

ПРИЛОЖЕНИЕ НА МУЛТИБИОМАРКЕРЕН ПОДХОД ПРИ ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНОСЪДОВИЯ РИСК В ПОМОЩ НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР

Д. Колева-Тютюнджиева¹, П. Станчев¹, З. Амбарева², Д. Милева², М. Христамян³, М. Орбецова¹, Р. Асенова²

¹Катедра по ендокринология и болести на обмяната, Медицински факултет, МУ – Пловдив

²Катедра по урология и обща медицина, Медицински факултет, МУ – Пловдив

³Катедра по епидемиология и медицина на бедствените ситуации, Факултет по обществено здраве, МУ – Пловдив

APPLICATION OF MULTI-BIOMARKER APPROACH IN CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT TO ASSIST GENERAL PRACTITIONER

D. Koleva-Tyutyundzhieva¹, P. Stanchev¹, Z. Ambareva², D. Mileva², M. Hristamyan³, M. Orbetzova¹, R. Asenova²

¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department of Urology and General Medicine, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

³Department of Epidemiology and Emergency Medicine, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Резюме. Сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) остават водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб – факт, поставящ значителни предизвикателства пред общопрактикуващите лекари в насока ранно идентифициране на рисковите пациенти и изготвяне на план за ефективна превенция. Въпреки широкото приложение на статини и съвременните липидопонижаващи стратегии значителен брой пациенти продължават да проявяват остатъчен сърдечносъдов риск. В този контекст нараства значението на някои допълнителни биомаркери, които биха могли да подпомогнат вземането на подходящо клинично решение в първичната помощ. Настоящият обзор акцентира върху три ключови биомаркера – LDL холестерол (LDL-C), липопротеин (а) (Lp(a)) и високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP). Докато LDL-C остава основен терапевтичен прицел, Lp(a) е генетично детерминиран фактор с ограничен отговор към стандартната терапия, а hsCRP служи като надежден маркер за хронично нискостепенно възпаление и допълнителен рисков предиктор. Несъмнено тяхното комбинирано приложение в практиката на общопрактикуващите лекари би предоставило възможност за подобрение в стратификацията на риска, персонализирането на лечебния подход и превантивната ефективност при индивидите със или без установено ССЗ.

Ключови думи: липопротеин (а), високочувствителен С-реактивен протеин, LDL холестерол, биомаркери, сърдечносъдов риск

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) remain a leading cause of morbidity and mortality worldwide – a fact that presents significant challenges for general practitioners in terms of early identification of at-risk individuals and the development of effective prevention strategies. Despite the widespread use of statins and modern lipid-lowering therapies, a substantial proportion of patients continues to exhibit residual cardiovascular risk. In this context, the importance of certain additional biomarkers is increasing, as they may support more informed clinical decision-making in primary care. This review highlights three key biomarkers: low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipoprotein(a) [Lp(a)], and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). While LDL-C remains the primary therapeutic target, Lp(a) is a genetically determined factor with limited response to standard therapy, and hsCRP serves as a reliable marker of low-grade chronic inflammation and an independent risk predictor. Undoubtedly, the combined use of these biomarkers in general practice could enhance risk stratification, enable a more personalized therapeutic approach, and improve preventive outcomes in both asymptomatic individuals and those with established CVD.

Key words: lipoprotein(a), high-sensitivity C-reactive protein, LDL cholesterol, biomarkers, cardiovascular risk

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки значителния напредък в съвременното диагностично и терапевтично управление на сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) те продължават да бъдат водеща причина за висока смъртност и заболяемост сред населението в световен мащаб [1]. Счита се,

че ефективната първична профилактика представлява ключов инструмент за намаляване на здравно-социалната тежест на атеросклеротичната болест. Именно в този процес общопрактикуващият лекар (ОПЛ) играе централна роля, тъй като е първата и често единствена точка на контакт с пациентите в доболничната помощ, където се осъществяват скрининг и

оценка на риска, както и изготвяне на начален терапевтичен подход [1].

Благодарение на широкото приложение на статините се постига оптимизиране на нивата на LDL холестерола (LDL-C) при голяма част от пациентите. Данни от наблюдателното проучване BP-ProAction BG показват, че при пациенти с трудно контролирана артериална хипертония дори стриктното достигане на таргетни стойности на кръвното налягане и LDL-C не води до елиминиране на остатъчния сърдечносъдов риск, подчертавайки необходимостта от въвеждане на допълнителни биомаркери, обвързани с патогенезата на атеросклерозата [3, 4, 5]. Резултатите от скорошно дългосрочно проследяване показват, че еднократното комбинирано измерване на LDL-C, високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP) и липопротеин (а) (Lp(a) при здрави европейски мъже и жени може да послужи като надежден модел за прогнозиране на вероятността от изява на тежки сърдечносъдови събития (MACE) за последващ 20-годишен период [6]. Оценката на всеки един от тези маркери, извършена независимо или в комбинация, позволява изграждане на персонализиран рисков профил и подпомага избора на подходящ терапевтичен план – особено ценен в ежедневната практика на ОПЛ [7].

Натрупан е широк спектър от клинични данни, които доказват линейна зависимост между нивата на Lp(a) и риска от развитие на исхемична болест на сърцето (ИБС), исхемичен инсулт и калцифицираща аортна стеноза [8-11]. Счита се, че нивата на Lp(a) са генетично детерминирани, повлияващи се минимално от факторите на околната среда и начина на живот. Измерването му се препоръчва поне веднъж в живота, особено при пациенти с фамилна анамнеза за преждевременна атеросклеротична сърдечносъдова болест (АССБ), при наличие на ССЗ без класически рискови фактори или при пациенти с рецидивирани сърдечносъдови събития въпреки оптимално лечение [12].

В научноизследователската област и клиничната практика високочувствителният С-реактивен протеин (hsCRP) е утвърден показател за наличие на хронично нискостепенно възпаление. В допълнение, hsCRP се възприема за независим прогностичен фактор, касаещ изявата на неблагоприятни сърдечносъдови последици [13, 14]. Освен че се използва за прогнозиране на първични събития, той е важен и при оценка на остатъчния възпалителен риск при пациенти с добре контролиран LDL-C [15]. Съществуват доказателства, че едновременното постигане на антиинфламаторните и антилипемичните терапевтични цели води до значимо по-добра сърдечносъдова прогноза в сравнение с постигнатия контрол само на един от тези фактори [16].

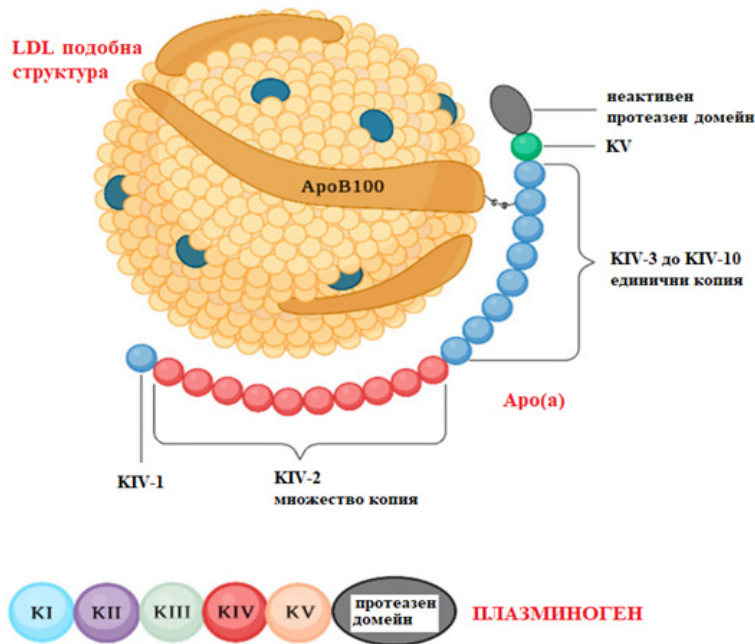
В този контекст съвременните научни препоръки все по-категорично подкрепят концепцията

за мултибиомаркерен подход в стратификацията на риска. Комбинираната оценка на Lp(a), hsCRP и LDL-C предлага допълнителна клинична стойност и може да бъде лесноприложима и полезна в ежедневната практика на ОПЛ, с цел по-прецизна идентификация на рисковите пациенти, индивидуализиране на лечебния подход и подобряване на дългосрочните резултати при лица с АССБ.

ЛИПОПРОТЕИН (А) КАТО ГЕНЕТИЧЕН МЕДИАТОР НА АТЕРОТРОМБОЗАТА

Въз основа на резултати от многобройни научноизследователски проучвания повишените нива на Lp(a) се възприемат като независим и каузален рисков фактор за ССЗ, например миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и аортна стеноза, дори при пациенти с постигнати таргетни концентрации на LDL-C [9, 11, 17]. Lp(a) представлява ApoB₁₀₀-съдържащ липопротеин, структурно подобен на LDL-C, в който ApoB е ковалентно свързан чрез дисулфидна връзка с аполипопротеин (а) (Apo(a)) – гликопротеин с домейнна структура, наподобяваща тази на плазминогена. Apo(a) съдържа многобройни крингъл IV повторения, най-вече тип 2, чийто брой е силно полиморфен и определя молекулната маса на аполипопротеина, а оттам и плазмената концентрация на Lp(a) [18] (фиг. 1). Ниската молекулна маса (по-малък брой повторения на крингъл IV тип 2) се асоциира с по-високи нива на Lp(a) и повишен сърдечносъдов риск. Освен че проявява проатерогенни свойства чрез натрупване в артериалната стена и афинитет за присъединяване със съединителнотъканни компоненти (глюкозаминогликани), Lp(a) притежава и проинфламаторна активност чрез пренасяне на окислени фосфолипиди, които стимулират локалната възпалителна реакция [19].

Lp(a) се характеризира със силна генетична детерминираност, съответно нивата му при даден индивид остават стабилни през целия живот и се определят от алели на LPA гена. Плазмените стойности показват значителна индивидуална вариабилност – от < 0,1 mg/dL (\approx 2 nmol/L) до > 300 mg/dL (\approx 750-800 nmol/L), като разпределението в популацията следва това на гаусовата крива [20]. Референтните стойности варират в зависимост от измервателната единица и изследваната популационната група. В клиничната практика за патологично високи се приемат концентрации на Lp(a) > 50 mg/dL или > 125-150 nmol/L, като стойности над този праг се асоциират със значително повишен СС риск [12]. При пациенти с фамилна хиперхолестеролемия (FH) и хронично бъбречно заболяване нивата на Lp(a) често се намират повишени, допринасящи за утежняване на крайната клинична прогноза.



Фиг. 1. Схематично представяне на структурата на Lp(a)
(адаптирано от Vinci P, et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2023, 20(18), 6721)

В проучване на Китова и сътр. при 300 пациенти с генетично потвърдена FH в Южна България се установява, че 30% от тях имат Lp(a) над 50 mg/dL. Нивата на Lp(a) не корелират с LDL-C, но са свързани с дебелината на интимомедиалната мембрана на каротидните артерии; атеросклеротични плаки и аортна стеноза. Въпреки постигнатите цели на LDL-C чрез стандартна терапия със статини нивата на Lp(a) остават непроменени, което подчертава необходимостта от специфична терапия за неговото редуциране [21]. На популационно ниво, концентрациите на Lp(a) нормално се установяват по-високи при индивидите от африкански произход (средно около два пъти по-високи спрямо тези при европейската раса), докато при представителите на индийския субконтинент стойностите са междинни [22]. Съвременните насоки препоръчват поне еднократно измерване на Lp(a) при всички индивиди с фамилен анамнез за преждевременно ССЗ, както и при пациенти с прогресия на атеросклеротичния процес въпреки постигнатото оптимално повлияване на класическите рискови фактори [2].

Lp(a) се утвърждава като важна фармакологична цел при пациенти с висок остатъчен сърдечносъдов риск, който не се повлиява от стандартната липидопонижаваща терапия. Нивата на Lp(a) се променят слабо при иницирани промени в диетата и физическата активност, както и при терапия със статини, която в някои случаи дори води до леко повишаване на концентрациите му [17]. През последните години се бележи напредък в разработката на таргетни терапии. Антисенс олигонуклеотидът пелакарсен

(pelacarsen) потиска синтеза на Apo(a) и понижава Lp(a) с до 80%, като в момента той се оценява в мащабното фаза 3 проучване Lp(a)HORIZON [23]. В допълнение – малки интерфериращи РНК (siRNA) терапии като SLN360 и olpasiran показват редукция на Lp(a) с над 90% и предимството на продължително действие при по-редки дозови схеми. Макар още в клинична разработка, тези молекули представляват потенциална основна стратегия при пациенти с фамилен хиперлипидемия (а) [24]. Липопротеин аферезата остава терапевтичен вариант при тежки случаи с рецидивиращи събития [25]. Инхибиторите на PCSK9 осигуряват умерено понижение на Lp(a) (20-30%), с възможен клиничен принос при комбинирана дислипидемия [26]. Всичко това подкрепя нуждата от рутинно измерване на Lp(a) и персонализиран терапевтичен подход в управлението на атеросклерозата.

НСCRP КАТО МЕДИАТОР И ПОКАЗАТЕЛ НА ПРОИНФЛАМАТОРНО СЪСТОЯНИЕ

Повлияването на хроничното нискостепенно възпаление представлява есенциален терапевтичен таргет с потенциал за редукция на остатъчния риск от изява на АССБ. Данни от скорошни големи рандомизирани контролирани проучвания, напр. CANTOS, COLCOT и LoDoCo2, демонстрират подобрени сърдечносъдови резултати, независимо от липидния профил на пациентите, при използването на противовъзпалителни лекарствени средства

като канакинумаб, колхицин и метотрексат [14, 27]. Сред съществуващото многообразие от възпалителни биомаркери, hsCRP е най-добре валидиран в прогностичен план по отношение на сърдечносъдови събития при пациенти със или без установена атеросклероза [28] (фиг. 2).

CRP е описан като острофазов белтък, синтезиран от хепатоцитите в отговор на стимул от провъзпалителни цитокини, основно интерлевкин-6 (IL-6), като доказано играе съществена роля в модулирането на вродения имунен отговор [29]. Стандартните CRP тестове са чувствителни основно към високите стойности на показателя (над 10 mg/L), които са характерни за остри инфекции, автоимунни състояния или тежки възпалителни заболявания. За целите на СС риск обаче се използва високочувствителен CRP тест (hsCRP), способен да измерва стойности в диапазона 0.1-10 mg/L, разкривайки субклинично хронично възпаление, което е безсимптомно, но пряко свързано с процеса на атерогенеза [30, 31]. Референтните стойности при hsCRP теста позволяват стратификация на сърдечносъдов риск, както следва: hsCRP < 1 mg/L – нисък риск; между 1 и 3 mg/L – междинен риск; > 3 mg/L – висок риск; > 10 mg/L – предполага активно възпалително или инфекциозно състояние и изисква допълнително диагностично уточняване [32].

Наличието на повишен hsCRP, дори при пациенти с постигнати терапевтични цели за LDL-C, се асоциира със съществуващ остатъчен риск, като това се наблюдава както при първична, така и при вторична профилактика [33]. Поради своята независима прогностична стойност hsCRP се включва в някои клинични ръководства и препоръки като полезен допълнителен маркер за стратификация на сърдечносъдовия риск и изготвяне на интензифицирана схема на лечение.

Резултатите от клинични проучвания показват, че повишените нива на hsCRP са независимо свързани с увеличавения риск от изява на миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт, внезапно възникнала сърдечна смърт и периферна артериална болест, дори при пациенти с референтни стойности на липидните показатели. Проучването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) се определя като ключово за установяване на посочената корелация. В него пациенти с LDL-C < 130 mg/dL, но с hsCRP ≥ 2.0 mg/L, получаващи розувастатин, демонстрират намаление в проявата на СС с около 44% спрямо плацебо-групата [13]. На базата на тези и на други допълнителни данни ръководствата на АНА/ACC (2018, 2019) включват hsCRP като "риск-усилващ" фактор (risk enhancer) при стратификация на пациентите с междинен 10-годишен сърдечносъдов риск в насока улеснение във вземането на решение за започване на статинова терапия [34, 35]. Следователно hsCRP е добре валидиран, леснодостъпен и клинично приложим биомаркер, който осигурява ценна информация за индивидуалния сърдечносъдов риск, особено при пациенти с изчислен междинен такъв. Използването му като допълнителен параметър в съвременните алгоритми за първична профилактика подобрява идентификацията на високорискови индивиди и оптимизира терапевтичните стратегии. В бъдещ план неговите основни ефекти могат да се обвържат и с разработването на таргетирани противовъзпалителни терапии. Пример за такъв подход би бил използването на моноклонално анти тяло канакинумаб, насочено срещу действието на интерлевкин-1β (IL-1β) с последващо значимо намаление на сърдечносъдови събития при пациенти с повишен hsCRP, независимо от липидния профил [14].



Фиг. 2. Роля на hsCRP в процеса на атеросклероза

(адаптирано по Pfützner A, et al. J Diabetes Sci Technol, 2010, 4(3):706-716)
 КАМ – клетъчни адхизионни молекули;
 NO – азотен оксид;
 PAI-1 – инхибитор на плазминогенен активатор-1

LDL ХОЛЕСТЕРОЛ: КЛАСИЧЕСКИЯТ ЛИПИДЕН СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСКОВ МАРКЕР

LDL холестеролът (LDL-C) се утвърждава като основен причинен фактор в патогенезата на атеросклерозата и остава водеща терапевтична цел в съвременните стратегии за първична и вторична профилактика на сърдечносъдови заболявания [33]. Данни от генетични, епидемиологични и интервенционални проучвания показват, че намаляването на LDL-C води до пропорционално редуциране на сърдечносъдов риск – концепция, обобщена в парадигмата: „колкото по-ниско – по-добре“ [4]. Метаанализ, включващ 26 рандомизирани проучвания с над 170 000 участници, потвърждава, че всяко понижение на LDL-C с 1 mmol/L (около 39 mg/dL) води до 22% намаление на риска от изява на големи съдови събития [36].

В контекста на българската популация Борисова и кол. [37] показват, че много високи стойности на LDL-C ($> 4,1$ mmol/L) се наблюдават при 27,7% от младите мъже (20-44 г.) и 13,6% от жените на същата възраст. С напредването на възрастта делът на жените с много висок LDL-C надвишава този при мъжете, като достига почти 50% при лица над 60 г. Тези данни подчертават необходимостта от целенасочен скрининг и индивидуализирано проследяване на липидния профил, за да се идентифицират високорискови пациенти, които могат да се възползват от ранна интервенция и мултибиомаркерен подход [37].

Наличните данни от експериментални изследвания с инхибитори на PCSK9 и езетимиб подкрепят тезата, че понижаването на LDL-C под конвенционалните терапевтични цели е свързано с допълнителни клинични ползи, като до момента не е установен долен праг, под който ниво да се счита за прекомерно ниско [38].

Съгласно последните насоки за управление на дислипидемията, официално разработени от Европейското дружество по кардиология (ESC) и Европейското дружество по атеросклероза (EAS) през 2019 г., целевите стойности на LDL-C се определят в зависимост от съществуващия индивидуален сърдечносъдов риск [3]. Препоръчителните терапевтични цели за понижаване на LDL-C се формулират съгласно него, като са диференцирани в четири основни категории:

1. Много висок риск – пациенти с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (например коронарна болест на сърцето, исхемичен инсулт, периферна артериална болест), захарен диабет с доказано органно увреждане, тежка хронична бъбречна недостатъчност (стадий ≥ 3), или изчислен 10-годишен риск по SCORE $> 10\%$. При тази група се препоръчва достигане на стойности на LDL-C $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL);

2. Висок риск – включва пациенти с рискови фактори като хиперхолестеролемия, артериална хипертония, захарен диабет без органно увреждане или умерена хронична бъбречна недостатъчност, при които целевата стойност на LDL-C е $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL);

3. Умерен риск – пациенти с междинно ниво на СС риск, при които се препоръчва достигане на LDL-C $< 2,6$ mmol/L (< 100 mg/dL);

4. Нисък риск – при лица с единични или липсващи СС рискови фактори и нисък изчислен общ риск целевата стойност за LDL-C е под 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL).

В препоръките се споменава за възможността от относително намаление на изходното ниво на LDL-C с $\geq 50\%$ за пациентите с висок или много висок риск, независимо дали абсолютната стойност попада под таргетната [3]. LDL-C играе ключова роля в стратификацията на риска чрез директно участие в калкулираните оценъчни системи (напр. SCORE2) и е основна терапевтична мишена за проследяване и оценка на ефективността от иницирано антихиперлипемично лечение [3]. Независимо от напредъка в терапевтичните възможности, значителна част от пациентите остават с непостигната целева стойност на LDL-C, особено в условията на висок или много висок сърдечносъдов риск. Това подчертава необходимостта от интензифициране на лечението и подобряване на терапевтичната ангажираност от страна на пациентите и лекуващите лекари.

МУЛТИБИОМАРКЕРЕН ПОДХОД ЗА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСК

Комбинираната оценка на сърдечносъдовия риск, базирана на нивата на Lp(a), hsCRP и LDL-C, се възприема като съвременен и клинично значим подход към стратификацията на риска при пациенти както със субклинична, така и с манифестна форма на атеросклерозата [4, 39]. Значението на всеки един от тези биомаркери е обвързано с различни патофизиологични механизми, например LDL-C участва пряко в липидомедираната атерогенеза [36], hsCRP отразява наличното системно възпаление [15, 39], докато Lp(a) се свързва с проатерогенни, проинфламаторни и тромбогенни свойства [18, 40] (табл. 1).

Данни от големи проспективни кохортни проучвания подкрепят клиничната прогностична значимост на мултибиомаркерния комбиниран подход. Пример за такова мащабно изследване е Women's Health Study [41], обхващащо над 28 000 жени без установено предходно СС заболяване и целящо анализиране на комбинираното влияние на hsCRP, LDL-C и Lp(a) върху дългосрочния риск от изява на сърдечносъдови събития. Резултатите потвърждават, че възпалението, измерено

чрез hsCRP, играе независима и значима роля в патогенезата на атеросклерозата. Дори при оптимални нива на LDL-C, жените с повишен hsCRP показват сигнификантно по-висок риск от развитие на миокарден инфаркт, инсулт и сърдечносъдова смърт. В допълнение, Lp(a) се утвърждава като самостоятелен предиктор, чийто ефект остава съществен дори и след контрол на традиционните рискови фактори. Кумулативният риск от развитие на големи сърдечносъдови събития в рамките на 30-годишен период на проследяване достига над 25% при жените с едновременно високи стойности на hsCRP и Lp(a), за разлика от този, намерен при жените с нормални нива и на трите показателя, възлизащ съответно на 8%. Посочените данни подчертават необходимостта от прецизна стратификация на риска, надхвърляща класическия липиден профил, както и възможността за интегриране на антивъзпалителни подходи в първичната превенция при жените. Цитираното проучване предлага убедителна аргументация в полза на паралелното таргетиране на липидния и възпалителния компонент с цел намаляване на сърдечносъдовата заболяемост при женската популация [41].

Таблица 1. Основни характеристики на разглежданите биомаркери за оценка на сърдечносъдовия риск

Биомаркер	Механизъм на действие	Клинично значение	Препоръки за изследване
Lp(a)	Инхибира фибринолизата, насърчава атерогенеза	Независим рисков фактор за инфаркт, инсулт, аортна стеноза	Еднократно измерване, особено при фамилна обремененост за преждевременно ССЗ
hsCRP	Отразява нискостепенно възпаление	Прогностичен маркер за МИ и инсулт, независимо от LDL	Подходящ при пациенти с междинен риск
LDL-C	Основен липиден медиатор на атеросклерозата	Класически рисков фактор; основна терапевтична цел	Рутинно изследване при всички пациенти

В подкрепа на гореописаните научни наблюдения са и тези от проучването EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Norfolk cohort) [42]. То представлява едно от най-мощните проспективни популационни изследвания във Великобритания, насочено към оценка на влиянието на храненето, начина на живот, редица биомаркери и генетични фактори върху риска от хронични заболявания, включително ССЗ. Основна цел е обследване на връзката на различни метаболитни и пове-

денчески рискови фактори, включващи липиден профил, възпалителни маркери, индекс на телесна маса (ИТМ), степен на физическа активност и диетични навици, с честотата на фатални и нефатални СС събития в общата популация. Изследването включва над 25 000 индивиди на възраст между 40 и 79 години, набрани в периода 1993-1997 г. в района на Норфолк, Англия. Всички участници преминават през базова клинична и лабораторна оценка – пълна кръвна картина, измерване на холестерол, триглицериди, CRP, HbA1c, както и анкетни данни за диета, тютюнопушене и физическа активност. Проследяването е над 15 години – период, през който се отчита наличието на сърдечносъдови събития чрез медицински регистри и национални здравни бази данни. Резултатите от EPIC-Norfolk разкриват, че повишените нива на hsCRP, в съчетание с неблагоприятен липиден профил и наднормено тегло, се свързват с независима предиктивна стойност за повишен сърдечносъдов риск. Например участниците с CRP > 3 mg/L и LDL-C > 4.0 mmol/L се оказват с над 2 пъти по-висок риск от коронарни инциденти в сравнение с тези с пониски стойности. Освен това високата консумация на наситени мазнини и намалената физическа активност се асоциират с увеличена честота на инсулт и миокарден инфаркт. Важен извод от проучването касае значението на комбинирания ефект на множество рискови фактори – т.нар. метаболитен риск-кълъстер, който се оказва по-силен предиктор от всеки отделен маркер. В обобщение, EPIC-Norfolk демонстрира, че дългосрочният сърдечносъдов риск се определя не само от класическите липидни показатели, но и от взаимодействието между възпаление, телесна маса, диета и поведение. Това подчертава нуждата от мултифакторен подход в превенцията на ССЗ, който включва както медицинска намеса, така и промяна в начина на живот. Проучването осигурява ценна научна основа за публични здравни политики, насочени към интегрирани интервенции при асимптомни лица в риск [42].

Проучването ACCELERATE предоставя важни данни относно взаимодействието между възпалението и генетичните рискови фактори в контекста на СС заболявания. В подгрупов анализ на клиничното изпитване се изследва ролята на Lp(a) в комбинация с нивата на hsCRP при предсказване на риска от изява на СС събития. Установено е, че увеличените концентрации на Lp(a) се свързват със значително повишен риск от големи сърдечносъдови събития само при пациенти с hsCRP \geq 2 mg/L, което предполага, че наличието на системно възпаление усилва атерогенния потенциал на Lp(a). В групата с нисък hsCRP (< 2 mg/L) този ефект не достига статистическа значимост, като се подчертава важноста на възпалителния кон-

текст при оценка на генетични рискови фактори. Това взаимодействие има сигнификантни клинични последици – то насочва вниманието към необходимостта от едновременно таргетиране на възпалителни и липопротеинови механизми при пациенти с повишен Lp(a) в насока по-ефективно редуциране на сърдечносъдовия риск [43]. Наличието на повишени стойности и на трите показателя (LDL-C, hsCRP и Lp(a)) категорично се свързва с кумулативно нарастване на риска, който често остава недобре оценен чрез използваните конвенционални скринингови алгоритми [44].

В допълнение към посочените резултати са тези от проучването MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), включващо над 6800 участници от различни етнически групи и анализиращо ролята на LDL-C, hsCRP, Lp(a) и коронарния калциев индекс (CAC) за предсказване на риска от СС събития. Изводите са в насока, че комбинираната оценка на тези биомаркери предоставя значително по-добра прогностична стойност в сравнение с липидния профил, разглеждан самостоятелно. Участниците с едновременно повишени hsCRP, Lp(a) и CAC демонстрират значимо повишен 10-годишен риск от миокарден инфаркт и инсулт, независимо от стойностите на LDL-C [45].

Потвърждение за стойността на комбинирания мултибиомаркерен подход за по-точна оценка на сърдечносъдовия риск, особено при пациенти с междинен риск, идва и от BiomarcARE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) – метаанализ, обединяващ данни от над 300 000 души от 13 европейски кохорти. Проучването установява, че добавянето на hsCRP, Lp(a) и NT-proBNP към класическите рискови фактори (възраст, пол, тютюнопушене, артериално налягане, хиперхолестеролемия и захарен диабет) значимо подобрява предсказуемостта на сърдечносъдовите събития. Моделите с включени биомаркери демонстрират по-висока дискриминационна способност и по-добра идентификация на високорискови пациенти спрямо стандартните скорове [46].

От гледна точка на клиничната практика, особено в рамките на първичната медицинска помощ, мултибиомаркерната оценка би могла да подпомогне общопрактикуващите лекари в сравнително ранното идентифициране на пациенти с неманифестен висок риск и в по-обоснованото насочване към интензифицирани превантивни и терапевтични стратегии, включително иновативни подходи, таргетиращи Lp(a) и проинфламаторните механизми [38, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки значителния напредък в превенцията и лечението на ССЗ остатъчният риск е съществено предизвикателство, особено в кон-

текста на нарастващата честота на субклиничната атеросклероза при пациенти без класически рискови фактори. В този контекст ролята на общопрактикуващия лекар е ключова – не само в ранната идентификация на рисковите индивиди, но и в дългосрочното проследяване и адаптиране на терапевтичния подход.

Настоящата обзорна статия подчертава клиничното значение на три биомаркера – LDL-C, Lp(a) и hsCRP – като допълващи инструменти в съвременната стратификация на СС риск. Докато LDL-C остава основен терапевтичен таргет, Lp(a) и hsCRP осигуряват допълнителна прогностична стойност, особено при пациенти с неясен риск. Натрупаните научни доказателства подкрепят въвеждането на мултибиомаркерен подход в рутинната практика, който може да допринесе за по-точна индивидуална преценка на риска и за по-ефективни решения за първична и вторична профилактика.

Приложението на такъв подход в общата медицина би повишило качеството на грижата, би подобрило терапевтичната ангажираност на пациентите и би спомогнало за ограничаване на дългосрочната здравна и икономическа тежест от атеросклеротичната сърдечносъдова болест.

Библиография

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), WHO, 2023.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2023, 41(6):873–1154. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2017, 38(32):2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
5. Postadzhiyan A, Yotov Y, Tisheva S, et al. What potential cardiovascular risk reduction could be achieved with blood pressure and lipid lowering treatment? A simulation based on BP-ProAction BG observational study. *J Hypertens*, 2025, 43(Suppl 1):e233. doi:10.1097/01.hjh.0001117596.88971.43.
6. Willeit P, Ridker PM, Marz W, et al. Combined Use of Lipoprotein(a) and hsCRP in Predicting Cardiovascular Events: Meta-Analysis of 29 Cohort Studies. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(6):698–708. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
7. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2021, 384(3):216–228. doi: 10.1056/NEJMoa2028220.
8. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lp(a)-Mediated Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2):177–192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
9. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) and coronary disease. *N Engl J Med*, 2009, 361(26):2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa0902604.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lp(a) and risk of aortic valve stenosis. *JAMA*, 2014, 312(17):1769–1777. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038.
11. Borizanova A, Gruev I, Traykov V. Results of a national survey 'It's time for Lp(a)' regarding the awareness, attitudes, and practices of Bulgarian cardiologists for testing lipoprotein(a). *Bulgarian Cardiology*, 2025, 31(1):83-94. DOI: 10.3897/bgcardio.31.e146281.

12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*, 2010, 31(23):2844–2853. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated CRP. *N Engl J Med*, 2008, 359(21):2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
14. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
15. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23):2129–2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
16. Ridker PM. Residual inflammatory risk. *Eur Heart J*, 2016, 37(22):1720–1722. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024.
17. Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6):692–711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
18. Koschinsky ML, Marcovina SM. The relationship between lipoprotein(a) and the complications of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6(4):302–310. doi: 10.1007/s005920300007.
19. Boffa MB, Marcovina SM. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights and clinical implications. *Clin Lipidol*, 2013, 8(5):561–575. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.12.007
20. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma Lp(a) concentrations. *J Clin Invest*, 1992, 90(1):52–60. doi: 10.1172/JCI115855.
21. Kitova LG, Kitov SI, Ganev MB. Lipoprotein (a) in patients with a genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia in Southern Bulgaria. *Atherosclerosis*, 2021, 331: e115–e116. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.340.
22. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): an underrecognized genetic risk factor for malignant coronary artery disease in young Indians. *Indian Heart J*, 2019, 71(2):101–113. doi: 10.1016/j.ihj.2019.04.007.
23. O'Donoghue ML, Roselli C, Dunbar RL, et al. Study Design and Rationale of the Lp(a)HORIZON Trial: A Phase 3 Trial of Pelacarsen in Patients With Cardiovascular Disease and Elevated Lipoprotein(a). *Am Heart J*, 2022, 253:90–98. doi:10.1016/j.ahj.2022.07.011.
24. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):244–255. doi:10.1056/NEJMoa1905239.
25. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novel therapeutic opportunities. *Atheroscler Suppl*, 2020, 40:e104–e112. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005.
26. Wald DS, Bangash FA, Bestwick JP. Effect of PCSK9 inhibitors on lipoprotein(a): a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5):e003766. doi:10.1161/JAHA.116.003766.
27. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
28. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838–1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999, 340(6):448–454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.
30. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol*, 2003, 92(4B):17K–22K. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00774-4
31. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation*, 2003, 107(3):499–511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
32. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, 107(3):363–369. doi: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
33. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001, 344(26):1959–1965. doi: 10.1056/NEJM200106283442601.
34. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):e285–e350. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
35. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2019, 140(11):e596–e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
36. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. *Lancet*, 2010, 376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
37. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и сътр. Ниво на LDL-cholesterol – ролята на пола и възрастта за оформяне на атерогенни условия за българската популация. *Ендокринология*, 2016, 21(3), 119–125.
38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
39. Ridker PM. Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular disease: moving past the marker versus mediator debate. *Circ Res*, 2014, 114(4):594–595. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302256.
40. Toth PP, Banach M. Lipoprotein(a): When and how to measure and treat. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(6):483–490. doi:10.1007/s11883-022-01008-z.
41. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, et al. Inflammation, cholesterol, lipoprotein(a), and 30-year cardiovascular outcomes in women. *N Engl J Med*, 2024, 391:2087–2097. doi: 10.1056/NEJMoa2405182.
42. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J*, 2025, 00:1–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf209.
43. Nicholls SJ, Puri R, Wolski K, et al. Effect of the BET protein inhibitor, evacetrapib, in patients with high-risk vascular disease: the ACCELERATE randomized clinical trial. *JAMA*, 2017, 317(20):2141–2151. doi:10.1001/jama.2017.4568.
44. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the JUPITER trial. *Circulation*, 2010, 121(9):1069–1077. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900597.
45. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*, 2012, 308(8):788–795. doi:10.1001/jama.2012.9625.
46. Zeller T, Hughes M, Tuovinen T, et al. Biomarkers for prediction of cardiovascular events in European populations: a multi-cohort, observational study. *Lancet Public Health*, 2017, 2(10):e469–e477. doi:10.1016/S2468-2667(17)30142-6.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Даниела Колева-Тютюнджиева
e-mail: Daniela.Koleva@mu-plovdiv.bg