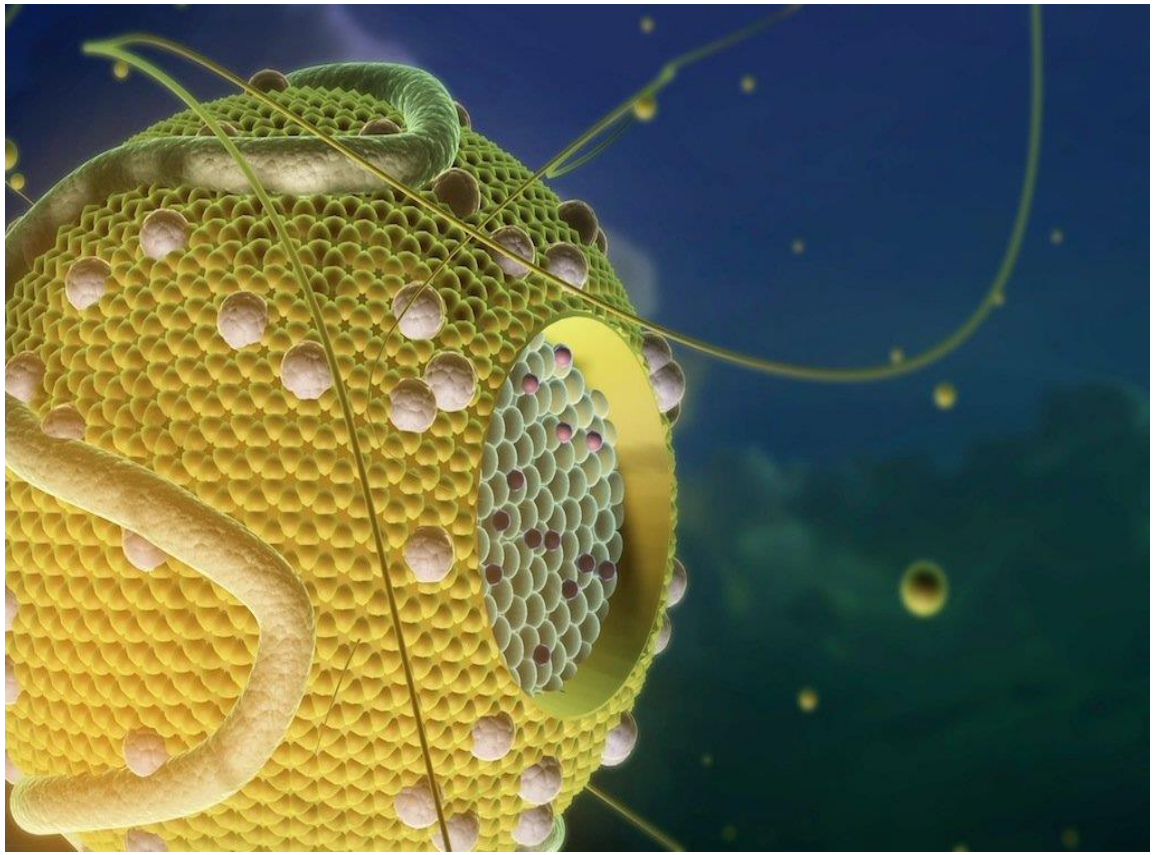


Маркеры оценки рисков сердечно – сосудистых заболеваний у нормолипидемических пациентов

К.б.н. Соловьева И.В.
АО ДИАКОН

Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

- **В РФ 57% смертей обусловлены ССЗ**
- **Особенность РФ – смертность среди трудоспособного населения**
- **Первая причина смерти пациентов трудоспособного возраста - ИБС, инсульты и ИМ**
- **В РФ смертность от ССЗ составляет 750 человек на 100 000 населения, что выше средне европейского показателя в 2 раза**
- **Государственная программа «Развитие здравоохранения»: снизить до 2020 г смертность от болезней системы кровообращения на 20% (до 622 на 100 000 населения)**

Задачи современной диагностики

Переход от постановки диагноза к оценке риска возникновения и развития заболевания

Для этого разработано новое поколение биомаркеров -

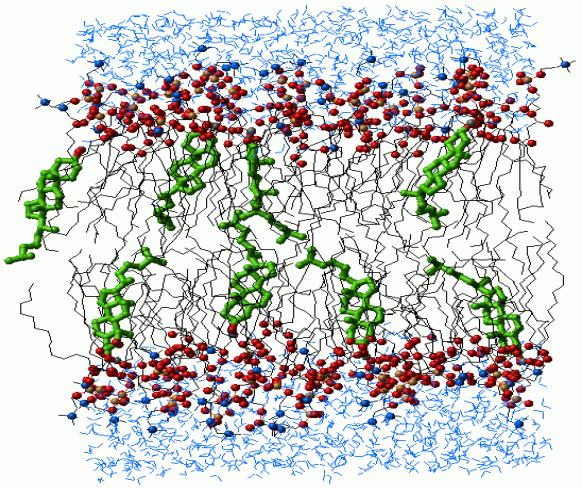
предикторы

Предикторы – показатели рисков потенциально фатальных патологий, пока они *еще* в субклинической стадии.

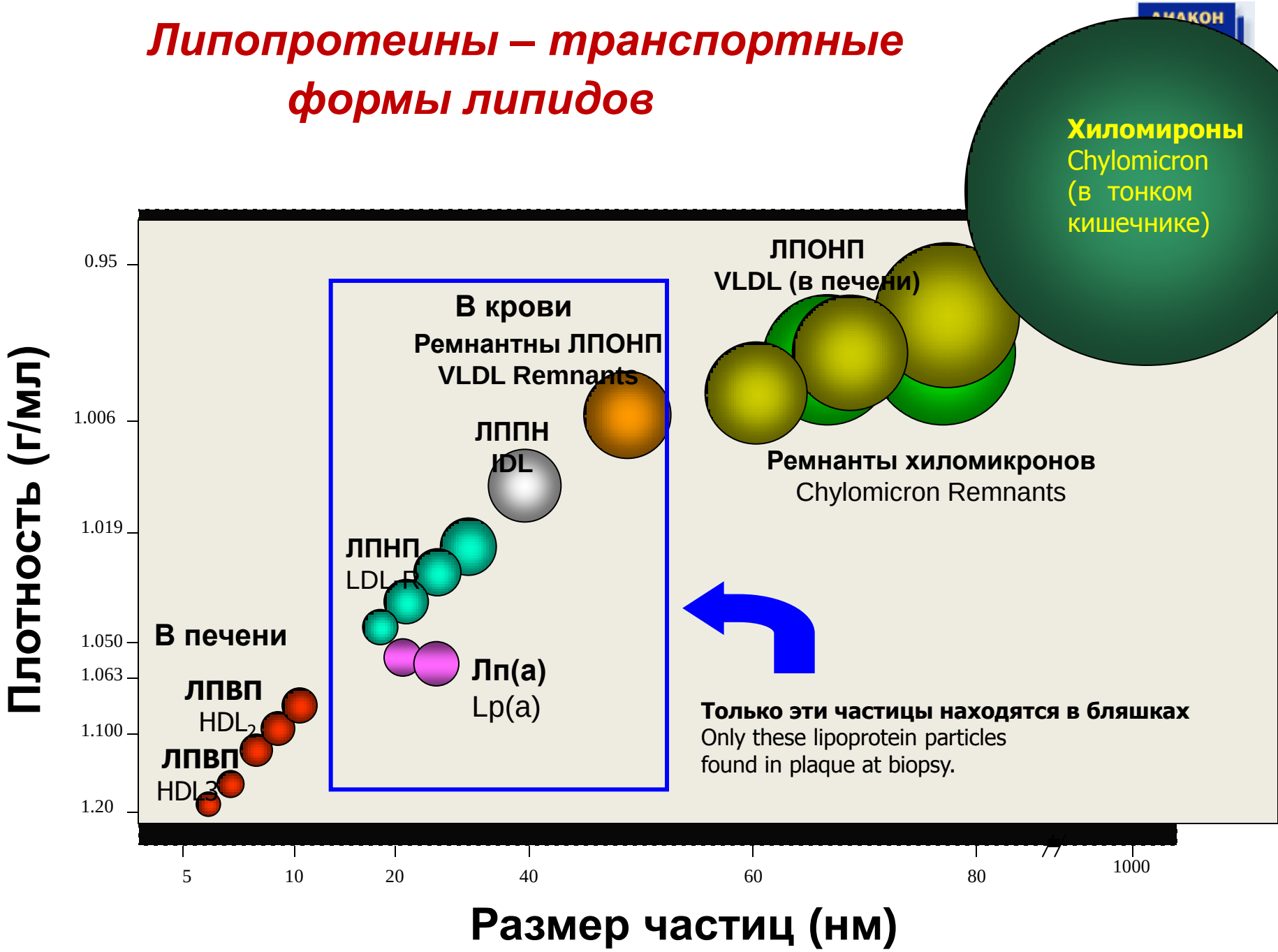
Холестерин и атеросклероз

Традиционная концепция

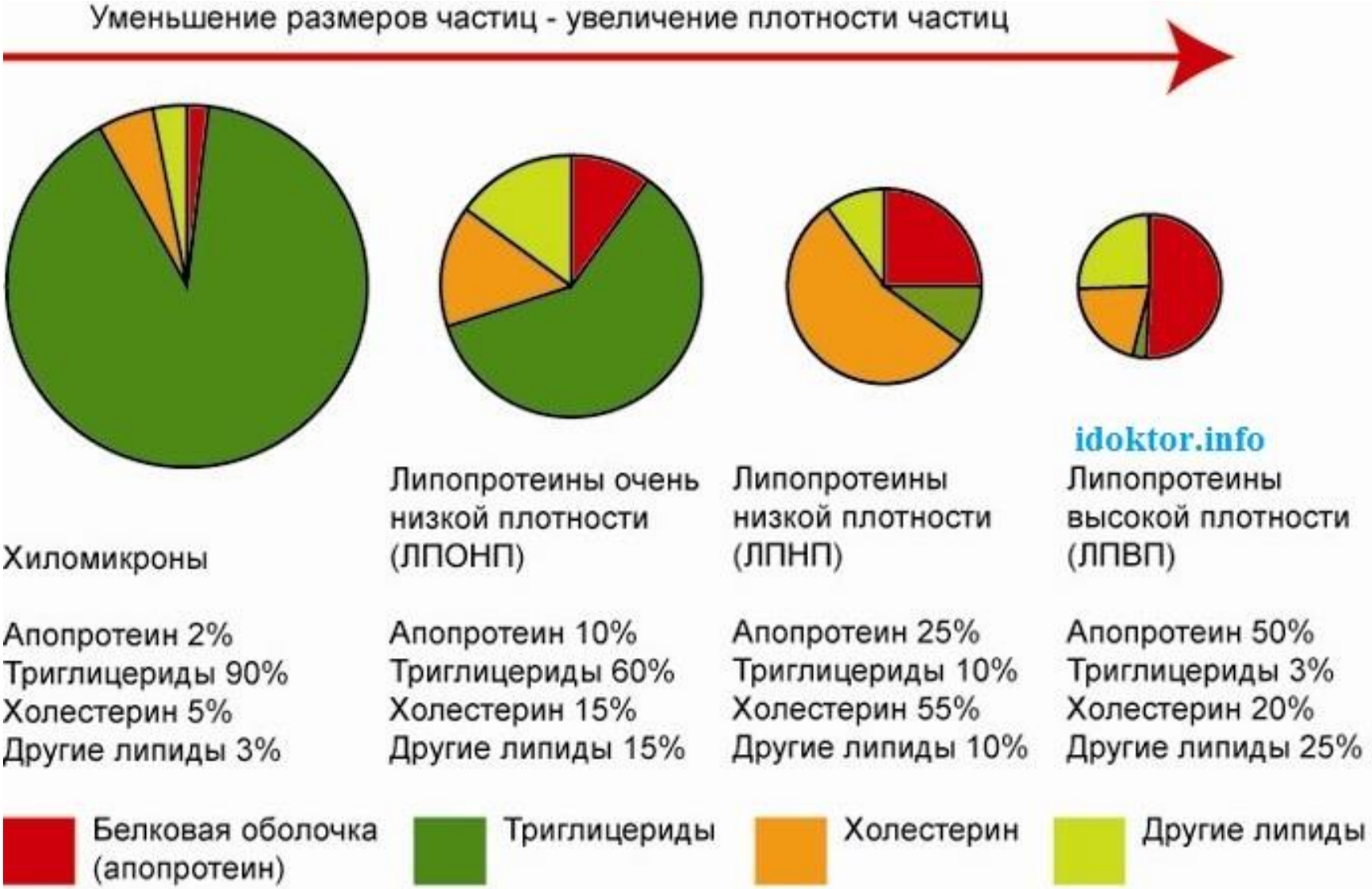
- **Атеросклероз – процесс, ответственный за возникновение большинства ССЗ**
- **Развитие атеросклероза связано с повышением уровня холестерина (особенно Х-ЛПНП) в плазме крови**
- **Снижение холестерина при гиперхолестеринемии снижает смертность от ССЗ**



Липопротеины – транспортные формы липидов



Состав липопротеинов



«Плохой» Х- ЛПНП

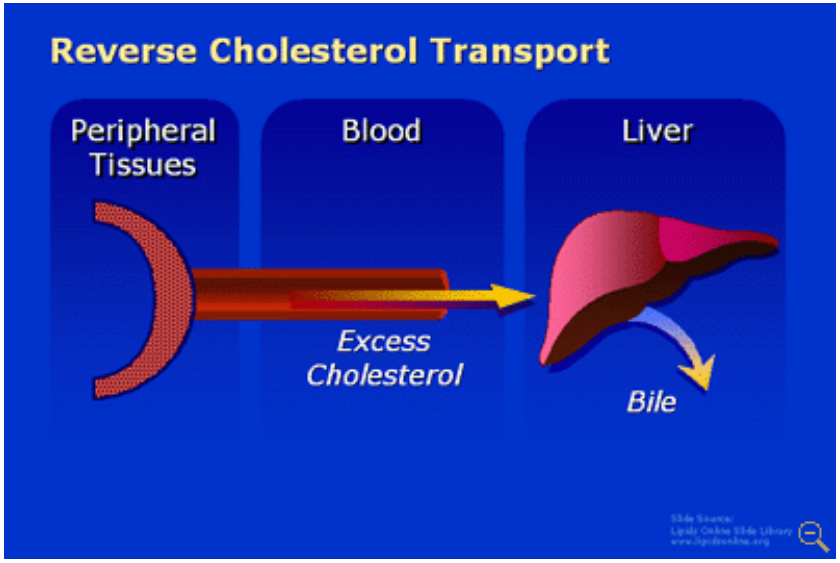
Транспортирует эндогенный холестерин в ткани

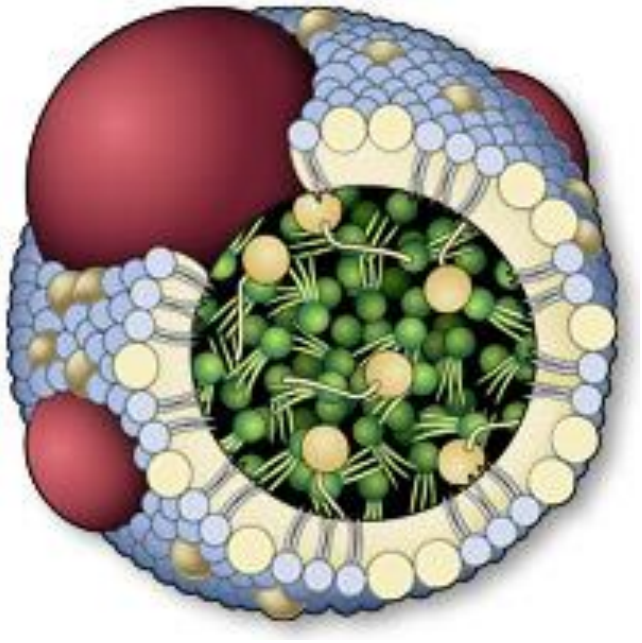
Согласно традиционным представлениям повышение уровня Х-ЛПНП приводит к:

- **формированию атеросклерозных бляшек**
- **кальцификации и сужению артерий**
- **образованию тромбов**

«Хороший» Х-ЛПВП

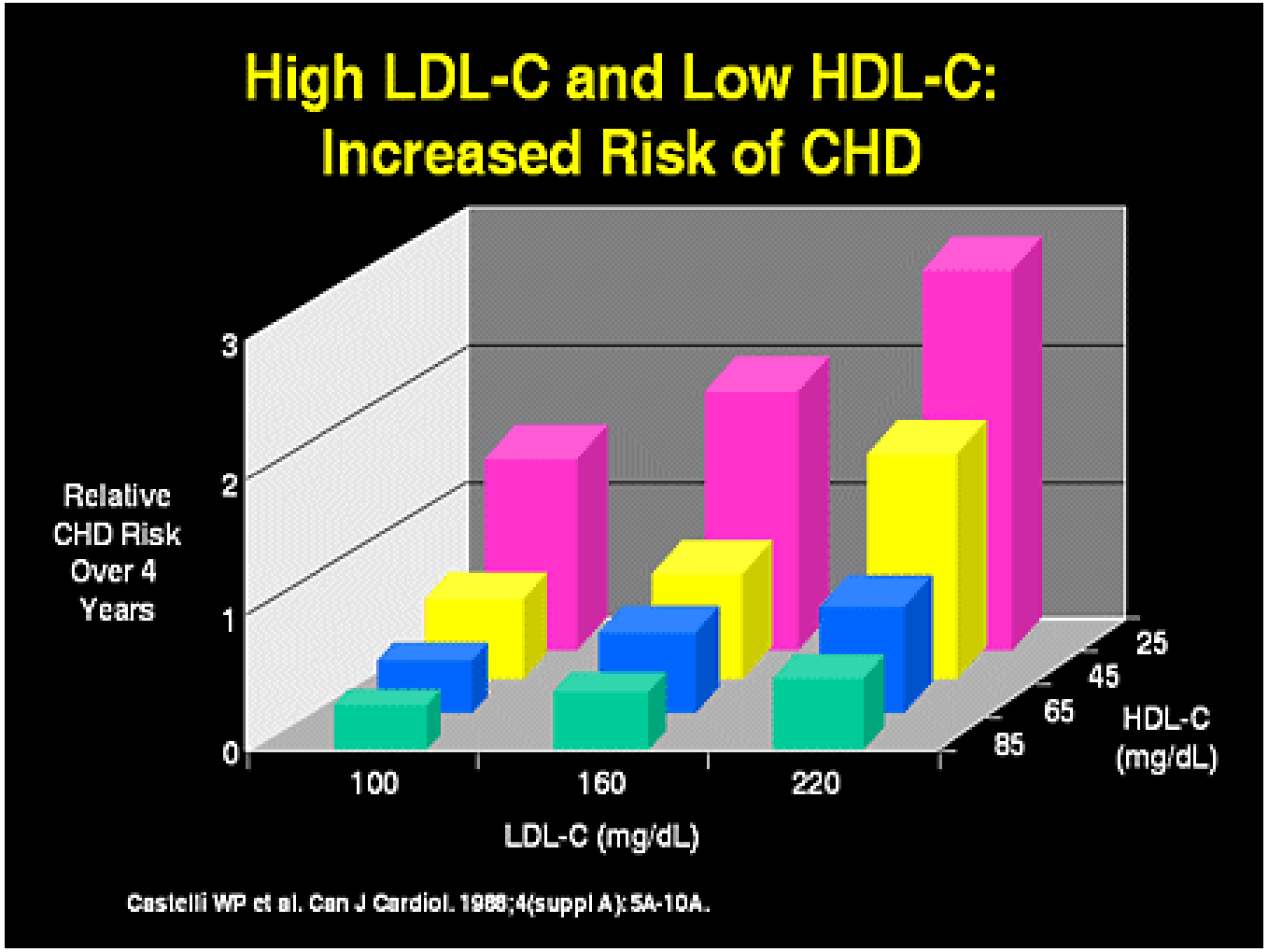
Удаляет
избыточный холестерин
из тканей и из кровотока
и «возвращает» его
в печень





Если много плохого и мало хорошего

Высокие уровни Х-ЛПНП и низкие уровни Х-ЛПВП связаны с высокой вероятностью возникновения и развития атеросклероза



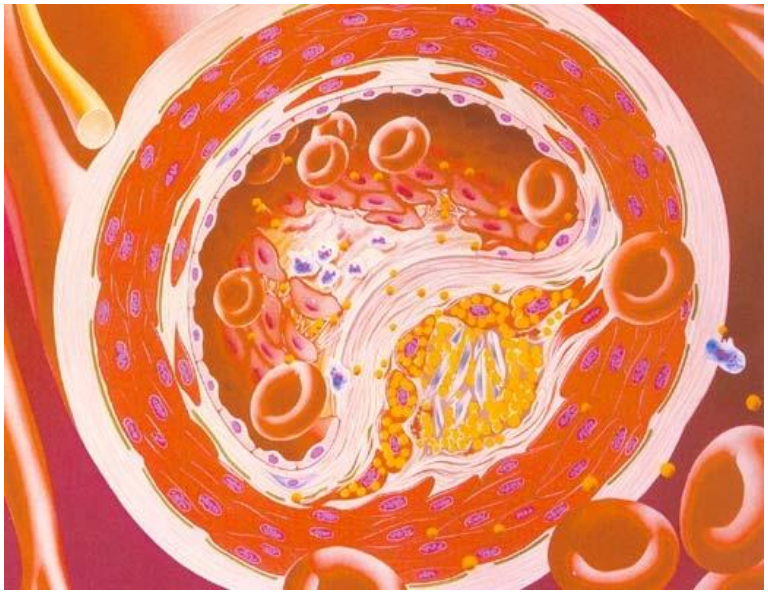
Липидный профиль

Общий холестерин

Триглицериды

ЛПНП

ЛПВП



Показания для определения параметров липидного профиля

Пациентам с:

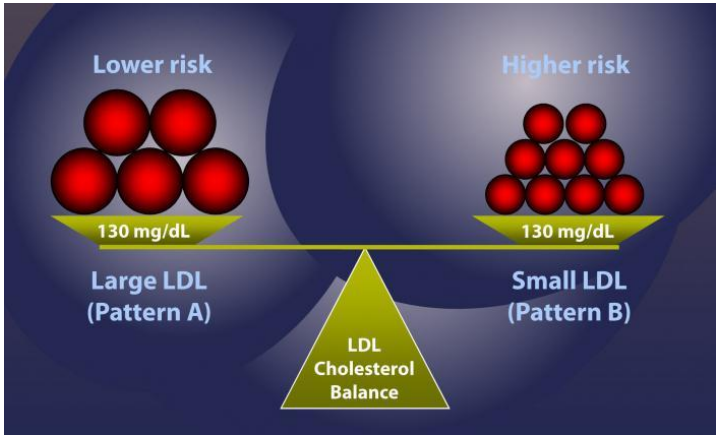
- **Сахарным диабетом 2 типа**
- **Установленными ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт и периферический атеросклероз**
- **Артериальной гипертонией**
- **Курильщикам**
- **Пациентам с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м2), с том числе с абдоминальным ожирением (окружность талии ≥ 94 см для мужчин и ≥80 см у женщин)**
- **Наследственной отягощенностью по ССЗ**
- **Семейной гиперлипидемией**
- **Мужчинам >40 лет, женщинам >50 лет**

Индекс атерогенности

Формула расчета:

$$\text{Индекс Атерогенности (ммоль/л)} = \frac{\text{ОХС – ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

- **Норма - 3-3,5.**
- **Значения выше 3,5-4 свидетельствуют о превышении "плохого" холестерина и риске развития атеросклероза.**



Оценка общего риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

- Критерием начала гиполипидемической терапии является не только уровень холестерина сыворотки крови, но суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР).
- ССР- вероятность возникновения у пациента сердечно- сосудистого заболевания, обусловленного развитием атеросклероза, в течение определенного периода.
- Пациенты с наличием:
- ССЗ;
- Сахарного диабета 1 или 2 типа с микроальбуминурией;
- Хронической болезни почек

Автоматически относятся к группе ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО или ВЫСОКОГО риска развития ССЗ и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска:

- Остальным пациентам для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использование специальных систем, например Framingham или SCORE:
- ≥1% и <5% - умеренный риск,
- <1% - низкий риск фатального ССЗ

Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; приложение №1

Таблица 8. Рекомендуемые целевые значения уровня ХС ЛНП при проведении гиполипидемической терапии в зависимости от категории риска.

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов из группы **ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО** риска целевой уровень ХС ЛНП составляет **<1,8 ммоль/л** и/или снижение исходного уровня ХС ЛНП на ≥50% при невозможности достижения целевого значения.	I	A
У пациентов из группы **ВЫСОКОГО** риска целевой уровень ХС ЛНП составляет **<2,5 ммоль/л**.	IIa	A
У пациентов из группы **УМЕРЕННОГО** риска целевой уровень ХС ЛНП составляет **<3,0 ммоль/л**.	IIa	C

Таблица 9. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска.

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤5,5	≤5,0	≤4,5	≤4,0
ХС ЛНП*	**≤3,5**	**≤3,0**	**≤2,5**	**≤1,8**
ХС ЛВП**	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2
ТГ	≤1,7	<1,7	<1,7	<1,7

Оценка риска ССЗ у лиц без установленных заболеваний коронарных артерий

ATP III Assessment of CHD Risk

For persons *without* known CHD, other forms of atherosclerotic disease, or diabetes

1. Курение

2. Гипертензия (≥140/90 mmHg или антигипертензивная терапия)

3. Низкий ЛПВП

4. Наличие ранних ССЗ у родственников первой степени: у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет,

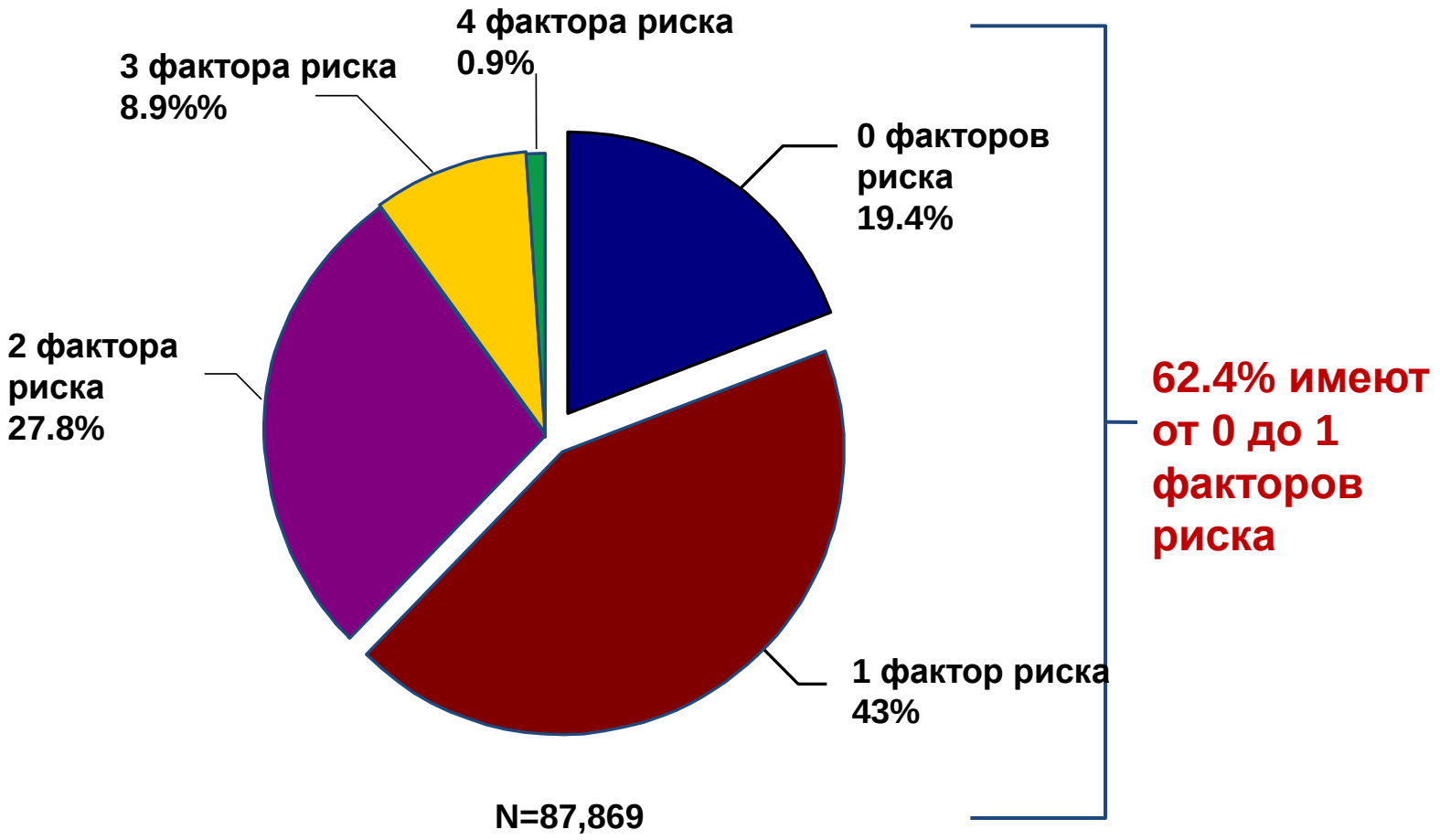
5. Возраст (мужчины ≥ 45 лет, женщины ≥ 55 лет),

Согласно шкале FRS – чем больше у индивида факторов риска – тем выше сердечно-сосудистый риск

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

www.lipidhealth.org

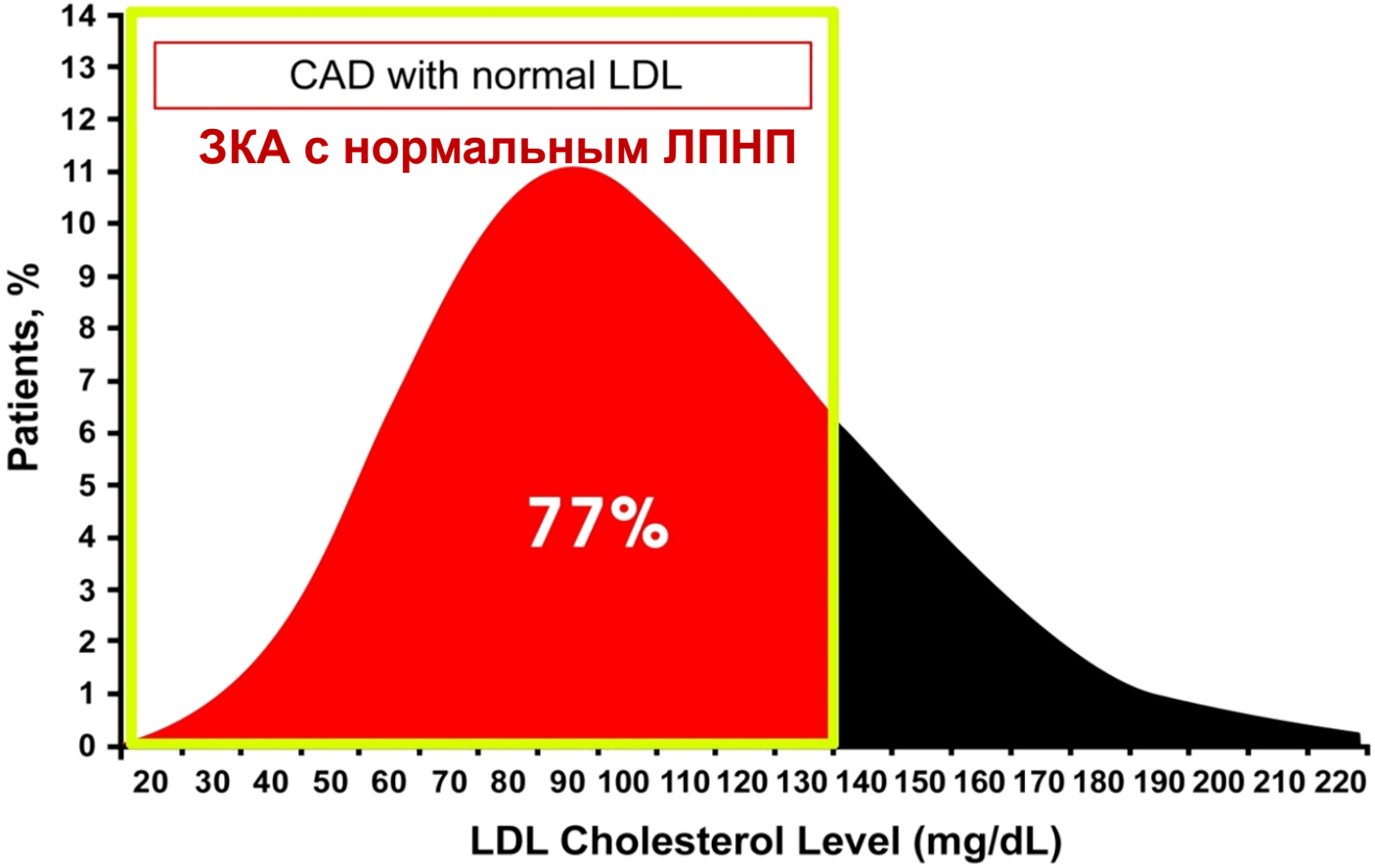
Традиционные факторы риска у 87869 пациентов с установленными заболеваниями коронарных артерий



4 традиционных фактора риска:
Гипертензия, Курение, Гиперхолистеринемия, Диабет

Khot UM, et al. *JAMA* 2003.

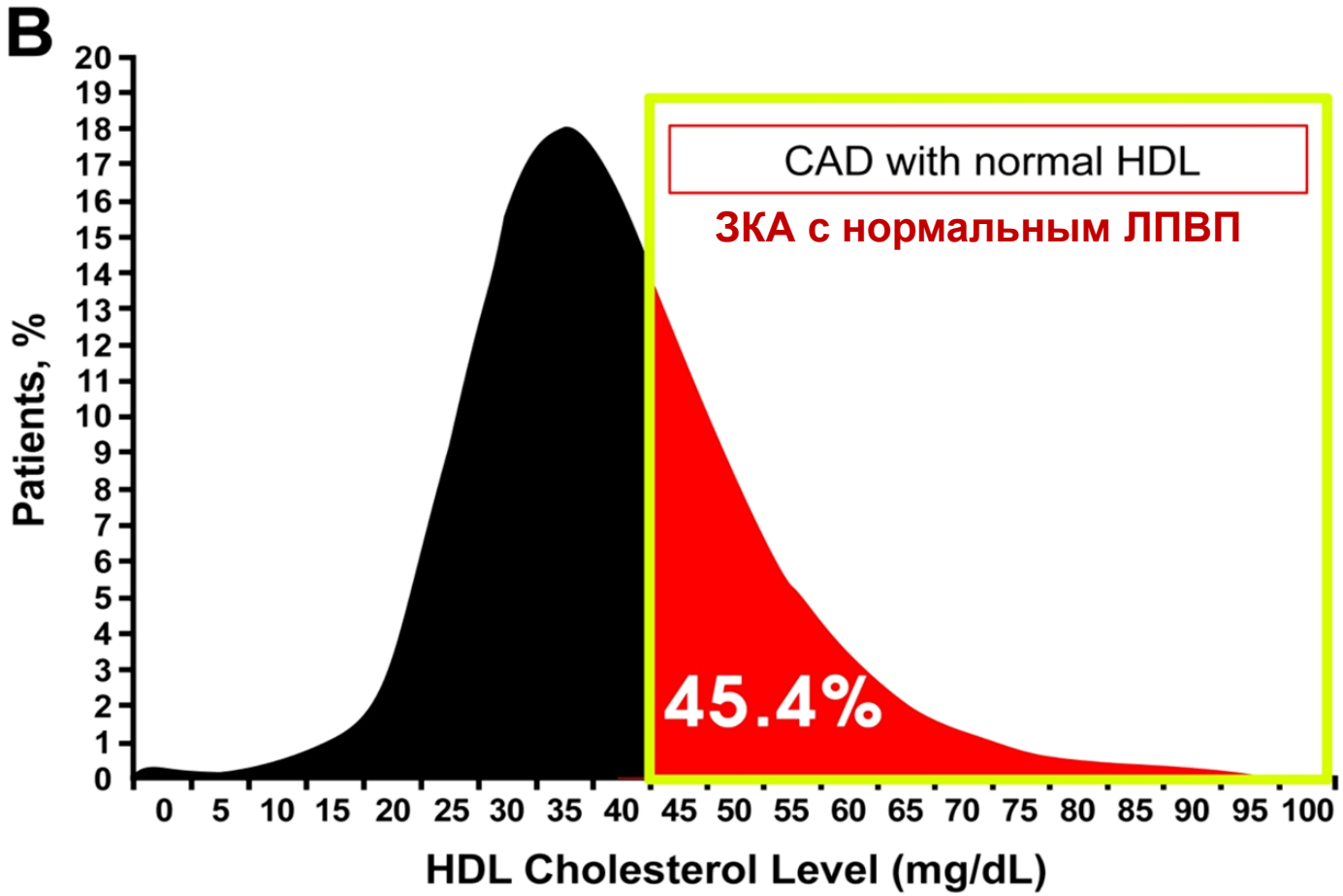
Среди 136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий , 77% имели ЛПНП *ниже 3,36 ммоль/л* (130мг/дл)



Of 136,905 patients hospitalized with CAD, 77% had normal LDL levels below 130mg/dl

Modified from Sachdeva et al. AHJ, Vol 157, 111-117 Jan 2009

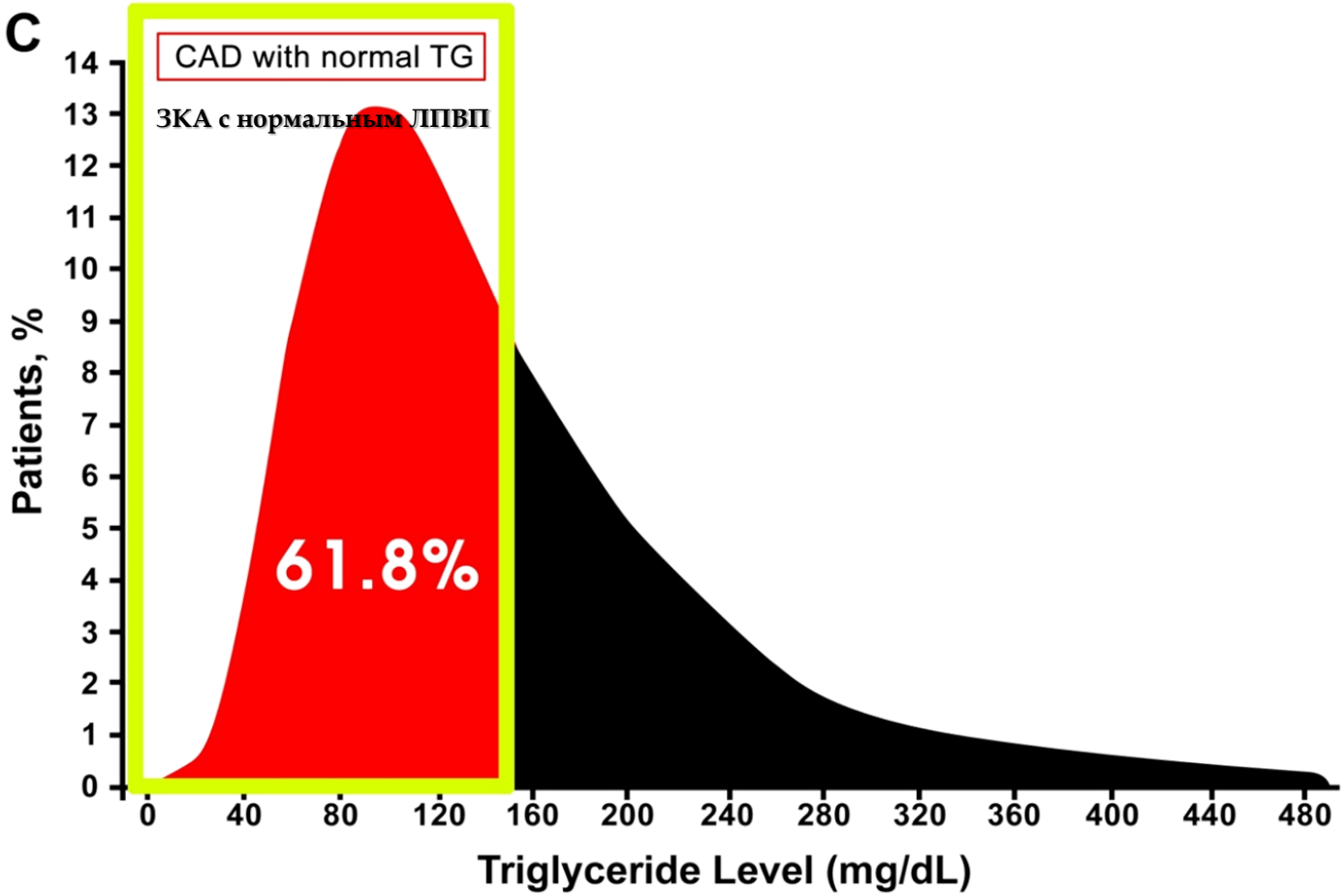
Среди 136 905 пациентов, госпитализированных с ССЗ, 45,4% имели ЛПВП *выше 1,03 ммоль/л* (40 мг/дл)



Of 136,905 patients hospitalized with CAD, 45.4% had normal HDL levels above 40 mg/dl

Modified from Sachdeva et al. AHJ, Vol 157, 111-117 Jan 2009

Среди 136 905 пациентов, госпитализированных с ССЗ, 61,8% имели нормальные уровни триглицеридов



Of 136,905 patients hospitalized with CAD, 61.8% had normal triglyceride levels above 40 mg/dl

Modified from Sachdeva et al. AHJ, Vol 157, 111-117 Jan 2009

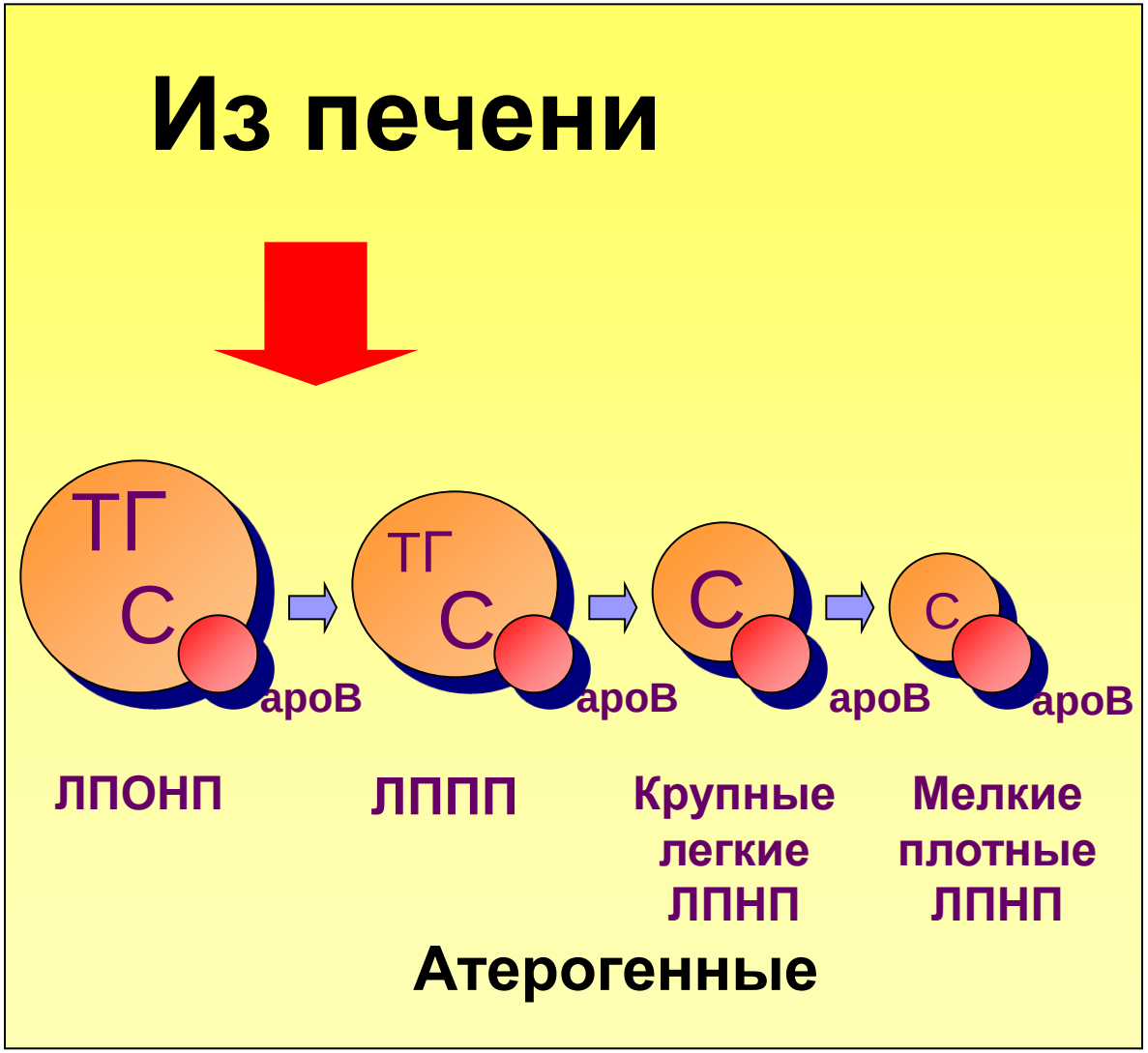
О чем говорят нормальные значения холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП?

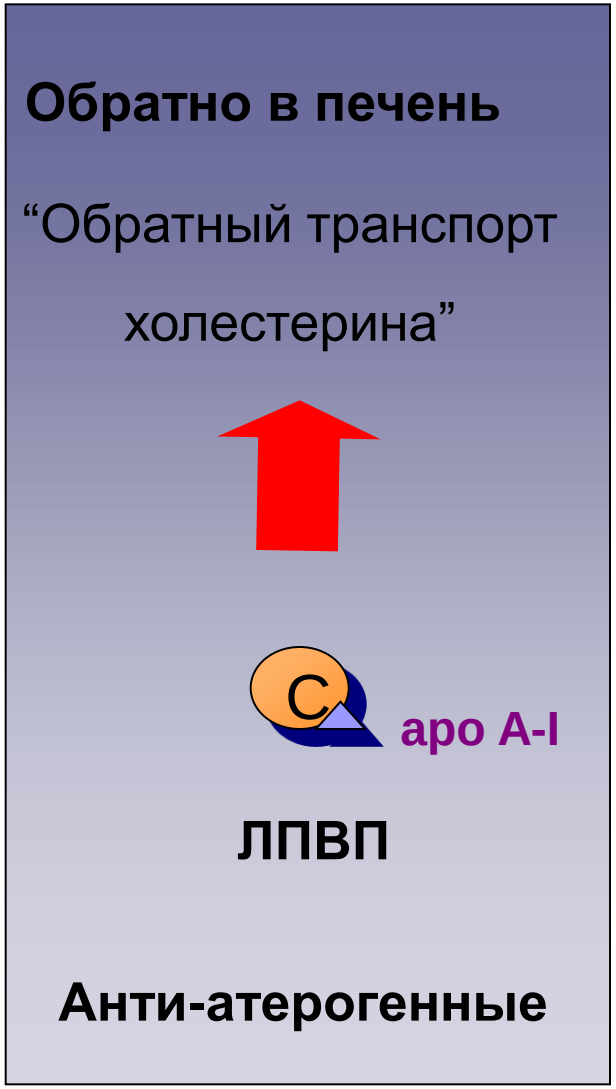
Определение общего холестерина
и прямое определение Х-ЛПНП и Х-ЛПВП
не утратило своей диагностической ценности.

Однако согласно общепризнанным исследованиям
патологические уровни общего холестерина,
Х-ЛПНП и Х-ЛПВП
действительно свидетельствуют об атеросклерозе,
Нормальные уровни общего холестерина, Х-ЛПНП и
Х- ЛПВП <u>не обязательно</u>
свидетельствуют о том, что атеросклероза нет

Нормальные уровни маркеров липидной панели
не имеют отрицательного диагностического значения.

Атерогенные и анти - атерогенные липопротеины





Типы частиц Х-ЛПНП

Крупные легкие частицы Х- ЛПНП

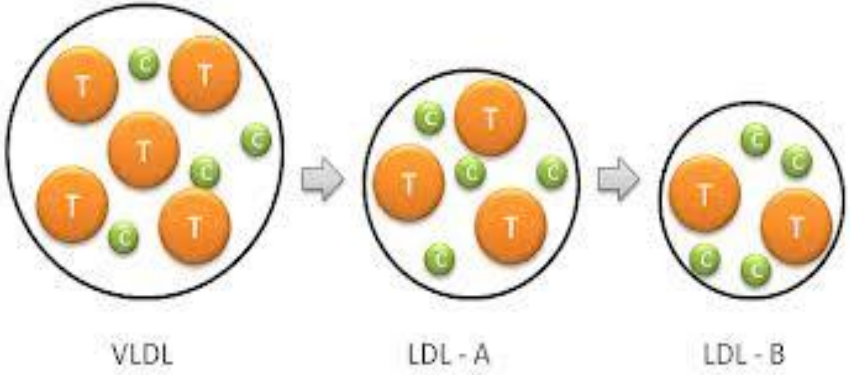
- тип А - ЛПНП I и ЛПНП II (обогащенные холестерином)

Мелкие плотные Х-ЛПНП

- тип В - ЛПНП III

Имеют :

- более высокую плотность
- пониженное содержание холестерина и триглицеридов



Размер атерогенных частиц в норме и при патологии

- **В организме человека не обнаруживается только один тип частиц, однако какой-либо из них может в определенное время доминировать**

- **В норме доминируют *крупные легкие* ЛПНП II.**
- **У пациентов с наследственной гиперхолестеринемией повышено число *очень крупных* ЛПНП I и ЛПНП II**
- **При повышенных уровнях триглицеридов и апоВ преобладают *мелкие плотные* ЛПНП III.**

Почему малые плотные частицы Х-ЛПНП более атерогенные?

У них повышена способность:

- **к окислению**
- **к проникновению через стенки сосудов**

Изменена конформация апоВ -

из-за этого уменьшено сродство

к рецептору Х-ЛПНП (хуже поглощается печенью)

Следствие – повышенная

атерогенность мп ЛПНП,

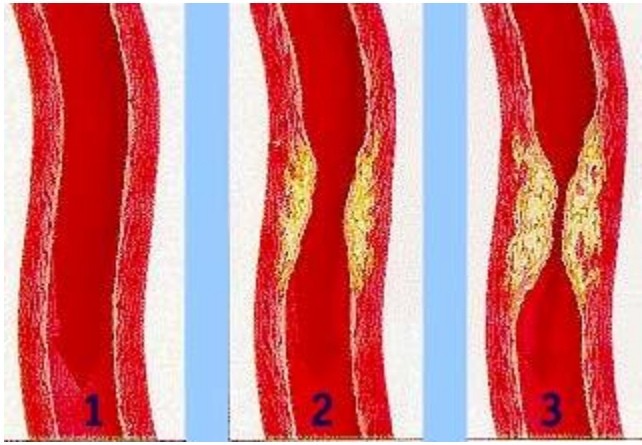
несмотря на меньшее

содержание в них холестерина

<u>Размер Х-ЛПНП - предиктор</u>

<u>острых коронарных событий</u>

<u>и развития ССЗ</u>



Роль аполипопротеинов в транспорте холестерина

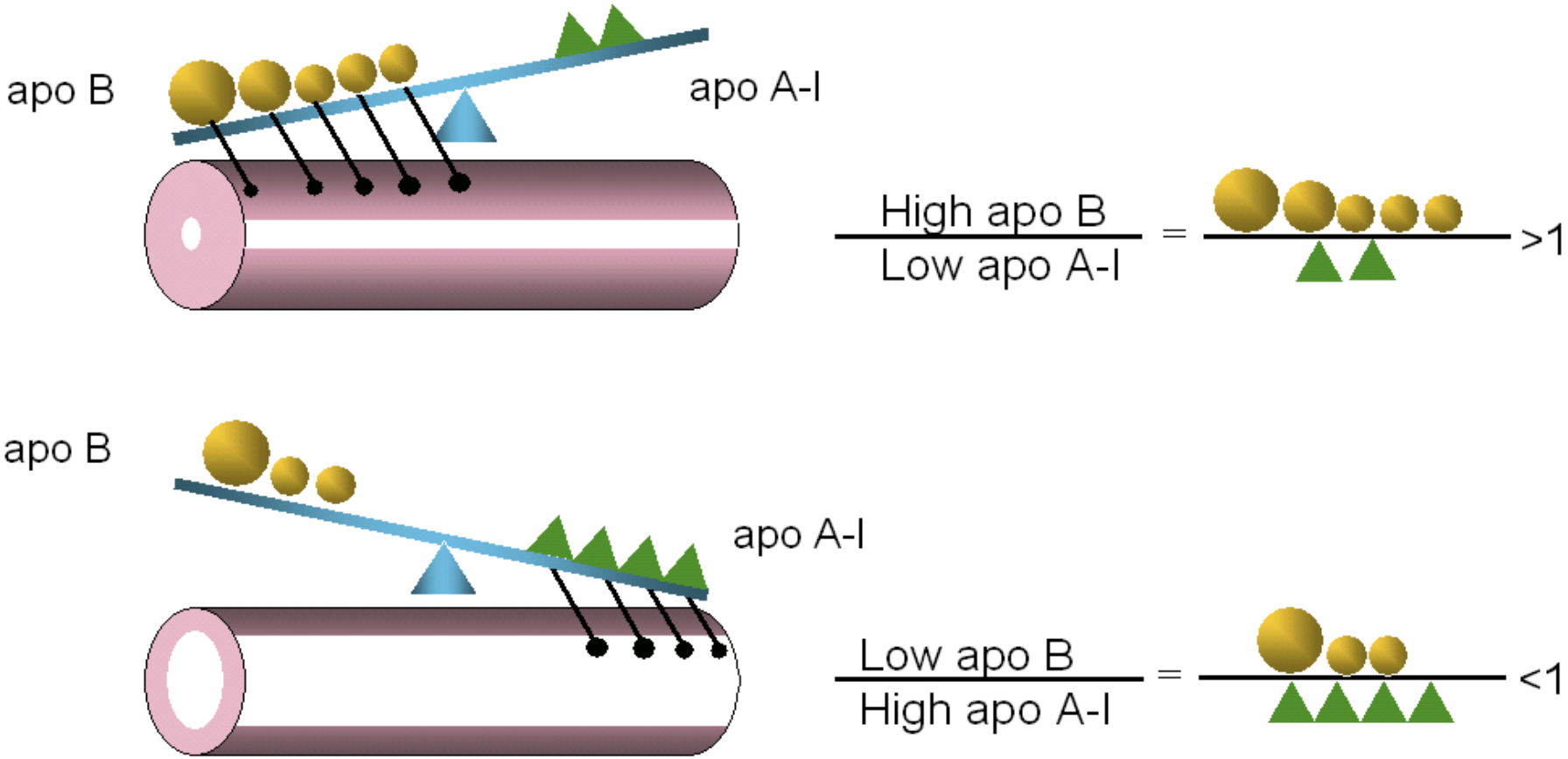
Аполипопротеин В

- Осуществляет транспорт холестерина и триглицеридов в плазме в составе ЛПОНП, ЛППП, крупных легких и мелких плотных ЛПНП
- Является лигандом для рецепторов апоВ, расположенных на поверхности клеток
- Способствует проникновению ЛПНП в стенку артерий
- Отражает общее количество всех атерогенных частиц независимо от их размера

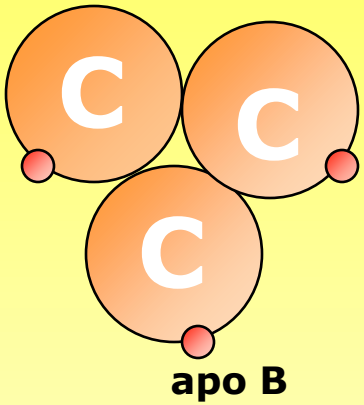
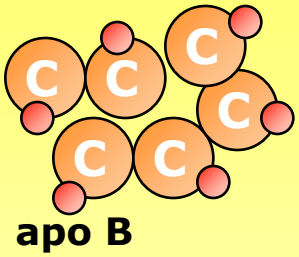
Аполипопротеин А-1

- Играет центральную роль в «обратном транспорте» холестерина в печень
- «Захватывает» избыток холестерина из периферических тканей и транспортирует его обратно в печень в составе Х- ЛПВП
- Обладает анти-воспалительным и анти - оксидантным эффектом
- Обладает антиатерогенной активностью

Соотношение апо В/апо А-1 отражает атерогенный баланс



Высокий Апо В указывает на повышенный уровень мп ЛПНП когда концентрация ЛПНП в норме

Х- ЛПНП	3.6 ммоль/л	3.6 ммоль/л
		
	Крупные ЛПНП	Мелкие ЛПНП
Аро В	0.8 г/л	1.5 г/л
Риск ССЗ	†	† †

Исследование диагностического значения апоВ/апоА-1

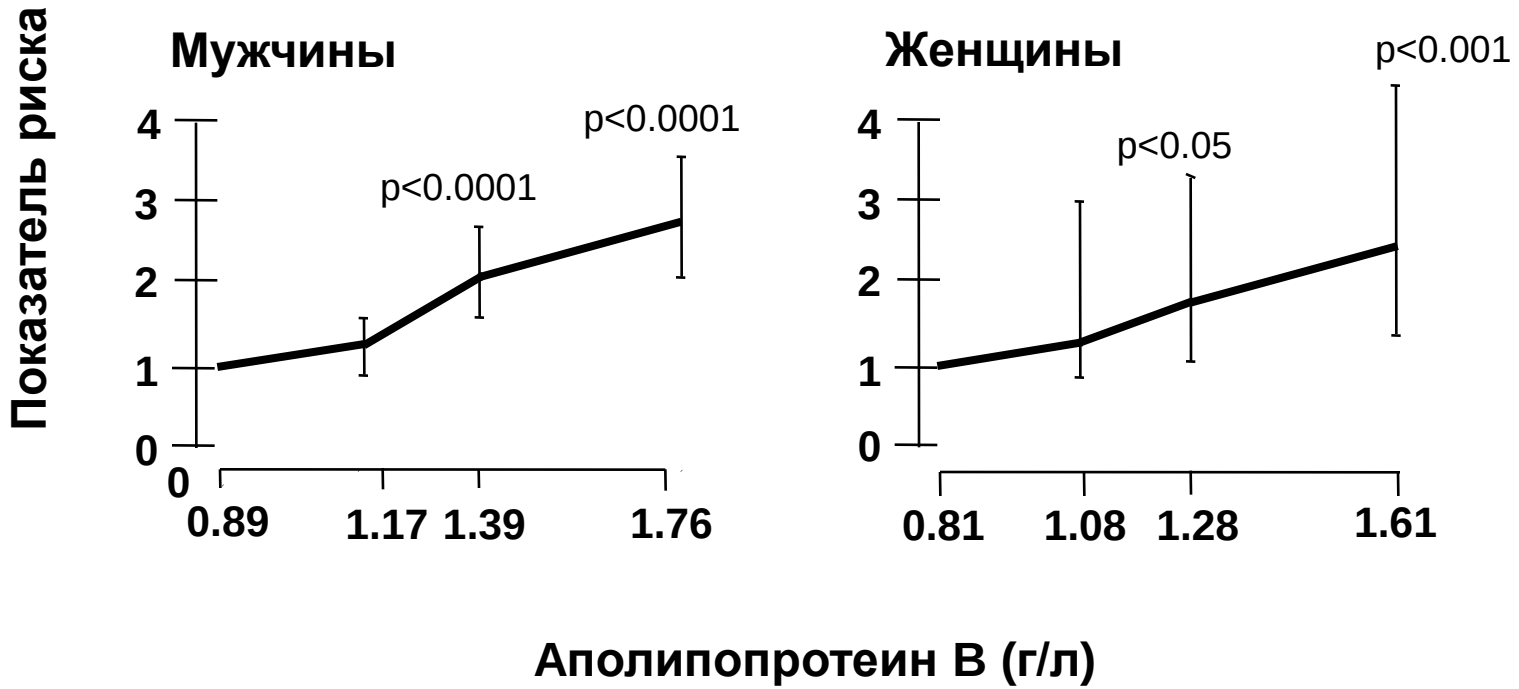
Проведено несколько крупных проспективных исследований роли апоВ и апоА-1:

- **AMORIS (175 000 человек, Швеция)**
- **INTERHEART (30 000 человек, 52 страны мира)**

- **Основной вывод: показана строгая прямая корреляция между высоким соотношением апоВ/апоА-1 и повышенным риском фатального и острого инфаркта миокарда независимо от возраста, пола и расы**

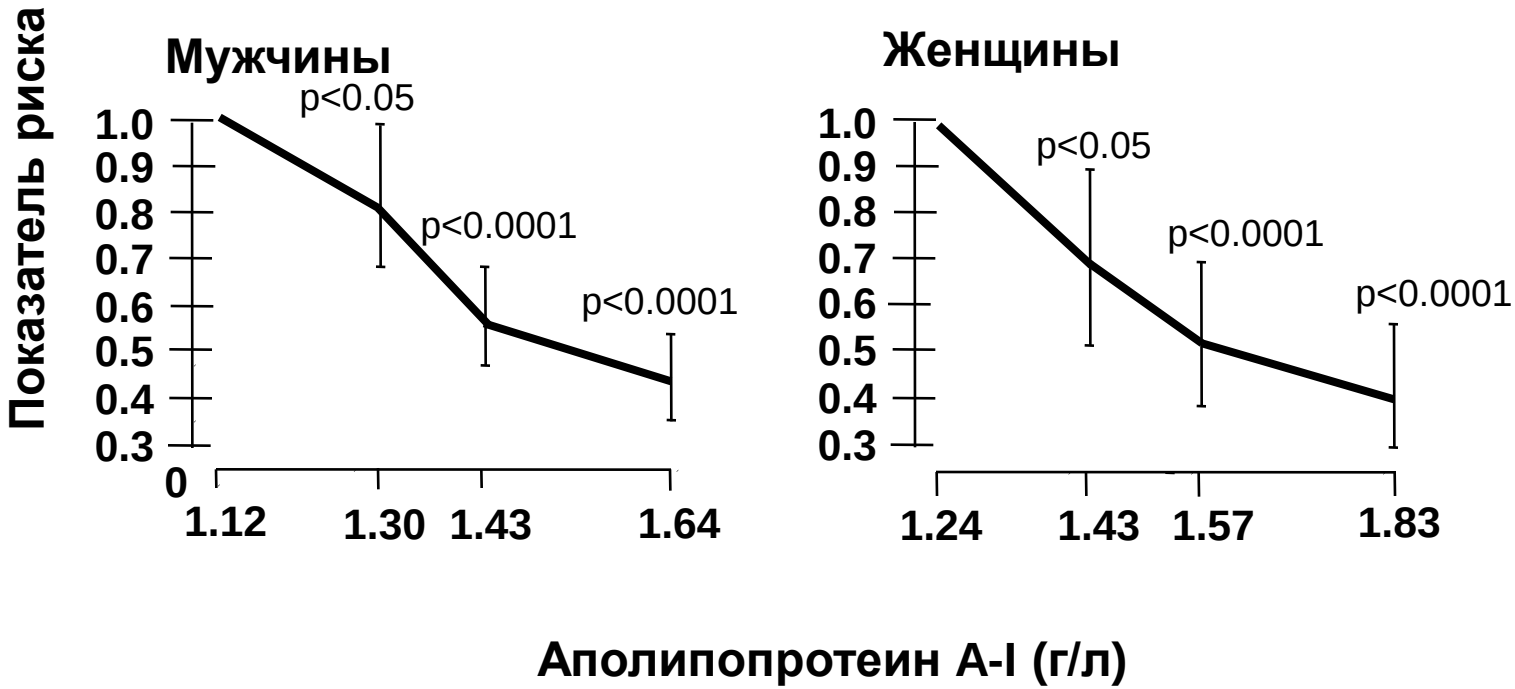
Риск фатальных инфарктов миокарда (AMORIS)

98,722 мужчины и 76,831 женщина с неустановленным диагнозом
Возраст: <20 до >80 лет



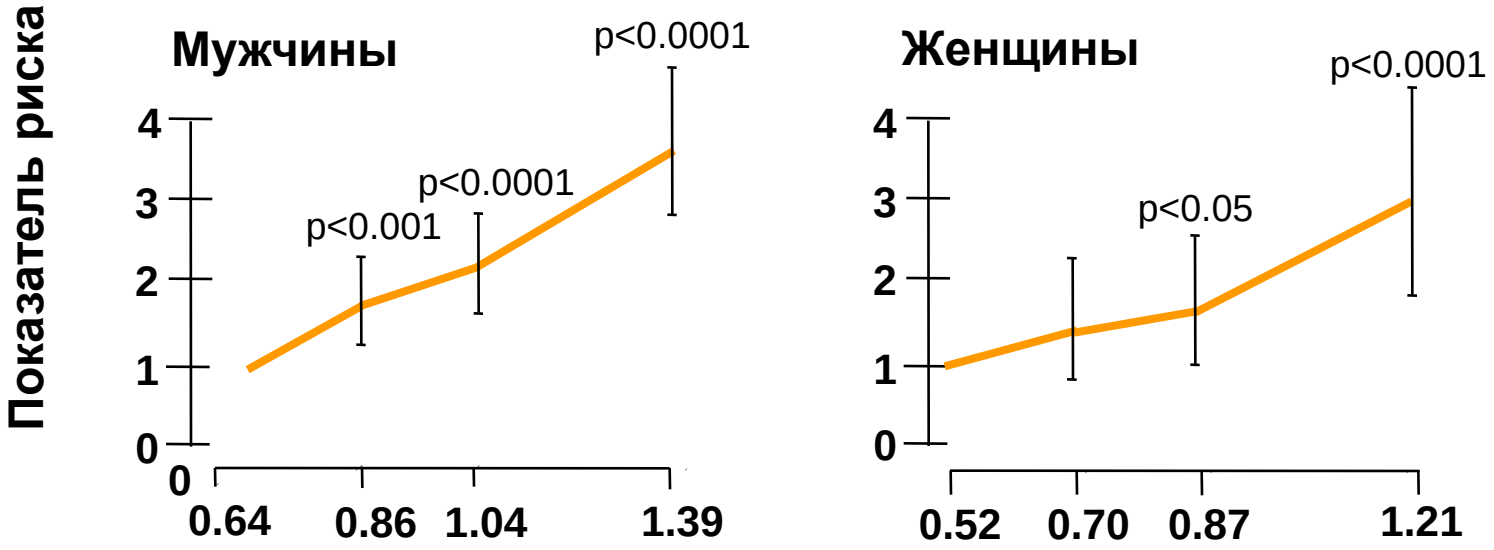
Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

Риск фатальных инфарктов миокарда (AMORIS)



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

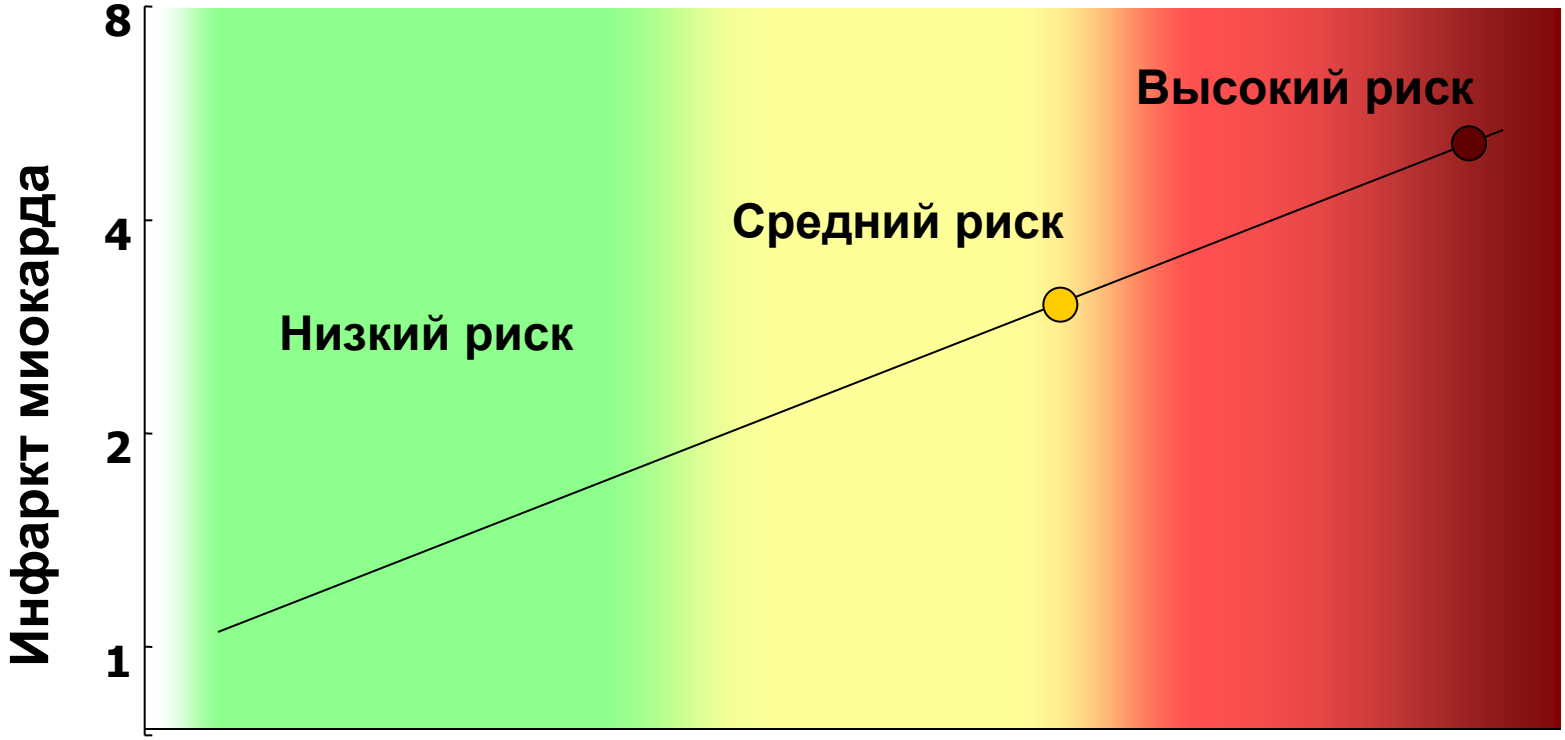
АпоВ / АпоА
и риск фатальных инфарктов миокарда



Аполипопротеин B/Аполипопротеин A-I

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.

Исследование AMORIS показало, что:

- **Уровни АпоВ строго коррелируют с повышенным риском ССЗ, тогда как уровни АпоА-1 являются защитным фактором независимо от пола.**

- **АпоВ является более строгим маркером сердечно-сосудистого риска, чем Х- ЛПНП , особенно когда концентрация Х- ЛПНП находится в норме или понижена**

- **Соотношение АпоВ/АпоА-1 указывает на риск ССЗ независимо от липидного фенотипа и даже в том случае, когда уровень липидов в норме.**

- **Соотношение АпоВ/АпоА-1 имеет более строгую связь с риском ССЗ, чем ОХ/ЛПНП или ЛПНП/ЛПВП.**

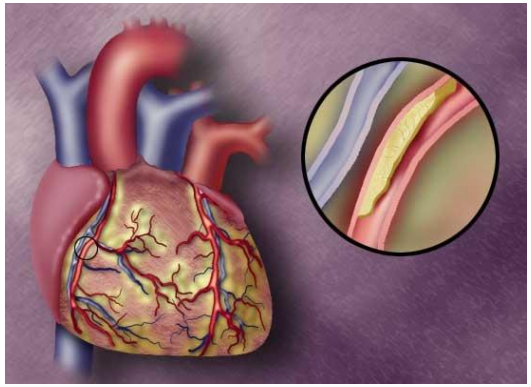
Референтные нормы для Аполипопротеинов А1 и В

Аполипопротеин В

- Норма:
- Женщины – 75-150 мг/дл
- Мужчины – 80-155 мг/дл

Апо В является более точным показателем адекватности проводимой терапии, чем уровень Х-ЛПНП.

Целевые уровни Апо В для пациентов из группы очень высокого или высокого общего СС риска составляют <80 и <100 мг/дл, соответственно.



Аполипопротеин А1

Норма:

- Женщины – 120-190 мг/дл
- Мужчины – 110-170 мг/дл

- Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; приложение №1

Новые принципы ранней диагностики ССЗ

1. **Риск атеросклероза связан не столько с концентрацией холестерина, сколько с количеством циркулирующих атерогенных частиц, которые связываются со стенками сосудов и проникают в них**
2. **АпоВ - самый точный индикатор риска ССЗ и самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение липидов**
3. **Необходимо заменить определение общего холестерина и Х-ЛПНП на измерение концентрации АпоВ.**

4 . **Соотношения АпоВ/АпоА – по своей точности в оценке коронарных рисков у пациентов с бессимтомными ССЗ и у лиц, страдающих диабетом, превосходят индикаторые свойства всех других соотношений холестеринов**

5. **Следует снизить целевые показатели концентрации АпоВ с <90 мг/дл до <80 мг/дл.**

- Barter PJ, et al Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. J Intern Med. 2006; 259(3):247-258.

АпоВ/АпоА-I
Методические преимущества

- Отражают баланс между атерогенными ЛПОНП, ЛППП, крупными и мелкими ЛПНП и анти- атерогенными ЛПВП
- Оценка риска может быть выражена одним числом
- Дополнительное измерение ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПВП или соотношений липидов не улучшает показатели риска.
- Иммунологические методы определения АпоВ и АпоА-I стандартизированы по международным правилам ВОЗ - IFCC
- Ошибка метода , CV <5%
- Уровень триглицеридов до 10 ммоль/л не влияет на определение
- Не требуется отбор крови натощак
- Анализ может проводится на образцах сыворотки после размораживания

Что экономичнее: липидный профиль или АроА1/В?

Липидный профиль:	Стоимость теста (руб.)*	АроА1/В	Стоимость теста (руб.)*
Общий холестерин (ДиаС)	3,47	Аро А 1	54,8
Триглицериды (ДиаС)	4,76	АроВ	29,5
ЛПНП (DiaSys)	66,08		
ЛПВП (DiaSys)	38,7		
Всего:	113,0		84,3 (-25%)

- Объем теста на анализаторе DIRUI CST 240
- Курс €=63 руб.

Холестерин не липопротеинов высокой плотности (Х-не-ЛПВП)

- **Уровень Х-не-ЛПВП = ОХ - Х-ЛПВП.**
- **Включает ХС, входящий в состав ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, ремнантов хиломикронов и Лп (а)**
- **Используется для оценки общего числа атерогенных частиц в плазме, этот показатель в значительной степени связан с уровнем Апо В.**
- **Уровень Х-не-ЛПВП лучше отражает степень риска по сравнению с уровнем Х-ЛПНП, в особенности у пациентов с**
- **гипертриглицеридемиями в сочетании с СД,**
- **метаболическим синдромом или**
- **хронической болезнью почек.**

Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; приложение №1

Уровень ХС-не-ЛПВП – мишень №2 для гиполипидемической терапии

Целевые уровни ХС-не-ЛПВП
в зависимости от категории риска

Категория ССР	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ХС-не-ЛПВП, ммоль/л
Низкий	≤ 3,5	≤ 4,3
Умеренный	≤ 3,0	≤ 3,8
Высокий	≤ 2,5	≤ 3,3
Очень высокий	≤ 1,8	≤ 2,6

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. **Российские рекомендации** (V пересмотр) // Рос. кардиол. журн. – 2012. – Т.4, №96 (Прилож.).

Диагностическое значение ХС-не-ЛПВП

- **Мета-анализ данных 31 клинического исследования (n > 100 тысяч пациентов, получавших гиполипидемическую терапию) показал прямую корреляция между снижением уровня ХС-не-ЛПВП и снижением риска ССЗ.**

- **У пациентов с множественными факторами риска сердечно-сосудистой патологии ХС-не-ЛПВП отражает риск лучше, чем традиционно оцениваемый уровень ХС-ЛПНП**

- **Рекомендуется внести этот показатель в бланк стандартного анализа липидного профиля**

Доценко Е.А. и соавт. Смена парадигмы гиполипидемической терапии: от гиперхолестеринемии к высокому сердечно-сосудистому риску. Медицинские новости. – 2015. – №5. – С. 9–13.

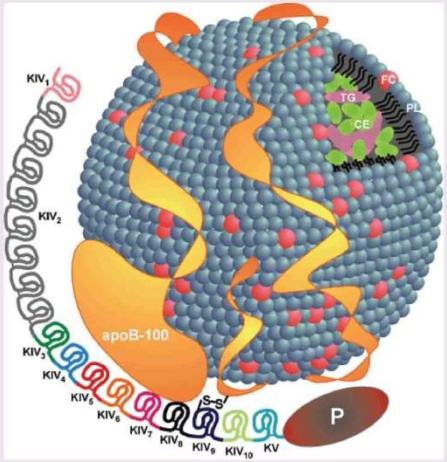
Липопротеин (а) – маркер наследственной гиперхолестеринемии

Липопротеин (а) – модифицированная форма ЛПНП, в которой молекула АпоВ связана дисульфидной связью с гликопротеином Апо(а).

белковая часть Апо (а) состоит из доменов «kringle», имеющих гомологию с плазминогеном

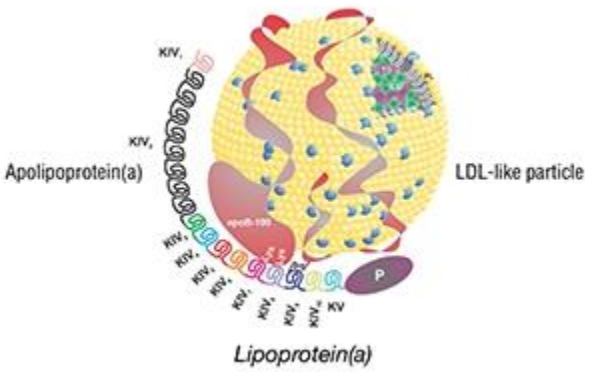
Лп(а) секретируется в плазму из печени,
катаболизируется не в печени, а в почках!

▼FIGURE 1: Schematic diagram of the structure of human Lp(a) showing the cholesterol-phospholipid core, the ApoB100 and the bound glycoprotein apo(a), which contains kringle structures.



Чем меньше размер Апо (а) – тем атерогеннее

Количество доменов «kringle»
в молекуле Апо (а)
у разных людей разное: от 12 до 51
Это опосредованно генетически –
длиной гена апо (а)

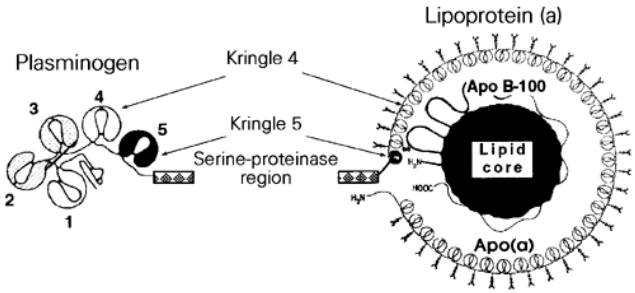


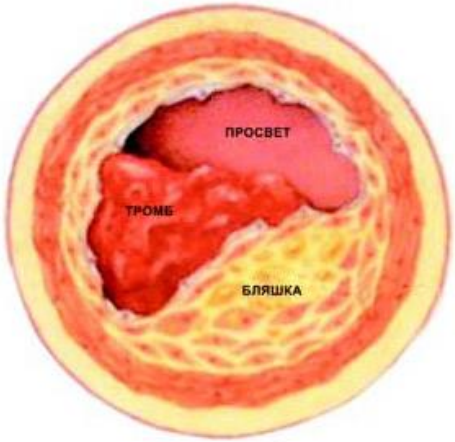
Уровни ЛП(а) у разных индивидов:
от <1 до >1000 мг/л.

<u>Повышенный уровень Лп(а) наиболее частое генетическое нарушение метаболизма липидов у лиц с ранними ССЗ</u>.

Лп(а) – независимый *протромботический* фактор

Лп(а) за счет наличия в Апо(а) доменов kringle IV 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.





Ренальные патологии повышают Лп(а) из-за сниженного катаболизм его частиц

При хронической болезни почек, нефротическом синдроме, диабетической нефропатии и 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. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. Kidney Int. 2004; 65(2):606-612.

Лп(а) - предиктор

Генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям:

- **острых коронарных событий**
- **ишемических инсультов**

Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary artery disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000;102: 1082–5.

- **Норма: <30 мг/дл**

Лп(а) следует измерять:

- **У пациентов с ранними ССЗ,**
- **При частых случаях ССЗ в семейной истории,**
- **При диагностированных ССЗ при отсутствии традиционных факторов риска,**
- **Если гиполипидемическая терапия статинами не снижает гиперхолестеринемию,**
- **При ренальных заболеваниях,**
- **При СД 1**
- **При СД 2**

Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА)
Российское кардиологическое общество (РКО)
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза

Российские рекомендации
V пересмотр.
Москва 2012 год

Таблица 4. Рекомендуемые показатели липидного профиля для скрининга и оценки ССР.

Рекомендации	Класс	Уровень
ОХС рекомендуется для оценки общего ССР по шкале SCORE.	I	C
ХС ЛНП рекомендуется в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга и оценки ССР.	I	C
ТГ дают дополнительную информацию при оценке риска ССЗ.	I	C
ХС ЛВП является значимым фактором риска и требуется для оценки ССР.	I	C
ХС не-ЛВП как альтернативный маркер риска, у пациентов со смешанной гиперлипидемией, СД, МС или ХБП.	IIa	C
Лп(а) следует определять у больных высокого риска и при наличии семейного анамнеза раннего развития ССЗ.	IIa	C
АпоВ как альтернативный маркер риска при смешанной гиперлипидемии, СД, МС или хроническом заболевании почек.	IIa	C
Соотношение апоВ/апоАI как альтернативный метод оценки ССР при скрининге.	IIb	C
Соотношение ХС не-ЛВП/ХС ЛВП может быть рекомендовано как альтернативный метод оценки ССР при скрининге.	IIb	C

Новая концепция атерогенеза

Атерогенез — вялотекущий воспалительный процесс в коронарных артериях, приводящий к эндотелиальной дисфункции

Функции эндотелия

- Эндотелий – однослойный пласт клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов
- Активный эндокринный орган, синтезирующий большое количество биологически активных веществ
- Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния
- **В норме** эндотелий препятствует агрегации тромбоцитов, коагуляции крови и спазмированию сосудов за счет синтеза сосудорасширяющих и антиагрегационных агентов (NO, простациклин, антитромбин III и др.)
- **Дисфункция эндотелия**, наступающая при воздействии повреждающих агентов, меняет направление его эндокринной деятельности на противоположную (образуются вазоконстрикторы и коагулянты)

Новая концепция: атерогенез – дисфункция эндотелия

1. В большинстве случаев атерогенез инициируется окислительным стрессом, связанным с активацией неспецифического иммунитета и образованием активных форм О2.

2. Происходит окислительная модификация ЛПНП и ЛПВП

3. С-реактивный белок «опознает» окисленный ЛПНП, находящийся в интиме, как чужеродное соединение и инициирует

4. Развитие дисфункции эндотелия:

- **воспалительный процесс,**
- **поглощение о-ЛПНП макрофагами,**
- **образование холестериновых бляшек из макрофагов, нагруженных о-ЛПНП, ,**
- **их дестабилизацию и разрыв, вызывающий тромбоз**

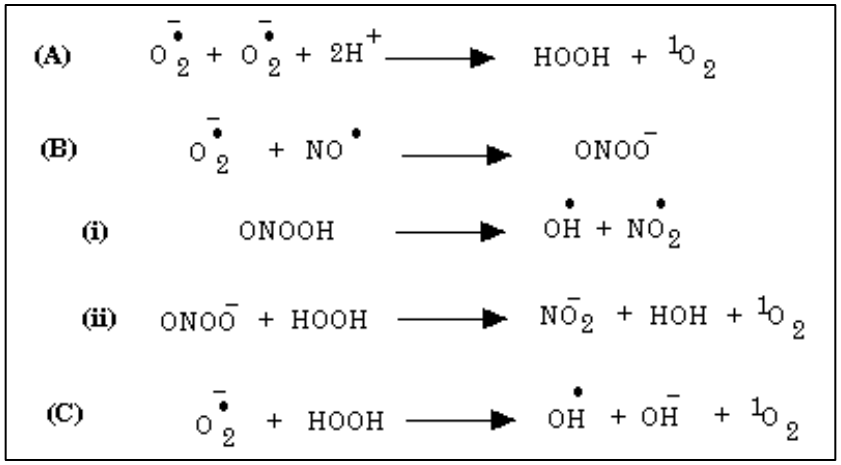
Белки и ферменты, участвующее в этом процессе, могут быть маркерами атерогенеза

Окислительный стресс – центральное звено неспецифического иммунитета

Окислительный стресс – дисбаланс между синтезом активных форм кислорода (АФК) и их удалением.
Роль АФК – микробицидная

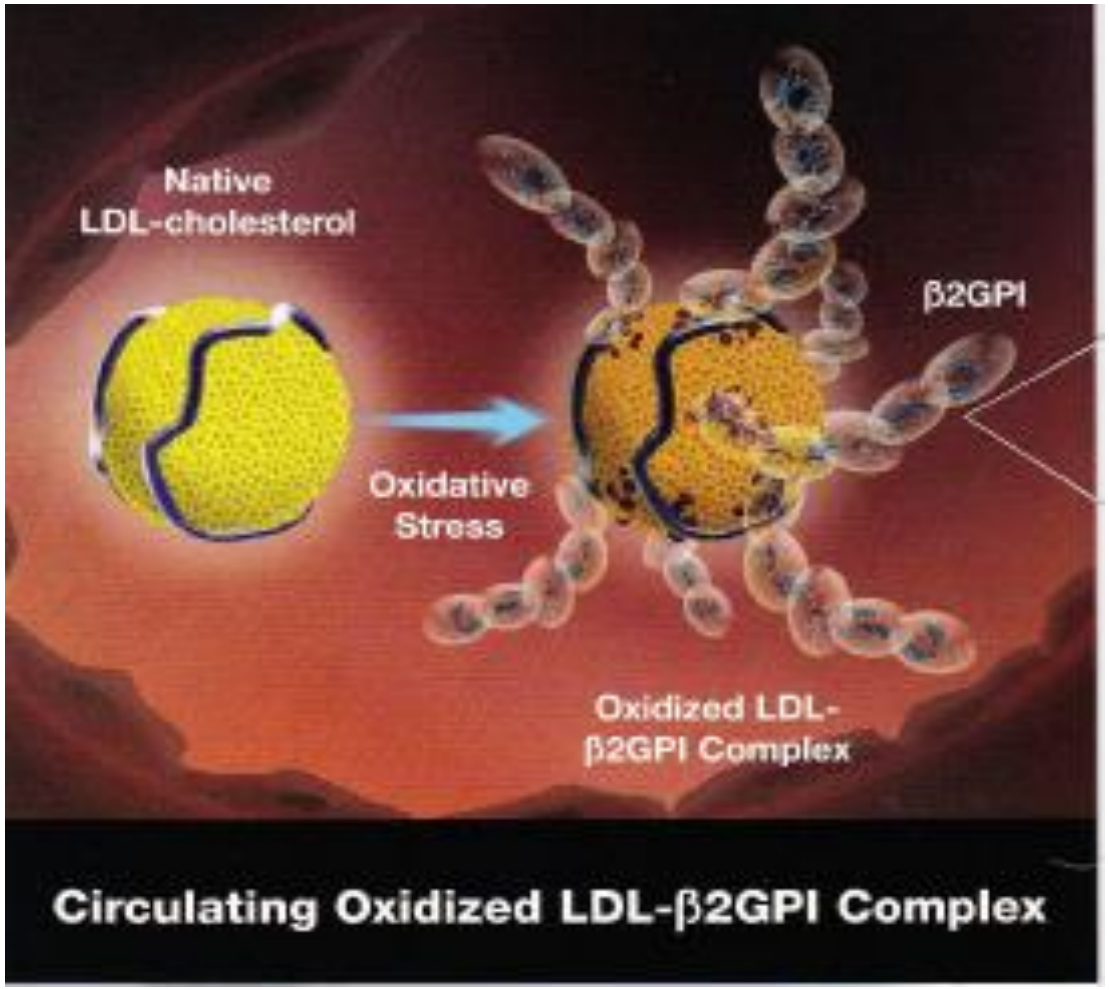
Основные продуценты АФК:
НАД(Ф)Н оксидаза – образует H2O2, за счет которой
Миелопероксидаза образует АФК: супероксидные анионы, синглетный кислород, ОН группы и атомарный хлор.

АФК затем образовывают:
пероксинитрит,
хлорноватистую кислоту (HOCl)
Соли HOCl (гипохлориты) – сильнейшие окислители.
Способны уничтожать микробов
<u>и модифицировать сложные молекулы</u>



Leto TL, Geiszt M. Role of Nox family NADPH oxidases in host defense. Antioxid Redox Signal. 2006 ;8(9-0):1549-61

Инициация атерогенеза - окислительная модификация ЛПНП



При окислительном стрессе в ЛПНП химически модифицируются белки (апо В) и Фосфолипиды

Циркуляция комплекса окисленного ЛПНП с ß-2-гликопротеидами

Hansson GK. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.

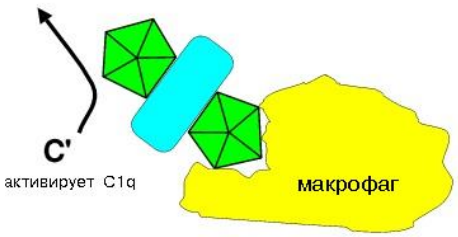
СРБ – центральный компонент неспецифического иммунитета - «опознает врага» и включает механизмы для его уничтожения

СРБ связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, «измененных макромолекул», токсинов, частиц поврежденных и некротизированных тканей

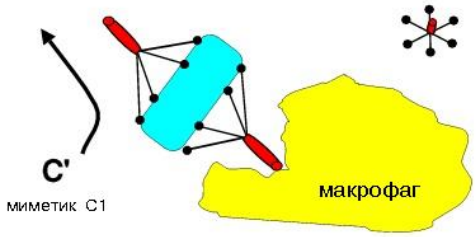
Комплекс «СРБ – чужеродный агент» активируют комплемент по классическому пути, стимулирует процессы фагоцитоза для удаления вредных соединений.

СРБ взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

С-реактивный белок распознает только фосфолипиды бактериальной клеточной стенки



Манноза-связывающий белок распознает только маннозные мостики бактерий



Два диапазона уровней СРБ

hsСРБ - high sensitive

Высокочувствительный

Вялотекущий

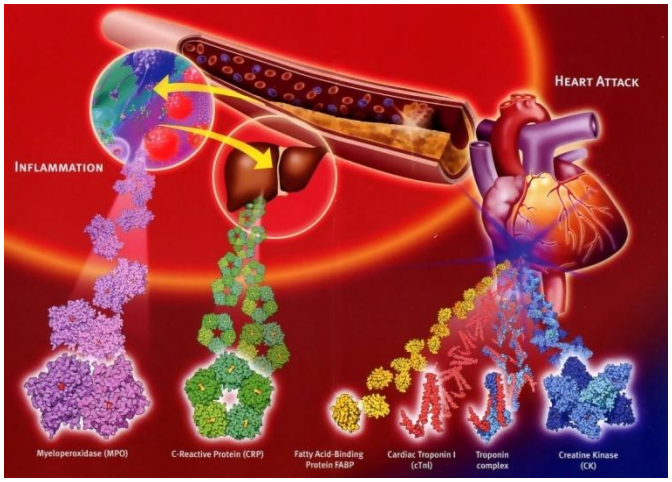
воспалительный процесс

0,05 – 10,0 мг/л

Нормальный уровень hsСРБ

Взрослые – менее 1,0 мг/л

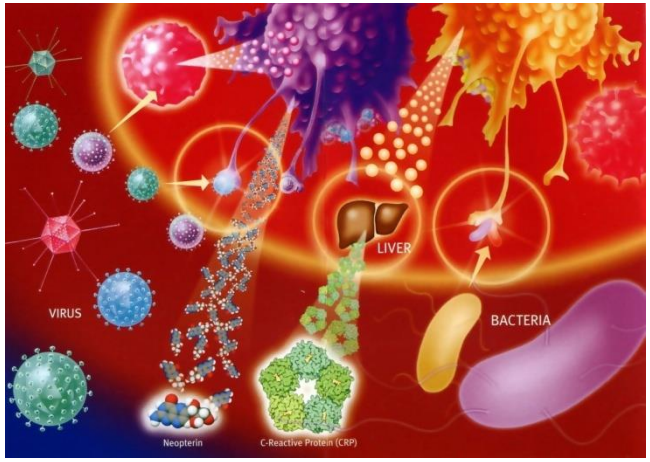
Дети 0,5 мг/л



Островоспалительный

Острая фаза воспаления

Более 10,0 мг/л



Роль СРБ в атерогенезе

СРБ начинает повышаться в высокочувствительном диапазоне на самых ранних стадиях атерогенеза, когда циркулирующие уровни липидов в норме.

«Синтез и секреция СРБ в местах атеросклеротических повреждений, ведет К:

- **Про - атерогенным,**
- **Про - воспалительным и**
- **Про - когуляционным эффектам.**

Чем выше СРБ –

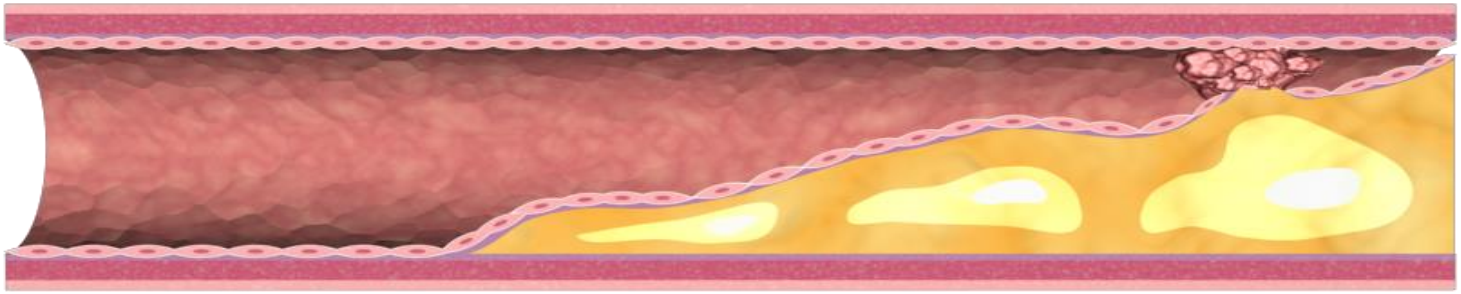
тем глубже дисфункция эндотелия»

•Devaraj S et al. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. Clin Chem. 2009 Feb; 55(2):229-38

.

Высокочувствительный СРБ (вчСРБ, hsCRP) – ранний маркер прогрессирования атеросклероза

Прогрессирование атеросклероза



Результат повышения вчСРБ

Дисфункция эндотелия
↓ Вазолидация
↓ NO

Активация эндотелия
↑ Адгезия моноцитов
↓ Предшественники клеток эндотелия

Прогрессирование бляшки
– Миграция моноцитов
↑ Пролиферация VSMC

Разрыв бляшки/ Тромбоз
– Истончение шляпки
↑ TF секреция
↓ Фибринолиз

VSMC: Vascular Smooth Muscle Cell, гладкомышечные клетки
TF: Tissue factor - тканевой фактор

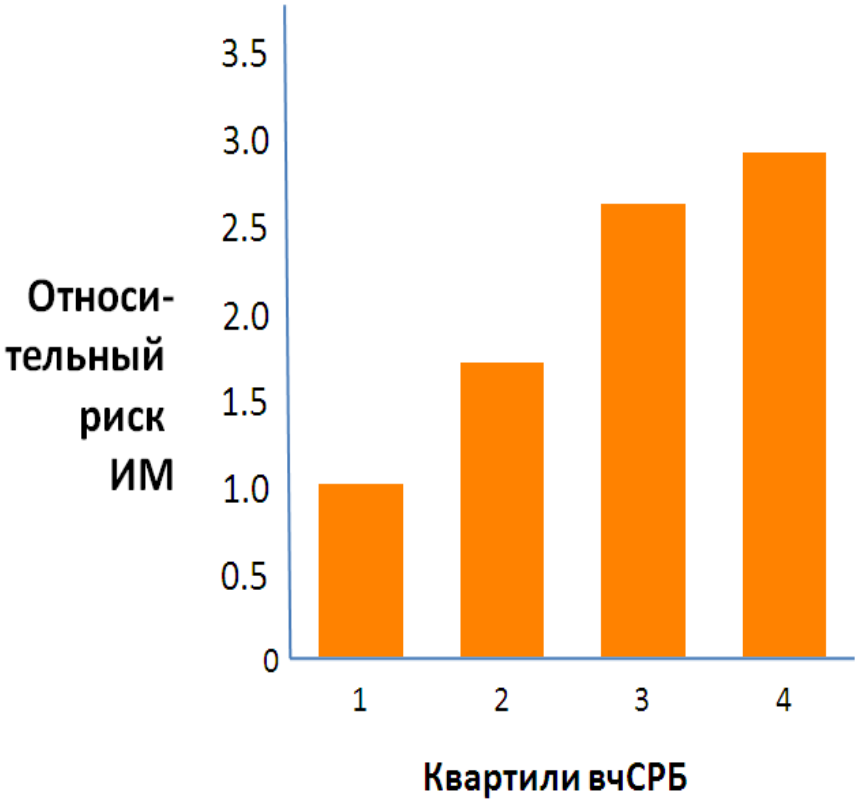
Bisoendial RJ, Kastelein JJP, Stroes ESG. Atherosclerosis 2007; 195:e10-18
Packard RRS, Libby P. Clin Chem 2008; 54:24-38

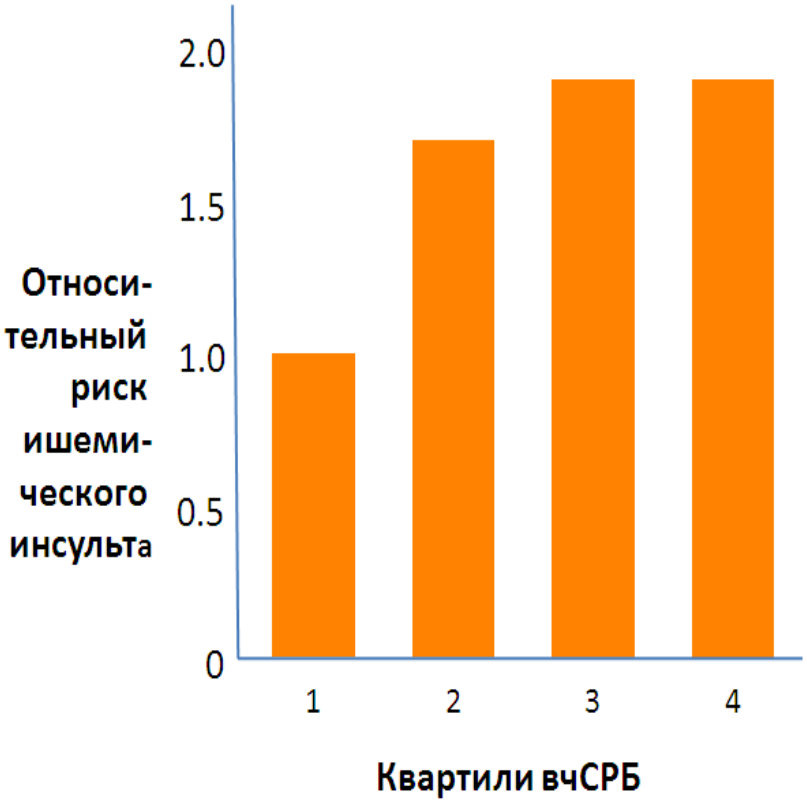
Повышенный hsСРБ выявляет сердечно-сосудистые риски при отсутствии гиперхолестеринемии

- **В широкомасштабных проспективных исследованиях установлено, что у практически здоровых лиц повышенные циркулирующие уровни hsСРБ (мг/л) связаны с повышенными рисками сердечно-сосудистых событий**

- **При hsСРБ <1,0 – риск минимальный,**
- **при 1,1–1,9 – низкий,**
- **при 2,0–2,9 – умеренный,**
- **при 3,0–4,9 - высокий,**
- **при > 5,0 – очень высокий**

вчСРБ предсказывает риск ИМ и ишемического инсульта у практически здоровых мужчин и женщин

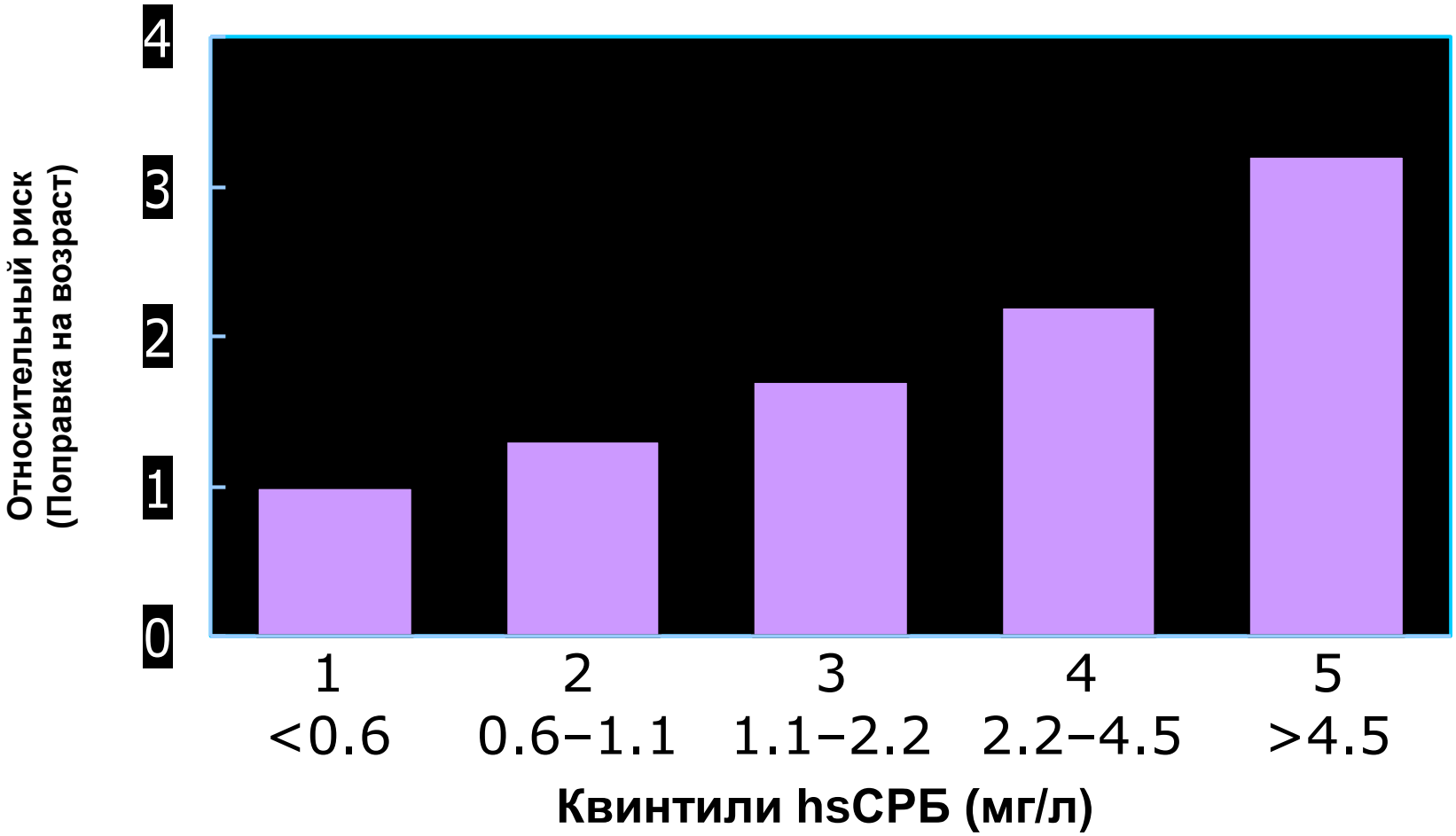




Ridker PM et al. N Engl J Med 1997; 336: 973–979.

hsСРБ и заболевания коронарных артерий у исходно здоровых мужчин:

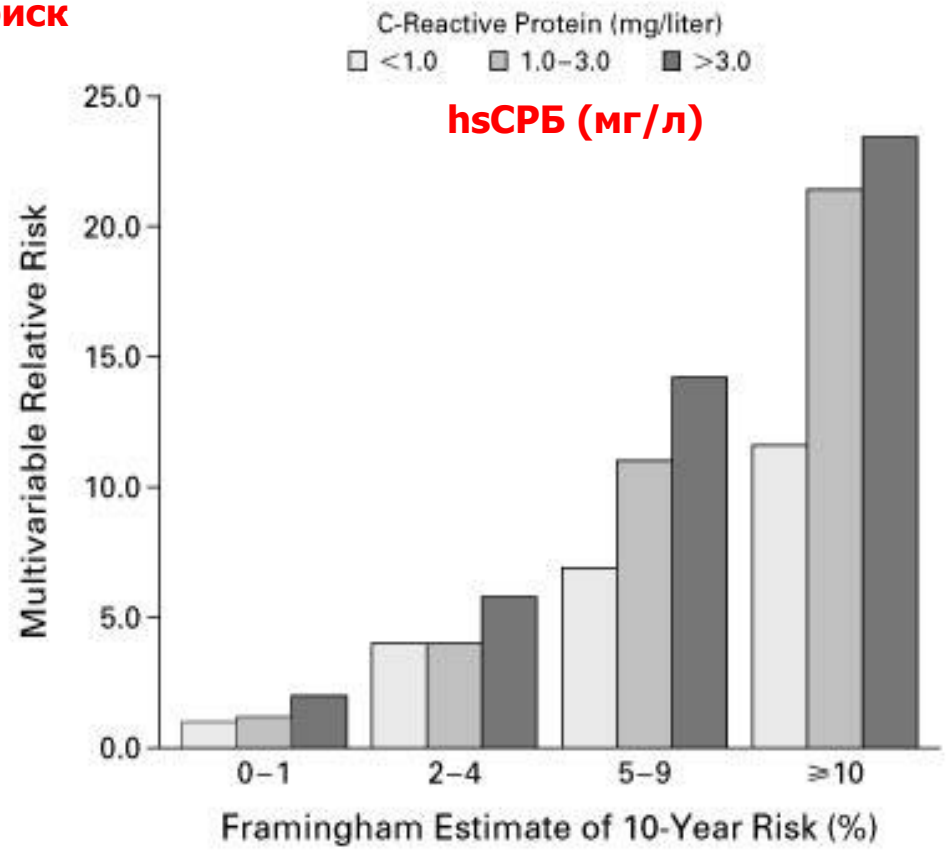
MONICA–Augsburg Cohort



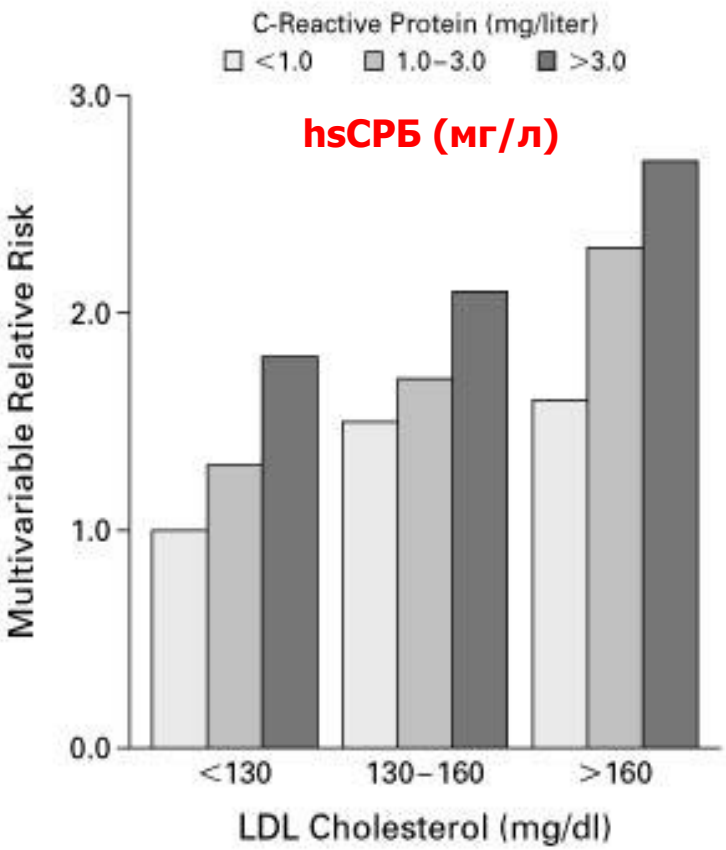
Koenig W et al. *Circulation* 1999;99:237-242.

СРБ дает дополнительную прогностическую информацию при всех уровнях ЛПНП и всех показателях риска Framingham

Относительный риск



10-летний Framingham риск (%)



ЛПНП (мг/дл)

Ridker PM et al. N Engl J Med 2002;347:1557-1565. c.65.

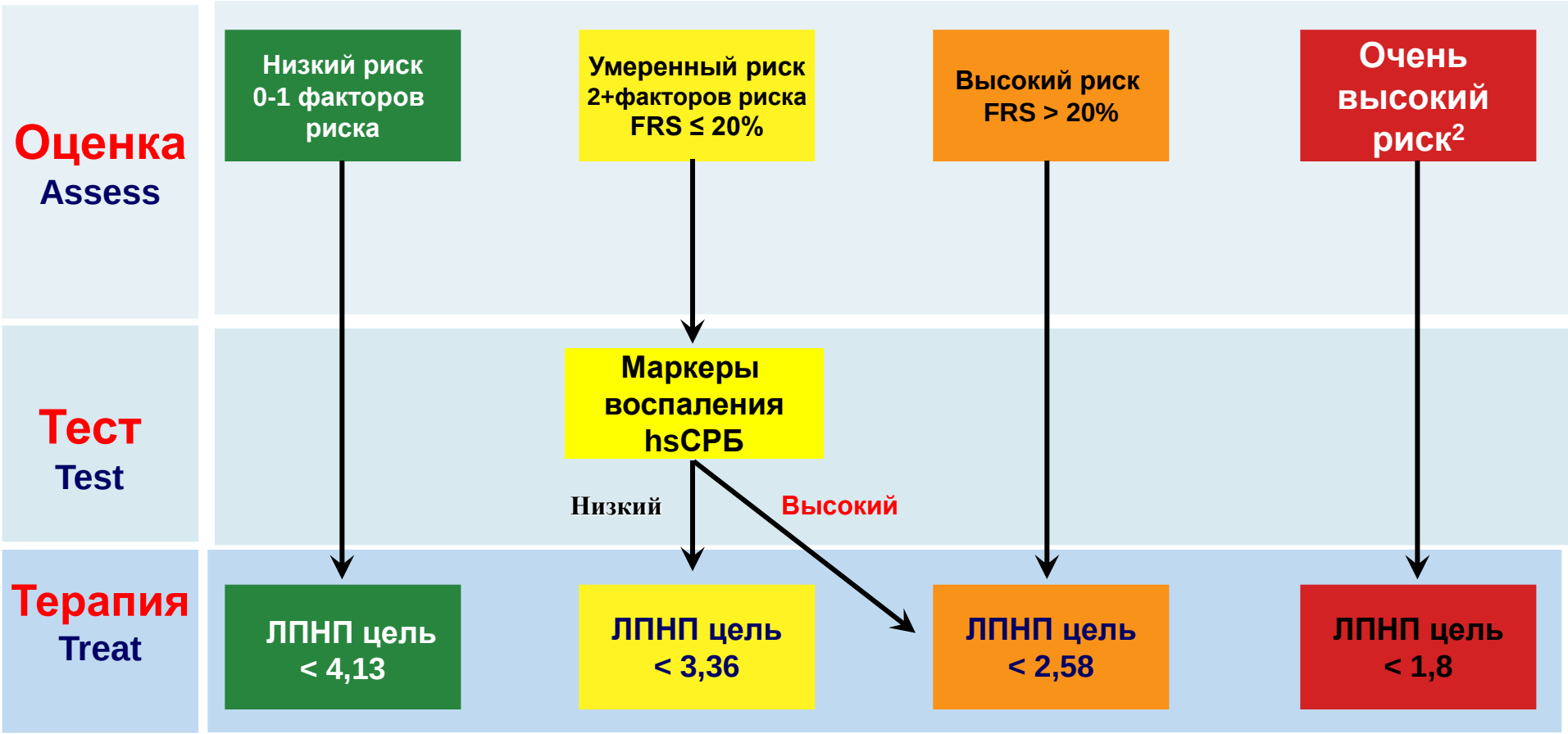
hsСРБ реклассифицирует сердечно-сосудистые риски

- В 2007 г. для оценки сердечно-сосудистых рисков была предложена шкала Reynolds Risk Score (RRS), которая в дополнение к традиционным факторам риска включала и новые:
- уровни hsСРБ и
- семейную историю ранних ССЗ (генетическую предрасположенность).
- По сравнению со шкалой Framingham Risk Study (FRS) шкала RRS реклассифицирует (повышает или понижает) уровни риска
- у 30-45% женщин (возраст ≥ 45 лет)
- У 20% мужчин (возраст ≥ 50лет),
- У которых согласно шкале FRS уровни риска были промежуточными.
- Шкала RRS рекоменована для практического применения.

Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков: цена вопроса и цена ответа. «Клинико-лабораторный консилиум», 2012, 3(43), 40-55

Оценка сердечно-сосудистого риска определяет целевые показатели ЛПНП

Cardiovascular Risk Assessment Drives LDL-C Goals per ATP III Guidelines[1]



1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. Circulation. 2002.
2. Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trails for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004.

Very High CV Risk defined as CVD PLUS multiple risk factors, OR severe poorly controlled risk factors, OR metabolic syndrome, OR ACS.

вчСРБ: рекомендации по использованию в клинической практике

Измерение уровней вчСРБ рекомендуется:
мужчинам от 50 лет и женщинам от 60 лет <u>при условии</u>:

- **что у них нет установленных клинических ССЗ,**
- **их уровень ЛПНП < 3,36 ммоль/л (130 мг/дл),**
- **они *не* находятся на:**
  - **Липидо-снижающей терапии,**
  - **гормональной терапии,**
  - **на терапии иммуносупрессантами,**
- **у них нет:**
  - **хронических заболеваний почек,**
  - **сахарного диабета,**
  - **тяжелых воспалительных процессов,**
- **им не противопоказаны статины.**

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010; 56:2182–99.

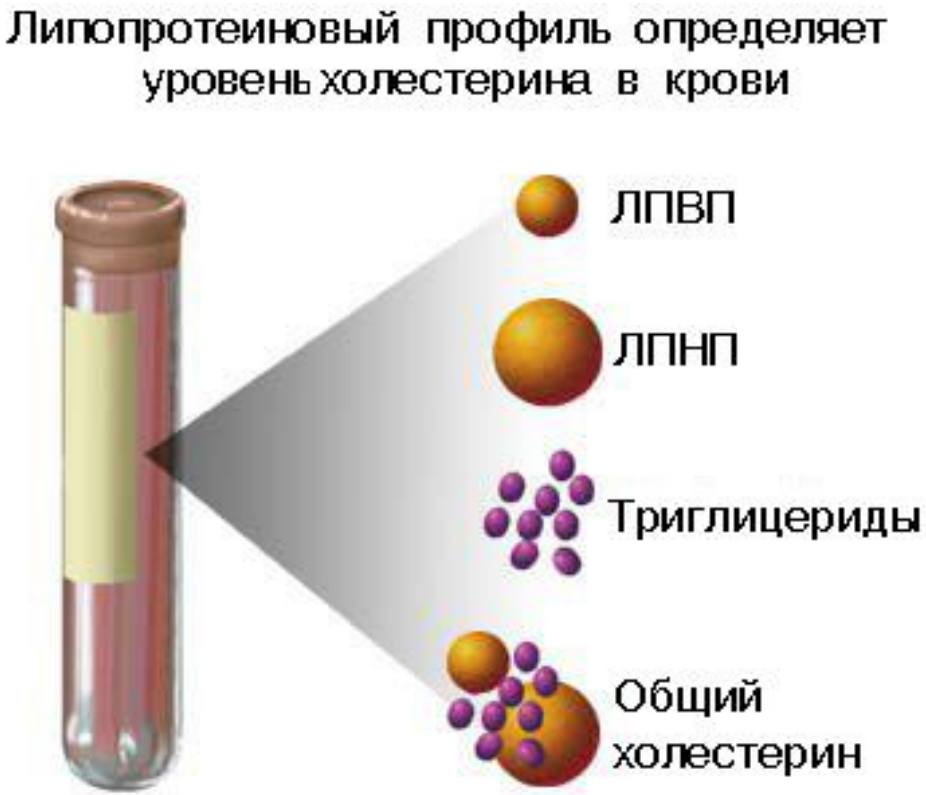
Современная лабораторная диагностика атеросклероза

Липидный профиль:

- **Общий холестерин**
- **Триглицериды**
- **Х-ЛПВП**
- **Х-ЛПНП**

Оценка риска у нормолипидемических пациентов:

- **Аполипопротеин А1**
- **Аполипопротеин В**
- **Липопротеин (а)**
- **hs СРБ**



Предложения от АО ДИАКОН для диагностики атерогенной дислипидемии и оценки рисков ССЗ

Комплексное решение для современной лаборатории

Диакон

1. **ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАГЕНТЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО и ЗАРУБЕЖНОГО ПРОИЗВОДСТВА**
2. **НАДЁЖНЫЕ И ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ**
3. **ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫЙ СЕРВИС И ОБСЛУЖИВАНИЕ**

Аналитическая система: анализатор + реагенты в системных флаконах

Высокая прецизионность	Снижение эксплуатационных расходов
Оптимизированный расход реагентов	Лучшие значения CV
Достоверные результаты	Внешний контроль качества
Минимум ошибок (человеческий фактор)	Удобство
Сервис	Обслуживание

Преимущества реагентов в системных флаконах

- Удобство загрузки реагентов на борт анализатора
- Считывание штрих-кода
- Быстрота выполнения анализа
- Удобные фасовки для моно- и биреагентов
- Экономичность (одновременное расходование Реагента 1 и Реагента 2)
- Отсутствие загрязнений флаконов в результате их повторного заполнения
- Более стабильные и воспроизводимые результаты

Аналитическая система

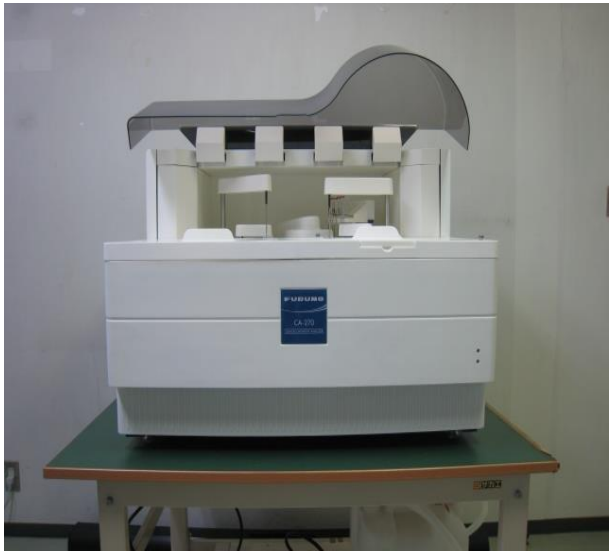
Реагенты ДиаС/DiaSys «D» и анализаторы DIRUI

Диакон

- Стоимость одного теста от 5 руб.
- Коэффициент вариации до 3,5%
- Лучшее соотношение цена / качество

Автоматические биохимические анализаторы CA-270/ CA-400

- **Область применения:** **Клиническая химия (ферменты, субстраты, липиды)**
- ***Иммунотурбидиметрия*** ***(специфические белки)***
- **Электролиты (K+, Na+, Cl-)- дополнительный ISE блок**
- **Мониторинг лекарственных препаратов и наркотических веществ**



FURUNO CA-270

FURUNO CA-400

Жидкие стабильные реагенты ДиаС-F со штрих-кодами для рутинных биохимических исследований (20 параметров) и DiaSys-F со штрих-кодами (40 параметров)

ДиаС-F (168/192 мл; 504/576 мл)	DiaSys-F (32/45/48/64/100/120/125/600 мл)

1. Только для **<u>FURUNO CA 270/400</u>** с активированной функцией считывания штрих-кода;
2. Точное количество тестов; расход реагентов до последней капли;

Автоматический биохимический анализатор Respons 910 (DiaSys, Германия)

- Простой (удобный в работе)
- Легкий (вес 65 кг)
- Компактный (60см × 68см × 61см)
- Оптимальный для потребностей небольших лабораторий
- 150 тестов в час для монореагентных методов
- 100 тестов в час для биреагентных методов
- Возможность измерения срочной пробы без остановки работы анализатора

Реагенты в системных флаконах

- Новый дизайн флаконов
- Три различных типа флаконов
- Сдвоенные и моно-контейнеры
- Большие и маленькие объемы
- Удобство установки на борт
- Наличие штрих-кода

BioMajesty JCA-BM 6010/C -

Автоматическая аналитическая система для клинической химии, анализа электролитов и гликозилированного гемоглобина – для оснащения централизованной КДЛ при планируемом поступлении *более* 1500 проб в день (совокупно), использующая реагенты отечественного производства

Реагенты в системных флаконах для автоматических анализаторов

Реагенты в системных флаконах со штрих-кодами (для закрытых систем):

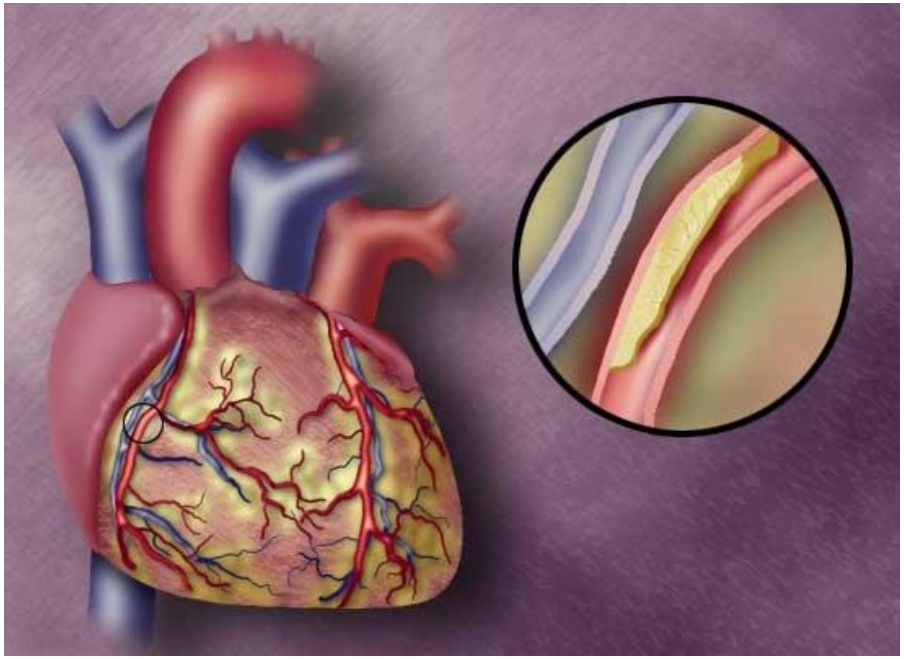
- **Furuno CA 180/CA-270/CA-400**
- **DIRUI CS T-240/CS300B/CS600B/CS800**
- **Respons 910**
- **BioMajesty 6010/C**

Реагенты в системных флаконах без штрих-кодов (для открытых систем):

- **BioSystems A-15/A-25**
- **Сапфир 24i/36**
- **Konelab 20/30/60**
- **Mindray BS -120/200/300/380/400/480**

Реагенты ДиаС/DiaSys и ДДС для оценки атерогенной дислипидемии

- **Cholesterol DiaS**
- **Холестерин ФС (ДДС)**
- **Triglycerides DiaS**
- **Триглицериды ФС (ДДС)**
- **ЛПНП (LDL –C Select FS)**
- **ЛПВП (HDL –C Immuno FS)**



Реагенты DiaSys для оценки рисков ССЗ

Определение специфических белков методом иммунотурбидиметрии

- **Аполипопротеин В (Apo B)**
- **Аполипопротеин А1 (Apo A1)**
- **Высокочувствительный С- реактивный белок (CRP U-hs)**
- **Lp(a) 21FS**

Анализатор критических состояний Pathfast, LSI Medience

Одновременное тестирование

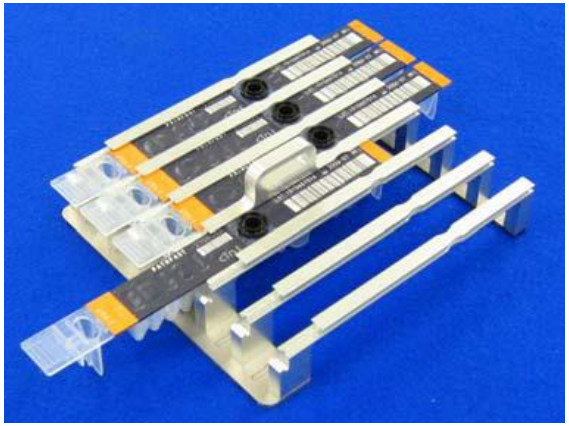
- **hs cTn I**
- **CK-MB (по массе)**
- **Myoglobin**
- **NTproBNP**
- **D-Dimer**
- **hsCRP**
- **Presepsin**

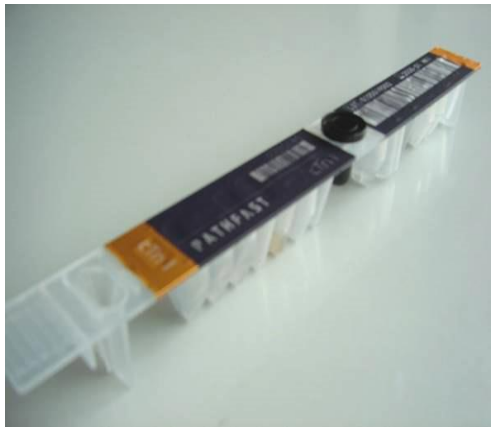
Результат через 15 мин

Что такое PATHFAST?

Настольный автоматический хемилюминесцентный анализатор на картриджных реагентах с технологией магнитной сепарации реакционной смеси Magtration®

- **6 независимых каналов с произвольным доступом**
- **Пробы: цельная кровь, плазма, сыворотка**
- **Для анализа необходимо: 1 картридж + 1 наконечник**
- **Результат за 15 мин**





- **17 окт. 2011 получено РУ на прибор, 10 февр. 2012 – на реагенты**

Анализатор Pathfast - сочетание скорости экспресс-анализа с точностью центральной лаборатории

ДИАКОН
Диагностические системы

Быстрые тесты

Rapid Tests

Рутинные анализаторы

Routine Analyzers

Point of Care

оборудование

Рутинное лабораторное оборудование

Card Readers

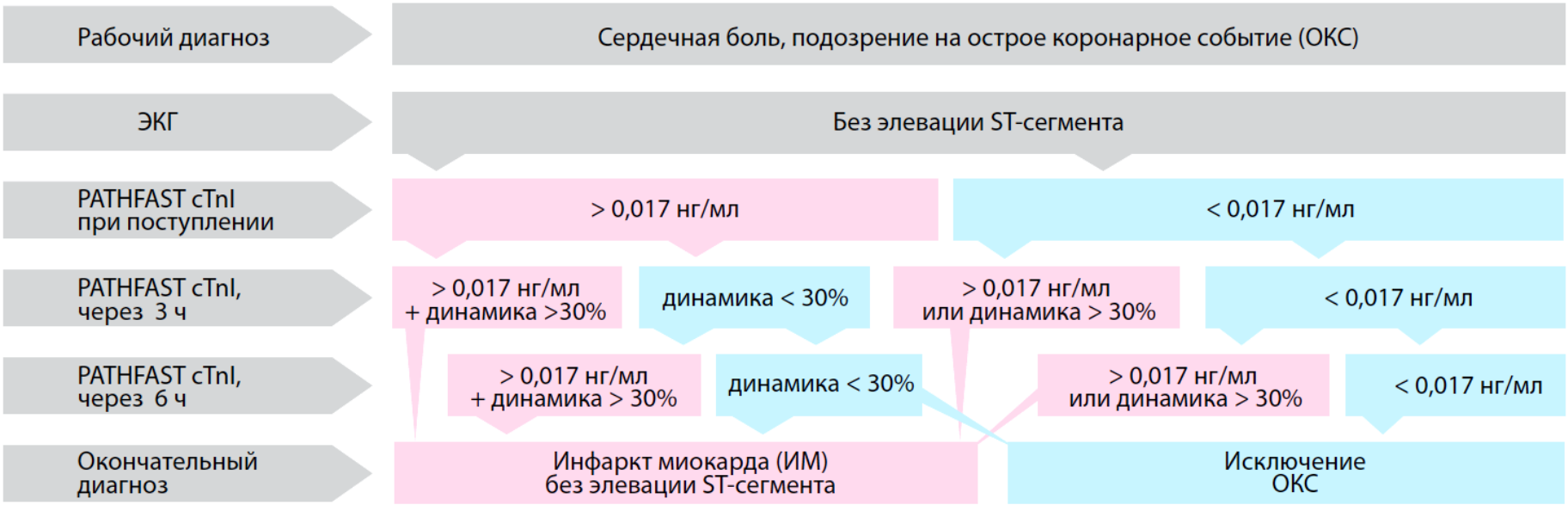
Ридеры экспресс-тестов

Work Stations

Рабочие станции

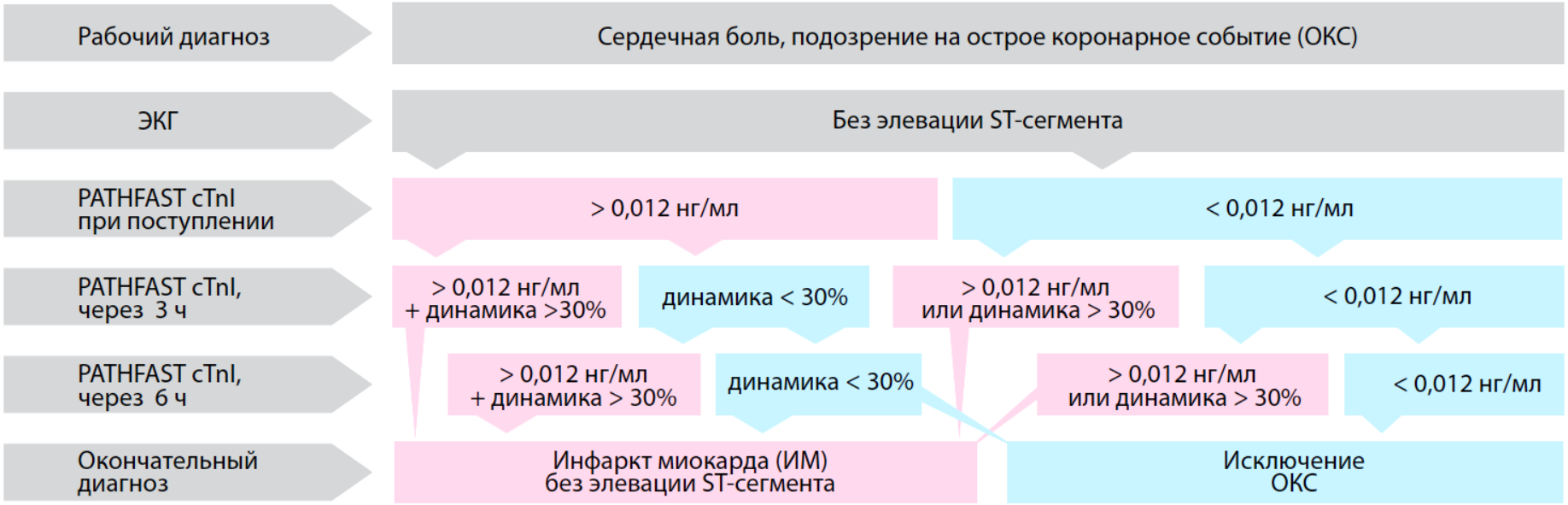
Диагностика ИМБST с помощью ВЧ Тропонина I PATHFAST

Мужчины, 99-ая процентиль 17 нг/л (0,017 нг/мл)

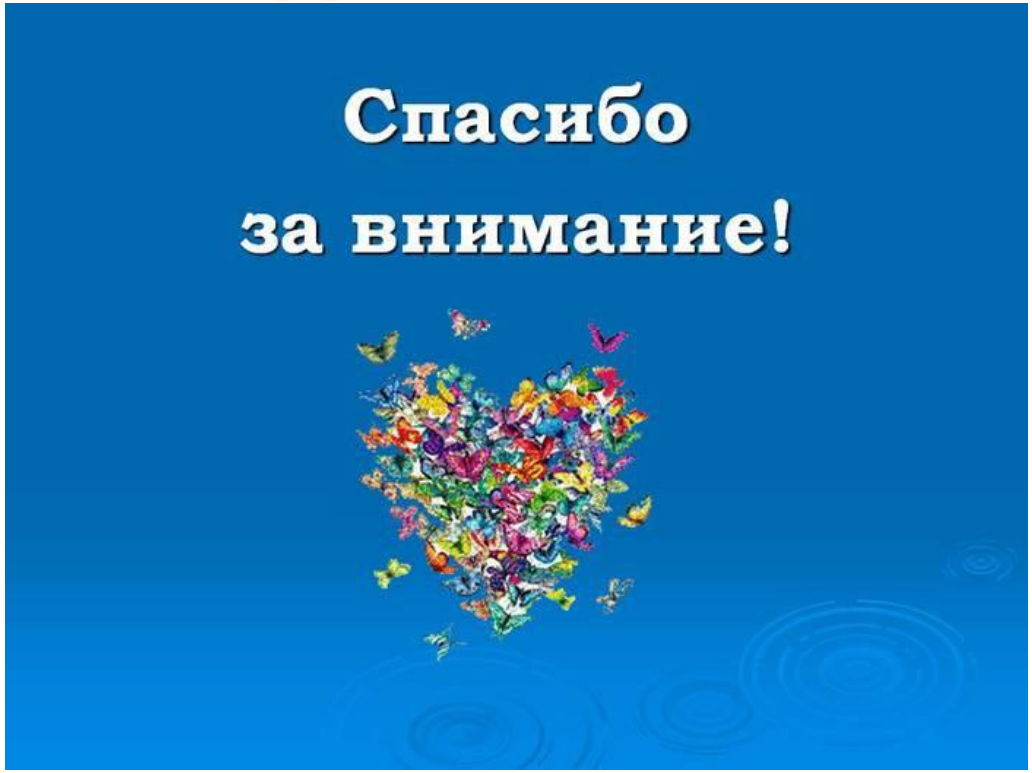


Диагностика ИМБST с помощью ВЧ Тропонина I PATHFAST

Женщины, 99-ая процентиль 12 нг/л (0,012 нг/мл)



ДИАКОН



АО ДИАКОН
142 290, Пущино, МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980- 63-39; 980- 63-38.
Тел/факс: (495) 980- 66-79

ООО ДИАКОН-М
117 105, г. Москва,
ул. Нагатинская д.1, стр.2
Тел.: (499) 788-78-58

www.diakonlab.ru