Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум», 2012, в печати

Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков: цена вопроса и цена ответа

Вельков В.В.,
ЗАО «ДИАКОН»,142290, г. Пущино, Московская область, ул. Грузовая 1а,

Обзор, посвященный маркерам и алгоритмам реклассификации рисков: 1) сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц без холестеринемии и, 2) неблагоприятных исходов у пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) и не имеющих четких признаков инфаркта миокарда (ИМ) на ЭКГ.

Рассматриваются возможности и ограничения, связанные с применением высокочувствительного измерения С–реактивного белка (hsСРБ) и определения массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) для оценки риска ОКС, ИМ и ишемического инсульта у нормолипидимических лиц.

Особое внимание уделено алгоритмам высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов для ранней дифференциальной диагностики нестабильной стенокардии и ИМ без элевации ST сегмента.

Кратко рассмотрены вопросы, связанные с возможной реализацией этих новых подходов в практику здравоохранения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый и цереброваскулярный риск, ранняя диагностика, высокочувствительный С-реактивный белок, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, высокочувствительный тропонин, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.

High sensitive Cardiac markers and Cardiovascular risk reclassification: the cost of the question and the price of an answer.

Velkov V.V.,
IAKON Ltd, Gruzovaya 1A, Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

Насколько точно можно оценить риск будущих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий? Каковы новые достижения в этой области? Следует ли пересмотреть традиционные представления о факторах сердечно-сосудистых рисков? Какие это будет иметь практические последствия? Для пациентов, для кардиологов, для лечебных учреждений, для системы здравоохранения?

Примерно 40-60% окклюзивных атеросклеротических сердечно-сосудистых событий впервые проявляются сразу как ИМ или как внезапная смерть и предшествующих настораживающих симптомов не имеют. Среди всех исследованных пациентов с установленными ССЗ у 62% мужчин и у 42% женщин их первой манифестацией были именно инфаркты и внезапная смерть (1).

Может быть, стресс-тестирование, направленное на выявление стенозов, ограничивающих циркуляцию, поможет в выявлении тех бессимптомных индивидов, которым угрожают острые коронарные события? Однако около 70% таких событий происходят при коронарных повреждениях, или не оказывавших значимого влияния на гемодинамику или не ограничивавших кровоток (2).

Некоторый оптимизм в решение проблемы оценки сердечно-сосудистых рисков вселили результаты исследования Framingham Heart Study (или Framingham Risk Study – FRS). Это исследование выявило, что основными факторами, связанными с повышенным десятилетним риском ИМ и кардиальной смерти являются: гипертензия, высокий общий холестерин, низкий уровень ЛПВП, ожирение, сахарный диабет, курение, низкая физическая нагрузка (3-5).

Алгоритм стратификации сердечнососудистых рисков у бессимптомных пациентов на основе шкалы FRS был рекомендован (NCEP/ATP III guidelines) как основополагающий принцип назначения превентивной терапии, устанавливающей целевые значения холестерина в зависимости от того, насколько высок риск. Для этого учитывается шесть факторов: возраст, пол, статус курения, уровни общего холестерина и ЛПВП и систолическое давление, и в итоге, вычисляется показатель риска сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. Согласно рекомендациям NCEP/ATP III guidelines, риск считается низким, если вероятность указанных событий составляла < 10%, высоким, если > 20% и промежуточным, если между 10% и 20%. На основе такой стратификации рекомендовались целевые значения снижения холестерина (6). Автоматический калькулятор для вычисления показателя риска по шкале FRS можно найти в Интернете (7).

Результаты дальнейшего международного исследования INTERHEART уточнили, что у мужчин и у женщин с риском ИМ ассоциированы девять модифицируемых факторов: 1) гипертензия, 2) диабет, 3) низкая физическая активность 4) потребление алкоголя, 5) ненормальный липидный профиль,

6) курение в данное время, 7) абдоминальное ожирение, 8) нездоровая диета, 9) негативные психосоциальные стрессы. Именно эти девять факторов риска ответственны за 96 % случаев ССЗ у мужчин и за 93% случаев у женщин (8).

Дальнейшие исследования показали, что оптимизм, связанный со шкалой FRS был несколько преждевременным.

Главный недостаток алгоритмов FRS и рекомендаций NCEP/ATP III – они существенно занижают значения риска.

Согласно шкале FRS – чем больше и индивида факторов риска – тем выше сердечно-сосудистый риска. Но при исследовании 87869 пациентов с ***уже*** установленными заболеваниями коронарных артерий обнаружилось, что 19,4% из них вообще не имеют ни одного из четырех главных факторов риска (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, диабет), 43% имеют только один фактор, 27,8% - два фактора, 8,9% – 3 фактора и только 0,9% - 4 фактора риска (9) (Рис. 1).

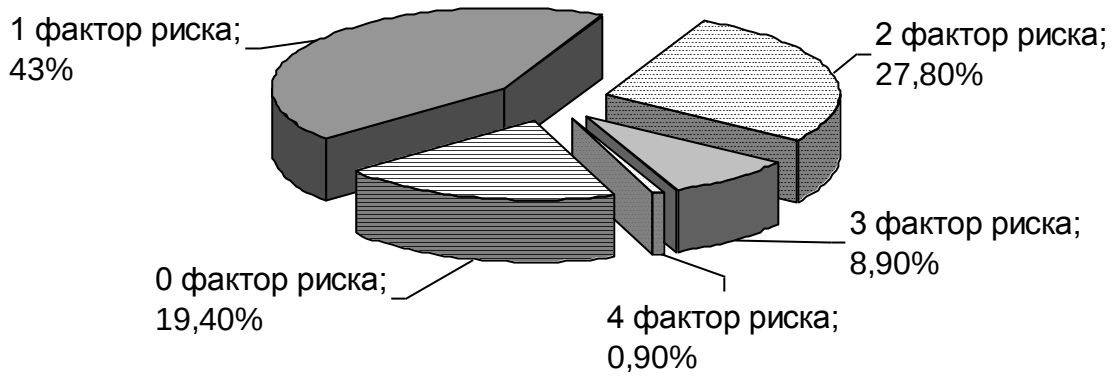


Рис.1 Наличие традиционных факторы риска (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, диабет) у 87869 пациентов с *установленными* заболеваниями коронарных артерий (9).

При наблюдении группы из 498 асимптотических мужчин и женщин, у 312 (63%) лиц были отмечены низкие показатели риска по шкале FRS. Однако среди этой группы у 214 (69%) лиц при неинвазивном имаджинге были обнаружены признаки сублинического атеросклероза: коронарного, в аорте и в каротиде (10).

В другом исследовании оказалось, что у 222 пациентов (мужчины, моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет), поступивших с первым ИМ, в течение 3 лет до инфаркта симптомов ССЗ не было. На основании показателей их риска по шкале FRS, и рекомендаций NCEP назначение статинов 75% этих лиц не рекомендовалось (11).

Напомним, что шкалы FRS и RRS в качестве ключевых показателей включают уровни О-ХС и ЛПВП. Насколько надежны эти показатели?

Риск ССЗ при нормальных холестеринах

Примерно 35% случаев ССЗ происходят при О-ХС <5,17 ммоль/л (12). А вот результаты большого мета-анализа, включавшего 136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий, уровни липидов измерялись в течение 24 ч после поступления, только 24% пациентов перед поступлением получали препараты, снижавшие уровни липидов. Как оказалось, большая часть указанных пациентов имели нормальные уровни липидов. Так, 77% пациентов имели ЛПНП < 3,36 ммоль/л, 45,4% имели ЛПВП >1,03 ммоль/л, 61,8% имели нормальные ТГ (Рис. 2), (12)

А

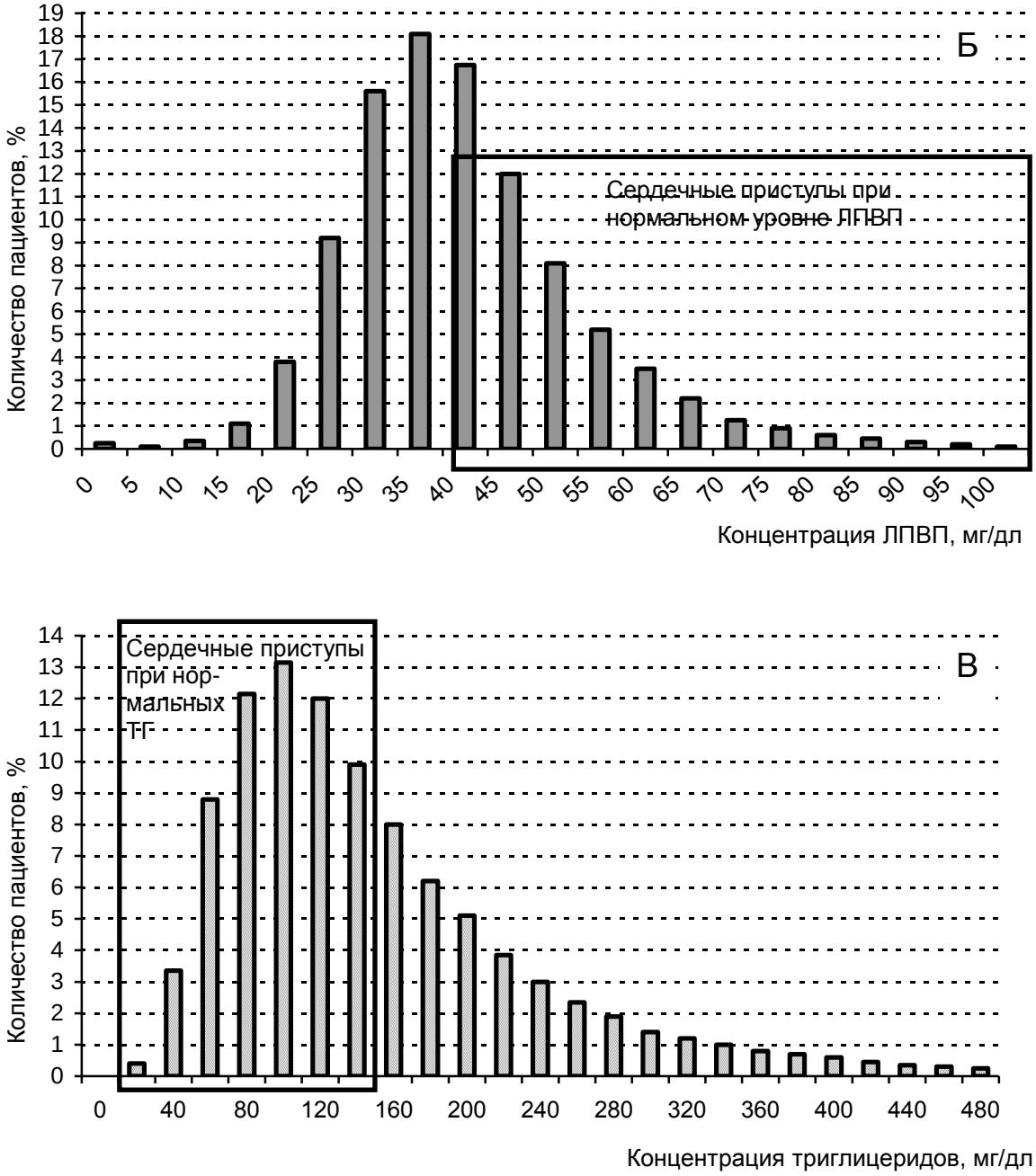


Рис. 2. Уровни ЛПНП (А), ЛПВП (Б) и триглицеридов (В) у 136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий (12).

Таким образом, диагностическому значению маркеров липидной панели можно доверять только тогда, когда они патологические, когда они нормальные это не свидетельствует о том, что атеросклероза и риска ССЗ нет. Нормальные уровни маркеров липидной панели отрицательного диагностического не имеют.

С-реактивный белок и атерогенез.

СРБ – это центральный компонент двух типов воспалительных процессов: 1) *острого 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 системного воспалительного процесса; 2) *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.) (13).

Именно hsСРБ начинает повышаться в высокочувствительном диапазоне на самых ранних стадиях атерогенеза, когда циркулирующие уровни липидов в норме. Именно он, будучи центральным компонентом неспецифического (врожденного) иммунитета индуцирует воспалительный процесс в эндотелии. Согласно современным представлениям, в большинстве случаев: 1) атерогенез инициируется окислительным стрессом, связанным с активацией неспецифи-ческого иммунитета и образованием активных форм О2, в результате чего, 2) происходит окислительная модификация ЛПНП и 3) СРБ белок «опознает» окисленный ЛПНП (о-ЛПНП) как «чужеродное» соединение, связывается с ним и инициирует, 4) поглощение о-ЛПНП макрофагами, 5) образование (из макрофагов, нагруженных о-ЛПНП), холестериновых бляшек, 6) их дестабилизация и 6) их разрыв, вызывающий тромбоз. Все это сопровождается повышением циркулирующих концентраций hsСРБ, измеряемым в высокочувствительном диапазоне (0,05-10,0 мг/л). Более того, непосредственно в местах атеросклеротических повреждений происходят синтез и секреция hsСРБ, что повышает его локальные концентрации гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме, что ведет к: 1) про-атерогенным, 2) про-воспалительным и 3) про-когуляционным эффектам. «Чем выше hsСРБ – тем глубже дисфункция эндотелия» (14).

Воспаление, идущее в эндотелии, характеризует тяжесть всех стадий развития атеротромбоза и является патофизиологическим механизмом, связывающим образование ранних атеросклеротических повреждений с разрывом бляшки, ведущим к окклюзии и к ИМ (15,16).

Повышенный hsСРБ выявляет сердечно-сосудистые риски при отсутствии гиперхолестеринемии

Проведены десятки широкомасштабных проспективных исследований, в которых установлено, что у практически здоровых лиц повышенные циркулирующие уровни hsСРБ (мг/л) связаны с повышенными рисками середчно-сосудистых и цереброваскулярных событий. При hsСРБ <1,0 – риск минимальный, при 1,1–1,9 – низкий, при 2,0–2,9 – умеренный, при 3,0–4,9 –

высокий, при > 5,0 – очень высокий, см. обзоры (13,14,17,18). При этом повышенный hsCРБ связан с повышением рисков как ИМ, так и ишемических инсультов (19), Рис. 2.

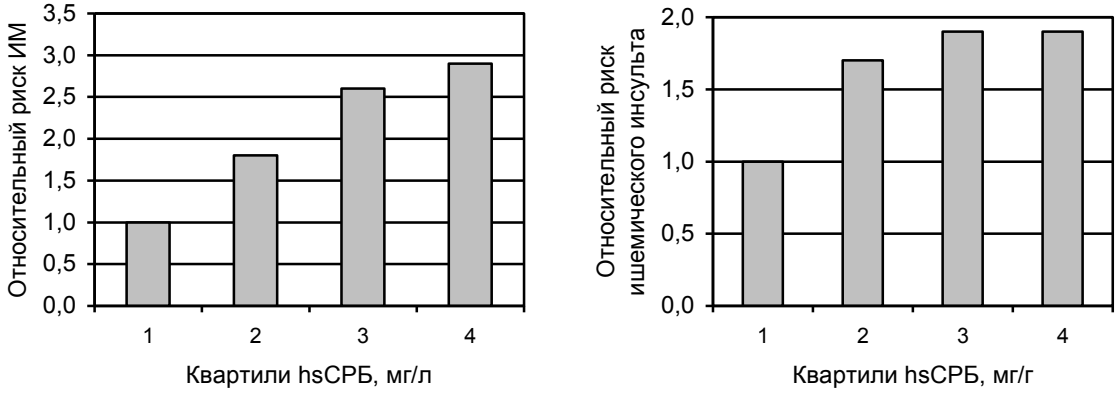


Рис. 3. Уровни hsCРБ (мг/л, квартиль 1: <0,55; квартиль 2: 0,56–1,14; квартиль 3: 1,15–2,10; квартиль 4: > 2,11) и относительный риск ИМ и ишемических инсультов у нормолипидимических индивидов (19).

Все эти результаты привели к тому, что hsCРБ был включен в новый алгоритм оценки сердечно-сосудистых рисков.

hsCРБ реклассифицирует сердечно-сосудистые риски.

В 2007 г. для оценки кардиоваскулярных рисков была предложена шкала Reynolds Risk Score (RRS), которая в дополнение к «старым» факторам риска включала и новые: уровни hsCРБ и семейную историю ранних ССЗ (генетическую предрасположенность). По сравнению со шкалой FRS шкала RRS реклассифицирует (повышает или понижает) уровни риска у 30-45% женщин (возраст ≥ 45 лет) и у около 20% мужчин (возраст ≥ 50лет), у которых согласно шкале FRS уровни риска были промежуточными (20-22). В итоге, шкала RRS рекоменована для практического применения (23).

Текущие правила, сформулированные American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) рекомендуют измерение уровней hsCRP для оценки сердечно-сосудистых рисков

- мужчинам начиная от 50 лет и женщинам, начиная от 60 лет при условии:
- что у них нет установленных клинических ССЗ,
- что их ЛПНП < 3,36 ммоль/л (130 мг/дл)
- что они ***не*** находятся на:
  - липид снижающей терапии,
  - гормон-снижающей терапии,
  - на терапии иммуносупрессантами
- что у них нет:
  - хронических заболеваний почек,
  - сахарного диабета,

- тяжелых воспалительных процессов,
- что им не противопоказаны статины (24).

Итак, если у нормолипидемических лиц повышенный уровень ≥ 2 мг/л hsСРБ действительно свидетельствует о ранних стадиях развития ССЗ, не является ли это показанием для назначения профилактической терапии?

Повышенный hsСРБ – основание назначения терапии для первичной профилактики

Как оказалось, сатины снижают уровни hsСРБ независимо от их влияния на уровни липидов. Означает ли это, что статины могут снизить исходно повышенные уровни hsСРБ у лиц с нормальными уровнями холестеринов? 5742 пациента в течение 5 лет с целью первичной профилактики ОКС получали ловастатин, который, в итоге, снизил уровни СРБ на14,8%, притом независимо от изменения уровней липидов. Авторы сделали вывод, что «терапия статинами может быть эффективной для первичной профилактики коронарных событий у лиц с относительно низкими уровнями липидов, но с повышенным уровнем СРБ» (25).

В большом, плацебо - контролируемом и рандомизированном исследовании **J**ustification for the **U**se of Statins in **P**rimary Prevention: an **I**ntervention **T**rial **E**valuating **R**osuvastatin (JUPITER) в течение четырех лет наблюдались лица, не имевшие ни известных ССЗ, ни повышенных уровней ЛПНП (26,27). Исследование показало, что лица, с ЛПНП < 3,36 ммоль/л и СРБ ≥ 2 мг/л имели риск ССЗ, составляющий 11% (в течение 6,9 лет, повышающийся на 1,57% в год).

Наибольший риск имели лица с одновременно повышенным hsСРБ ≥ 2 мг/л и ЛПНП > 3,36 ммоль/л. В целом, авторы заключили: «на основании результатов исследования JUPITER уровень СРБ ≥ 2 мг/л может применяться для решения начать терапию розувастатином с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у мужчин старше 50 лет и у женщин старше 50 лет, которые имеют один дополнительный фактор риска и не имеют манифестируемой гиперлипидемии» (28).

Насколько эффективной будет такая превентивная терапия? В течение четырех лет наблюдались 17802 практически здоровых лица, исходный уровень их ЛПНП в среднем составлял 2,72 ммоль/л, а концентрация - hsСРБ > 2,0 мг/л. Половина данной когорты получала розувастатин (20 мг в день), контрольная группа – плацебо. У получавших розувастатин, снизились: на 54% количество ИМ, на 48% количество инсультов, на 46% необходимость реваскуляризации артерий, на 43% тромбоэмболия вен, на 20% смертность от всех причин.

А при более низком исходном уровне ЛПНП будет ли повышенный hsСРБ показанием для терапии статинами? Для ответа на этот вопрос в другом наблюдении участвовало 15548 практически здоровых лиц, исходный

средний уровень ЛПНП был >/=1,8 ммоль/л, а hsСРБ >/=2 мг/л. Розувастатин снижал количество сосудистых событий на 55%.

Более того, в группе с исходным ЛПНП <1,8 ммоль/л и hsСРБ <2 мг/л розувастатин снижал количество сосудистых событий на 62% (29).

hsСРБ – показатель риска фибрилляции предсердий

В рамках исследования JUPITER, параллельно было обнаружено, что СРБ ≥ 2мг/л при ЛПНП > 3,36 ммоль/л связан также и с риском фибрилляции предсердий. Среди 17120 лиц, не имевших ранее эпизодов аритмии, повышение исходного уровня hsСРБ на одну терциль было связано с повышение риска развития фибрилляции предсердий на 36%. Розувастатин снижал этот риск на 37% (30).

Но что понижают статины при снижении кардиоваскулярного риска у бессимптомных нормолипидимических пациентов? И без того низкие уровни ЛПНП или повышенный hsСРБ? Как оказалось, при терапии статинами за один год ЛПНП снижается с 2,8 до 1,4 ммоль/л, (на 50%), hsСРБ с 4,3 до 2,2 мг/л (на 37%), триглицериды на 17%, а уровни ЛПВП повысились на 4% (26).

Снижение hsСРБ – понижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХПН.

В рамках проекта JUPITER в течение двух лет наблюдали 3267 пациентов, без гиперлипидемии (ЛПНП < 3,36ммоль/л), без известных ССЗ, но с ХПН умеренной тяжести (СКФ <60 мл/мин/1,73 м2, но с hsСРБ ≥ 2 мг/л. Согласно шкале RRS у пациентов с ХПН риск сердечно-сосудистых событий составлял 1,54. Розувастатин снижал риски: ИМ, инсульта, продолжительность госпитализации с нестабильной стенокардией, риск реваскуляризацией артерий и риск сердечно-сосудистой летальности на 45% и снижал смертность от всех причин на 44%. Снижение уровней СРБ и ЛПНП было одинаковым как в группе с ХПН и в группе без таковой (14 528 индивидов). Существенно, что за 12 месяцев медианное значение СКФ улучшилось незначительно. Таким образом, «розувастатин снижает риск первых сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин у мужчин и женщин с ЛПНП < 3,36 ммоль/л, повышенным hsСРБ и умеренной ХПН» (31).

Повышенный hsСРБ – основание для назначения терапии для профилактики повторных кардиоваскулярных событий.

Наблюдали 3745 пациентов с ОКС, получавших по 80 мг аторвастатина или по 40 мг парвастатина. Уровень сердечно-сосудистого риска оценивался как количество ИМ или летальных исходов на 100 человек в год. Показано,

что у пациентов с достигнутыми низкими уровнями ЛПНП < 1,8 ммоль/л риск был снижен (2,7 против 4,0) по сравнению с теми, у которых уровни ЛПНП были выше.

Практически идентичные результаты были получены и у тех пациентов, которые после терапии статинами имели уровни СРБ < 2,0 мг/л по сравнению с теми, которые имели уровни СРБ > 2,0 мг/л; при этом риски составляли 2,8 против 3,9 соответственно. Среди пациентов с уровнями ЛПНП > 1,8 ммоль/л и СРБ > 2,0 мг/л риск неблагоприятных исходов составлял 4,6, а у пациентов с СРБ < 2,0 мг/л - 3,2. У пациентов с ЛПНП < 1,8 ммоль/л кардиоваскулярный риск, составлял 3,1 (при СРБ СРБ > 2,0 мг/л) против 2,4 (при СРБ < 2,0 мг/л). Пациентов, у которых после терапии уровни ЛПНП < 1,8 ммоль/л и уровни СРБ < 1,0 мг/л имели самый риск, составлявший 1,9. Авторы заключили, что «пациенты, у которых после терапии статинами уровни СРБ были низкими имели лучшие клинические исходы, чем пациенты с повышенными уровнями СРБ и притом, вне зависимости от достигнутых уровней ЛПНП. Стратегии, направленные на снижение сердечно-сосудистого риска с помощью статинов должны включать мониторинг СРБ точно так, как и мониторинг холестерина» (32).

Снижение hsСРБ связано с понижением риска цереброваскулярных событий независимо от уровней ЛПНП.

В исследовании PROVE IT-TIMI наблюдались 4162 пациента с ОКС, которые в течение 24 месяцев получали аторвастатин – по 40 («группа 40») или 80 мг («группа 80») в день. В течение наблюдения цереброваскулярные события произошли у 1,9% в «группе 80» и у 2,1% в «группе 40». Уровни компонентов липидного профиля у пациентов, перенесших цереброваскулярные события и у пациентов, таковых не имевших их, не отличались. Однако у пациентов, перенесших указанные события и таковых не имевших уровни hsСРБ на тридцатый день и через 4 месяца составляли 2,7 против 1,9 мг/л и 2,4 против 1,7 мг/л соответственно. Уровни hsСРБ на тридцатый день были предиктором цереброваскулярных событий (после поправок на возраст, на развитие фибрилляции предсердий, на диабета и на предшествовавшие ССЗ).

Авторы полагают, что «достижение целевых уровней ЛПНП не влияет на риск цереброваскулярных событий, в противоположность этому снижение уровня СРБ снижает риск инсульта или транзиторных ишемических атак, что еще раз указывает на связь воспаления и цереброваскулярных событий» (33).

Итак, у нормолипидемических лиц hsСРБ ≥ 2 мг/л – основание для назначения профилактической терапии.

И, наверное, всем им следует действительно назначать статины?

Сколько лиц, не имеющих гиперлипидемии, имеют повышенный hsСРБ?

Согласно исследованию, проведенному в США в 1999-2000 гг, от 28,8% до 35,3% взрослых лиц (12 млн.) имели уровни hsСРБ > 3 мг/л. Исключение из анализа лиц с установленными ССЗ и СД и с СРБ>10 мг/л снизило этот показатель до 23,1-27,1% (34).

Исследование NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), проведенное в 1999 - 2004 гг. показало, что количество нормолипидемических (ЛПНП < 3, 4 ммоль/л) мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет насчитывает: а) с hsСРБ < 2,0 мг/л - 6,2 млн., б) с hsСРБ - 2,0 - 3,0 мг/л - 2,4 млн, в) с hsСРБ > 3,0 мг/л - 4,1 млн.

Количество нормолипидемических мужчин и женщин старше 20 лет составляет: а) с hsСРБ < 2,0 мг/л - 47,6 млн., б) с hsСРБ - 2,0 - 3,0 мг/л - 11,7 млн., в) с hsСРБ > 3,0 мг/л - 24,9 млн. В целом, согласно исследованию NHANES в 2008-2009 гг. в США насчитывалось 37 млн. лиц старше 20 лет, у которых нет установленных ССЗ, уровни ЛПНП < 3,36 ммоль/л а уровни hsСРБ > 2,0 мг/л.

Итак, согласно текущим рекомендациям JUPITER в США количество лиц, для которых может быть рекомендована превентивная терапия статинами составляет: мужчин от 60 лет и старше – 3,9 млн., женщин от 60 лет и старше – 2,6 млн., итого – 6,5 млн. (35).

Значения NNT для пятилетней профилактики ССЗ с помощью розувастатина, согласно результатом исследования JUPITER составляет 25 (26).

Напомним, что NNT (number need to treat) - это (среднестатистическое) количество пациентов, которых необходимо лечить данным образом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод заболевания (добиться положительного исхода для одного пациента) по сравнению с контрольной группой (к которой обычно применяется плацебо). Исходя из числа 6,5 млн. лиц, которым может быть рекомендована такая профилактика, количество предотвращенных коронарных событий может составить 260000 в течение 5 лет (35). Следует ли всем этим 6,5 млн. действительно назначать розувастатин? Проблема весьма оживленно обсуждается как в академических изданиях (36-41),
так и в СМИ. Вот, например, что пишет влиятельная газета New York Times: «с благословления правительства фармацевтический гигант расширит рынок своего лекарственного холестеринового препарата крестор (*коммерческое название розувастатина - прим. авт.*) на новую категорию потребителей за счет назначения этого препарата миллионам людей, у которых нет проблем с холестерином. В этой стране критериям такого назначения статинов соответствует 6,5 млн. лиц, не имеющих проблем с холестерином, ни признаков проблем с сердцем. Это в дополнение к 80 млн., которые уже соответствуют текущим правилам терапии холестерина и половина которых сейчас принимает статины» (42). Отметим, что исследование JUPITER

финансировалось биофармацевтической компанией «AstraZeneca», производящей розувастатин (26), а научный руководитель этого проекта др. Paul M. Ridker – один из авторов патентов на использование hsСРБ для оценки сердечно-сосудистых рисков (43).

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 - ЛП-ФЛА2

ЛП-ФЛА2 – фермент, продуцируемый воспалительными клетками миелоидного происхождения. В норме ЛП-ФЛА2 циркулирует в комплексе с ЛПНП. При проникновения такого комплекса в эндотелий и оксидативного стресса происходит окисление всех компонентов ЛПНП, в частности, их фосфолипидной оболочки, в результате чего образовываются окисленные фосфолипиды (о-ФЛ), которые накапливаются в местах атеросклеротических повреждений в которых, в свою очередь индуцируется воспалительный процесс. После инфильтрации макрофагов в места таких атеросклеротических повреждений, они начинают сами синтезировать ЛП-ФЛА2, функция которой – гидролиз о-ФЛ. Синтезируемая в бляшках *de novo* ЛП-ФЛА2 секретируется в кровоток, в количествах, пропорциональных степени прогрессирования бляшки и ее дестабилизации, связанном с уменьшением толщины ее фиброзной шляпки. В результате гидролиза о-ФЛ, осуществляемого ЛП-ФЛА2, образуются лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ) и окисленные жирные кислоты (о-ЖК), которые в свою очередь является молекулами адгезии моноцитов и, тем самыми стимулируют провоспалительный процесс в эндотелии. В целом, синтез ЛП-ФЛА2 внутри бляшек связан с накоплением в них окисленных липидов, с некрозом, с инфильтрацией лейкоцитов, с кальцификцией коронарных артерий. ЛП-ФЛА2 активно продуцируется как макрофагами, так и пенистыми клетками, находящимися внутри уязвимых бляшек. Таким образом, ЛП-ФЛА2 не только маркер воспалительного прогрессирования и дестабилизации бляшки, но и активный их участник – фактор патогенеза, (см. обзоры 44-46).

Естественно, что основные проспективные исследования, касающиеся предиктивных характеристик ЛП-ФЛА2, касались в первую очередь «нормолипидемических» лиц (47-52). Согласно большинству проспективных исследований, уровни ЛП-ФЛА2 < 200 нг/мл связаны с низким риском, а уровни > 235 нг/мл – с высоким риском сердечно-сосудситых и цереброваскулярных событий (53,54).

Полагается, что уровень ЛП-ФЛА2 > 200 нг/мл может быть показателем риска разрыва уязвимых бляшек, что пригодно для стратификации пациентов именно по этому параметру (55).

Особо отметим, что при гипертензии риски, связанные с повышенной ЛП-ФЛА2, дополнительно возрастают, Рис. 4 (56).

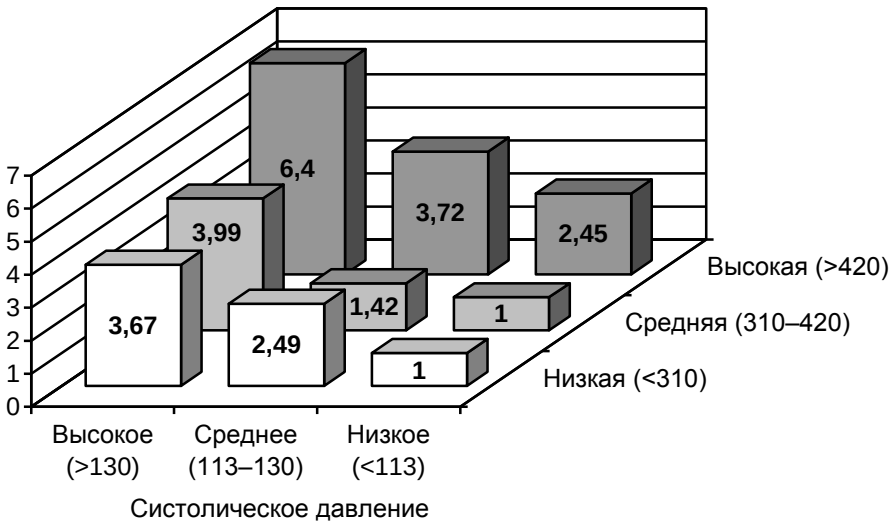


Рис. 4. Относительный риск ишемического инсульта в зависимости от массы циркулирующей ЛП-ФЛА2 и уровня систолического давления (мм Hg) (56).

Согласно мета-анализу результатов 32 проспективных исследований, ЛП-ФЛП2 действительно является независимым маркером ССЗ и ишемического инсульта у нормолипидемических индивидов (52).

Отметим, что еще в 2005 г тест, для измерения массы ЛП-ФЛА2 был зарегистрирован US Food and Drug Administration (FDA) как пердназначенный для оценки риска ССЗ и, в особенности, риска ишемического инсульта. (57).

Повышенная ЛП-ФЛА2 и риск ишемического инсульта

После проспективного наблюдения 476 пациентов статистический анализ показал, что именно ЛП-ФЛА2, но не hsСРБ является независимым предиктором первого ишемического инсульта у лиц, а у пациентов, уже перенесших таковой – предиктором повторных неврологических событий (58).

Действительно, в уязвимых каротидных бляшках обнаруживается особенно высокий локальный синтез ЛП-ФЛА2. Это было обнаружено при наблюдении 167 пациентов, перенесших каротидную эндартериэктомию (59,60). Это еще раз свидетельствует о том, что «ЛП-ФЛА2 может быть предиктором неврологического риска и стеноза каротиды для тех бессимптомных пациентов, для которых традиционные показания дляк хирургического вмешательства неопределенны» (61).

Весьма показательны в этом отношении результаты исследования, проведенные в рамках проекта ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). В течение пяти лет наблюдались 949 мужчин и женщин с установленными ССЗ, контрольная группа - 12762 индивида. Измерялись уровни hsСРБ и ЛП-ФЛА2. По отношению к риску ишемического инсульта предикторские характеристики ROC AUC были следующими: шкала FRS - 0,732; [FRS +

hsСРБ] - 0,743; [FRS + hsСРБ + ЛП-ФЛА2] - 0,752. Согласно шкале FRS стратификация пациентов по уровням риска ишемического инсульта была следующей: группа А, 88% лиц – низкий риск (<2%); группа Б, 11% - промежуточный риск - (от 2% до 5%); в) у 3% - высокий риск (>5%), группа В. Уровни hs-СРБ и ЛП-ФЛА2 реклассифицировали 4% лиц из группы А, 39% из групп Б и 34% из группы В. Авторы считают, что «ЛП-ФЛА2 и hsСРБ могут быть полезными для реклассификации индивидов, имеющих, согласно традиционным факторам риска, промежуточный уровень риска ишемического инсульта». (51). Особенно эффективно для оценки риска ишемического инсульта у нормолипидемических лиц сочетанное измерение ЛП-ФЛА2 и hsСРБ. Если повышены оба маркера риск возрастает почти в 11 раз (62), Рис 5.

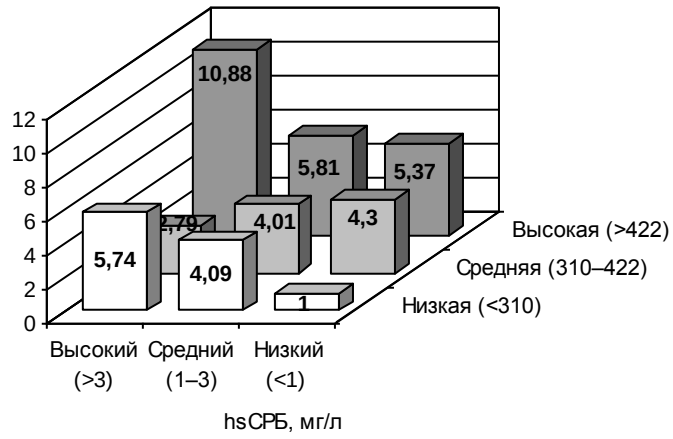


Рис. 5. Относительный риск ишемического инсульта у лиц с ЛПНП < 3,36 ммоль/л зависимости от уровней ЛП-ФЛА2 (нг/мл, справа) и hsСРБ (мг/л) (62).

В итоге, группа экспертов (US consensus group, the National Lipid Association) рекомендовала измерение массы ЛП-ФЛА2 для оценки риска развития ССЗ у нормолипидемических лиц с ЛПНП < 3, 36 ммоль/л (55,63).

Эта рекомендация должна применяться в ситуациях, когда стандартный метод оценки этих рисков (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program guidelines) (64) не позволяет принять определенное и однозначное решение. В общем, ЛП-ФЛА2 может наилучшим образом служить для уточнения оценки риска у лиц, с *промежуточным* уровнем сердечно-сосудистого риска (Class IIb) (24).

Алгоритм реклассификации сердечно-сосудистых рисков у нормолипидимических и лиц (с помощью hsСРБ) и у лиц с промежуточным уровнем риска (с помощью ЛП-ФЛА2) и в зависимости от этого уточнение целевых показателей ЛПНП представлены в Рис. 6.

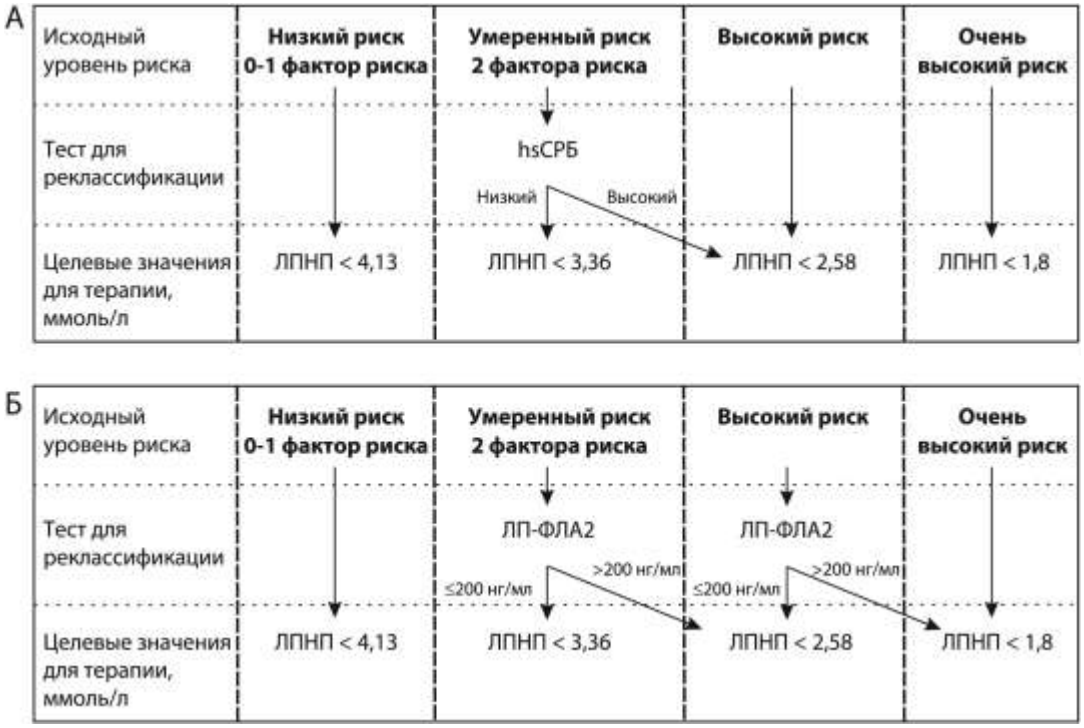


Рис. 6. Реклассификация сердечно-сосудистых рисков и изменение целевых показателей ЛПНП с помощью: А - измерения уровней hsСРБ (62,65,66) и Б - ЛП-ФЛА2 (55,63).

Добавим, что в опубликованных в 2012 г результатах исследования NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) показано, что у асимптотических пациентов с нестабильными бляшками медианные уровни ЛП-ФЛА2 составляли 226,8 нг/мл против 206,9 нг/мл у пациентов со стабильными бляшками. Авторы полагают, что «циркулирующая ЛП-ФЛА2 повышена у пациентов с тяжелым стенозом каротиды и с нестабильными каротидными бляшками. ЛП-ФЛА2 может быть релевантным биомаркером, указывающим на целесообразность проведения инвазивной терапии у пациентов с заболеванием каротидной артерии» (67).

Итак, факт, что ЛП-ФЛА2 это не только маркер, но и фактор развития сердечно-сосудситых и кардиоваскулярных патологий считается четко установленным. Если это так, то какой терапевтический эффект будут оказывать ее ингибиторы?

Снижение ЛП-ФЛА2 – возможная цель терапии

Показано, что на уровни ЛП-ФЛА2 непрямым образом влияют статины, ниацин, фенофибраты, омега-3-жирные кислоты и ezetimibe (68.69). Эффективность специально синтезированных таких специфических ингибиторов ЛП-ФЛА2, как darapladib (70,71) и dalcetrapib (72) как препаратов, снижающих риск ССЗ и инсультов проходит клинические испытания (73). Недавно в рамках исследования JUPITER при наблюдении

17802 нормолипидемических лиц показано, что энзиматическая активность ЛП-ФЛА2 в большей степени, чем ее масса положительно связана с риском сердечно-сосудситых событий. При этом розувастатин снижал массу ЛП-ФЛА2 на 33,8% и ее активность 33,2%, масса ЛПНП снижалась на 48,7% (74).

Итак, для реклассификации сердечно-сосудистых и цереброваскулярных рисков у нормолипидимических лиц рекомендуется высокочувствительное измерение СРБ и определение уровней ЛП-ФЛА2. Однако, впечатляющие результаты достигнуты и в области реклассификации рисков у пациентов, поступающих признаками ОКС и ИМ.

Высокочувствительные кардиальные тропонины - hscTn – новый этап в кардиологии.

Чувствительность и специфичность диагностических тестов предполагает, что нормальный уровень аналита должен соответствовать таковому при 99-ой процентили. 99-ая процентиль - это концентрация аналита, при которой 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования и только 1 из 100 может иметь ложноположительный результат.

Универсальное определение ИМ устанавливает как один из его главных диагностических критериев «*…повышение и/или снижение кардиальных тропонинов по крайней мере, выше одного значения уровня**, характерного для 99-ой процентили здоровой популяции»*. (75). Однако «обычные» тропониновые тесты из-за низкой чувствительности не у здоровых лиц тропонин достоверно не определяют. hs-cTn тесты определяют уровни тропонинов, от 1,0 нг/л (0,001 нг/мл), и находящиеся *ниже* значения, соответствующего 99-ой процентили, CV < 10%. В итоге, циркулирующие кардиальные тропонины обнаруживаются почти у всех здоровых людей (обзоры 76-81). В целом, достаточно многочисленными исследованиями показано, что:

1)нормальные уровни кардиальных тропонинов составляют 2-5 нг/л (0,002-0,005 нг/мл),

2) верхний референтный уровень (99-ая процентиль) для конкретного диагностического набора и его платформы зависит от производителя и имеет собственное значение;

3) уровни hs-cTn должны интерпретироваться как ***количественные*** переменные, терминов "тропонин-отрицательный" и "тропонин-положительный" следует избегать,

4) в общей популяции значения hs-cTn тестов, слегка превышающие пограничный уровень, выявляют лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин;

5) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение в кровоток небольшого количества hs-cTn;

6) при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-cTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;

7) у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) hs-cTn – это ранний маркер ИМ, который, по сравнению с "обычными» cTn тестами, выявляет большее количество пациентов с диагнозом ИМ Б ST (ИМ без элевации ST сегмента) и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;

8) динамика уровней hs-cTn (повышение, постоянство, снижение концентрации в крови) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения,

9) с помощью серийного измерения hs-cTn диагноз ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления,

10) повышенные уровни hs-cTn могут быть связаны и с неишемическими причинами, которые следует устанавливать,

11) вне зависимости от того, вызвано ли повышение hs-cTn ишемическими или другими причинами, во всех случаях повышенный hs-cTn это предиктор неблагоприятных исходов, включающих: повторные ОКС, фатальные и не фатальные ИМ и смертность от всех причин (76-81).

Серийные измерения hs-cTn повышают специфичность

Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван: а) стабильными заболеваниями коронарных артерий; б) хронической сердечной недостаточностью; в) нестабильной стенокардией; г) неишемическими и другими некардиальными причинами, то при измерении через 3 - 6 ч уровни hs-cTn повышаться ***не*** должны.

Последовательное повышение уровня hs-cTn (выше пограничного) При серийных измерениях *четко указывает на развитие ИМ* (82).

В целом, «… как для лабораторий, так и для клиницистов критичным является следующее положение: конкретные абсолютные значения дельты, полученные с помощью теста Roche hs-cTnT нельзя прямым образом использовать в лаборатории, которая измеряет hs-cTn с помощью другого теста, как при использовании платформы того же самого производителя, так и другого. Важно знать, что каждый конкретный hs-cTn тест нуждается в специальном определении именно его абсолютных и относительных значений дельты» (34).

Считается, что для каждого теста абсолютные и/или относительные значения дельты должны быть определены в интервалах 0 - 3 ч, 3 - 6 ч и 0 - 6 ч. Это должно сократить время, необходимое для исключения ОИМ с 6 ч до 3. (83).

Основная клиническая ценность hs-cTn тестов.

В общем, клиническая ценность hs-cTn тестов включает их измерение:

а) для выявления в общей популяции лиц с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями,

б) для оценки неблагоприятных исходов при стабильных заболеваниях коронарных артерий,

в) при поступлении пациентов с признаками ОКС и без признаков ИМ с элевацией ST сегмента.(76-81).

Особо подчеркнем, что риск летальности, связанный с повышенным hs-cTnT, присутствует на всем спектре тяжести ОКС, а также при состояниях, не связанных с кардиальными причинами (84).Таким образом, учитывая, что повышенные уровни hs-cTn – предиктор неблагоприятных исходов *при любых этиологиях,* диагностическая ценность hs-cTn может включать и такие патологические состояния, как ХПН и ОПН, сепсис, легочная эмболия, контузии, химиотерпия, тяжелые физические нагрузки (спортивная и военная медицина), и др. состояния, при которых повышаются уровни тропонинов.

Главная клиническая ценность hs-cTn тестов – это значительная повышение эффективности диагностики при поступлении пациентов с клинической картиной, характерной для ОКС, при отсутствии признаков ИМ ST на ЭКГ и с cTnI >100 нг/л (0,1 нг/мл).

Для пациентов с указанными характеристиками hs-cTn - *ранний маркер развития* ИМ, который, по сравнению со "стандартным тропониновым тестом, в течение 3–6 ч:

- исключает диагноз ИМ с вероятностью 100%,
- устанавливает диагноз ИМ Б ST с вероятностью 95% и, в целом,
- выявляет большее количество пациентов с ИМ Б ST, чем обычные cTn тесты.

К чему на практике может привести снижение диагностического уровня hscTnI для выявления ИМ?

В первой фазе сравнительно большого проспективного исследования (1 февраля – 31 июля 2008 г.) наблюдали 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС в Королевский госпиталь Эдинбурга, (Royal Infirmary of Edinburgh), Великобритания. Диагностический уровень cTnI для выявления миокардиального некроза составлял 0,20 нг/мл. Этот уровень полагали «ИМ положительным», о чем и сообщали кардиологу.

Во второй фазе (1 февраля 2009 – 31 июля 2009 г.) применяли hscTnI тест, 99-ая процентиль – 0,012 нг/мл. Наблюдались 1054 пациентов. Диагностический уровень hs-cTnI для выявления миокардиального некроза составлял 0,05 нг/мл. Этот уровень считали «ИМ положительным» и сообщали кардиологу

Согласно исходным уровням hs-cTnI все пациенты были разделены на три группы: 1) <0,05, 2) 0,05-0,19 и 3) ≥ 0,20 нг/мл. В течение одного года фиксировались: повторные ИМ, кардиоваскулярная смерть.

В первой фазе исследования (диагностический уровень – 0,2 нг/л), повторные ИМ или смерть были зафиксированы:

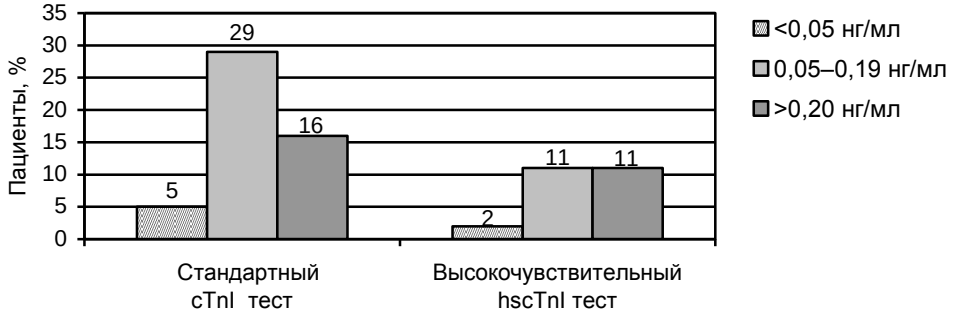
1) у 7% пациентов с cTnI < 0,05;
2) у ***39%*** пациентов с cTnI от 0,05 до 0,19,
3) у 24% пациентов с cTnI > 0,20 нг\мл..

Во второй фазе (диагностический уровень - 0,05 нг/л) ИМ или смерть были зафиксированы:

1) у 5 % пациентов с hs-cTnI < 0,05;
2) у **21%** пациентов с hs -cTnI от 0,05 – 0,19,
3) у 24% пациентов с hs-cTnI > 0,20, Рис. 8

Наибольший положительный клинический эффект, выразившийся в снижении повторных ИМ и смертности с 39% до 21%, понижение диагностического уровня hs-cTnI, имело для пациентов с уровнями cTnI, которые ранее считались ниже диагностических, Рис. 7 (85).

Авторы полагают, что «применение hs-cTnI для пациентов с подозрением на ОКС повышает количество диагнозов ИМ и выявляет пациентов с высоким риском повторного ИМ или смерти. Снижение диагностического уровня hs-cTnI связано с б**о**льшим снижением морбидности и смертности» (85). Отметим, что в данном исследовании серийные измерения hscTnI не проводились. Диагноз ставился на основе однократных измерений hscTnI.



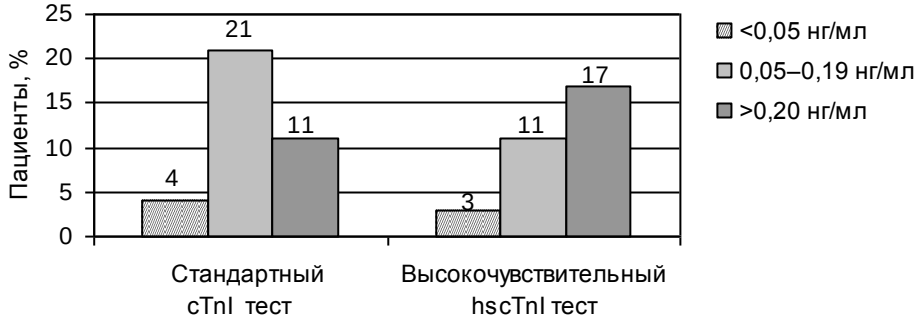


Рис.7. Количество повторных ИМ (%) (вверху) и летальных исходов (внизу) у пациентов, поступивших с уровнями cTnI = 0,05, 0,05-0,19 и > 0,20 мг/л; А - при пограничном уровне cTnI = 0,20 нг/мл (стандартный тест), и Б - при пограничном уровне cTnI = 0,05 нг/л (высокочувствительный тест. Наблюдение 1 год (85).

«В целом, переход от «обычных» тропониновых тестов на высокочувствительные приводит к реклассифиции значительного процента пациентов, имевших при поступлении признаки ОКС и первичный диагноз нестабильная стенокардия, в диагноз ИМ Б ST. А это, при проведении адекватных мероприятий, снижает количество повторных ИМ в 2,6 раза, а летальность в 1,9 раза (наблюдение 1 год)» (85).

К чему может привести дальнейшее снижение диагностического уровня hscTnI для выявления ИМ? Что, если таким уровнем считать концентрации выше 99-ой процентили? Каким будет прогноз пациентов с уровнями hscTnI от 99-ой процентили и до пограничного?

Применяли ли все тот же hscTnI, тест верхний референтный уровень (99-ая процентиль) - 0,012 мкг/мл: CV = 20,8%. Диагностическим критерием ИМ полагали 0,050 нг/мл, CV = 7,2 . Пациенты с уровнями < 0,050 и > 0,012 нг/мл считались не имеющими ИМ.

Наблюдались 2092 пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и имевших следующие уровни hs cTnI (мкг/л): < 0,012 - 988; (47%); 0,012 – 0,049 - 352 (17%); > 0,050 - 752 (36%). При этом в течение одного года риск неблагоприятных исходов (повторные ИМ, летальность) составлял:

при ниже 99-ой процентили (< 0,012 нг/мл) – 3%,

при выше 99-ой процентили, но ниже пограничного уровня (0,012 – 0,049) мкг/мл - **13%**. Отношение рисков неблагоприятных исходов для пациентов с hscTnI ниже 99-ой процентили и пациентов с hscTnI от 99-ой процентили и до диагностического уровня составило 4,7. В целом, «снижение диагностического уровня до 99-ой процентили повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%» (86).

Следует ли уровень выше 99-ой процентили считать пограничным для диагноза ИМ Б ST?

В специальном исследовании в течение 271 дня (медианное значение) наблюдали 1384 пациентов, поступивших с признаками ОКС и назначенных на раннее рутинное инвазивное вмешательство. Измеряли hscTnT, (99-ая процентиль – 14 нг/л). Диагноз ИМ проводился на основе ЭКГ и «обычного» тропонинового теста – пограничный уровень - 30 нг/л.

Установлено, что 21,8% пациентов имели ИМ ST, 47,8% - ИМ Б ST, 26,4% - нестабильную стенокардию, 4%, - не ОКС. Как оказалось, у пациентов, перенесших баллонную ангиопластику, имевших пред-операционные уровни hscTnT ≥14 нг/л, по сравнению с лицами, у которых предоперационный hscTnT был < 14 нг/л, риски неблагоприятных исходов составляли: смертность от всех причин - **8,26**, смертность/ИМ – 2,71.

Принципиально, что у пациентов, поступивших с ОКС, даже слегка повышенный на уровнем 99-ой процентили hs-cTnT:

- независимо от других факторов риска предсказывал летальность или летальность/ИМ у пациентов с диагнозом ИМ Б ST и
- реклассифицировал значительный процент пациентов, имевших первичный диагноз нестабильная стенокардия в диагноз ИМ Б ST.

Существенно, что риск летальности, связанный с повышенным hs-cTnT, присутствовал на всем спектре ОКС и также, при состояниях, когда повышенный hs-cTnT с ОКС связан не был. Авторы полагают, что «внедрение hs-cTnT в практику ОНТ для триажа пациентов с подозреваемым ОКС улучшит раннюю диагностику ИМ Б ST и, в конечном счете, повысит количество диагнозов ИМ Б ST и снизит количество диагнозов нестабильной стенокардии.

Пограничный уровень, соответствующий 99-ой процентили, применим для диагностического выявления пациентов с ОКС и может служить сильным и независимым предиктором неблагоприятных долгосрочных исходов, даже после ранней инвазивной терапии» (84).

Таким образом, начиная от значений 99-ой процентили, повышение уровня hscTn связано с повышением риска неблагоприятных исходов, резких пороговых значений нет. (87).

Какой же уровень считать диагностическим для ИМ Б ST? Тот, который выше 99-ой процентили? Наилучшее решение, по крайней мере, в данный момент, таково: диагностическим для ИМ Б ST следует полагать *динамику (повышение)* уровней hscTn: от начала сердечного приступа (или при поступлении) и через 3 и 6 ч и интерпретацию, согласно рекомендациям производителей высокочувствительных тестов.

Для примера, см. Рис. 8, алгоритм высокочувствительного измерения cTnI с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора PATHFAST.

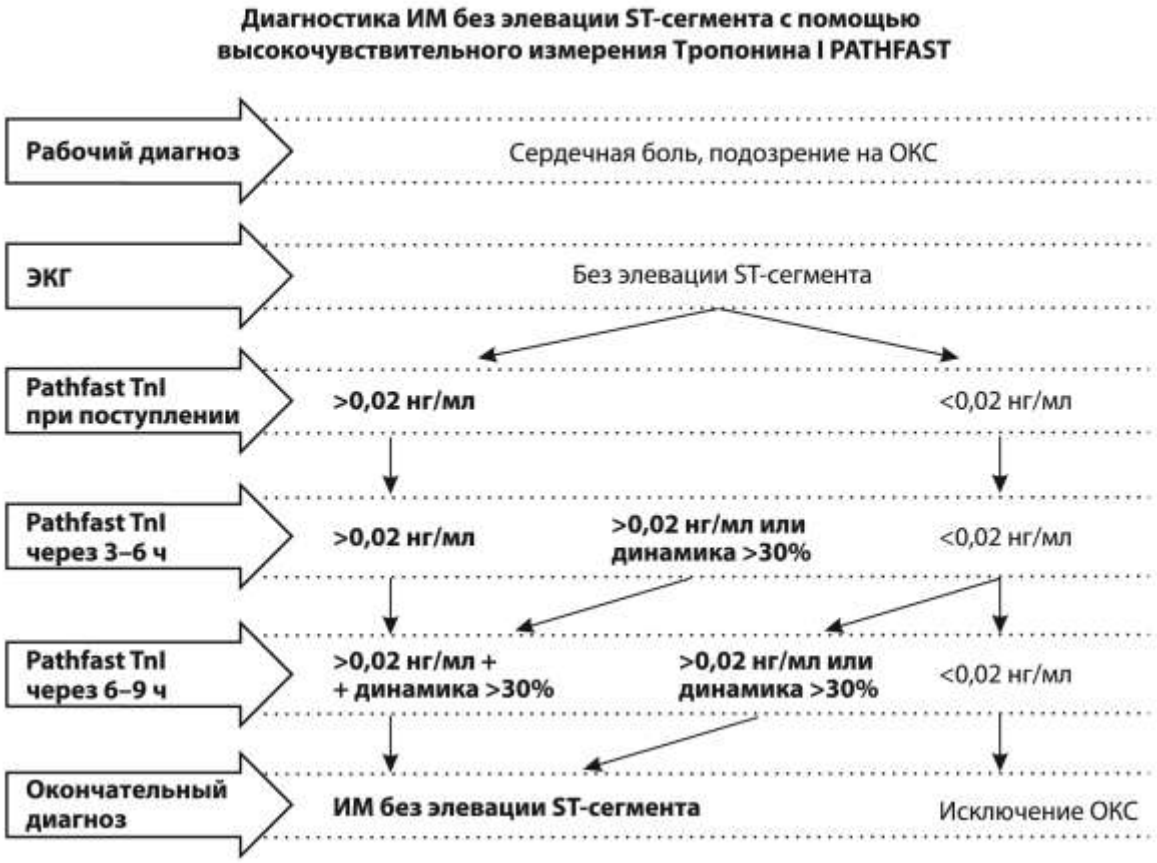


Рис. 8. Алгоритм высокочувствительного измерения cTnI с помощью хемилюминисцентного экспресс - анализатора PATHFAST. Диапазон измерений 2- 50000 нг/л, нижний предел определения – 2 нг/л, CV – 10%, 99-ая процентиль – 20 нг/л. Образец – цельная кровь. Время измерения – 17 мин (88).

Так какова же цена ответа?

Итак, высокочувствительные кардиомаркеры позволяют проводить реклассификацию сердечно-сосудистых рисков и выявлять:

- нормолипидемических лиц, которым может быть рекомендована профилактика кардио- и цереброваскулярных событий,
- пациентов с ОКС, диагноз которых может быть изменен с нестабильной стенокардии на ИМ Б ST и которым может быть назначено инвазивное вмешательство.

Следует ли внедрять эти подходы в практику? К чему это может привести? Сколько в России нормолипидимических лиц, имеющих повышенные уровни hsСРБ? В каких группах населения и в каких районах?

Попутно отметим, что повышенные уровни hsСРБ связаны с пониженным социоэкономическим статусом. Так, в Бразилии у лиц с низким социоэкономическим статусом уровни hsСРБ составляли 2,02 мг/л, у лиц с высоким - 1,16 мг/л (89). У 15,7% лиц, живущих в США на официальном уровне бедности или ниже такового, уровни СРБ выше 10 мг/л (90). Аналогичная закономерность обнаружена и для Финляндии (91) и для

Швеции (92). Как пишут авторы, которые в 2006 г проанализировали все опубликованные к тому времени данные, касающиеся данного вопроса: «ошеломляющее большинство из 32 исследований указывает на обратную связь между показателями социоэкономического статуса и уровнями СРБ» (93). Весьма впечатляющи уровни маркеров липидной панели и hsСРБ у 34 мальчиков и 41 девочки из школы, в которой учатся дети с низким социоэкономическим статусом (А) и у 64 мальчиков и 69 девочек из школы, где учатся дети из семей с высоким социоэкономическим статусом (Б), Англия. Средний возраст детей – 12, 9 лет, Табл. 1 (94).

Таблица 1. Уровни маркеров липидной панели и hsСРБ в детей с разным социоэкономиченским статусом (94).

	Школа А		Школа Б	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
О-Х, ммоль/л	4,19	4,37	4,73	4,68
ЛПВП, ммоль/л	1,36	1,44	1,43	1,52
ЛПНП, моль/л	2,39	2,49	2,83	2,68
ТГ, моль/л	0,98	0,98	1,04	1,05
вчСРБ, мг/л	1,44	1,57	1,00	1,14

А какими будут последствия снижения диагностических уровней кардиальных тропонинов? Для пациентов? Для демографии и статистики? Для медицинских учреждений и системы здравоохранения в целом?

Вместо ответа ограничимся большой цитатой. «Применение для диагностического уровня значения 99-ой процентили потенциально может привести к повышению количества пациентов с диагностированным ИМ на 47%, что, в свою очередь, может привести к большим последствиям для ресурсов системы здравоохранения, для задач здравоохранения, для государственной статистики, для политики наших пациентов по отношению к системе медицинского страхования. Если подобное повышение диагнозов произойдет по всей Англии, можно ожидать, что количество пациентов с ОИМ увеличится на 47000 в год. Снижение диагностического уровня повысит количество стационарных пациентов, назначенных на коронарную ангиографию на 42%, повысит вторичную профилактику статинами на 8%, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента на 12% , клопидогрелем на 30%» (86). Это в Англии. А что в России?

Закончим, пожалуй, еще одной цитатой. Словами, которыми Гоголь завершает свои бессмертные «Мертвые души».

«Русь, куда ж несешься ты, дай ответ? Не дает ответа. Чудным звоном заливается колокольчик; гремит и становится ветром разорванный в куски воздух; летит мимо всё, что ни есть на земли, и косясь посторанивaются и дают ей дорогу другие народы и государства».

Важное дополнение. 24 августа 2012 г,, когда данная статья находилась уже в печати, в Интернете было обнародовано новое, уже третье международное определение инфаркта миокарда (Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. 2012 Aug 24). Бумажная версия статьи должна выйти в свет 25 сентября с.г. В новых диагностических критериях ИМ предусматривается, в частности, что: 1) предпочтительным маркером ИМ является тропонин Т или I; 2) уровнем для принятия решения о ИМ считается уровень, превышающий таковой для 99-ой процентили нормальной референсной популяции; 3) конкретные значения уровня 99-ой процентили устанавливаются производителями конкретных высокочувствительных тропониновых тестов. Таким образом, ***высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов становится одним из важнейших диагностических критериев нового универсального определения ИМ***. (Прим. авт.).

1. Murabito JM, Evans JC, Larson MG et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. Circulation. 1993;88(6):2548-55.

2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92:657–71.

3. D'Agostino R B Sr., Grundy S, Sullivan LM et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001;286:180 –7.

4.Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. Am Heart J 2004;148:16 –26.

5.Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol 2004;43:1791– 6.

6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143–421
www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm

7. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/risk_tbl.htm

8.Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008; 29 (7):932-40.

9.Khot UN, Khot MB, Bajzer CT,et al Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003;290(7):898-904.

10. Karim R, Hodis HN, Detrano R, et al. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. Am J Cardiol 2008;102:825–30.

11.Akosah KO, Schaper A, Cogbill C et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? J Am Coll Cardiol 2003;41:1475–9.

12. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis. 1996;124 Suppl:S1-9.

12. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. Am Heart J. 2009;157 (1):111-117.

13. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и оценке рисков сердечно-сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2008, 2 (21), 37-48

14. Devaraj S et al. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. Clin Chem. 2009; 55 (2):229-38

15. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ J. 2010;74 (2):213-20.

16. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473(7347):317-25.

17. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. Clin Chem 2009;55:209–15.

18. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al., for the Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010;375:132–40

19. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973–979.

20. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA 2007; 297:611–9.

21. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008;118:2243–51.

22. Калькулятор риска по шкале RRS http://www.reynoldsriskscore.org/

23. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285(19):2486-97.

24. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010; 56:2182–99.

25.Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med. 2001; 344(26):1959-65.

26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195–207.

27. Mora S. et al. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines // Clinical Chemistry. 2009. 55: 2219–2228.

28. Yang EY, Nambi V, Tang Z, et al. Clinical implications of JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a U.S. population insights from the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. J Am Coll Cardiol 2009; 54:2388–95.

29. Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. Curr Atheroscler Rep. 2009; 11(4):249-256.

30. Peña JM, MacFadyen J, Glynn RJ et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. Eur Heart J. 2012;33(4):531-7.

31. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis
from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(12):1266-73.

32. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005; 352(1):20-8.

33. Mega JL, Morrow DA, Cannon CP et al. Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy. J Thromb Thrombolysis. 2006; 22(1):71-6.

34. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Prevalence of high C-reactive protein in persons with serum lipid concentrations within recommended values. Clin Chem. 2004; 50(9):1618-22

35. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U.S.:implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study.J Am Coll Cardiol. 2009; 53(11):931

36. [No authors listed] Should women with normal cholesterol be taking a statin? A major study suggests
that statins also quell inflammation. Now what? Harv Womens Health Watch. 2009;16(6):1-3.

37. Bajpai A, Goyal A, Sperling L et al. Should we measure C-reactive protein on earth or just on JUPITER? Clin Cardiol. 2010; 33(4):190-8.
.
38. Ridker PM, Glynn RJ. The JUPITER Trial: responding to the critics. Am J Cardiol. 2010;106(9):1351-6

39. Serebruany VL.,Extreme all-cause mortality in JUPITER requires reexamination of vital records. Cardiology. 2011;120(2):84-8.

40. Samson RH, Nair DG. Influence and critique of the JUPITER Trial (Statins v no statins for primary prevention of cardiovascular events in patients with normal lipids and elevated C-reactive protein). Semin Vasc Surg. 2011; 24(3):172-9.

41. Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A et al. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. Curr Atheroscler Rep. 2011; 13 (2):154-61.

42. Wilson D, Risks Seen in Cholesterol Drug Use in Healthy People.The New York Times, 2010, March 30.

43.Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. Circulation. 2003;108(12):e81-5.

44. Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:923-31.

45. Madjid M, Ali M, Willerson JT. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature. Tex Heart Inst J 2010;37:25-39.

46.Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers. Circulation 2010;122:2183- 200.

47. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. Circulation 2004;110:1903–8.

48. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2004;109:837– 42.

49. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associatedwith risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2005;111:570–5.

50. Garza CA, Montori VM, McConnel JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. Mayo Clin Proc 2007;82: 159–65.

51. Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Stroke 2009;40:376-81.

52. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al, for the Lp-PLA(2) Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. Lancet 2010;375:1536-44.

53.Winkler K, Hoffmann MM,Winkelmann BR, et al. Lipoproteinassociated phospholipase A2 predicts 5-year mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Clin Chem 2007;53:1440–7.

54.Corson MA, Jones PH, Davidson M. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. Am J Cardiol 2008;101:41F–50F.

55 Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. J Clin Lipidol 2011;5:338–67.

56. Gorelick PM. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke . Am J Cardiol. 2008; 101(12A): 34F-40F.

57. US Food and Drug Administration. 510(k) Summary: diaDexus PLAC™ test.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/K050523.pdf

58. Elkind MS, Tai W, Coates K et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. Arch Intern Med 2006;166:2073-80.

59. Mannheim D, Herrmann J, Versari D et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques. Stroke 2008;39:1448-55.

60. Halliday A, Harrison M, Hayter E, al, Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. Lancet 2010;376:1074-84

61. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37:625-32.

62. Ballantyne CM Hoogeveen RC, Bang H, et al., Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Arch Intern Med. 2005;16 (21):2479-84).

63. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. Am J Cardiol 2008;101:51F-7F.

64. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143– 421

65. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN,, et al. Implications of recent clinical trails for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004.

66. Pearson, TA Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice (CDC/AHA Statement). Circulation. 2003;107(3):499-511

67. Sarlon-Bartoli G, Boudes A, Buffat C et al. Circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 in high-grade carotid stenosis: a new biomarker for predicting unstable plaque. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012; 43(2):154-9.

68. MacPhee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. Curr Opin Pharmacol 2001;1:121–5.

69. Boyd HF, Fell SC, Hickey DM, et al. Potent, orally active inhibitors of lipoprotein-associated phospholipase A2: 1-(biphenylmethylamidoalkyl)- pyrimidones. Bioorg Med Chem Lett 2002;12:51–5.

70. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. Circulation 2008;118:1172–82.

71. Mohler ER 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH et al. , The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(17):1632-41.

72. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. Am Heart J 2009;158:896–901.

73. Racherla S, Arora R. Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy. Am J Ther. 2012;19(2):115-20.

74. Ridker PM, Macfadyen JG, Wolfert RL et al. Relationship of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity with Incident Vascular Events among Primary Prevention Patients Allocated to Placebo or to Statin Therapy: An Analysis from the JUPITER Trial. Clin Chem. 2012;58(5):877-86.

75. Thygesen K, Alpert JS, White HD et al., on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007;116: 2634–53

76. Christenson RH, Phillips D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name. Pathology. 2011;43(3):213-9.

77. Collinson PO. Sensitive troponin assays. J Clin Pathol. 2011;64(10):845-9

78. Baker JO, Reinhold J, Redwood S et al. Troponins: redefining their limits. Heart. 2011; 97(6):447-52.

79. Вельков В.В. Революция в кардиологии – высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных» больше нет. Клинико-лабораторный консилиум. 2011, 4, (40), 24-43
http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Troponin-2011.pdf)

80. Вельков В.В., Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни. Клинико-лабораторный консилиум. 2012, 1, (41), 47-52.

81. Jaffe AS. Troponin-past, present, and future. Curr Probl Cardiol. 2012;37(6):209-28.

82. Katus H A, Giannitsis E Jaffe AS Interpreting Changes in Troponin—Clinical Judgment Is Essential Clinical Chemistry2012,58:1,39–44

83. Apple FS, Morrow DA. Delta Cardiac Troponin Values in Practice: Are We Ready to Move Absolutely Forward to Clinical Routine? Clinical Chemistry, 2012, 58:1 8–10

84. Celik S, Giannitsis E, Wollert KC et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. Clin Res Cardiol. 2011 100(12):1077-85.

85. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. JAMA. 2011;305(12):1210-6.

86. Mills NL, Lee KK, McAllister DA et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. BMJ. 2012 Mar 15

87. Body R, Carley S, McDowell G et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. J Am Coll Cardiol 2011;58:1332-9

88. http://diakonlab.ru/market/hemilyuminescentnye_metodv/pathfast/

89. Correia LC, Penalva R, Correia H,et al. Determinants of C-reactive protein in individuals with very low socioeconomic status..Arq Bras Cardiol. 2010;94(2):202-8,

90. Alley DE, Seeman TE, Ki Kim J et al. Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV. Brain Behav Immun. 2006 ;20(5):498-504

91. Kivimäki M, Lawlor DA, Juonala M et al. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 25(10):2197-202.

92,Rosvall M, Engstrom G, Berglund G, et al. C-reactive protein, established risk factors and social inequalities in cardiovascular disease -- the significance of absolute versus relative measures of disease. BMC Public Health. 2008 ;8(1):189.

93. Nazmi A, Victora CG. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. : BMC Public Health. 2007;7(1):212-217

94. Thomas NE, Cooper SM, Williams SR, et al. Fibrinogen, homocyst(e)ine, and C-reactive protein concentrations relative to sex and socioeconomic status in British young people. Am J Hum Biol. 2005;17(6):809-13