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

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

ПРЕДИКТОРЫ

ДИАКОН
Диагностические системы

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.

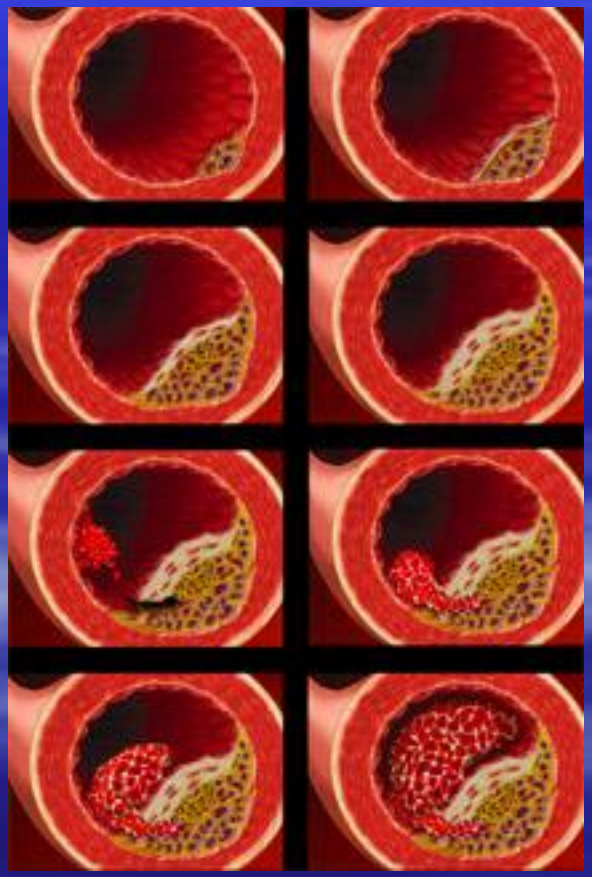
Традиционная концепция атерогенеза

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



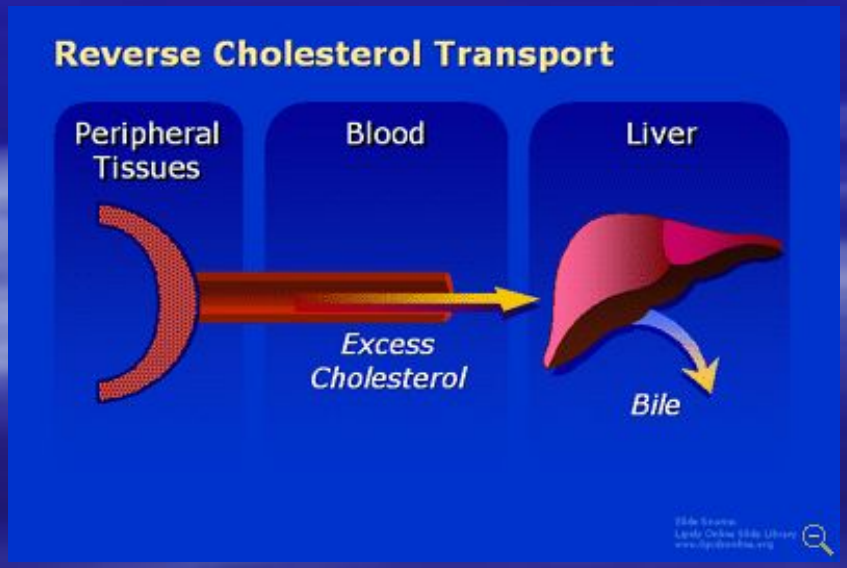
«Плохой» Х-ЛПНП

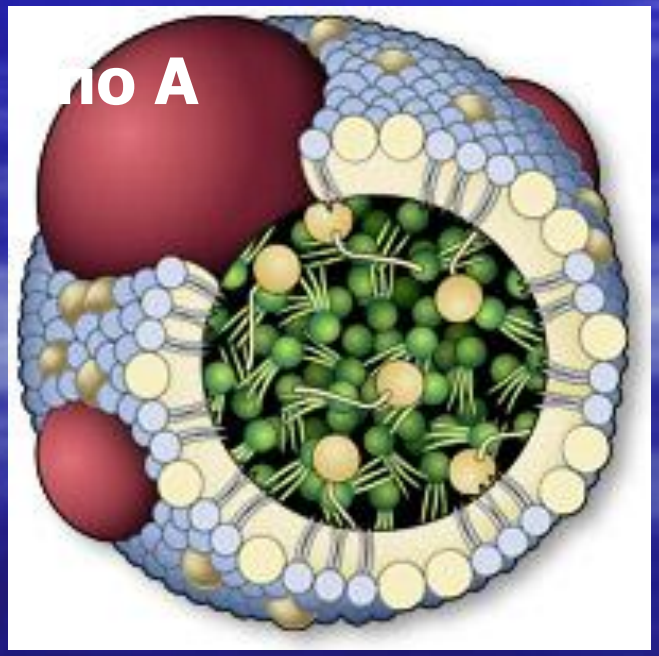
Согласно традиционным представлениям повышение Х-ЛПНП вызывает:

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

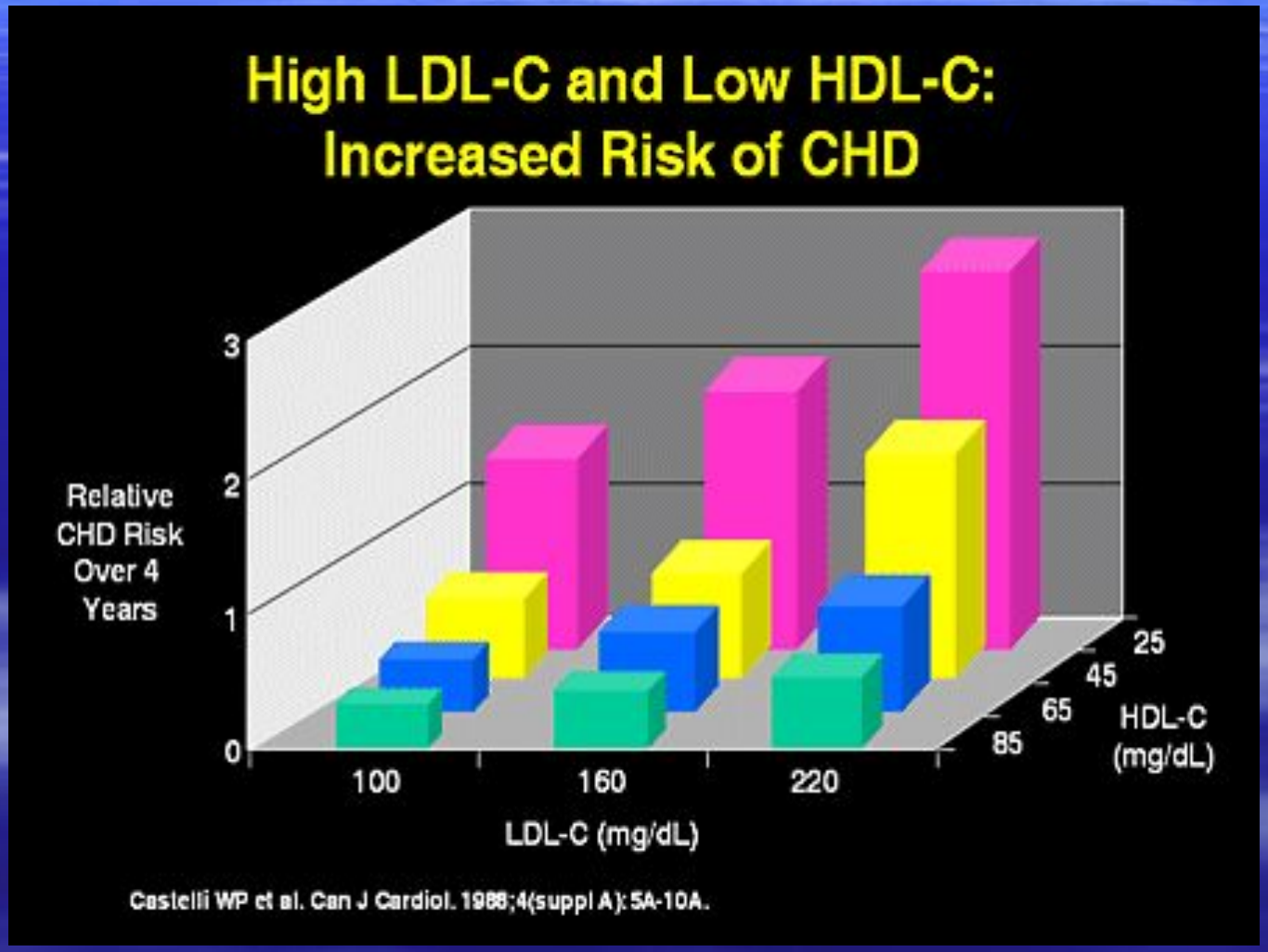
«Хороший» Х-ЛПВП

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» Х-ЛПНП может быть «еще хуже»

Чем меньше размер частиц Х-ЛПНП,

тем выше их атерогенность, так как они <u>имеют более высокую плотность</u>

Почему малые плотные Х-ЛПНП «еще хуже»?

Повышена способность:

- к окислению

- к проникновению через стенки сосудов

Изменена конформация АпоВ -

из-за этого уменьшено сродство

к рецептору Х-ЛПНП

(хуже поглощается печенью)

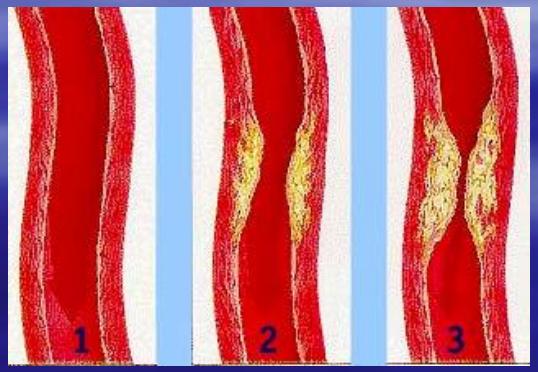
Повышенные уровни малых плотных Х-ЛПНП

связаны:

- с высокими триглицеридами в плазме

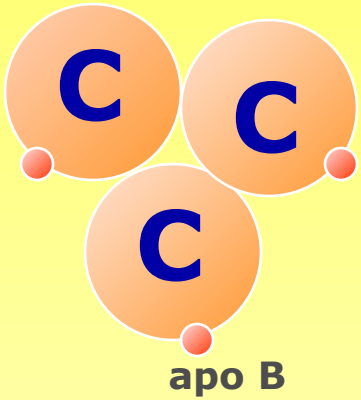
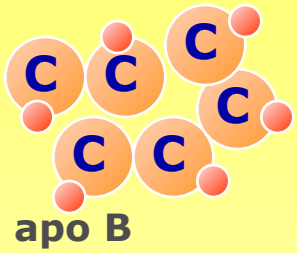
- с низкими Х-ЛПВП

- инсулинорезистентностью



© G.Walldius, I. Jungner

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

Х- ЛПНП	**3,6 ммоль/л**	**3,6 ммоль/л**
		
	Крупные Х-ЛПНП	**Мелкие Х- ЛПНП**
Апо В	**0,8 г/л**	**1,5 г/л**
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 середчно-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.

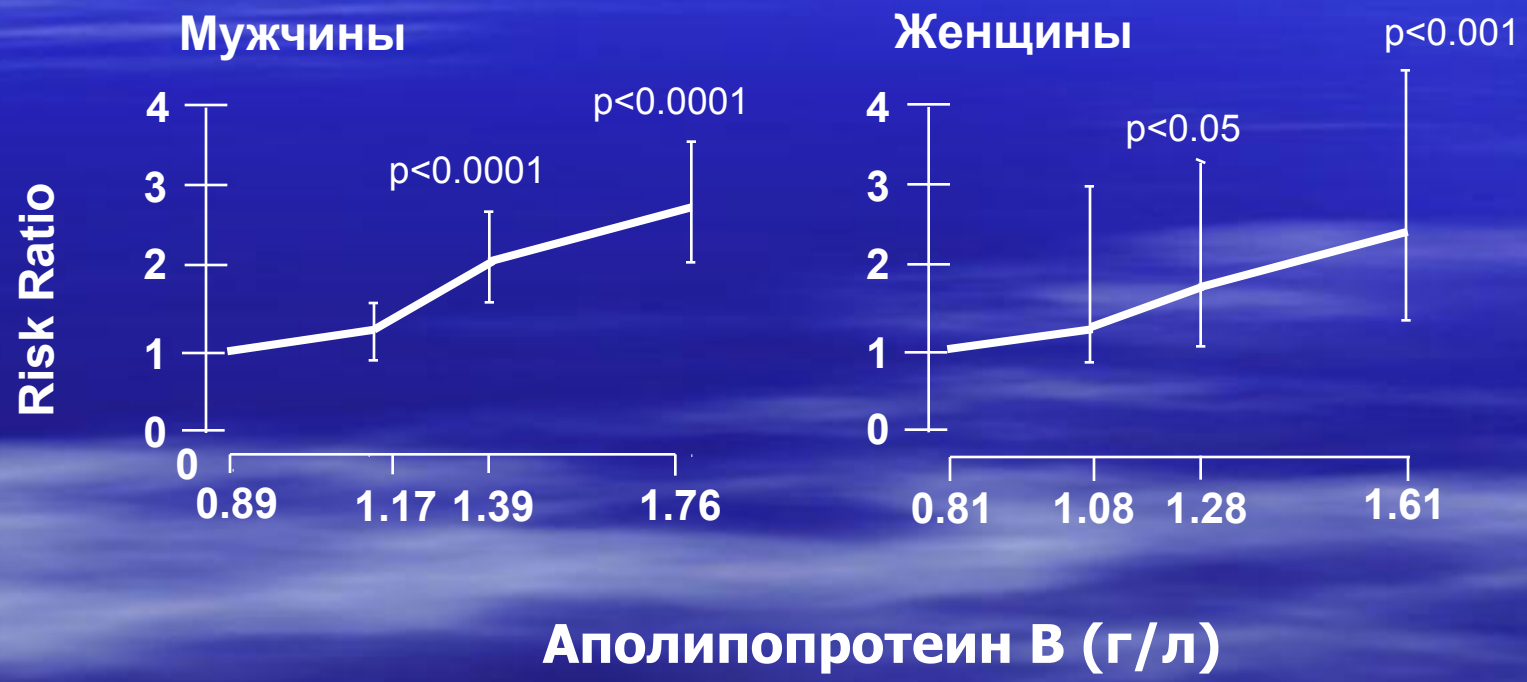
Патологические уровни
общего холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП
действительно свидетельствуют об атеросклерозе

Однако, согласно общепризнанным исследованиям,

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

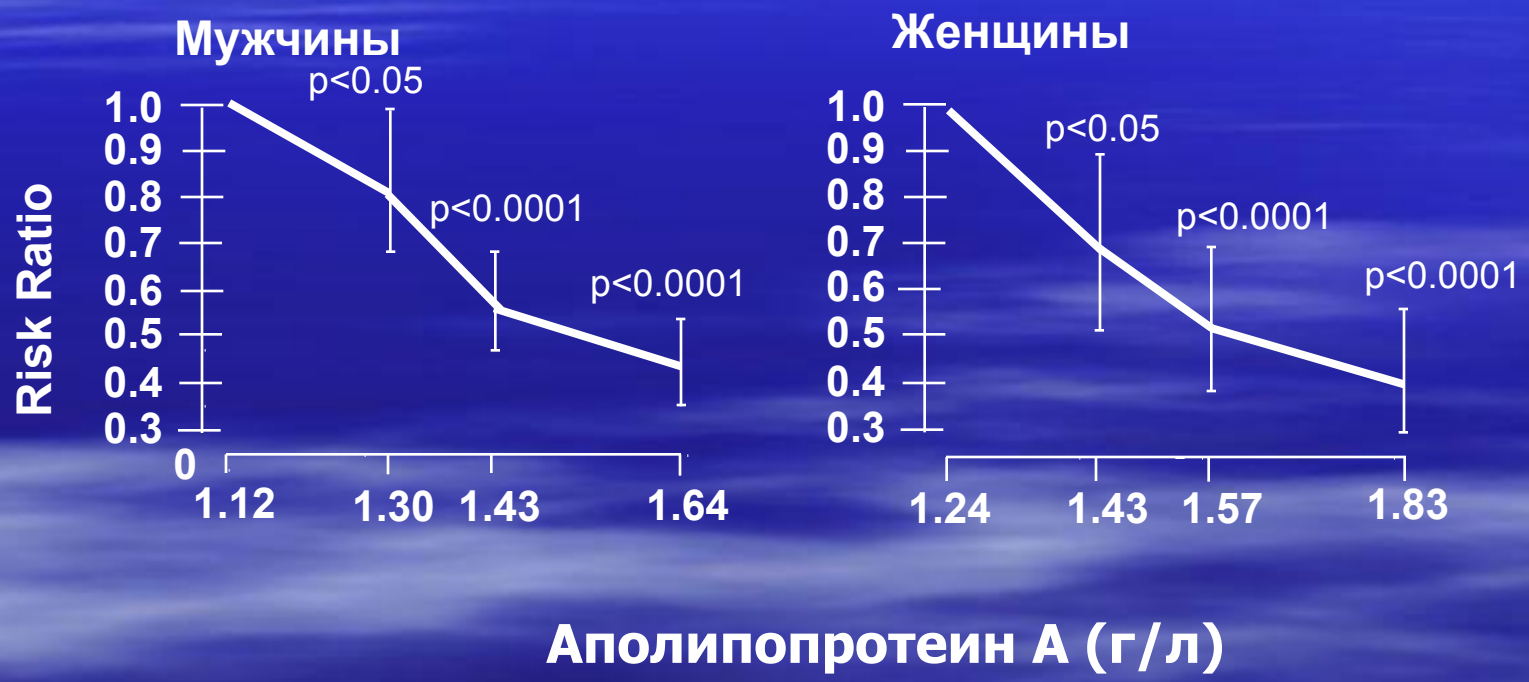
Какие маркеры наиболее строго коррелируют со смертностью от ОИМ?

Риск фатальных инфарктов миокарда



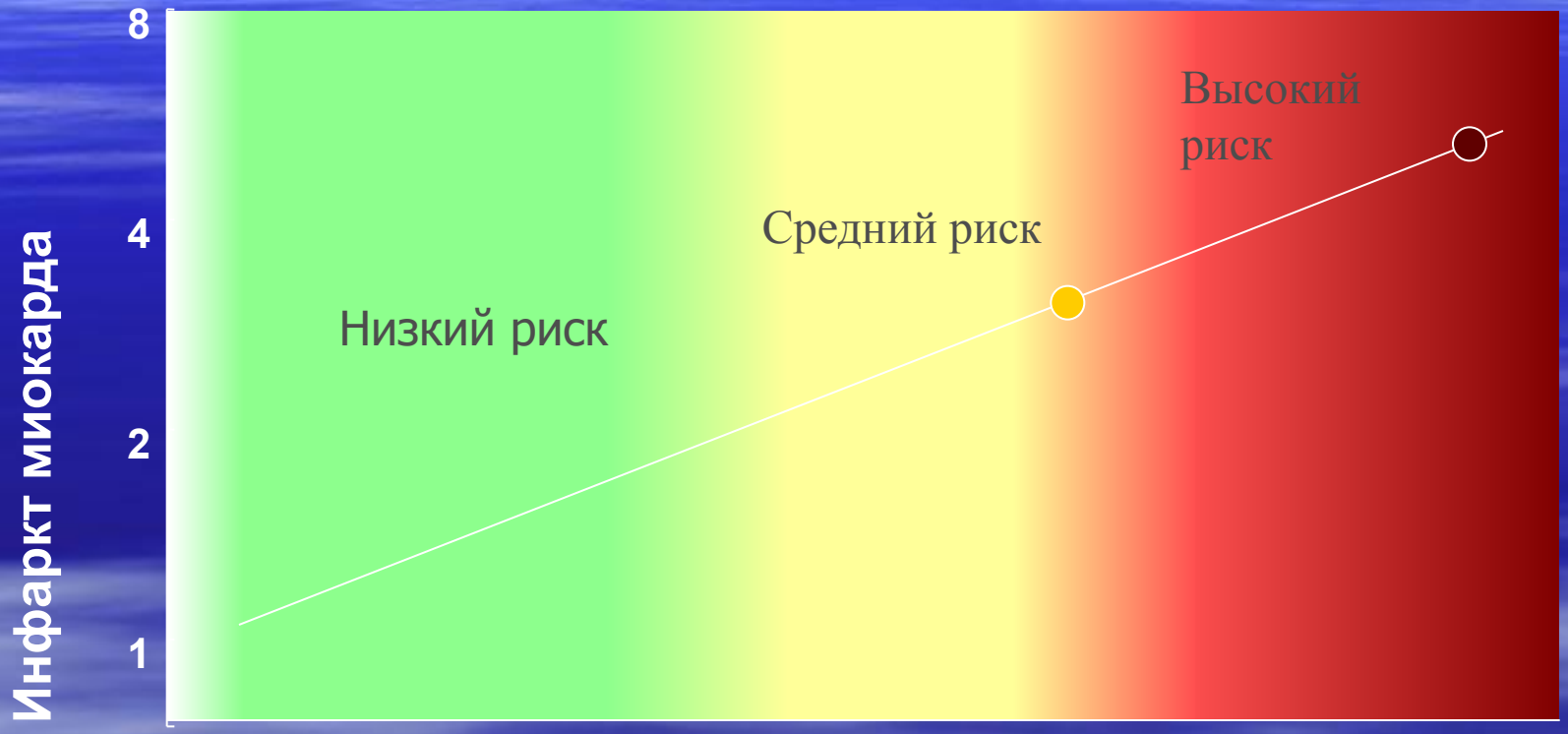
Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

Риск фатальных инфарктов миокарда



Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

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

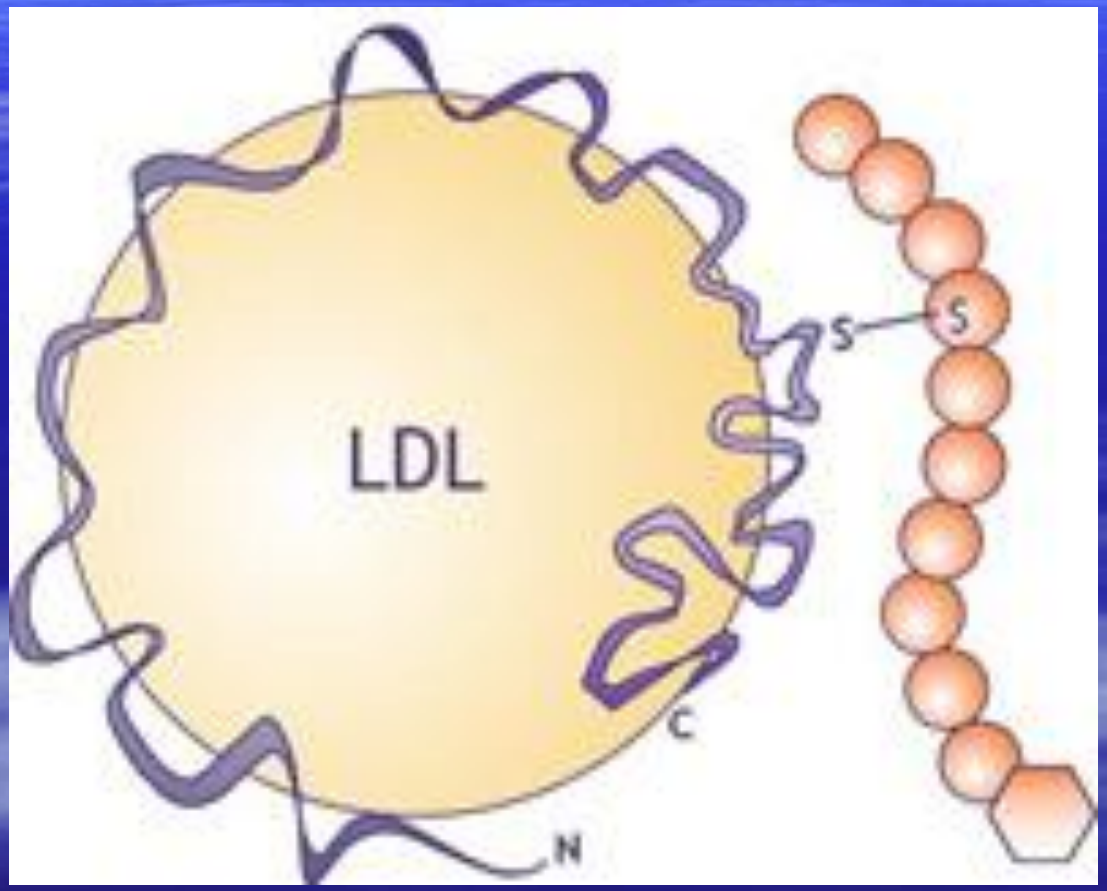
AMORIS; Walldius G et al. Lancet 2001;358:2026 and INTERHEART: Yusuf S et al. Lancet 2004:364:937.

«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 индикаторые свойства всех других соотношений холестеринов**
6. **Следует снизить целевые показатели концентрации АпоВ с <90 мг/дл до <80 мг/дл.**

Этот загадочный Lp(a)



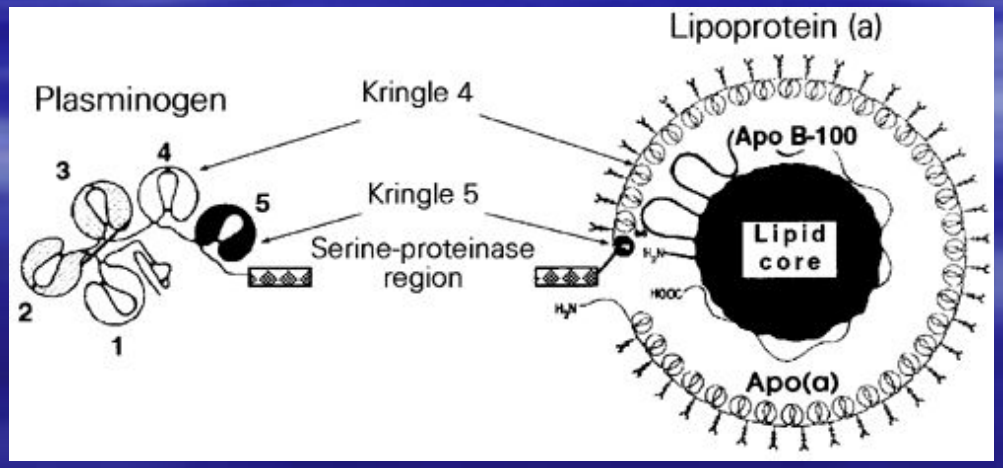
Lp (a) –
опасный родственник «плохого» Х-ЛПНП

Состоит из Х-ЛПНП с «довеском» - аполипопротеином (а)

Апо (а) связан с Апо В дисульфидной связью

Этот загадочный Apo (a)

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



ЛП(а) – независимый протромоботический 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

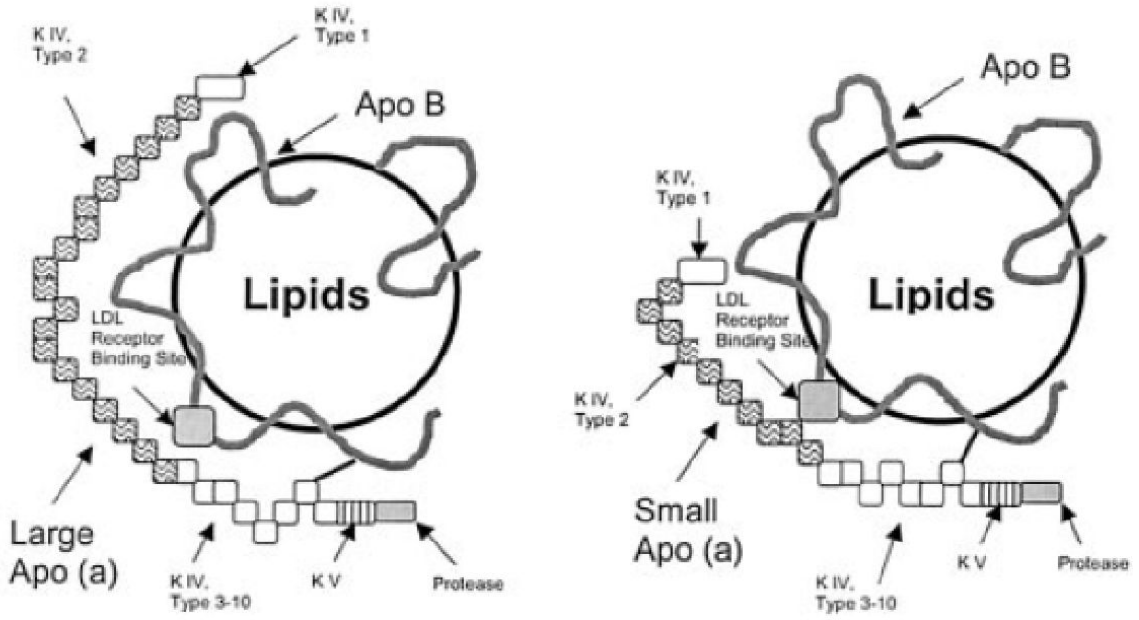
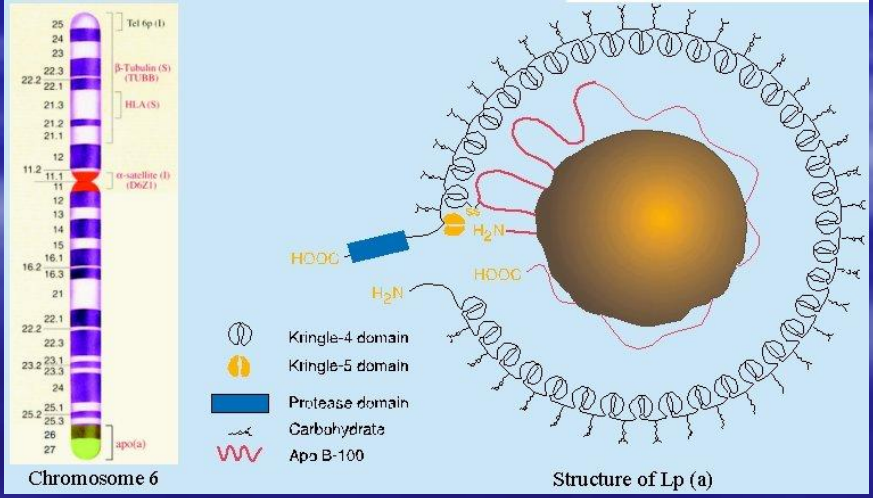


Figure 2. Two Lp(a) particles with different apo(a) sizes. Symbols as in Figure 1.

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

ЛП(а)

из-за сниженного катаболизм 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)

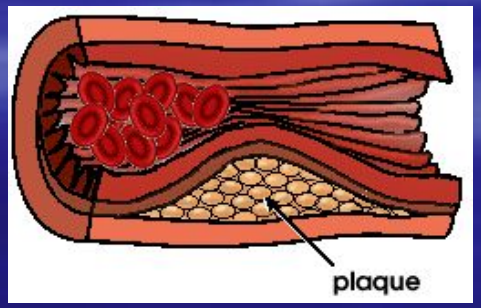
ЛП(а) и прогрессирование атеросклеротических бляшек

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 (статинами) не снижает гиперхолестеринемию,

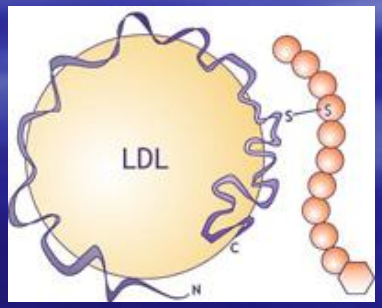
- При назначении ангиопластики,

- При назначении аортокоронарного шунтирования

- При ренальных заболеваниях,

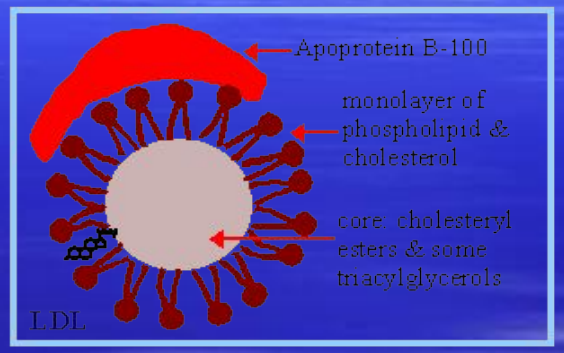
- При СД 1

- При СД 2.

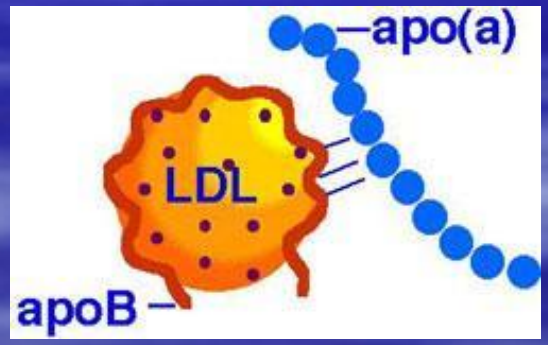


Что мы определяем, когда измеряем Х-ЛПНП и Аро В?

При прямом определении Х-ЛПНП и иммунотурбидиметрическом измерении Аро В в результаты входят и концентрации Lp(a)



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



Это приницпиально 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 неспецифического иммунитета

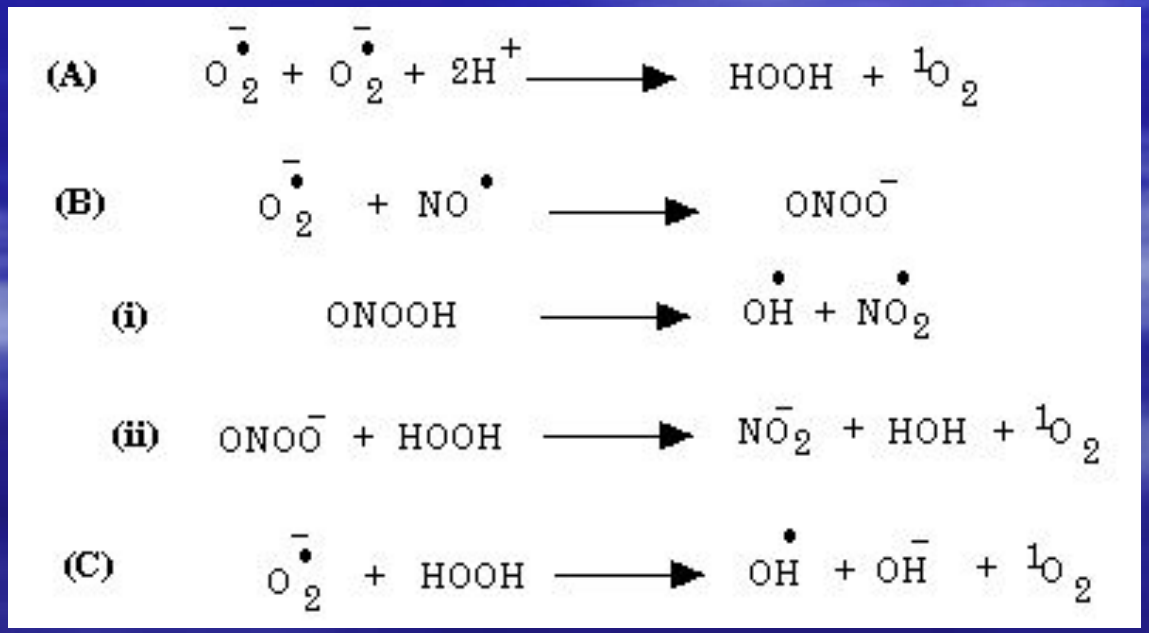
…индуцирует атерогенез

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
H_2O_2,
супероксидного аниона;
активного кислорода,
ОН групп
<u>и атомарного хлора</u>

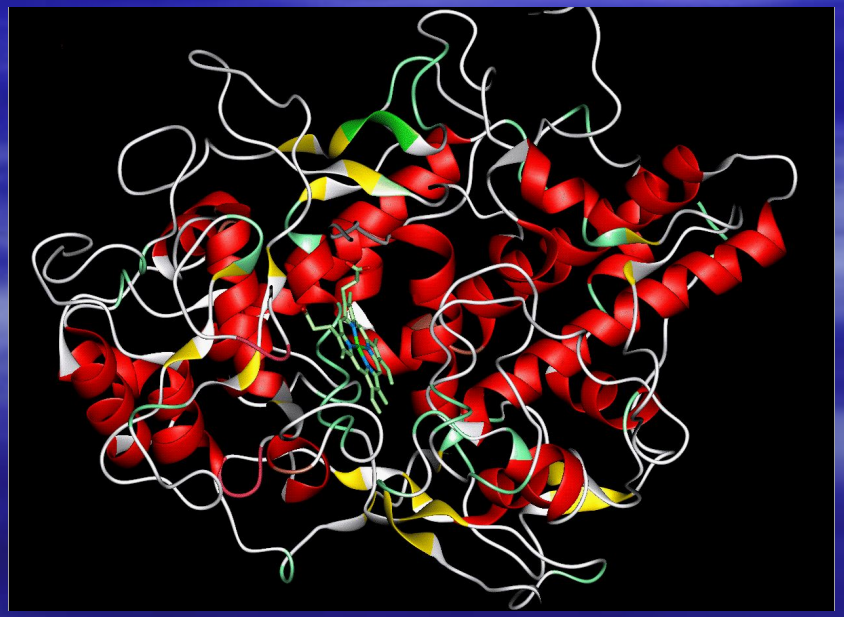
Супероксидный анион
чрезвычайно токсичен
для бактерий и тканей
Гипохлорит –
наиболее сильный
антимикробный агент.



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 <u>модифицировать сложные молекулы</u>

$$H_2O_2 + CL^- + H_3O^+ = HCLO + 2H_2O.$$



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

Побочный эффект миелопероксидазы

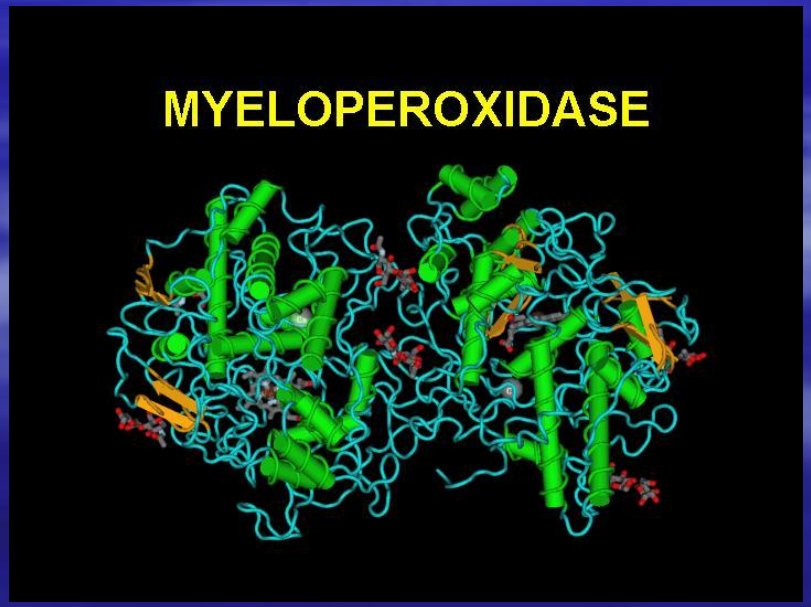
Повреждает стенки сосудов

и химически модифицирует

Х-ЛПНП

и Х-ЛПВП

$$H_2O_2 + CL^- + H_3O^+ = HCLO + 2H_2O.$$



МПО окисляет Х-ЛПНП

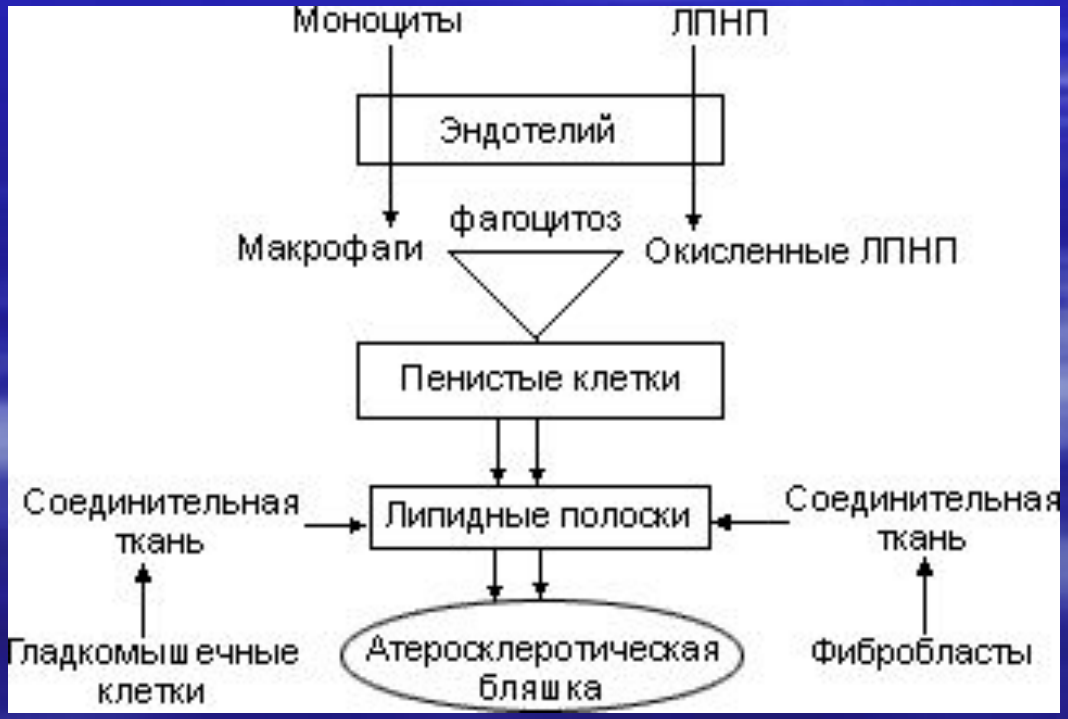
МПО окисляет практически все компоненты Х-ЛПНП:

белки,

липиды

холестерин

Именно это приводит к повышению захвата Х-ЛПНП макрофагами с последующим образованием пенистых клеток, нагруженных липидами.



Гипергликемия делает «плохой» Х-ЛПНП «еще хуже»

При диабете 2 типа, Аполипопротеин В

ключевой компонент

Х-ЛПНП сильно гликозилирован.

Х-ЛПНП диабетиков более чувствителен к окислению,

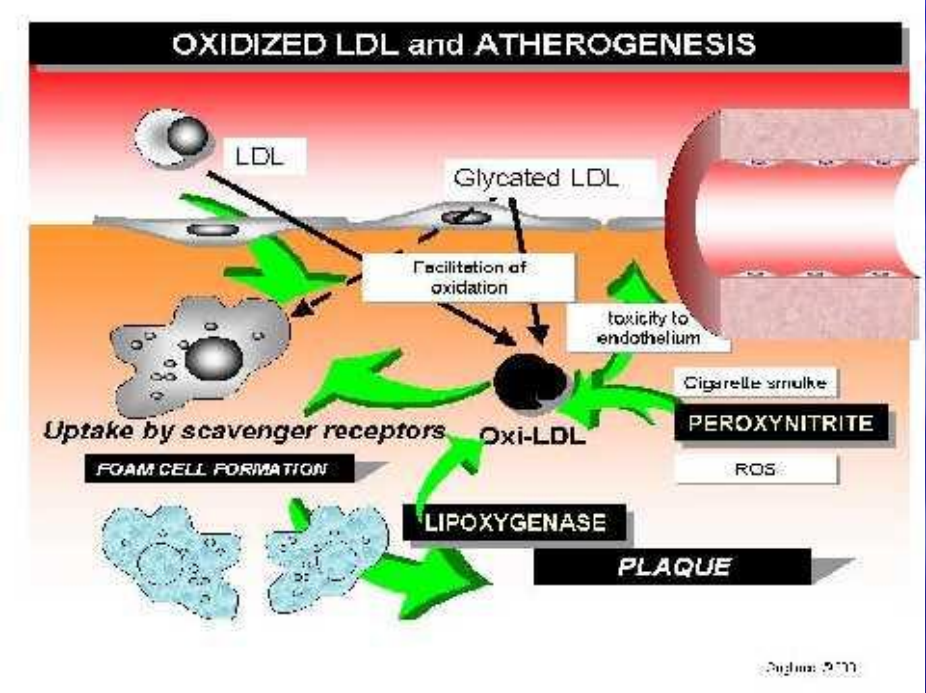
что значительно повышает

его атерогенность

Мелкие плотные Х-ЛПНП

содержат

гликозилированный Апо В



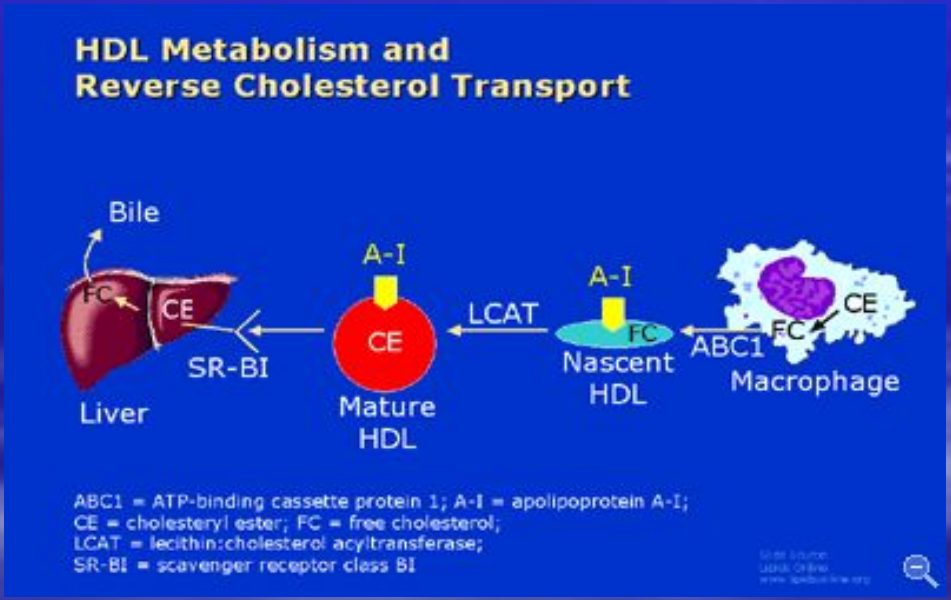
Гипергликемия делает «хороший» Х-ЛПВП «плохим»

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

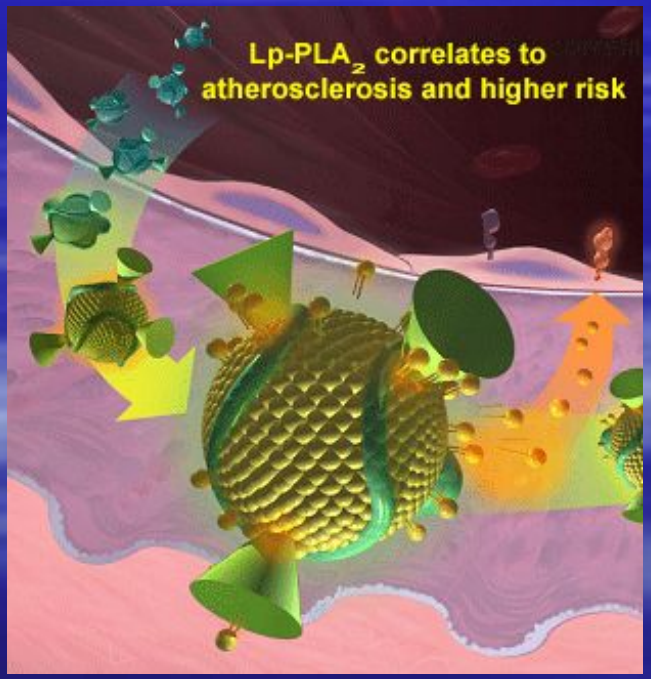


Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2

Активируется при окислении Х-ЛПНП

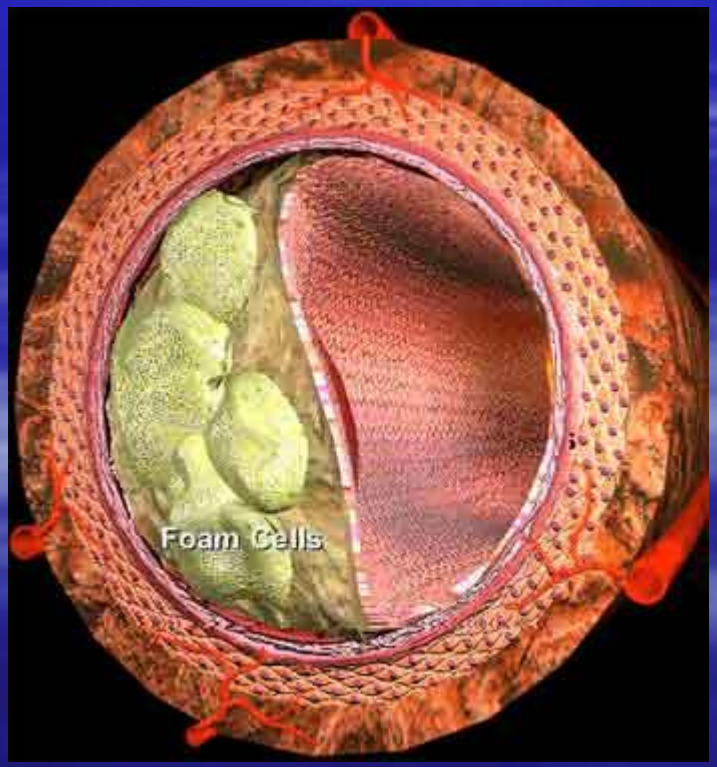
Гидролизует окисленные фосфолипиды. Продукты окисления стимулируют проникновение моноцитов в стенки сосудов

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.

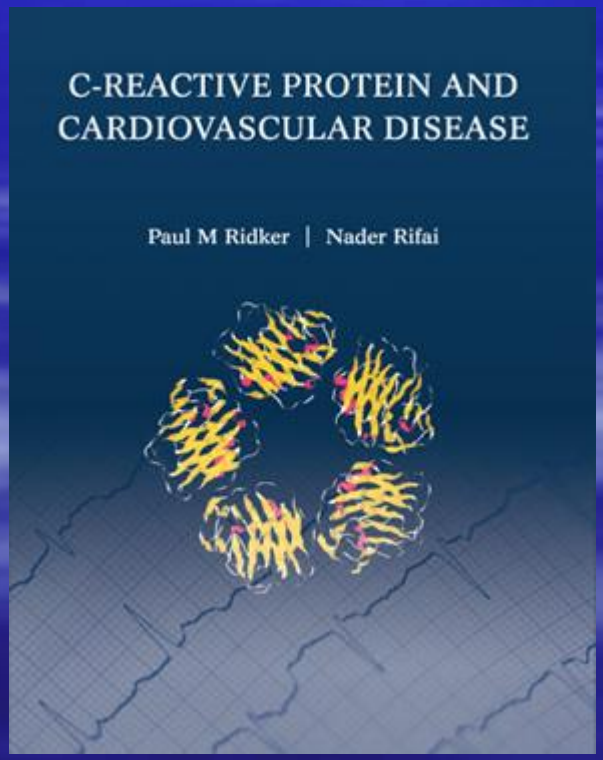


СРБ в атерогенезе

СРБ связывается с окисленным Х-ЛПНП

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

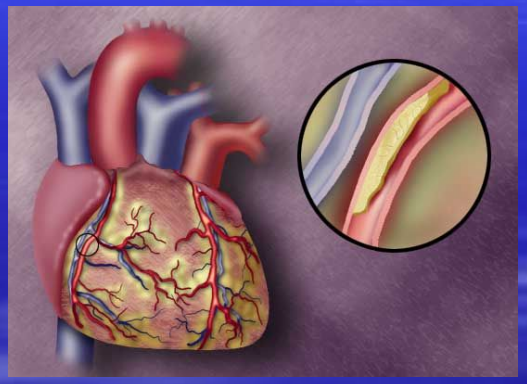
Повышение базового уровня СРБ связано с повышенным риском коронарных приступов даже в отсутствие гиперлипидемии



О чем свидетельствует hsСРБ

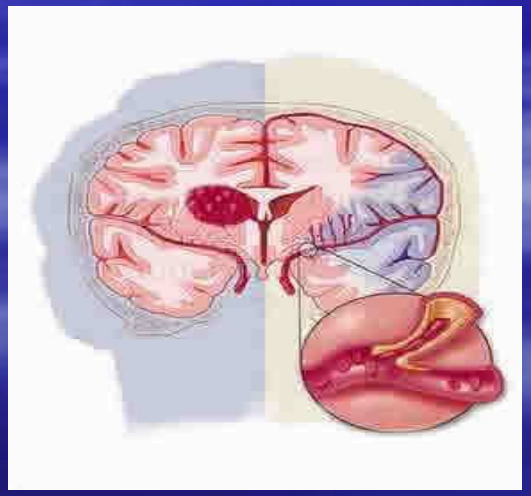
Риск сосудистых осложнений

- острый инфаркт миокарда,
- инсульт

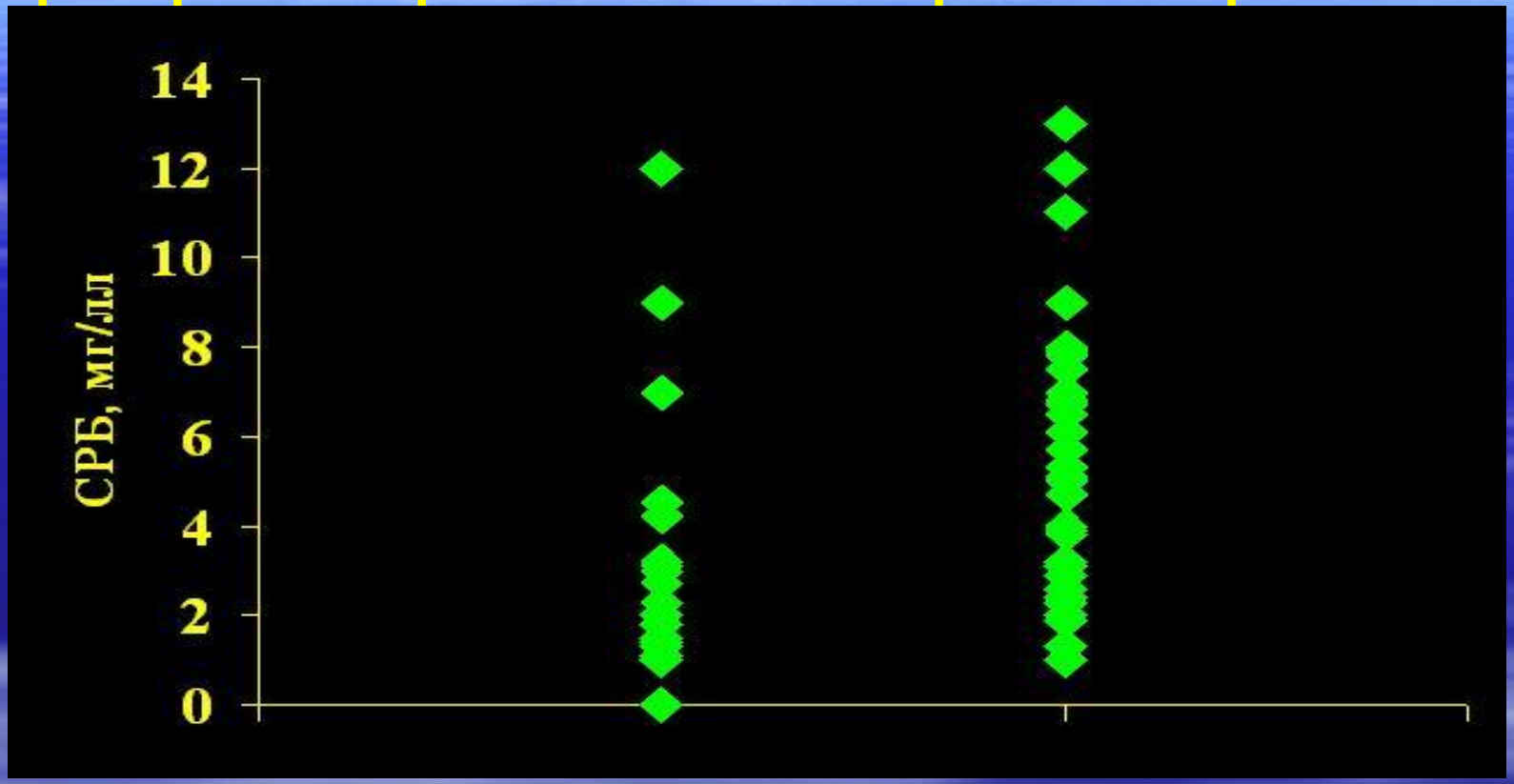


Базовые концентрации СРБ (мг/л)

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



Повышенный hsСРБ – предиктор прогрессирования атеросклероза



Непрогрессирующий **1,8±1,9 мг/л**

Прогрессирующий **4,1±3,3 мг/л**

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

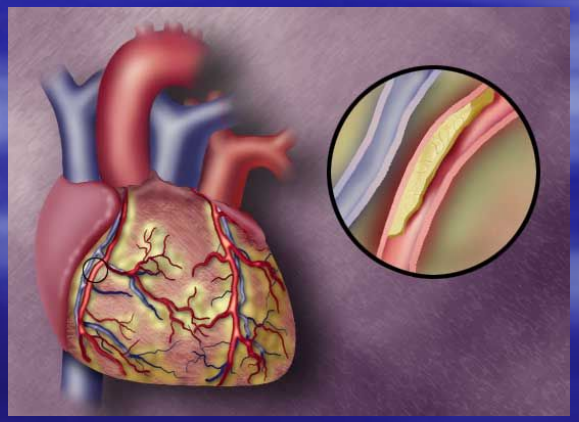
Hb A1c - 6.68 % - стенозов в сосудах нет

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»



HbA1- 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

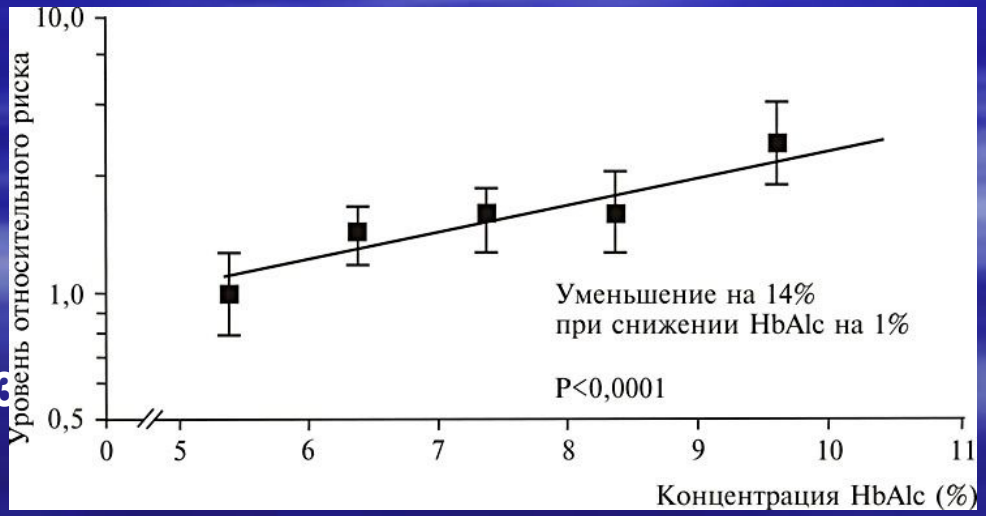
<u>двойного биомаркера</u> , отражающего и гликемический контроль и липидный профиль

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



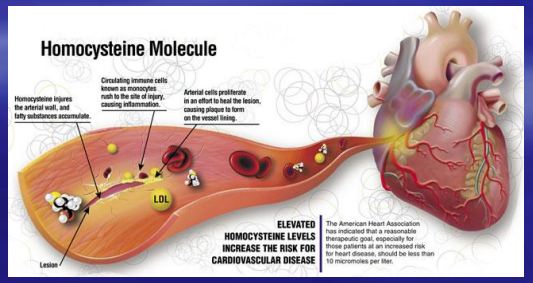
Selvin E, et al
Diabetes Care. 2005, 28(8):1965-1973

Атерогенное действие избыточного гомоцистеина

- ГЦ повреждает стенку артерии,
что ведет к накоплению в месте повреждения
жировых субстанций

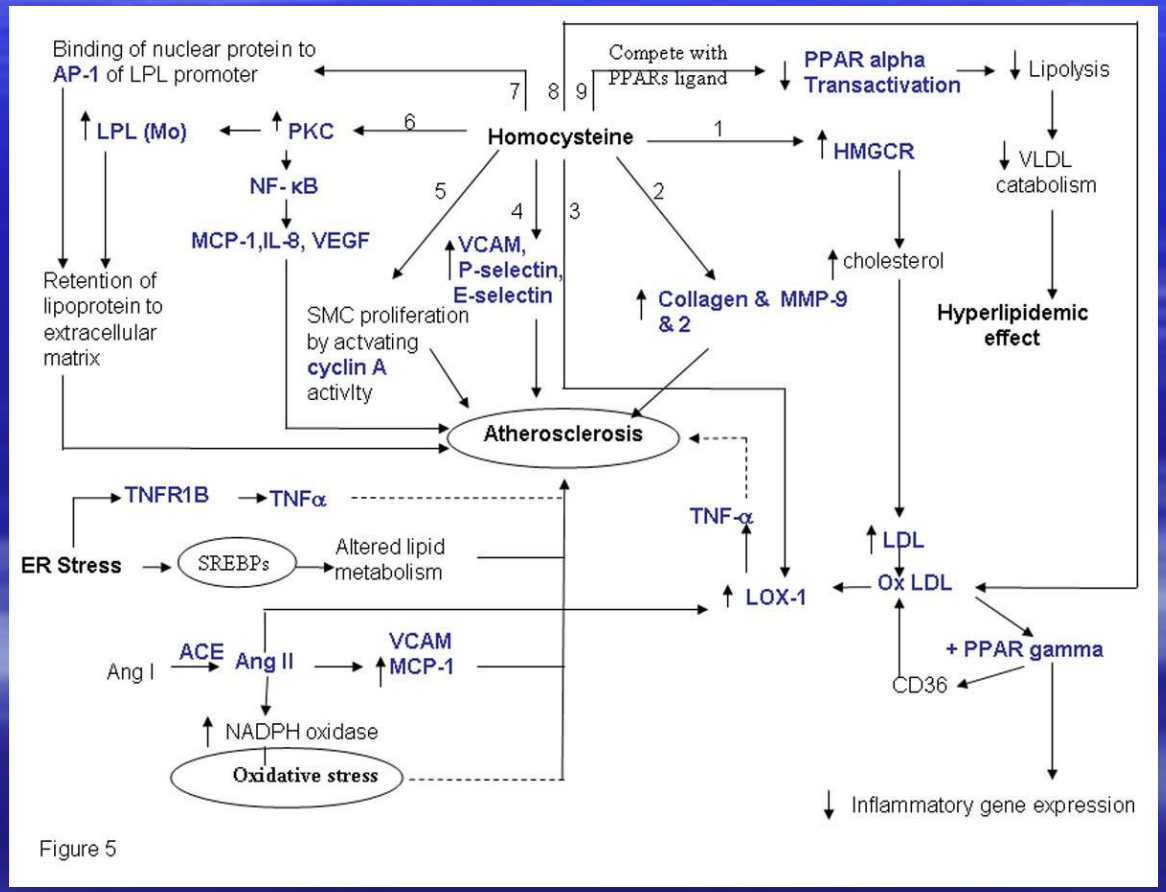
- Циркулирующие моноциты связываются
с местами повреждений и вызывают воспалительный процесс

- Эндотелиальные клетки пролиферируют,
«пытаясь» залечить повреждение,
что ведет к образованию бляшек
на стенках артерий.

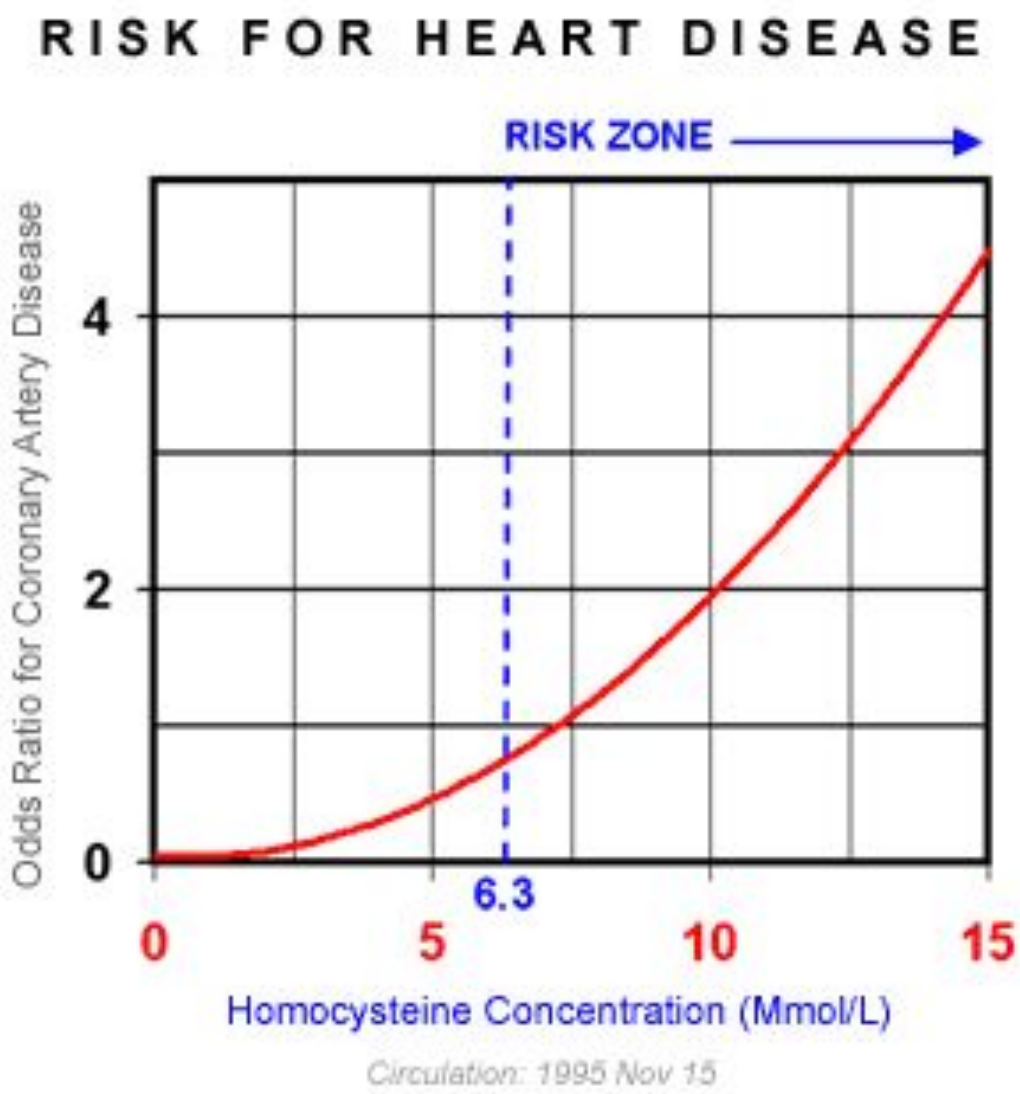


Высокий гомоцистеин способствует:

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



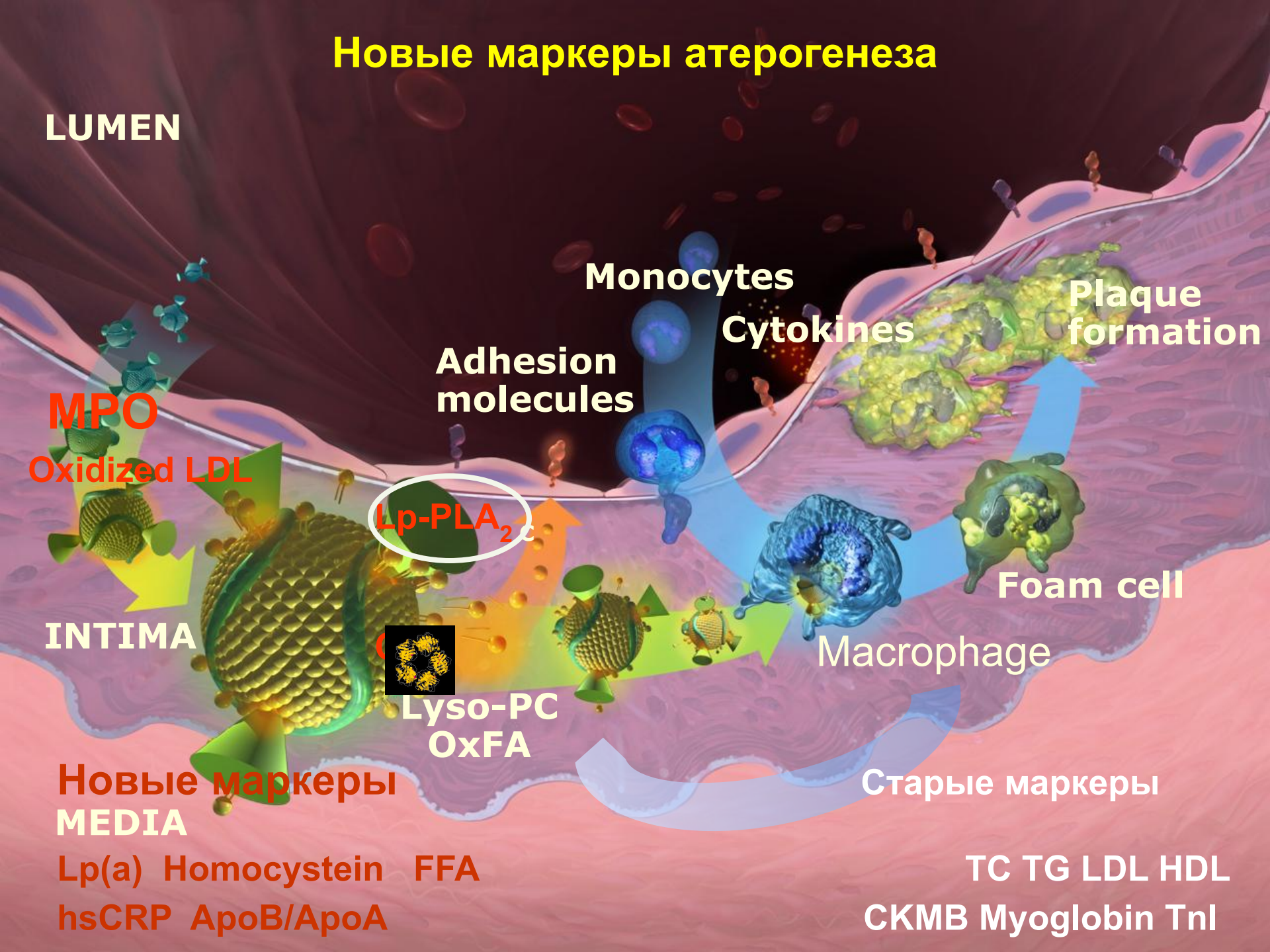
Гомоцистеин и риск ССЗ



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 riskof myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. Am. J. Epidemiol. 1996 143: 845-859.

Новые маркеры атерогенеза

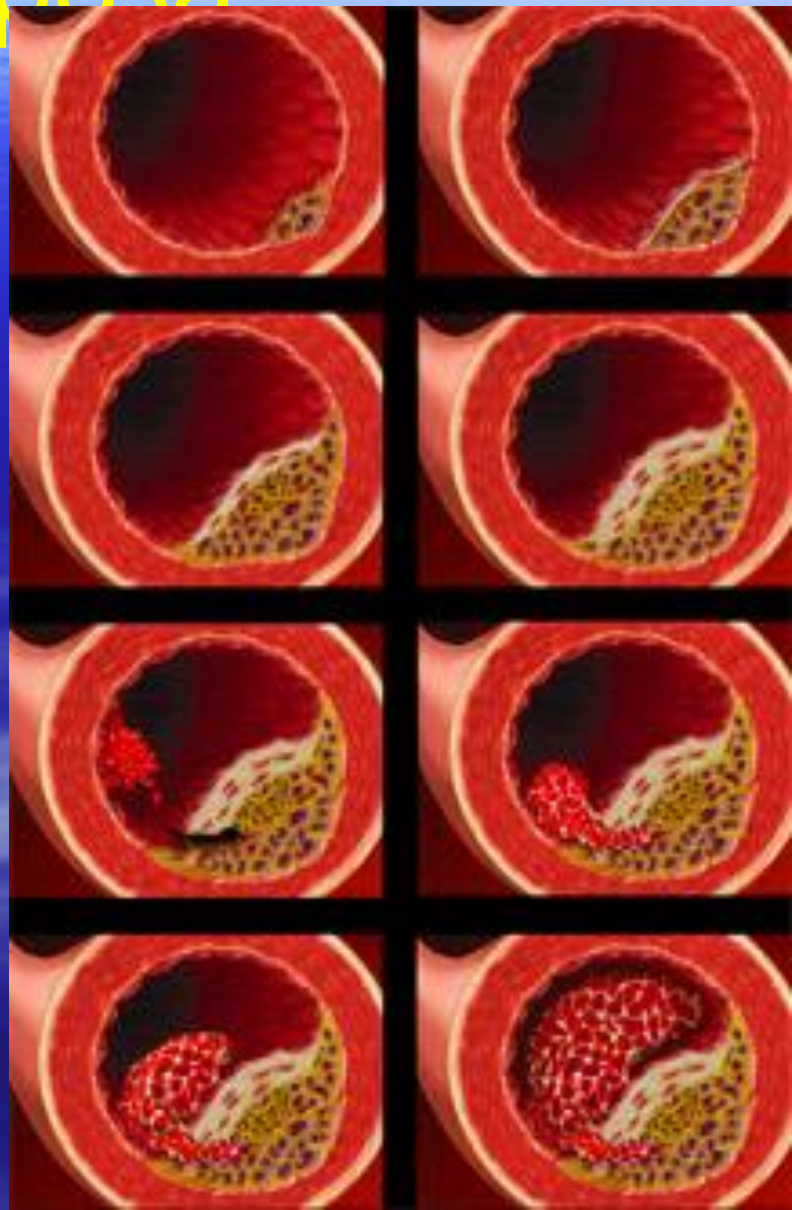


Новые маркеры атеросклероза

1. СРБ - высокочувствительный
2. Апо В /Апо А

(Мелкие плотные частицы Х-ЛПНП)

3. ЛП(а)
4. Гомоцистеин
5. СЖК
6. Свободный холестерин
7. Гликозилированный гемоглобин
   Миелопероксидаза

Липопротеин-ассоциированная

фосфолипаза А2