



Александрова А. И. группа 2608

МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Натрийуретические пептиды

Предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-натрийуретический (CNP) пептиды – члены семейства гормонов, секретируемых предсердием, желудочком и эндотелиальными клетками (ЭК) сосудов, соответственно.

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)

- 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).
- 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. Уровень BNP в плазме крови существенно увеличен при нарушении функции сердца, почечной недостаточности, болезнях печени и у пациентов с различными формами вторичной гипертонии. Высокие концентрации BNP и proANP наблюдаются у пациентов с дисфункцией левого желудочка, особенно перед ИМ.
- Уровень BNP дает возможность прогнозировать риск внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. 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. 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).

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. 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 эквимольных 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).
- Период полураспада α -ANP составляет 3-4 мин. proANP (1-98) циркулирует дольше, что ведет к существенно более высоким его концентрациям в крови по сравнению с α -ANP. Уровень proANP (1-98) менее чувствителен к пульсовой секреции ANP и может лучше отражать постоянную секрецию этого гормона, чем быстро колеблющийся уровень α -ANP.
- 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 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. Э образуются при протеолитическом расщеплении специфического препро-Э. Этот полипептид, известный под названием Big-эндотелин (Big-Э), состоит из 38 АК остатков.
- Э имеет очень короткий период полураспада (около 40 сек.), в то время как период полураспада Big-Э намного больше.
- 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.
- является маркером ранней реокклюзии 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, после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга.

Маркеры повреждения миокарда

- MB-фракция креатинкиназы
- Миоглобин
- Тропонин I
- Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма

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).
- 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
- Величина повышения КК-МВ соответствует величине пораженной зоны миокарда.
- Повышение КК-МВ выявляется после операций и при диагностических нехирургических манипуляциях на сердце, в отдельных случаях наблюдается при миокардитах и миокардиодистрофиях различного генеза. Физический стресс и травмы мышц, дегенеративные и воспалительные повреждения, токсические поражения мышц также могут приводить к повышению уровня КК-МВ.

Миоглобин

- белок, транспортирующий 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.
- 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.

Тропонины

- Комплекс тропонина входит в состав сократительной системы мышечной клетки. Он образован тремя белками: тропонином Т (образующим связь с тропомиозином), тропонином I (который может ингибировать АТФ-азную активность) и тропонином С (обладающим значительным сродством к Ca^{2+}). 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 цитоплазматической фракции. Деструкция сократительного аппарата кардиомиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение уровня тропонинов определяется в течение 8-10 дней после начала ИМ.
- «Диагностическое окно»[1] 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.

Тропонины

- 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.
- 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. В отличие от тропонина T уровень тропонина I не повышается у больных с почечной недостаточностью, при массивных повреждениях и заболеваниях мышц.
- 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.

Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма

(H-FABP)

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.
- Используют как чувствительный маркер для ранней диагностики ОИМ и для мониторинга его течения. 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 плазме здоровых людей присутствует около 1,6 нг/мл H-FABP, с возрастом пределы нормальной концентрации незначительно возрастают.

Маркеры риска ССЗ

- Аполипопротеин А
- Общий ХС, триглицериды, ЛПВП-ХС, ЛПНП-ХС ЛПОНП-ХС
- Окисленные ЛПНП и антитела к ним
- Гомоцистеин
- Высокочувствительный С-реактивный белок
- Антитела к кардиолипину
- Антимиокардиальные антитела
- Матриксный белок, содержащий γ -карбоксиглутамат
- Белок амилоида А, сывороточный
- Неоптерин

Аполипопротеин А (Апо-А)

- 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, очень похожа на ЛПНП; основным отличием между ними служит наличие в составе Лп(а) Апо-А, ковалентно связанного с Апо-В. Структурное сходство с плазминогеном, тканевым активатором плазминогена и фактором XII обеспечивает участие Лп(а) в процессах атеротромбогенеза путем прикрепления тромба в участках сосудистой стенки, богатых Лп(а). Апо-А и Лп(а) конкурируют с плазминогеном за связывание с его рецептором. 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.

Аполипопротеин А (Апо-А)

- 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. При концентрации общего ХС в диапазоне 5,2-6,5 ммоль/л рекомендуется проводить исследование содержания в крови ЛПНП-ХС, которые являются атерогенными липопротеинами. ЛПНП-ХС являются основной транспортной формой ХС для нужд клеток сосудистой стенки, а при патологических состояниях – источником накопления его в стенке сосуда.
- 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.
- 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.

Окисленные ЛПНП (Oxidized LDL, oLDL) и антитела к ним

(oLDL) 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.

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

- 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*.
- 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.
- С гипергомоцистеинемией может быть связано 10% риска коронарной болезни сердца в общей популяции. 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.

Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP)

- CRP является белком острой фазы и синтезируется исключительно в печени. 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.
- 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. 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.

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.

Антимиокардиальные антитела

- Анtimiокардиальные антитела могут быть определены при ревматическом поражении сердца, кардиомиопатии, постторакотомическом синдроме и после ИМ. Специфические аутоантитела к ткани сердца выявляются у примерно 25% пациентов с диагнозом «распространенная кардиомиопатия». 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. MGP играет ключевую роль в ингибировании образования тканевых кальцификатов. 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 имеющих 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.
- 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-κB). 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[2] 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 инактивируются 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)

- АДМА участвует в патогенезе АС и является маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак.
- Исследования проведенные в 2005 году показали, что АДМА является слабым независимым предиктором острого ИнМ и сильным предиктором транзиторной ишемической атаки. 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 рН. 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)

- PLA 2 – 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. 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).
- 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.

PAPP-A

- PAPP-A – цинксодержащая MMP, способствующая высвобождению активного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Синтез PAPP-A повышается в тканях в ответ на повреждение, а биологическое действие PAPP-A 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 PAPP-A выступает в роли более чувствительного маркера воспаления и повреждения АСБ, чем, например, тропонины или клеточный фибронектин. Повышение уровней PAPP-A в крови у больных ИБС свидетельствует о наличии так называемых неустойчивых АСБ, которые при переходе в нестабильное состояние могут явиться причиной острого коронарного синдрома.

sCD40L

- D40-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.
- Есть данные, свидетельствующие о повышенных концентрациях sCD40L у 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.

Простациклин и тромбоксан

- Продукты арахидоновой кислоты: простациклин (ПГ₁₂) и тромбоксан (ТхА₂) играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. ПГ₁₂ и ТхА₂ противоположны по своему действию на тромбоциты и гладкую мускулатуру. ТхА₂ образующийся в тромбоцитах и выделяемый в кровоток, является мощным проагрегантом и вазоконстриктором. ПГ₁₂ – образуется в ЭК сосудов и является мощным вазодилататором. При адгезии тромбоцитов к месту поврежденного сосуда из тромбоцитов выделяется ТхА₂, одновременно из ЭК выделяется ПГ₁₂, ограничивая или предотвращая процесс тромбообразования.
- Вследствие дисбаланса в динамическом равновесии ТхА₂ и ПГ₁₂ 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/ПГ₁₂ способствует развитию острого коронарного синдрома.

Кластерин

- Кластерин (аполипопротеин J; SP-40,40; TRPM- 2; SGP-2; pADHC-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

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

-

Проинсулин

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

Каспазы

- 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 считается ключевым компонентом в развитии апоптоза, являясь посредником между DED-рецептором (рецептором смерти) и группой остальных каспаз, играет важную роль в развитии опухолей и ССЗ.
- Многочисленные эксперименты показали, что ингибирование К-8 защищает лабораторных животных от развития постишемической кардиомиопатии и ИМ.
-

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. 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)

- 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 патогенезе воспалительных заболеваний связок и других тканей. Определение уровня TNF- α представляется полезным в трансплантологии. Повышенные уровни цитокина обнаруживаются у пациентов с миокардитом.
- 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-1 β стимулирует экспрессию молекул адгезии на васкулоЭК, что способствует восстановлению сосудистой стенки.

Остеопротегерин (OPG)

- 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.
- 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.

Интерлейкин-1 (IL-1)

- IL-1 или эндогенный медиатор лейкоцитов (LEM). 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-1 β . 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)

- IL-6, регулирующий иммунный ответ, реакции острой фазы и гемопоз, 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)

- 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)

- 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 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

- RANTES

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)

- MCP-1 (моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор – MCAF) охарактеризован как моноцит-специфический хемоаттрактант, но позже было показано, что он взаимодействует и с Т-лимфоцитами, и с NK-клетками. MCP-1 играет патогенетическую роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая АС, 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

- 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, Т- и NK-клеток.
- Новые исследования показали, что фракталкин играет важную роль в патогенезе АС (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 АС, развития реакции отторжения трансплантата. Также показано, что мутантная (неактивная) форма CX₃CR₁ ассоциирована со сниженным риском возникновения АС и сердечно-сосудистой дисфункции.

Связь риска ССЗ с гемостатическими факторами

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.

Тканевой активатор плазминогена (t-PA)

- 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 мегакариоцитами. 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

- 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

- 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 до-полнительным фактором развития АС и непрочности фиброзной капсулы.

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. Уровень 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.

P-селектин

- P-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 P-селектина, связано с множеством воспалительных процессов, включая повреждение при ишемии-реперфузии.

E - селектин

- 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

- 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

- 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.