
Предикторы ССЗ

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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. $ОР = \frac{\text{вероятность события при концентрации предиктора } A}{\text{вероятность события при нормальной (N) концентрации предиктора}}$ A
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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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 А₂, связанной с Х-ЛПНП и расщепляющей окисленный Х-ЛПНП.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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. Аполипопротеины А и В.** Измерение концентраций Апо В и А – ключевых белков Х-ЛПНП и Х-ЛПВП – это наиболее точное и однозначное определение баланса проатерогенных и антиатерогенных холестерина, 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- Таким образом, высокие уровни ApoB строго коррелируют с повышенным риском ССЗ, а низкие уровни Apo B1 – кардиопротективный фактор, независимый от пола. Более того, Apo B – более сильный индикатор риска ССЗ, чем X-ЛПНП, особенно когда X-ЛПНП в норме или понижен. Соотношение ApoB/ ApoA-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 Apo B/Apo A имеет более строгую связь с риском ССЗ, чем соотношения OX/X-ЛПНП или X-ЛПНП/X-ЛПВП.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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 Х-ЛПНП на измерение концентрации АпоВ,
 5. Соотношения АпоВ/АпоА – по своей точности в оценке коронарных рисков у пациентов с бессимптомными ССЗ и у лиц, страдающих диабетом, превосходят индикаторные свойства всех других соотношений холестерина.Разумеется, определение общего холестерина и прямое (не вычисляемое) определение Х-ЛПНП и Х-ЛПВП ни в коем случае не утратило своей диагностической ценности. Но следует иметь в виду, 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 3. Липопротеин (а). ЛП(а) [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 X-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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

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

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

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

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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,
 - 3) микроальбуминурии,
 - и) осложнений беременности у женщин, страдающих диабетом и нарушения развития плода.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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,
 - 3) микроальбуминурии,
 - и) осложнений беременности у женщин, страдающих диабетом и нарушения развития плода.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- «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 инсулинорезистентности (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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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.

ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ: ПРЕДИКТОРЫ

- 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.