

Содержание

Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение	8
Клинико-лабораторная оценка атерогенеза	9
Атеросклероз (код по МКБ-11 BD40)	9
Характеристика липидного обмена	11
Лабораторные тесты оценки активности атеросклеротического процесса	16
Дислипидемии и риск развития сердечно-сосудистых осложнений	22
Заключение по обзору лабораторных маркеров атеросклероза.....	28
Клинико-лабораторная оценка коронарного синдрома	30
Коронарный атеросклероз	30
Лабораторные тесты оценки острого коронарного синдрома.....	32
Клиническое значение высокой чувствительности теста к сердечному тропонину	36
Рекомендации по измерению высокой чувствительности теста к сердечному тропонину на уровне первичного звена	38
Лабораторные тесты оценки хронической сердечной недостаточности.....	44
Особенности диагностики коронарного синдрома у больных сахарным диабетом.....	47
Особенности диагностики коронарного синдрома у больных абдоминальным ожирением.....	52
Заключение по обзору лабораторных маркеров коронарного синдрома	53
Тромбоатерогенез	54
Тромбообразование в артериальной системе.....	54
Заключение по обзору лабораторных тестов тромбоатерогенеза.....	59
Клинические примеры	60
Нарушения липидного обмена на фоне гипертонической болезни без лечения. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности. История болезни № 1	60

Ожирение. Инсулинорезистентность и гиперлептинемия. История болезни № 2.....	62
Шум в ушах у пациентки с атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Лабораторный контроль гиполипидемической терапии. История болезни № 3	64
Дислипидемия при мигрени. Аномальный уровень липопротеинов (а). История болезни № 4.....	66
Инсулинорезистентность. История болезни № 5.....	68
Нарушения липидного обмена на фоне развития сахарного диабета 2-го типа и ожирения с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Значение определения гликированного гемоглобина и высокочувствительного теста на С-реактивный белок. История болезни № 6.....	69
Нарушения липидного обмена на фоне развития сахарного диабета 2-го типа и ожирения с эндотелиальной сосудистой дисфункцией. Динамическое лабораторное исследование. История болезни № 7.....	72
Нарушения липидного обмена на фоне кетодиеты. Холестерин липопротеинов низкой плотности и аполипопротеин В. История болезни № 8.....	74
Нарушения углеводного обмена на фоне статинотерапии. Контроль терапии с помощью гликированного гемоглобина. История болезни № 9.....	77
Нарушения липидного обмена у больного псориазом. История болезни № 10	79
Гипертриглицеридемический панкреатит. История болезни № 11	81
Дислипидемия на фоне антипсихотической терапии у пациента с шизофренией. История болезни № 12	83
Терапия дислипидемии у пациентки с ишемической болезнью сердца и непереносимостью статинов. История болезни № 13	86
Персистирующая фибрилляция предсердий у пациента с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне артериальной гипертензии. История болезни № 14	89
Молодой пациент с перенесенным инфарктом миокарда и повышением уровня гомоцистеина. История болезни № 15	91

Раннее развитие осложненной формы ишемической болезни сердца у пациента с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и липопротеина (а). История болезни № 16	93
Семейная гиперхолестеринемия. История болезни № 17	96
Хроническая сердечная недостаточность ишемической этиологии. Динамика натрийуретического пептида (В-типа) N-концевого фрагмента. История болезни № 18	97
Осложненная форма ишемической болезни сердца у пациента с повышенным уровнем липопротеина (а) на фоне сахарного диабета 2-го типа и курения. История болезни № 19	100
Инфаркт миокарда без подъема ST сегмента. Значение теста высокочувствительного сердечного тропонина. История болезни № 20	102
Постинфарктная сердечная недостаточность, внутрисердечный тромб. История болезни № 21	104
Определение риска сердечно-сосудистого осложнения по шкале SCORE2. История болезни № 22	107
Оценка риска сердечно-сосудистого осложнения по отношению аполипопротеинов В/аполипопротеинов А и шкале SCORE2. История болезни № 23	108
Статин-индуцированная миопатия. История болезни № 24	110
Заключение по разделу «Клинические примеры»	112
Список литературы	113
Приложение. Табличный, справочный материал	114

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на устоявшееся всеобщее использование термина «атеросклероз» как в медицинском, так и повседневном обиходе, единой этиологической и патофизиологической концепции развития этого патологического процесса нет. Кроме того, специалисты разного профиля (терапевты, кардиологи, врачи клинической лабораторной диагностики, патологоанатомы и т.д.) это заболевание рассматривают с разных патофизиологических и диагностических позиций. В данном пособии атеросклероз представляется как процесс поражения сосудов, который лежит в основе клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Лабораторные исследования и их интерпретация излагаются с целью повышения качества диагностики активности атеросклеротического процесса и его клинических проявлений, а также лабораторного контроля эффективности профилактики, лечения и прогноза ССЗ, в основе которых лежат атеросклеротические повреждения сосудов.

Среди теорий патогенеза атеросклероза доминируют гипотезы «ответ на повреждение», липидно-инфильтрационная и иммуновоспалительная теории. Липидно-инфильтративная теория атеросклероза берет свое начало от холестериновой теории, предложенной Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым, после экспериментальных работ, в которых атеросклероз был выделен в самостоятельное заболевание. Эта теория обладает наиболее внушительной доказательной базой. Использование определенной группы лабораторных тестов и широкое применение на практике статинов базируются в основном на представлении об участии липидов в атеросклеротическом повреждении артерий. Тем не менее мы излагаем материал с оценкой клинико-диагностического значения лабораторных показателей, которые в последнее время предложены исходя из представления о патогенезе атеросклероза как о мультифакторном заболевании.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА АТЕРОГЕНЕЗА

Атеросклероз (код по МКБ-11 BD40)

ССЗ и их осложнения [нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, инсульт] являются основными причинами инвалидизации и смертности в большинстве европейских стран, включая Россию. В основе большинства случаев ССЗ лежит атеросклероз, при котором холестерин и другие липиды, а также клеточные элементы и фибрин накапливаются в стенках артерий, формируя бляшки. Среди множества теорий развития атеросклероза уверенно доминируют три: липидно-инфильтрационная, «ответ на повреждение» и иммунновоспалительная.

Липидно-инфильтрационная теория обладает наибольшей доказательной базой, которая свидетельствует, что в развитии атеросклероза ведущую роль играет дислипидемия, приводящая к эндотелиальной дисфункции, вызывающей повреждение сосудистой стенки. В стенке артерий скапливаются макрофаги, Т-лимфоциты, формируется большое количество коллагена, эластина и протеогликанов, внутриклеточно и внеклеточно накапливаются окисленные липопротеины, холестерин и его эфиры. Основными транспортными средствами доставки холестерина в стенку артерий являются плазменные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Одновременно липопротеины высокой плотности (ЛПВП) являются средством обратного транспорта холестерина от периферических органов в печень. Наиболее высокой атерогенностью обладают модифицированные ЛПНП, образующиеся путем перекисного окисления. В отличие от неокисленных форм, окисленные ЛПНП активнее захватываются моноцитами и макрофагами артериальной стенки, что приводит к накоплению холестерина, появлению пенистых клеток и образованию бляшек.

Теория атерогенеза — «ответ на повреждение», полагает, что повреждение эндотелия, развитие эндотелиальной дисфункции и нарушение барьерной функции являются ранними предикторами атеросклероза, артериальной гипертензии и предстоящих сердечно-сосудистых событий. Наиболее часто повреждение эндотелия развивается под влиянием курения, ожирения, повышения артериального давления (АД), дислипидемии с повышенной концентрацией ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), гиперинсулинемии, гипергликемии, гомоцистеинемии, инфекционного процесса, действия токсинов. Активированная эндотелиальная клетка выделяет факторы роста, вызывающие стимуляцию миграции гладкомышечных клеток из меди в интиму, при этом происходит образование межклеточного вещества бляшки. Отвечая на повреждение, эндотелиоциты вырабатывают цитокины [интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α (ФНО α)], молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1), Р-селектины, которые, в свою очередь, принимают участие в поддержании воспалительной реакции в стенке артерий, вызывая адгезию моноцитов и тромбоцитов, миграцию моноцитов в интиму. Таким образом, нарушение целостности эндотелия способствует развитию ССЗ.

Иммуновоспалительная теория атеросклероза предполагает как внедрение в сосудистую стенку патогенных микроорганизмов, так и развитие аутоиммунных механизмов. В атеросклеротических бляшках обнаружено до 20 различных патогенных микроорганизмов. О роли инфекционного фактора в атерогенезе свидетельствует повышение в крови бактериальных липополисахаридов у людей с факторами риска развития атеросклероза. Аутоантигенные свойства могут приобретать модифицированные ЛПНП, которые после внедрения в стенку сосуда запускают воспалительные реакции. Как в плазме, так и в бляшках сосудистой стенки людей с гиперхолестеринемией обнаруживаются аутоантитела и Т-клетки, распознающие окисленные ЛПНП.

Известно, что после внедрения модифицированного ЛПНП в стенку сосуда «факторы риска» и эндотелиальная

дисфункция способствуют трансформированию модифицированного ЛПНП в аутоантиген с запуском аутоиммунной воспалительной реакции. По всей видимости, воспаление является той неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение, вызываемое разнообразными повреждающими факторами риска. Такой взгляд на патогенез атеросклероза объединяет популярную теорию «ответа на повреждение» и воспалительную теорию атерогенеза. Воспалению придается особое значение и в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Истончение фиброзной покрышки и увеличение липидного ядра считаются важными факторами дестабилизации, приводящими к разрыву и развитию тромботических осложнений, в частности ИМ и инсульта.

Воспалительные реакции лежат в основе всех ключевых этапов атерогенеза, начиная с модификации здорового эндотелия артерий и до формирования тромба на месте разрыва бляшки. При этом решающую роль в атерогенезе играет вялотекущее воспаление с атеромой с большим липидным ядром, обилием макрофагов и тонкой фиброзной покрышкой, что способствует запуску процесса медленного «тления» в атероме и разрыва ее капсулы.

Во всех теориях патогенеза атеросклероза ключевыми звеньями выступают нарушения метаболизма липидов, основным из которых является холестерин.

Характеристика липидного обмена

Холестерин

Холестерин выполняет несколько функций: входит в состав клеточных мембран, является предшественником желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D, выполняет роль структурного антиоксиданта. Значение холестерина как антиоксиданта увеличивается с возрастом, так как у пожилых людей системно снижается активность ферментных систем, в частности ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы. Компенсаторно увеличивается

защита клеток от активных радикалов структурным компонентом клеточных мембран — холестерином, который за счет массивной циклической структуры выполняет роль «ловушки» для свободных радикалов. В этой связи чрезмерное снижение холестерина может иметь негативные последствия из-за уменьшения антиоксидантного потенциала клеток и увеличения вероятности мутационного воздействия эндогенно образующихся свободных радикалов и радиационных воздействий внешних факторов. Таким образом, холестерин — это вещество, жизненно необходимое для человека и одновременно фактор риска ССЗ и смертности от них.

В сутки из пищи усваивается около 1,5 г экзогенного холестерина, это составляет 35–40% холестерина, попавшего в организм. У взрослого человека синтезируется 2–4 г холестерина, синтез происходит практически только в печени и в дистальной части тонкой кишки, хотя большинство тканей способно к синтезу холестерина. Ключевым ферментом синтеза эндогенного холестерина является 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Активность этого фермента регулируется по принципу обратной связи конечным продуктом реакции — холестерином. Инсулин и трийодтиронин увеличивают активность ГМГ-КоА-редуктазы, а глюкагон и кортизол оказывают ингибирующее действие на этот фермент. Гиполипидемические препараты статины снижают уровень холестерина в организме, блокируя ГМГ-КоА-редуктазу.

Основной транспортной формой холестерина в крови являются ЛПНП, которые доставляют холестерин до периферических клеток. Удаление холестерина из организма происходит через желчь, поэтому сначала он должен быть доставлен в печень из тканей, эту функцию обеспечивают ЛПВП. Основные метаболиты холестерина — желчные кислоты, они синтезируются исключительно в печени. Примерно 1 г холестерина каждый день удаляется с желчью, при этом около половины в виде желчных кислот. Всасывание холестерина пищи и реабсорбция желчных кислот из выделенного с желчью холестерина играют важ-

ную роль в ограничении скорости синтеза эндогенного холестерина печенью.

В России по крайней мере 10% населения страдают гиперхолестеринемией. Гиперхолестеринемия сама по себе асимптоматична, но может привести к серьезным патологическим изменениям сосудистой стенки. Достаточно часто при обследовании здоровых людей верхняя граница нормы обозначается для общего холестерина (ОХС) натошак 6,4 ммоль/л. В то же время популяционные исследования показывают, что риск ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается, начиная со значений ОХС 5,2 ммоль/л и выше. В связи с этим практически для всех показателей липидного метаболизма выделяют «желательный», «допустимый» и «патологический» диапазон значений. Желательным является уровень ОХС менее 5,2 ммоль/л, при концентрации ОХС в диапазоне 5,2–6,4 ммоль/л рекомендуется исследовать содержание ХС-ЛПВП; высокими считаются уровни холестерина $>6,4$ ммоль/л.

Триглицериды

Триглицериды (ТГ) — эфиры спирта глицерола и высших жирных кислот. Основная функция — энергетический субстрат. Повышенный уровень ТГ может быть обусловлен увеличением содержания в плазме крови хиломикрона и/или ЛПОНП и ассоциируется с риском развития атеросклероза и ИБС. Определение ТГ проводится с целью диагностики первичных и вторичных нарушений липидного обмена (в комплексе с другими показателями липидного обмена), оценке риска атеросклероза и его осложнений.

Оптимальный уровень — менее 1,7 ммоль/л (Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, 2019).

Увеличение концентрации наблюдается при первичных, а также вторичных дислипопроteinемиях, вызванных сахарным диабетом (СД), ожирением, хронической болезнью почек, гипотиреозом.

Лipoppoтeины и тpaнcпopт липидов

В крови содержатся насыщенные, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, ТГ, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды. Все эти липиды не растворимы в водной фазе крови (плазма), поэтому в организме имеется сложная система транспорта липидов. Свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбумином. ТГ, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды транспортируются в форме липопротеинов. Липопротеины — макромолекулы, состоящие из гидрофобной сердцевины и гидрофильной оболочки. Сердцевина содержит неполярные липиды — ТГ и эфиры холестерина. Оболочка построена из полярных липидов — холестерина и фосфолипидов, причем заряженные концы этих молекул обращены наружу. Кроме того, в состав оболочки входят апопротеины — белки нековалентно связанные с фосфолипидами и холестерином.

Апопротеины поддерживают структуру липопротеидных частиц и обеспечивают их взаимодействие с рецепторами липопротеидов. Циркулируя в крови, липопротеиды обмениваются между собой поверхностными липидами и апопротеинами. ЛПОНП и ЛПНП имеют маркер прямого направленного транспорта — аполипопротеин В-белок (АпоВ-белок), к которому имеются рецепторы в периферических тканях. Основными белковыми компонентами ЛПВП является аполипопротеин А1 (АпоА-1).

Липопротеины подразделяют на несколько классов в зависимости от их плотности, которая определяется отношением апопротеины/липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность.

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассматривается как основной показатель, отражающий нагрузку по холестерину на периферические ткани, как главный показатель оценки риска ССЗ. Внутрисосудистые ультразвуковые исследования (ВСУЗИ) показали, что прогрессирование атеросклеротических бляшек замедляется при уровне ХС-ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л. Это значение ХС-ЛПНП принято в качестве целевого уровня

у пациентов с ССЗ для предотвращения прогрессирования атеросклеротических бляшек.

Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) отражает обратный транспорт холестерина от перегруженных тканей в печень. Свыше 90% белка ЛПВП представлено АпоА-белками. Снижение концентрации ХС-ЛПВП менее 0,9 ммоль/л связывается с повышенным риском атеросклероза. Повышенный уровень ХС-ЛПВП рассматривается как антиатерогенный фактор.

Индекс атерогенности используется для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеидов. Индекс атерогенности рассчитывается на основании формулы:

$$\text{индекс атерогенности} = (\text{ОХС} - \text{холестерин} - \text{ЛПВП}) / (\text{холестерин} - \text{ЛПВП}).$$

Индекс атерогенности является «идеальным» у новорожденных (не более 1), достигает примерно 2,5 у здоровых мужчин 20–30 лет и 2,2 у здоровых женщин. У мужчин 40–60 лет без клинических проявлений атеросклероза этот коэффициент составляет 3–3,5, у людей с ИБС —>4, достигая нередко 5–6 ед. и более.

Холестерин нелипопротеинов высокой плотности (ХС-нелПВП) — показатель, который используется для комплексной оценки прямого транспорта липидов в ткани и риска ССЗ, в частности при высоких ТГ и СД. Этот показатель включает холестерин, содержащийся во всех атерогенных частицах: ЛПНП, ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности, ЛП(а); при измерении после приема пищи он дополнительно включает холестерин в хиломикронах и ремнантах. Этот показатель выражен при ожирении, метаболическом синдроме, СД.

Рекомендуемые терапевтические цели для ХС-нелПВП устанавливаются на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше целевых значений ХС-ЛПНП; это значение основано на предположении, что «оптимальная» концентрация холестерина липопротеинов очень низкой плотности в ТГ натошак составляет 0,8 ммоль/л. ХС-нелПВП можно измерять и не натошак; также не требуется, чтобы уровень ТГ был

ниже 4,5 ммоль/л, однако измерение ХС-неЛПВП может быть ошибочным при значениях уровня ТГ ≥ 10 ммоль/л; в этом случае ХС-неЛПВП определять не рекомендуется. Уровни ХС-неЛПВП или АпоВ являются хорошими маркерами риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при метаболическом синдроме и СД.

- Уровни ХС-неЛПВП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) и АпоВ < 80 мг/дл желательны для пациентов с высоким риском.
- Уровни ХС-неЛПВП $< 2,2$ ммоль/л (< 85 мг/дл) и АпоВ < 65 мг/дл желательны для пациентов с очень высоким риском.
- У пациентов с очень высоким риском и с рецидивирующими атеросклеротическими ССЗ целесообразно достижение целевого уровня ХС-неЛПВП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) и АпоВ < 50 мг/дл.

Лабораторные тесты оценки активности атеросклеротического процесса

Лабораторные показатели липидного метаболизма, такие как ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, являются скрининговыми. Их значение в развитии атеросклероза и его осложнений определено в популяционных исследованиях. При выявлении в скрининговых тестах риска развития атеросклероза рекомендуется исследовать специфические лабораторные показатели, отражающие генетические и патофизиологические механизмы атерогенеза.

Аполипопротеин А1, аполипопротеин В

Все липопротеины, несущие липиды к периферическим тканям, имеют в своей структуре АпоВ-белок. В группу АпоВ-белков входят АпоВ-100 и АпоВ-48, которые различаются по молекулярной массе. АпоВ-48 присутствует в основном в хиломикронах и ЛПОНП, которые содержат холестерин, всосавшийся в кишечнике, АпоВ-100 — маркер ЛПНП, которые синтезируются в печени. Полагают, что АпоВ-100 является маркером генетической предрасположенности к развитию ИБС. Иммунохимическим

методом определяется в основном АпоВ-100, в рутинной лабораторной практике именно этот апо-белок обозначается как АпоВ. Показатель АпоВ можно измерить не натошак, так как на него не влияет величина концентрации ТГ. АпоВ рекомендуется измерять для оценки риска у пациентов с легкой или умеренной гипертриглицеридемией (2–10 ммоль/л) или очень низким уровнем ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л.

Рецепторы к АпоВ имеются практически во всех клетках тканей, за исключением клеток нервной системы и эритроцитов. Транспорт холестерина из клеток периферических тканей в печень (обратный транспорт холестерина) осуществляется ЛПВП. Основным белковым компонентом ЛПВП является АпоА-1. Определение в крови АпоА-1 и АпоВ имеет значение для выявления риска атеросклероза в популяции, а отношение АпоВ/АпоА-1 превосходит прогностическое значение отдельных ЛП и апо-белков. Это связано с тем, что АпоВ/АпоА-1 дает информацию о соотношении прямого транспорта холестерина к периферическим клеткам и обратном транспорте от периферических клеток в печень, где холестерин удаляется в составе желчных кислот.

Абсолютные значения уровня АпоА-1 и АпоВ в сыворотке даже в сходных группах пациентов отличаются у разных авторов. Одной из причин, приводящих к неоднозначным результатам, может быть использование разных антител. В то же время отношение АпоВ/АпоА-1 лишено этого недостатка и может быть использовано как ранний индикатор нарушений липидного метаболизма и риска атеросклероза. Рекомендуемое значение АпоВ/АпоА-1 — <1,1. Чем больше в сыворотке АпоА-1 и меньше АпоВ, тем ниже вероятность развития сердечно-сосудистой патологии.

Липопротеин(а)

Липопротеин(а) [ЛП(а)] является проатерогенным, это независимый фактор риска развития ССЗ, включая ИМ, инсульт и стеноз аортального клапана. ЛП(а) — сходная с ЛПНП, обогащенная холестерином и белком частица, содержит молекулу Апо(а) в дополнение к молекуле АпоВ.

Несмотря на подобие ЛПНП, ЛП(а) характеризуется метаболизмом иным, чем ЛПНП; лекарственные препараты, которые снижают концентрацию ЛПНП, не влияют на концентрацию ЛП(а). Концентрация ЛП(а) выше 0,3 г/л связана с двукратным повышением риска ИБС и с пятикратным увеличением риска ИБС, если одновременно повышена концентрация ЛПНП. ЛП(а) может ингибировать фибринолиз, повышая риск развития тромбоза и атеросклероза. Апо(а) и пламиноген имеют структурное сходство, что, возможно, определяет связь между атерогенезом и тромбозом. Приблизительно 20% населения имеют повышенный уровень ЛП(а) в крови, который не зависит от возраста, пола или уровня липидов, до 90% вариаций уровней ЛП(а) в плазме могут быть обусловлены генетическими факторами, что делает ЛП(а) наиболее распространенным наследственным фактором риска атеросклеротических ССЗ.

Измерение ЛП(а) повторно не следует проводить у одного и того же пациента, так как концентрации ЛП(а) не претерпевают существенных изменений в течение жизни. Исключениями из этого правила являются обстоятельства, связанные с менопаузой, беременностью, почечной недостаточностью, применением оральных контрацептивов или при назначении терапии для снижения ЛП(а). На концентрацию ЛП(а) не влияет характер диеты, однако уровень ЛП(а) минимально увеличивается при воспалении.

Оксисленные липопотеины низкой плотности

Липопотеины, присутствующие в плазме, — крупномолекулярные комплексы, которые способны как синтезироваться, так и захватываться гепатоцитами с последующим удалением холестерина из организма в составе желчных кислот. Перегрузка организма холестерином, повышение его количества в плазме крови сопровождаются снижением интенсивности удаления ЛПНП гепатогенным путем, появлением задержавшихся «состаренных» ЛПНП. У здоровых людей период полураспада ЛПНП составляет 3 дня, а при дислипидемии период полураспада ЛПНП возрастает до 4,5 дня и более, в результате увеличивается время циркуляции ЛПНП в крови и происходит их трансфор-

мация с образованием окисленных и модифицированных ЛПНП (окЛПНП), приобретающих чужеродные свойства.

Задержка циркулирующих макромолекулярных комплексов системно сопровождается их модификацией, связанной с процессами гликирования, ацетилирования, сиаилирования. Увеличение концентрации перекисей липидов в крови отмечается сразу после курения табака. Липопротеины могут быть модифицированы под влиянием ферментов липооксигеназы и миелопероксидазы в капиллярной сети органов и тканей. Поглощение модифицированных «состаренных» ЛПНП макрофагами-моноцитами является закономерным процессом очищения организма от крупномолекулярных комплексов, которые не могут из-за крупных размеров фильтроваться в почечных гломерулах и удаляться с мочой. Макрофаги поглощают модифицированные липопротеины, используя для этого сквенджер-рецепторы (рецепторы клеток-мусорщиков). Наибольшим сродством к окЛПНП обладают рецепторы CD36 и SR-A, они способны распознавать и удалять модифицированные структуры и окисленные фосфолипиды, в частности эпитоп фосфохолина, который входит в состав ЛПНП. ОкЛПНП оказывают выраженное проатерогенное действие: перенасыщенные модифицированными липопротеинами макрофаги превращаются в пенистые клетки, являющиеся морфологическим субстратом липидной атеросклеротической бляшки. Модификация ЛПНП сопровождается существенным повышением их иммуногенности. Образование антител к окЛПНП, захватываемым клетками артериальной стенки, является дополнительным фактором повреждения артерий. Повышенные уровни аутоантител против окЛПНП были обнаружены в циркулирующей крови у пациентов с ИБС. Выявлена корреляция между аутоантителами против окЛПНП и прогрессированием коронарного атеросклероза.

С-реактивный белок, высокочувствительный С-реактивный белок

С-реактивный белок — белок острой фазы воспаления, который при вирусной и бактериальной инфекции может повышаться на несколько порядков.

Высокочувствительный тест на С-реактивный белок (hsCRP) определяет количественно концентрацию С-реактивного белка, который стабильно выявляется у практически здоровых людей или у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса либо вне обострения заболевания. Уровень hsCRP 3–10 мг/л — признак вялотекущего воспалительного процесса в интиме сосудистой стенки, связан с высоким риском ССЗ и их осложнений, а также риском внезапной сердечной смерти у больных, не страдающих ССЗ. Этот показатель дополняет прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска, такие как курение, ожирение, СД, инсулинорезистентность, уровень ОХС и ЛПНП. У больных нестабильной стенокардией повышенный уровень hsCRP встречается значительно чаще (у 70% пациентов), чем при стенокардии напряжения (у 20% больных). Среди больных нестабильной стенокардией, у которых развился острый инфаркт миокарда (ОИМ), hsCRP повышен (>3 мг/л) практически у всех. Уровень hsCRP может определять эффективность первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Уровень hsCRP измеряется не ранее чем через 2 нед после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания. Данные, основанные на результатах различных исследований связи величины базового уровня С-реактивного белка с риском сосудистых осложнений, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Риск сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от уровня высокочувствительного теста на С-реактивный белок

Концентрация hsCRP, мг/л	Риск сосудистых осложнений (инсульт, ОИМ)
<1	Минимальный
1,1–1,9	Низкий
2,0–2,9	Умеренный
>3	Высокий