



**Концепция атерогенеза и новые маркеры для
оценки рисков и диагностики
в кардиологии.**

**Луткова Ольга Викторовна, врач клинической лабораторной
диагностики ООО «МНПЦ» высшей категории**

ПРЕДИКТОРЫ

**Новое поколение
биомаркеров для оценки
рисков различных
потенциально фатальных
патологий на
субклинической стадии**

Предикторы

Предиктор – «предсказатель» от английского *to predict* - предсказывать.

Соединение, повышение концентрации которого связано с повышением риска возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий.

Уровень концентрации предиктора соответствует количественному показателю относительного риска возникновения патологии и ее тяжести.

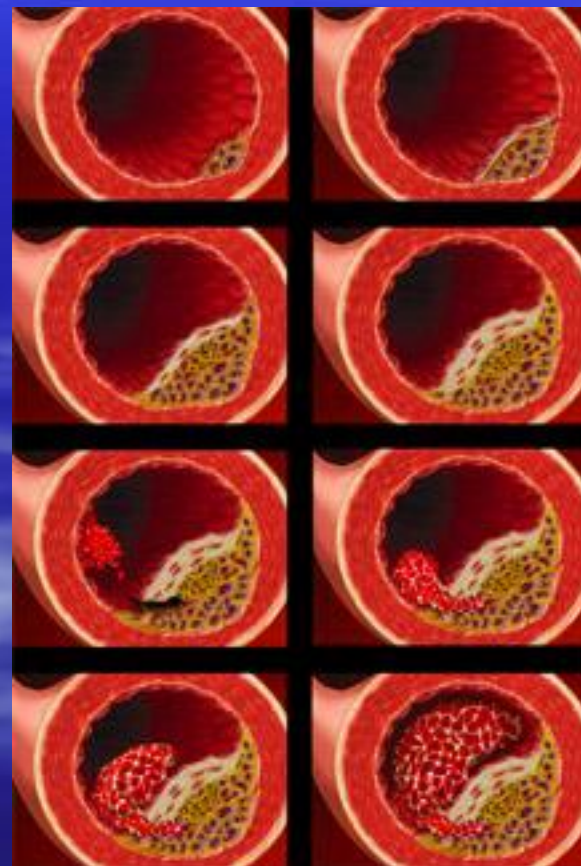
Традиционная концепция атерогенеза

Причина большинства
сердечно-сосудистых заболеваний:
повышение уровня холестерина
в плазме крови.

Повышение холестерина
связано с развитием атеросклероза

Снижение холестерина
при гиперхолестеринемии
снижает смертность от ССЗ

Атерогенез – нарушение метаболизма
и транспорта холестерина, приводящее
к его отложениям на стенках сосудов



«Плохой» X-ЛПНП

Согласно традиционным представлениям
повышение X-ЛПНП

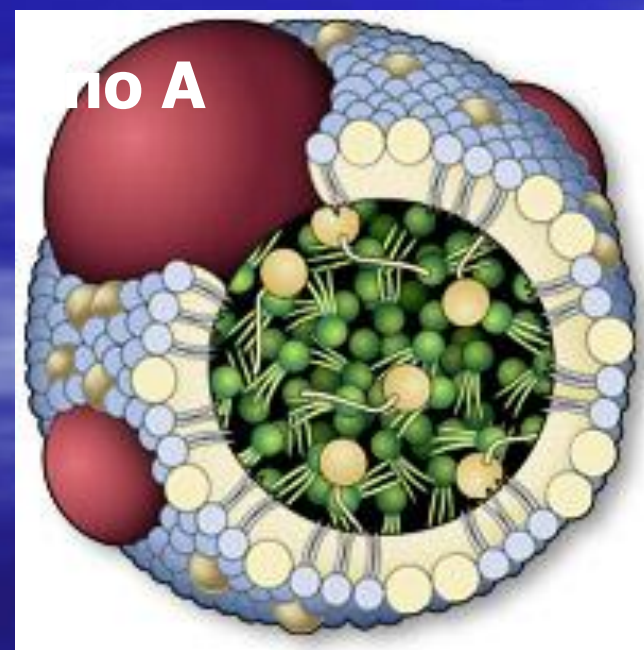
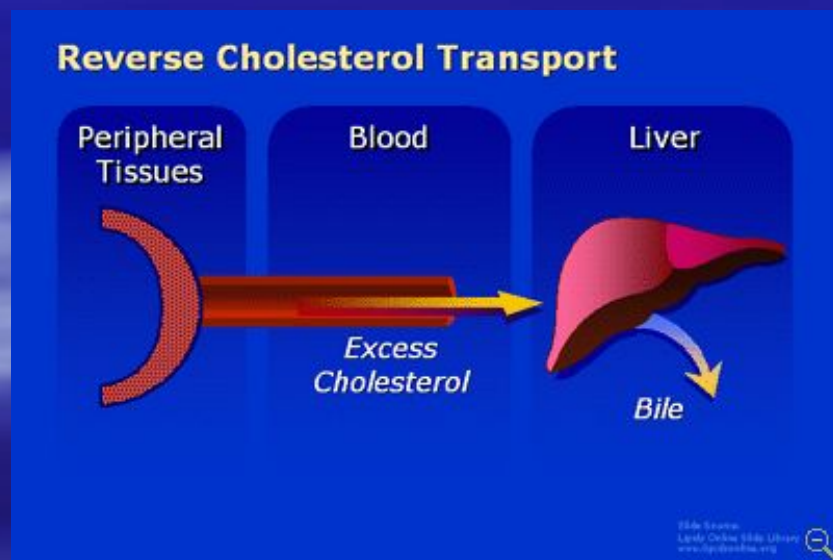
вызывает:

- формирование атеросклеротических бляшек,
- кальцификацию и сужение артерий,
- образование тромбов



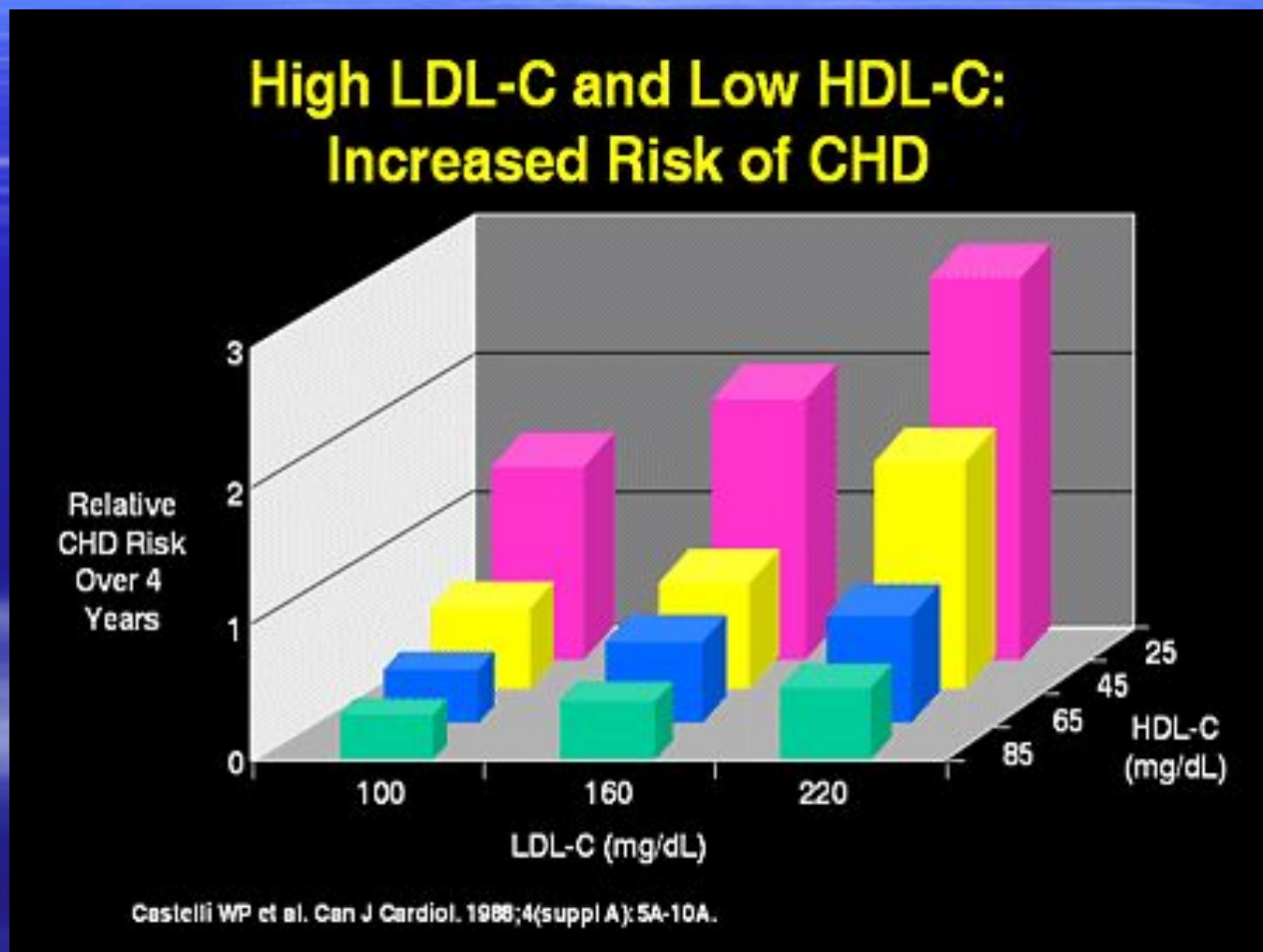
«Хороший» Х-ЛПВП

Удаляет
избыточный холестерин
из тканей и из кровотока
и «возвращает» его
в печень

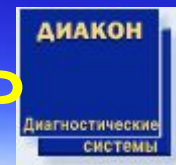


Когда много «плохого» и мало «хорошего»

Высокие уровни Х-ЛПНП и низкие уровни Х-ЛПВП предикторы возникновения и развития атеросклероза



«Плохой» X-ЛПНП может быть «еще хуже»



Чем меньше размер частиц X-ЛПНП,
тем выше их атерогенность, так как они
имеют более высокую плотность

Почему малые плотные X-ЛПНП «еще хуже»?

Повышена способность:

- к окислению
- к проникновению через стенки сосудов

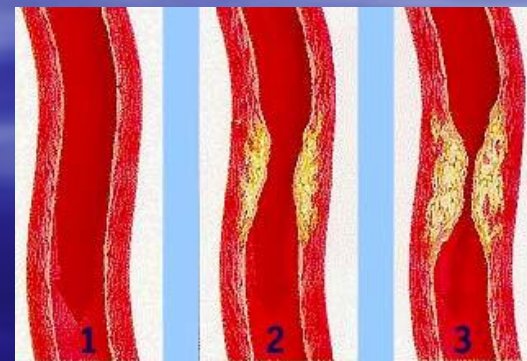
Изменена конформация АпоВ -

из-за этого уменьшено сродство
к рецептору X-ЛПНП

(хуже поглощается печенью)

Повышенные уровни малых плотных X-ЛПНП
связаны:

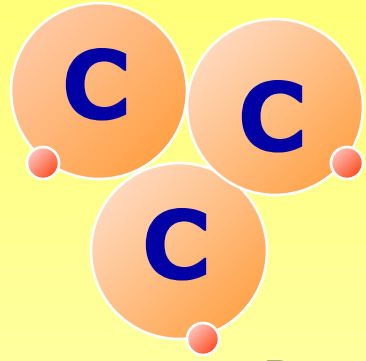
- с высокими триглицеридами в плазме
- с низкими X-ЛПВП
- инсулинорезистентностью



Апо В отражает уровень мп Х-ЛПНП когда суммарная концентрация Х- ЛПНП в норме

Х- ЛПНП

3,6
ммоль/л



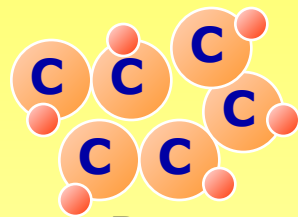
апо В

Крупные Х-ЛПНП

0,8 г/л

†

3,6
ммоль/л



апо В

Мелкие Х- ЛПНП

1,5 г/л

† †

Апо В

Риск ССЗ

Удовлетворительна ли классическая концепция атерогенеза?

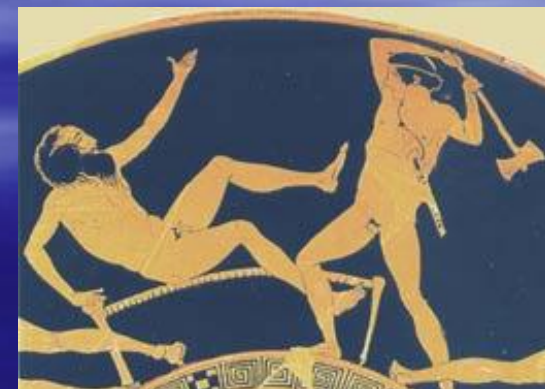
Изменения уровней липопротеинов не объясняют всех случаев риска ССЗ,

- 50% всех коронарных приступов и инсультов происходят в отсутствии гиперхолестеринемии.
- 20% всех сердечно-сосудистых событий происходит при отсутствии какого-либо из основных факторов сердечно-сосудистых рисков.

Khot UN et al. JAMA. 2003 ;290(7): 898-904.

44% коронарных событий у мужчин и 43% у женщин происходят при нормальных уровнях Х-ЛПВП.

Ansell BJ, et al . Circulation. 2003;108:2751–2756.



О чем говорят нормальные значения холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП?

Определение общего холестерина
и прямое определение Х-ЛПНП и Х-ЛПВП
не утратило своей диагностической ценности.

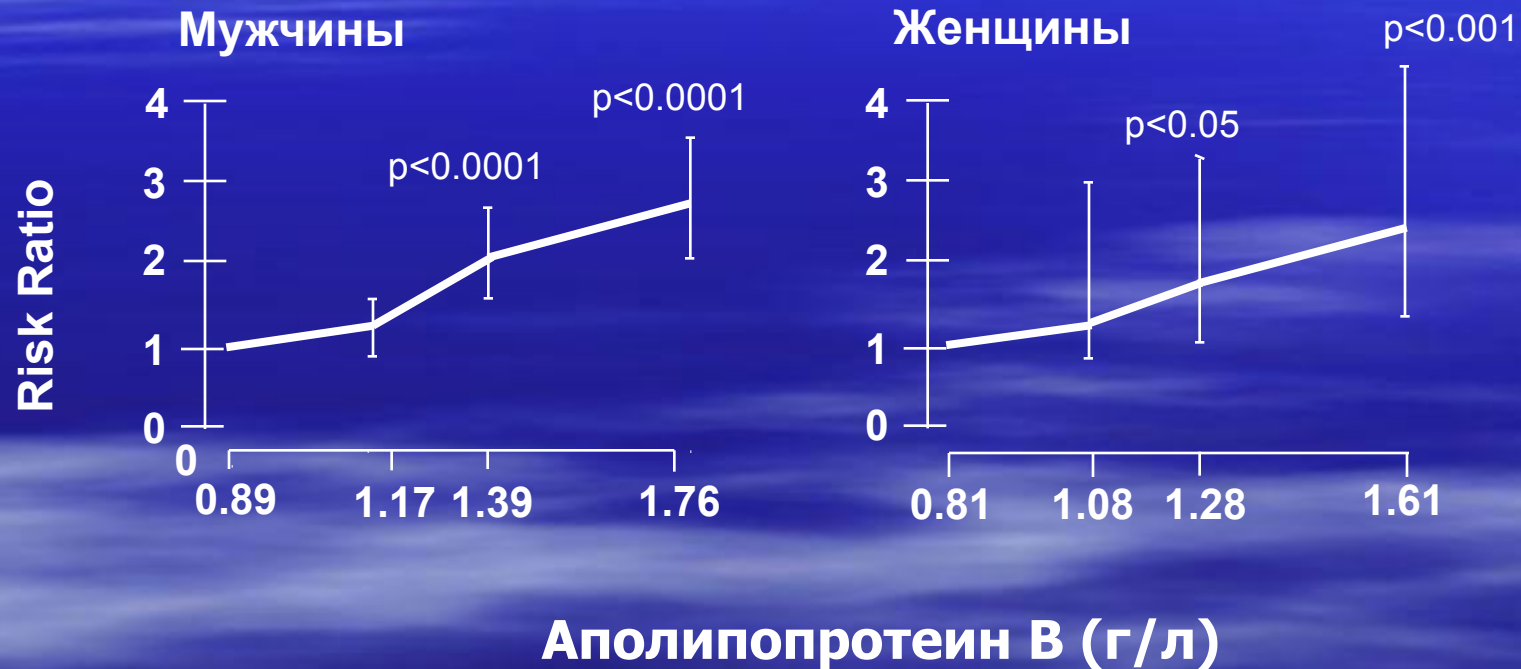
Патологические уровни
общего холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП
действительно свидетельствуют об атеросклерозе

Однако, согласно общепризнанным исследованиям,

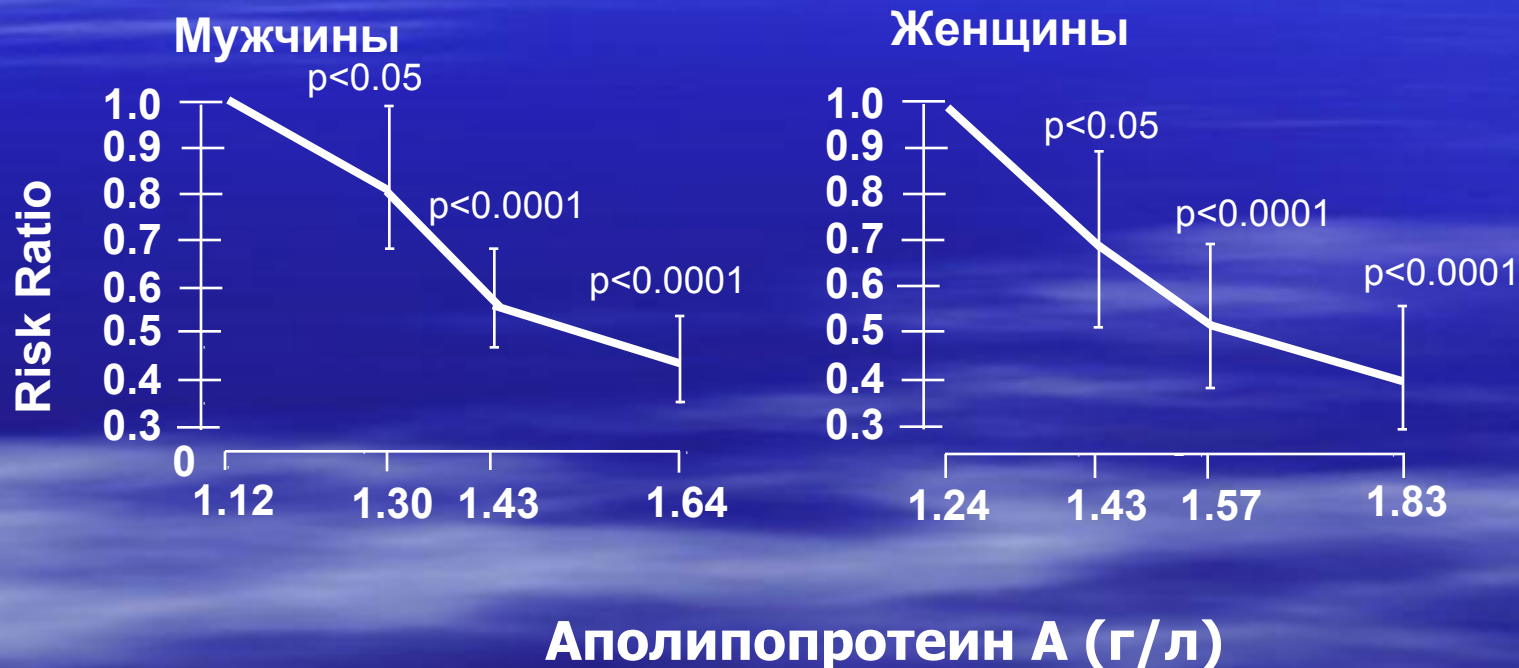
Нормальные уровни
общего холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП
не обязательно свидетельствуют о том,
что атеросклероза нет

**Какие маркеры
наиболее строго коррелируют со
смертностью от ОИМ?**

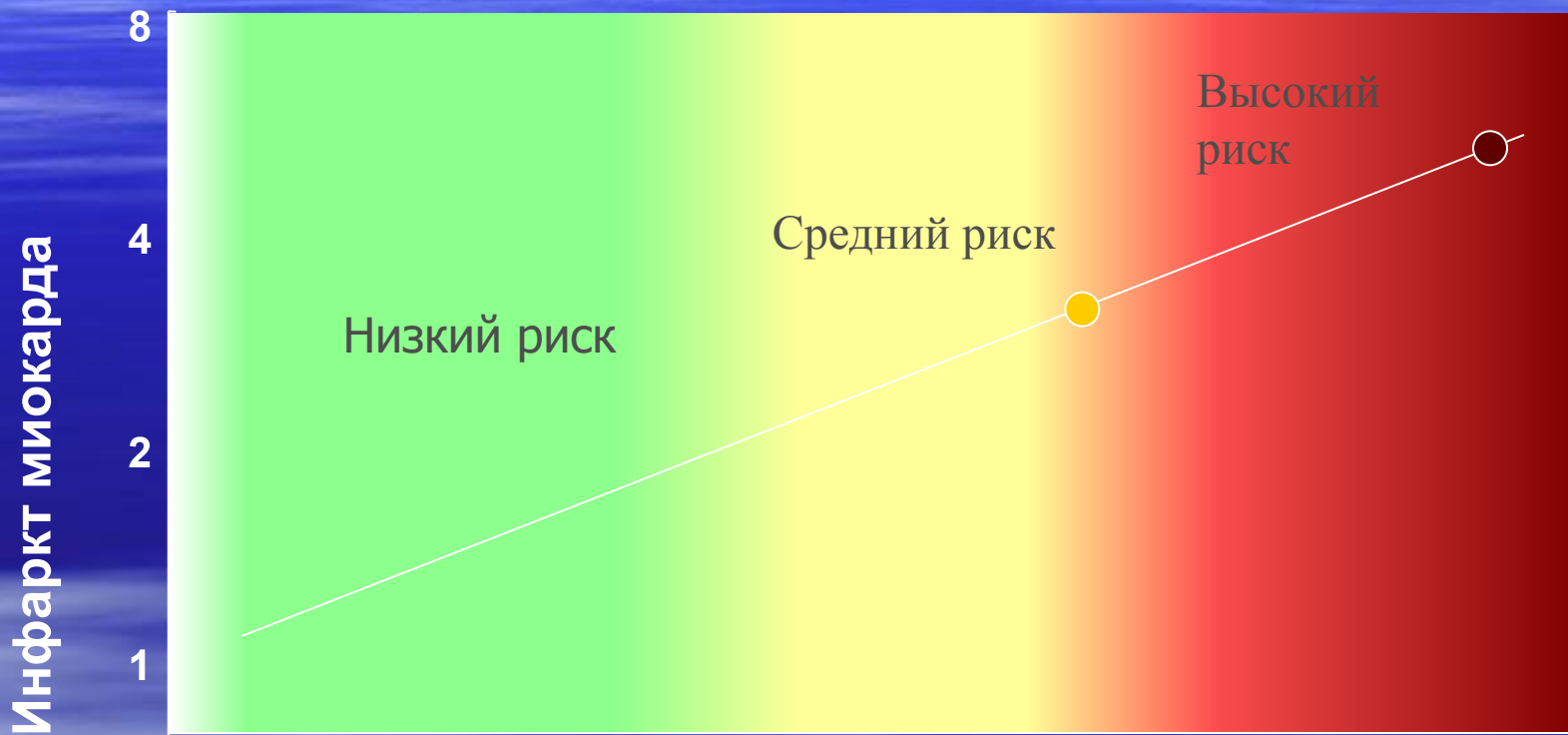
Риск фатальных инфарктов миокарда



Риск фатальных инфарктов миокарда



Риск инфаркта миокарда в зависимости от соотношения ApoB/ApoA-I



ApoB/ApoA-I

Мужчины 0.4 0.7 0.9 1.1

Женщины 0.3 0.6 0.8 1.0

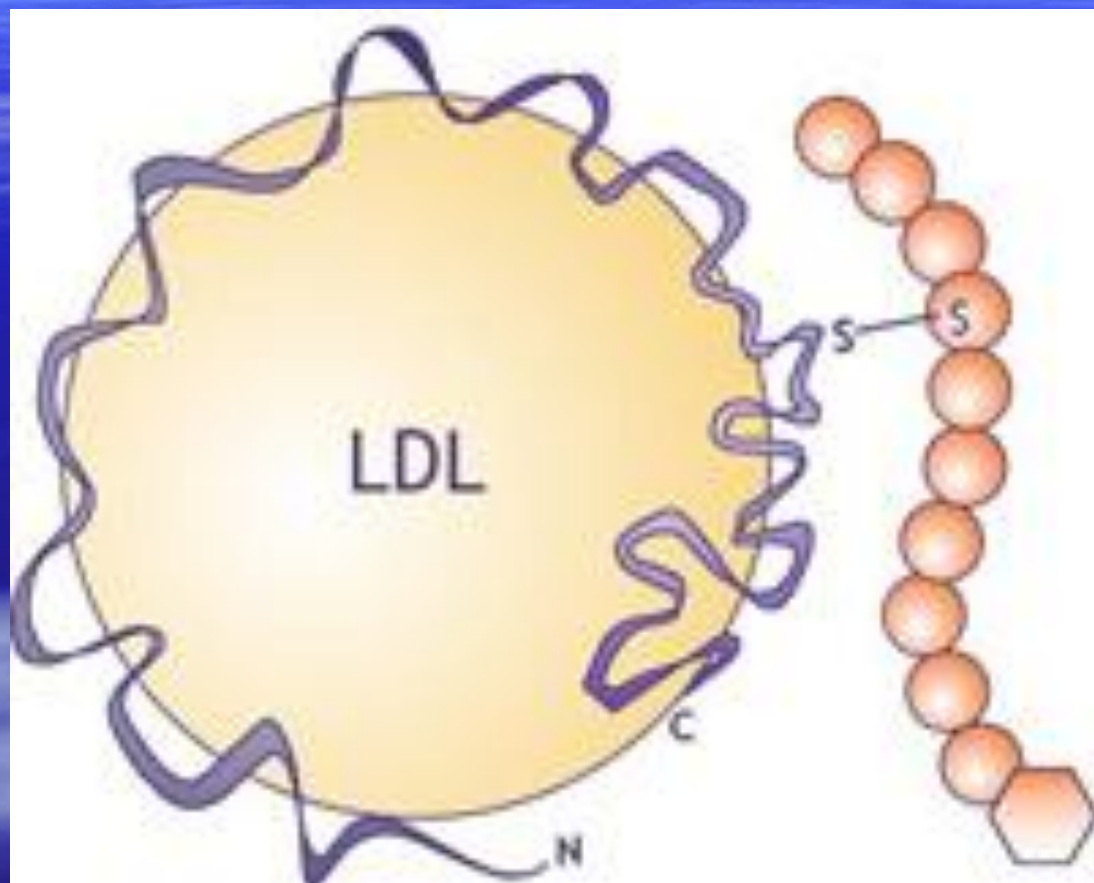
AMORIS; Walldius G et al. Lancet 2001;358:2026 and INTERHEART: Yusuf S et al. Lancet 2004;364:937.

«Манифест» 30 ученых из 10 стран

Призыв к новым международным правилам оценки сердечно-сосудистых рисков

1. Риск атеросклероза связан не столько с концентрацией холестерина, сколько с количеством циркулирующих атерогенных частиц, которые связываются со стенками сосудов и проникают в артериальные стенки
2. АпоВ - самый точный индикатор риска ССЗ
3. Апо В - самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение липидов
4. Необходимо заменить определение общего холестерина и Х-ЛПНП на измерение концентрации АпоВ.
5. Соотношения АпоВ/АпоА – по своей точности в оценке коронарных рисков у пациентов с бессимптомными ССЗ и у лиц, страдающих диабетом, превосходят индикаторные свойства всех других соотношений холестерина
6. Следует снизить целевые показатели концентрации АпоВ с <90 мг/дл до <80 мг/дл.

Этот загадочный Lp(a)



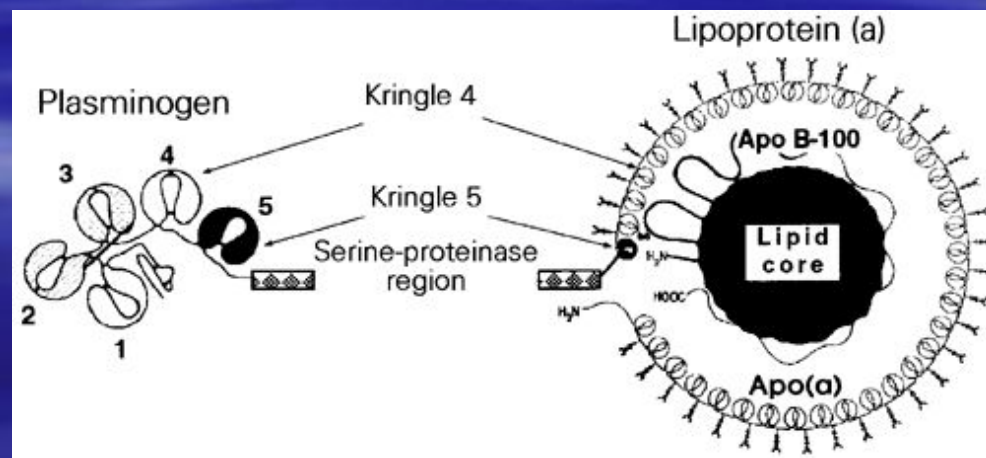
Lp (a) –
опасный родственник
«плохого» X-ЛПНП

Состоит из X-ЛПНП
с «довеском» -
аполипопротеином (a)

Апо (a) связан с Апо В
дисульфидной связью

Этот загадочный Apo (a)

Аpo (a) – гликопротеин,
его белковая часть
состоит из доменов
«kringle»,
имеющих гомологию
с плазминогеном



ЛП(а) – независимый протромботический фактор

ЛП(а) конкурирует с
плазминогеном и ингибирует его
связывание,
и тем самым, снижает образование
плазмина,
что, в свою очередь, снижает
фибринолиз, а это ведет,
к повышенному тромбогенезу.

У людей разная длина Апо (а)

Количество
 доменов
 «kringle»
 в молекуле
 Апо (а)
 у разных людей
 разное:
 от 12 до 51

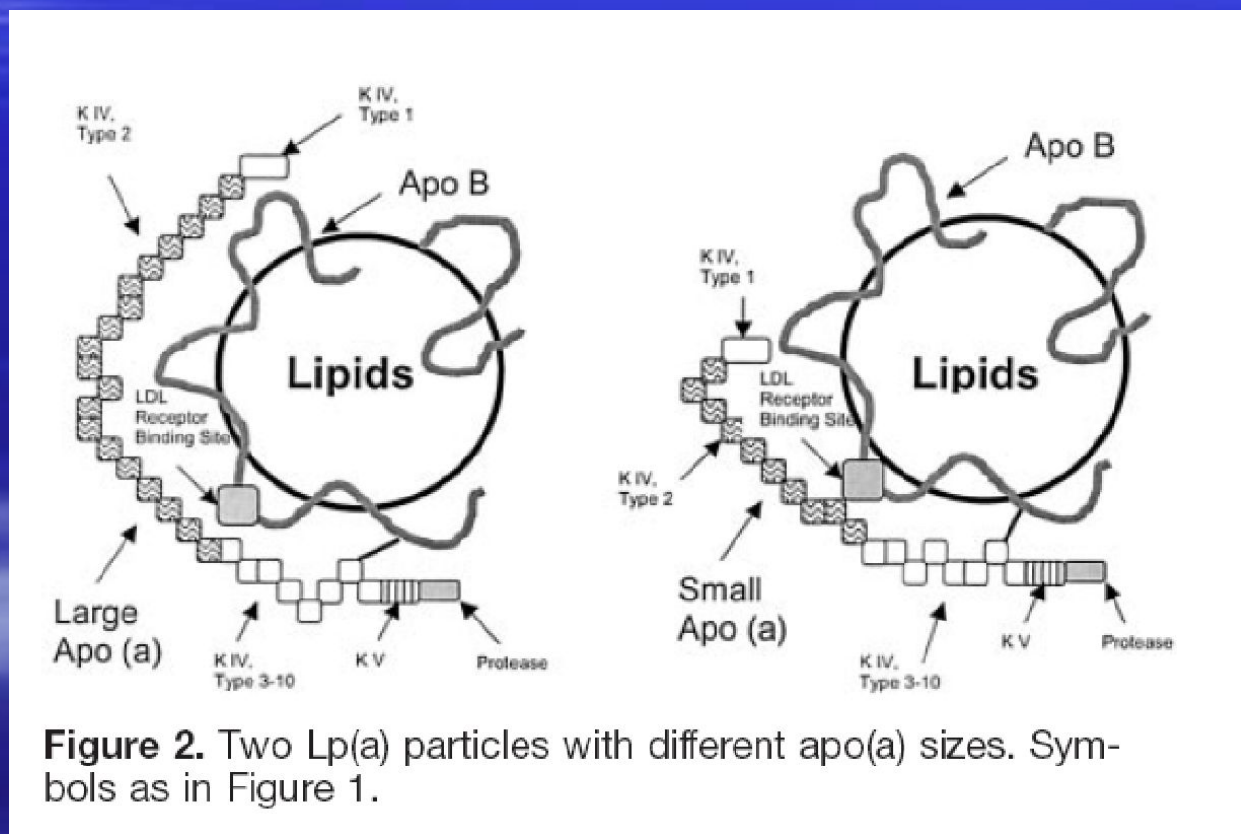
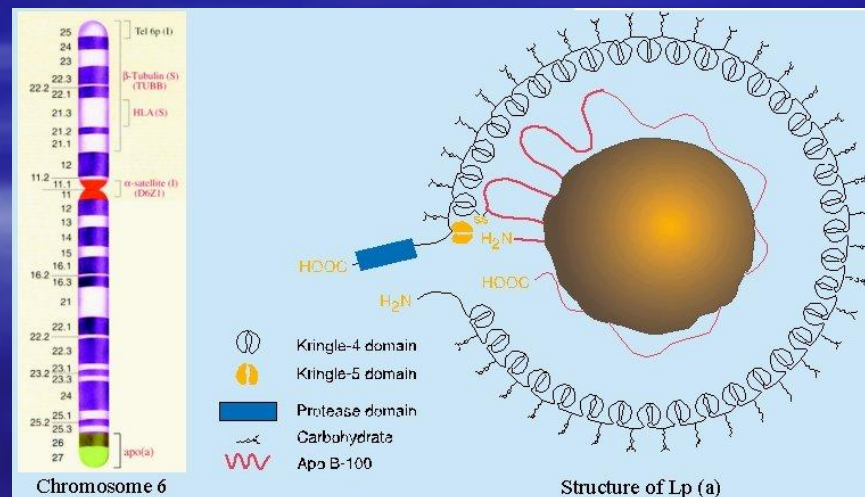


Figure 2. Two Lp(a) particles with different apo(a) sizes. Symbols as in Figure 1.

Чем меньше размер (апо) а – тем атерогеннее

Размеры молекул Apo(a) и
концентрация Lp(a)
предопределяются
генетически



Повышенный уровень Lp(a) –
наиболее частое
генетическое нарушение
метаболизма липидов
у лиц с ранними ССЗ.

Уровень ЛП(а) в плазме

Зависит от скорости биосинтеза Апо(а), которая обратно пропорциональна размеру Апо(а).

В отличие от большинства липидных факторов риска, риск, связанный с высокими уровнями ЛП(а), не зависит ни от возраста, ни от пола, ни от диеты, ни от условий жизни

из-за сниженного катаболизма его частиц

У лиц, страдающих:
хронической почечной недостаточностью,
нефротическим синдромом
и диабетической нефропатией и у пациентов,
находящихся на гемодиализе,
уровни ЛП(а) значительно повышены
При нефротическом синдроме
ЛП(а) - 70 мг/дл, против - 18,2 мг/дл,
при ремиссии нефротического синдрома

Kronenberg F, et al. *Kidney Int.* 2004; 65(2):606-612.



ЛП(а) и СД 2

При СД 2 повышенные уровни ЛП(а) - предиктор
ССЗ

ЛП(а) – фактор риска ретинопатии при СД 2

Чем выше тяжесть ретинопатии (простая, пре-
пролиферативная, пролиферативная),
тем выше уровень ЛП(а) и тем меньше размер его
частиц

Suzuki T et al. Nippon Med Sch. 2002; 69(1):31-38.



Проатерогенная активность ЛП(а)

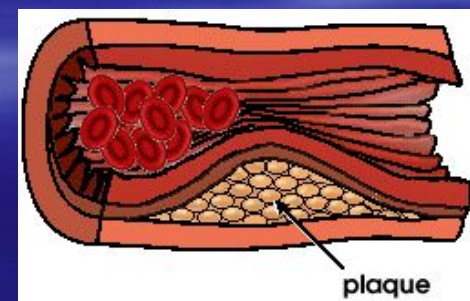
ЛП(а) и прогрессирование атеросклеротических бляшек

Повышенный ЛП(а) - 30 ± 26 мг/дл против 14 ± 9 мг/дл,

связан с прогрессированием бляшек в коронарных артериях,

ранее не имевших стенозов

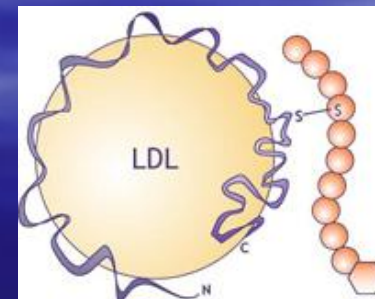
Tsimikas S et al 2007



Когда следует измерять Lp(a)?

У пациентов с ранними ССЗ,

- При частых случаях ССЗ в семейной истории
- При диагностированных ССЗ при отсутствии традиционных факторов риска
- Если липидоснижающая терапия (статины) не снижает гиперхолестеринемию,
- При назначении ангиопластики,
- При назначении аортокоронарного шунтирования
- При ренальных заболеваниях,
- При СД 1
- При СД 2.



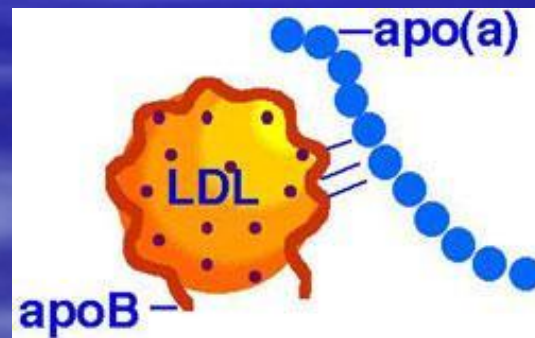
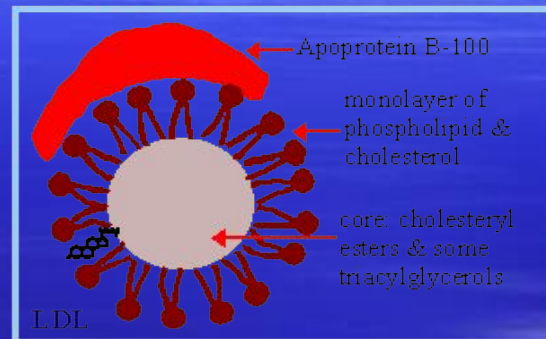
Что мы определяем, когда измеряем X-ЛПНП и Apo B?

При прямом определении X-ЛПНП и иммунотурбидиметрическом измерении Apo B в результаты входят и концентрации Lp(a)

При высоких уровнях X-ЛПНП и Apo B целесообразно определять, какой вклад в них вносит генетически опосредованное повышение концентрации высокоатерогенного и протромботического Lp(a)

Это принципиально для правильной терапии.
Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM.

Journal of the American College of Cardiology, 2006,



Референсные значения уровней Lp(a)

Целевой уровень < 14 мг/дл
Пограничный риск: 14 - 30 мг/дл
Высокий риск: 31 - 50 мг/дл
Очень высокий риск: 50 мг/дл

Активация врожденного целлюлярного иммунитета

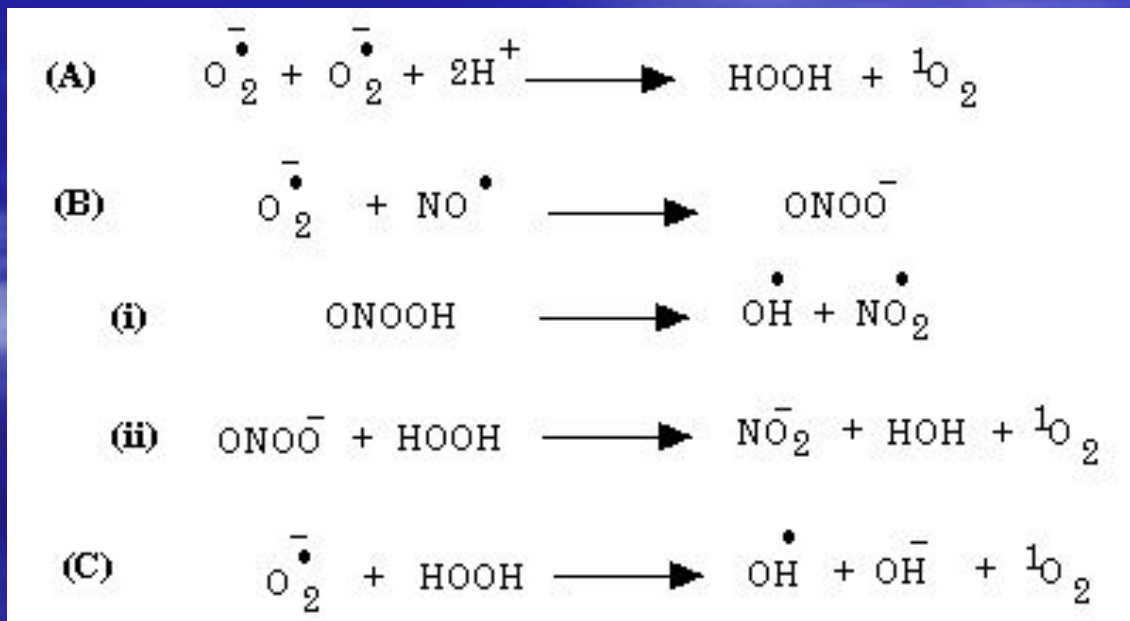
...индуцирует атерогенез

**The historical German chlorine gas cloud attack
at Ypres, Belgium, on 22 April 1915**

Врожденный неспецифический иммунитет

Осуществляется НАДФ оксидазой
 и миелопероксидазой,
 которые катализируют образование
 H₂O₂,
 супероксидного аниона;
 активного кислорода,
 OH групп
и атомарного хлора

Супероксидный анион
 чрезвычайно токсичен
 для бактерий и тканей
 Гипохлорит –
 наиболее сильный
 антимикробный агент.



Миелопероксидаза – друг и враг

**МПО - важнейший фермент
 полиморфно-ядерных лейкоцитов
 Ключевая функция -
 бактерицидная.**

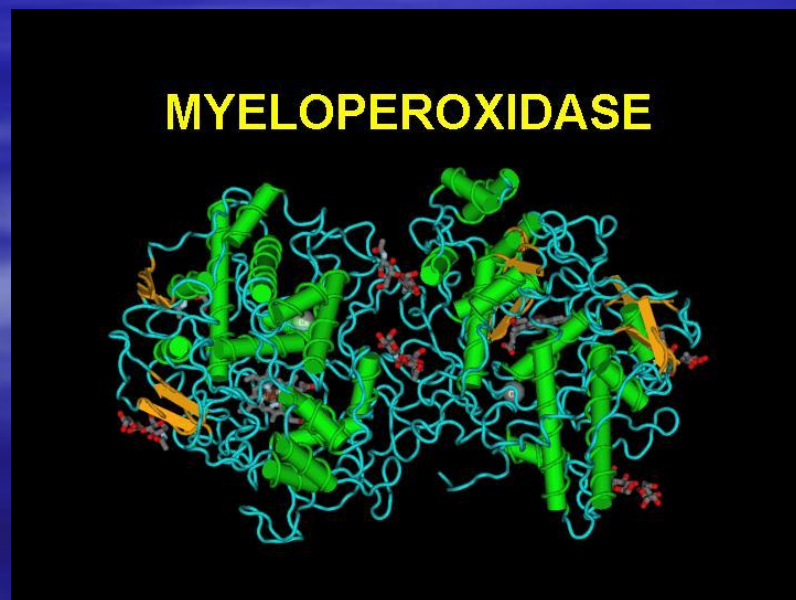
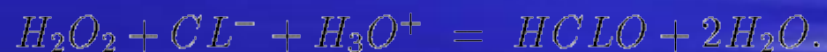
**Хлорид за счет МПО
 превращается
 в хлорноватистую кислоту HOCl
 Соли HOCl (гипохлориты)
 сильнейшие окислители.
 Способны уничтожать
 микробы и модифицировать
 сложные молекулы**



**Klebanoff S J Myeloperoxidase: friend and foe
 J. Leukoc. Biol. 2005 77: 598–625**

Побочный эффект миелопероксидазы

Повреждает стенки
сосудов
и химически
модифицирует
Х-ЛПНП
и Х-ЛПВП



МПО окисляет X-ЛПНП

МПО окисляет практически
все компоненты

X-ЛПНП:

белки,

липиды

холестерин

Именно это приводит
к повышению захвата

X-ЛПНП

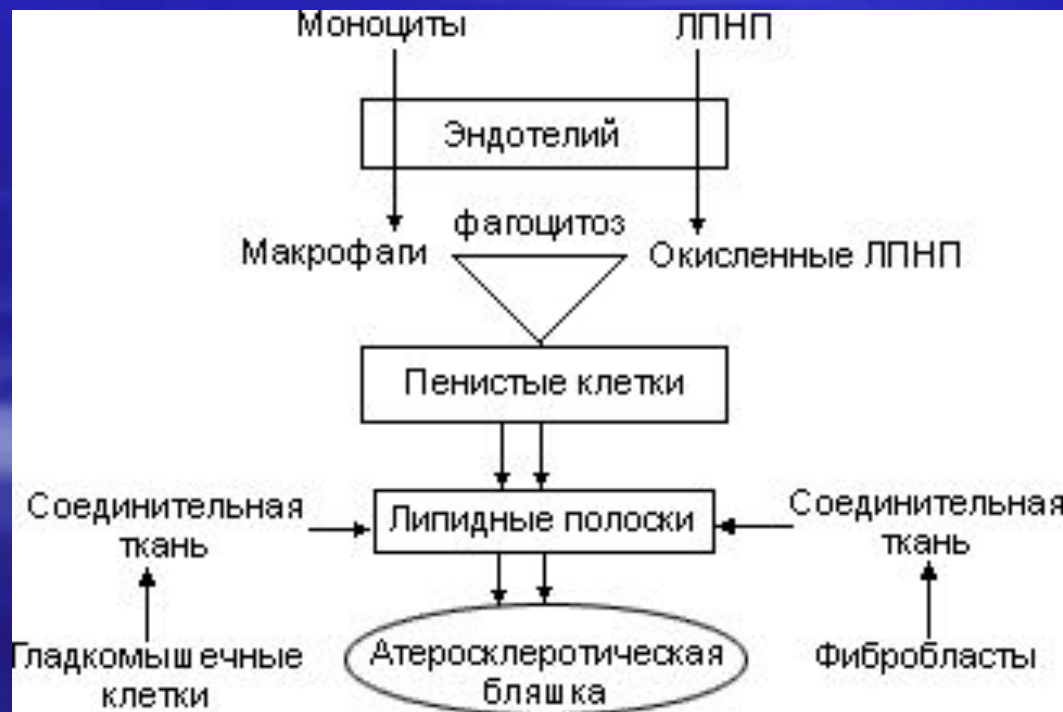
макрофагами

с последующим

образованием

пенистых клеток,

нагруженных липидами.



Гипергликемия делает «плохой» X-

ЛПНП «еще хуже»

При диабете 2 типа, Аполипопротеин

В

ключевой компонент

X-ЛПНП сильно

гликозилирован.

X-ЛПНП диабетиков более

чувствителен к окислению,

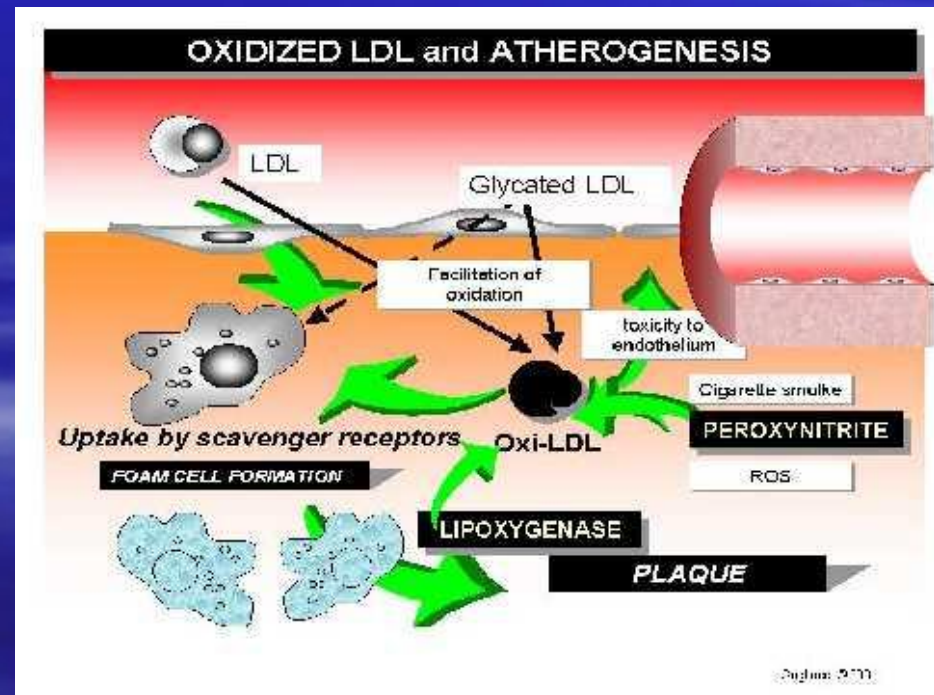
что значительно повышает

его атерогенность

Мелкие плотные X-ЛПНП

содержат

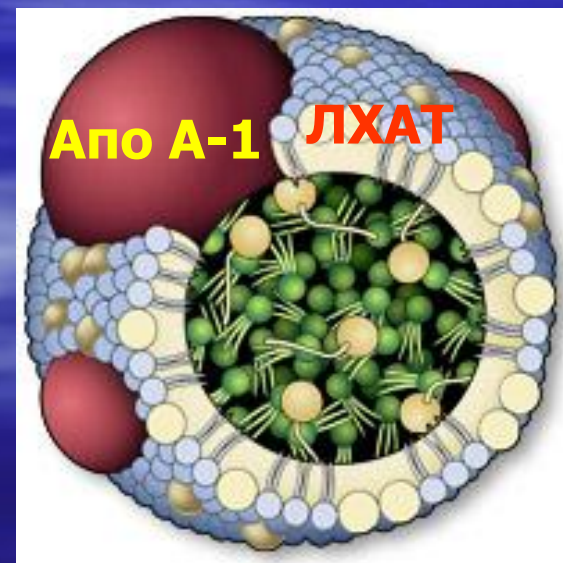
гликозилированный Апо В



Гипергликемия делает «хороший» Х-ЛПВП «плохим»

При гипергликемии
Апо А гликозилирован,
что снижает обратный транспорт ХС

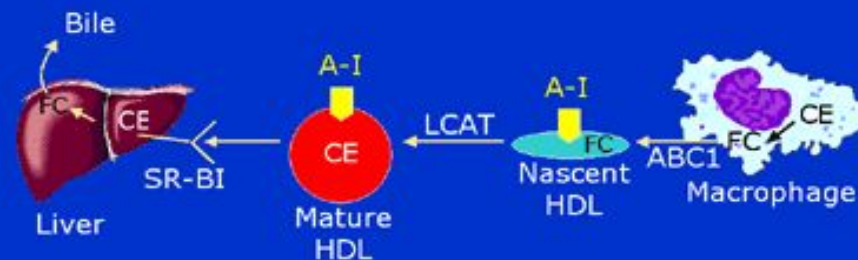
Nakhjavani M et al.
Diabetes Res Clin Pract. 2008;81(1):38-41,



Свободный холестерин

Новый маркер
нарушения
обратного транспорта
холестерина
при сахарном диабете

HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport



ABC1 = ATP-binding cassette protein 1; A-I = apolipoprotein A-I;
CE = cholesteryl ester; FC = free cholesterol;
LCAT = lecithin:cholesterol acyltransferase;
SR-B1 = scavenger receptor class B1

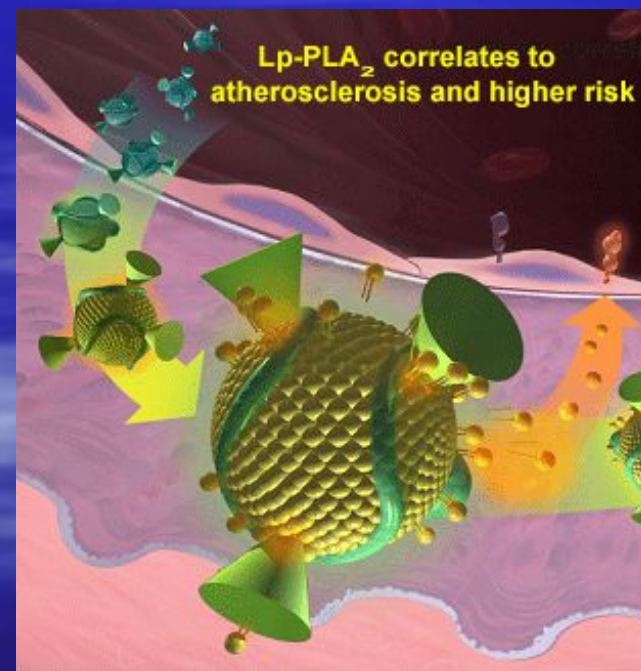


Лipopротейн-ассоциированная фосфолипаза A2

Активируется при окислении X-
ЛПНП

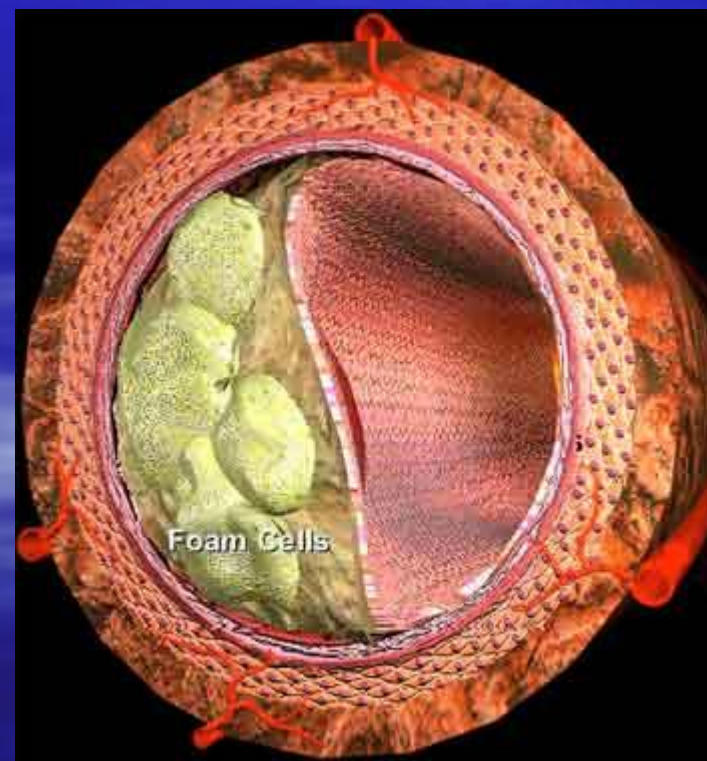
Гидролизует окисленные
фосфолипиды. Продукты
окисления стимулируют
проникновение моноцитов в стенки
сосудов

Как только концентрация
окисленных фосфолипидов
станет критической
индуцируется воспаление.



Атерогенез – стадия воспаления

В стенках сосудов моноциты дифференцируются в активированные макрофаги, которые начинают поглощать окисленный Х-ЛПНП и превращаются в пенистые клетки.
Пенистые клетки образуют атеросклеротические бляшки.

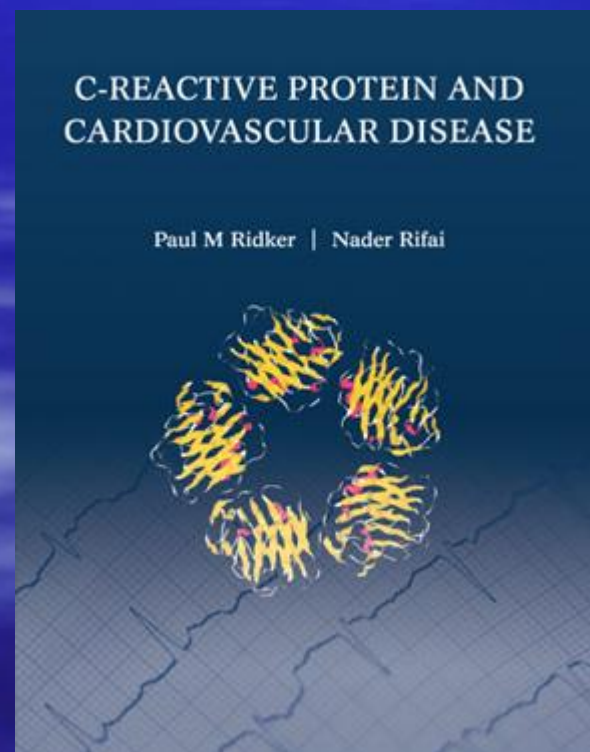


СРБ в атерогенезе

СРБ связывается
с окисленным Х-ЛПНП

СРБ обнаруживается в атероме, в бляшках,
в местах повреждений при ОИМ.

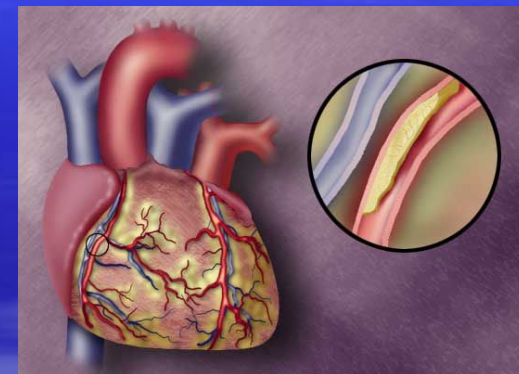
Повышение базового уровня СРБ
связано с повышенным риском
коронарных приступов
даже в отсутствие
гиперлипидемии



О чем свидетельствует hsCRP

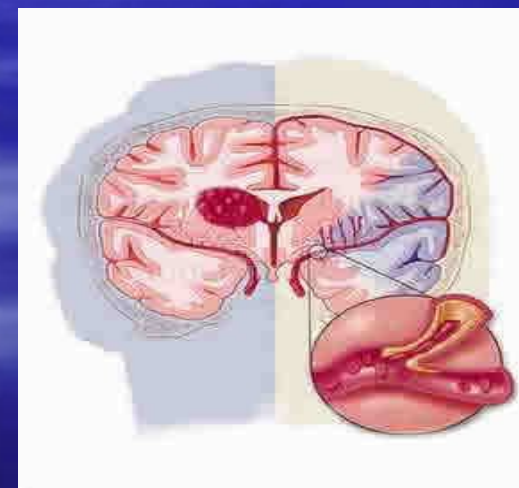
Риск сосудистых осложнений

- острый инфаркт миокарда,
- инсульт

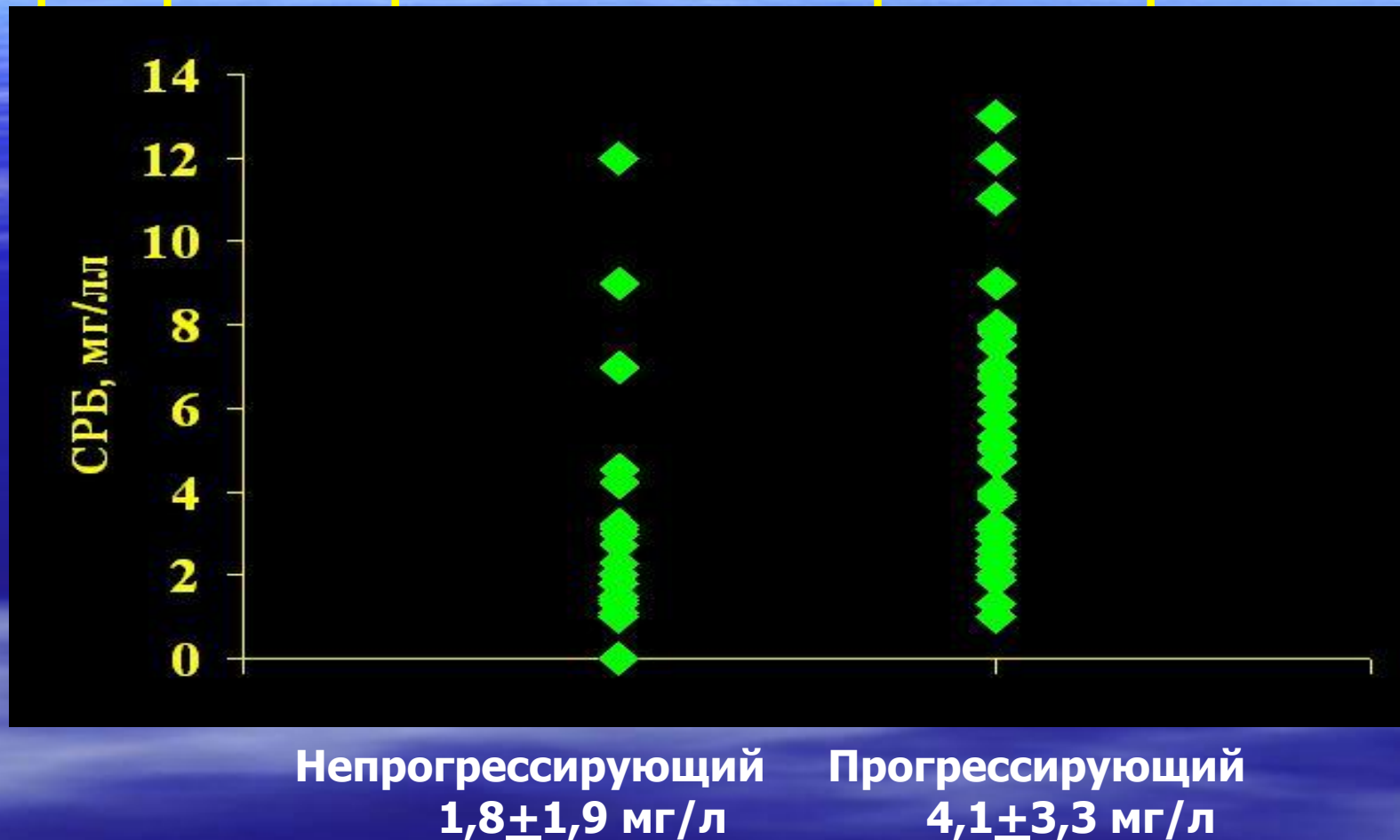


Базовые концентрации CRP (мг/л)

- меньше 1.0 – минимальный,
- при 1,1 – 1.9 – низкий,
- при 2,0 – 2,9 – умеренный
- выше 3 мг/л - высокий.

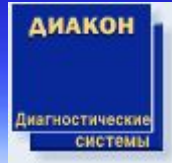


Повышенный hsCRP – предиктор прогрессирования атеросклероза



Pethig K et al. Systemic inflammatory response in cardiac allograft vasculopathy: high-sensitive C-reactive protein is associated with progressive luminal obstruction. *Circulation*. 2000; 102 (19 Suppl 3):III233-236

Гликозилированный гемоглобин HbA1c и тяжесть повреждений коронарных артерий



Ангиография и определение уровней HbA1c
у больных диабетом 2 типа с сердечной болью

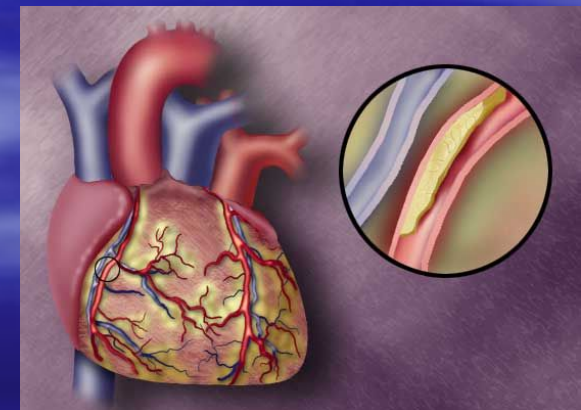
Hb A1c - 6.68 % - стенозов в сосудах нет

Hb A1c - 8.0 % - стеноз одного сосуда

Hb A1c - 8.8 3% - стеноз двух сосудов

Hb A1c - 10.40 % - стеноз в 3-4 сосудах

«Чем выше HbA1c – тем больше
поврежденных коронарных сосудов»



HbA1c - двойной биомаркер

Степень дислипидемии усиливается с утяжелением гипергликемии,

особенно в отношении триглицеридов

Для своевременного начала одновременного понижения гипергликемии и гиперлипидемии при СД обоих типов

HbA1c рекомендуется использовать в качестве двойного биомаркера , отражающего и гликемический контроль и липидный профиль

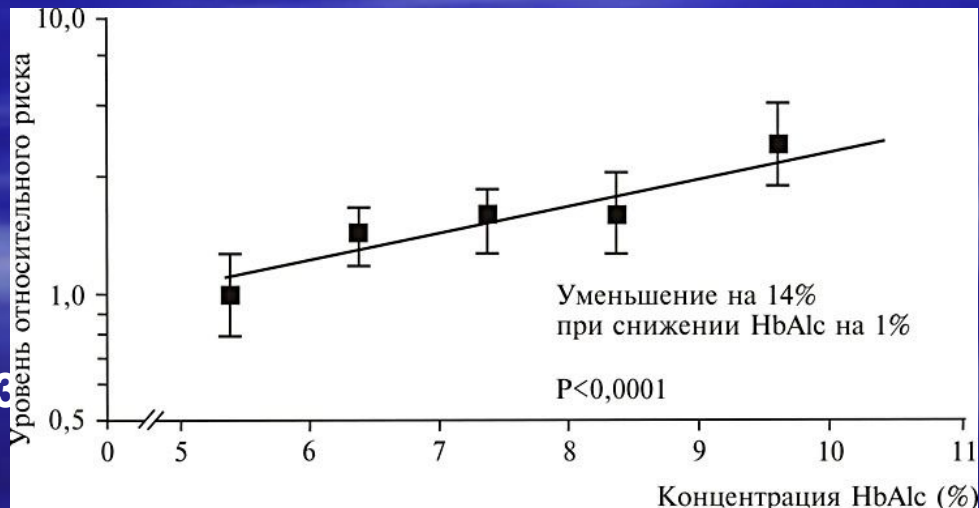
Khan A. H. 2007 Sep 1

HbA1c – предиктор фатальных и нефатальных инфарктов миокарда

Повышение уровня HbA1c на 1%
 связано повышением риска
 фатальных и нефатальных ИМ на 14%.
 Связь между уровнями HbA1c
 и показателями рисков - линейна.

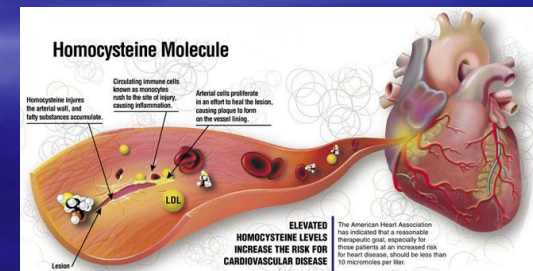
Кардиориски возрастают уже
 при уровнях HbA1c, меньших,
 чем 7%, которые считаются
 нормальными

Selvin E, et al
 Diabetes Care. 2005, 28(8):1965-1973



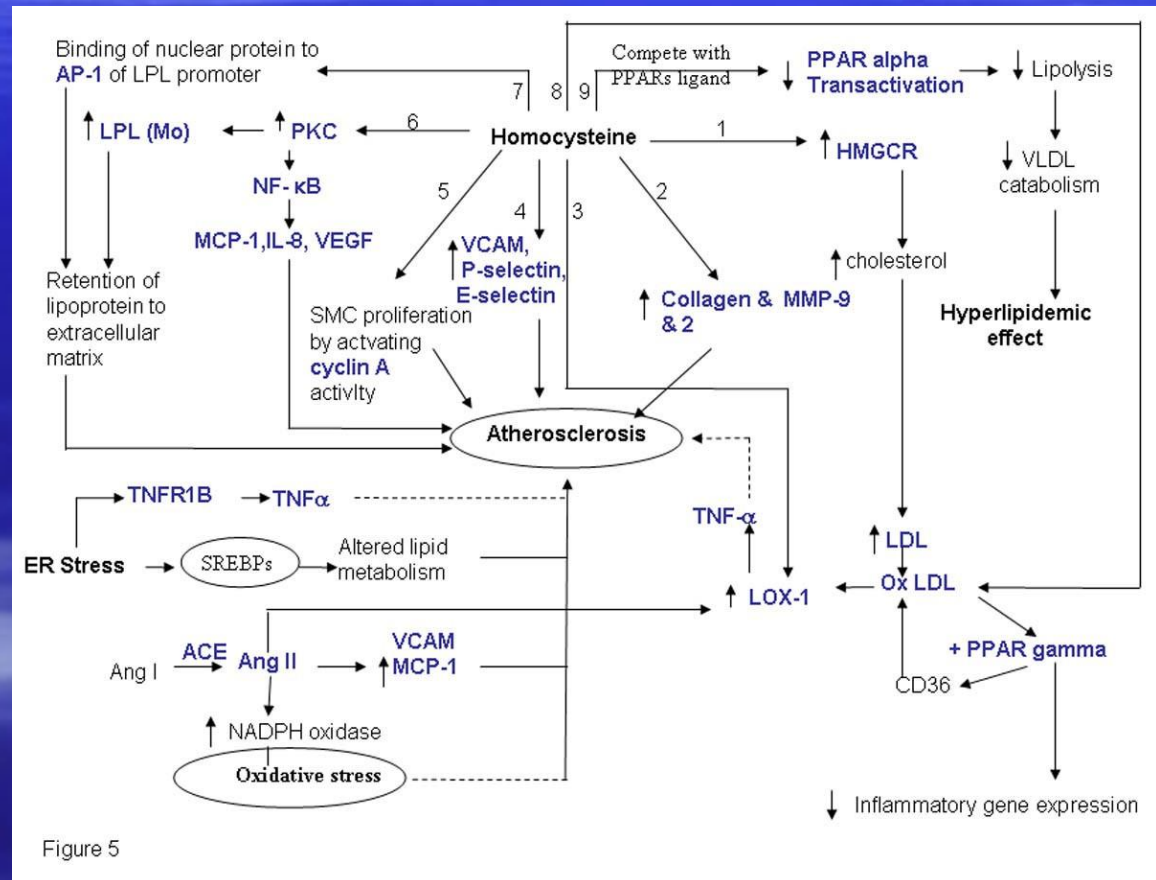
Атерогенное действие избыточного гомоцистеина

- ГЦ повреждает стенку артерии, что ведет к накоплению в месте повреждения жировых субстанций
- Циркулирующие моноциты связываются с местами повреждений и вызывают воспалительный процесс
- Эндотелиальные клетки пролиферируют, «пытаясь» залечить повреждение, что ведет к образованию бляшек на стенках артерий.



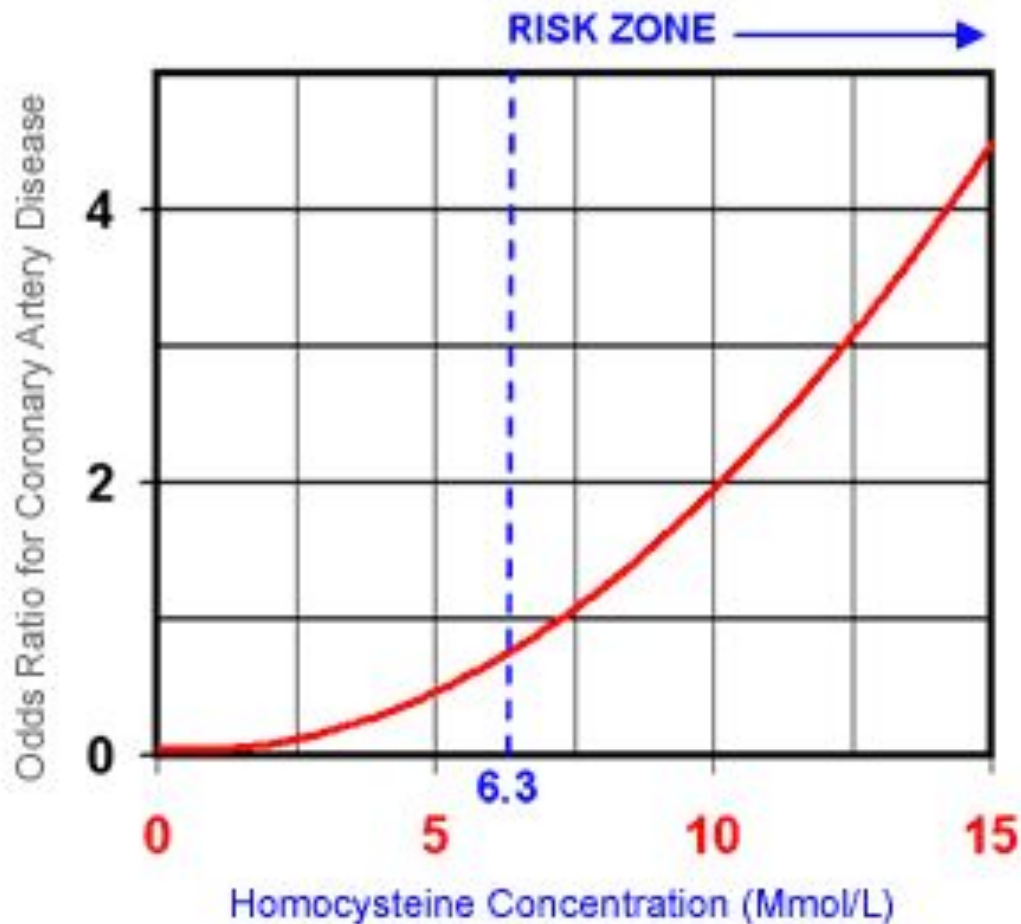
Высокий гомоцистеин способствует:

- Окислению Х-ЛПНП,
- Нарушению функции эндотелия,
- Пролиферации гладкомышечных клеток сосудов,
- Активации тромбоцитов и коагуляционного каскада.



Гомоцистеин и риск ССЗ

RISK FOR HEART DISEASE



Circulation: 1995 Nov 15

Увеличение ГЦ
на 5 мкмоль/л
повышает риск
атеросклеротического
поражения
коронарных артерий
у женщин - на 80%,
у мужчин - на 60%

Verhoef, MJ. Et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am. J. Epidemiol.* 1996 143: 845-859.

Новые маркеры атерогенеза

LUMEN

MPO

Oxidized LDL

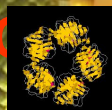
INTIMA

Новые маркеры
MEDIA

Lp(a) Homocystein FFA
hsCRP ApoB/ApoA

Adhesion
molecules

Lp-PLA₂



Lyso-PC
OxFA

Monocytes

Cytokines

Plaque
formation

Foam cell

Macrophage

Старые маркеры

TC TG LDL HDL
CKMB Myoglobin Tnl



Новые маркеры атеросклероза

1. СРБ - высокочувствительный
2. Апо В /Апо А
(Мелкие плотные частицы X-ЛПНП)
3. ЛП(а)
4. Гомоцистеин
5. СЖК
6. Свободный холестерин
7. Гликозилированный гемоглобин
Миелопероксидаза
Лipoprotein-ассоциированная
фосфолипаза А2

