

Новые маркёры для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и стратификации коронарных рисков

Вельков В.В. (Москва)

Благодаря достижениям современной молекулярной медицины в клинической лабораторной диагностике наступает новый этап развития: *переход от постановки диагноза, «когда заболевание уже...», к оценкам рисков возникновения потенциально фатальных патологий, пока они еще в субклинической стадии.* Это дает возможность диагностировать самые ранние стадии болезни и предотвращать ее переход из стадии субклинической в стадию субкритическую. Эти поистине революционные достижения современной медицины стали возможными благодаря проведению сотен так называемых проспективных исследований.

Проспективное исследование (от англ. *prospective* – 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 несколько 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.

$$OP = \frac{\text{вероятность события при концентрации предиктора } A \text{ равной } M}{\text{вероятность события при нормальной (N) концентрации предиктора } A}$$

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, 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 в нарушении метаболизма холестерина, приводящем к повышению его уровня в крови, в особенности к повышению «атерогенного» Х-ЛПНП и понижению «антиатерогенного» Х-ЛПВП. Однако в последнее время накапливаются данные, что,

во-первых, примерно половина случаев атеросклероза имеет место при нормальных уровнях Х-ЛПНП и Х-ЛПВП,

во-вторых, повышение базовой концентрации С-реактивного белка – СРБ (в диапазоне от 0,5 до 10,0 мг/л), происходящее даже на фоне нормальных уровней Х-ЛПНП, ведет к атеросклерозу и затем к острым коронарным событиям.

Более того, обнаружено, что наиболее «атерогенными» являются не повышенные концентрации Х-ЛПНП, а

- 1) уменьшение размера (диаметра) частиц Х-ЛПНП,
- 2) окисление Х-ЛПНП,
- 3) химическая модификация ключевого белка Х-ЛПВП – апополипротеина А1,
- 4) повышение активности миелопероксидазы – центрального фермента врожденного (неспецифического) иммунитета,
- 5) повышение активности фосфолипазы А2, связанной с Х-ЛПНП и расщепляющей окисленный Х-ЛПНП.

Все это позволило сформулировать окислительно-воспалительную теорию атерогенеза.

Атерогенез вызывает активация врожденного (неспецифического) иммунитета, сопровождающаяся окислительным стрессом, побочным эффектом которого является химическая модификация (окисление) Х-ЛПНП и Х-ЛПВП, приводящая к фагоцитозу таких модифицированных Х-ЛПНП и Х-ЛПВП и затем

к воспалительному процессу в стенках сосудов и в итоге – к эндотелиальной дисфункции.

В целом, согласно современным представлениям, **атеросклероз – это вялотекущее воспаление в стенках сосудов, приводящее к формированию атеросклеротических бляшек и образованию тромбов.**

СРБ: в интерфазе между неспецифическим иммунитетом и воспалением

Согласно современным представлениям, основной механизм атерогенеза и атеротромбоза – это 1) оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает, 2) воспалительный процесс в стенках сосудов, и как результат, 3) прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая кульминирует 4) развитием ишемии и/или, 5) тромбообразованием. СРБ находится как бы на перекрестке между врожденным иммунитетом и воспалительным процессом. Именно СРБ, будучи ключевым компонентом врожденного иммунитета, после иго инициации включает воспалительный процесс. Не удивительно, что примерно половина всех случаев сердечных приступов, ишемических инсультов (ИИ) и кардиальных смертей происходят у практически здоровых лиц с уровнями Х-ЛПНП, находящимися ниже пограничных. Это связано с тем, что накопление холестерина это уже поздние стадии атерогенеза.

Факт, что СРБ играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе и является эффективным предиктором сердечно-сосудистых событий, является твердо и окончательно установленным. Полагается, что повышение hsСРБ представляет собой ключевое патологическое событие, тот самый «перекресток», ответвления от которого ведут к эндотелиальной дисфункции, к тромбообразованию, к инсулинорезистентности, к нарушению функций лептина, адонектина и цитокинов. СРБ синтезируется в печени как положительный реактант острой фазы (ОФ) воспаления, а также в адипоцитах, и, как недавно было обнаружено, в бляшках. После того, как в результате оксидативного стресса происходит окисление Х-ЛПНП, СРБ: 1) «опознает» окисленный Х-ЛПНП как уже «чужеродное» соединение и, 2) связывается с ним (но не с нативным Х-ЛПНП), 3) стимулирует поглощение окси Х-ЛПНП макрофагами, что ведет к образованию и накоплению пенистых клеток, более того, 4) СРБ повышает синтез молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectin, хемокин MCP-1), 5) активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, 6) индуцирует секрецию моноцитарного тканевого фактора (monocyte tissue factor – TF), 7) индуцирует выход провоспалительных

цитокинов из моноцитов, 8) снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток, 9) активирует гладкомышечные клетки, что повышает нестабильность бляшки, 10) блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия, 11) повышает синтез активных форм кислорода, 12) стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ в бляшке, 13) повышает активность коллагеназы в моноцитах – макрофагах, что ведет к нестабильности бляшки, 14) стимулирует тромбоз за счет подавления ингибитора активатора плазминогена I (PAI – I) и тканевого активатора плазминогена (tPA). В итоге, синтез и секреция СРБ в местах атеросклеротических повреждений, происходящие за счет образования «паракринных/аутокринных» петель, повышает локальные концентрации СРБ гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме. А это ведет к: 1) про – атерогенным, 2) *про* – воспалительным и, 3) про – коагуляционным эффектам. В целом, чем выше СРБ (измеряемый в высокочувствительном диапазоне) – тем глубже дисфункция эндотелия. Особо подчеркнем, что СРБ – это центральный компонент двух типов воспалительных процессов.

А. Остро воспалительного процесса, связанного с системными инфекциями или с некрозом тканей (например, при ожогах, некрозах злокачественных опухолей, при инфарктах миокарда). В этих случаях концентрация СРБ в сыворотке возрастает в острофазном воспалительном диапазоне: от 10 мг/л и выше (иногда до 1000 мг/л) и является показателем тяжести системного воспаления. Динамика уровней СРБ в этом диапазоне отражает динамику воспалительного процесса.

Б. Вялотекущего воспалительного процесса, происходящего в эндотелии, связанного с атерогенезом и, как правило, не связанного с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в высокочувствительном диапазоне (от 0,05 до 10,0 мг/л). Высокочувствительное измерение СРБ обозначается как hsСРБ, (hs – high sensitive- высокочувствительный, англ.).

С-реактивный белок – предикторские характеристики

Примерно половина всех случаев сердечных приступов, ишемических инсультов (ИИ) и кардиальных смертей происходят у практически здоровых лиц с уровнями Х-ЛПНП, находящимися ниже пограничных. Это связано с тем, как уже говорилось, что основной механизм атерогенеза и атеротромбоза – воспалительный процесс, приводящий к эндотелиальной дисфункции, что подтвер-

ждается десятилетиями проспективных эпидемиологических исследований. Тот факт, что С-реактивный белок, центральный компонент воспалительного процесса, играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе и является эффективным предиктором сердечно-сосудистых событий, является твердо и окончательно установленным. Полагается, что повышение hsCRP представляет собой ключевое патологическое событие, своего рода «перекресток», от которого ведут к инсулинорезистентности, к нарушению функций лептина, адонектина, цитокинов, к эндотелиальной дисфункции, к нарушению фибринолиза.

С-реактивный белок «высокочувствительный» – предиктор атеросклероза и острых коронарных событий

Важная информация

Перед высокочувствительным определением hsCRP необходимо провести измерение CRP в островоспалительном диапазоне (уровни <10 мг/л), чтобы выяснить, нет ли у пациента острых воспалительных процессов. Если уровень CRP выше 10 мг/л, проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний. Если не обнаружено ни тех, ни других, больного обследуют на онкологические заболевания. Если уровни CRP ниже 10 мг/л, проводят высокочувствительное измерение. Кровь может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsCRP проводят в дублях, желательнее повторное измерение через две недели.

Согласно многочисленным проспективным исследованиям:

- повышение hsCRP указывает на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и
- оценивает риск острых коронарных событий и инсультов в последующие 5-7 лет.

Уровни hsCRP и кардиориски у практически здоровых лиц

hsCRP, мг/л	Риск
1,8+1,9	непрогрессирующий атеросклероз
4,1+3,3	прогрессирующий атеросклероз
ОИМ, ишемический инсульт, риск	
<1	минимальный
1,1-1,9	низкий
2,0-2,9	умеренный
>3,0	высокий

Повышенные уровни hsCRP связаны с повышенным количеством стенозов в коронарных сосудах (рис. 1) и повышенным количеством разрывов в бляшках (рис. 2).

Действительно, hsCRP широко применяется в клинической практике как независимый показатель кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц, даже когда уровень Х-ЛПНП низкий. Более того, неожиданно было обнаружено, что терапия статинами снижает уровни hsCRP, при этом независимо от снижения уровней Х-ЛПНП как у здоровых лиц, так и у пациентов со стабильными коронарными заболеваниями.

В 2003 г. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) были рекомендованы Правила применения hsCRP для оценки риска ССЗ и предложены алгоритмы (формулы) подсчета кардиориска, включающие 6 показателей: возраст, текущий статус курения, систолическое артериальное давление, общий холестерин, Х-ЛПВП, hsCRP, случаи ИМ в семейном анамнезе.

Рис. 1. Зависимость количества коронарных сосудов, пораженных стенозами, от уровня hsCRP.

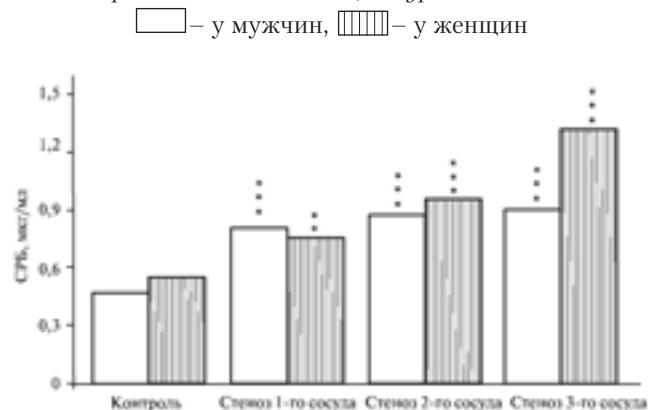
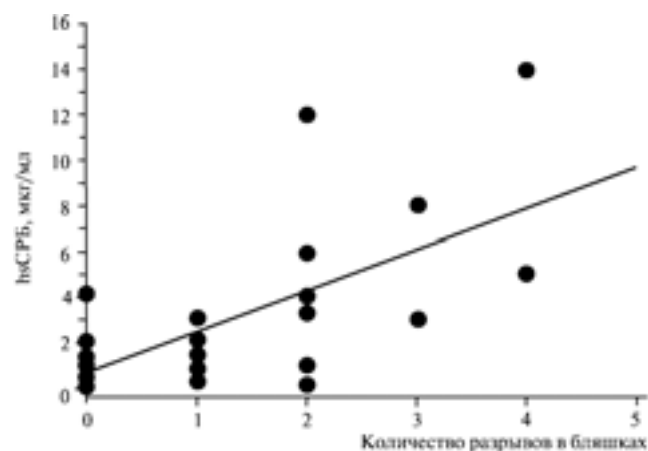


Рис. 2. Зависимость количества разрывов в бляшках от уровня hsCRP



Более того, уровни hsCRP не только предсказывают будущий риск ИМ, ИИ и кардиальной смерти, но тесно связаны с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Что на практике дает включение измерения hsCRP в липидную панель и проведение терапии на основе его регулярного мониторинга?

Для ответа на этот вопрос в США было проведено 30 проспективных исследований, в которых одним группам больных проводилось лечение с учетом мониторинга липидной панели и уровней hsCRP, а другим – только с учетом измерения липидной панели без измерения hsCRP (контрольная группа).

Показано, что присоединение hsCRP к традиционному тестированию липидов у асимптомных индивидов, относящихся к группе с высоким сердечно-сосудистым риском, снижает:

- на 44% сердечно-сосудистые события,
- на 20% смертность от всех причин и увеличивает длительность терапии статинами при первичной профилактике ССЗ.

В целом, по мнению американских кардиологов, «правила для практикующих врачей могут включать тестирование hsCRP у асимптомных индивидов (мужчины 50 лет, женщины 60) в случаях, когда Х-ЛПНП не повышен и когда показания к назначению статинов неопределенны».

Но следует ли принимать во внимание повышение hsCRP у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков?

Повышенный hsCRP – показание для назначения статинов при низком Х-ЛПНП.

Недавнее крупномасштабное исследование (17802 человека, 4 года наблюдений) показало, что терапия розувастатином (Rosuvastatin), назначенная практически здоровым мужчинам и женщинам с **низкими** уровнями Х-ЛПНП (104 мг/дл, 2,72 ммоль/л), но с **hsCRP выше 2,0 мг/л, значительно снижала количество сердечно-сосудистых событий, в частности снижались:**

- на 54% количество ИМ,
- на 48% количество инсультов,
- на 46% необходимость реваскуляризации артерий,
- на 43% тромбоэмболия вен,
- на 20% смертность от всех причин.

При рассмотрении практической применимости результатов крупномасштабных проспективных эпидемиологических исследований часто высказывается справедливое замечание, что они указывают на риск в популяции, но не указывают на риск у конкретного пациента. Дейст-

вительно, это так. Однако, как показывает практика, назначение соответствующей терапии группам пациентов, имеющих повышенные показатели данного риска, приводит к весьма существенным положительным результатам, хотя заранее и не известно, у каких именно конкретных пациентов эти положительные результаты действительно реализуются.

hsCRP – предиктор исходов при остром коронарном синдроме.

У пациентов, поступивших с ОКС, при hsCRP > 7,44 мг/л повышен риск летальности через 5 лет. В целом, при ОКС уровни hsCRP ниже 3,0 мг/л указывают на низкий риск неблагоприятных исходов, уровни 3,0-7,44 – на средний риск, уровни выше 7,44 – на высокий риск. При этом наиболее предиктивное значение имеет измерение hsCRP в первые сутки после поступления.

hsCRP – предиктор кардиорисков при гемодиализе.

При гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением hsCRP и провоспалительных цитокинов. Причина такого воспаления не вполне ясна, возможно его причиной является: а) образование комплемента при контакте белков плазмы с мембраной, б) обратная фильтрация контаминированного диализата в кровотоки, в) непосредственный контакт клеток крови с диализной мембраной.

Повышение hsCRP во время гемодиализа на 1 мг/л повышает риск летальности на 9%, а повышение hsCRP на 3 мг/л повышает риск летальности на 30%. Если после диализа hsCRP не снижается – это плохой прогноз.

«Островоспалительный» СРБ – предиктор исходов при инфарктах миокарда.

Некроз тканей при ОИМ вызывает сильный острофазный ответ, при котором повышение СРБ происходит в островоспалительном диапазоне. При этом уровень СРБ прямо связан с обширностью ИМ и тяжестью его последствий. Уровни СРБ выше 12 мг/л связаны с повышенной летальностью в течение первых 2-3 месяцев. Мониторинг СРБ после ОИМ свидетельствует о направлении динамики состояния пациентов.

При динамическом обследовании 220 больных с ОИМ выявлено, что пиковый уровень СРБ был выше у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность левого желудочка и разрыв миокарда, чем у пациентов без этих осложнений. Повышение СРБ более 20 мг/л – независимый фактор риска аневризмы ЛЖ, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ.

У пациентов с первым ОИМ, подвергшихся коронарной ангиопластике, уровень СРБ достигал максимума на 2-й день после ИМ, составлял $86,8 \pm 40,57$ мг/л и коррелировал с уровнями мозгового натрийуретического пептида. Пациенты с более высокими уровнями СРБ имели более высокий риск ремоделирования левого желудочка.

В целом, повышенный уровень hsСРБ:

- указывает на развитие атеросклероза даже у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков и имеющих низкие уровни Х-ЛПНП,
- может быть показанием для назначения соответствующих профилактических мероприятий.

Представляется весьма целесообразным:

- включение измерения hsСРБ в программы скрининга для выявления лиц с повышенным риском ССЗ (например, при диспансеризации),
- проведение мониторинга hsСРБ при мероприятиях, направленных на терапию ССЗ.

Измерение и мониторинг уровней СРБ в островоспалительном диапазоне при острых коронарных событиях:

- оценивает их тяжесть,
- свидетельствует о динамике состояния пациента,
- оценивает риск неблагоприятных исходов.

Лipoprotein-ассоциированная фосфолипаза А2 – специфический маркер васкулярного воспаления и предиктор ишемического инсульта.

Исходно этот фермент связан с циркулирующими в плазме атерогенными частицами Х-ЛПНП (особенно, с малыми плотными частицами Х-ЛПНП, а так же и с ЛП (а). Такие циркулирующие комплексы ЛП-ФЛА2 -Х-ЛПНП, проникают в интиму. Под действием оксидативного стресса происходит окисление всех компонентов Х-ЛПНП, в частности – фосфолипидов. ЛП-ФЛА2 гидролизует окси-фосфолипиды и при этом образуются лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ) и окисленные жирные кислоты (окси-ЖК). Лизо ФХ и окси ЖК – это медиаторы воспаления, которые инициируют его за счет рекрутирования и активации моноцитов/макрофагов с дальнейшим прогрессированием атеромы. Более того, лизо-ФХ и окси-ЖК участвуют в дестабилизации бляшки и индуцируют апоптоз макрофагов, что ведет к: 1) разрастанию некротического ядра бляшки, 2) утоньшению фиброзной шляпки, 3) к увеличению воспалительной инфильтрации

в область фиброзной шляпки и, в итоге, 5) к формированию уязвимой бляшки. Самое принципиальное, что в атероме ЛП-ФЛА2 синтезируется макрофагами *de novo*. (Напомним, что и СРБ синтезируется в бляшках). Через повреждения атеромы новосинтезированная ЛП-ФЛА2 выходит в циркуляцию. Специально и многократно показано, что **повышение в сыворотке уровней ЛП-ФЛА2 специфично только для васкулярного воспаления!** При разных типах системных воспалений ЛП-ФЛА2 (в отличие от СРБ) не продуцируется. Таким образом, ЛП-ФЛА2-высокоспецифический маркер васкулярного воспаления.

Как показали 25 проспективных эпидемиологических исследований, повышенные уровни ЛП-ФЛА2 – предиктор сердечно-сосудистых итих событий. Более того, инкремент повышенных уровней ЛП-ФЛА2, измеренных сразу после ОИМ – сильный и независимый предиктор летальности (поправки на пол, АГ, СД, курение, ИМТ, ЛПНП, hs-СРБ, реперфузию и реваскуляризацию). Однако самое ценное значение ЛП-ФЛА2 для КЛД в другом. Неожиданно было обнаружено, что **синтез ЛП-ФЛА2 особенно интенсивно происходит в бляшках каротиды, и, что до сих пор остается необъясненным, ЛП-ФЛА2 накапливается не только в липидном ядре, но и весьма сильно в и в плечах фиброзной шляпки.** Это ведет к высокой нестабильности бляшек каротиды. В целом, **ЛП-ФЛА2 – предиктор ишемического инсульта, независимый от Х-ЛПНП.** В 2005 г. после многолетних проспективных исследований тест на ЛП-ФЛА2 был официально одобрен US Food and Drug Administration (FDA) для оценки риска ишемического инсульта и заболеваний коронарных артерий. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 повышает риск ишемического в 2 раза (поправки на пол возраст, пол, курение, систолическое давление, СД, ЛХ-ПНП, Х-ЛПВП).

ЛП-ФЛА2 и систолическое давление. Специальное исследование показало, что одновременное повышение систолического давления (тертили систолического давления < 113 mm Hg, 113-130 mm Hg и > 130 mm Hg и уровней ЛП-ФЛА2 свидетельствует о резком повышении риска ишемического инсульта. Так, при 130-139 mm Hg и повышенной ЛП-ФЛА2 риск инсульта в 3,5 раза выше, чем в нижней тертили показателя систолического давления, При каждом повышенном уровне систолического давления значения концентраций ЛП-ФЛА2, выше медианных, удваивают риск инсульта. В верхней тертили СД (включая пациентов с гипертензией) у пациентов с высокой ЛП-ФЛА2 риск инсульта возрастает от 3,5 раз до 7 раз.

ЛП-ФЛА2, hsCRP и ишемический инсульт. Как оказалось, если ЛП-ФЛА2 и hsCRP повышены одновременно (верхние тертили) – риск инсульта возрастает в 11 раз (по сравнению с нижней тертилью). Существенно, что есть сильная связь между высокими уровнями ЛП-ФЛА2 и риском повторного инсульта после первого ишемического инсульта. Однако, повторный инсульт предсказывает только повышенная ЛП-ФЛА2 (риск возрастает в 2,1 раза. Повышенный после первого инсульта hsCRP предсказывает только летальность.

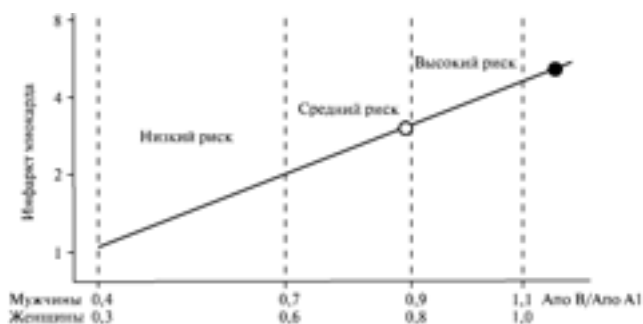
Аполипопротеины А и В – предикторы ИМ

Измерение концентраций Апо В и А1 – 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 результатах проекта AMORIS, который проводился в Швеции в течение 8 лет и 3 месяцев. Наблюдались 98722 мужчины и 76831 женщина (возраст от 20 до 80 лет). В течение указанного периода от ОИМ умерли 3915 мужчин и 2461 женщина, именно у них были значительно повышенные уровни Апо В и значительно сниженные концентрации Апо А1 в плазме.

Таким образом, высокие уровни Апо В строго коррелируют с повышенным риском ССЗ, а высокие уровни Апо А1 – кардиопротективный фактор, независимый от пола. Более того, Апо В – более сильный индикатор риска ССЗ, чем Х-ЛПНП, особенно когда Х-ЛПНП в норме или понижен.

Соотношение Апо В/Апо А 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. 3). Существенно, что соотношение Апо В/Апо А1 имеет более строгую связь с риском ССЗ, чем соотношения ОХ/Х-ЛПНП или Х-ЛПНП/Х-ЛПВП.

Рис. 3. Риск развития ИМ в зависимости от соотношения концентраций Апо В и Апо А1



В целом, результаты этого и других аналогичных проспективных исследований четко свидетельствуют о том, 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 Апо В,
- 5) отношение Апо В/Апо А1 – 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, 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, однако их нормальные уровни не обязательно свидетельствуют о том, что атеросклероза нет.

Липопротеин (а) – предиктор генетической предрасположенности к ССЗ

ЛП (а) [Lp (a)], или «липопротеин а малое» – это Х-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, однако катаболизм ЛП (а), в отличие от катаболизма других липопротеинов, происходит в почках, а не в печени. Апо (а) имеет гомологию с плазминогеном человека и состоит из доменов, называемых «kringle» (крנדель, 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.

Как установлено, **чем меньше размер Апо (а), т.е. чем меньше в нем доменов «kringle», тем выше уровень ЛП (а) в плазме, и наоборот, чем длиннее молекула Апо (а), тем меньше концентрация ЛП (а). Уровень ЛП (а) в плазме более чем на 90% определяется генетически** и зависит в основном от скорости биосинтеза

Апо (а), обратно пропорционально зависящей от размера Апо (а). Начиная с раннего детства, концентрация ЛП (а) возрастает, достигает плато к зрелости и остается потом практически неизменной. Дальнейшее повышение уровня ЛП (а) наблюдается только у женщин в постменопаузе. В отличие от большинства липидных факторов риска, риск, связанный с повышенными уровнями ЛП (а), не зависит ни от возраста, ни от пола, ни от диеты и ни от условий жизни. Однако, так как катаболизм ЛП (а) происходит в почках, ренальные патологии повышают уровень ЛП (а) из-за сниженного катаболизма его частиц.

Нормальная физиологическая роль ЛП (а) не выяснена. Полагается, что ЛП (а) или как-то участвует в метаболизме холестерина и триглицеридов (ибо похож на Х-ЛПНП), или принимает какое-то участие в процессах коагуляции, ибо Апо (а) похож на плазминоген. Повышенные уровни ЛП (а) вызывают ССЗ заболевания за счет проатерогенного характера, присущего Х-ЛПНП, и стимулируют тромбообразование за счет протромботических свойств аполипопротеина Апо (а).

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. Измерение уровней ЛП (а) при ренальных патологиях, а также до и после гемодиализа

за позволяет оценить риск последующих сосудистых событий. При СД 1 уровни ЛП (а) выше 30 мг/дл связаны с удвоенным риском сосудистых осложнений, включающих заболевания коронарных и периферических артерий, а также цереброваскулярные заболевания. При СД 2 повышенные уровни ЛП (а) также предиктор ССЗ.

ЛП (а) – это фактор риска и предиктор генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым и микрососудистым заболеваниям, к генетически опосредованным ишемическим инсультам.

Измерять уровни ЛП (а) следует у пациентов: 1) с ранними случаями ССЗ, 2) у тех, у кого в семейной истории часты случаи ССЗ (подозрение на генетическую предрасположенность), 3) с диагнозом ССЗ, но без традиционных факторов риска, 4) у кого гиперхолестеринемия не снижается при терапии статинами, 5) с ренальными заболеваниями, 6) при СД 1 и 2 типа.

Важная информация

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