

Высокочувствительный С-реактивный белок и ультрачувствительные тропонины – новый этап в кардиологии.

Вельков В.В., ЗАО «ДИАКОН», Пушкино, Московская область

Согласно многочисленным проспективным исследованиям, повышение СРБ в высокочувствительном диапазоне (hsСРБ) указывает на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и оценивает риск будущих острых коронарных событий.

Табл. 1 Уровни hsСРБ и риски у практически здоровых лиц (1, 2)

hsСРБ, мг/л	Риск атеросклероза
1,8+/-1,9	непрогрессирующий атеросклероз
4,1+/-3,3	прогрессирующий атеросклероз
Риск ОИМ и ишемического инсульта	
<1	минимальный
1,1–1,9	низкий
2,0–2,9	умеренный
>3,0	высокий
>5,0	очень высокий

Повышенные уровни hsСРБ связаны с повышенным количеством стенозов в коронарных сосудах и повышенным количеством разрывов в бляшках. Измерение hsСРБ широко применяется в клинической практике как независимый показатель кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц, даже когда уровень ЛПНП низкий. Более того, при этом терапия статинами снижает уровни hsСРБ независимо от снижения уровней ЛПНП как у асимптомных лиц, так и у пациентов со стабильными коронарными заболеваниями.

hsСРБ в липидной панели. В США было проведено более 30 проспективных исследований, в которых одним группам больных проводилось лечение с учетом мониторинга липидной панели и уровней hsСРБ, а другим – только с учетом измерения липидной панели и без измерения hsСРБ (контрольная группа). Показано, что присоединение hsСРБ к традиционному тестированию липидов у асимптомных индивидов, относящихся к группе с высоким сердечно-сосудистым риском, снижает: 1) на 44% сердечно-сосудистые события, 2) на 20% смертность от всех причин и увеличивает длительность терапии статинами при первичной профилактике ССЗ. По мнению американских кардиологов, *"правила для практикующих врачей могут включать тестирование hsСРБ у асимптомных индивидов (мужчины от 50 лет, женщины от 60) в случаях, когда ЛПНП не повышен и когда показания к назначению статинов неопределены"* (1,2).

Повышенный hsСРБ – показание для назначения статинов при низком ЛПНП. Недавнее исследование JUPITER (17802 человека, 4 года наблюдений) показало, что терапия розувастатином, назначенная практически здоровым мужчинам и женщинам с **низкими** уровнями ЛПНП (104 мг/дл, 2,72 ммоль/л), но с **hsСРБ выше 2,0 мг/л**, значительно снижала количество будущих сердечно-сосудистых событий. В частности снижались: 1) на 54% количество ИМ, 2) на 48% количество инсультов, 3) на 46% необходимость реваскуляризации артерий, 4) на 43% тромбоэмболия вен, 5) на 20% смертность от всех причин (1,2).

hsСРБ – предиктор исходов при остром коронарном синдроме. У пациентов, поступивших с ОКС, при hsСРБ >7,44 мг/л повышен риск летальности через 5 лет. В целом, при ОКС уровни hsСРБ 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 наибольшее предиктивное значение имеет измерение hsСРБ в первые сутки после

поступления. В целом, повышенный уровень hsCRP: 1) указывает на развитие атеросклероза даже у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков и имеющих низкие уровни Х-ЛПНП, 2) может быть показанием для назначения соответствующих профилактических мероприятий. Представляется весьма целесообразным: 1) включение измерения hsCRP в программы скрининга для выявления лиц с повышенным риском ССЗ (например, при диспансеризации), 2) проведение мониторинга hsCRP при терапии ССЗ.

hsCRP и ЛП-ФЛА2 – предикторы ишемического инсульта. ЛП-ФЛА2 (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2) в номе связана с циркулирующими в плазме частицами ЛПНП и с ЛП(а). При инициации атерогенеза комплексы [ЛП-ФЛА2-ЛПНП], проникают в интиму. Под действием оксидативного стресса происходит окисление всех компонентов ЛПНП, в частности — фосфолипидов. ЛП-ФЛА2 гидролизует окисленные фосфолипиды, 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) утончению фиброзной шляпки, 3) к увеличению воспалительной инфильтрации в область фиброзной шляпки и, в итоге, 4) к формированию уязвимой бляшки. *Самое принципиальное: в атероме ЛП-ФЛА2 синтезируется макрофагами de novo.* Через повреждения атеромы новосинтезированная ЛП-ФЛА2 выходит в циркуляцию. *Чем более близка бляшка к разрыву – тем большее количество ЛП-ФЛА2 она секретирует в кровоток.* Многократно показано, что повышение в сыворотке уровней ЛП-ФЛА2 специфично только для васкулярного воспаления! При разных типах системных воспалений ЛП-ФЛА2 (в отличие от CRP) не продуцируется. Таким образом, ЛП-ФЛА2 - высокоспецифический маркер васкулярного воспаления, количественно отражающий степень уязвимости бляшки. При этом повышенные уровни ЛП-ФЛА2 указывают на риск острых коронарных и цереброваскулярных событий даже на фоне нормальных значений ЛПНП. Существенно, что синтез ЛП-ФЛА2 особенно интенсивно происходит в бляшках каротиды, что ведет к их высокой нестабильности. Более 25 проспективных исследований показали положительную связь между повышенными уровнями ЛП-ФЛА2 и будущими коронарными событиями и ишемическим инсультом. 11 из 12 проспективных исследований продемонстрировали связь между ЛП-ФЛА2 и первичными сердечно-сосудистыми событиями, 12 из 13 — связь с повторными сердечно-сосудистыми событиями, 6 исследований показали связь с ишемическими инсультами. Инкремент повышенных уровней ЛП-ФЛА2, измеренных сразу после ОИМ, - сильный и независимый предиктор летальности (3,4).

ЛП-ФЛА2 - предиктор ишемического инсульта, независимый от 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. Специальное исследование показало, что одновременное повышение систолического давления и уровней ЛП-ФЛА2 свидетельствует о резком (от 3,5 до 7 раз) повышении риска ишемического инсульта.

Сочетанное измерение ЛП-ФЛА, и hsCRP. Как известно, повышенные показатели традиционных факторов риска в реальности связаны только с половиной всех происходящих заболеваний коронарных артерий. Поэтому измерения уровней маркеров, дополняющих показатели традиционных факторов риска - задача весьма актуальная. Особенно эффективно сочетанное измерение наиболее прогностически информативных маркеров Согласно проспективным исследованиям ARIC и MONICA-Augsburg, лица, у

которых одновременно повышены и ЛП-ФЛА2 и hsСРБ имели в 3 раза повышенный риск коронарных событий. Особенно эффективно сочетанное измерение hsСРБ и ЛП-ФЛА-2 для оценки рисков ишемического инсульта. Если повышена только ЛП-ФЛА-2 риск инсульта повышен в 2 раза. Если же ЛП-ФЛА2 и hsСРБ повышены одновременно - риск инсульта возрастает в 11 (!) раз.

«Тропонин-отрицательных теперь нет». *Ультрасочувствительные (ultra cTn), или высокочувствительные (hs-cTn high sensitive) тропонины.* Благодаря применению новых подходов (генная инженерия, нанотехнологии, иммунохемилюминисценция), минимальный уровень определения кардиальных тропонинов снижен в 100-1000 раз, что позволяет обнаруживать их (99-ая перцентиль, CV=10%) у здоровых индивидов. Многочисленные исследования позволили заключить, что *градуальное повышение уровней кардиальных тропонинов отражает степень тяжести дисфункции миокарда при разных клинических сценариях.* Все это дает возможность измеряя hs-cTn при поступлении и затем через 2-3 ч не только ставить точный диагноз, но и оценивать и риск развития микроинфаркта, малого ИМ, ОИМ и обширного ОИМ (5,6).

Табл. 2 . **Диагностическое значение уровней hs-cTnT (5).**

hs-cTnT, концентрация		Клиническое значение
мкг/л	нг/л	
10	10000	Очень обширный ОИМ, миокардит
1	1000	Обширный ОИМ, миокардит
0,1	100	малый ОИМ, ранний обширный ОИМ, миокардит, Такоцубо, критические заболевания
0,05	50	микро ИМ, ранний обширный ОИМ, миокардит, Такоцубо, пульмонарная эмболия, застойная сердечная недостаточность, гипертонический криз, стабильное заболевание коронарных артерий
0,014	14	
0,01	10	Стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, субклиническая болезнь сердца, и т.п.
0,005	5	норма

Таким образом,

1. Измерение «высокочувствительного» СРБ и концентрации ЛП-ФЛА2 позволяет диагностировать субклинические формы ССЗ, развивающиеся на фоне нормальных значений ЛПНП, что в свою очередь, может быть основанием для назначения превентивной терапии статинами.

2. Ультра (или высоко) чувствительное измерение кардиальных тропонинов выявляет лиц с повышенным риском развития: а) микро ИМ, 2) малого ИМ и 3) обширного ОИМ и позволяет проведение профилактических мероприятий.

1. 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.

2. Ridker P.M. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider // Curr. Atheroscler. Rep. 2009. 11(4): 249–256

3. Gorelick PB. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. Am J Cardiol. 2008;101,34F-40F.

4. Ballantyne CM 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;165:2479–2484

5 Twerenboldet R et al. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? Swiss Med Wkly. 2011;141:E1-E5

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

Тезисы. Научно-практическая конференция «Современная лабораторная медицина: значение новых лабораторных тестов и технологий в клинической практике» Специализированная выставка «Лабмедицина-2011», Хабаровск. 7, 8 сентября