

*С.В. Губкин, Е.Г. Оганова, О.А. Черныш*

**Оценка риска возникновения осложнений и прогноз у больных крупноочаговым инфарктом миокарда в остром периоде и у пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования**  
*УО БГМУ 3-я кафедра внутренних болезней, УЗ «9 клиническая больница» г.Минска.*

Тактика ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в нашей стране продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения. В частности инфаркт миокарда (ИМ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, у населения начиная со зрелого возрастного класса. Необходимо отметить также, что в последние годы отмечается рост заболеваемости ИМ у лиц молодого возраста. Все выше перечисленные факты представляют важную медицинскую и социальную проблему и позволяют считать совершенствование диагностики, лечения и профилактики ИМ важнейшей проблемой современной кардиологии.

Определение прогноза после инфаркта миокарда (ИМ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ) по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии и кардиохирургии. Предрасположенность или устойчивость индивида к прогрессированию и развитию осложнений в постинфарктном и постоперационном периодах определяется факторами риска, большинство из которых являются лабораторными показателями, отражающими влияние внутренней и внешней среды на прогрессирование заболевания и/или возникновение осложнений. Отдаленный прогноз для данной категории больных определяется характером течения болезни в первые часы и дни, поэтому важно прогнозировать дальнейшее течение болезни и вероятность развития тех или иных осложнений начиная с острейшего периода ИМ и с предоперационного периода у пациентов которым будет проведено АКШ.

Настоящее время установлена функциональная роль воспаления в возникновении и прогрессировании атеросклероза и тесной взаимосвязи процессов атеро- и тромбогенеза в патогенезе ИМ и нарастающей со временем окклюзии шунтов и коронарных артерий у пациентов после АКШ. Исходя из этого, активно изучается роль воспаления в возникновении и прогрессировании атеросклероза, и последующего тромбообразования, а также объясняет возросший интерес к гемостазиологии в кардиологической и кардиохирургической науках и практике. Вышеизложенное определило выбор цели настоящего исследования. Цель работы: Изучить гемостазиологические, воспалительные и атеросклеротические аспекты у больных крупноочаговым ИМ в остром периоде и у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования, а также оценить риск возникновения осложнений и определить прогноз у данной категории больных.

Для достижения поставленной цели, проведение традиционных лабораторных методов исследования будет недостаточно, поэтому совместно с ними необходимо прибегнуть к более информативным методам исследования.

Следовательно, работа будет включать исследования, относящиеся к двум группам методов. К ним относятся:

1. Определение содержания С-реактивного белка, при помощи

высокочувствительного метода hs-CRP;

2. Определение фактора Виллебранда;
3. Выполнение коагулограммы;
4. Выполнение липидограммы с оценкой содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, содержания холестерина липопротеидов высокой плотности;
5. Определение содержания апопротеинов В и А.

Проведение данных лабораторных методов исследования преследует многочисленные цели, которые включает в себя:

1. Оценка эндогенного воспаления;
2. Оценка активности резорбции некротизированной ткани в ходе репарации кардиомиоцитов [3, 4];
3. Оценка тяжести и динамики патологического процесса, сопровождающегося, как воспалением, так и некрозом ткани;
4. Определение прогноза течения заболевания, риска возникновения осложнений (рецидивов) и летального исхода в целом;
5. Докательство того, что использование вышеперечисленных методов в комплексе, позволяет подобрать индивидуально для каждого больного, наиболее адекватную и эффективную терапию, а также возможность ее коррекции в соответствии с изменениями лабораторных показателей.

Но возникает вопрос. Почему наряду с рутинными методами исследования необходимо проводить дополнительные методы. Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо дать характеристику каждому дополнительному показателю.

Часто у больных острым инфарктом миокарда и у пациентов перенесшие АКИШ, имеется множество бляшек с комплексной нестабильностью, а воспаление несколькими путями способствует разрыву уязвимых атеросклеротических бляшек и поверхностному эрозированию интимы, а оба эти процесса могут привести к коронарному тромбозу, что проявляется в неблагоприятных клинических исходах. Следовательно, воспаление может воздействовать на значительную часть коронарного сосудистого дерева.

Обнаружена связь ряда сывороточных маркеров воспаления с атеросклерозом, ИМ, и его осложнениями, рецидивами и летальными исходами. Из этих факторов воспаления наиболее изученным является С-реактивный белок (СРБ). Повышенный уровень С-реактивного белка оказался связан с повышенным риском рецидивирования нарушений и смерти. Совсем недавно СРБ стали приписывать прямое атеротромботическое действие. С-реактивный белок индуцирует образование тканевого фактора в моноцитах [12], способствует захвату липопротеина низкой плотности макрофагами и прямо стимулирует в человеческих эндотелиальных клетках экспрессию молекул адгезии клеток сосудов [1]. Кроме того, С-реактивный белок индуцирует в эндотелиальных клетках экспрессию протеина I, химически привлекающего моноциты, что приводит к возникновению провоспалительного эффекта [2].

С-реактивный белок - белок острой фазы, является показателем воспаления. Основные показания к применению: различные инфекционные заболевания,

аутоиммунные заболевания, постоперационный мониторинг, оценка эффективности лечения, оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии. С-реактивный белок, синтезируется в печени и присутствует в крови в норме практически у всех здоровых лиц (около 1 мкг/мл) при отсутствии воспалительного процесса. Свое название белок получил еще в 1930 году благодаря тому, что он способен связывать С-полисахарид пневмококков. Состоит он из 5 субъединиц. Основным стимулятором и регулятором его синтеза являются первичные медиаторы воспаления: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-1. При воспалении, практически любого генеза, содержание СРБ в сыворотке крови значительно увеличивается. Поэтому СРБ относят к неспецифическим показателям острой фазы. Обычно его концентрация в сыворотке крови повышается через 3-6 ч после начала воспалительной реакции или повреждения тканей, достигает максимума через 48 ч и удваивается примерно каждые 8 ч. Период полувыведения, составляющий 48 ч, при том что время полужизни самого СРБ составляет 19 ч [13].

В последнее время показана прогностическая значимость СРБ в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений и смерти. Для этих целей применяется метод - "С-реактивный белок ультрачувствительный – hsСРБ", который способен определять даже небольшие концентрации данного белка в сыворотке крови.

Метод hsСРБ отличается от стандартного теста определения СРБ, тем что он более чувствителен к низким концентрациям СРБ, то есть определяет субклинический уровень СРБ – от 0,5 мг/л.

Физиологическая роль СРБ в настоящее время до конца не ясна. Описано несколько его форм, одна из них ассоциируется с разрешением воспалительного процесса, другая обладает провоспалительной активностью [14].

Провоспалительные свойства включают способность СРБ активировать систему комплемента, что способствует воспалению в ишемизированном миокарде и пораженных атеросклерозом (АС) сосудах. Это подтверждается обнаружением СРБ вместе с активированными фрагментами комплемента в инфарктных зонах миокарда и пораженных АС сосудах. Кроме того, у больных, перенесших ИМ, отмечается повышение уровня СРБ-индуцированных фрагментов комплемента. Активированные фрагмент комплемента повреждают сосуды и миокард, действуя через различные механизмы: стимуляцию, адгезию и дегрануляцию нейтрофилов, усиление продукции тканевого фактора и прокоагулянтов, способствующих тромбообразованию. Они также способны вызывать прямое повреждение эндотелиоцитов и кардиомиоцитов посредством образования отверстий в клеточной мембране. Более того, активированный комплемент может вызывать аритмию и вазоконстрикцию коронарных сосудов. Таким образом, часть изменений в ишемизированном миокарде и гемодинамических нарушений может быть результатом локальной активации комплемента.

При изучении материала, полученного при вскрытии умерших от ИМ, СРБ обнаружен рядом с активированным комплементом. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что после наложения лигатур на коронарные артерии СРБ, активируя комплемент, обуславливает значительное увеличение размеров инфарктного участка. СРБ способен активировать

комплемент только поле связывания с его лигандами, которыми предположительно могут являться липопротеины.

В ишемизированном миокарде лигандами для СРБ могут быть лизофосфолипиды, которые образуются из фосфолипидов (ФЛ) с участием фосфолипазы А2 (ФЛА2). Последняя гидролизует фосфолипиды до лизофосфолипидов и свободных жирных кислот. Замечено, что ФЛА2 не может гидролизовать фосфолипиды во внешней мембране нормальных, неповрежденных клеток, но легко разрушает их в пораженных. Кроме того, в результате гидролиза с ФЛА2 фосфолипидов во внутренней клеточной мембране лизофосфолипиды появляются на внешней мембране клеток [13].

Уровень СРБ имеет широкий диапазон при разных заболеваниях: от 0,3 мг/дл при стабильной стенокардии (СС) до 20 мг/дл при ИМ. Но остается не совсем понятно, почему при ИМ увеличивается уровень СРБ. Для того, чтобы ответить на этот вопрос необходимо помнить, что воспаление – это часть биологической функции гомеостаза – поддержание динамического постоянства внутренней среды, “защиты” хозяина от эндогенных и экзогенных патологических факторов – патогенов [16]. Давно установился стереотип, согласно которому воспаление рассматривается как реакция на экзогенные патогены, в первую очередь инфекционные. Однако намного чаще в организме происходит асептическое воспаление, которое формируется в ответ на появление во внутрисосудистом пуле внутренней среды аутологичных эндогенных патогенов. Такими патогенами являются макромолекулы белка, чаще внутриклеточные, которые *de facto* или по физико-химическим параметрам (конформация молекулы) не являются физиологичными компонентами сыворотки крови [16].

Любой эндогенный патоген в крови или межклеточной среде, который не может быть профильтрован через гломерулярную мембрану нефрона, будет удален путем фагоцитоза функциональными фагоцитами (циркулирующие нейтрофилы, моноциты и оседлые макрофаги) [16].

Афизиологичными компонентами сыворотки крови (патогенами) при ИМ являются все внутриклеточные молекулы белков (маркеры повреждения миокарда), которые при нарушении целостности плазматической мембраны кардиомиоцитов оказываются в лимфо- и кровотоке: аспаргатаминотрансфераза, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, миоглобин и тропонин. Маркеры, которые имеют малую молекулярную массу, почки фильтруют через гломерулярную мембрану и экскретируют с мочой [16]. Те патогены которые не прошли через гломерулярный фильтр (макромолекулы белка), выявляют функциональные фагоциты при помощи системы комплемента. Далее макрофаги секретируют первичные медиаторы воспаления – цитокины (интерлейкины), которые гуморально активируют синтез гепатоцитами белков острой фазы в том числе СРБ. И уровень СРБ при ИМ коррелирует с размером участка некроза и вполне возможно с рестенозом и осложнениями в постинфарктный период [16].

Существуют исследования, которые показывают, что уровень СРБ после ИМ выше 12 мг/л связаны с повышенной летальностью в течении 2 – 3 месяцев. Мониторинг СРБ свидетельствует о направлении динамики состояния пациентов [13].

При динамическом обследовании 220 больных с ИМ показано, то пиковый

уровень СРБ был выше у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность левого желудочка и разрыв миокарда, чем у пациентов без этих осложнений. Повышение СРБ более 20 мг/л – независимый фактор аневризмы левого желудочка, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение первого года после перенесенного ИМ [12].

Также известно, что базальный уровень СРБ соотносится с риском рестеноза у больных ангиопластикой коронарных артерий, сердечно-сосудистым риском после операции коронарного шунтирования [13]. В табл. 1 представлены данные о риске развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от базального уровня СРБ [17,18].

Таблица 1. Степень сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС (инсульт, ИМ) в зависимости от базального уровня СРБ

Концентрация СРБ, мг/л	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений
Менее 1	Минимальный
1,1 – 1,9	Низкий
2,0 – 2,9	Умеренный
Более 3	Высокий

По данным проспективных клинических исследований, отмечена положительная корреляция между повышенным уровнем СРБ и рядом классических сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, индекс массы тела, курение, инсулинорезистентность, уровень гормонов (эстрогены, прогестерон) [19, 20, 21].

Ниже приведены рекомендации Американской ассоциации кардиологов по оценке уровня hs СРБ в клинической практике и здравоохранении в целом [22, 23].

#### 1. Лабораторная практика.

При определении уровня СРБ характеристики метода могут существенно влиять на применения его параметра в практике.

Кровь для исследования СРБ может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение СРБ проводится в дублях, желательно повторное исследование через 2 недели. Если уровень СРБ > 10 мг/л, определение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний.

При оценки результатов определения уровня СРБ следует придерживаться следующих рекомендаций:

СРБ < 1 мг/л – риск низкий;

СРБ 1-3 мг/л – риск средний;

СРБ > 3 мг/л – риск высокий;

#### 2. Клиническая практика

Определение СРБ как независимого фактора риск может быть использовано для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых взрослых лиц и для выделения пациентов, которым необходимо профилактическое лечение.

Определение СРБ может стимулировать пациента к изменению образа жизни, отказа от вредных привычек.

Пациенты, у которых при повторных исследованиях определяют стабильно повышение уровня СРБ (более 10 мг/л) без явных причин этого повышения, должны быть обследованы для выявления патологии, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У пациентов со стенокардией напряжения или ОКС определение СРБ позволит оценить риск смерти, повторного ИМ, рестеноза после ангиопластики.

Помимо представленных рекомендаций, необходимо избегать определения СРБ после перенесенной стрептококковой инфекции, так как его уровень остается повышенным в течении 2 – 3 недель, не следует также использовать его в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническими воспалительными заболеваниями [13].

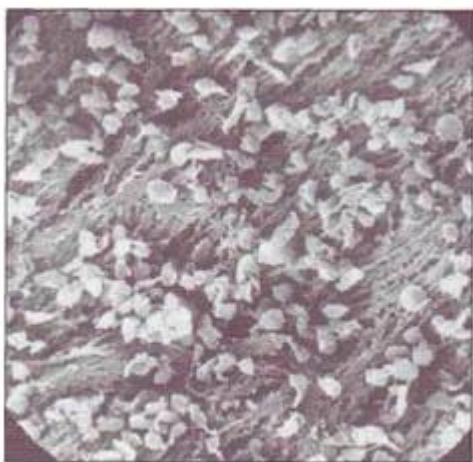


Рис. 1. Адгезированные тромбоциты на поврежденной (дэндотелизированной) сосудистой стенке.

Таким образом, высокочувствительный метод определения содержания СРБ дает в руки клиницистам новые диагностические возможности. В исследовании CARE было показано, что среди лиц с высоким содержанием hsСРБ в постинфарктном периоде относительный риск повторных коронарных событий был на 75% выше в сравнении с больными, имеющими более низкий его уровень. По данным ряда авторов, уровень hsСРБ также коррелирован с риском внезапной смерти. В недавно завершеном исследовании JUPITER [24], включающем лиц с практически оптимальным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и повышенным содержанием hsСРБ, впервые было показано, что снижение СРБ ассоциируется с существенным снижением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений.

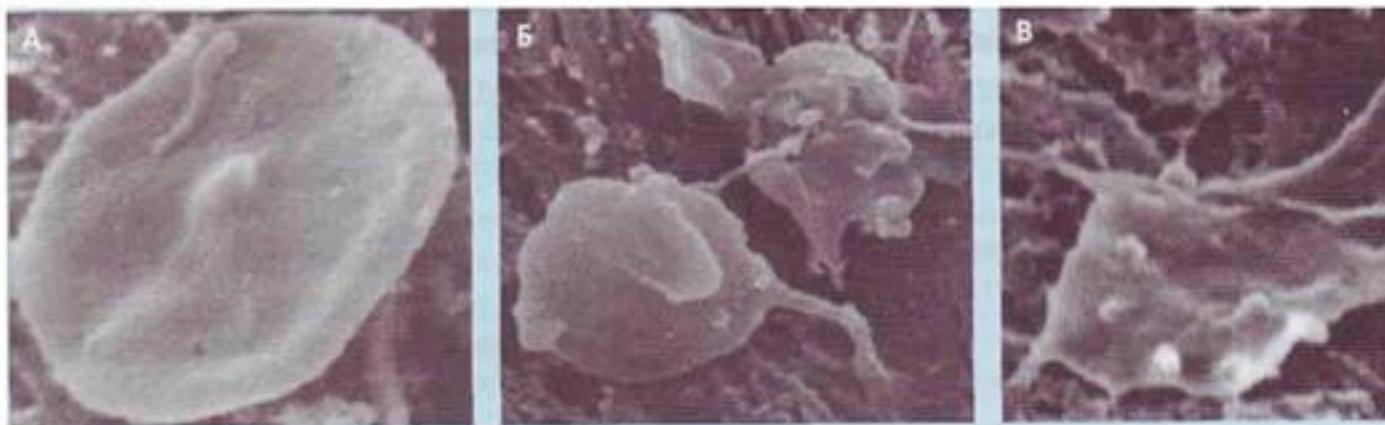
Атеросклероз и атеротромбоз являются ведущими патологическими процессами, лежащими в основе развития ИМ, его осложнений, рецидивов и смерти, а также окклюзии шунтов после АКШ. Следовательно, очень важно в первые часы и дни после ИМ, а также до и после АКШ следить за показателями гемостаза и липидов. Для оценки гемостаза необходимо прибегнуть к определению агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда, так как чаще всего ИМ, его осложнения и летальный исход, а также окклюзии шунтов после АКШ развивается в результате тромботических осложнений, в основе формирования которых лежат



тромбоциты. Повреждение поверхности сосуда или разрыв атеросклеротической бляшки приводит к обнажению таких адгезивных субстанций субэндотелия как коллаген, фибронектин, ламинин и к активации фактора Виллебранда. В мембранах тромбоцитов содержатся рецепторы – гликопротеины, которые способны взаимодействовать с указанными факторами. Большинство этих рецепторов относятся к группе интегринов – семейству рецепторов, имеющих близкую структуру и ответственных за многие взаимодействия между клетками, а также между клетками и белками. Основным протеин, благодаря которому осуществляется прилипание (адгезия) тромбоцита к стенке сосуда – фактор Виллебранда. Соединяясь с рецептором тромбоцитов – гликопротеином Ib-IX-V, он обеспечивает связь этого рецептора с субэндотелиальным коллагеном и таким образом инициирует начало процесса адгезии (рис. 1).

После адгезии тромбоцит претерпевает процесс активации, в ходе которого происходит конформационное изменение другого рецептора – гликопротеина IIb-IIIa, который приобретает высокую способность связывать фибриноген, фактор Виллебранда и другие гликопротеины. Это определяет начало агрегации тромбоцитов.

После того как адгезирующие тромбоциты активируются, они изменяют форму (рис. 2) и секретируют различные вещества, такие как тромбоксан A<sub>2</sub>, аденозиндифосфат, фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген др. Это способствует их агрегации.



**Рис. 2.** Стадии контактной активации тромбоцитов: А - неактивный тромбоцит (дискочит, пластинка); Б - тромбоцит на обратимой стадии контактной активации (шаровидные формы с псевдоподиями); В - тромбоцит в необратимой адгезии (распластанная форма без внутреннего содержимого - «тень тромбоцита»).

Агрегация тромбоцитов завершается путем формирования мостиков между адгезивными белками, прежде всего фибриногеном, и активированными рецепторами гликопротеины IIb-IIIa.

Этот конечный этап агрегации тромбоцитов одинаков при всех возможных путях стимуляции тромбоцитов.

Таким образом, образование тромба в артериях (рис. 3) в первую очередь зависит от тромбоцитарного звена гемокоагуляции, к которому впоследствии

подключается коагуляционное звено с формированием фибрина, укрепляющего тромбоцитарной агрегат.



Рис. 3. Тромбоцитарный тромб, сформированный на поврежденной сосудистой стенке

Следовательно, для наиболее точной оценки гемостаза у больных ИМ в острый период его, а также у пациентов до и после АКШ необходимо оценивать все его звенья в комплексе. Наибольший интерес для исследования в рамках поставленной цели работы, является изучение фактора Виллебранда и фибриногена. Так как фибриноген – это белок острой фазы воспаления и предшественник фибрина в каскаде свертывания крови (рис. 4). Он не только играет важную роль в гемокоагуляции, но также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов, увеличение вязкости крови, может обладать митогенными свойствами [18]. Более того фибриноген связывается с липопротеинами и может усиливать накопление внеклеточных липидов в фиброзных бляшках. Гиперфибриногенемия может также быть признаком воспаления, связанного с АС [19]. Фактор Виллебранда (vWF) – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Важнейшая функция фактора в то, что он участвует в опосредовании адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, в первую очередь к коллагену и последующей агрегации тромбоцитов (участие в первичном сосудистотромбоцитарном гемостазе) и связывание свободного фактора VIII и защита его молекулы от преждевременной инактивации (участие во вторичном плазменном гемостазе).



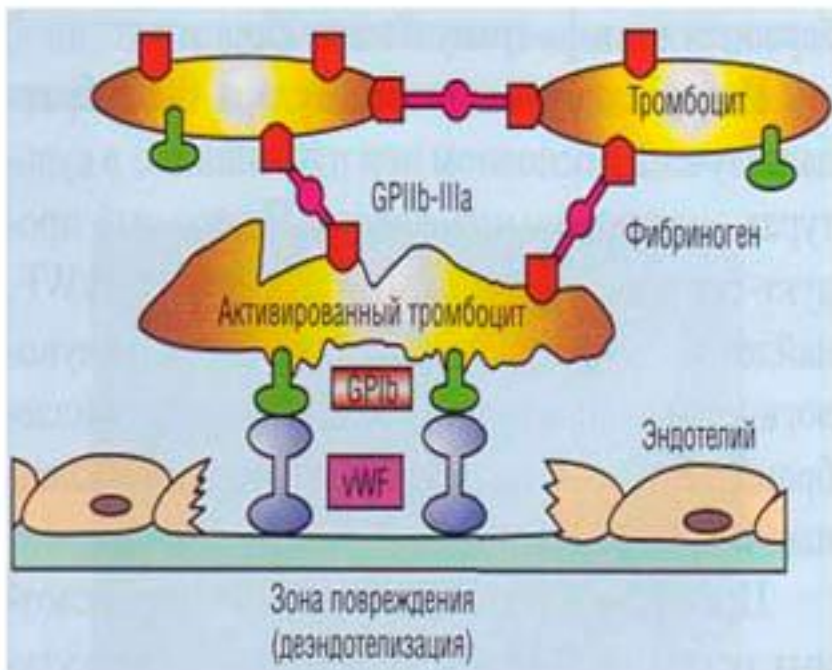


Рис. 4. Фактор Виллебранда (vWF) — «биологического клея», прикрепляя субэндотелия адгезированные тромб гликопротеиновый комплекс GPIIb-IIIa увеличивается в размерах по мере агрегации новых тромбоцитов, скрепленных в агрегат обеспечивает фибриногеном дивалентную структуру и взаимодействие рецепторами GPIIb-IIIa

Повышенные уровни антигена vWF являются индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях. Уровень vWF в крови возрастает при воспалении различного генеза, а в частности при атеросклерозе. Повышение активности vWF в патологических ситуациях может способствовать развитию тромбозов. Необходимо отметить, что чем выше дисфункция эндотелия, тем выше уровень СРБ в высокочувствительном диапазоне [28].

Также нужно отметить то что, при подтверждении ИБС выявлена прямая связь между уровнем фибриногена, выраженностью ангиографических признаков стеноза коронарных артерий, частотой рецидивирования коронарных осложнений и риском развития рестеноза после коронарной ангиопластики. У некурящих мужчин уровень фибриногена тесно связан с общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Предварительные результаты исследования указывают на то, что снижение уровня фибриногена у больных ИБС с исходной гиперфибриногемией способствует уменьшению смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Высокий уровень фибриногена связан с увеличением возраста, женским полом, высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и трилицеридов, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ожирением, курением, малоподвижным образом жизни, наличием ранней ИБС в семейном анамнезе, артериальная гипертензия и сахарный диабет. В исследовании, показали, что уровень фибриногена является не зависимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и риска реваскуляризации [13].

В одном из последних крупных интернациональных исследований [25] изучили связь тромботических и воспалительных маркеров с процентом коронарных событий в течении последних 10 лет. В исследовании участвовали несколько тысяч человек из 11 стран Европы: мужчины и женщины в возрасте 45 – 64 лет. Была обнаружена достоверная корреляция между процентом коронарных событий и уровнем фактора Виллебранда (у лиц обоих полов), фибриногена (у

мужчин), и D-димера (у женщин). Исследователи сделали выводы, что 3 маркера в дальнейшем могут рассматриваться как потенциальные факторы риска коронарных событий, которые могут помочь объяснить различие в коронарном риске у населения Европы[25].

Нарушениям липидного обмена принадлежит существенное место в патогенезе ИМ и рестенозе коронарных артерий после АКШ. Имеются научные факты, указывающие на повышение сосудистой реактивности на фоне выраженной гиперхолестеринемии. Приводятся единичные сведения о влиянии липидных нарушений на толерантность к физической нагрузке и степень электрической нестабильности у больных, перенесших инфаркт. Наличие тесной взаимосвязи между состоянием липидного обмена и функциональной активностью сердечной мышцы подтверждается и тем, что физические тренировки являются эффективным методом борьбы с гиперлипотеинемией. Кроме того, коррекция липидного гомеостаза приводит к нормализации сократительной функции и увеличивает порог электрической нестабильности миокарда после инфаркта.

Исследований, касающихся характера изменений важнейших показателей липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов очень низкой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности) у больных в острый период ИМ, а также у пациентов до и после АКШ, по-видимому, имеется достаточно для окончательного вывода о патогенетическом значении этого метаболического звена.

Но особый научно-практический интерес, представляет уточнение роли апопротеинов В и апопротеинов А в патогенезе формирования осложнений, рецидивов, летальных исходов, а также в прогнозировании дальнейшего течения заболевания у больных в острый период ИМ, а также у пациентов до и после АКШ.

Апопротеины В существует у человека в плазме крови в виде двух изоформ – АпоВ-48 и апоВ-100. Изучение содержания в крови апоВ-100 у пациентов в острой фазе ИМ более целесообразно, чем апоВ-48 так как апоВ-100 – главный физиологический лиганд для рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а апоВ-48 присутствует в хиломикронах и остатках хиломикронов [48].

АпоВ-100 – это белковая часть липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Более чем на 90% ЛПНП состоят из апоВ-100. АпоВ-100, как известно смешен с холестерином в пределах комплекса ЛПНП и, в свою очередь, увеличивает транспортную способность данного ЛПНП с последующим отложением его на артериальной стенке. Skalen R.U. et al. было проведено исследование которое доказало, что начальной стадией атерогенеза является субэндотелиальное накопление атерогенных, апоВ-содержащих липопротеидов. Главную роль в задержки липопротеидов в подэндотелиальном слое играет внеклеточный матрикс, а особенно протеогликаны. В основе же прикрепления атерогенных липопротеидов к протеогликанам лежит ионное взаимодействие между основными (щелочными) аминокислотами аполипопротеида и отрицательно заряженными сульфидными группами протеогликанов. Поэтому апоВ-100 удобный маркер для оценки атерогенности холестерина крови, также известны

исследования, четко выявляющие эту способность, как более высокую по сравнению с определением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [26].

В последнее время появилось много работ по изучению апоВ-100, как фактора риска развития ИБС. Является ли уровень апоВ-100 более чувствительным показателем риска болезни коронарных артерий чем холестерин или уровень ХС-ЛПНП было обнаружено в недавних ретроспективных и многоцентровых исследованиях [8]. Известно довольно много исследований, сравнивающих уровень апоВ-100 у больных с ИБС по сравнению с контрольной группой. В этих ранних работах [7, 10] было показано, что уровень апоВ-100 был тесно связан с риском развития коронарной болезни сердца. Необходимо отметить, что большинство сравнительно недавних исследований показали, что уровни апоВ-100 лучше коррелированы с наличием коронарной болезни, чем общий холестерин и ХС-ЛПНП [9, 11].

Касаясь коррекции уровня апоВ-100, известно, что одно из исследований, посвященных вторичной профилактике у больных с ИБС [26], использовало концентрацию апоВ-100 больше, чем 125 мл/дл у больных без повышения уровня ХС-ЛПНП как биохимических критерий для включения в исследование. Пациента, получавшие агрессивную липидоснижающую терапию, имели меньшие события, связанные с развитием коронарной болезни и меньше осложнений. Чем больные в контрольно группе, проводившие лечения обычной терапией, хотя у многих из этих пациентов постепенно увеличивалась концентрация ХС-ЛПНП плазме крови. Таким образом, можно предположить, что гиполипидемическая терапия, основанная на повышении уровня апоВ-100 в плазме крови, является прогностически значимой и полезной [26].

Апопротеин А является кофактором лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, катализирующей эстерификацию холестерина в ЛПНП [5, 6]. Кроме того, апопротеин А отвечает за связывание ЛПНП с клетками печени и тем самым участвует в удалении холестерина из крови, то есть является антиатерогенным апопротеидом.

Сейчас необходимо попытаться связать в одну патогенетическую цепочку на первый взгляд независимые друг от друга процессы: воспаление, атеросклероз и тромбообразование.

При появлении в крови эндогенных патогенов, которые не могут быть поглощены при помощи эндоцитоза (реакция сорванного фагоцитоза), происходит активация оксидаз в плазматической мембране нейтрофилов, что запускает каскад метаболических реакций, именуемых респираторным взрывом (РВ). При РВ увеличивается продукция активных форм кислорода: супероксидного анион-радикала ( $-O_2$ ), гидроксильного радикала (ОН $-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), которые синтезируются нейтрофилами. При этом активны формы кислорода секретируют в кровь для физиологической денатурации (окисления) в крови эндогенных патогенов [27].

Окисление молекул белка (эндогенных патогенов) в плазме крови направлено на их физиологическую денатурацию, формирование на поверхности белка патологических эпитопов, которые далее послужат “сигналом” для опсонизации и последующего удаления денатурированных молекул путем фагоцитоза их

оседлыми макрофагами. Физиологичная денатурация макромолекул белка (эндогенных патогенов) происходит в крови, вне нейтрофилов. Если эндогенными патогенами становятся транспортные макромолекулы, такие, как липопотеины (ЛП), то активные формы кислорода одновременно с апопротеином окисляют и двойные углеродные связи ненасыщенных и полиеновых жирных кислот (поли ЖК), активируя перекисное окисление липидов (ПОЛ). При этом формируются модифицированные ЛП (мЛП), что является одним из этапов физиологической реакции воспаления. Окисление ФЛ является причиной изменения конформации и функциональной активности тех интегральных белков, которые встроены в монослой окисленных ФЛ. Окисление липидов изменяет и конформацию апобелков, на поверхности которых расположен монослой окисленных ФЛ. Модифицированные ЛП, стимулируют выброс цитокинов клетками сосудистой стенки, что приводит к синтезу в гепатоцитах СРБ [27].

Вторым этапом биологической реакции воспаления является опсонизация. Под опсонизацией необходимо понимать процесс, при котором к мЛП присоединятся опсоины. Опсоинами являются белки плазмы крови, которые ассоциируются с эндогенными патогенами, к которым наряду с другими опсоинами относятся и СРБ. СРБ опсонизирует в крови мЛП обеспечивая тем самым поглощение комплексов функциональными фагоцитами (моноцитами и макрофагами) через специфические рецепторы, для которых лигандом является СРБ, и через скевенджер-рецепторы (рецепторы-мусорщики) для “биологического мусора”. Таким образом, происходит постепенное увеличение атеросклеротической бляшки.

Липидные пятна и атеросклеротические бляшки на поверхности коронарных сосудов, выпирающие в просвет (рис. 5), приводят к резкому увеличению сил бокового сдвига на поверхности, которые могут вызывать механическое повреждение поверхностного слоя гликокаликса и дезэндотелизацию, к этому повреждению присоединяется воспаление с последующим пристеночным тромбообразованием.

Особенно опасны лопающиеся атеросклеротические бляшки, так как в момент разрыва вскрываются внутренние слои стенки, которые обладают выраженными прокоагулянтными свойствами. Кроме того, активные метаболиты, выделяющиеся из адгезированных тромбоцитов и лейкоцитов, могут в этот момент вызвать локальный спазм, тем самым дополнительно сужая просвет артерии. Это сочетание - локальный тромбоз и одновременный спазм - является причиной острой сосудистой, в частности коронарной, недостаточности и внезапной смерти.

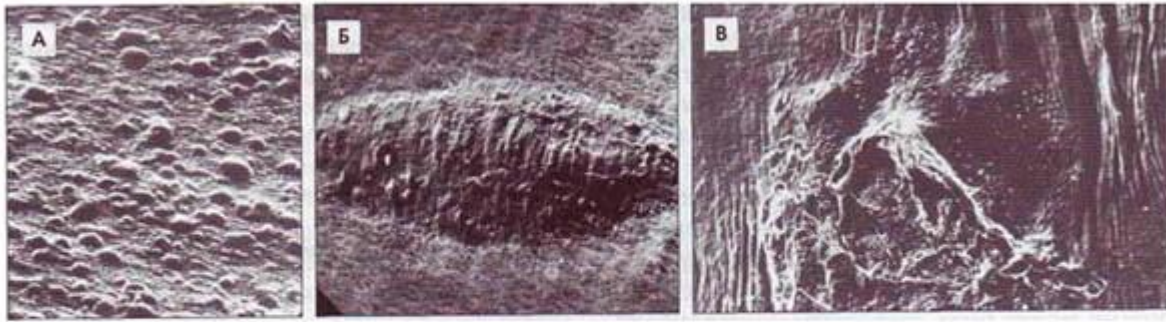


Рис. 5. Повреждение сосудистой стенки при атерогенезе: А - липидные пятна, выпирающие в просвет аорты, Б - атеросклеротическая бляшка, поверхность которой подвергается дезэндотелизации за счет сил бокового сдвига, В - лопнувшая атеросклеротическая бляшка в коронарной артерии, которая явилась причиной активного пристеночного тромбообразования и острой коронарной недостаточности

Таким образом, видна прямая взаимосвязь воспаления, атеросклероза и тромбообразования.

Подводя итог всего вышеизложенного, можно сделать вывод, что воспаление, гемостаз и обмен липидов находятся в тесной взаимосвязи. И для того что бы дать четкую оценку риска возникновения осложнений и определить прогноз у больных в острый период ИМ, а также у пациентов до и после АКШ, необходимо в целом оценивать показатели воспаления, гемостаза и липидного обмена. Это осуществляется при помощи не только рутинных лабораторных исследований, но и применяя методы которые еще не вошли в повседневную практику, но является очень важными не только в достижении поставленной цели работы, но и для помощи практикующим врачам в диагностики подобных ситуаций.

Литература

1. Zwaka, T. P. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // *Circulation* 2001;103:1194–7.
2. Pasceri, V. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cell-s by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri [et al.] // *Circulation* 2001;103:2531–4.
3. Burke, A. P. [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 2019.
4. Keaney, J. F., Vita, J. A. // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 55–57.
5. Шестакова, М. В. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом / М. В. Шестакова, М. А. Максимова. М.: Медиа Сфера, 2002. С. 88.
6. Каминный, А. И. Положительное влияние антиоксиданта Пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий поле транслюминальной баллонной ангиопластики / А. И. Каминный [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. № 5. С. 32–35.
7. Терещенко, С. Н. EUROPA открывает новые горизонты применения ингибиторов АПФ / С. Н. Терещенко // *Consilium medicum* . 2003. Т. 5, № 11. С. 664–666.
8. Фмин, В. В., Козловская, Л. В. *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 5. С. 247–250.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. (ALLHAT-LLT) // *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.



10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001; 285: 2486–2497.
11. Robbins, M. Inflammation in acute coronary syndromes // Acute coronary syndromes / M. Robbins. Marcel Dekker Inc., 2001. P. 1–31.
12. Gordon, D. O. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in speedwell study / D. O. Gordon, W. G. John // Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol. 2001; 23: 603.
13. Гусев, Д. Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. 2006. № 5, С. 25–30.
14. Лутай, М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардиол. журн. 2003. № 6. С. 3–11.
15. Моисеев, В. Роль воспаления в процессе атеросклероза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. // Рус. врач 2003. № 3. С. 3–7.
16. Титов, В. Н. Диагностическое повышение уровня С-реактивного белка в “клинических” и “субклинических” интервалах / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. 2004; 6: 3–9.
17. Verma, S. [et al.] C-reactive protein comes of age Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine. 2005; 2: 29–36.
18. Tsimikas, S. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients / S. Tsimikas, J. T. Willerson, P. M. Ridker // J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 19–31.
19. Miller, A. P. Hormone replacement therapy and inflammation / A. P. Miller [et al.] // Hypertension. 2003; 42: 657.
20. Jose Manuel Fernandez-Real. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / Jose Manuel Fernandez-Real, Wifredo Ricart // Endocrine Rev. 2003; 24: 278–301.
21. Block, G. Plasma C- reactive protein concentrations in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation / G. Block [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. 2004; 23: 141–147.
22. Pearson, T. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention / T. Pearson // Circulation 2003; 107: 499–511.
23. Pearson, T. A. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice / T. A. Pearson, Y. Hong, S. C. Smith // Circulation. 2004; 110: 543–544.
24. Ridker, P. M. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C- reactive protein / Ridker P.M. [et al.] // JUPITER Study group, 2008: 359.
25. Yarnell, J., Mc Crum, E. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. 2005; 26: 332–342.



26. Арабидзе, Г. Г. Атеросклероз и факторы риска: клиническое значение аполипопротеинов в развитии ИБС / Г. Г. Арабидзе. 2008; С. 68–75.
27. Титов, В. Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как маркером воспаления / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. 2004; 7: 3–12.
28. Devaraj, S. The evolving role of C- reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj [et al.] // Clin. Chem. 2009 Feb.; 55 (2): 229–380.