(а) почти в 1,56 раз чаще выявлялось атеросклеротическое поражение артерий брахиоцефального русла (рисунок 1), что является статистически значимым различием ($p < 0,025$). Выявлена достоверная положительная слабая связь атеросклероза БЦА и уровня Лп(а) ($r = 0,20$, $p < 0,025$). Полученные данные подтверждают N. Nasr и соавт [7]. Проводился ретроспективный анализ данных 196 пациентов (119 мужчин / 77 женщин), средний возраст $44,3 \pm 8,6$ года с ишемическим инсультом в анамнезе, получающих гиполипидемическую терапию. Оценивался атеросклероз сонных артерий при помощи дуплексного сканирования. Выборка была разделена на 3 группы: группа А составила 115 человек без признаков атеросклероза сонных артерий (СА), уровень Лп(а) $0,26 (0,33)$ г/л; группа В – 67 человек, у которых обнаружены атеросклеротические бляшки без гемодинамически значимого стеноза СА, уровень Лп(а) – $0,44 (0,43)$ г/л; группа С – 14 человек со стенозом СА более 50%, уровень Лп(а) – $0,73 (0,69)$ г/л. Многофакторный анализ показал связь концентрации Лп(а) с атеросклерозом СА ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что количество ишемических инсультов в I группе превышало группу II в 1,68 раз (рисунок 1), данное различие оказалось статистически не значимым, однако размер выборки был невелик. Согласно исследованию Тмоян Н.А. и соавт., в основной группе, включавшей 89 пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА, 19 (21%) человек перенесли ИИ, среди них средний уровень Лп(а) был выше $0,43 \pm 0,38$ г/л, чем у пациентов основной группы без инсульта – $0,31 \pm 0,26$ г/л ($p = 0,03$). Различий по другим факторам риска ССЗ между подгруппами пациентов в зависимости от перенесенного ИИ выявлено не было. Эти данные подтверждают, что повышенный уровень Лп(а) связан с риском развития атеросклероза БЦА и ИИ [4].

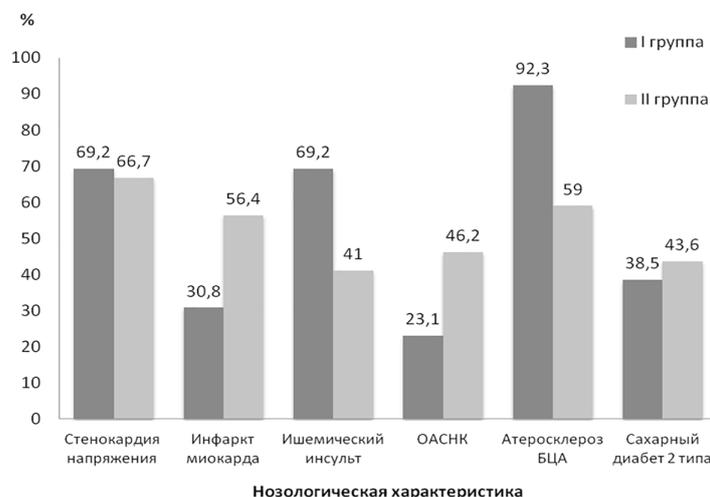


Рис. 1. Сравнение нозологических характеристик исследуемых групп

При сравнении исследуемых групп выявлена достоверная умеренная положительная связь женского пола и уровня Лп(а) ($r = 0,49$, $p < 0,05$), а также умеренная положительная связь возраста и уровня Лп(а) ($r = 0,35$, $p = 0,054$). При обзоре литературы не нашлось исследований подтверждающих или опровергающих взаимосвязь возраста и пола с уровнем Лп(а).

Выводы

1. Высокий уровень липопротеина (а) может быть ассоциирован с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий и ишемическим инсультом.

2. Лица женского пола и старшей возрастной группы относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет повысить настороженность к пациентам с такими характеристиками для дополнительного лабораторного скрининга в отношении липопротеина (а).

3. При удовлетворительной коррекции липидного профиля не всегда приходится рассчитывать на снижение уровня липопротеина (а) при терапии статинами, что ставит новые задачи перед медициной по разработке препаратов и возможности контроля за уровнем липопротеина (а).

Список литературы

1. Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Сидоркевич С.В. Липопротеин (А) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы. Вестник российской военно-медицинской академии. 2017; 1(57): 219-225.
2. Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Сидоркевич С.В. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. Артериальная гипертензия. 2016; 22(3): 232-242.
3. Пизов Н.А., Пизова Н.В. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:90–95.
4. Тмоян, Н. А., Ежов, М. В., Афанасьева, О. И., Балахонова, Т. В., Покровский, С. Н. Липопротеид (а) - фактор риска развития атеросклероза сонных артерий и ишемического инсульта // Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного [Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного]. – 2017. – С. 41-41.
5. Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. // Связь липопротеида А и фенотипов апобелка А со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Терапевтический архив. 2018; 90(9):31-36.
6. Graham, M.J. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans / M. J. Graham [et al.] // J Lipid Res. – 2016. – Vol. 57(3). – P. 340–351.
7. Nasr N. et al. Lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke // Stroke. – 2011. – T. 42. – №. 12. – С. 3616-3618.
8. Schmidt K. et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) //Journal of lipid research. – 2016. – T. 57. – №. 8. – С. 1339-1359.
9. Van der Valk F. M. et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans //Circulation. – 2016. – T. 134. – №. 8. – С. 611-624.

References

1. Zueva I.B., Baratashvili G.G., Krivonosov D.S., Buch A.V., Sidorkevich S.V. Lipoprotein (A) kak faktor serdechno-sosudistogo riska. Sovremennoe sostoyanie problemy. [Lipoprotein (a) as a factor of cardiovascular risk. Current state of the problem]. Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2017; 1(57): 219-225. (In Russ.).
2. Zueva I.B., Baratashvili G.G., Krivonosov D.S., Buch A.V., Sidorkevich S.V. Sovremennye predstavleniya o roli lipoproteina (a) v razvitii serdechno-sosudistyh sobytij. Vozmozhnosti

- terapii. [The role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events and the therapeutic potential]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2016; 22(3): 232-242. (In Russ.).
3. Pizov N.A., Pizova N.V. Rol' lipoproteina (a) v razvitii ishemicheskogo insul'ta i drugih serdechno-sosudistyh zabolevanij. [Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases] *Nevrologiya, nejrropsihiatriya, psihosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2016; (8)1: 90–95. (In Russ.).
 4. Tmoyan N. A., Ezhov M. V., Afanas'eva O. I., Balahonova T. V., Pokrovskij S. N. Lipoproteid (a)-faktor riska razvitiya ateroskleroza sonnyh arterij i ishemicheskogo insul'ta [Lipoprotein (a) - a risk factor for the development of atherosclerosis of the carotid arteries and ischemic stroke]. *Kardiologiya 2017: lechit' ne bolezni, a bol'nogo.* – 2017. – S. 41-41. (In Russ.).
 5. Tmoyan N.A., Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Klesareva E.A., Razova O.A., Kuharchuk V.V., Pokrovskij S.N. // Svyaz' lipoproteida A i fenotipov apobelka A so stenoziruyushchim aterosklerozom perifericheskikh arterij [The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]*. 2018; 90(9):31-36. (In Russ.).
 6. Graham M.J. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans / M. J. Graham [et al.] // *J Lipid Res.* – 2016. – Vol. 57(3). – P. 340–351. (In English).
 7. Nasr N. et al. Lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke // *Stroke.* – 2011. – T. 42. – №. 12. – С. 3616-3618. (In English).
 8. Schmidt K. et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) // *Journal of lipid research.* – 2016. – T. 57. – №. 8. – С. 1339-1359. (In English).
 9. Van der Valk F. M. et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans // *Circulation.* – 2016. – T. 134. – №. 8. – С. 611-624. (In English).

УДК 616.981.21/958.7

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 – АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Е. М. Вишнева, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3)*

Аннотация. В 2019 г. человечество было поражено новой вирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). С декабря 2019 года эпидемия коронавирусной болезни (COVID-19) очень быстро распространилась в Китае и вскоре переросла в глобальную пандемию. Главными чертами вируса SARS-CoV-2 является его высокая контагиозность, вирулентность и тропизм ко многим клеткам органов человека. В статье рассматриваются основные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний почек в условиях пандемии COVID-19. Выявление факторов риска и ранняя медикаментозная коррекция нарушений фильтрационной и выделительной функции почек могут способствовать снижению общего уровня заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острое повреждение почек, острая почечная недостаточность.