

Маркеры сердечно-сосудистой недостаточности

1

Натрийуретические пептиды 6 Эндотелин 8 Маркеры повреждения миокарда 8
Маркеры риска ССЗ 12 Матриксные металлопротеиназы 17 Каспазы 20
Роль цитокинов в патологии ССЗ 20 Хемокины 20
Связь риска ССЗ с гемостатическими факторами 22 Молекулы адгезии при ССЗ 24

сокращения раздела:

АК – аминокислота

АС – атеросклероз

АСБ – атеросклеротическая бляшка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИнМ – инсульта мозга

ИМ – инфаркт миокарда (ОИМ – острый)

КК – креатинкиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХС – холестерин

ЭК – эндотелиальные клетки

ММР – матриксная металлопротеиназа

NP – натрийуретический пептид

(А – предсердный, В – мозговой)

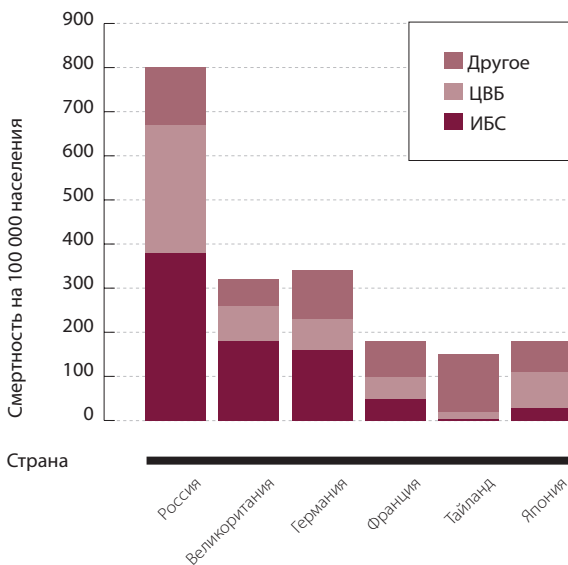
В группу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обычно включают ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярную болезнь и поражение периферических артерий. Поскольку ведущая роль в патогенезе ССЗ принадлежит атеросклерозу (АС), в целом эти патологии характеризуются общими факторами риска, хотя значимость разных факторов в развитии отдельных заболеваний может различаться. В структуре смертности от ССЗ около 85-90% приходится на долю инсульта мозга (ИнМ) и ИБС. Ежегодно в мире от ССЗ умирает 17 миллионов человек. Подавляющее большинство из них (80%) составляют люди из стран со средним и низким уровнем жизни. Между тем, в Западной Европе за последние четверть века смертность от ССЗ уменьшилась на 32%, что следует занести в актив просвещения, профилактики, своевременной диагностики и лечения населения. Обращает на себя внимание рост числа людей, умирающих от ССЗ в молодом и среднем возрасте – от 35 до 59 лет. В США на 100 тысяч населения в этом возрасте ежегодно умирает 116 человек, в Индии – в два с лишним раза больше, а в России в этом возрасте умирает в 5 раз (!) больше людей, чем в США.

За последние 15 лет смертность от ССЗ в России выросла в полтора раза. На сегодня каждый десятый житель России в возрасте от 35 до 50 лет имеет кардиопатологию, а в целом ССЗ отмечены почти у 60% россиян. Мужчины в России умирают в 7 раз чаще, чем в Англии, и в 8 раз чаще, чем в США. Болезни системы кровообращения являются сегодня главной причиной смертности в России, доля смертности от ССЗ достигает 56% (!). Ежегодно от ССЗ умирает 1,2 миллиона россиян. Печальный вклад России в общую смертность от ССЗ достигает 7% (!), притом, что население нашей страны составляет лишь 2% населения Земли.

Одним из факторов риска ССЗ является метаболический синдром.* Например, риск сердечно-сосудистых событий у пожилых людей с метаболическим синдромом (исходно не страдающих сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом – СД) оценивается на 20-30% выше. Наиболее сильная связь между метаболическим синдромом и риском ИБС наблюдается при гипертонии. Риск возникновения ИМ в большей степени зависит от признаков метаболического синдрома: у мужчин с данным синдромом риск развития ИМ увеличивается на 78%, а у женщин – более чем в 2 раза.

• **См. также:**
следующую главу,
стр. 26

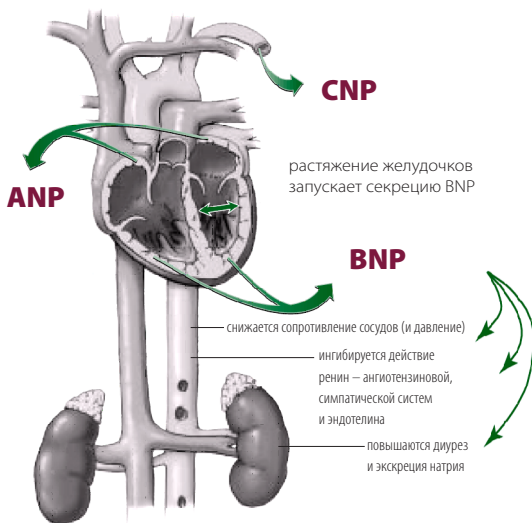
Структура смертности населения от болезней системы кровообращения в разных странах



Натрийуретические пептиды

Предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-натрийуретический (CNP) пептиды* – члены семейства гормонов, секретируемых предсердием, желудочком и эндотелиальными клетками (ЭК) сосудов, соответственно. В мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких идентифицированы рецепторы для NP – А, В и С. Деградация NP осуществляется ферментом – нейтральной эндопептидазой, наибольшее количество которой определяется в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона.

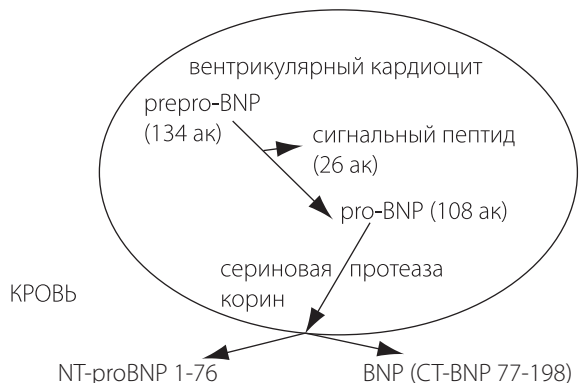
Как натрийуретические пептиды реализуют своё действие при сердечной недостаточности



Основным стимулом секреции NP является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца. При ССЗ NP отражают сократительную функцию сердца, поэтому могут быть использованы для диагностики сердечной недостаточности до проведения инструментального обследования. При сердечной недостаточности концентрации ANP и BNP в плазме увеличиваются пропорционально угрозе остановки сердца. После острого инфаркта миокарда (ОИМ) уровень NP быстро увеличивается. Для диагностических и прогностических целей, BNP является наиболее значимым. Это связано с тем, что BNP секретируется в желудочках сердца, непосредственно отражая нагрузку на миокард, в частности, BNP более точно отражает миокардиальное напряжение в стенке левого желудочка. При мерцательной аритмии содержание в плазме ANP со временем снижается, что отражает уменьшение секреторной активности предсердий.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP)

BNP был сначала идентифицирован в мозге свиньи и позже был выделен из сердца того же животного. Зрелая форма BNP, секретируемая преимущественно в желудочках сердца, происходит из высокомолекулярного предшественника proBNP (1-108). Биологически активный человеческий BNP (BNP-32) состоит из 32 С-терминальных аминокислотных (АК) остатков proBNP (77-108).

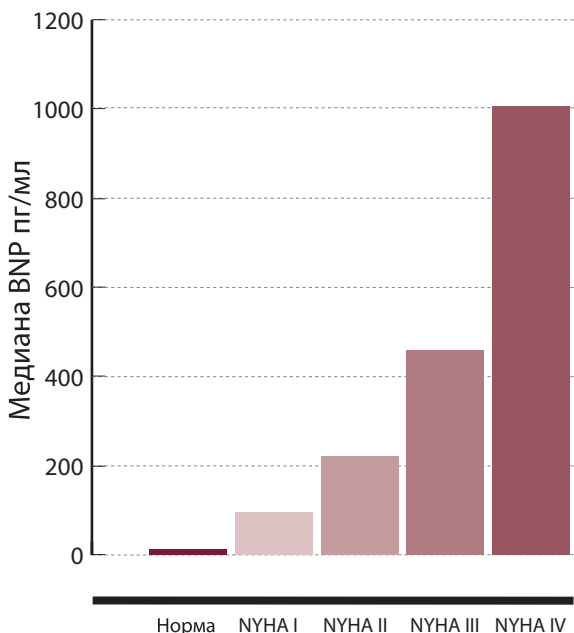


BNP накапливается в кардиальной ткани человека главным образом как BNP-32, и в меньших количествах в виде предшественника proBNP (1-108). В плазме циркулируют BNP-32, высокомолекулярная форма BNP и N-терминальная часть proBNP (1-76), расщепляющаяся впоследствии на Nt-proBNP (8-29) и mid-proBNP (32-57). Полученные данные свидетельствуют, что концентрация Nt-proBNP в четыре раза выше концентрации BNP-32 после ОИМ и хронической сердечной недостаточности, т.е. это – лучший маркер ранней кардиальной дисфункции по сравнению с BNP-32. BNP вызывает спектр диуретических, натрийуретических и гипотензивных эффектов, подобных тем, что характерны для ANP. Уровень

BNP в плазме крови существенно увеличен при нарушении функции сердца, почечной недостаточности, болезнях печени и у пациентов с различными формами вторичной гипертензии. Высокие концентрации BNP и proANP наблюдаются у пациентов с дисфункцией лево-



го желудочка, особенно перед ИМ. BNP является более информативным маркером, чем Nt-proANP в обнаружении дисфункции левого желудочка. Уровень BNP дает возможность прогнозировать риск внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией левого желу-

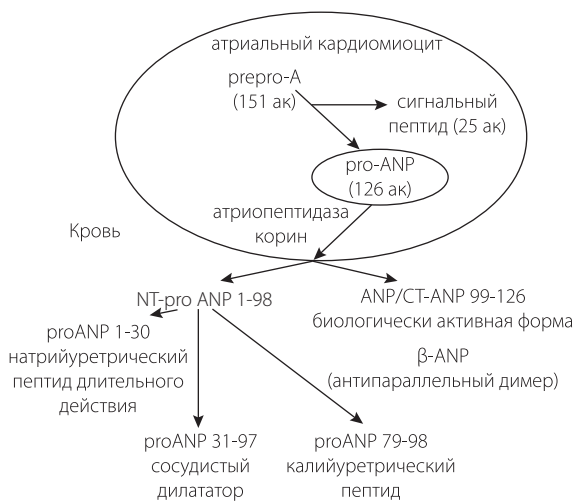


дочка. Поскольку повышенные уровни BNP появляются в плазме крови, раньше, чем становятся заметны клинико-инструментальные признаки дисфункции левого

желудочка и застойной сердечной недостаточности, то BNP практически незаменим для диагностики этой патологии на ранних стадиях, оказываясь чувствительнее эхоКГ. Показано высокое отрицательное прогностическое значение proBNP (>90%) в диагностике сердечной недостаточности. Опубликованы результаты большого многоцентрового исследования («The Breathing Not Properly Multinational Study»), в котором приняло участие 1586 пациентов, поступивших в приемный покой 7 центров США, Франции и Норвегии. Результаты этого исследования показали, что определение BNP позволяет не только исключить сердечную недостаточность, но и подтвердить этот диагноз. По уровню BNP можно четко определить степень развития застойной сердечной недостаточности по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) (см. рисунок). В целом ряде работ по исследованию BNP при сердечной недостаточности предлагается использование этого маркера в оценке эффективности терапии сердечной недостаточности.

Предсердный натрийуретический пептид (ANP)

ANP – гормон белковой природы, синтезируемый миоцитами предсердия как прогормон, и накапливающийся в секреторных гранулах в виде белковой цепочки длиной в 126 АК остатка. Небольшие количества ANP образуются в клетках желудочков. Некоторые количества гормона синтезируются в легких и в нейронах центральной и периферической нервной систем. ANP секретируется в ответ на растяжение предсердий (увеличение объема внутрисосудистой жидкости при различных патологических состояниях, изменение положения тела из вертикального в горизонтальное, физическая нагрузка). В плазме крови ANP находится в виде нескольких форм прогормона. При высвобождении прогормон выделяется в эквивалентных количествах в виде proANP (99-126) с высокой биологической активностью (также известен как α-ANP (ANP 1-28)) и N-терминальной части – proANP (1-98). α-ANP связывается со специфическими рецепторами. Период полураспада α-ANP составляет 3-4 мин. Рецепторы для proANP (1-98) на сегодняшний день неизвестны, и этот пептид циркулирует дольше, что ведет к существенно более высоким его концентрациям в крови по сравнению с α-ANP. В клинических исследованиях было показано, что в раннем периоде сердечной дисфункции уровень proANP (1-98) в плазме в 50 раз выше, чем уровень α-ANP. Таким образом, уровень proANP (1-98) менее чувствителен к пульсовой секреции ANP и может лучше отражать постоянную секрецию этого гормона, чем быстро колеблющийся уровень α-ANP. ProANP (1-98) далее расщепляется на две формы: proANP (1-30) и proANP (31-67). ProANP (31-67) является преобладающим иммунореактивным эпитопом в моче.

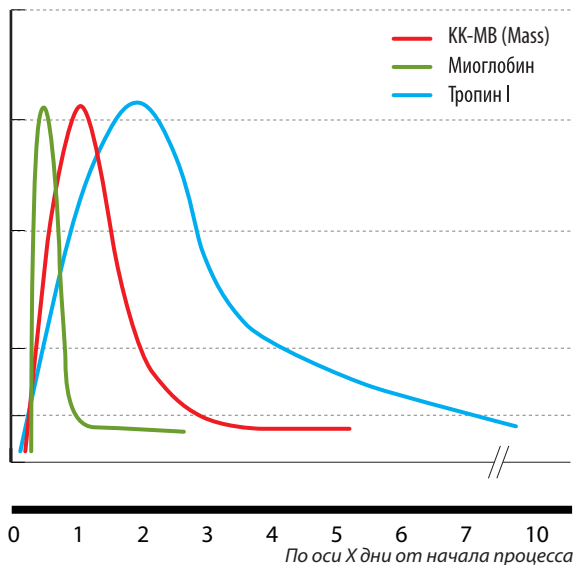


Концентрация ANP в плазме повышается у пациентов с недостаточностью митрального клапана, остановкой сердца, прогрессирующим ухудшением гемодинамики. У беременных с преэклампсией концентрация proANP также резко увеличена.

Эндотелин (Э)

Эндотелин был впервые идентифицирован в 1988 г. в культуре ЭК аорты свиньи. Он является главным вазоконстрикторным пептидом. Вазоконстрикторный потенциал Э в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. В настоящее время выделены и очищены три изоформы: Э-1, -2 и -3. Все они состоят из 21 АК остатка.

Динамика изменения уровня кардиомаркеров у больных острым инфарктом миокарда.



Синтез Э кодируется различными генами. Э-2 имеет очень близкую гомологию с Э-1, отличаясь только по

двум АК остаткам. Подобно другим пептидным гормонам Э образуются при протеолитическом расщеплении специфического препро-Э. Этот полипептид, известный под названием Big-эндотелин (Big-Э), состоит из 38 АК остатков. Процесс превращения Big-Э в Э осуществляется под действием мембраносвязанной металлопротеиназы – эндотелин-превращающего фермента. Физиологическое значение расщепления Big-Э состоит в том, что вазоконстрикторная активность Э в 140 раз выше по сравнению с активностью Big-Э. Э имеет очень короткий период полураспада (около 40 сек.), в то время как период полураспада Big-Э намного больше. Было показано, что Э и Big-Э имеют прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при ИМ. По уровню Big-Э можно делать долгосрочный прогноз выживаемости у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Кроме того, Э является маркером ранней реоклюзии после перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики, коронарного АС и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Высокий уровень Э в плазме наблюдается при различных состояниях: ишемии, после гемодиализа и эссенциальной гипертензии. Высокие уровни Э наблюдаются и после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга. Предполагается значительная роль Э в патогенезе рака.

Иммуноферментные наборы для определения эндотелина и Big-эндотелина, поставляемые ЗАО «БиоХимМак», представляют собой стандартные системы без процедуры экстракции образца и какой-либо предобработки.

Маркеры повреждения миокарда

Проблема своевременной диагностики ИМ, к сожалению, не теряет своей актуальности, и ряд исследований вполне определенно это подтверждает: от 4 до 8% больных отпускаются из лечебных учреждений с недиагностированным ОИМ. Особенно большие трудности вызывает диагностика ИМ у пожилых пациентов, при повторных ИМ, у лиц с сопутствующими заболеваниями. Диагноз ОИМ, согласно рекомендациям ВОЗ, основывается на трех базисных постулатах: 1) клинической картине, 2) данных ЭКГ-исследований и 3) выявлении гиперферментемии (повышенной концентрации миокардиальных маркеров). Диагноз ОИМ считается достоверным в случае, если два из трех названных диагностических критериев являются бесспорными и однозначно трактуемыми. В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах миокардиоцитов,

белки и ферменты, локализующиеся в цитоплазме, поступают в кровь больного ИМ со скоростью, зависящей в первую очередь от размера молекул. Изменение концентрации белков миокарда в сыворотке крови зависит также от скорости их элиминации из кровотока. Небольшие молекулы, например миоглобин, выводятся очень быстро, а большие, такие как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), медленно. Поэтому содержание каждого белка при ИМ имеет свою кинетику. Практическое применение методов определения общей креатинкиназы (КК), ЛДГ (включая изоформы), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в качестве маркеров ИМ в настоящее время не рекомендуется вследствие их низкой специфичности. Аналогична ситуация с диагностикой нестабильной стенокардии. В последние годы в клинике все более широко используется определение в сыворотке (плазме) компонентов тропонинового комплекса миокардиоцитов – тропонинов I и T, отвечающих критериям абсолютной миокардиальной специфичности при высокой диагностической чувствительности.

МВ-фракция креатинкиназы (КК-МВ)

Общая КК в сердечной мышце состоит из двух изоферментов: КК-ММ (около 60% общей активности) и КК-МВ (около 40%), КК-ВВ отсутствует. КК-МВ – димер, состоящий из двух субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). КК-МВ считается относительно кардиоспецифической. Скелетные мышцы содержат до 3% этого белка. Повышение активности КК-МВ наиболее специфично для ИМ: увеличение наблюдается уже через 4-8 ч после острого приступа и достигает максимума через 12-24 ч, на третьи сутки активность фермента возвращается к нормальным значениям (при неосложненном течении ИМ). При расширении зоны ИМ активность КК-МВ повышена дольше, что позволяет диагностировать ИМ пролонгированного и рецидивирующего течения. Величина повышения КК-МВ соответствует величине пораженной зоны миокарда. Если в первые часы ИМ больному начали проводить тромболитическую терапию, то пик активности КК-МВ может появиться раньше, чем обычно, что объясняется более быстрым вымыванием фермента из пораженной зоны. Активность КК-МВ при ИМ колеблется от 6 до 25%. Повышение КК-МВ выявляется после операций и при диагностических нехирургических манипуляциях на сердце. Радиотерапия грудной области также может вызвать небольшую гиперферментемию. Тахикардия или сердечная недостаточность редко вызывают подъем активности КК-МВ. Повышение КК-МВ в отдельных случаях наблюдается при миокардитах и миокардиодистрофиях различного генеза. Повреждение ске-

летной мускулатуры сопровождается увеличением КК-ММ, которая может «имитировать» повышение КК-МВ. Физический стресс и травмы мышц, дегенеративные и воспалительные повреждения, токсические поражения мышц могут приводить к повышению уровня КК-МВ.

Миоглобин

Миоглобин – гемсодержащий хромопротеид; представляет собой легкую цепь миозина с м.м. 17,6 кДа. Является белком, транспортирующим кислород в скелетных мышцах и миокарде. Миоглобин связывается с белками крови; при повреждении миокарда и скелетных мышц легко и быстро попадает в кровь и затем быстро удаляется почками. Повышение уровня белка в крови наблюдается уже через 2-3 ч после появления боли при ИМ и сохраняется 2-3 суток. Возрастание миоглобина в первые 2 ч выявляется у 50%, к 3-му часу – у 92%, к 5-му часу – у 100% больных с ИМ. Уровень миоглобина при ИМ может повышаться в 4-10 раз и более и зависит от площади повреждения миокарда. Нормализация уровня миоглобина отмечается у больных с ИМ на 2-3 сутки. В таблице представлена кинетика миоглобина, КК-МВ и тропонина I у больных с ИМ. Миоглобин является цитозольным белком, поэтому он повышается в крови первым. При развитии осложнений ИМ уровень миоглобина остается повышенным более 3 суток. Повторные повышения уровня миоглобина в крови на фоне уже начавшейся нормализации могут свидетельствовать о расширении зоны ИМ или образовании новых некротических очагов. Определение концентрации миоглобина имеет большое значение у больных с синдромом длительного сдавления, при обширных травмах мышц, наиболее частым осложнением которых является острая почечная недостаточность. Уровень миоглобина в крови увеличивается при тяжелом электрошоке, термических ожогах, вторичной токсической миоглобинурии, повреждении скелетных мышц, артериальной окклюзии с ишемией мышечной массы.

Тропонин I

Комплекс тропонина входит в состав сократительной системы мышечной клетки. Он образован тремя белками: тропонином T (образующим связь с тропомиозином), тропонином I (который может ингибировать АТФ-азную активность) и тропонином C (обладающим значительным сродством к Ca^{2+}). Содержание тропонина T в миокардиоцитах примерно в 2 раза превышает уровень тропонина I. Для тропонина I различия в АК последовательности между сердечной и скелетной изоформами составляют около

Экспресс-диагностика в кардиологии



Анализатор Cholestech LDX (Cholestech Inc., США)

- Липидный профиль (ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТРГ, индекс атерогенности)
- Глюкоза
- АЛТ/АСТ
- hs-CРБ
- Время исследования - 5 мин
- Исследуемый образец - капиллярная кровь или сыворотка
- Высокое качество результатов



DXPRESS мультифункциональный анализатор (LifeSign-PBM, США)

- NT-proBNP
- Тропонин I
и другие параметры
- Время исследования - 5-15 мин



когда дорогá каждая минута

40%. Тропонины содержатся в клетках преимущественно в структурно-организованной форме, однако их небольшое количество (~6-8% всего сердечного тропонина Т и 2,8-4,1% тропонина I) находится в цитоплазме в свободном виде.

Чувствительность и специфичность маркеров ИМ

Маркер	Чувствительность			Специфичность
	3 ч	6 ч	12 ч	
Миоглобин	69 (48-86)	100 (87-100)	100 (87-100)	46 (33-60)
Тропонин I	54 (33-73)	81 (61-93)	100 (87-100)	90 (80-96)
Тропонин Т	51 (26-70)	78 (58-89)	100 (82-96)	89 (78-95)
КК-МВ	46 (27-67)	88 (70-97)	100 (87-100)	78 (66-88)

Представлены средние показатели с указанием диапазонов отклонений от средних значений в пределах 95% доверительных интервалов (Eur. J. Cardiol. 1998; 19)

У здоровых лиц тропонины в крови не обнаруживаются. Выраженная, но кратковременная ишемия, не сопровождающаяся гибелью миокардиоцитов, не приводит к повышению уровня тропонинов. При развитии некроза миокарда тропонины поступают в периферический кровоток как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тропонинового комплекса виде. Повышение уровня тропонина I в крови отмечается через 4-6 ч после острого приступа (у 50% больных), достигает максимума на 2-й день и возвращается к норме между 6 и 8-ми сутками. Процесс высвобождения тропонина I имеет однофазный характер, а тропонина Т – двухфазный, что обусловлено большим содержанием его в цитоплазменной фракции. Если растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата кардиомиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение уровня тропонинов определяется в течение 8-10 дней после начала ИМ. Этот длительный период выхода тропонинов в кровь увеличивает вероятность того, что положительный результат его определения был правильным, особенно в подострой фазе ИМ. «Диагностическое окно»^{*} для тропонинов увеличивается в 4 раза по сравнению с КК и в 2 раза по сравнению с ЛДГ. Интервал абсолютной диагностической чувствительности для тропонинов при ОИМ составляет 125-129 ч, для КК и ЛДГ – 22 и 70 ч, соответственно. Специфичность методов определения тропонинов в крови при ИМ составляет 90% и превосходит специфичность для КК, ЛДГ и миоглобина. Высокая специфичность тропонинов делает их особенно ценными в диагностике ИМ после электроимпульсной терапии, реанимационных мероприятий, хирургичес-

ких вмешательств, поскольку КК в подобных ситуациях существенно «реагирует» на повреждение скелетных мышц.

Показания для определения тропонинов: диагностика ИМ, оценка реперфузии после применения тромболитической терапии, выделение групп высокого коронарного риска среди больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, выделение больных, получающих наибольший эффект от низкомолекулярных гепаринов. При оценке результатов исследования тропонина I необходимо помнить, что дифференциальный диагноз ИМ возможен при концентрации тропонина I около 2,5 нг/мл. Уровень тропонина I повышается у больных с нестабильной стенокардией при развитии микронекрозов. При стабильной стенокардии повышения содержания тропонина I не отмечается. Значения концентрации тропонина I в сыворотке около 2,0 нг/мл должны рассматриваться как показатель клинического прогноза у больных со стенокардией. Концентрации выше 2,0 нг/мл имеют высокое прогностическое значение в отношении развития ИМ и смерти, что позволяет оценивать степень риска у пациентов со стенокардией. Информация об уровне тропонинов у больных с острым коронарным синдромом имеет большое значение в прогнозировании эффективности предпринимаемых вмешательств. В отличие от тропонина Т уровень тропонина I не повышается у больных с почечной недостаточностью, при массивных повреждениях и заболеваниях мышц. При назначении исследования тропонинов у больных ИМ следует придерживаться следующего стандартного подхода для взятия крови на исследование: взятие крови при поступлении в стационар; через 4 ч; через 8 ч; в дальнейшем ежедневно в течение 8-10 дней для контроля лечения и определения прогноза заболевания.

В настоящее время разработаны и доступны методы быстрого, непосредственно «у постели больного» определения диагностических концентраций тропонинов с помощью тест-систем. В специально проведенных исследованиях показана сопоставимая с методами количественного биохимического определения чувствительность используемых тест-систем для экспресс-обнаружения тропонинов. В ряде работ, опирающихся на использование этих методов, показана их существенная диагностическая ценность в догоспитальной диагностике острого коронарного синдрома.

Отрицательный результат тропонинового теста у больных с болевым синдромом в области сердца позволяет с высокой степенью вероятности исключить лиц с высоким риском последующих коронарных осложнений.

• «Диагностическое окно» – время выявления повышения фермента или белка при патологических изменениях

Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма (H-FABP)

NEW

FABPs – класс цитоплазматических протеинов, связывающих длинные цепи жирных кислот. Они широко представлены в различных типах клеток и играют важную роль во внутриклеточном катаболизме жирных кислот. Известно, как минимум, 6 тканеспецифичных форм FABP. В мышечной ткани сердца FABP содержится в высокой концентрации – 10-20% от всех цитоплазматических белков.

H-FABP (FABP3) – небольшой белок с м.м. 15 кДа, при ОИМ высвобождается в кровь. Наибольшая концентрация H-FABP наблюдается спустя 3 ч после ИМ, в течение 12-24 ч она возвращается в пределы нормальных значений. Благодаря таким свойствам H-FABP используют как чувствительный маркер для ранней диагностики ОИМ и для мониторинга его течения.

Например, при обследовании 2287 больных с острым коронарным синдромом у 332 человек (14,5%) были выявлены повышенные уровни H-FABP (>8 нг/мл). Наблюдение в течение 10 месяцев показало, что у этих больных был выше риск смерти – 4,1 (с достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы: 2,6-6,5); риск развития повторного инфаркта миокарда – 1,6 (с достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы: 1,0-2,5), риск развития застойной сердечной недостаточности – 4,5 (с достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы: 2,6-7,8). Повышенные уровни H-FABP позволяли выявить лиц с большим риском нежелательных событий даже среди больных с нормальным уровнем тропонина I.

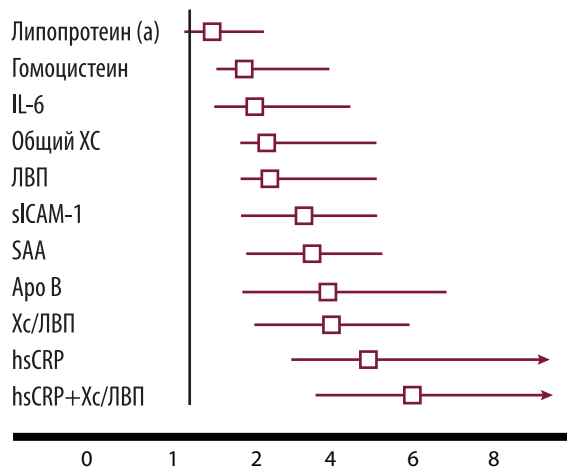
Кроме того, по концентрации H-FABP можно судить об обширности ИМ. В сыворотке плазмы здоровых людей присутствует около 1,6 нг/мл H-FABP, с возрастом пределы нормальной концентрации незначительно возрастают.

Маркеры риска ССЗ

Выявлены следующие факторы, способствующие развитию и прогрессированию ИБС: повышенный уровень в плазме крови холестерина (ХС), особенно содержащегося в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенный уровень триглицеридов, курение, высокое артериальное давление, низкая физическая активность, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем. Серьезными факторами, повышающими риск неблагоприятного развития ССЗ, являются: СД; проявления тромбофилии; воспалительные и оксидативные процессы, повреждающие сосудистый эндотелий. При определении степени риска развития ИБС необходимо учитывать, что большинство факторов риска взаимосвязаны и при одновременном

действии усиливают влияние друг на друга, тем самым резко повышая вероятность нежелательных событий. Прогностическое значение ряда липидных и нелипидных факторов риска представлено на рисунке.

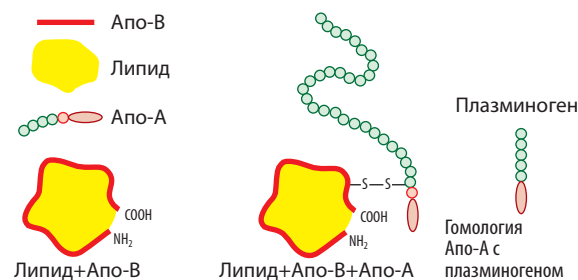
Относительный риск сердечно-сосудистых осложнений
(адаптировано из P.M. Ridker et al.)



Аполипопротеин А (Апо-А)

NEW

Апо-А – это гликопротеин, связанный дисульфидными мостиками с аполипопротеином В (Апо-В). Эти два аполипопротеина, связываясь с липидами, образуют липопротеиновую частицу А, обозначаемую Лп(а).



Лп(а) – это атерогенная частица с плотностью 1,051-1,082 г/мл, со средним диаметром 26 нм. Лп(а) очень похожа на ЛПНП; основным отличием между ними служит наличие в составе Лп(а) Апо-А, ковалентно связанного с Апо-В. Показано, что первичная структура активных участков Апо-А имеет высокую степень гомологии (до 98%) с белками каскада коагуляции: плазминогеном, тканевым активатором плазминогена и фактором XII. Это структурное сходство обеспечивает участие Лп(а) в процессах атеротромбогенеза путем прикрепления тромба в участках сосудистой стенки, богатых Лп(а). Последние исследования показали, что Апо-А и Лп(а) конкурируют с плазминогеном

за связывание с его рецептором. Это одно из свойств Апо-А, которое объясняет взаимосвязь высоких концентраций Лп(а) с ИМ. Концентрация Лп(а) в крови человека напрямую зависит от тяжести АС-поражений коронарных, каротидных и периферических артерий. В настоящее время Лп(а) рассматривается как независимый биохимический маркер АС.

Многочисленные работы доказывают, что уровень циркулирующего Лп(а) является независимым фактором риска развития ССЗ. Так, повышенная концентрация Лп(а) является наследуемым фактором риска для ИБС. Высокий уровень Лп(а) был выявлен при семейной гиперхолестеринемии, и его измерение может быть использовано в клинике для предотвращения развития данного заболевания у таких пациентов. Также были опубликованы результаты о том, что Лп(а) является важным индикатором заболеваний сосудов головного мозга.

Многочисленные исследования убедительно продемонстрировали: показатель баланса атерогенных и антиатерогенных частиц Апо-В/Апо-А – наиболее точный индикатор риска ССЗ у лиц с отсутствием симптомов и лиц, страдающих диабетом. Более того, отношение Апо-В/Апо-А – самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение уровней ЛПНП-ХС. В настоящее время среди специалистов всё более утверждается мнение, что риск АС связан в большей степени не с концентрациями ХС, а с количеством циркулирующих атерогенных и антиатерогенных частиц, которые связываются со стенками сосудов и проникают в них.

Общий ХС, триглицериды, ЛПВП-ХС, ЛПНП-ХС ЛПОНП-ХС

Уровни в крови ХС и триглицеридов являются наиболее важными показателями состояния липидного обмена у больных. Существует зависимость между ростом концентрации ХС в крови и ростом риска развития ИБС. У лиц, входящих в группу риска по ИБС, определение ХС в крови рекомендуется проводить 1 раз в 3 месяца. При концентрации общего ХС в диапазоне 5,2-6,5 ммоль/л рекомендуется проводить исследование содержания в крови ЛПНП-ХС, которые являются атерогенными липопротеинами. Исследование ЛПНП-ХС осуществляют с целью фенотипирования дислипидемий. ЛПНП-ХС являются основной транспортной формой ХС для нужд клеток сосудистой стенки, а при патологических состояниях – источником накопления его в стенке сосуда. Именно поэтому при II типе гиперлипидемии, характеризующейся высоким уровнем ЛПНП-ХС, часто наблюдается относительно ранний и резко выраженный АС и ИБС. Определение ЛПНП-ХС является весь-

ма информативным, и отклонение этого показателя от нормы может с большей степенью вероятности свидетельствовать о степени опасности развития АС и ИБС. ЛПНП являются главной транспортной формой для эндогенных триглицеридов. Увеличение содержания ЛПОНП-ХС всегда коррелирует с увеличением уровня триглицеридов. Отдельное определение ЛПОНП-ХС самостоятельного диагностического значения не имеет и рассматривается в комплексе с ЛПНП-ХС и ЛПВП-ХС. Определение уровня ЛПОНП-ХС в клинической практике используется главным образом для дифференциальной диагностики дислипидемий. Установлено, что пациенты с низкой концентрацией ЛПВП-ХС характеризуются повышенным риском ИБС даже при низких значениях содержания общего ХС в сыворотке крови, поэтому определение концентрации ЛПВП-ХС является обязательным для оценки липопротеинового спектра крови. Для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов наиболее простым и высокоинформативным показателем является холестеринный коэффициент атерогенности, рассчитываемый на основании определения общего ХС и ЛПВП-ХС. Этот показатель более точно отражает благоприятное и неблагоприятное сочетание липопротеинов с точки зрения риска развития ИБС и АС.

Оксисленные ЛПНП (Oxidized LDL, oLDL) и антитела к ним (oLAB)

Окисление липидов – естественный метаболический процесс, необходимый для роста клеток. Однако защитные антиокислительные клеточные механизмы препятствуют превышению нормальных концентраций окисленных липопротеинов. oLDL, как полагают, играют критическую роль в развитии и прогрессировании АС. Ведущий путь химической трансформации липопротеинов – избыточное перекисное окисление липидов, входящих в их состав. В наибольшей степени перекисной модификации подвержены липиды «атерогенной» фракции – ЛПНП. Перекисно-модифицированные ЛПНП подвергаются нерегулируемому захвату макрофагами и гладкомышечными клетками артериальной стенки, что приводит к массивному накоплению в них эфиров холестерина и трансформации таких клеток в «пенистые». Последние быстро погибают, освобождая в межклеточные пространства интимы значительные количества эфиров ХС и его моногидрата, что инициирует образование атеросклеротической бляшки (АСБ). С другой стороны, перекисная модификация ЛПНП сопровождается существенным повышением их иммуногенности.

Образование антител к oLDL, захватываемым клетками артериальной стенки, является дополнительным

фактором повреждения артерий. Недавние результаты показывают, что антитела против oLDL (oLAB) могут использоваться как параметр, точно отражающий окислительные процессы, происходящие *in vivo*.

Высокие концентрации сывороточных oLAB наблюдаются при различных заболеваниях, например, при преэклампсии и системной красной волчанке. В исследованиях последних лет показано, что при развитии атеросклероза повышенные титры oLAB обычно ассоциированы с падением уровня oLDL. Таким образом, антитела могут выступать в качестве защиты от прогрессирующего атеросклероза, снижая уровень oLDL. Так, обследование больных с почечной недостаточностью показало, что в группе с высоким титром oLAB смертность от ССЗ ниже по сравнению с группой с низким титром, в то же время уровень oLAB не связан со смертностью от иных причин. С этими данными согласуются результаты исследования больных диабетом инсулин-независимого типа. Хотя уровень oLAB у больных был выше, чем у контрольной группы, но высокий уровень маркера ассоциировался с более низким уровнем гликозилированного гемоглобина, с меньшей степенью развития микроангиопатии и отсутствием специфических ЦИК (oLAB-oLDL). Последние исследования не отменяют значение oLAB, как независимого маркера атеросклероза, но показывают, что высокие титры oLAB ассоциированы со снижением риска осложнений ССЗ.

Гомоцистеин (ГЦ)

По результатам большинства проспективных исследований, выявлена достоверная связь повышения уровня ГЦ в плазме крови с увеличением риска ССЗ и их осложнений. У лиц с повышенным содержанием ГЦ увеличивается риск развития ИМ и ИнМ во всех возрастных группах независимо от курения, уровня ХС и артериальной гипертензии. ГЦ является независимым фактором риска АС коронарных, периферических и мозговых сосудов. Каждое повышение уровня ГЦ на 5 мкмоль/л сопровождается увеличением риска патологии мозговых артерий в 1,5 раза и периферических артерий в 6,8 раз. Результаты клинических исследований позволили выявить связь уровня общего ГЦ крови с толщиной слоя интимы-медии артерии, что подтверждает предположение о значимости гипергомоцистеинемии при повреждении стенки сосуда, в том числе и на ранних стадиях АС. Увеличение концентрации этой АК в крови (более 22 мкмоль/л) связано с 4-кратным повышением риска возникновения тромбоза глубоких вен. У мужчин с уровнем ГЦ всего на 12% превышающим норму, наблюдается тройное увеличение риска сердечного приступа. С гипергомоцистеинемией может быть связано 10% рис-

ка коронарной болезни сердца в общей популяции. Дополнительное введение витамина B6 и фолиевой кислоты снижает число ИМ в течение 14 лет на 45%. Рекомендуется проверять уровень ГЦ у всех лиц с артериальными или венозными тромбозами в анамнезе, коронарной болезнью сердца, всем готовящимся к беременности женщинам, у родственников которых были ИнМ, ИМ и тромбозы в возрасте до 45-50 лет. Изучение связи уровня ГЦ с отдаленными результатами после процедур ангиопластики и стентирования коронарных артерий показали, что гипергомоцистеинемия – независимый фактор риска развития рестеноза у больных ИБС.

Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP)

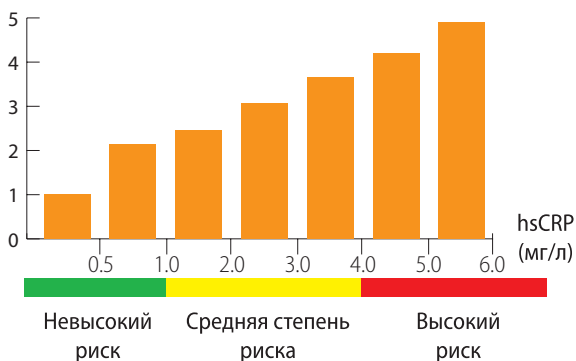
CRP является белком острой фазы и синтезируется исключительно в печени. Этот белок был открыт в 1930 г. в плазме пациентов страдающих пневмонией и получил название за способность связывать С-полисахарид пневмококков. CRP относится к семейству пентраксинов, для которого характерен комплекс из 5 дискообразных субъединиц. Каждая субъединица обладает м.м. 23 кДа, а общая масса CRP – 110-115 кДа.

Физиологическая роль CRP многообразна, одна из самых важных функций – участие в защитных реакциях организма. CRP считается очень полезным маркером воспалительных процессов. Концентрация CRP в сыворотке или плазме возрастает в течение 24-48 ч после острого повреждения тканей, достигает пика в острой стадии и снижается после разрешения воспаления или травмы. Если в норме концентрация CRP в сыворотке составляет около 1 мкг/мл, то при острофазном процессе она быстро возрастает до 1-2 мг/мл. В то же время базовый уровень CRP, определяемый высокочувствительным методом (hsCRP), отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска, такие как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др. Базовый уровень CRP – это концентрация, которая стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня CRP используют методы высокочувствительного анализа. Обширные проспективные эпидемиологические и клинические исследования, проведенные начиная с середины 90-х годов, показали, что величина базового уровня CRP имеет важное практическое значение, т.к. она непосредственно связана с риском развития тяжелых ССЗ и их осложнений – острого ИМ и ИнМ.

• **см. также:**

«Маркеры воспаления и оксидативного стресса», стр. 355

Риск нежелательных кардио-васкулярных событий в зависимости от уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP)



Ridker P.M. et al. Circulation 2004; 109: 1955-1959

Базовый уровень CRP измеряется не ранее, чем через 2 недели после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания, в его стабильности можно убедиться, повторив измерение. Данные о связи величины базового уровня CRP с риском сосудистых осложнений, основанные на результатах различных исследований, представлены в таблице. Базовый уровень CRP – предиктор смерти от сосудистых и общих причин, особенно у пожилых. Рисунок иллюстрирует связь уровней CRP и риска ИМ у практически здоровых лиц среднего возраста, а также данные об эффективности аспирина при профилактике коронарного риска именно у лиц с исходно повышенным CRP. У больных нестабильной стенокардией повышенный базовый уровень CRP встречается значительно чаще (у 70% пациентов), чем при стенокардии напряжения (у 20% больных). Более того, среди больных с нестабильной стенокардией, у которых развился ОИМ, уровень CRP был повышен (>3 мг/л) у 98% пациентов. У кардиохирургических больных исходно повышенный уровень CRP связан с риском ранних отсроченных осложнений после операции коронарного шунтирования. При ангиопластике со стентированием коронарных артерий у больных ИБС высокий исходный уровень CRP связан с более высоким риском последующего рестеноза. Базовый уровень CRP может определять и эффективность первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. Имеется много данных о роли CRP в патогенезе АС-повреждений. В частности, CRP участвует в процессах, происходящих на начальной стадии повреждения стенки сосудов: активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия, связывании и модификации ЛПНП, связывании бактериального

эндотоксина и др. Наибольшее прогностическое значение имеет сочетанное определение hsCRP и индекса атерогенности.

Антитела к кардиолипину (АКА)

По последним данным АКА играют значительную, и возможно, ведущую роль в возникновении первичных/преждевременных патологий коронарных артерий: в молодом возрасте они выявляются более чем у 70% пациентов с коронарной недостаточностью. Было обнаружено, что 33% пациентов с обходным шунтированием коронарных артерий страдали поздней окклюзией пересаженных сосудов (определено при коронарной ангиографии через 12 месяцев после проведения операции). При этом предоперационный уровень АКА у этих больных был в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Следует отметить, что, несмотря на то, что высокий уровень АКА является независимым фактором риска ИМ, реальная частота этого заболевания у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) относительно низкая и колеблется от 0 до 10%. В то же время у молодых пациентов с антифосфолипидными антителами (АФЛ), перенесших ИМ до 45 лет, риск повторных тромбозов высок: у 8 из 13 пациентов с высоким уровнем АФЛ развились повторные кардиоваскулярные тромбозы. Тромбозы включали ИМ, артериальную окклюзию нижних конечностей и тромбоз глубоких вен. Одним из частых кардиологических признаков АФС является поражение клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографическом исследовании, до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального клапанов). У некоторых больных быстро развивается тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, неотличимыми от инфекционного эндокардита. Другой формой коронарной патологии при АФС является острый или хронический рецидивирующий тромбоз мелких внутримиекардиальных коронарных сосудов, развивающийся в отсутствие признаков воспалительного или АС-поражения основных ветвей коронарных артерий.*

Антимиекардиальные антитела

Антимиекардиальные антитела могут быть определены при ревматическом поражении сердца, кардиомиопатии, пост-тоработомическом синдроме и после ИМ. Специфические аутоантитела к ткани сердца выявляются у примерно 25% пациентов с диагнозом «распространенная кардиомиопатия».

* См. также: главу «Аутоиммунные заболевания», стр. 302

Уровень антител к ткани сердца снижается во время прогрессии заболевания. Это говорит о том, что антитела к ткани сердца могут быть предшественниками заболевания.

Матриксный белок, содержащий γ -карбоксиглутамат (MGP)

Одним из белков, содержащих γ -карбоксиглутамат, является матриксный GLA белок (MGP), синтезируемый хондроцитами и клетками гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Хотя молекулярный механизм действия остался невыясненным до сих пор, полученные данные показывают, что MGP играет ключевую роль в ингибировании образования тканевых кальцификатов. MGP – пептид, состоящий из 84 АК остатков, первоначально идентифицированный в костной ткани. Он принадлежит группе витамин К-зависимых белков. Функция MGP сначала была определена у трансгенных MGP-дефицитных мышей, которые рождались нормальными, но затем в течение первых недель жизни у них развивались обширные кальцификаты в артериях, приводя к разрыву аорты и гибели. Теперь общепринято считать, что MGP – мощный ингибитор кальцификации тканей. MGP может быть легко обнаружен в тканях, где он накапливается в хрящах и сосудах, особенно вокруг зон риска образования кальцификатов и вокруг уже имеющихся отложений солей кальция. Повышенный синтез в этих зонах может быть тканевым ответом на локальный рост концентрации кальция. Возможные диагностические приложения: АС, склероз Монкеберга, кальцификаты сердечных клапанов, остеоартрит, спондилит, болезнь Бехтерева.

Белок амилоида А, сывороточный (SAA)

SAA является белком острой фазы. Концентрация в сыворотке этого вырабатываемого в печени белка повышается через несколько часов после ИнМ. SAA, как и CRP является предиктором сердечно-сосудистого риска, однако лишь SAA ассоциируется с ангиографически подтвержденным наличием ИБС. Предполагают, что SAA ассоциирован с сывороточными фракциями ЛПВП.*

Неоптерин (НП)

Повышенные концентрации НП обнаруживаются у больных с АС аорты, сонных, коронарных и периферических артерий. Уровень НП у этих больных коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена,

мочевой кислоты и др. Имеются данные об изменении концентрации НП при ИМ. У пациентов с острым коронарным синдромом до лечения уровень НП значительно выше, чем у больных с хроническим коронарным синдромом, а также у здоровых лиц. Регулярное определение концентрации НП в плазме крови в течение первых часов после ИМ показало, что за это время происходят значительные изменения его уровня. Минимальные уровни НП обнаруживаются через 4 ч от начала ИМ, наибольшее содержание достигается через 72 ч. Гиперпродукция НП особенно характерна для застойной сердечной недостаточности, являющейся исходом различных ССЗ воспалительной (миокардит) и невоспалительной природы (ИБС, артериальная гипертензия, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии). Концентрация НП в сыворотке крови больных с сердечной недостаточностью коррелирует с выраженностью кахексии. У больных с потерей веса в 10% и более концентрация НП достоверно выше, чем у пациентов без снижения массы тела. НП обладает способностью индуцировать апоптоз, который рассматривается как один из фундаментальных механизмов необратимого нарушения сократительной способности миокарда. НП также стимулирует синтез оксида азота в сосудистых гладкомышечных клетках через активацию фактора транскрипции каппа-В (NF- κ B). Кроме того, НП стимулирует образование TNF- α моноцитами и гладкомышечными клетками сосудов.

Супероксиддисмутаза (SOD)

SOD превращает супероксид в перекись водорода, т.е. является одним из первичных антиоксидантов. Фермент защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при ишемии. При ИМ уровень SOD в сыворотке крови резко повышается. Степень повышения SOD обратно пропорциональна деятельности левого желудочка, что используется как маркер для оценки повреждения миокарда и при мышечной дистрофии. Также при ишемическом ИнМ уровень SOD значительно повышается, что защищает нейроны от разрушения. Определение Cu/ZnSOD полезно для контроля лечения хронического воспаления, например, ишемического миокардита в стадии реперфузии.

Oxystat (перекиси липидов)

Свободные радикалы** участвуют в патогенезе более чем 100 заболеваний – от ревматоидного артрита и гепатита до ИМ и СПИДа. Свободные радикалы – крайне активные молекулы, способные вызвать повреждение и гибель клеток. Эти молекулы инактиви-

• см. также: «Маркеры воспаления и оксидативного стресса», стр. 355

** Свободным радикалом является молекула, содержащая один или более неспаренных электронов, например супероксид или гидроксил

вируются под действием антиоксидантной системы. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяют общую концентрацию перекисей в образце, что позволяет выявлять лиц с повышенным риском развития таких заболеваний как рак, ССЗ, СД, сепсис и др., проводить мониторинг за течением заболевания и эффективностью применяемой терапии.

Оксид азота (NO)

Многие из провоспалительных и антикоагулянтных свойств эндотелия связаны с молекулой NO, который синтезируется ЭК под влиянием фермента NO-синтазы. NO ингибирует агрегацию тромбоцитов на ЭК, уменьшает проникновение и накопление клеток воспаления (лейкоцитов) в интиму. Имеются доказательства того, что NO может уменьшать поступление липидов в интиму артерий. В зависимости от концентрации, NO может быть либо инактиватором, либо продуцентом активных форм кислорода, таких как пероксинитриты. Ранние проявления АС связаны со снижением биодоступности NO в ответ на фармакологические и гемодинамические воздействия. Это может быть вызвано двумя причинами: снижением синтеза NO из-за дисфункции ЭК или повышенной его инактивацией. Доказано, что в зависимости от ситуации оба механизма могут иметь место.*

Асимметричный диметиларгинин (АДМА)

NEW

АДМА участвует в патогенезе АС и является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак. Недавно проведенные исследования (2005 г.) показали, как связан уровень АДМА с риском инсульта. Было обследовано 363 пациентов с заболеваниями церебральных сосудов, в том числе 310 с ишемическим ИнМ (71 кардиоэмболический и 239 некардиоэмболических), 22 – с геморрагическим ИнМ и 31 – с транзиторной ишемической атакой (ТИА). В группу контроля вошли 48 здоровых лиц, средняя концентрация АДМА в контрольной группе составила 0,5 мкмоль/л. По сравнению с этим референсным значением, уровень АДМА был достоверно повышен при кардиоэмболическом ИнМ (0,55 мкмоль/л), ТИА (0,54 мкмоль/л), но не отмечалось повышения при геморрагическом ИнМ (0,51 мкмоль/л). Для ТИА отмечалась достоверная связь между повышением концентрации АДМА и увеличением риска цереброваскулярной патологии: отношение шансов 13,1 при сравнении 1 и 4-й квартили. Поскольку АДМА является конкурентным аналогом аргинина,

то снижение соотношения L-аргинин/АДМА также достоверно связано с ростом цереброваскулярного риска. Таким образом, можно резюмировать: АДМА является слабым независимым предиктором острого ИнМ и сильным предиктором ТИА. Также уровень АДМА ассоциирован с риском сердечно-сосудистых осложнений у людей с гликемическим статусом, причем для этой группы пациентов АДМА имеет большее прогностическое значение, чем тест на «hsCRP».

Матриксные металлопротеиназы (ММР-1, ММР-3, ММР-9)

Семейство ММР состоит не менее чем из 20 протеолитических ферментов. Все они характеризуются наличием следующих общих свойств: разрушают экстрацеллюлярный матрикс, секретируются как профермент и для активации нуждаются в протеолитическом расщеплении, активны в нейтральной среде.** Охарактеризованы тканевые ингибиторы ММР, которые блокируют их активность и, таким образом, участвуют в регуляции производимого ими эффекта. Толщина фиброзной капсулы сильно зависит от активности ММР, поскольку они способны расщеплять белки межклеточного матрикса при нейтральном pH. В наиболее уязвимой области АСБ обнаруживается наибольшая активность ММР. Из всех ММР в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММР-2, тогда как в атероме определяется не менее пяти ферментов, которые экспрессируются макрофагами: ММР-1, -2, -7, -9 и -12. Имеются данные о различиях в экспрессии ММР эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Показано, что под влиянием IL-1 β и TNF- α гладкомышечные клетки секретируют ММР-1 и -3. Источником образования этих цитокинов в атероме являются макрофаги. Пенистые клетки сохраняют способность активно образовывать различные ММР. В наибольшей степени нестабильность атером определяется активностями ММР-1, -3 и -9. Активное высвобождение ММР макрофагами может приводить к разрушению фиброзной капсулы и отрыву АСБ.***

Секреторная фосфолипаза A₂ типа IIA (sPLA₂ IIA)

PLA₂ – группа близких по действию ферментов, которые после активации катализируют гидролиз сложноэфирной связи в положении 2 у глицерофосфолипидов, при этом образуются свободная жирная кислота и лизофосфолипид. Секреторные PLA₂ – ферменты с небольшой м.м. ~14 кДа, которые активны

• **см. также:** главу «Маркеры дисфункции эндотелия», стр. 49

•• **см. также:** главу «Цитокины», стр. 401

••• **см. также:** параграфы «IL-1 β », «TNF- α », «Молекулы адгезии» в этой главе

при mM концентрациях Ca^{2+} . Секреция PLA_2 происходит в ответ на выброс некоторых белков воспаления, таких как: TNF и IL-1.*

Активация $sPLA_2$ IIA непосредственно связана с процессом воспаления и повреждения тканей, при ее участии образуется арахидоновая кислота. Для диагностики АС, ишемии и ишемической реперфузии могут быть важны PLA нескольких групп (IIA, V и X). Было показано, что еще до ангиопластики у пациентов с ИБС уровни $sPLA_2$ и CRP были существенно выше, чем в группе контроля. Ни в одной из групп ангиография на концентрацию обоих маркеров не влияла. Ангиопластика ассоциировалась с быстрым повышением уровня $sPLA_2$ ($p < 0,001$). Достоверное повышение концентрации CRP и других маркеров повреждения миокарда отмечалось лишь спустя 24 ч после ангиопластики. По данным мультивариационного анализа, уровень $sPLA_2$ после ангиографии является независимым предиктором последующих коронарных событий. У больных с уровнем $sPLA_2$ более 450 нг/дл этот риск выше в 2 раза. Постангиографическая концентрация $sPLA_2$ имеет у больных ИБС несомненную прогностическую ценность. В современном обширном исследовании (2007 г.), проведенном среди большого количества пациентов (>25'000), показано, что активность $sPLA_2$ и концентрация CRP, примерно с равной точностью позволяют оценивать риск нежелательных событий по причине ССЗ, причем определение $sPLA_2$ в дополнение к hsCRP улучшало прогноз риска.**

РАРР-А

NEW

РАРР-А – цинксодержащая MMP, расщепляющая IGFBP-4, тем самым, способствуя высвобождению активного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Синтез РАРР-А повышается в тканях в ответ на повреждение, а биологическое действие РАРР-А опосредовано через IGF-1, который способствует восстановлению поврежденных тканей, повышая чувствительность клеток к инсулину, стимулируя неоангиогенез, вазодилатацию и цитопротективное действие. Преходящая ишемия и повреждение эндотелия сосудов, также приводят к активации этого механизма защиты. Поэтому у больных с ССЗ РАРР-А выступает в роли более чувствительного маркера воспаления и повреждения АСБ, чем, например, тропонины или клеточный фибронектин. Повышение уровней РАРР-А в крови у больных ИБС свидетельствует о наличии так называемых неустойчивых АСБ, которые при переходе в нестабильное состояние могут явиться причиной острого коронарного синдрома.

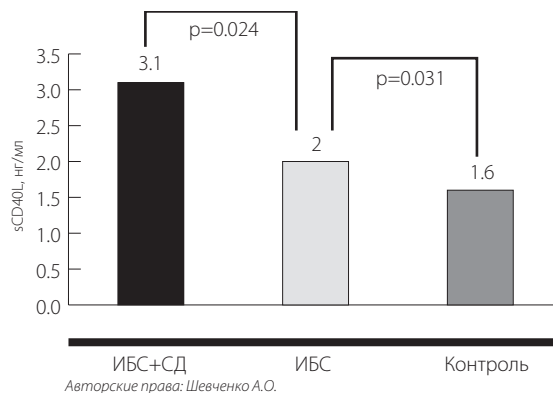
Определение повышенных (>10 мМЕ/л) уровней РАРР-А в крови может использоваться как высокочувствительный и специфичный тест для диагностики

острого коронарного синдрома. Так, среди больных со стабильной стенокардией напряжения нежелательные события отмечались у 5,8% с низким и у 42,9% с высоким уровнем РАРР-А. В группе больных с нестабильной стенокардией нежелательные события развились у 27,3% с низким и у 55,6% с высоким уровнем РАРР-А. У больных с ИМ, в течение периода наблюдения (26 мес.) в подгруппе с низкими уровнями РАРР-А нежелательных событий не отмечалось, в то время как у больных с высоким уровнем этого маркера нежелательные события имели место в 25,0% случаев. Среди всех обследованных больных с ИБС и уровнями РАРР-А < 10 мМЕ/л нежелательные события отмечались у 11,7%, а при уровне РАРР-А > 10 мМЕ/л – у 34,3%.

sCD40L

NEW

CD40-лиганд (CD40L или CD154) принадлежит семейству TNF. В крови присутствует растворимая изоформа лиганда (sCD40L), представляющая собой гомотример с м.м. 18 кДа, участвующая в В-клеточной пролиферации и дифференцировке, способная защищать В-клетки от апоптоза. Растворимый CD40L участвует в патогенезе АС и острых коронарных синдромов, являясь одновременно медиатором воспаления и тромбообразования. sCD40L имеет прогностическое значение у больных с



различными формами ИБС. Так, у больных с ИБС при высоком уровне sCD40L (>1,5 нг/мл) риск развития ишемического ИнМ или ИМ был существенно выше (80%), по сравнению с больными с ИБС с уровнем <1,5 нг/мл (38%). У больных ИБС и СД уровень sCD40L выше, чем у больных ИБС без сопутствующей патологии (3,1±2,4 против 2,0±1,9 нг/мл, соответственно, см. рис. При этом уровень sCD40L не зависит от концентрации глюкозы в крови. Также показано достоверное увеличение sCD40L у больных с ИМ и нестабильной стенокардией по сравнению с больными стабильной стенокардией напряжения и здоровыми лицами. Есть данные, свидетельствующие о повышенных концентрациях sCD40L у

• см. также: главу «Медиаторы аллергических реакций», стр. 333

• см. также: главу «Соматотропная функция гипофиза», стр. 143

больных СД, гиперхолестеринемией, острой ишемией мозга, у курильщиков, а также у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией. Повышение уровня sCD40L является фактором риска ССЗ и связано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС.

Простаглицлин и тромбоксан

NEW

Продукты арахидоновой кислоты: простаглицлин (ПГІ2) и тромбоксан (ТхА2) играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза.*

ПГІ2 и ТхА2 противоположны по своему действию на тромбоциты и гладкую мускулатуру. ТхА2 образующийся в тромбоцитах и выделяемый в кровоток, является мощным проагрегантом и вазоконстриктором. ПГІ2 – образуется в ЭК сосудов и является мощным вазодилататором. При адгезии тромбоцитов к месту поврежденного сосуда из тромбоцитов выделяется ТхА2, одновременно из ЭК выделяется ПГІ2, ограничивая или предотвращая процесс тромбообразования.

Вследствие дисбаланса в динамическом равновесии ТхА2 и ПГІ2 может развиваться спазм коронарных артерий. Склонность к спазму может быть результатом дисфункции эндотелия в сегменте расположенном вблизи АСБ, или в нарушении реакции сосуда в месте самой АСБ. При спазме сосуда повышается потребность миокарда в кислороде, увеличивается нагрузка на сердце, снижается коронарный кровоток и доставка кислорода. Таким образом, дисбаланс в системе ТхА2/ПГІ2 способствует развитию острого коронарного синдрома.

Кластерин

NEW

Кластерин (аполипопротеин J; SP-40,40; TRPM-2; SGP-2; rADHC-9; CLJ; T64; GP III; XIP8) – это высококонсервативный секреторный гликопротеин с м.м. ~75-80 кДа, гетеродимер, субъединицы которого связаны дисульфидными связями. Недавние исследования продемонстрировали, что сывороточный уровень кластерина значительно повышен у пациентов с диабетом II типа и у пациентов при развитии коронарной болезни сердца или ИМ. Эти данные подтверждают, что повышенные уровни кластерина в сыворотке могут являться строгим признаком повреждения сосудов.

Галектин-3

NEW

Галектин-3* – это бета-галактозид-связывающий белок с м.м. 26 кДа, принадлежащий к семейству галектинов. Галектин-3 является медиатором межклеточных и клетки-матрикс взаимодействий и действует как ранее неизвестный хе-

моаттрактант моноцитов и макрофагов. Повышенные уровни галектина-3 отмечены у людей при АС поражениях сосудов.

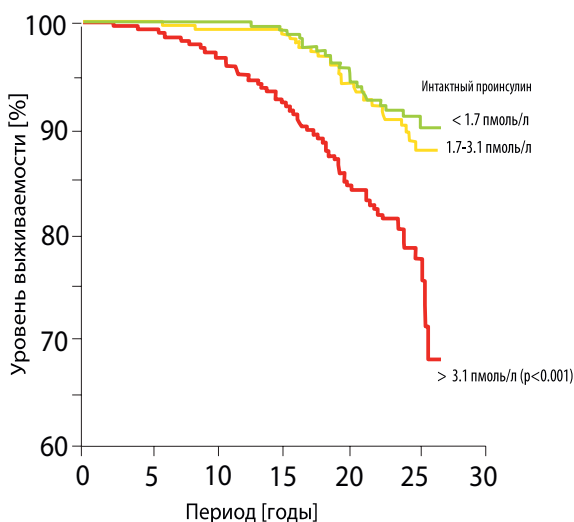
Проинсулин

NEW

Последние десятилетия ознаменовались бурным ростом числа больных, страдающих СД. Численность больных СД в настоящее время составляет 177 млн. человек, из них в России – более 8 млн. Уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе частота развития ИБС в 2 раза выше, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Установлено, что при имеющемся СД 2 типа риск развития ССЗ в 3-4 раза выше, чем в его отсутствие. Больные с СД 2 типа имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие ИМ без СД 2 типа.

Проинсулин – полипептид, прогормон, производимый бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, является предшественником в биосинтезе инсулина. Он имеет, кроме двух цепей, имеющих в молекуле инсулина (А-цепь и В-цепь), также третью, или С-цепь, которая и отщепляется в процессе образования инсулина. Сам проинсулин практически не обладает активностью (в пределах 10-20% от активности инсулина). Проинсулин стимулирует адипогенез, повышает инсулинрезистентность, блокирует фибринолиз, может быть причиной развития гипертензии.

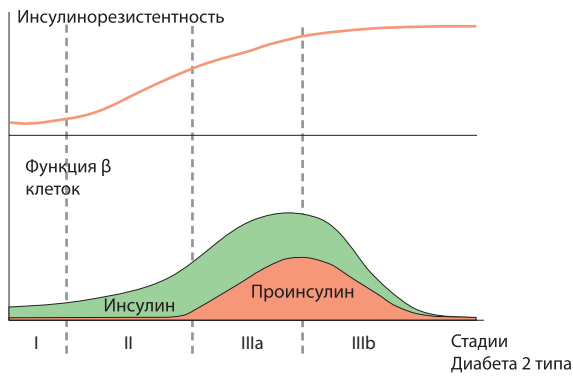
Проинсулин и риск коронарных заболеваний



Мужчины без диабета, n = 874, средний период наблюдения = 26.7 лет

• **см. также:** главу «Медиаторы аллергической реакции», стр. 333

•• **см. также:** главу «Онкомаркеры», стр. 208



Плазменный уровень проинсулина – независимый маркер риска ССЗ. Уровень интактного проинсулина в ЭДТА-плазме выше 11 пмоль/литр свидетельствует о дисфункции β-клеток и повышенном риске ССЗ.

Каспазы

NEW

Каспазы – семейство цистеиновых протеаз. В настоящее время известно более 10 каспаз. Эти ферменты синтезируются и присутствуют в виде проэнзимов. Активация каспаз приводит к серьезным морфологическим изменениям в клетке – процессу апоптоза. ОИМ вызывает повышение уровней нескольких каспаз: -2, -3 и -8.

Каспаза-8

NEW

Апоптоз индуцируется, когда CD95 (Fas/APO-1) рецептор и TNF превращают зимоген (про-каспазу-8) в активную каспазу-8 (К-8). К-8 активирует каспазу-3 и Bid. Таким образом, К-8 считается ключевым компонентом в развитии апоптоза, являясь посредником между DED-рецептором (рецептором смерти) и группой остальных каспаз. К-8 – белок с м.м. 55 кДа, играет важную роль в развитии опухолей и ССЗ. Многочисленные эксперименты показали, что ингибирование К-8 защищает лабораторных животных от развития постишемической кардиомиопатии и ИнМ.

Васкулоэндотелиальный (VEGF) фактор роста и фактор роста фибробластов (FGFb)

В основе ангиогенеза (роста сосудов) лежит процесс пролиферации и миграции ЭК вглубь атеромы, в результате чего образуется сеть мелких вновь образованных микрососудов, пронизывающих АСБ. В содержимом атеромы идентифицирован целый

ряд соединений, которые потенциально являются стимуляторами неоангиогенеза. Это – VEGF, FGFb. Образование новых сосудов увеличивает доступ к ядру атеромы большого количества лейкоцитов, которые, выделяя медиаторы воспаления и другие активные вещества, усиливают процесс атерогенеза. Неоангиогенез в АСБ способствует созданию условий для непрерывного роста атеромы. Кроме того, микроваскуляризация атеромы способствует росту последней за счет улучшения питания и снабжения кислородом, в результате этого усиливаются функциональные возможности гладкомышечных клеток по выработке межклеточного матрикса, что также способствует увеличению размеров АСБ.

Роль цитокинов в патологии ССЗ

Интерферон-γ

IFN-γ, также называемый интерфероном II типа, представляет собой гомодимерный гликопротеин, содержащий субъединицы с м.м. 21-24 кДа. Продукция IFN-γ осуществляется Т-лимфоцитами (CD8⁺ цитотоксическими и Th1), а также NK-клетками.

IFN-γ в значительной степени определяет риск нежелательных событий (ИМ, ишемический ИнМ) на фоне АС. Дело в том, что склонность АСБ к разрыву неодинакова. Изучение АСБ, вызвавших ИМ, выявило ряд особенностей: тонкую фиброзную оболочку, большое количество атероматозных масс и высокое содержание макрофагов. В месте разрыва преобладают клетки с признаками воспалительной активации (макрофаги и Т-лимфоциты), но мало гладкомышечных клеток. IFN-γ подавляет деление гладкомышечных клеток и синтез ими коллагена. Цитокины активированных макрофагов (TNF-α и IL-1), а также IFN-γ вызывают синтез протеаз, разрушающих межклеточное вещество фиброзной оболочки. Таким образом, цитокины нарушают синтез и ускоряют распад коллагена, что облегчает разрыв АСБ. В то же время АСБ с большим количеством межклеточного вещества, толстой фиброзной оболочкой и низким содержанием атероматозных масс, как правило, не разрываются и не ведут к тромбозу.

Фактор некроза опухоли α (TNF-α)

NEW

TNF-α, также известный как кахектин, является цитокином, продуцируемым моноцитами и макрофагами. Он действует как мультипотентный модулятор иммунного ответа. TNF-α играет значительную роль в патогене-

незе воспалительных заболеваний связок и других тканей. Определение уровня TNF-α представляется полезным в трансплантологии. Повышенные уровни цитокина обнаруживаются у пациентов с миокардитом.

Опыты на крысах показали двоякую роль TNF-α в развитии ИМ при окклюзии коронарных сосудов: если у 4-месячных крыс TNF-α выполняет кардиопротективную роль, то у 24-месячных – напротив, способствует развитию ИМ. Связано это с ослаблением экспрессии TNF-рецептора на эндотелии более взрослых особей. В целом высокий уровень сывороточного TNF-α расценивается как маркер риска ИМ, а после инфаркта концентрация TNF-α коррелирует с его тяжестью.

С одной стороны, TNF-α является фактором неустойчивости АСБ. С другой стороны, в период постреперфузионной регенерации сосудов TNF-α наряду с IL-1β стимулирует экспрессию молекул адгезии на васкулоЭК, что способствует восстановлению сосудистой стенки.

Остеопротегерин (OPG)

NEW

В последние годы получены данные, свидетельствующие, что остеопороз, кальцификация аорты и клапанов сердца, а также АС поражение сосудов – взаимосвязанные патологические процессы. OPG претендует на роль долго разыскиваемого недостающего звена между остеопорозом и поражением артерий – два этих состояния очень часто сочетаются.** OPG, близкий по структуре к TNF, является независимым фактором риска прогрессирования АС и развития ССЗ. При определении уровня OPG у 915 человек параллельно проводили оценку выраженности АС-поражения сонных артерий. Сывороточная концентрация OPG определялась исходно, в 1990 г., и спустя 10 лет. В зависимости от концентрации OPG, все участники были разделены на три группы: 0,30-3,16 пмоль/л; 3,17-3,95 пмоль/л; 3,96-24,12 пмоль/л.

Оказалось, что уровень OPG ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как возраст, наличие диабета, системное воспаление, хронические инфекции, курение. По данным мультивариационного анализа, уровни OPG были достоверно связаны с тяжестью и прогрессированием каротидного АС, однако не являлись предикторами АС после поправки на возраст и пол. Среди пациентов 60 лет и старше, лица с максимальными уровнями OPG имели риск поражения сосудов в 3,3 раза выше, а риск смерти от сердечно-сосудистых причин – в 4 раза выше, чем пациенты с минимальной его концентрацией.

Интерлейкин-1 (IL-1)

IL-1 или эндогенный медиатор лейкоцитов (LEM), впервые описанный в 1972 г. из-за его действия на тимоциты как фактор активации лимфоцитов, является цитокином с 2-мя молекулярными формами. Обе формы оказывают идентичное биологическое действие, включая синтез белков острой фазы гепатоцитами, хемотаксис полиморфноядерных гранулоцитов, высвобождение полиморфноядерных гранулоцитов из крови и костного мозга.

В норме в сыворотке обнаруживается низкий уровень IL-1β. Предположительно ген IL-1 активируется при повреждении тканей и инфекции. Повышенный уровень IL-1 обнаружен у пациентов при ревматоидном артрите, нейровоспалениях и ИМ. Наряду с TNF-α и IFN-γ, IL-1 участвует в процессе разрушения АСБ, тем самым, повышая угрозу ИМ и ишемического ИнМ. При возникновении окклюзии артерий головного мозга IL-1 также играет патогенную роль, способствуя развитию ишемического поражения.

Интерлейкин-6 (IL-6)

NEW

IL-6, регулирующий иммунный ответ, реакции острой фазы и гемопоэз, играет одну из главных ролей в защитных механизмах организма. Повышенный уровень циркулирующего IL-6 обнаружен у пациентов с болезнью Кастлмана, ревматоидным артритом, сердечной миксомой. Также повышенный уровень IL-6 является свидетельством сердечной недостаточности. Уровень IL-6 наряду с уровнем IL-18 резко увеличивается сразу после ОИМ.

Интерлейкин-8 (IL-8)

NEW

IL-8/Нейтрофил-активирующий пептид-1 (IL-8/NAP-1) избирательно стимулирует способность нейтрофилов и Т-лимфоцитов мигрировать в поврежденные и воспаленные ткани. IL-8, выделенный из эндотелия, может регулировать воспалительный процесс путем влияния на взаимодействие нейтрофилов и цитокин-активированных ЭК. Вовлечение IL-8 обнаружено при многих клинико-патологических условиях: бактериальные и вирусные инфекции, сепсис, различные злокачественные опухоли, отторжение трансплантата, ИМ.

Интерлейкин-18 (IL-18)

NEW

IL-18 – относительно недавно обнаруженный цитокин, структурно подобный IL-1. Активность IL-18 также тесно связана с активностью IL-1. IL-18 является цитокином, играющим важную роль в иммунной реакции Th1, в первую

• **СМ. НИЖЕ**
в этой же главе параграф «Молекулы адгезии»

•• **СМ. ТАКЖЕ:**
главу «Метаболизм костной ткани», стр. 189

очередь благодаря своей способности индуцировать продукцию IFN- γ T- и NK-клетками. IL-18 играет роль модулятора при опухолевых, инфекционных, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. По последним данным IL-18 играет критическую роль в процессах воспаления и дегенерации нервной ткани, в том числе при гипоксии мозга, обусловленной ишемическим ИнМ. Кроме того, уровень IL-18 и IL-6 резко увеличивается сразу после ОИМ.

Хемокины

Хемокины – суперсемейство малых секретируемых протеинов, функционирующих в качестве межклеточных посредников для контроля активации и миграции различных клеток крови (например: T- и B-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов) к очагу воспаления в случае аллергических и других иммунных реакций. Выделяют два основных класса хемокинов: альфа-хемокины (опосредующие преимущественно хемотаксис нейтрофилов) и бета-хемокины способствующие хемотаксису моноцитов и лимфоцитов). Хемокины содержат четыре консервативных цистеина, связанных дисульфидными мостиками. В зависимости от того, разделены первые два консервативных остатка цистеина одной АК или нет, различают два подсемейства хемокинов, CC и CXC. RANTES и MCP-1 принадлежат к CC семейству β -хемокинов.

RANTES

NEW

Активность хемокина RANTES не ограничивается только хемотаксисом. Его активность проявляется при острых и хронических воспалительных процессах. С одной стороны, уровень RANTES (наряду с уровнем других хемокинов: MCP-1 и MIP-1 α) возрастает после ИМ и сохраняется повышенным в течение недели. Причем концентрация RANTES коррелирует со степенью тяжести инфаркта: 32 ± 2 нг/мл (n=17) при ОИМ II и III степени тяжести по Киллипу, против 16 ± 1 нг/мл (n=18) при I степени; значения в контрольной группе – 12 ± 1 нг/мл. С другой стороны, низкий базовый уровень RANTES является независимым предиктором инфаркта миокарда и смертности от сердечной недостаточности.

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1)

NEW

MCP-1 (моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор – MCAF) охарактеризован как моноцит-специ-

фический хемоаттрактант, но позже было показано, что он взаимодействует и с T-лимфоцитами, и с NK-клетками. MCP-1 играет патогенетическую роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая AC, ревматоидный артрит и аллергическую реакцию.

Повышенные уровни MCP-1 выявлены при воспалении кости и болезни Альцгеймера, ишемии миокарда и вирусной инфекции. Аналогично RANTES уровень MCP-1 возрастает при ИМ и коррелирует со степенью его тяжести: 295 ± 11 пг/мл (n=17) при ОИМ II и III степени, против 203 ± 9 пг/мл (n=18) при ОИМ I степени (при значениях в контрольной группе – 125 ± 7 пг/мл).

Фракталкин

NEW

Фракталкин – единственный представитель CX3C подсемейства хемокинов, с тремя АК остатками между C1 и C2 цистеинами в хемокиновом домене.

Фракталкин является лигандом CX3CR1. Уникальность фракталкина по сравнению с другими хемокинами заключается в том, что он существует не только в растворимой, но и в мембраносвязанной форме, где хемокиновый домен связан с муциновой частью молекулы. Растворимая форма фракталкина вызывает хемотаксис моноцитов, T- и NK-клеток.

Новые исследования показали, что в фракталкин играет важную роль в патогенезе AC (в том числе на фоне СД), при поражении сосудистого эндотелия и при отторжении трансплантированных органов. Показано, что антитела против фракталкина или CX3CR1 снижают риск развития AC, развития реакции отторжения трансплантата. Также показано, что мутантная (неактивная) форма CX3CR1 ассоциирована со сниженным риском возникновения AC и сердечно-сосудистой дисфункции.

Связь риска ССЗ с гемостатическими факторами

NEW

В ряде эпидемиологических исследований показано, что некоторые факторы, участвующие в процессе свертывания крови, повышают риск развития ИБС: повышенные уровни I, II и VII факторов в плазме, повышенная агрегация тромбоцитов, сниженная фибринолитическая активность.* Далее приводится таблица, показывающая взаимосвязь уровней гемостатических факторов с риском развития ССЗ.

• см. также: главу «Мониторинг гемостаза», стр. 57

Факторы гемостаза	Без нежелательных событий (n=1174)	Стенокардия (n=92)	ИМ (n=166)	Инсульт ишемический (n=45)	Нежелательные события, ассоциированные с ССЗ (n=268)
Фибриноген (г/литр)	2,59 (2,17-3,01)	2,78 (2,23-3,30)	2,79 (2,32-3,22)	2,92 (2,55-3,52)	2,8 (2,35-3,30)
vWF (мЕд/децилитр)	104,5 (78,3-138,0)	109 (78,5-135,5)	115,0 (81,5-156,0)	125,5 (92,8-151,5)	115,5 (84,8-149,5)
t-PA (нг/мл)	7,0 (5,0-9,0)	8,1 (6,2-10,2)	8,8 (6,6-10,8)	10,0 (8,3-12,3)	8,5 (6,5-10,7)
Фактор VII (мЕд/децилитр)	89 (70-115)	100 (77-122)	91 (65-115)	92 (69-118)	93 (69-119)
Д-димер (нг/мл)	80 (57-115)	82 (62-118)	93 (66-135)	111 (79-181)	91 (66-139)

Тканевой активатор плазминогена (t-PA)

NEW

Концентрация циркулирующего t-PA в плазме составляет примерно 2-8 нг/мл. Однако 95% циркулирующего t-PA входит в состав комплекса с ингибитором активатора плазминогена (PAI-1), следовательно, находится не в активном состоянии. Уровень t-PA повышен у пациентов с тромботическими нарушениями.

Показана прогностическая ценность уровня t-PA для оценки риска ишемического ИнМ. t-PA также может использоваться для оценки риска ИМ. Однако связь уровня t-PA с риском развития ИМ не столь очевидна, как с ишемическим инсультом.

Фактор Виллебранда (vWF)

vWF – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый ЭК и мегакариocyтами. Повышенные уровни vWF или его активности являются индикатором повреждения эндотелия при ССЗ, и предварительные исследования показали, что повреждение эндотелия может быть существенно для гипертензионных сосудистых осложнений. При повреждении кровеносного сосуда vWF способствует адгезии тромбоцитов, связываясь с рецептором адгезивного гликопротеина GPIb.

Показано, что наиболее эффективно с рецептором GPIb взаимодействует иммобилизованный vWF или vWF в составе внеклеточного матрикса в условиях значительной деэндотелизации сосуда. Такой механизм, возможно, является одним из главных этапов начального присоединения тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

Д-димер

NEW

Д-димер является независимым маркером риска цереброваскулярных патологий, его уровень связан с развитием АС в артериях головного мозга и отражает протромботические состояния, что в любом случае увеличивает риск ишемического ИнМ. Кроме того, о Д-димере известно как о предикторе ИМ. Однако определение Д-димера подходит скорее для контроля, чем для прогнозирования риска этого состояния. Д-димер участвует также в процессе ангиогенеза, вызывает пролиферацию клеток гладкой мускулатуры и хемотаксис моноцитов. Стимулируя активность моноцитов, Д-димер увеличивает синтез фибриногена в гепатоцитах.

Фибронектин

NEW

Фибронектин синтезируется фибробластами, ЭК, хондроцитами, глиальными клетками и миоцитами. Он играет важную роль в сердечно-сосудистой системе, в системе свертывания крови, диагностически значим для выявления АС, гипертензии и ИМ. Повышенные концентрации фибронектина свидетельствуют о повреждении эндотелиальной выстилки сосудов, что является дополнительным фактором развития АС и непрочности фиброзной капсулы. В 2004 г. было показано, что диагностическая значимость уровня фибронектина в плазме для больных с ишемическим поражением головного мозга, проходящих тромболитическую терапию. Показано, что такая терапия должна проводиться при мониторинге уровня фибронектина, поскольку высокие концентрации этого маркера связаны с геморрагической трансформацией и повышенным риском геморрагического инфаркта и кровоизлияния в мозг.

Молекулы адгезии при ССЗ

Установлено, что сосудистые (VCAM-1), межклеточные (ICAM-1) молекулы адгезии, E-селектин принимают участие в атерогенезе, способствуя проникновению лейкоцитов в стенку сосудов и отложению липидов. Уровнем растворимых форм молекул адгезии является чувствительным индикатором степени АС-повреждения артерий.

В физиологических условиях ЭК не экспрессируют молекулы адгезии. Увеличение концентрации последних на поверхности ЭК возникает при действии различных повреждающих факторов: увеличении напряжения линейного сдвига в определенном участке артерии, накоплении в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов и т.д. В экспериментальных исследованиях доказана важность экспрессии молекул адгезии в развитии реперфузионного повреждения и болезни коронарных артерий трансплантированного сердца. Регенерационный процесс после ИМ начинается с адгезии мезенхимальных стволовых клеток в области поврежденного кардиального микроваскулярного эндотелия, соответственно ведущую роль в этом процессе играют молекулы межклеточной адгезии.

R-селектин

NEW

R-селектин-опосредованная адгезия направлена на межклеточное взаимодействие (лейкоциты-эндотелий) и, по всей вероятности, очень важна в процессах развития воспаления и гемостаза. Чрезмерное накопление нейтрофилов на поверхности эндотелия, сопровождающееся высоким уровнем R-селектина, связано с множеством воспалительных процессов, включая повреждение при ишемии-реперфузии.

• см. также: главу «Молекулы адгезии», стр. 422

E-селектин

NEW

Циркулирующая форма или растворимый E-селектин (sE-селектин) служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов. Вызывая хемотаксис и адгезию иммунокомпетентных клеток, E-селектин играет важную роль в развитии множества патологий, таких как: аллергические реакции, глазные болезни, септический шок, внутрисосудистое воспаление, реакции отторжения трансплантата. E-селектин максимально экспрессируется через 2-4 ч после клеточной активации. В следующие 24-48 ч E-селектин сбрасывается с цитоплазматической мембраны и попадает в циркуляцию крови и лимфы.

ICAM-1

NEW

Экспрессия ICAM-1 коррелирует с инфильтрацией лимфоцитов в очаг воспаления. Экспрессия ICAM-1 увеличена при отторжении капиллярного эндотелия, миокарда и эндокарда в трансплантированном сердце. У лиц с инсулин-зависимым СД или с повышенным риском данного заболевания были найдены высокие сывороточные уровни ICAM-1 и L-селектина. В первые 12-24 ч ОИМ отмечается снижение уровня sICAM-1, что может служить прогностическим фактором для развития ишемии миокарда и реперфузии. sICAM-1 – надежный маркер воспаления ЦНС, связанного с кровоизлиянием и нарушением гематоэнцефалического барьера.

VCAM-1

NEW

Сосудистая молекула адгезии (VCAM-1 или CD106) обеспечивает адгезию лимфоцитов, моноцитов, NK-клеток, эозинофилов и базофилов через взаимодействие с лейкоцитарным антигеном (VLA-4). Повышенное содержание sVCAM-1 у практически здоровых людей связано с высоким риском развития ИМ. VCAM-1, экспрессированный ЭК, задействован в регенерационном процессе после ИМ, способствуя адгезии мезенхимальных стволовых клеток в область поврежденного сосудистого эндотелия.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



кат.№	производитель	наименование, количество/упаковка
442-0892	Biomedica	Предсердный натрийуретический пропептид альфа (proANP), 96
442-0852	Biomedica	Мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment), 96
442-1204	Biomedica	Мозговой натрийуретический пропептид (Nt-proBNP), 96
S-1194	Peninsula	Мозговой натрийуретический пептид (BNP-32) (без экстракции), 96
442-0062	Biomedica	Матриксный GLA белок, 96
442-0052	Biomedica	Эндотелин (1-21), 96
442-0082	Biomedica	Эндотелин (1-38, big), 96

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



1

кат.№	производитель	наименование, количество/упаковка
10-1106	Mercodia	Аполипопротеин (а) Apo(a) ELISA, 96
442-0032	Biomedica	Антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, (Oxidized LDL), 96
442-0042	Biomedica	Окисленные липопротеины низкой плотности, (Oxidized oLAB), 96
414-8880	Axis-Shield	Гомоцистеин, 96
7030	Biomerica	Миоглобин, 96
7031	Biomerica	Тропонин I, 96
413-8201	BCM Diagnostics	Креатинкиназа МВ-фракция, 96
HK401	HBT	Белок, связывающий жирные кислоты (Heart-FABP, FABP3), 96
7033	Biomerica	C-реактивный белок, 96 (чувствительность 0,1 мг/л)
BMS288	Bender Medsystems	C-реактивный белок Instant ELISA, 96 (чувствительность 5 нг/л)
416-5150S	Orgentec	Антитела к кардиолипину скрининг (суммарные IgA, IgM, IgG), 96
416-5150	Orgentec	Антитела к кардиолипину IgG/IgM, 96
416-5150A	Orgentec	Антитела к кардиолипину IgA, 96
430-1101H	Immco	Антимиокардиальные антитела IFA, 48
KHA0012	Biosource	Белок амилоида А, сывороточный (SAA), 192
BMS232	Bender Medsystems	Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), 96
BMS201	Bender Medsystems	Молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), 96
BMS205	Bender Medsystems	sE-селектин, 96
BMS277BL	Bender Medsystems	VEGF-A, 96
KHG0021	Biosource	Фактор роста фибробластов (FGFb), основная форма, 96
FVWF200	Axis-Shield	Фактор Виллебранда, 96
RE59321	IBL	Неоптерин, 96
BMS222	Bender Medsystems	Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), 96
442-5007	Biomedica	Oxystat (количественное определение перекиси), 96
442-0402	Biomedica	Остеопротегерин, 96
KGE001	R&D	Оксид азота (NO), 192 (детекция - 540 нм)
OD010C34	PALL	Пробирки с фильтрами для набора KGE001, 100 штук
473-7812	BCM Diagnostics	Ассиметричный диметиларгинин, 96
DMP100	R&D	Pro-MMP-1, 96
KAC1541	Biosource	Матриксная металлопротеиназа-3(MMP-3), 96
DM1300	R&D	Pro-MMP-13, 96
KHC1491	Biosource	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
BMS2018	Bender Medsystems	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
DTM200	R&D	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), 96
585000	BCM Diagnostics	Секреторная фосфатаза А2 (sPLA2), 96
194-0271	BioVendor	Лёгкая цепь миозина I (MLC-I), 96
473-6110	BCM Diagnostics	Ретинол связывающий глобулин, 96
LSR2000	Lifesign	DXpress – ридер для кардиомаркеров
60401	StatusFirst CHF	NT-pro BNP, 20
60501	Lifesign	набор для определения Тропина I, 20