# Предикторы ССЗ

Проспективное исследование (prospective, англ. – будущий, ожидаемый) – это длительное наблюдение большой группы исходно практически здоровых лиц (тысяч или десятков тысяч человек в течение 3, 5 и более лет), включающее определение лабораторных, функциональных и клинических показателей и их сопоставление с возникновением и развитием у части из наблюдаемых лиц определенных патологий.

Проспективное исследование отвечает на вопрос: что предшествовало данному событию или заболеванию и устанавливает корреляцию между измерявшимся параметром и возникновением определенной патологии через определенный промежуток времени. Например, между концентрацией С-реактивного белка в плазме и вероятностью острых коронарных событий через 3—5—10 лет. Именно проведение таких широкомасштабных исследований и привело к разработке предикторов.

Предиктор («предсказатель», от англ. to predict – предсказывать) – соединение, (чаще всего, специфический белок), повышение концентрации которого связано с повышением риска возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий. Концентрация предиктора соответствует количественному показателю относительного риска (ОР) возникновения патологии и степени ее тяжести. ОР – это риск будущего события (например, острого коронарного) в зависимости от концентрации предиктора. ОР= вероятность события при концентрации предиктора А, равной М

вероятность события при нормальной (N) концентрации предиктора

Длительные и широкомасштабные исследования связи между концентрациями определенных белков и ферментов и развитием конкретных патологий в будущем привели к пересмотру некоторых традиционных концепций, в частности, к пересмотру представлений о механизмах атерогенеза, что в свою очередь, привело к появлению новых маркеров. Эти новые маркеры могут свидетельствовать о ранних, субклинических стадиях атеросклероза.

- Согласно традиционной теории, причина атеросклероза нарушения метаболизма холестерина, приводящие к повышению его уровня в крови, в особенности, к повышению «атерогенного» Х-ЛПНП и к понижению «антиатерогенного» Х-ЛПВП. Однако в последнее время накапливаются данные, что, во-первых, примерно половина случаев атеросклероза имеет место при нормальных уровнях Х-ЛПВП, и, во-вторых, повышение базовой концентрации С-реактивного белка (в диапазоне от 0,5 до 10,0 мг/л), происходящее даже на фоне нормальных уровней Х-ЛПНП, ведет к атеросклерозу и острым коронарным событиям. Более того, обнаружено, что наиболее «атерогенными» являются не повышенные концентрации Х-ЛПНП, но:
  - 1) уменьшение размера (диаметра) частиц Х-ЛПНП,
  - 2) окисление Х-ЛПНП,
  - 3) химическая модификация ключевого белка Х-ЛПВП аполипопротеина А,
  - 4) повышение активности миелопероксидазы центрального фермента врожденного (неспецифического) иммунитета,
  - 5) повышение активности фосфолипазы A2, связанной с X-ЛПНП и расщепляющей окисленный X-ЛПНП.

- Новые биохимические маркеры для оценки риска сосудистых патологий
   1. С-реактивный белок. Количественное высокочувствительное измерение концентраций С-реактивного белка указывает на начальные стадии воспалительного процесса в стенках сосудов и оценивает риск острых коронарных событий и инсультов в последующие 5–7 лет. Диапазон измеряемых концентраций от 0,05 мг/л до 10 мг/л; ранее такие концентрации считали фоновыми и не имеющими диагностического значения (Табл. 1).
  - 2. Аполипопроте́ины А и В. Измерение концентраций Апо В и А ключевых белков Х-ЛПНП и Х-ЛПВП это наиболее точное и однозначное определение баланса проатергенных и антиатерогенных холестеринов, которое оценивает риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в течение последующих пяти лет. Эти крайне важные положения основаны на результате проекта AMORIS. который проводился в Швеции в течение 8 лет и 3 месяцев. Наблюдались 98 722 мужчины и 76 831 женщина с возрастом от 20 до 80 лет. В течение указанного периода от ОИМ умерли 3915 мужчин и 2461 женщин, именно у них были значительно повышенные уровни Апо В и значительно сниженные концентрации Апо А в плазме.

Таким образом, высокие уровни АроВ строго коррелируют с повышенным риском ССЗ, а низкие уровни Апо В1 — кардиопротективный фактор, независимый от пола. Более того, Аро В — более сильный индикатор риска ССЗ, чем Х-ЛПНП, особенно когда Х-ЛПНП в норме или понижен. Соотношение АроВ/ АроА-1 указывает на риск ССЗ независимо от уровня липидов, связанных с холестерином, и даже в том случае, когда уровень этих липидов в норме. При этом оценка риска ССЗ может быть выражена одним числом. (см. Рис. 1). Существенно, что соотношение Апо В/Апо А имеет более строгую связь с риском ССЗ, чем соотношения ОХ/Х-ЛПНП или Х-ЛПНП/Х-ЛПВП.

- В целом, результаты этого и других аналогичных проспективных исследований четко свидетельствуют, что:
  - 1. Риск атеросклероза ассоциирован не столько с концентрацией холестерина, сколько с количеством циркулирующих атерогенных частиц, которые легко связываются со стенками сосудов и быстро проникают в артериальные стенки,
  - 2. Апо В самый точный индикатор риска ССЗ,
  - 3. Апо В самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение липидов,
  - 4. Необходимо заменить определение общего холестерина и X-ЛПНП на измерение концентрации АпоВ,
  - 5. Соотношения АпоВ/АпоА по своей точности в оценке коронарных рисков у пациентов с бессимтомными ССЗ и у лиц, страдающих диабетом, превосходят индикаторые свойства всех других соотношений холестеринов.
  - Разумеется, определение общего холестерина и прямое (не вычисляемое) определение X-ЛПНП и X-ЛПВП ни в коем случае не утратило своей диагностической ценности. Но следует иметь ввиду, что согласно общепризнанным исследованиям, патологические уровни этих маркеров действительно свидетельствуют о наличии атеросклероза,
  - но нормальные их уровни не обязательно свидетельствуют о том, что атеросклероза нет.

3. Липопротеин (a). ЛП(a) [Lp(a)], или «липопротеин а малое» — это X-ЛПНП с «довеском» — Апо(а) большим гликопротеином, который с помощью дисульфидной связи ковалентно связан с аполипопротеином Апо В, входящим в состав Х-ЛПНП. Синтез ЛП(а) происходит в печени, катаболизм ЛП(а), в отличие от других липопротеинов, происходит в почках, а не в печени. Апо(а) – имеет гомологию с плазминогеном человека и состоит из доменов, называемых «kringle», (крендель, англ.), которые сходны с аналогичными доменами плазминогена. У разных индивидов в гене, кодирующем Апо(а), может быть разное (от 12 до 51) количество фрагментов ДНК, кодирующих домены «kringle». В результате, по размеру белка и по размеру частиц ЛП(а) в популяции наблюдается значительный полиморфизм.

- Повышенный уровень ЛП (а) наиболее частое генетически опосредованное нарушение метаболизма липидов у лиц с ранними ССЗ.
  - В целом, повышенные концентрации ЛП(а) увеличивают коронарный риск в особенности у мужчин с высокими уровнями Х-ЛПНП и низкими уровнями Х-ЛПВП. Более того, измерение уровней ЛП(а) позволяет определять риск ишемических инсультов независимо от других факторов риска. А измерение уровней ЛП(а) при ренальных патологиях, а также до и после гемодиализа позволяет оценить риск последующих сосудистых событий. При СД 1 уровни ЛП(а) выше 30 мг/дл связаны удвоенным риском сосудистых осложнений, включавших заболевания коронарных и периферических артерий, а так же и цереброваскулярные заболевания. При СД 2 повышенные уровни ЛП(а), так же предиктор ССЗ.

- В целом, ЛП(а) это фактор риска и предиктор: генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым и микрососудистым заболеваниям и к ишемическим инсультам. Измерять уровни ЛП(а) следует:

  - 1) у пациентов с ранними случаями ССЗ, 2) у тех, у кого в семейной истории часты случаи ССЗ (подозрение на генетическую предрасположенность),
  - 3) у тех, кому поставлен диагноз ССЗ и у кого нет традиционных факторов риска.
  - 4) у тех, у кого гиперхолестеринемия не снижается при терапии статинами,
  - 5) у пациентов с ренальными заболеваниями,
  - 6) при СД 1 и 2 типа.

Референсные значения ЛП(а):

- целевой уровень < 14 мг/дл,</li>
- пограничный риск: 14–30 мг/дл,
- высокий риск: 31–50 мг/дл,
- очень высокий риск: > 50 мг/дл.

Важная информация. При прямом определении Х-ЛПНП и иммунотурбидиметрическом измерении АроВ в результаты измерений всегда входят концентрации ЛП(а) и Апо(а). При расчетном определении Х-ЛПНП в результат так же входят и концентрации ЛП(а). Поэтому при высоких уровнях Х-ЛПНП и АроВ целесообразно определять, какой вклад в них вносит генетически опосредованное повышение концентрации высокоатерогенного и протромботического ЛП(а) и Апо(а).

- 4. Гликозилированный гемоглобин (ГГ). Его уровень наиболее адекватный показатель гипергликемии и, одновременно предиктор многочисленных осложнений СД. ГГ образуется в результате неферментативной реакции между гемоглобином А, содержащемся в эритроцитах, и глюкозой сыворотки крови. Измерение процентного содержания гликозилированного гемоглобина самый современный метод диагностики диабета, мониторинга эффективности его терапии и оценки рисков его многочисленных осложнений. Измерение глюкозы оценивает текущий (сиюминутный) ее уровень, который может зависеть от приема (или не приема) пищи, от ее состава, от физических нагрузок и их интенсивности, от эмоционального состояния пациента, от времени суток и даже от погодных условий.
- Ценность определения гликозилированного гемоглобина, в том, что оно характеризует, средний уровень глюкозы в крови на протяжении последних 1–2 месяцев и, тем самым, показывает действительную степень компенсации сахарного диабета.

- В целом, уровень гликозилированного гемоглобина показывает:
  - 1) какой была концентрация глюкозы в предшествующие 4—8 недель,
  - 2) действительную степень компенсации углеводного обмена на протяжении этого периода и,
  - 3) степень риска развития микро- и макрососудистых осложнений диабета.

Согласно проспективным исследованиям, в течение которых у лиц, страдающих диабетом, регулярно измерялись уровни гликозилированного гемоглобина и фиксировалось развитие всех осложнений диабета, установлено, что: концентрации гликозилированного гемоглобина — это четкий и незаменимый предиктор практически всех типов осложнений диабета.

- В целом, измерение гликозилированного гемоглобина необходимо для:
  - 1) адекватной терапии гипергликемии и,
  - 2) для оценки рисков:
  - а) общей смертности,
  - б) фатальных и нефатальных инфарктов миокарда,
  - в) ишемических инсультов,
  - г) диабетической ретинопатии,
  - д) нефропатии,
  - ж) нейропатии,
  - з) микроальбуминурии,
  - и) осложнений беременности у женщин, страдающих диабетом и нарушения развития плода.

- В целом, измерение гликозилированного гемоглобина необходимо для:
  - 1) адекватной терапии гипергликемии и,
  - 2) для оценки рисков:
  - а) общей смертности,
  - б) фатальных и нефатальных инфарктов миокарда,
  - в) ишемических инсультов,
  - г) диабетической ретинопатии,
  - д) нефропатии,
  - ж) нейропатии,
  - з) микроальбуминурии,
  - и) осложнений беременности у женщин, страдающих диабетом и нарушения развития плода.

«Метаболическая гибкость» – способность скелетных мышц (и др. тканей) подстраиваться к доминирующему субстрату связана с нормальной чувствительностью к инсулину. Среднее значение концентрации СЖК в сыворотке здоровых доноров натощак – 7,5 нмоль/л (не зависит от возраста и пола). После ночи (натощак) уровни СЖК достоверно повышаются на 1,5 нмоль/л. Нарушение регуляции СЖК – ключевое событие при инсулинорезистетности (ИР). Многократно и достоверно показано – большинство лиц, страдающих метаболическим синдромом (МС), СД 2 и/или ожирением, имеют повышенные уровни СЖК, что приводит к ИР многих тканей, (мышечных, печени, адипозных, а также эндотелиальных клеток). Более того, хронически высокие уровни СЖК оказывают токсический эффект на бета-клетки поджелудочной железы.

В целом, повышение плазменных уровней СЖК ведет:

- 1) к повышению тяжести ИР,
- 2) к снижению секреции инсулина и,
- 3) к дислипидемии и атерогенезу.

Повышение уровней СЖК – предиктор развития нарушенной толерантности к глюкозе (Нар ТГ). Так, в одном из крупномасштабных исследований в течение 5 лет наблюдался 3671 индивид с исходно нормальной толерантностью к глюкозе (Норм ТГ). За указанный период у 418 лиц развилась Нар ТГ, которой предшествовали высокие уровни СЖК. Более того, повышенные натощак уровни СЖК - это фактор риска СД 2. В течение 9 лет наблюдали 580 лиц с СД 2 и 556 лиц без СД (контрольная группа). Как оказалось, уровни СЖК были прямо пропорционально связаны с индексом массы тела, с объемом талии, с частотой пульса, с уровнями триглицеридов в плазме, и повышенными уровнями маркеров воспаления. В целом, повышенные уровни СЖК натощак – специфический маркер ИР.

Полагается, что «определение уровня СЖК – более чувствительный показатель степени ишемии, чем электрокардиографическое измерение».
У пациентов без ишемии высокий уровень СЖК часто связан с комплексом преждевременных сокращений желудочков и, в конечном счете, повышает риск ССЗ. При ишемии концентрация СЖК повышается и имеет проаритмический эффект, вызывающий тахиаритмию (учащенные неритмичные сокращения желудочков).
Повышенные уровни СЖК – показатель тяжести ишемии у «тропонин-отрицательных» пациентов.