

Современные лабораторные маркеры оценки риска и прогноза заболеваний органов кровообращения

**д.м.н., профессор Ройтман А.П.
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ**

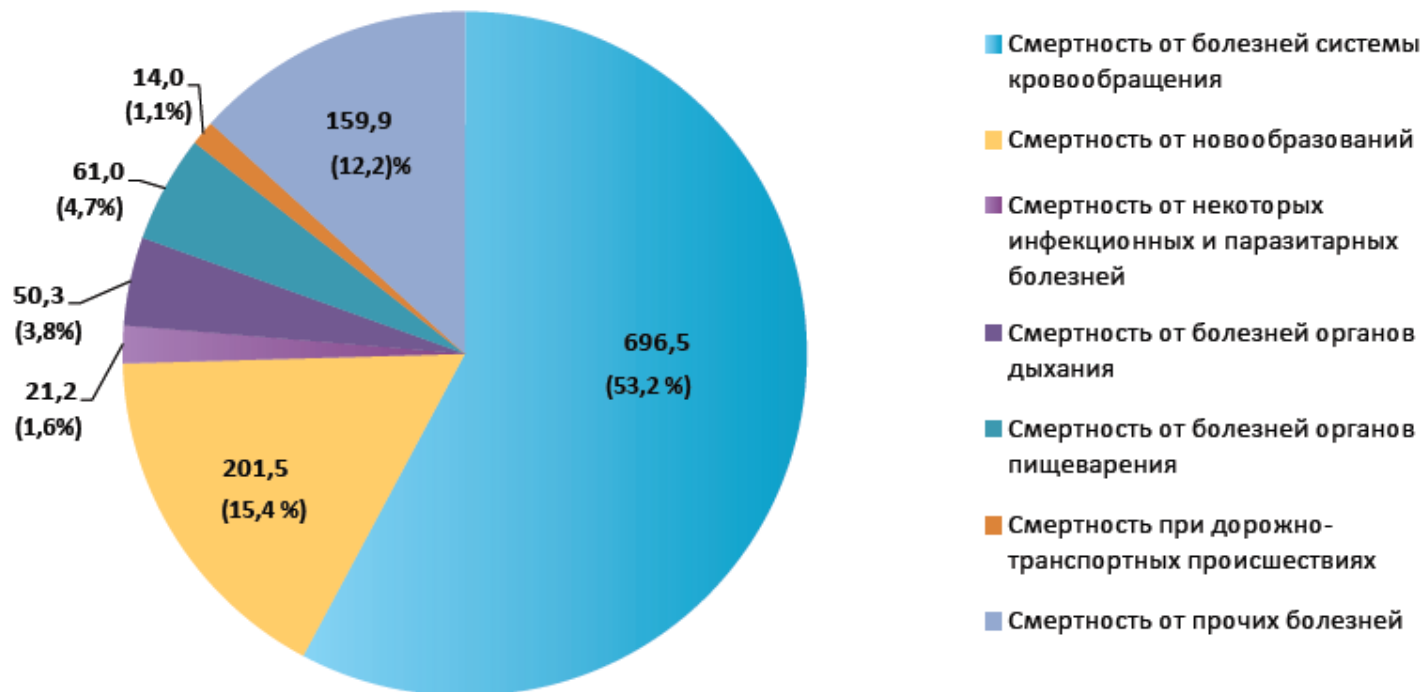
КОСТРОМА, 3 марта 2017 года

Здравоохранение РФ.

8 ИТОГИ 2013 г.



Структура смертности населения Российской Федерации от основных причин
(на 100 000 населения)



Атеросклероз

Теории развития атеросклероза

Нарушение обмена холестерина и липидов

**А.И.Игнатовский (1908); Н.В.Стуккей (1910);
Н.Н. Аничков, С.С.Халатов (1913)**

Пролиферация гладкомышечных клеток

R.Jackson, A.Gotto (1976)

**Моноклональная пролиферация
гладкомышечных клеток**

E.Benditt, J.Benditt, (1973)

Атеросклероз

Теории развития атеросклероза

Повреждение эндотелия

R.Ross (1973)

Первичное повреждения эндотелия и эластического каркаса артерий, с вторичной пролиферацией гладкомышечных клеток

Е.И.Чазов (1982), А.М.Вихерт (1983)

Перикисная

О.Н.Воскресенский (1974,1981), В.З.Ланкин (1979)

Тромбогенная (тромболипидная)

J.V.Duguid (1946), J.F.Mustard (1967)

Атеросклероз

Теории развития атеросклероза

Иммунная, аутоиммунная

А.Н.Климов (1980); Е.Л.Насонов (1986)

G.Wick et al. (2001); G.K.Hansson, A.Nicoletti (2001)

Воспалительная

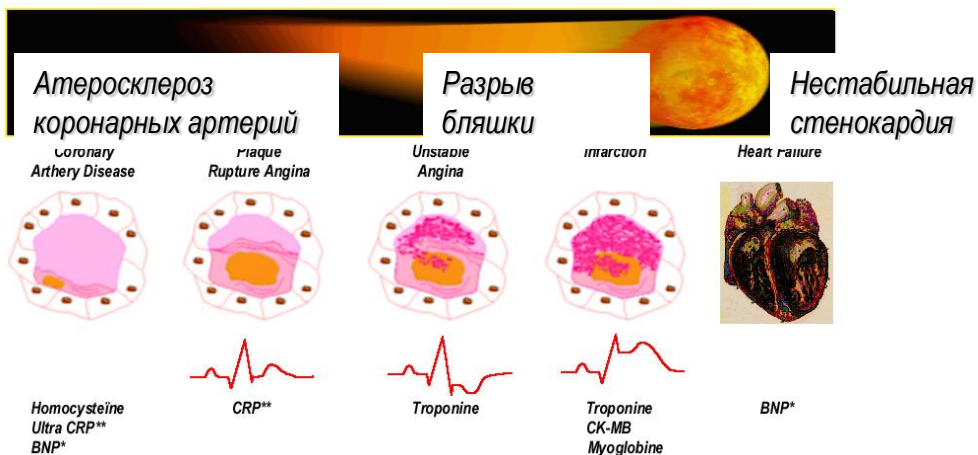
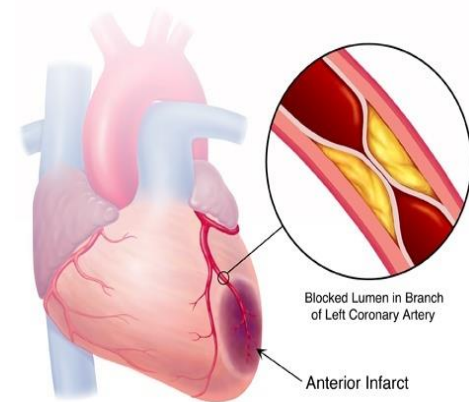
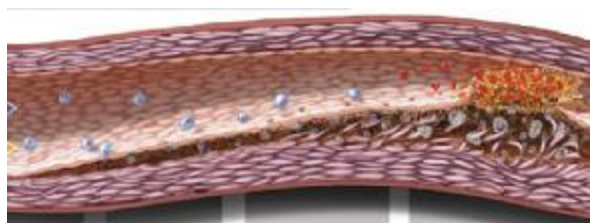
R.Ross (1993,1997,1999)

J. A. Berliner et al. (1995)

Патологии полиеновых жирных кислот

В.Н.Титов, (2000)

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний



Инфаркт

Сердечная недостаточность

ХС-ЛПНП, ApoA1 и B
Гомоцистеин
hsCRP
BNP

hsCRP
PAPP-A
ХС-ЛПНП,
ApoA1 и B
Гомоцистеин

ХС-ЛПНП, ApoA1 и B
Гомоцистеин
hsCRP, PAPP-A
Эндотелин-1, BNP

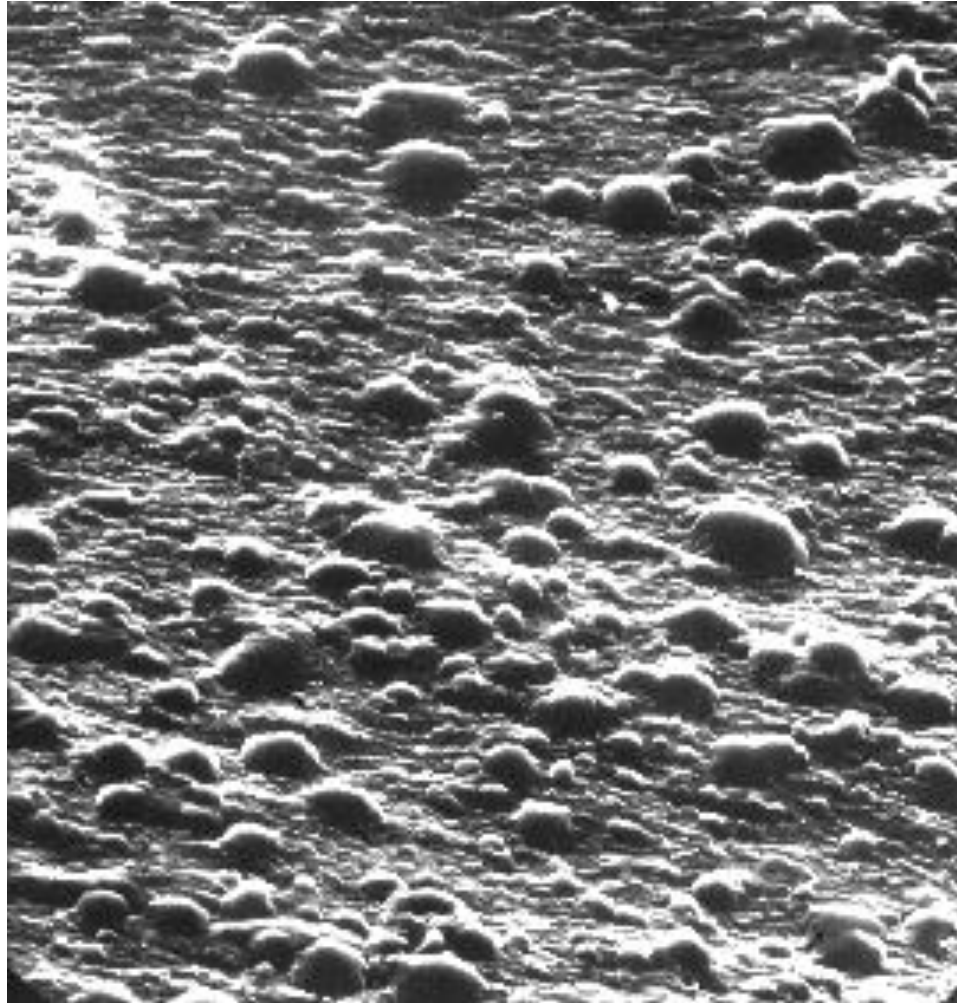
Тропонин+
МБ-КФК
Миоглобин,
БСЖК

BNP
ФНО-α
Прокальцитонин
СРБ

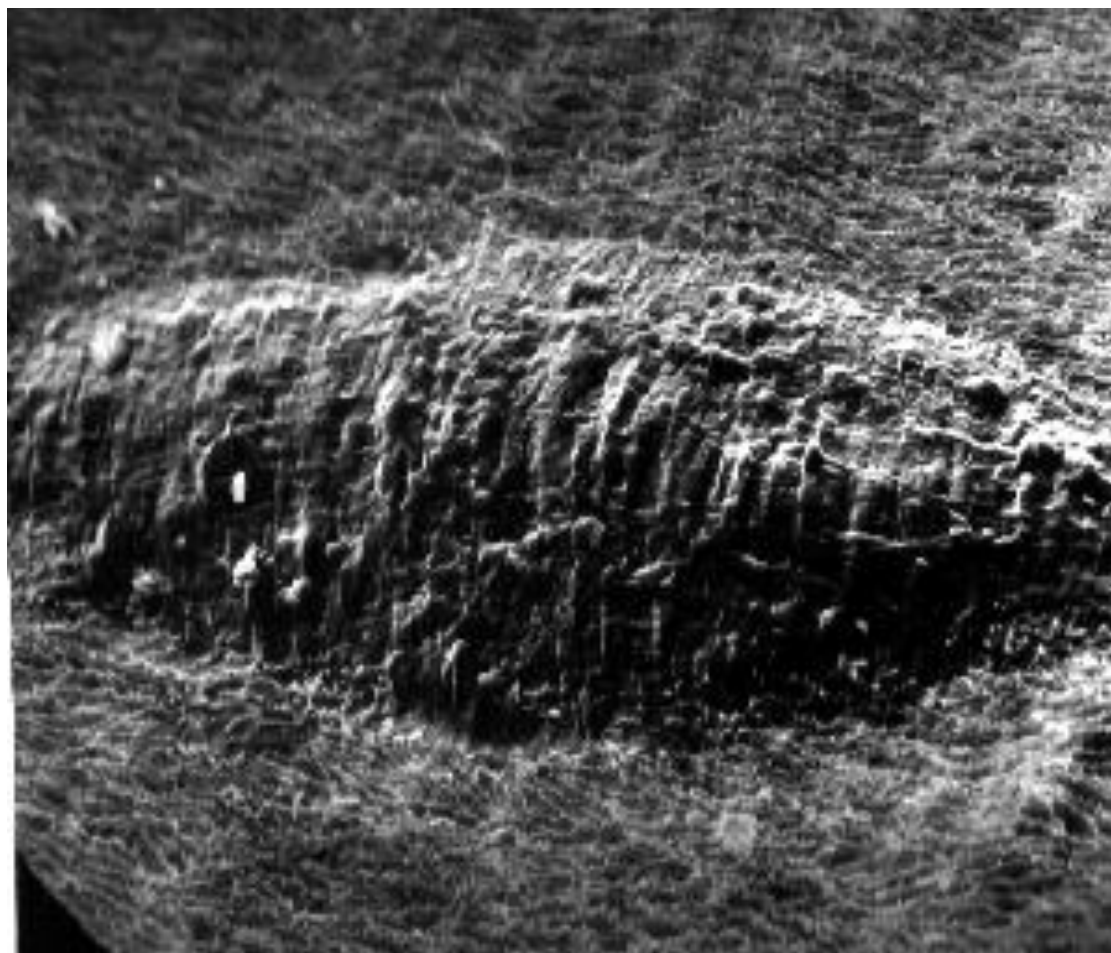
«Айсберг» сердечно-сосудистых заболеваний



Липоидоз сосудистой стенки



Атеросклеротическая бляшка

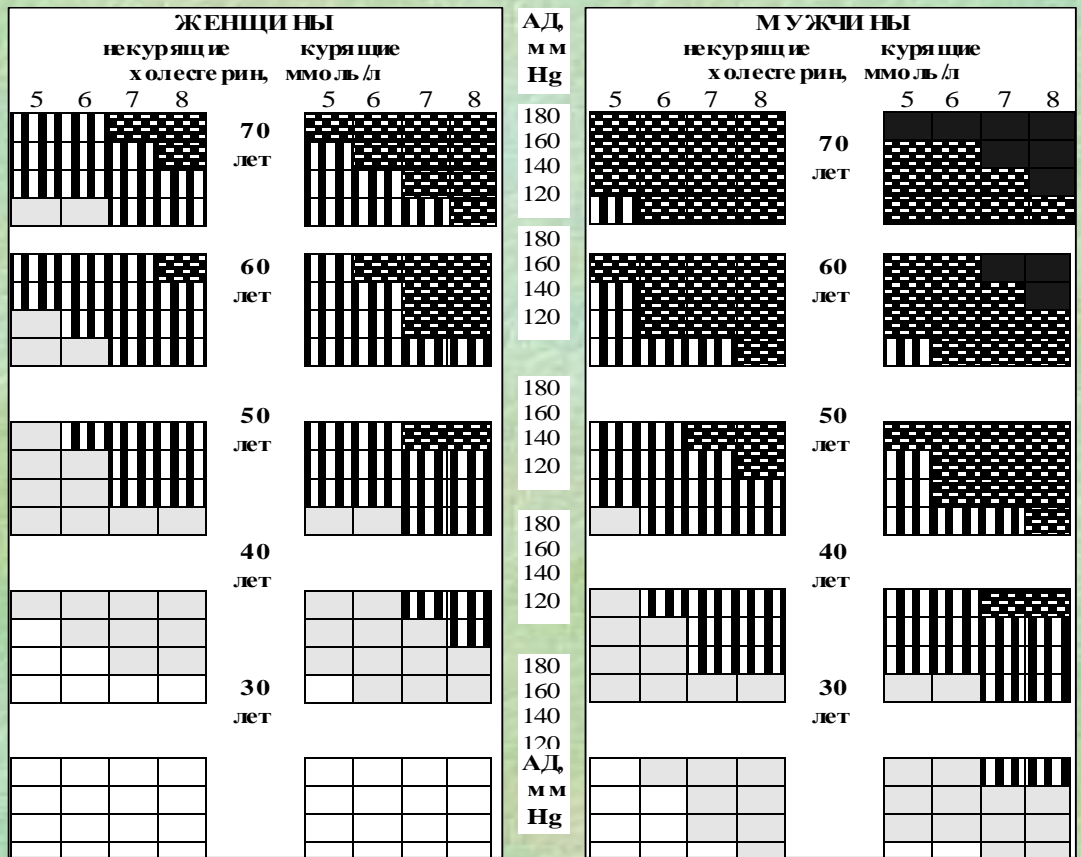


ЛОПНУВШАЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА



Проспективное исследование – это длительное наблюдение большой группы исходно здоровых людей, включающих определение лабораторных, антропометрических, функциональных и клинических показателей и их сопоставление с возникновением у части из наблюдаемых лиц определенных патологий.

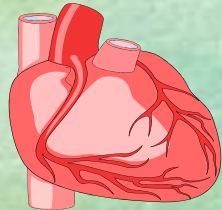
Вероятность развития ИМ в зависимости от выраженности некоторых факторов риска



Степень риска соответствует вероятности развития инфаркта миокарда в течение 10 лет

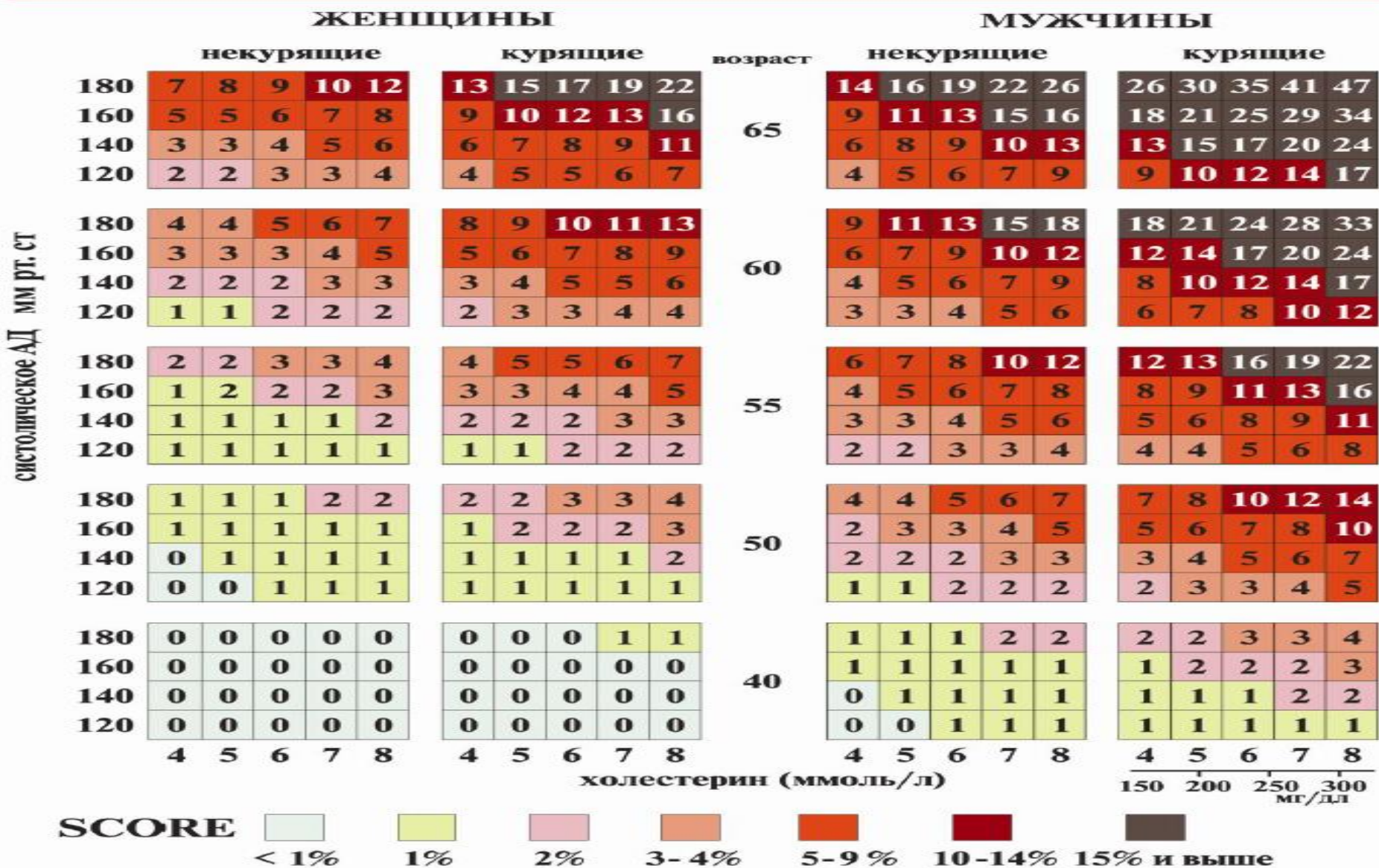
Таблица составлена Европейским обществом исследования атеросклероза.

Степень риска	очень высокая	высокая	средняя	умеренная	низкая
	> 40 %	20 - 40 %	10 - 20 %	5 - 10 %	< 5 %



Шкала SCORE. Риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Настоящая шкала разработана для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС. Уровень ХС ЛВП не учитывается.

Шкала оценки рисков (SCORE).



10-летний риск смерти от ССЗ в популяциях с высоким риском ССЗ

**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

Критерии коррекции нарушений липидного обмена

- **Первичная профилактика** – снижение возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с факторами риска
- **Вторичная профилактика** – снижение осложнений (ОИМ, ОНМК, коронарной смерти) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), состоянии после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и ангиопластики (АП), гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом (СД), перемежающейся хромотой (синдром Ляриша), после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Факторы риска ССЗ.

ФАКТОРЫ РИСКА	
Возраст	Мужчины > 40 лет, Женщины > 50 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертензия	АД \geq 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза.	Ia, Ib и III типы ДЛП
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см, или индекс массы тела \geq 30 кг/м ²

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

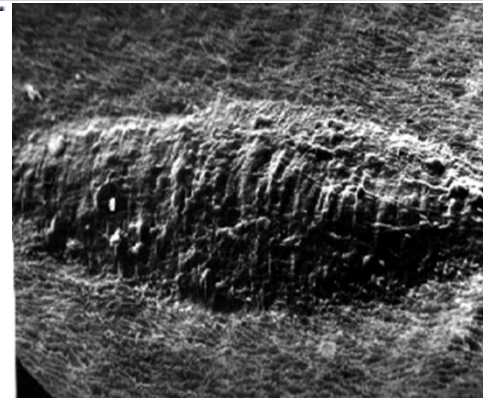
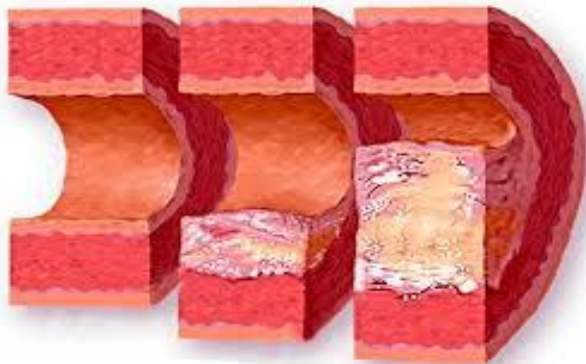
Российские рекомендации».

V пересмотр.

Москва 2012 год

Оптимальные лабораторные параметры липидного обмена.

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
ХС ЛНП*	$\leq 3,5$	$\leq 3,0$	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
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	$\leq 1,7$	$< 1,7$	$< 1,7$	$< 1,7$



«Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза
Российские рекомендации». V пересмотр. Москва 2012
год

Холестерин не липопротеидов высокой плотности ХС-не ЛПВП

Chol-non-HDL

- Расчетный показатель
- Из общего холестерина Об.ХС вычитается ХС-ЛПВП
- Интегральный показатель дислипидемии
- Не влияет уровень триглицеридов
- Не влияет ошибка формулы Фридвальда

Роль аполипопротеина А-1

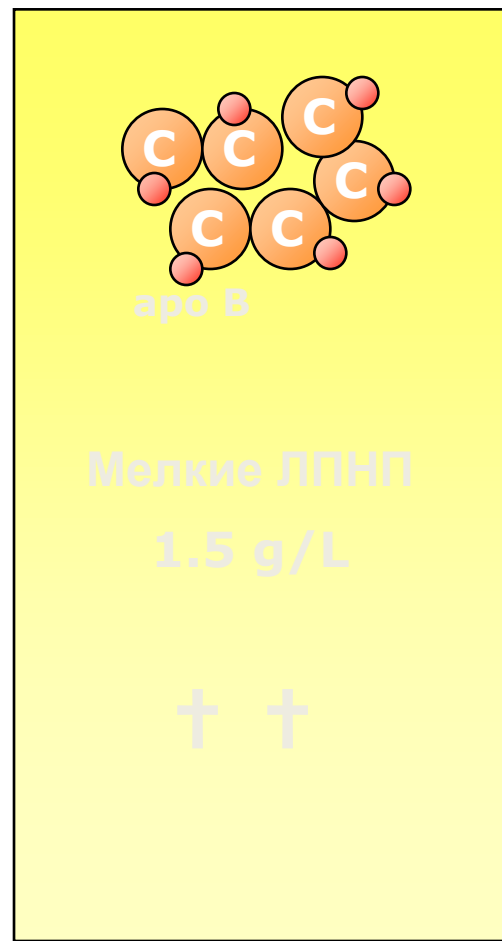
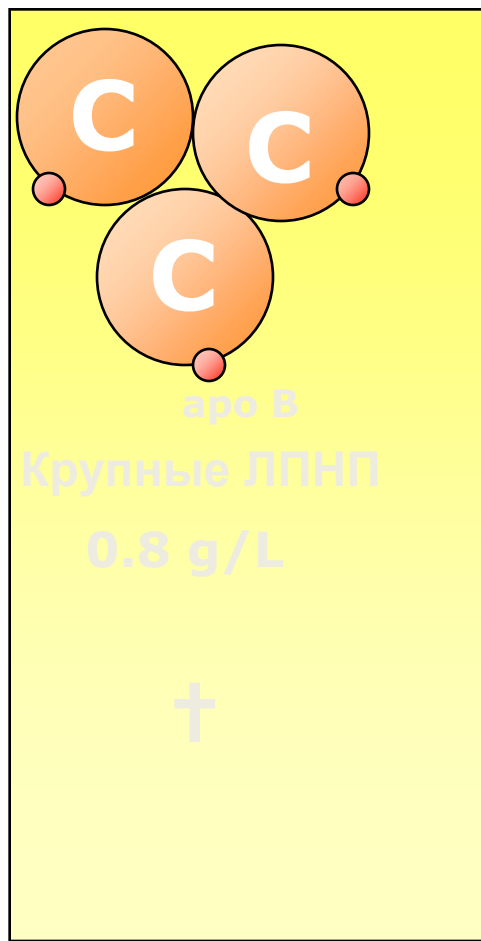
- апо А-1 – основной белок Х- ЛПВП
- Играет центральную роль в «обратном транспорте» холестерина в печень
- апо А-1 может «захватывать» избыток холестерина из периферических клеток и транспортировать обратно в печень в составе Х- ЛПВП
- апо А-1 обладает анти- воспалительным и анти - оксидантным эффектом
- Обладает антиатерогенной активностью

Высокий апо В указывает на повышенный уровень ЛПНП когда концентрация ХС-ЛПНП в норме

Х- ЛПНП

3.6 mmol/L

3.6 mmol/L



апо В

Риск ССЗ

†

† †

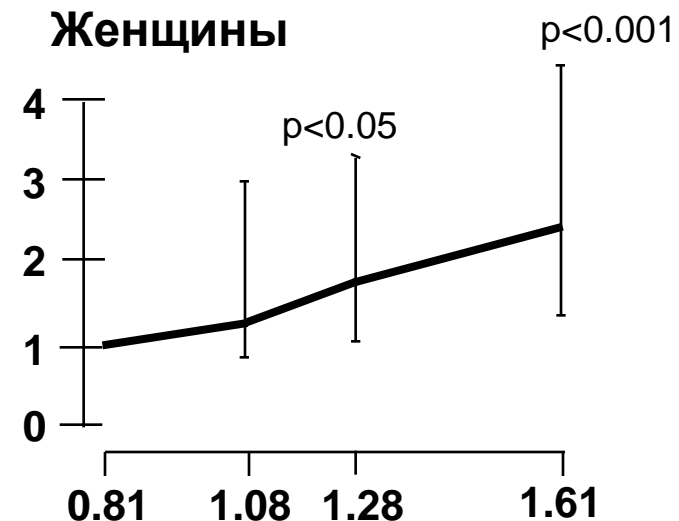
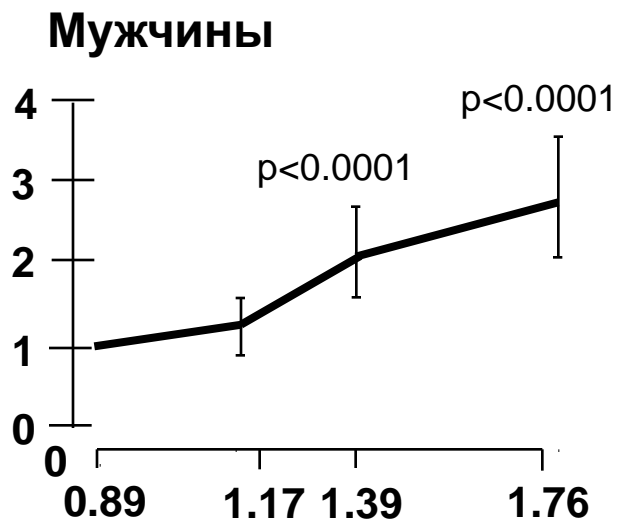
Исследование диагностического значения apoB/apoA-1

Проведено несколько крупных проспективных исследований роли apoB и apoA-1:

- **AMORIS (175 000 человек, Швеция)**
- **INTERHEART (30 000 человек, 52 страны мира)**
- **Основной вывод: показана строгая прямая корреляция между высоким соотношением apoB/apoA-1 и повышенным риском фатального и острого инфаркта миокарда независимо от возраста, пола и расы**

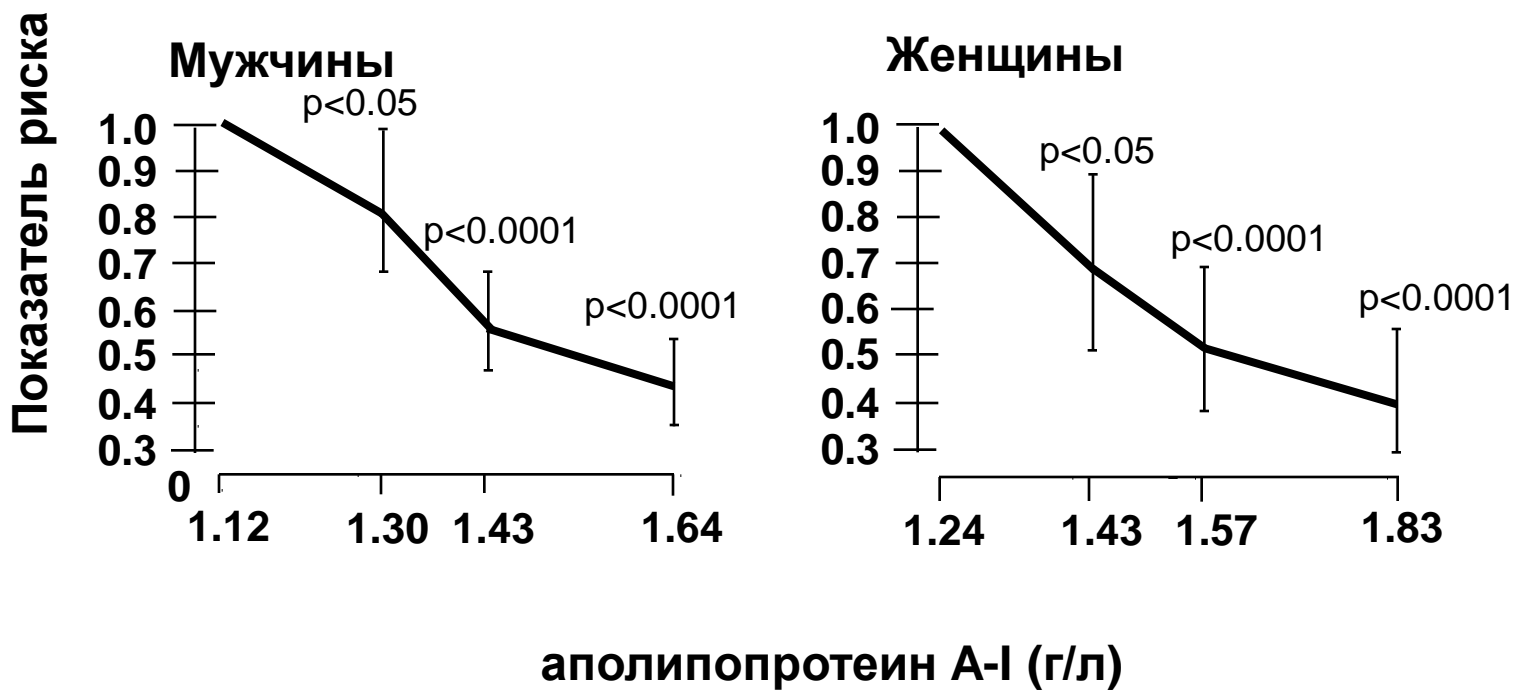
Риск фатальных инфарктов миокарда (AMORIS)

Показатель риска



Аполипопротеин В (г/л)

Риск фатальных инфарктов миокарда (AMORIS)



Липопротеин (a)

Lp(a) – генетически опосредованный фактор риска атеросклероза, не зависящий от других липидных параметров и от диеты.

Lp(a) связан с X-ЛПНП. Повышение Lp(a) указывает на риск ишемической болезни сердца, особенно в сочетании с повышенным X-ЛПНП.

Иммунотурбидиметрический тест.

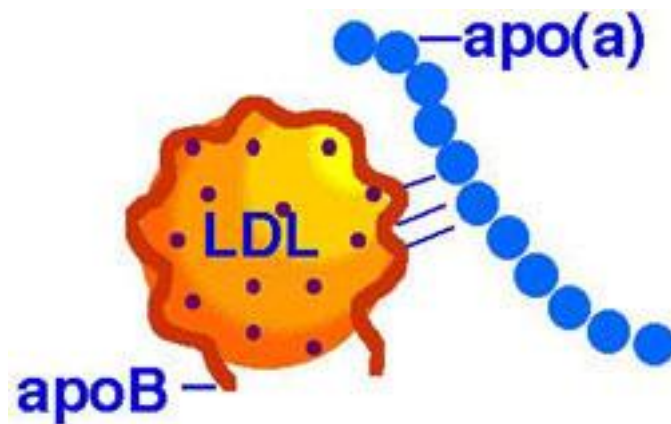
Конечная точка

Диапазон измерений

от 3 до 150 мг/дл.

Предел прозоны не наблюдается

при концентрациях Lp(a) до 400 мг/дл.

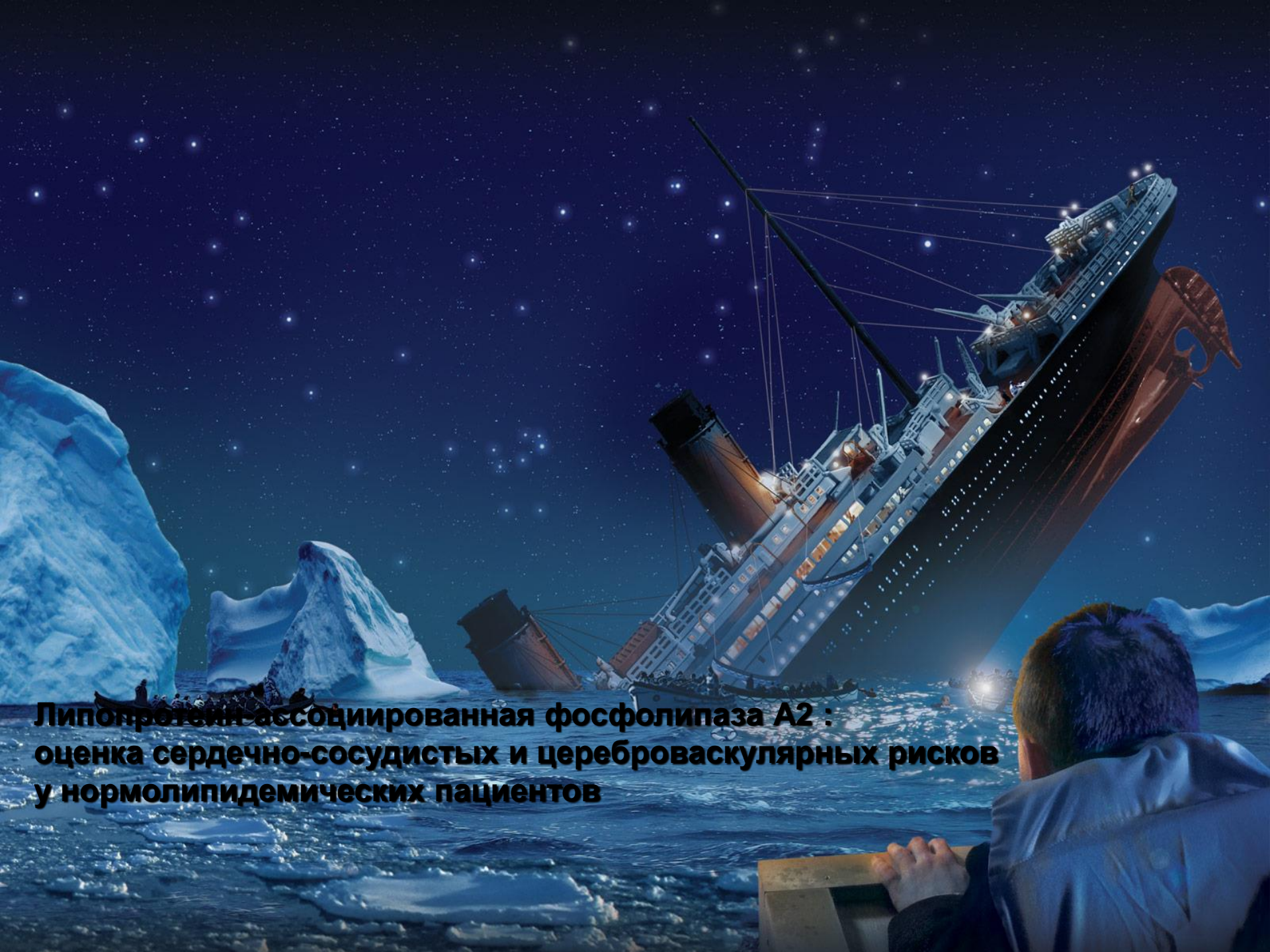


Информация по Омега 3 индексу.

- Омега-3-индекс – маркер баланса жирных кислот, который позволяет оценить риск внезапной сердечной смерти, [инфаркта миокарда](#) и других сердечно-сосудистых заболеваний.
- **Для чего используется этот анализ?**
- Для оценки риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и её осложнений.
- **Когда назначается анализ?**
- При обследовании пациента с сердечно-сосудистой патологией (ИБС, артериальной гипертензией).
- **Синонимы русские**
- Индекс омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), биомаркер омега-3-ПНЖК.

Информация по Омега 3 индексу.

- Научно доказано, что дефицит омега-3 в пищевом рационе ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе внезапной сердечной смерти. Лабораторным показателем недостаточности омега-3-кислот является омега-3-индекс. Он рассчитывается как сумма процентного содержания эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) полиненасыщенных жирных кислот в мембране [эритроцитов](#). Омега-3-индекс отражает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, особенно внезапной сердечной смерти.
- Референсные значения
- < 4 % – высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний;
- 4,1 - 7,9 % – средний риск;
- > 8 % – низкий риск.



**Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 :
оценка сердечно-сосудистых и цереброваскулярных рисков
у нормолипидемических пациентов**

Новая концепция: атерогенез – дисфункция эндотелия

1. В большинстве случаев атерогенез инициируется окислительным стрессом, связанным с активацией неспецифического иммунитета и образованием активных форм O₂.
2. Происходит окислительная модификация ЛПНП и ЛПВП
3. C-реактивный белок «опознает» окисленный ЛПНП, находящийся внутри эндотелия, как чужеродное соединение и инициирует
4. Развитие дисфункции эндотелия:
 - воспалительный процесс,
 - поглощение о-ЛПНП макрофагами,
 - образование (из макрофагов, нагруженных о-ЛПНП), холестериновых бляшек,
 - их дестабилизацию,
 - их разрыв.

Нестабильная бляшка прогрессирует,
синтез ЛП-ФЛА2 повышается,
ЛП-ФЛА2 в больших количествах выходит в циркуляцию

LUMEN

ЛП-ФЛА2

Атерома

Цитокины

Моноциты

Молекулы адгезии

Пенистые клетки

Макрофаги

INTIMA

•СРБ

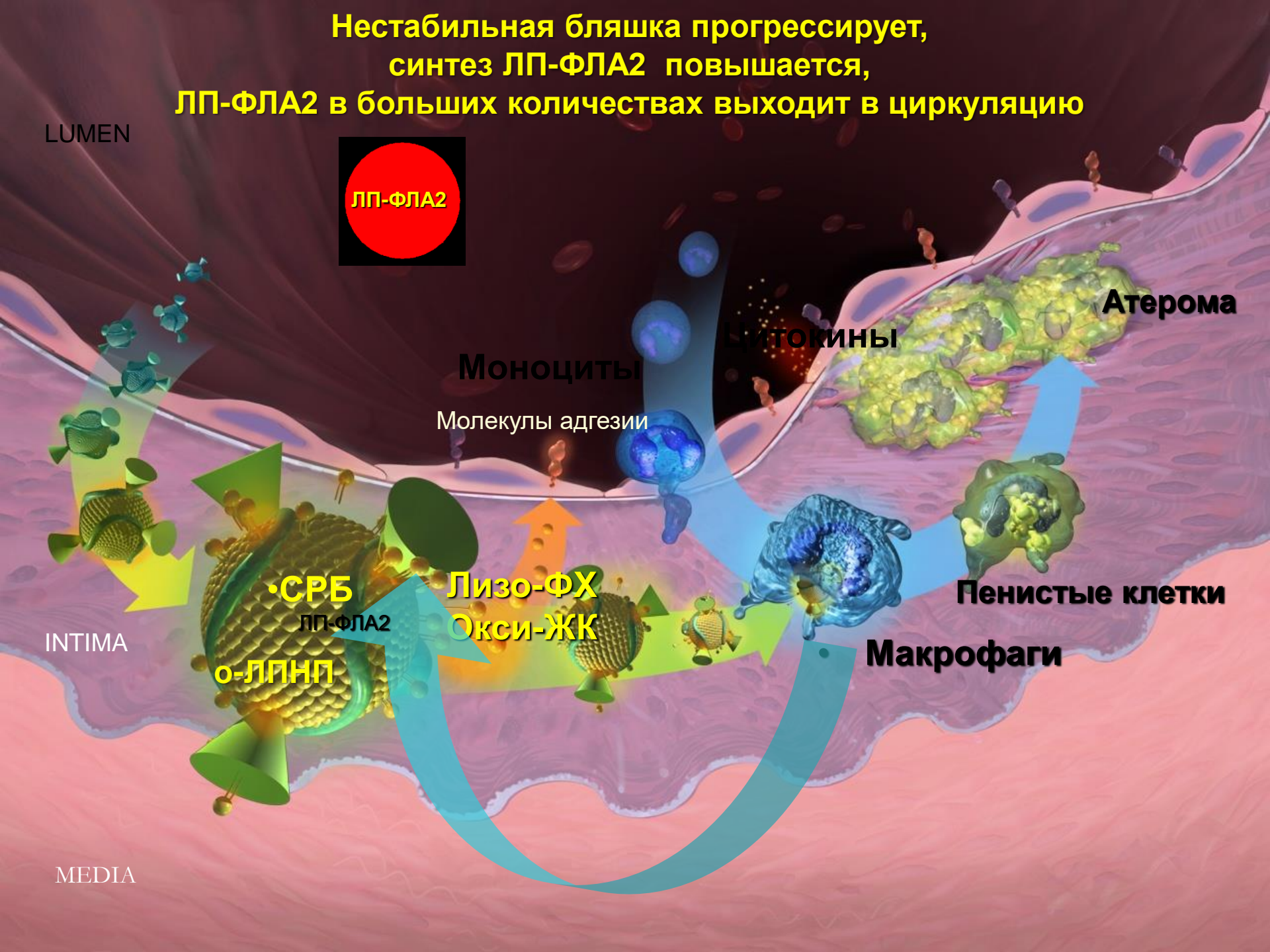
ЛП-ФЛА2

о-ЛПНП

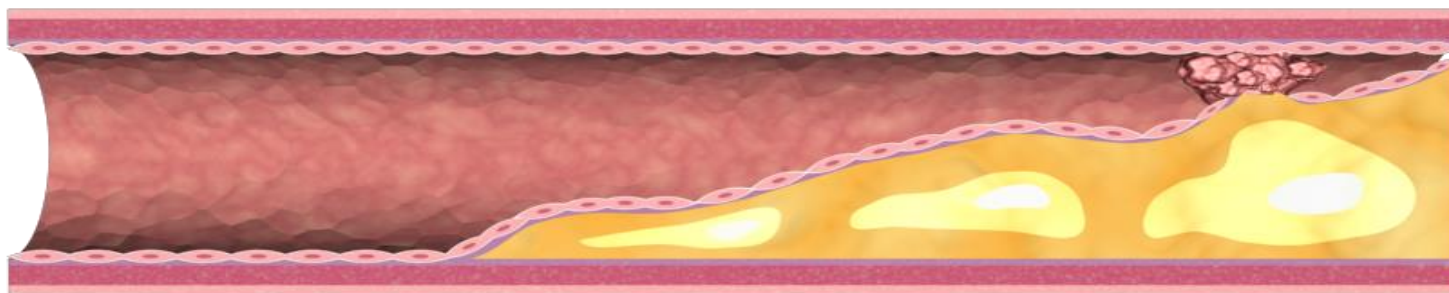
Лизо-ФХ

Окси-ЖК

MEDIA



CRP во всех стадиях прогрессирования атеросклероза



Роль CRP

**Дисфункция
эндотелия**
↓ Вазодилатация
↓ NO

**Активация
эндотелия**
– Адгезия
моноцитов
– Предшественники
клеток эндотелия

**Прогрессир.
бляшки**
– Миграция
моноцитов
– Пролиферация
– VSMC

**Разрыв бляшки
/Тромбоз**
– Утоньшение
– шляпки
– TF секреция
↓ Фибринолиз

Прогрессирование атеросклероза

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

hsCRP: рекомендации по использованию в клинической практике

Измерение уровней hsCRP рекомендуется:

мужчинам от 50 лет и женщинам от 60 лет **при условии:**

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



... / vulnerability

маркер васкулярной
...в больших количествах
в местах атеросклеротических
непосредственно участвует в прогрессировании

ЛП-ФЛА2 и СРБ: два независимых и различных маркера воспаления

ЛП-ФЛА2

Маркер васкулярного воспаления

Продуцируется макрофагами, инфильтрованными в бляшках

Принимает участие в росте и дестабилизации и разрыве бляшки

Не продуцируется при других воспалительных процессах

Минимальная биологическая вариабельность

СРБ

Маркер системного воспаления

Продуцируется преимущественно в печени – реактант ОФ

Специфическая роль в раннем развитии атеросклероза

Белок острой фазы

Большая биологическая вариабельность

МАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Европейское общество кардиологов и Американской коллегии кардиологов рекомендуют использовать (2000, 2007 и 2012 гг)

- **Тропонины I и T** в качестве маркеров некроза миоцитов - **Tn** должны быть определены при первом же анализе крови (через несколько часов после появления симптомов), вторично через 3-6 часов. У отдельных пациентов, у которых по клиническим данным имеется подозрение на ОИМ требуется дополнительное определение **Tn** на сроках 12-24 ч. Повышение уровня **Tn** в крови в любом из серии этих определений будет указывать на ОИМ
- **КФК-МВ** сохраняется в качестве маркера ОИМ

Типы инфаркта миокарда, согласно международным рекомендациям (Newby LK et al. 2012)

ИМ типа 1. Спонтанный ИМ, связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события (эрозия и/или разрушение, растрескивание или расслоение бляшки).

ИМ типа 2. Вторичный ИМ, связанный с ишемией, вызванной недостатком кислорода, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии.

ИМ типа 3. Внезапная коронарная смерть (включая остановку сердца), часто с симптомами предполагаемой ишемии миокарда, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, а также смерть, наступившая до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров.

ИМ типа 4а. ИМ, ассоциированный с чрезкожным коронарным вмешательством ЧКВ (ИМ-ЧКВ).

ИМ типа 4б. ИМ, связанный с тромбозом стента, подтвержденным ангиографией или на аутопсии.

ИМ типа 5. ИМ, ассоциированный с аорто-коронарным шунтированием (АКШ- ИМ).

Реинфаркт — это ОИМ, развившийся в течение 28 дней после первого или повторного эпизода ИМ.

Повторный ИМ — это появление признаков ИМ более чем через 28 дней, прошедших после первого ИМ. Эволюция тестов на тропонин



мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

0,05 микро ИМ,
ранний ОИМ,
миокардит,
ТЭЛА,
застойная сердечная
недостаточность,
гипертонический криз,
стабильное заболевание
коронарных артерий

0,014 пограничный уровень

0,01 стабильная стенокардия,
сердечная недостаточность,

0,005 норма

0,001

Нижний предел определения



Тропонины в
в марафонском забеге

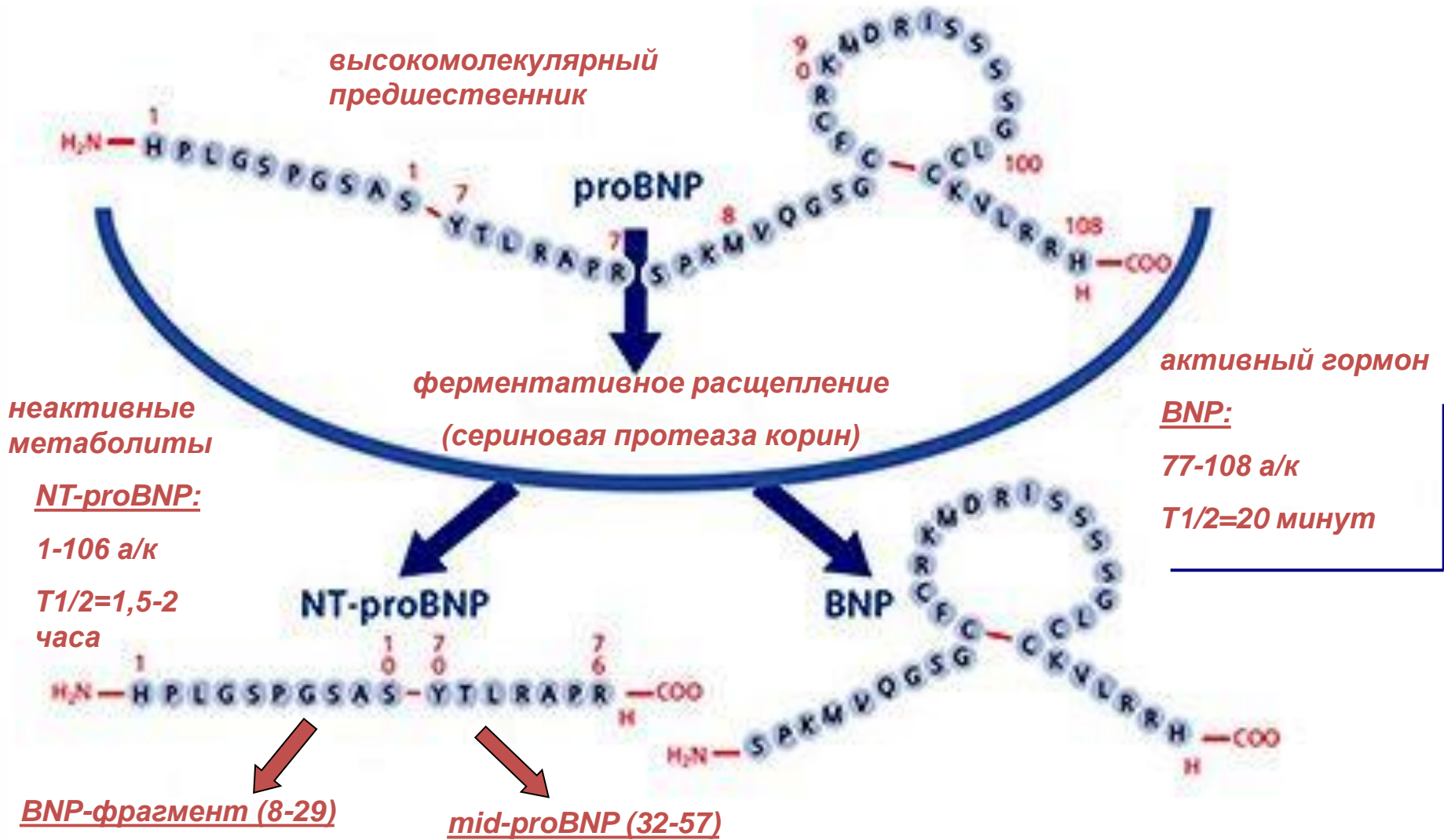
мкг/л	cTnT ,	hs-cTnT	cTnI-Architect
До забега	H/O	0,004 (100%)	0,007 (100%)
После	0,026	0,042 (1050%)	0,057 (814%)
Через 24 ч	H/O	0,012 (300%)	0,031 (443%)

Основные эффекты ВПР

Почки	Усиление тонуса приводящих артериол, Подавление секреции ренина	Увеличение диуреза, Увеличение экскреции натрия, снижение артериального давления
Надпочечники	Ингибирование секреции альдостерона	Увеличение экскреции натрия
Сосуды	Активация внутриклеточной гуанилатциклазы	Вазодилатация, снижение артериального давления
Нервная система	Ингибирование синтеза вазопрессина задней долей гипофиза	Увеличение экскреции натрия

Схема расщепления BNP

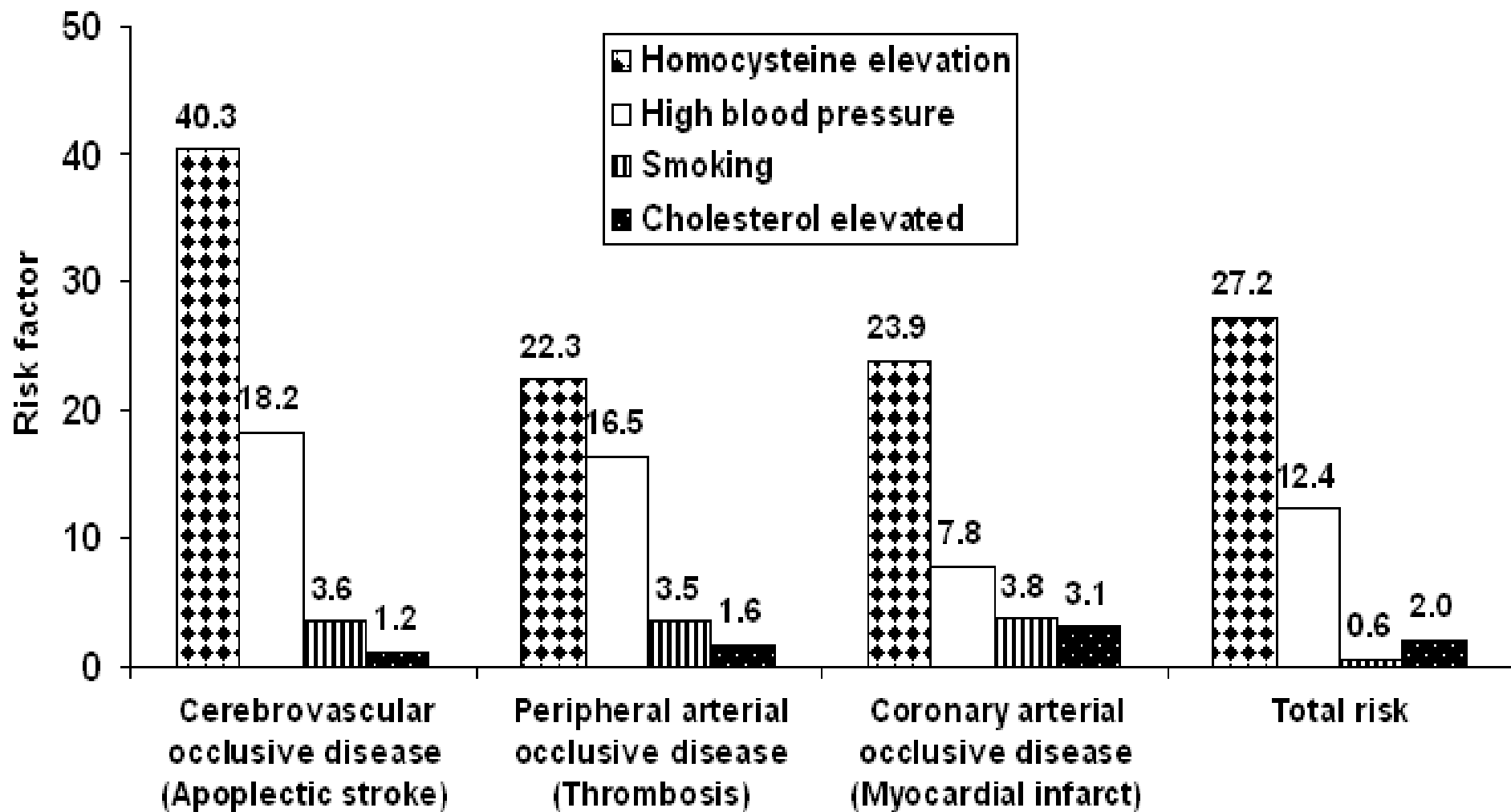
высокомолекулярный предшественник



Мозговой натрийуретический пептид Nt-proBNP

- Наиболее чувствительный маркер о. и хр. сердечной недостаточности (СН)
- Коррелирует с тяжестью и функциональным классом СН
- Уровень увеличивается пропорционально угрозе остановке сердца и является прогностическим показателем летального исхода
- Проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений при ОКС
- Мониторинг терапии ССЗ

Относительный вклад повышения гомоцистеина, артериального давления, холестерина и курения в развитие сердечно-сосудистых заболеваний



Новый кардиомаркер - сБСЖК

Сердечный белок связывающий жирные кислоты (сБСЖК) – транспортный белок переносчик, связанный с плазматической мембраной кардиомиоцитов.

1987 г. – впервые был предложен White для диагностики ОИМ

- Участвует в переносе ЖК к митохондриям.
- При разрушении клеток при инфаркте выходит в межклеточное вещество а потом в кровь.
- Появилась возможность определять сБСЖК иммунохроматографическим экспресс-методом, что дало преимущества для его раннего определения.

cobas h 232



- Troponin T
- CK-MB
- Myoglobin

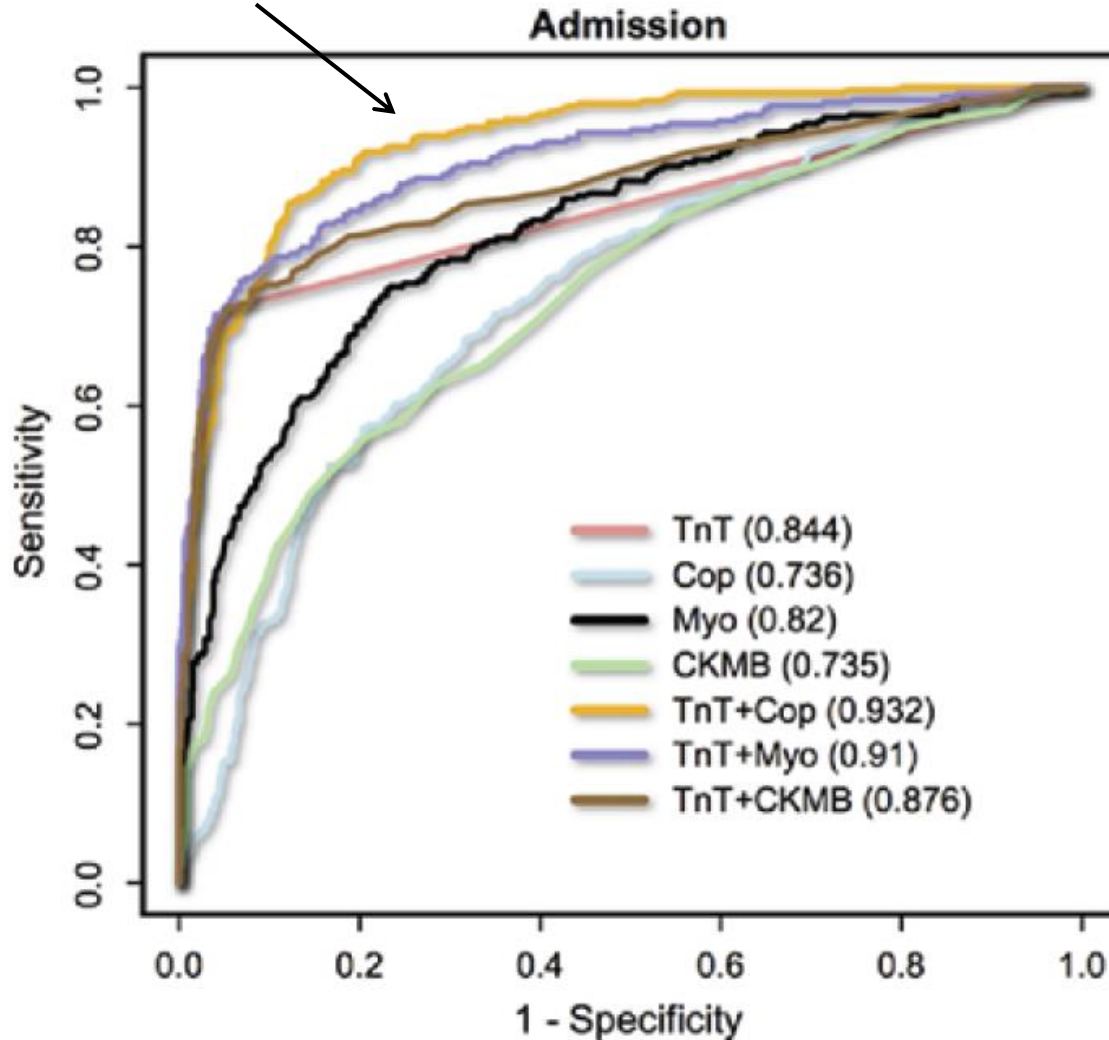
- NT-proBNP
- D-dimer

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**



Diagnostic performance (1)

Copeptin + Troponin T



Best AUC
combination
Copeptin / Troponin T
0.93

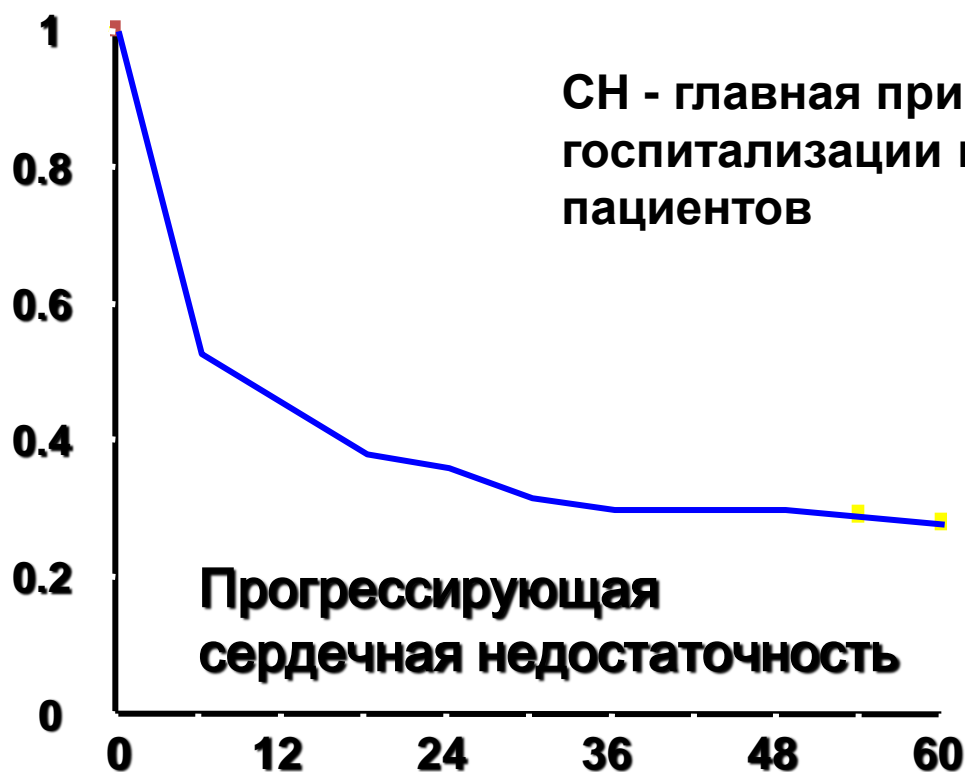
→ TnT+ Myo: 0.91

→ TnT + CKMB: 0.88

Выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью

Доля выживших больных

Только 50 % пациентов СН имеют 4-х летнюю выживаемость



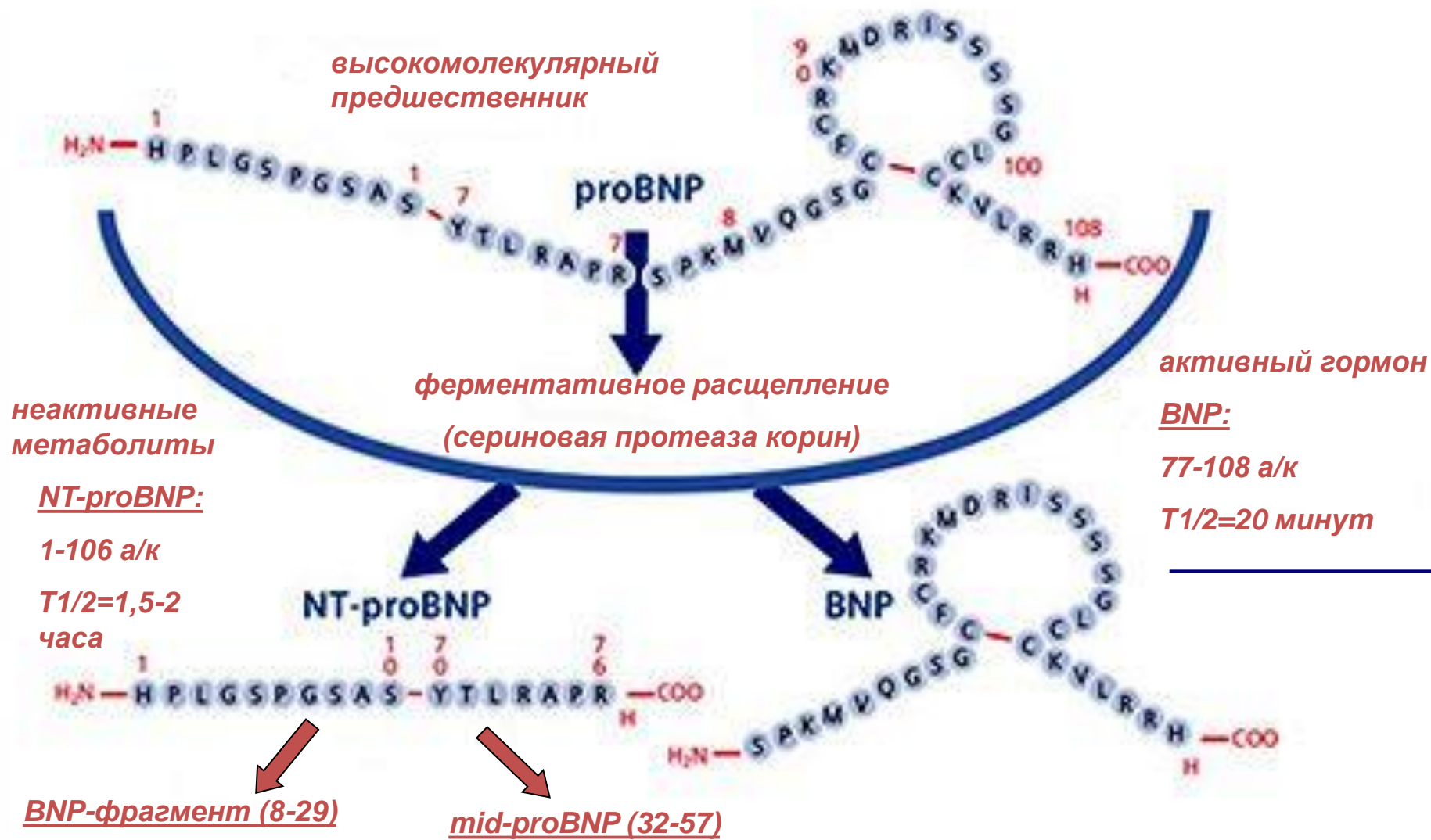
СН - главная причина госпитализации пожилых пациентов

Прогрессирующая сердечная недостаточность

Месяцы после установления диагноза

Схема расщепления BNP

высокомолекулярный предшественник



Основные функции эндотелия

Иммунные функции	<ul style="list-style-type: none">* Представление антигенов иммунокомпетентным клеткам* Секреция интерлейкина 1
Ферментативная активность	<ul style="list-style-type: none">* Экспрессия на поверхности АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)
Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток и их защите от вазоконстрикторных реакций	<ul style="list-style-type: none">* Секреция ЭФР (эндотелиального фактора роста)* Секреция гепариноподобных ингибиторов роста

Выводы

- Лабораторная диагностика располагает эффективными тест-системами для контроля за эффективностью лечения сердечно-сосудистых заболеваний, для предсказания исходов болезни, для оценки критического состояния пациентов.
- Разные задачи могут выполняться с использованием разных тестов.
- Высокие медицинские технологии требуют выполнения высокотехнологичных (затратных) лабораторных исследований

Основные направления гиполипидемической терапии

- Диета
- Увеличение физической активности
- Статины
- Фибраты
- Никотинаты
- Анионообменные смолы
- Ингибиторы кишечной липазы
- ω – 3 ПНЖК

Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

- Открыты в 1987 году
 - **Контроль эффективности:**
 - Препарат пожизненного применения
- Эффективность проявляется через 4-6 недель
- На этапе подбора дозы – липидограмма каждые 3 месяца
- На этапе контроля эффективности – каждые 6 месяцев.

Статины

ингибиторы внутриклеточного синтеза холестерина

- **Противопоказания:** повышение АСТ, АЛТ более чем в 3 раза, КК более чем в 10 раз
- **Контроль безопасности:**
- Каждые 6 месяцев – АСТ, АЛТ, КК
- При сочетании с антибиотиками – КК каждые 2 недели
- При сочетании с непрямыми антикоагулянтами – протромбиновый тест с выражением в МНО по схеме

Плеотропные эффекты статинов

- Восстановление барьерной функции эндотелия
- Повышение синтеза NO – вазодилатация
- Антитромботический
- Противовоспалительный
- Предотвращение остеопороза, переломов костей
- Снижение насыщения желчи холестерином
- Предотвращение болезни Альцгеймера и мозговых сосудистых деменций
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка

Фибраты (Липанор, Безалип)

- Интенсифицируют катаболизм ТГ в ЛПОНП, ЛППП
- Снижают синтез мевалоната
- **Показания к применению:** ГЛП 2б, 4, 5 типов с повышением ТГ у больных СД или у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.
- **Контроль эффективности (1 раз в 3 месяца):**
- **Контроль безопасности (1 раз в 3 месяца):**
- АСТ, АЛТ (повышение в 2 раза – показания к отмене), КК (повышение в 5 раз – показания к отмене)
- Контроль возможной анемии – гемоглобин
- Контроль возможной лейкопении - лейкоцитоз

Никотинаты

- Угнетают секрецию ЛПОНП в печени
- Снижают образование ЛПНП
- Возрастает содержание ЛПВП
- Вазодилатирующее действие
- Улучшают микроциркуляцию
- **Показания к назначению:** Об-ХС < 7,8 ммоль/л,
- ТГ < 4,5 ммоль/л, ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л
- **Лабораторные противопоказания:** повышение АСТ, АЛТ, ГГТ, СРБ, глюкозы, GНbA1с, мочевой кислоты, положительные тесты на Hbs и Hbc антигены.
- **Контроль эффективности:** через 3 месяца лечения по схеме

Секвестранты желчных кислот

- Полимерные ионообменные смолы
- Образуют невсасываемые комплексы с ХС и желчными кислотами, снижают ХС-ЛПНП
- **Осложнения:** нарушение всасывания витаминов К, А, Д. Гипопротромбинемия. Кровотечения.
- **Контроль эффективности:** через 1 месяц
- **Контроль безопасности:** протромбиновый тест с выражением в МНО по аналогии с лабораторным контролем за лечением антикоагулянтами непрямого действия

Ингибиторы кишечной липазы

Орлистат (Ксеникал)

- Блокируют расщепление триглицеридов в тонком кишечнике
- Снижают всасывание свободных жирных кислот
- Ограничивают поступление калорий в организм
- **Контроль эффективности:** через 3 месяца
- **Противопоказания:** не выявлены.

Оценка эффективности и безопасности различных схем гиполипидемической терапии требует специальных протоколов лабораторных исследований.

Белок плазмы А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А) - маркер
эндогенной деструкции тканей

Zn

РАРР-А

ИФР-1

IGFBP 4,5

фибробласты,
остеобласты,
стромальные
клетки
костного
мозга, ГМК
сосудистой
стенки

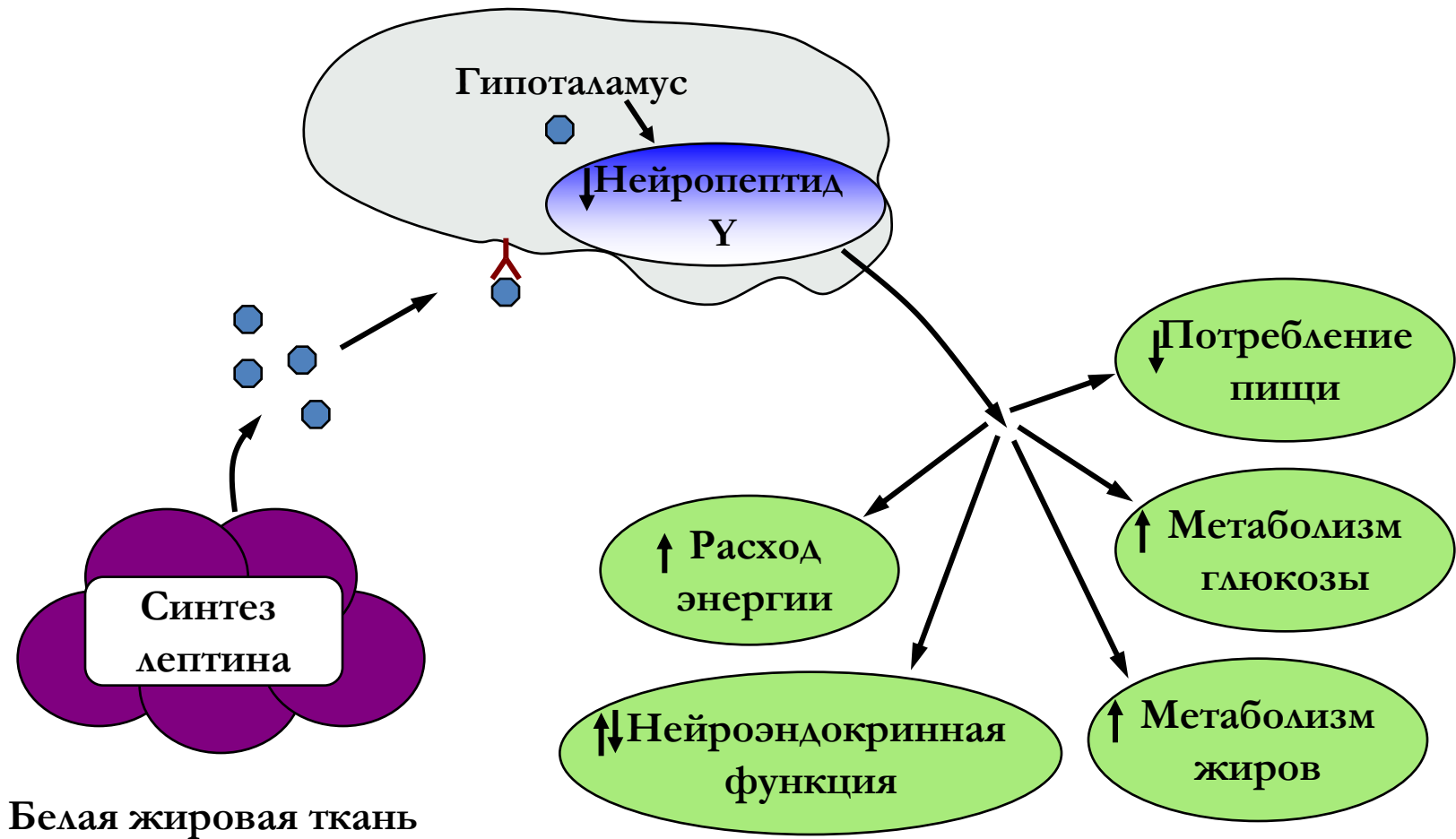
Восстановление Поврежденных тканей:

- ↑ чувствительность клеток к инсулину
- стимулирует вазодилатацию
- стимулирует неоангиогенез
- Цитопротективное действие

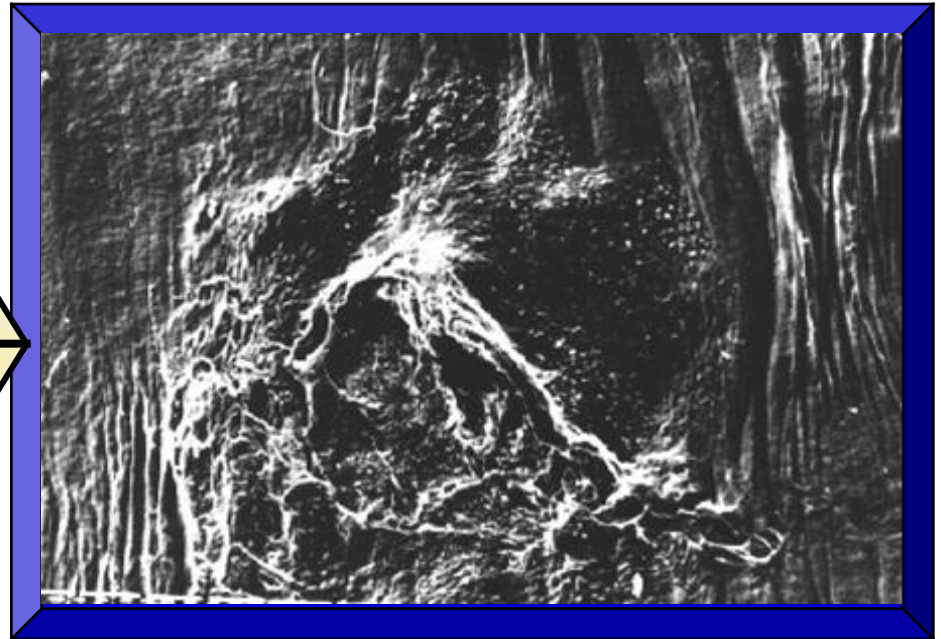
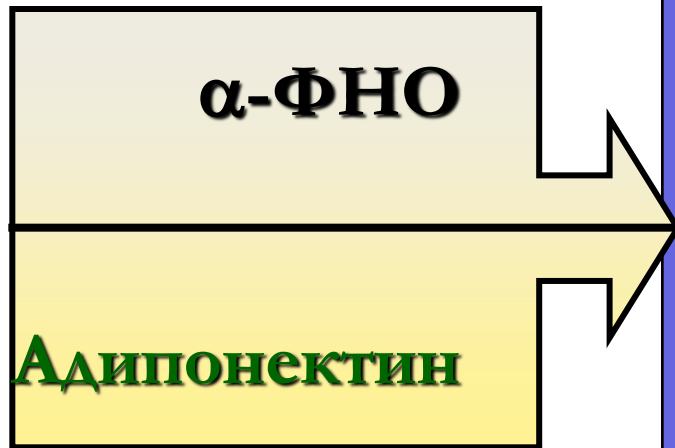
Проатерогенное действие:

- Активация макрофагов
- хемотаксис
- ↑ выброса медиаторов
- воспаления
- ↑ захвата макрофагами ЛПНП

Лептин – гормон жировой ткани.



*Адипонектин – гормон жировой ткани,
ангиопротектор*



Адипонектин дозозависимо угнетает α -
ФНО-опосредованную экспрессию
молекул адгезии на поверхности
эндотелия

Лопнувшая атеросклеротическая
бляшка



Тропонины в
в марафонском забеге

мкг/л	cTnT ,	hs-cTnT	cTnI-Architect
До забега	N/O	0,004 (100%)	0,007 (100%)
После	0,026	0,042 (1050%)	0,057 (814%)
Через 24 ч	N/O	0,012 (300%)	0,031 (443%)

Изменение уровня α -ФНО

- Распространенность

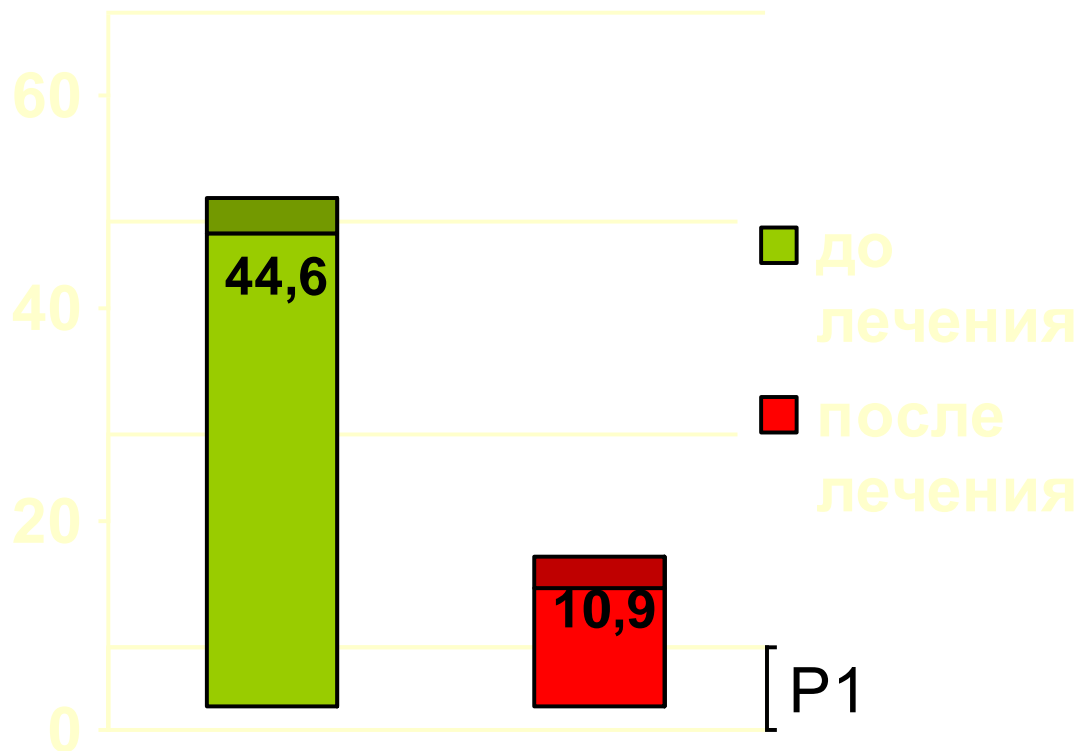
повышения цитокина

снизилась с 38% до 3%

- Снижение массы тела на

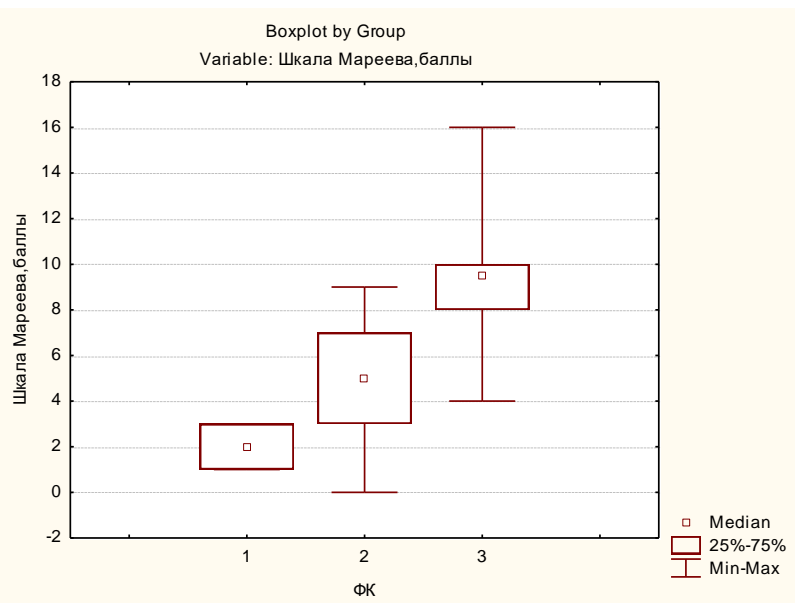
4,76% сопровождается

уменьшением α -ФНО на 80%



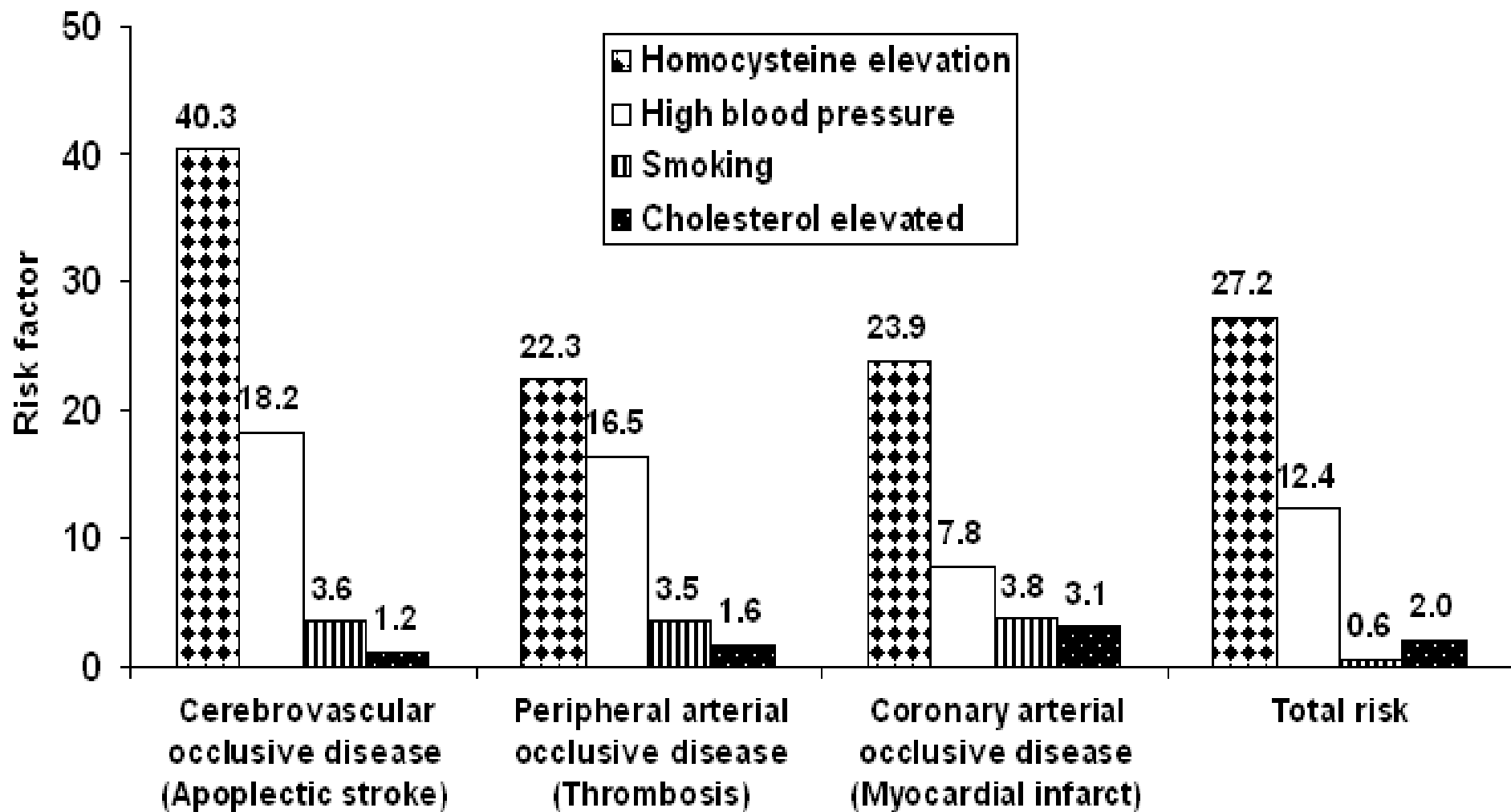
Про-BNP у больных сердечной недостаточностью разных функциональных классов

	1 функциональный класс			2 функциональный класс			3 функциональный класс		
Показатель	М	25%	75%	М	25%	75%	М	25%	75%
NT-proBNP	15	11	20	29	17	82	69	30	112



При использовании шкалы Мареева были получены достоверно значимые различия в NT-proBNP между группами больных

Относительный вклад повышения гомоцистеина, артериального давления, холестерина и курения в развитие сердечно-сосудистых заболеваний



Новые биомаркеры

Определение стабильных предшественников гормонов

Вазопрессин (AVP)

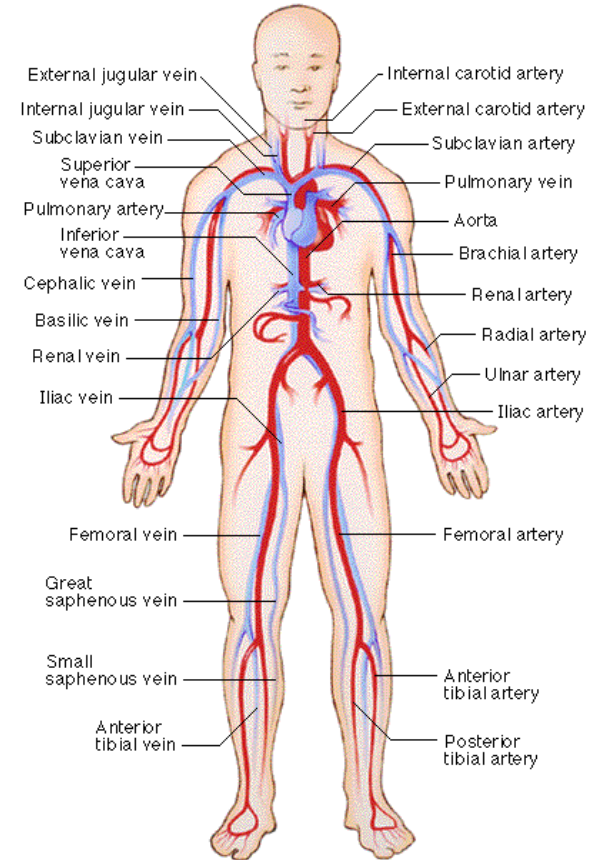
→ СТ-проАргининвазопрессин
(ProAVP, Копептин)

Адреномедуллин(ADM)

→ MR-проАдреномедуллин (ProADM)

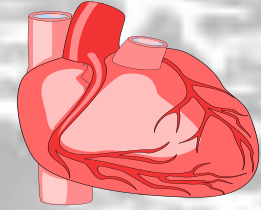
Предсердный Натрийуретический пептид (ANP)

→ MR-проПредсердный
натрийуретический пептид
(ProANP)





БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



**Лабораторный контроль
лечения больных
метаболическим
синдромом**

Показатель	Норма	Здоровые добровольцы (n=30), X ± SE	Больные СД 2 типа и ожирением (n=103), X ± SE
Возраст, годы	-	26,1±0,8	53,1 ± 0,7
Масса тела, кг	-	54,9 ± 0,7	105,9 ± 2,0
ИМТ, кг/м ²	19-25	20,4 ± 0,2	38,6 ± 0,6
Индекс Гинзбурга, кг/м ² (ИГ=ИМТ×ОТ/ОБ)	Жен: 13-21 Муж: 15-22,5	Жен: 14,4±0,2 Муж: 18,5±0,5	Жен:34,4±0,6 Муж: 36,9±1,2
ОТ/ОБ	Жен: <0,85 Муж: <0,9	Жен: 0,71 ± 0,01 Муж: 0,92 ± 0,01	Жен:0,88 ± 0,01 Муж:1,02 ± 0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,1 – 6,2	4,9 ± 0,1	9,5 ± 0,3
HbA1c, %	4-6	5,1 ± 0,1	7,8 ± 0,2
Общий холестерин, ммоль/л	3,1-5,2	4,4 ± 0,1	6,0 ± 0,1
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Жен ≥1,29 Муж ≥1,03	1,33 ± 0,04	Жен:1,17 ± 0,03 Муж:1,21 ± 0,08
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,5-3,5	2,5 ± 0,1	3,9 ± 0,1
Триглицериды, ммоль/л	0,5-1,7	1,2 ± 0,1	2,1 ± 0,1
Индекс атерогенности	≤ 4	2,4 ± 0,1	4,3 ± 0,2
Инсулин, мкМЕ/мл	5,3-12,7	9,0 ± 0,4	27,0 ± 1,8
НОМА-IR	<2,77	1,9 ± 0,1	11,14 ± 0,70
Лептин, нг/мл	Жен 4,1-25 Муж 1,2-9,5	Жен: 13,6 ± 0,8 Муж: 7,4 ± 0,7	Жен:71,4 ± 5,7 Муж: 48,9 ±12,9
Адипонектин, мкг/мл	Жен 10,3–14,5 Муж 7,0– 10,5	Жен 11,9 ± 0,3 Муж 8,3 ± 0,3	Жен:6,5 ± 0,3 Муж:5,1 ± 0,3
С-реактивный белок, мг/л	Менее 3	2,0 ± 0,3	9,3 ± 0,6

Традиционно проводимые лабораторные исследования

Липидограмма

ОХС

ХС-ЛПНП

ХС-ЛПВП

Тг

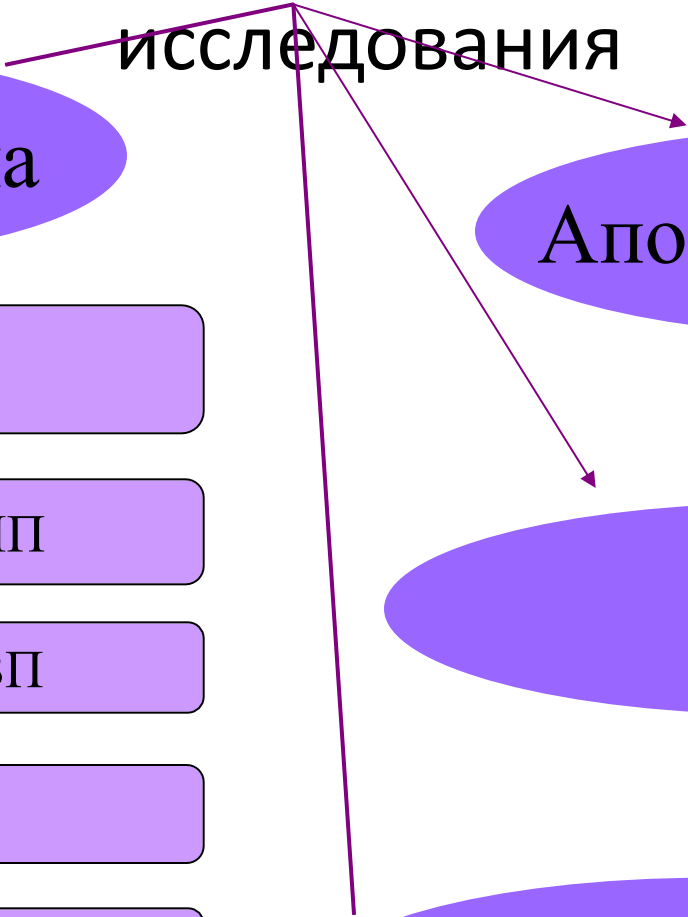
ХС-ЛПОНП

ИА

Апо А-1 и Апо В₁₀₀

СРБ

Эндотелин



Исследование диагностического значения apoB/apoA-1

Проведено несколько крупных проспективных исследований роли apoB и apoA-1:

- AMORIS (175 000 человек, Швеция)
- INTERHEART (30 000 человек, 52 страны мира)
- Основной вывод: показана строгая прямая корреляция между высоким соотношением apoB/apoA-1 и повышенным риском фатального и острого инфаркта миокарда независимо от возраста, пола и расы

Липопротеин (a)

Lp(a) – генетически опосредованный фактор риска атеросклероза, не зависящий от других липидных параметров и от диеты.

Lp(a) связан с X-ЛПНП. Повышение Lp(a) указывает на риск ишемической болезни сердца, особенно в сочетании с повышенным X-ЛПНП.

Иммунотурбидиметрический тест.

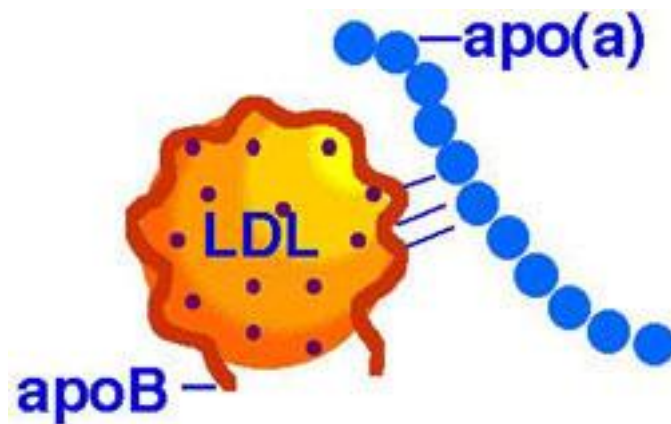
Конечная точка

Диапазон измерений

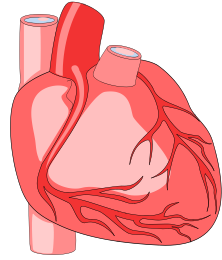
от 3 до 150 мг/дл.

Предел прозоны не наблюдается

при концентрациях Lp(a) до 400 мг/дл.

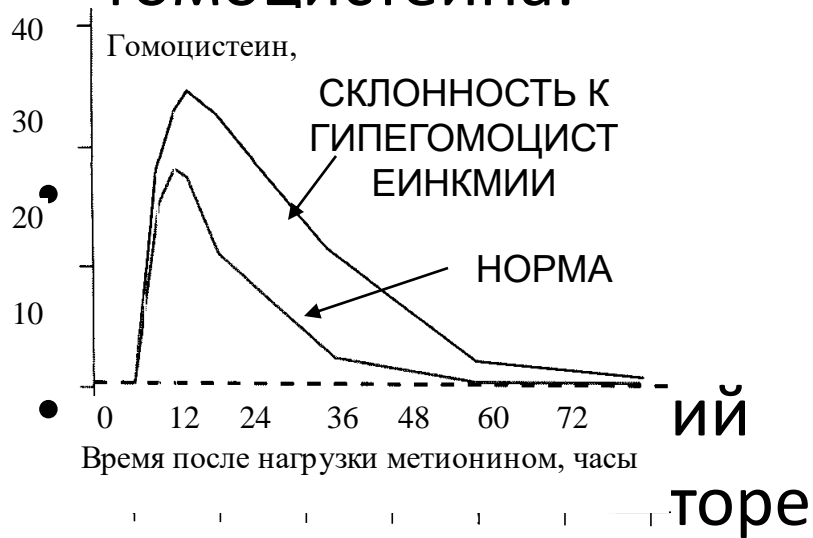


МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ



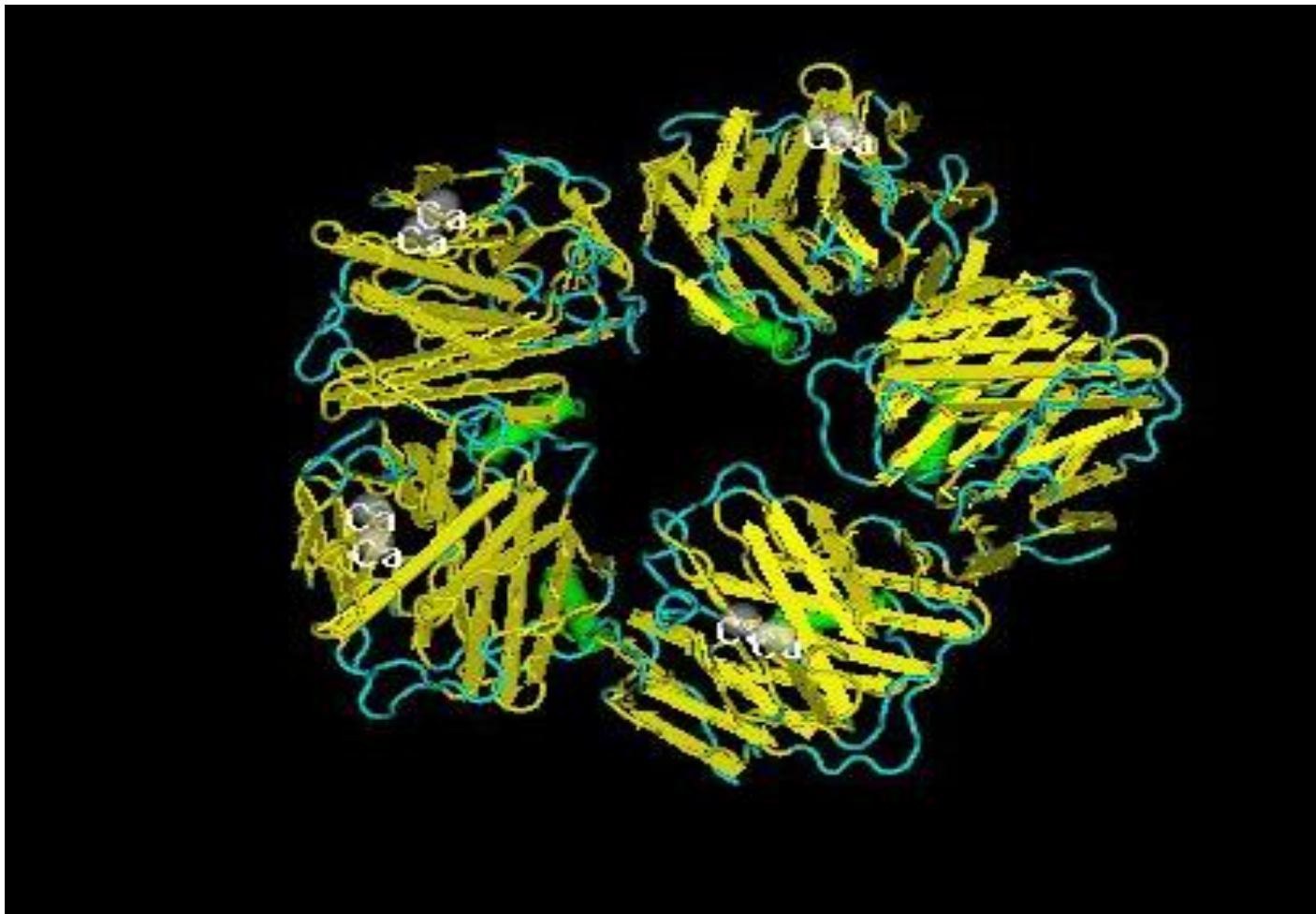
Методы измерения

гомоцистеина:

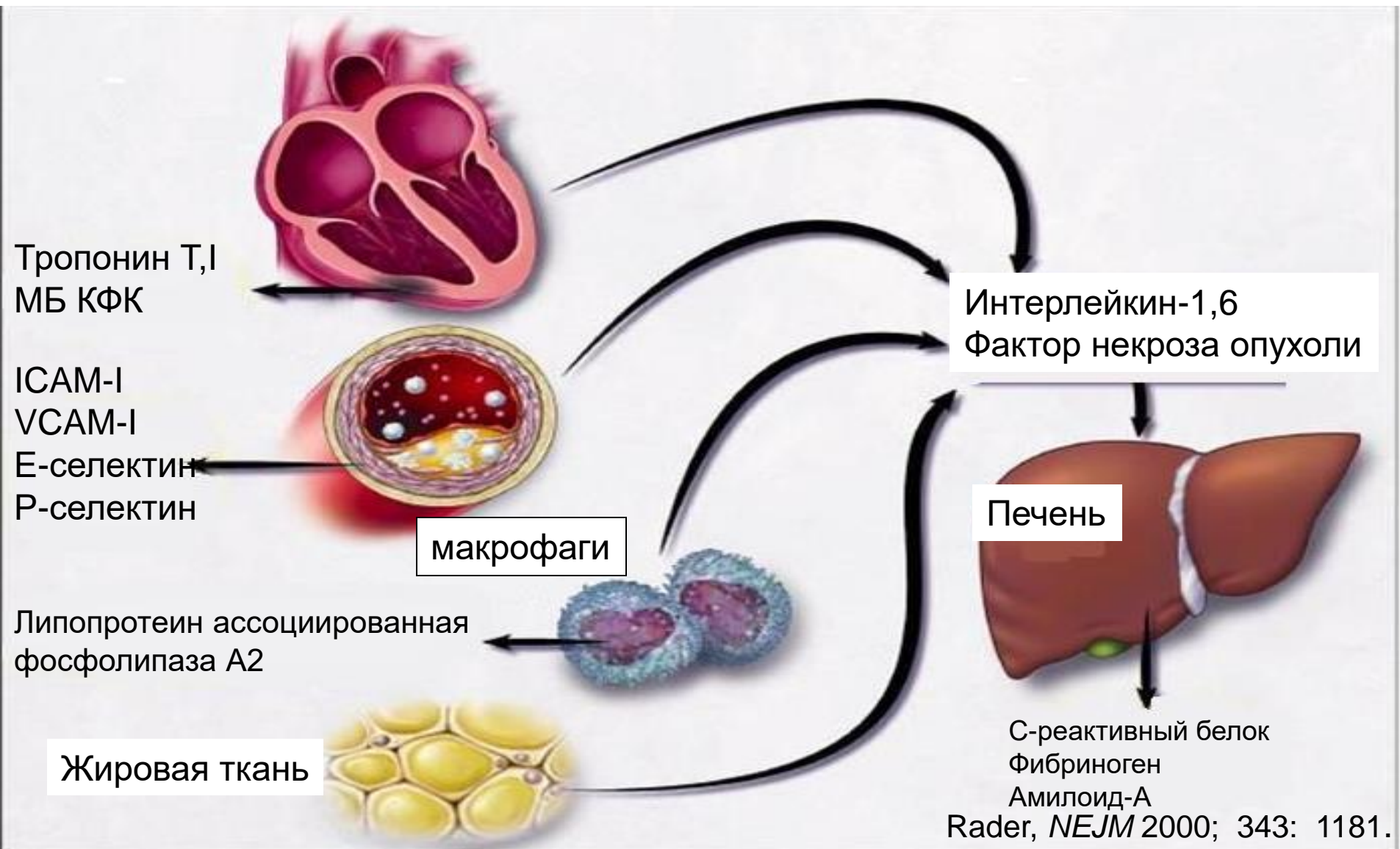


Профиль гомоцистеина после нагрузки метионином

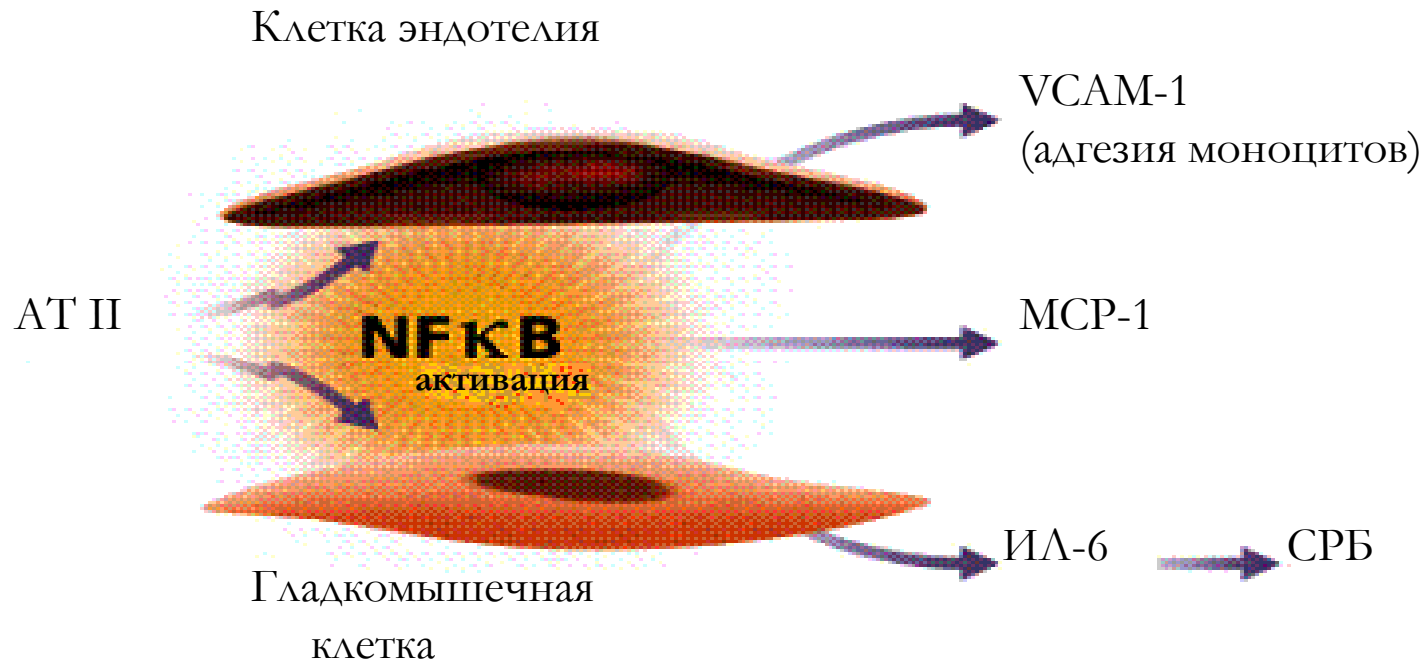
C-реактивный белок



Механизмы повышения С-реактивного белка у человека



Влияние ангиотензина II на синтез С-реактивного белка





↑ ПОЛ
↑ Пролиферация и
↑ Миграция ГМК

Высокочувствительные методы определения СРБ в «субклиническом интервале»

- Метод конкурентного ИФА некоммерческого производства (in house)
- Коммерческие ИФА тест-системы
- Иммунонефелометрический метод, основанный на технологии латексного усиления
- Иммунохемилюминесцентный метод
- Иммунотурбидиметрический метод

Уровни hsCRP и кардиориски у практически здоровых лиц

hsCRP мг/л	РИСК
1,8±1,9	Непрогрессирующий атеросклероз
4,1±3,3	Прогрессирующий атеросклероз
	ОИМ, ИИ, риск
< 1	МИНИМАЛЬНЫЙ
1,1 – 1,9	НИЗКИЙ
2,0 – 2,9	УМЕРЕННЫЙ
>3	ВЫСОКИЙ

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ** (ВОЗ, 1999):



- ➡ Нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа;
- ➡ Инсулинорезистентность;
- ➡ Два или более факторов риска:

- Артериальная гипертония;
- Дислипидемия;
- Абдоминальное ожирение;
- Микроальбуминурия

Гипоадипонектинемия – предиктор развития ожирения и инсулинорезистентности.

- У больных СД 2 типа концентрация адипонектина снижена, но при уменьшении ИМТ наблюдается положительная динамика.
- После в/в введения адипонектина стимулируется термогенез, уменьшаются уровни глюкозы и атерогенных фракций липопротеидов, снижается ИМТ (в опытах на животных).
- Введение экзогенного адипонектина увеличивает чувствительность тканей к инсулину (в опытах на животных).

Методы исследования эндотелия

- **Инвазивные**
- Коронарная ангиография
- Интракоронарное введение различных доз ацетилхолина
- **Неинвазивные**
- Исследование функции плечевой артерии («манжеточная проба»)

МАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Европейское общество кардиологов и Американской коллегии кардиологов рекомендуют использовать (2000, 2007 и 2012 гг)

- **Тропонины I и T** в качестве маркеров некроза миоцитов - **Tn** должны быть определены при первом же анализе крови (через несколько часов после появления симптомов), вторично через 3-6 часов. У отдельных пациентов, у которых по клиническим данным имеется подозрение на ОИМ требуется дополнительное определение **Tn** на сроках 12-24 ч. Повышение уровня **Tn** в крови в любом из серии этих определений будет указывать на ОИМ
- **КФК-MB** сохраняется в качестве маркера ОИМ



Нижний предел определения

мкг/л

10,0	ОИМ
1,0	ИМ
0,1	ОКС

0,05 микро ИМ,
ранний ОИМ,
миокардит,
ТЭЛА,
застойная сердечная
недостаточность,
гипертонический криз,
стабильное заболевание
коронарных артерий

0,014 пограничный уровень

0,01 стабильная стенокардия,
сердечная недостаточность,

0,005 норма

0,001

Новый кардиомаркер - сБСЖК

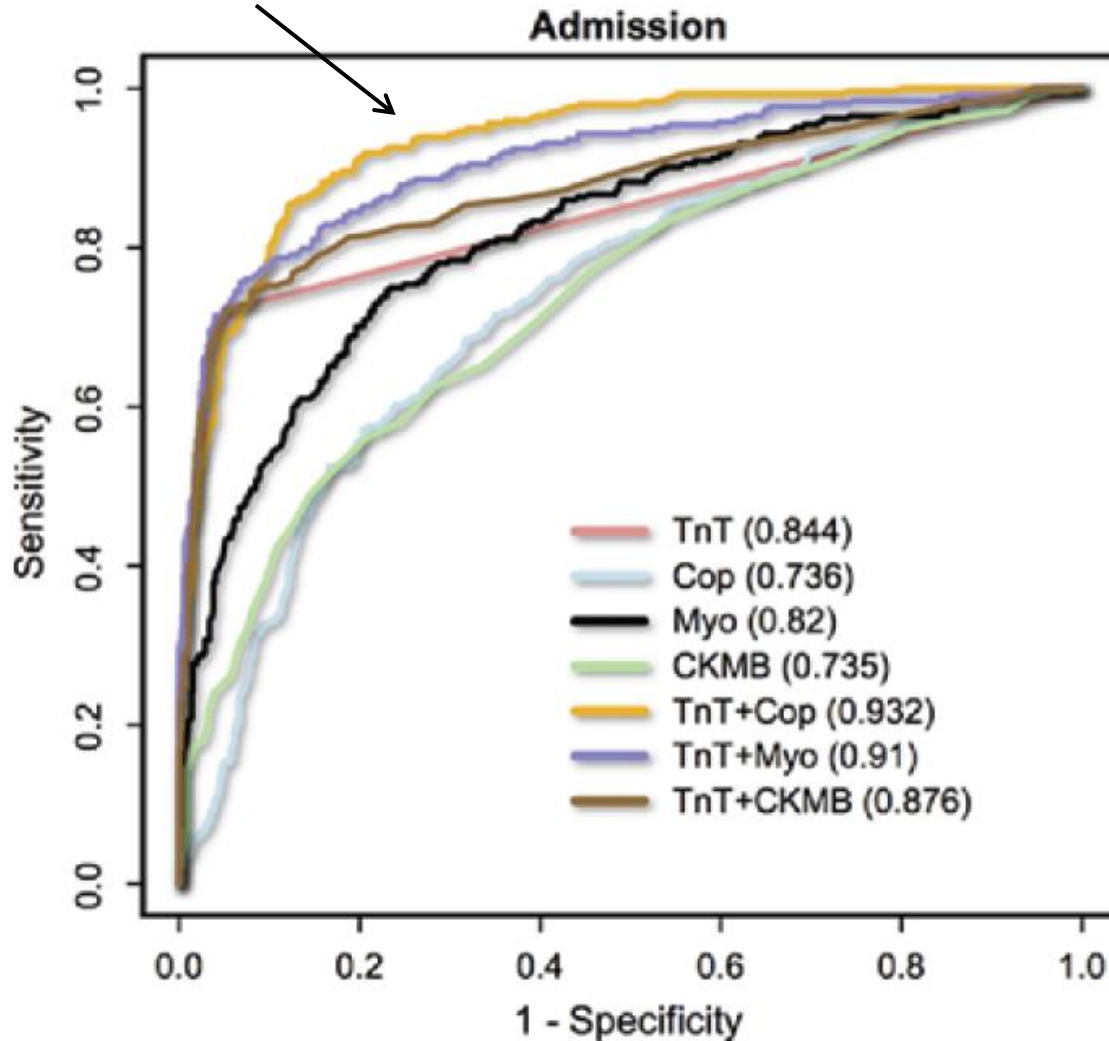
Сердечный белок связывающий жирные кислоты (сБСЖК) – транспортный белок переносчик, связанный с плазматической мембраной кардиомиоцитов.

1987 г. – впервые был предложен White для диагностики ОИМ

- Участвует в переносе ЖК к митохондриям.
- При разрушении клеток при инфаркте выходит в межклеточное вещество а потом в кровь.
- Появилась возможность определять сБСЖК иммунохроматографическим экспресс-методом, что дало преимущества для его раннего определения.

Diagnostic performance (1)

Copeptin + Troponin T



Best AUC
combination
Copeptin / Troponin T
0.93

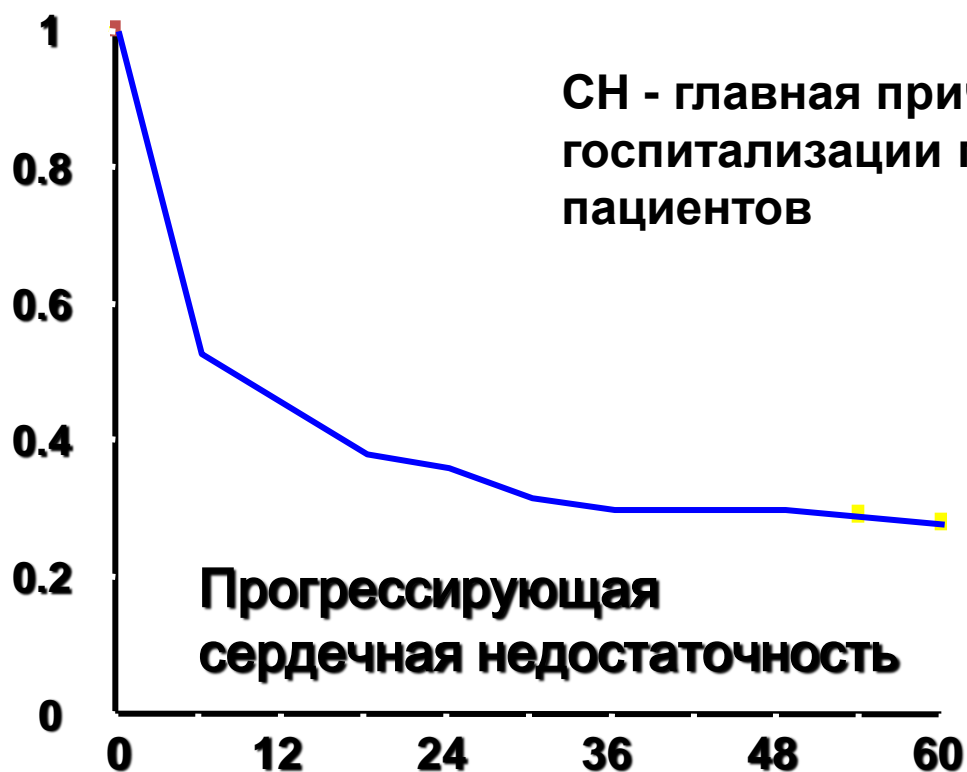
→ TnT+ Myo: 0.91

→ TnT + CKMB: 0.88

Выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью

Доля выживших больных

Только 50 % пациентов СН имеют 4-х летнюю выживаемость



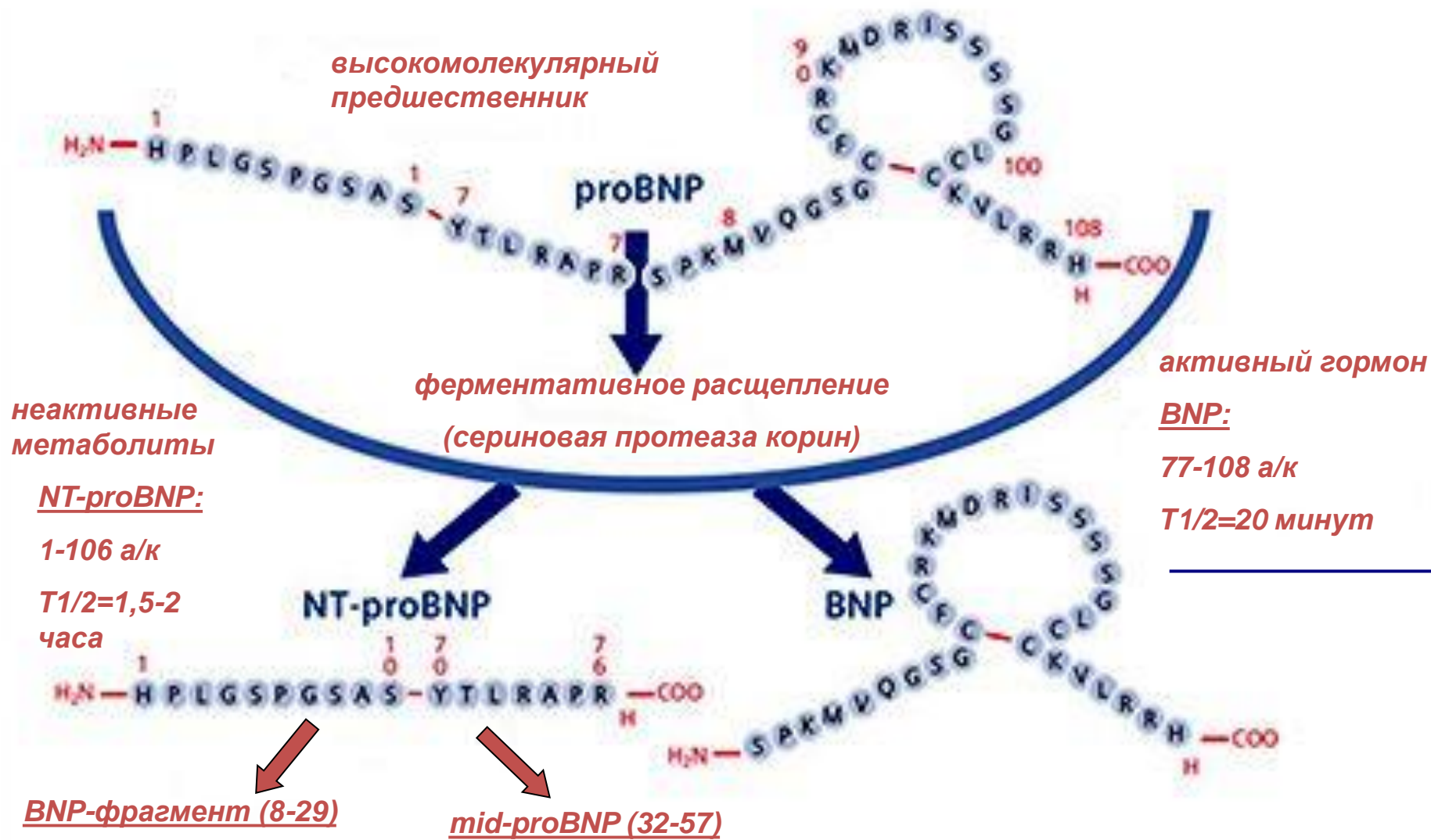
СН - главная причина госпитализации пожилых пациентов

Прогрессирующая сердечная недостаточность

Месяцы после установления диагноза

Схема расщепления BNP

высокомолекулярный предшественник



Основные функции эндотелия

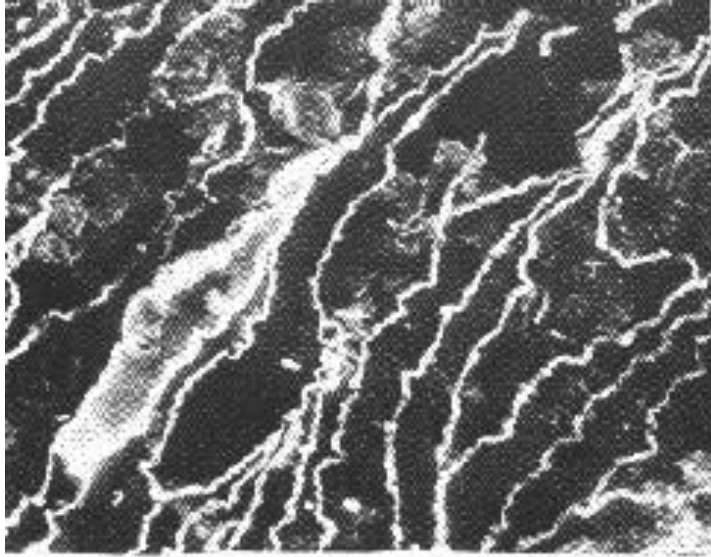
Иммунные функции	<ul style="list-style-type: none">* Представление антигенов иммунокомпетентным клеткам* Секреция интерлейкина 1
Ферментативная активность	<ul style="list-style-type: none">* Экспрессия на поверхности АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)
Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток и их защите от вазоконстрикторных реакций	<ul style="list-style-type: none">* Секреция ЭФР (эндотелиального фактора роста)* Секреция гепариноподобных ингибиторов роста

Выводы

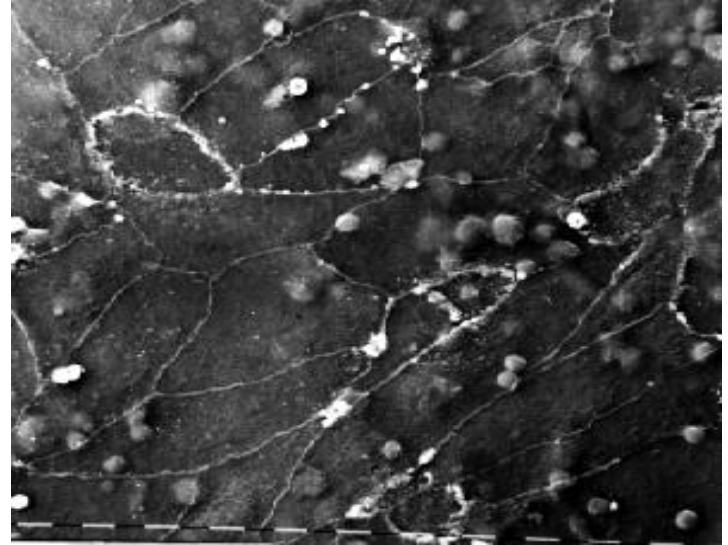
- Лабораторная диагностика располагает эффективными тест-системами для контроля за эффективностью лечения сердечно-сосудистых заболеваний, для предсказания исходов болезни, для оценки критического состояния пациентов.
- Разные задачи могут выполняться с использованием разных тестов.
- Высокие медицинские технологии требуют выполнения высокотехнологичных (затратных) лабораторных исследований

Факторы риска и сосудистая стенка

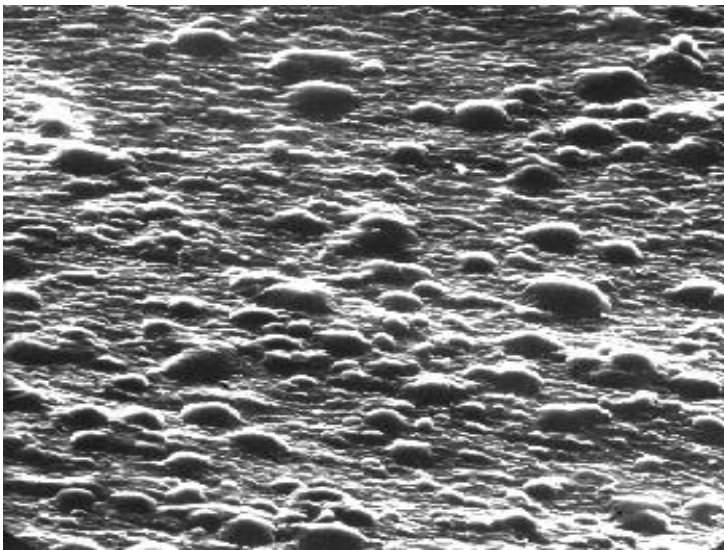
Пострецепторное повреждение



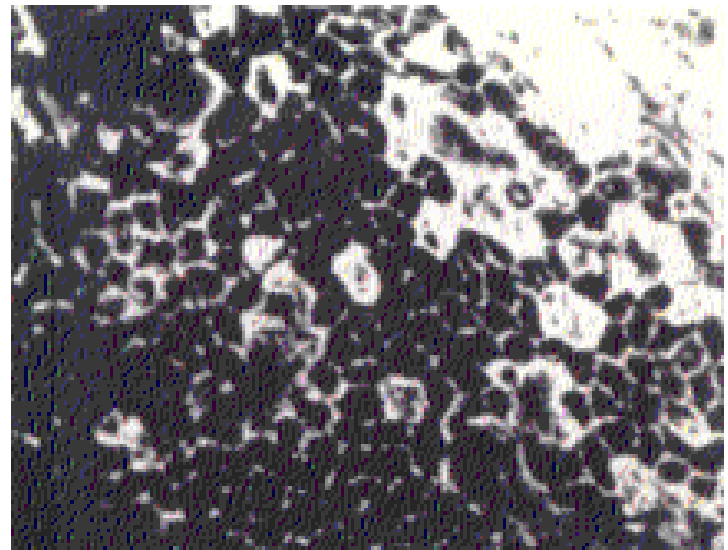
Истощение пролиферации (старение)



Липоидоз, гиперхолестеринемия



Ангиопатия при сахарном диабете





МЕТАБОЛИЧЕСКИ Й СИНДРОМ:

**НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К
ГЛЮКОЗЕ(САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2
типа)**

**АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ
ДИСЛИПИДЕМИЯ**

Адиipoциты продуцируют и секретируют фактор некроза опухолей- α , ингибитор активатора плазминогена-1, интерлейкин-6, лептин, ангиотензиноген, грелин, инсулиноподобный фактор роста-1, простагландины, адипсин, эстрогены, адипонектин, висфатин, резистин, апелин и др

Исследуемые параметры:

Антропометрические параметры

- › Вес
- › ИМТ (кг/м²)
- › ОТ
- › ОТ/ОБ
- › Денситометрия жировой ткани

Гормональная активность жировой ткани

- › Лептин
- › ФНО- α
- › Адипонектин

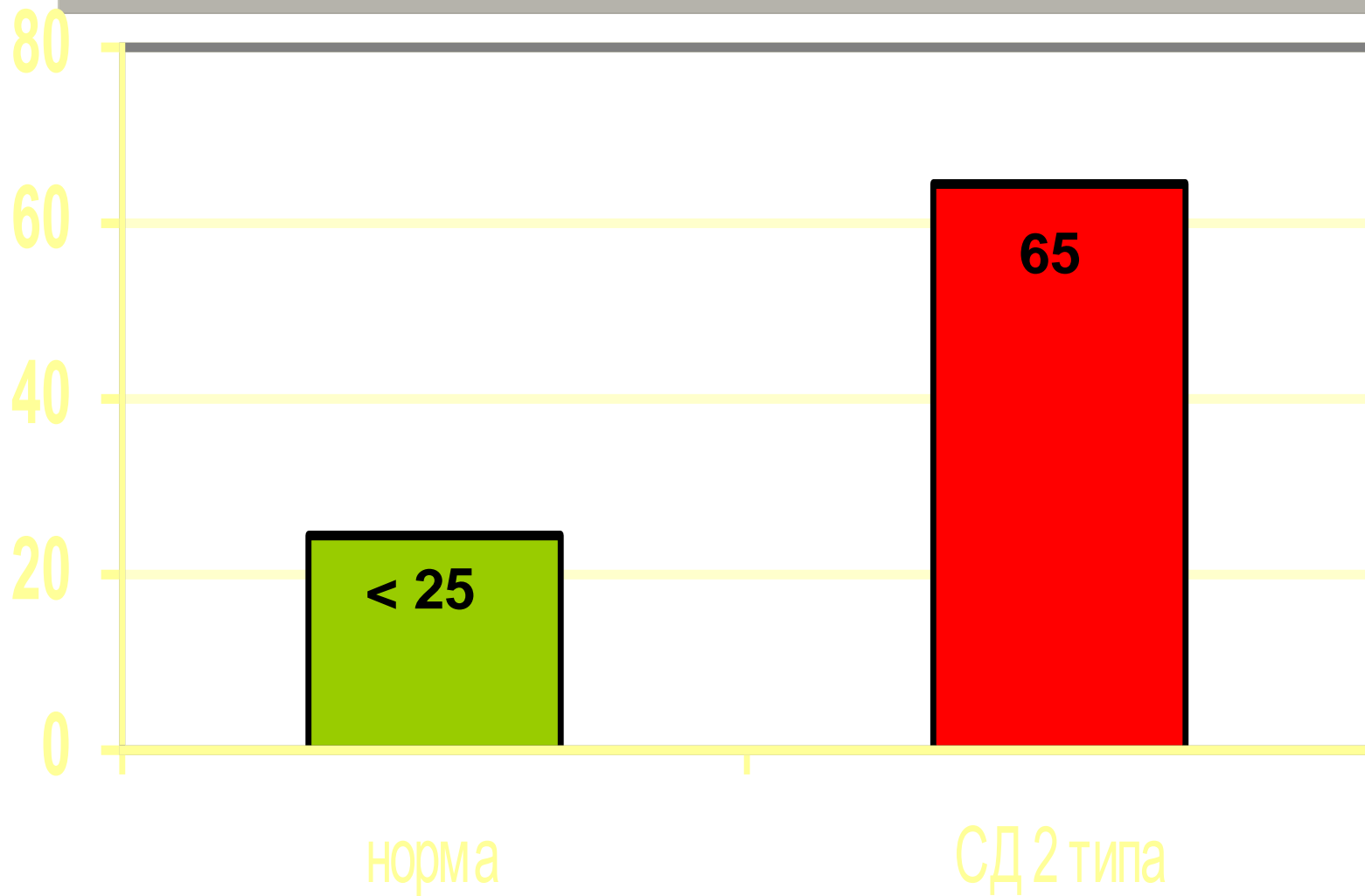
Показатели углеводного обмена

- › HbA_{1c}
- › Глюкоза
- › Инсулин
- › Индекс ИР
НОМА-IR

Показатели липидного обмена

- › Общий ХС
- › ХС- ЛПВП
- › ХС-ЛПОНП
- › ХС-ЛПНП
- › ТГ
- › Индекс атерогенности

Исходный уровень лептина



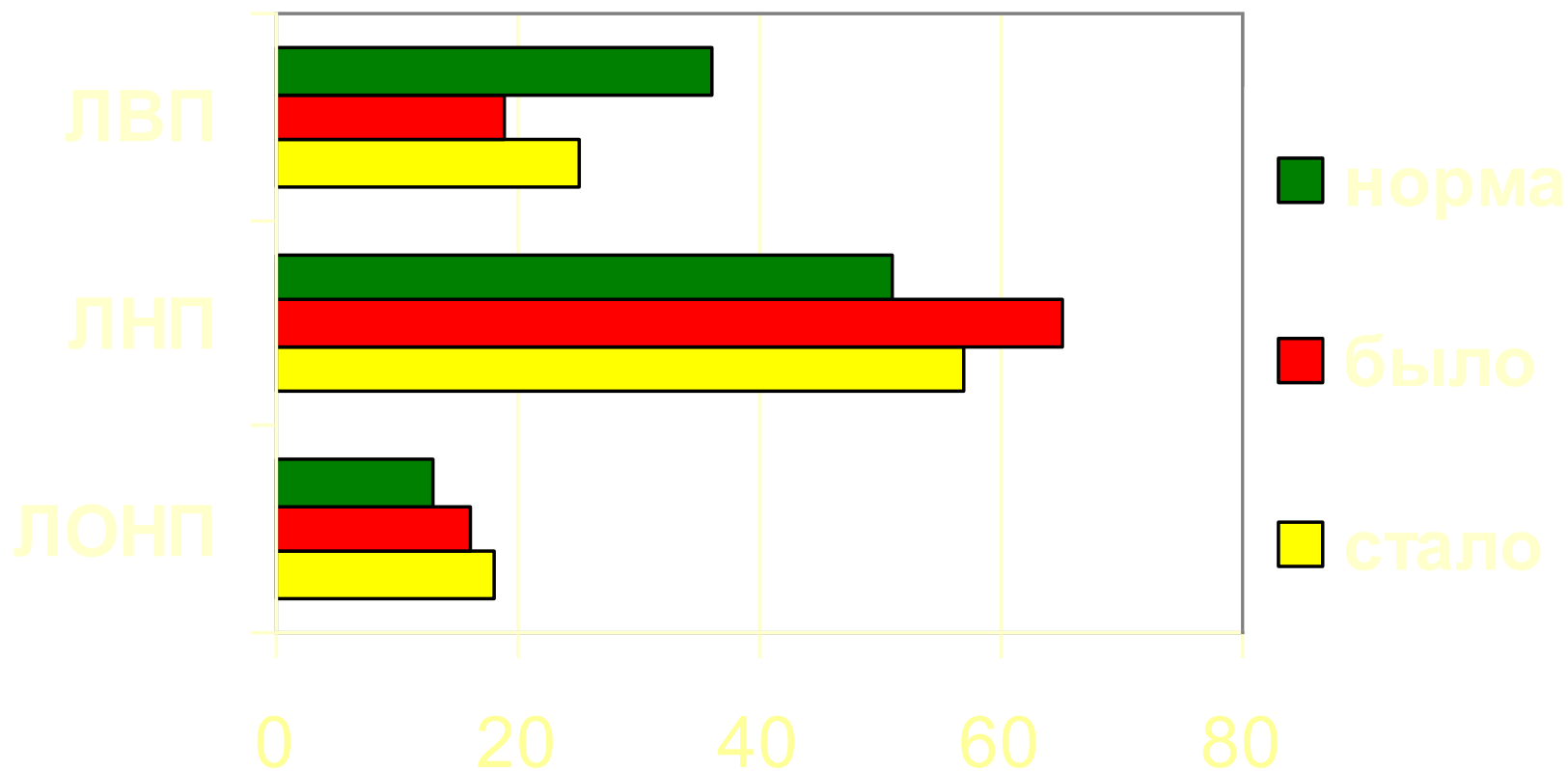
Гиперлептинемия была выявлена у 98% пациентов

Снижение ИМТ



87% пациентов достигли клинически значимого снижения массы тела (>5%)

Динамика липидного спектра крови



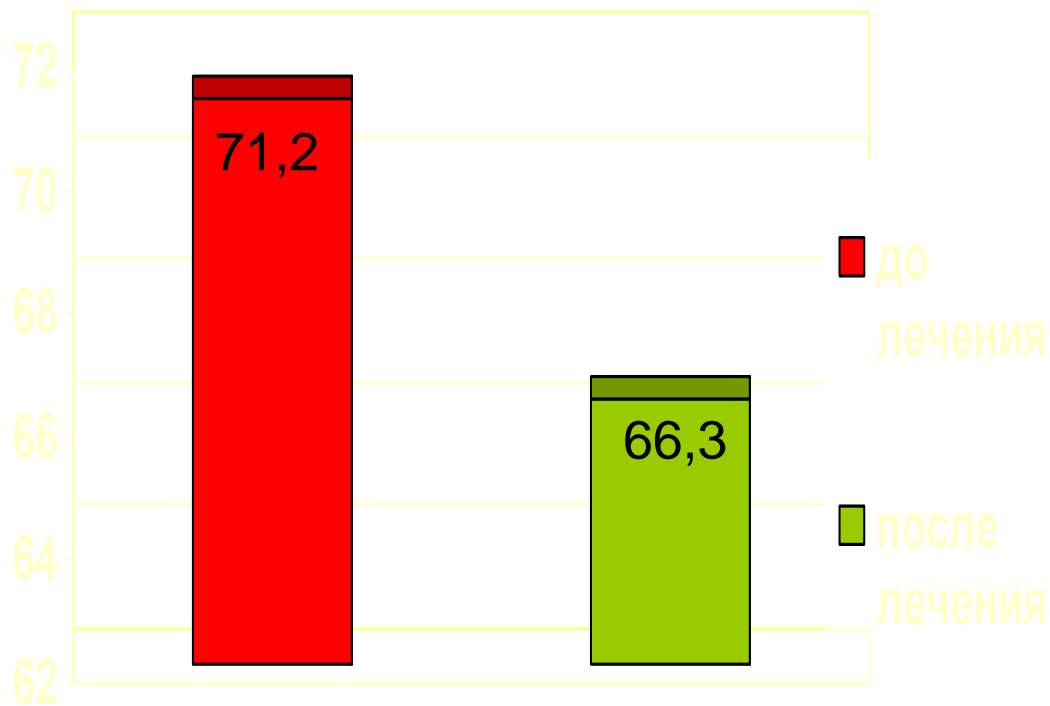
Изменение уровня лептина

- Распространенность

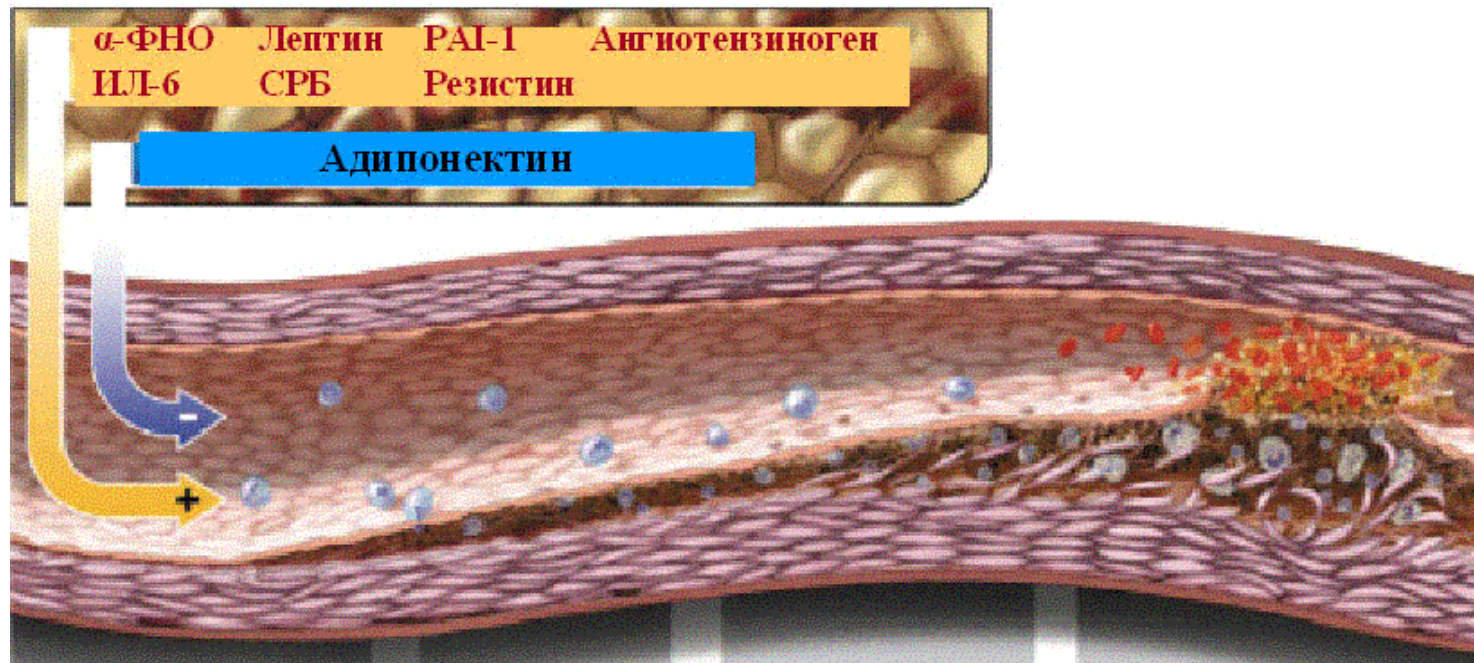
гиперлептинемии снизилась с 98% до 86%

- Снижение массы тела на

4,76% сопровождается уменьшением лептина на 8%



Адипонектин обладает свойствами ангиопротектора. Он защищает стенки сосудов от

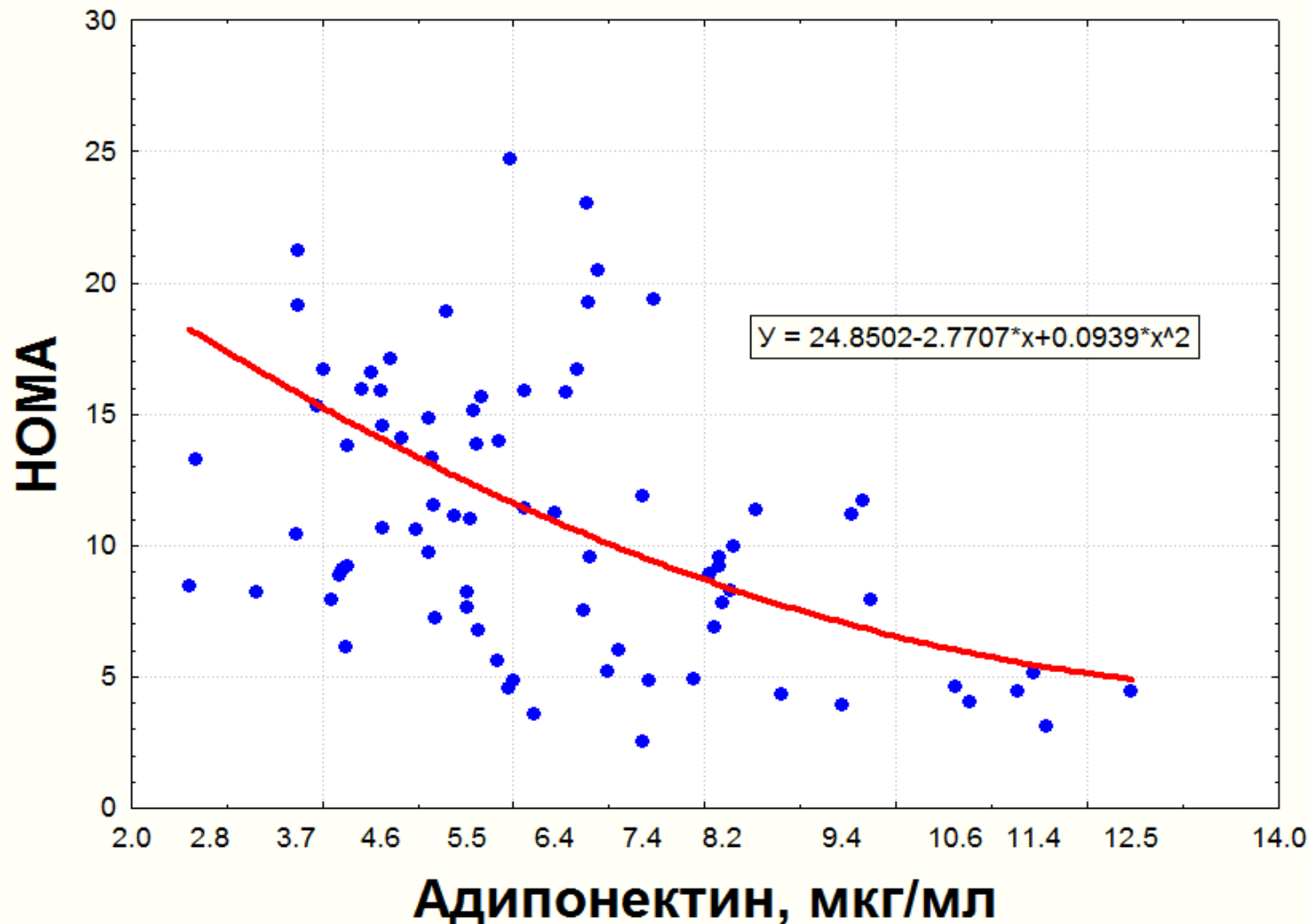


Дисфункция
эндотелия

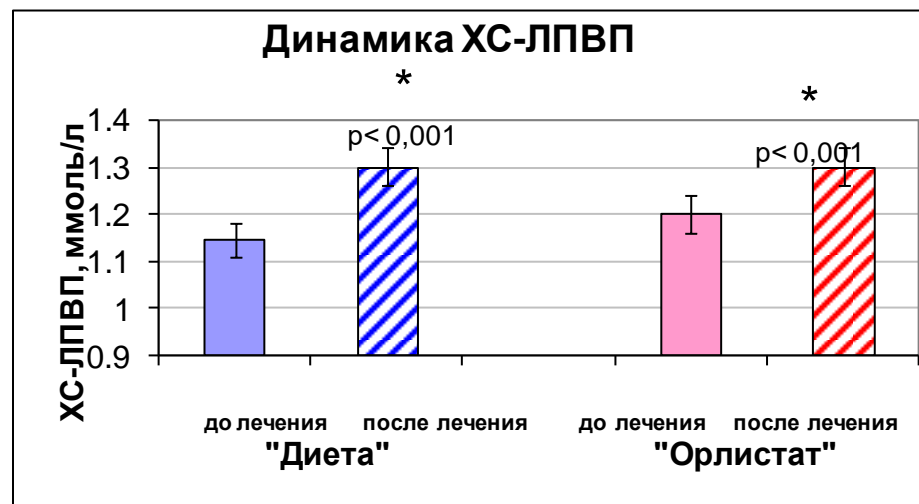
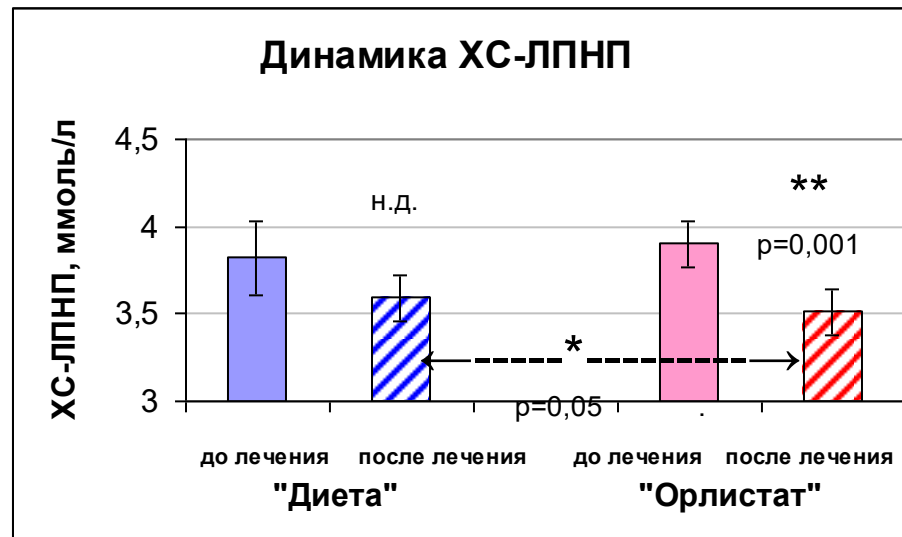
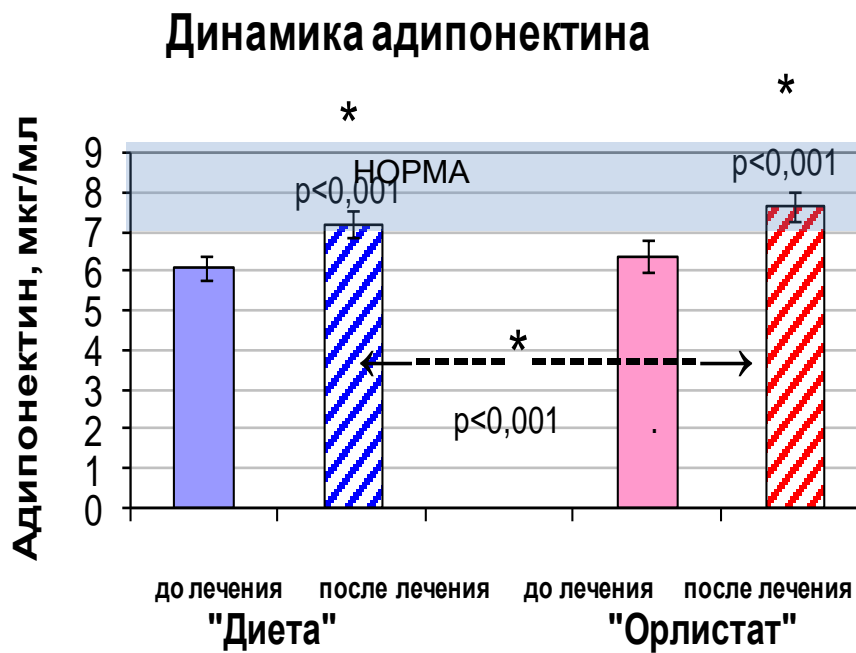
Развитие
атеросклеротической
бляшки

Разрыв
бляшки

Индекс инсулинорезистентности НОМА в зависимости от концентрации адипонектина



Концентрация адипонектина, ЛПНП и ЛПВП при лечении больных СД с ожирением



Выводы по контролю за инсулинорезистентностью

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением имеется изменение секреторной активности жировой ткани – значительное повышение уровня лептина и выраженное снижение адипонектина.

Уровень сывороточного лептина положительно коррелирует с весом, ИМТ, но в большей степени он связан с процентным содержанием жировой ткани в организме. Снижение массы тела ведет к увеличению уровня адипонектина

Измерение концентрации лептина рекомендовано для включения в алгоритм обследования больных с абдоминальным синдромом и контроля за эффективностью лечения инсулинорезистентности

Айсберг сердечно-сосудистых заболеваний

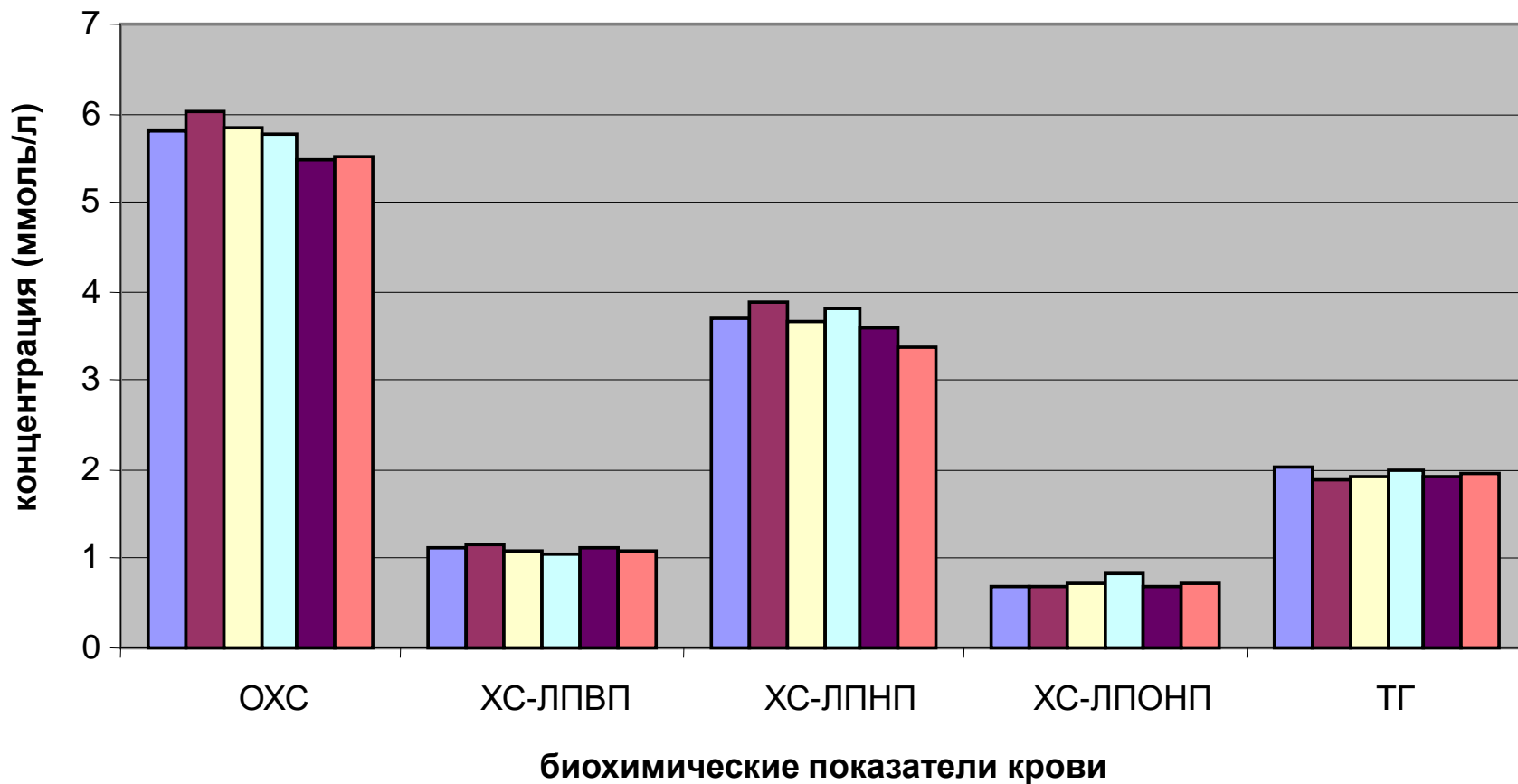


Атеросклероз

группа обследованных больных

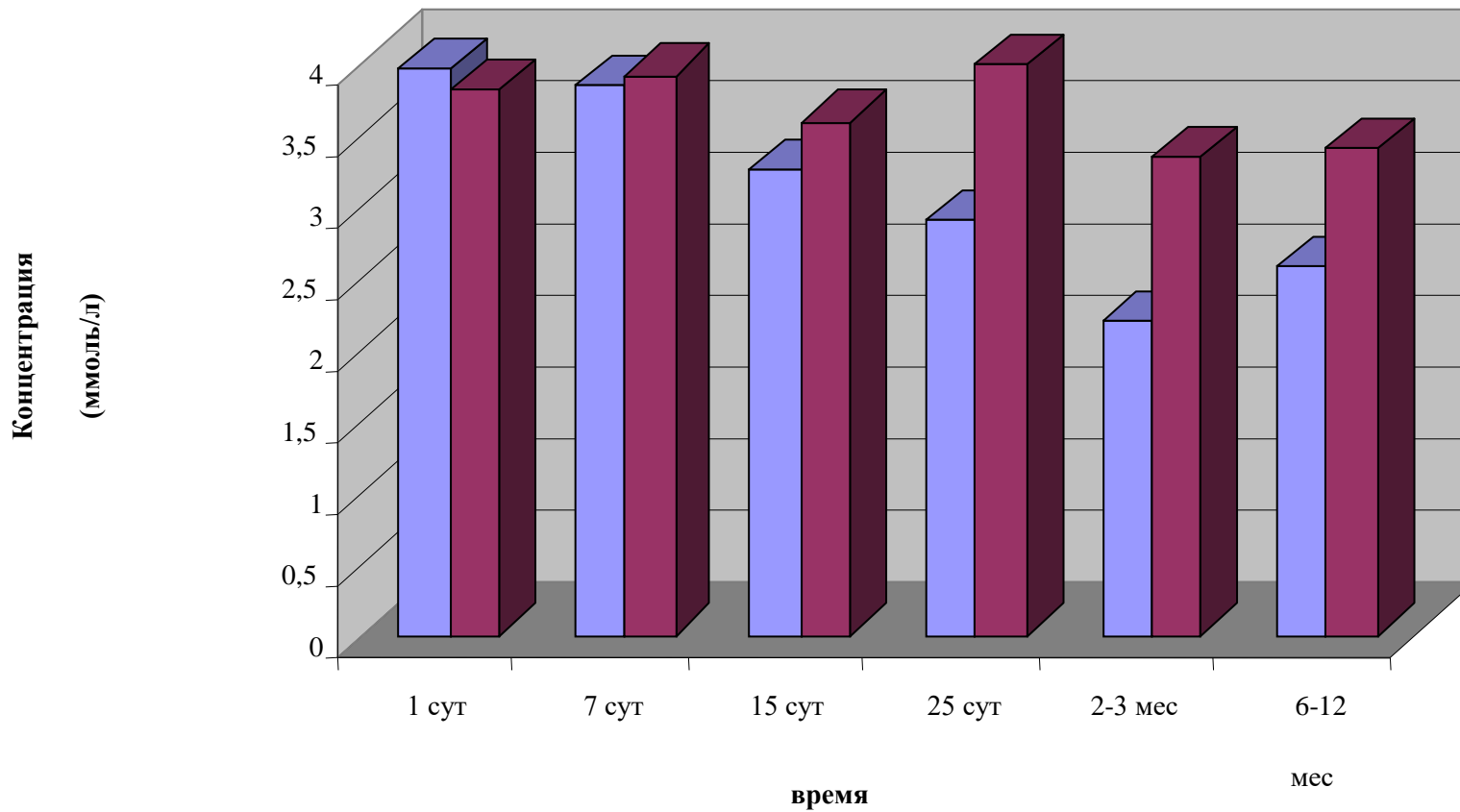
показатели	Группа больных			
	ОИМ с зубцом Q на ЭКГ		Нестабильная стенокардия	
	Лечение статинами (Ia)	Без лечения статинами (IIa)	Лечение статинами (Iб)	Без лечения статинами (IIб)
Количество больных	62	21	39	37
Средний возраст	От 38 до 77	От 49 до 63	От 42 до 66	От 52 до 73
Мужчины	48 (77,4%)	17 (80,9%)	23 (59%)	24 (64,8%)
Женщины	14 (22,6%)	4 (18,1%)	16 (41%)	13 (35,2%)

Динамика показателей липидного обмена у больных ИБС, не принимающих статины. (n=58)



1 сут 7 сут 15 сут 25 день 2-3 мес 6-12 мес

**Сравнение динамики ХС-ЛПНП у
больных Q-ОИМ, принимающих и не
принимающих статины.**

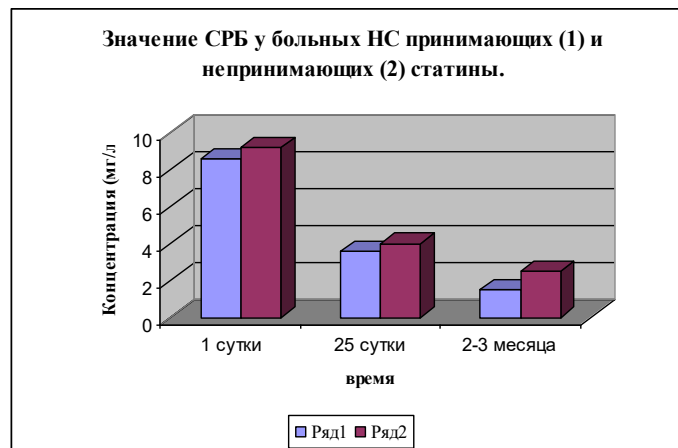
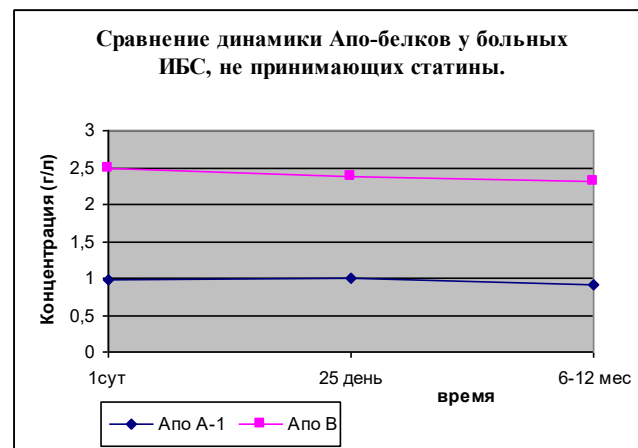
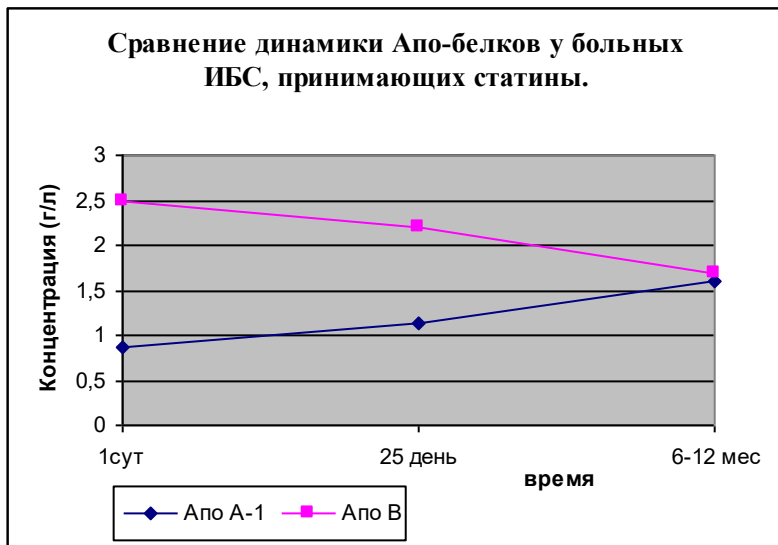


больные, принимающие статины



больные, не принимающие статины

Апо А-1, апо В и СРБ у больных ИБС, принимавших и не принимавших статины



Выводы по контролю за лечением статинами

Рано назначенная (с первых дней) и длительная (более 6 месяцев) гиполипидемическая терапия статинами (ловастатином) у больных Q-ОИМ и НС в госпитальный и послегоспитальный периоды снижает уровни ОХС, ХС-ЛПНП до целевых значений вторичной профилактики.

Включение гиполипидемической терапии статинами в схему лечения больных Q-ОИМ и НС приводит к снижению Апо В100 и повышению Апо А-1 уже к концу госпитального периода.

Контролировать гиполипидемическую терапию эффективнее по белковым маркерам, особенно по отношению апо А-1/апо В, особенно в постинфарктный период

Айсберг сердечно-сосудистых заболеваний



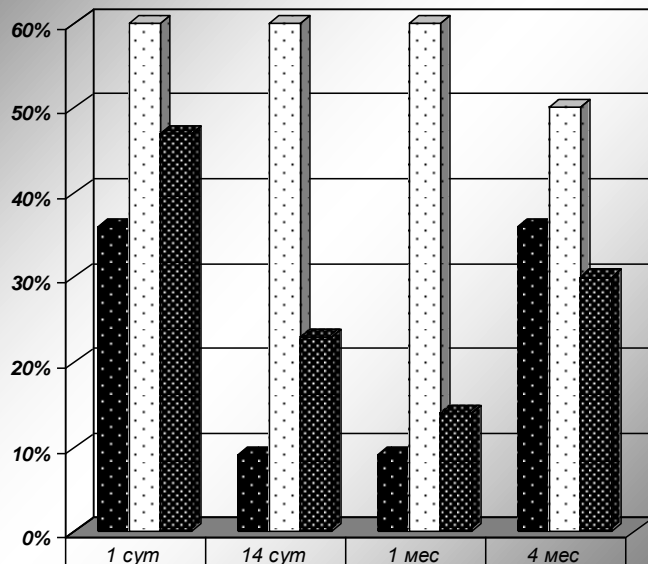
Сравнительная характеристика исследуемых показателей у больных с нестабильной стенокардией и у здоровых людей.

Показатель	Пациенты с нестабильной стенокардией	Здоровые люди	Достоверность различий	Целевые уровни
Общий-ХС (ммоль/л)	5,43±0,89	3,98±0,87	p < 0,05	3,5 – 5,2
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	3,27±0,57	2,47±0,69	p < 0,05	1,0 – 3,5
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,19±0,25	1,08±0,27	нет различий	1,0 – 1,9
Триглицериды (ммоль/л)	1,77±0,65	0,82±0,49	P < 0,05	0,5 – 2,0
Эндотелин-1 (пг/мл)	1,29±0,59	0,58±0,17	p < 0,01	0,3 – 0,9 *

Больные НС с разным течением заболевания

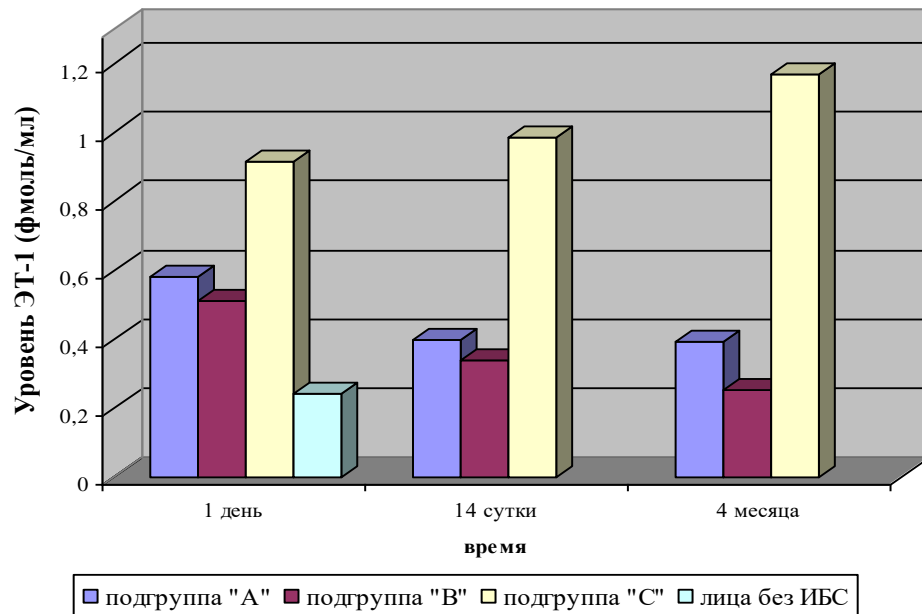
Показатели	Подгруппы пациентов		
	Подгруппа "А" (устойчивое течение)	Подгруппа "В" (улучшение клинической картины)	Подгруппа "С" (ухудшение клинической картины)

рис.63 процент пациентов, имевших повышенное значение СРБ.



■ подгруппа "А"	36%	9,00%	9,00%	36,00%
□ подгруппа "В"	60,00%	60,00%	60,00%	50,00%
■ подгруппа "С"	47,00%	23,00%	14%	30%

Рис.68 Уровень ЭТ-1 у всех обследованных пациентов.



уровень эндотелина-1 в крови пациентов с НС является одним из важнейших факторов прогноза течения заболевания

Мониторинг за эффективностью ингибиторов АПФ у больных НС

холестерин

Апо-А1

Апо-В

Рис.16 Сравнение динамики ОХС у пациентов, принимающих и не принимающих иАПФ

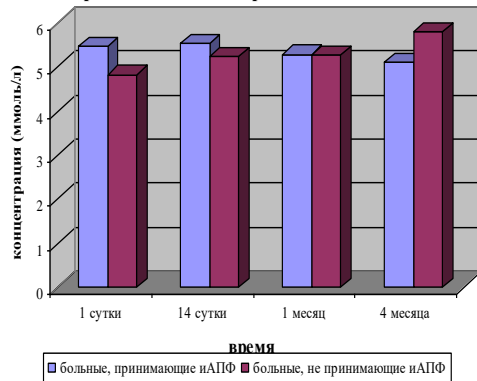


Рис.20 Сравнение динамики Апо А-1 у пациентов, принимающих и не принимающих иАПФ.

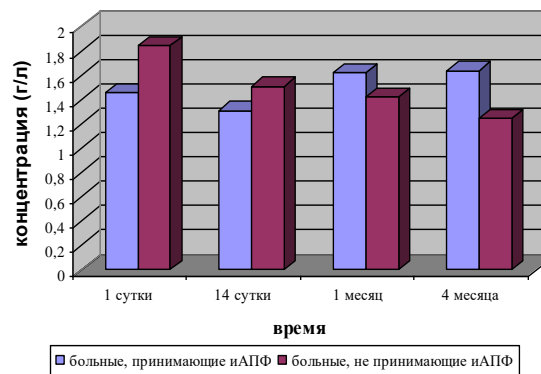
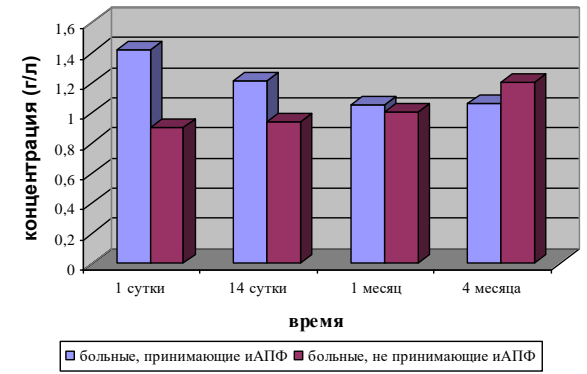


Рис.21 Сравнение динамики Апо В у пациентов, принимающих и не принимающих иАПФ.



РАРР-А

С-реактивный белок

Гомоцистеин

Рис.27 Сравнение динамики РАРР-А у пациентов с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

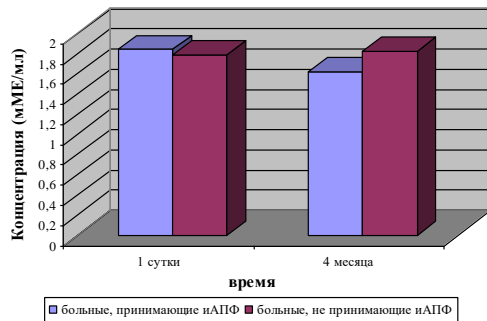


Рис.24 Сравнение динамики СРБ у пациентов с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.

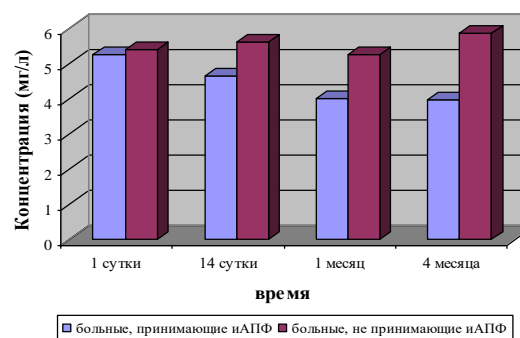
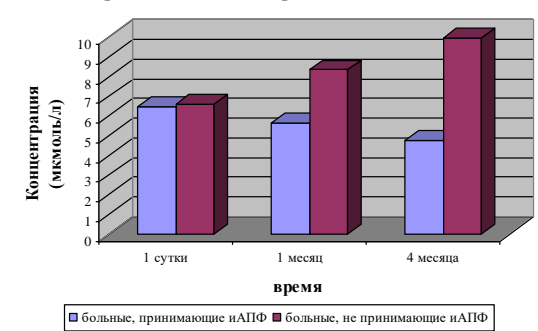
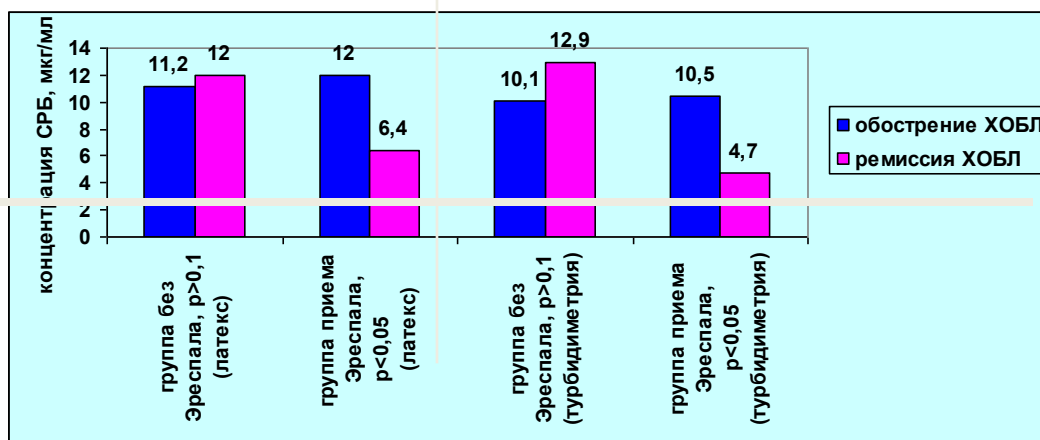


Рис.28 Сравнение динамики ГЦ у пациентов с НС, принимающих и не принимающих иАПФ.



Динамика концентрации СРБ у больных хронической облитерацией легочной артерии ХОБЛ (латекс и турбидиметрия) Эффект эреспала (бронхолитик)

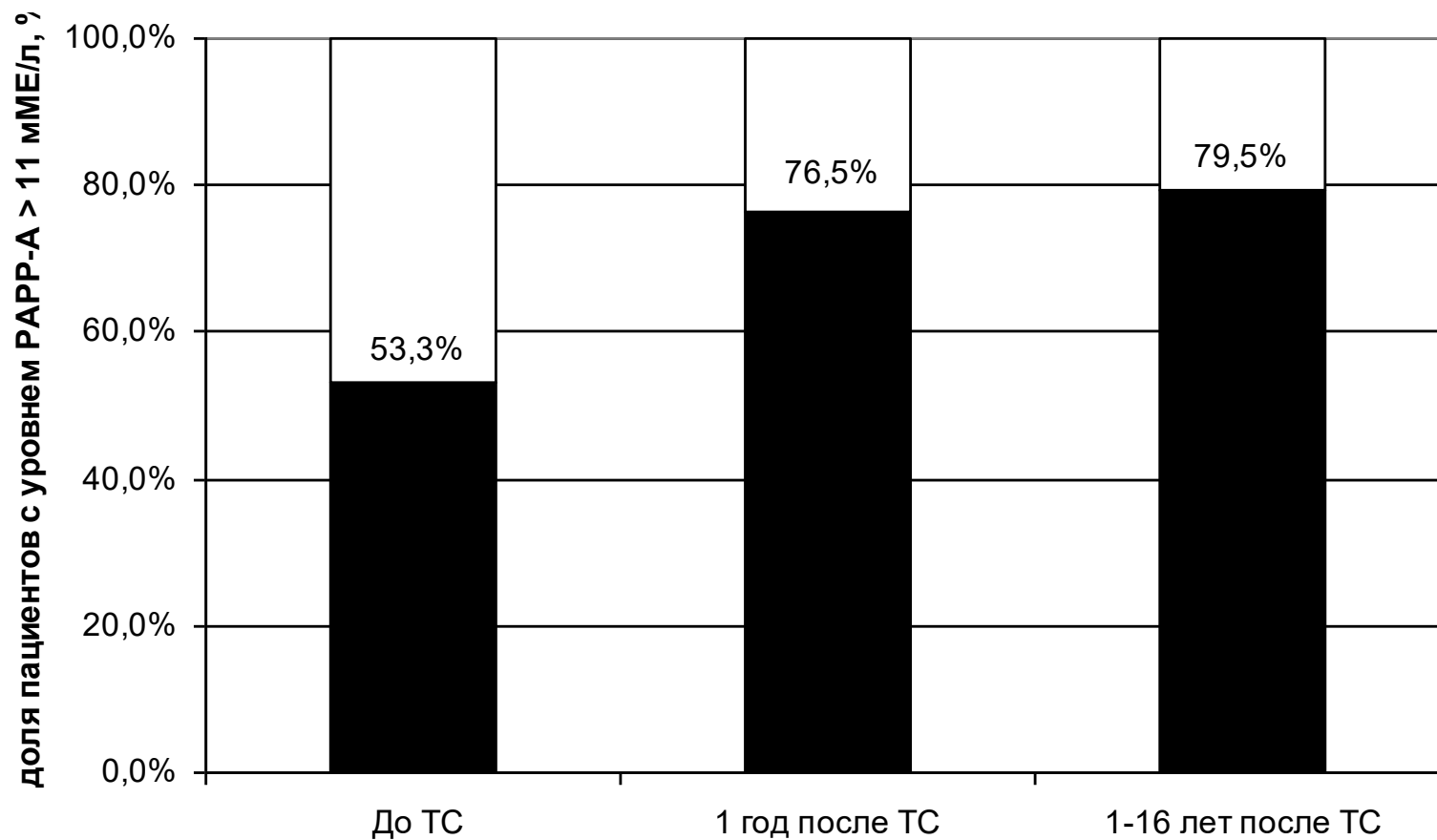


Характеристика обследованных пациентов:

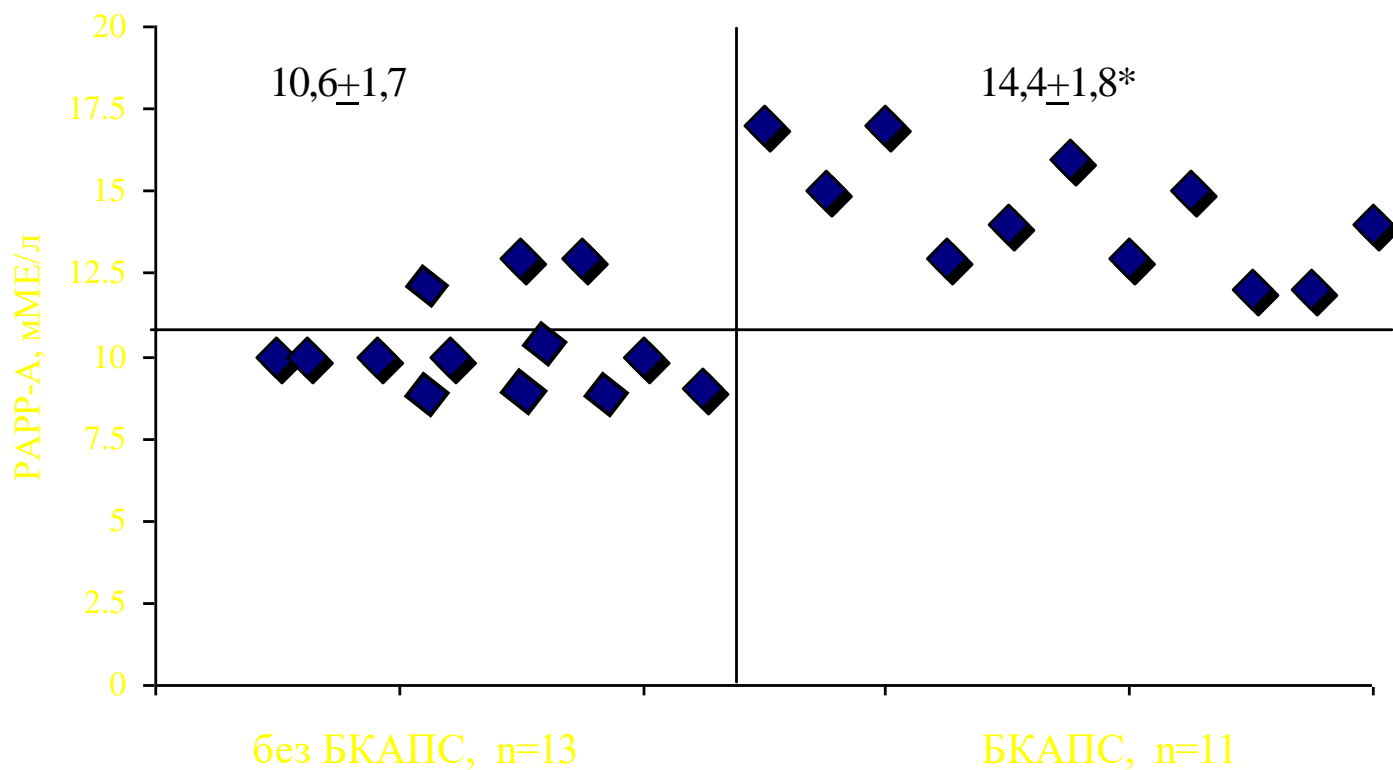
<i>Параметр</i>	<i>Реципиенты сердца до ТС</i>	<i>Реципиенты сердца в 1-й год после ТС</i>	<i>Реципиенты сердца через 1–16 лет после ТС</i>
<i>Кол-во больных, n</i>	20	28	40
<i>Средний возраст, лет</i>	43,5±10,5 (от 18 до 54)	45,7±12,4 (от 18 до 54)	47,2±13,7 (от 19 до 67)
<i>Пол: мужчин женщин</i>	17(85%) 3(15%)	25 (89,3%) 3 (10,7%)	35 (87,5%) 5 (12,5%)

**- 20 пациентов с пересаженным сердцем были обследованы до и в различные сроки после операции ТС и, таким образом, были включены в две или три группы обследуемых.*

Увеличение доли пациентов с уровнем PAPP-A > 11 мМЕ/л до, и в различные сроки после ТС.

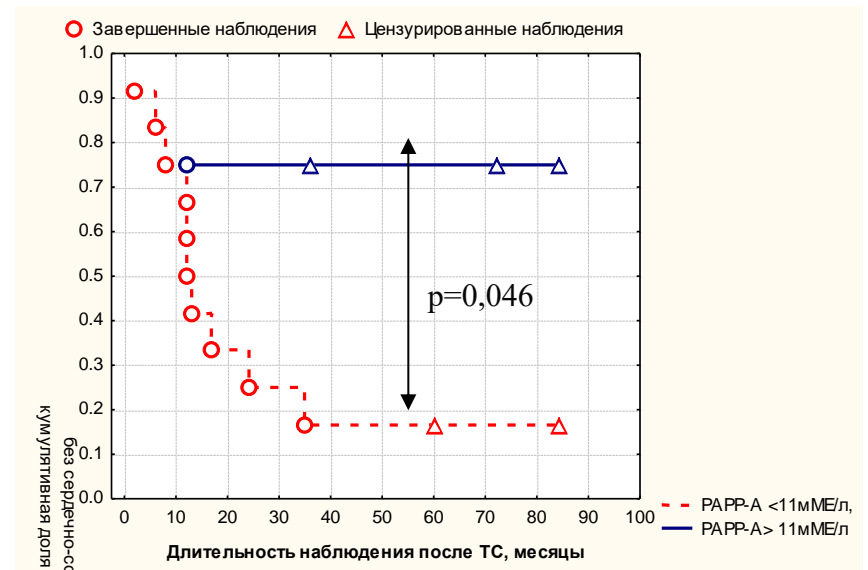
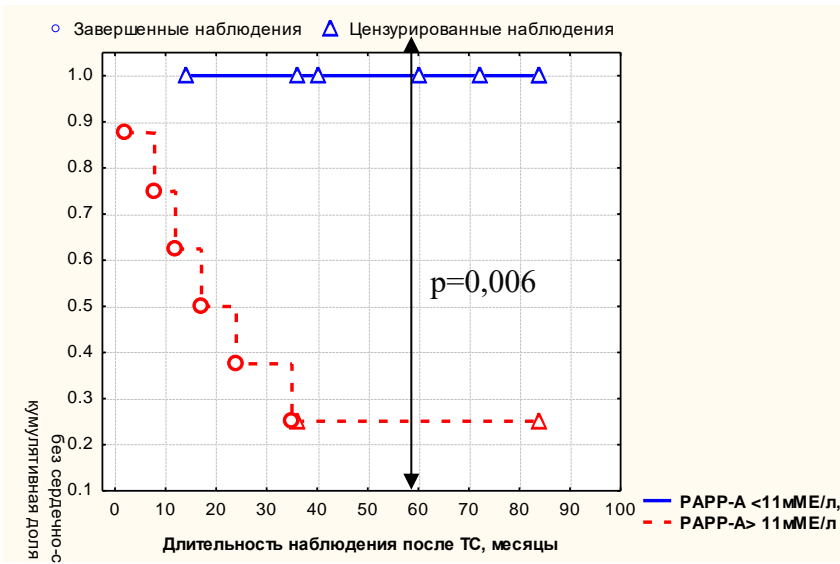


Уровень PAPP-A у реципиентов с БКАПС и без таковой в отдаленные сроки (1-16 лет) после ТС



*- $p < 0,05$ в сравнении с реципиентами без БКАПС

Кумулятивная доля пациентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах с различным уровнем PAPP-A.



Конечные точки исследования:

- смерть от сердечно-сосудистых причин
- раннее развитие БКАПС
- острое отторжение с нарушениями гемодинамики

Айсберг сердечно-сосудистых заболеваний



Представление больных, поступивших в отделение кардиореанимации с ОКС

	НС, %		ОИМ, %	
Всего больных	14		36	
Средний возраст, лет (разброс)	61,4 (47-84)		64,7 (42-77)	
Гипертоническая болезнь	12	85,7	31	86,1
Атеросклероз коронарных артерий	12	85,7	36	100
Сахарный диабет 2 типа	1	7,1	6	16,7
Ожирение	3	21,4	12	33,3
Наличие ИМ в анамнезе	7	50,0	11	30,5
Нарушение ритма	2	14,3	21	58,3
Пневмония / Отек легких	1	7,1	7	19,4

Активность ферментов при ОИМ и НС при поступлении в отделение кардиореанимации

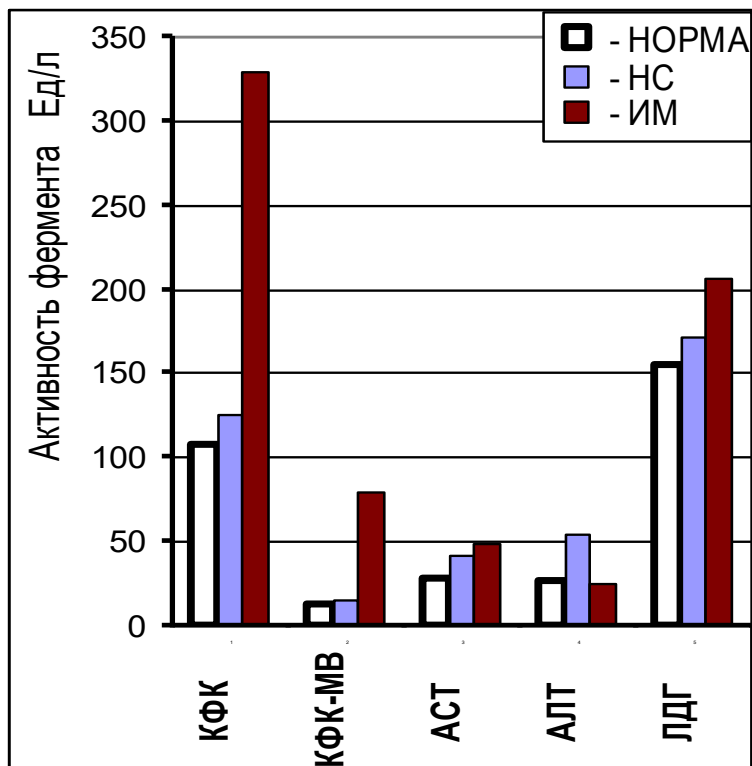


Рис.23. Диагностическая значимость ферментов у больных с НС и ИМ при первом обследовании

На первом этапе диагностики, который отличался весьма широким временным диапазоном, только КФК и КФК-МВ реагировали на ОКС.

Активность КФК у больных ОИМ и нестабильной стенокардией

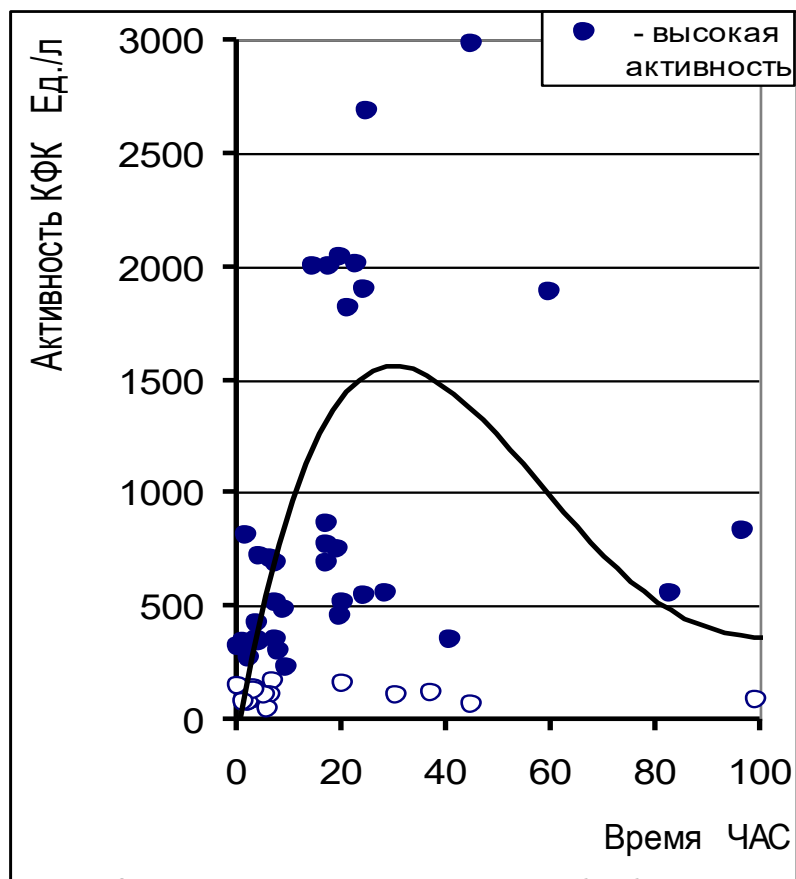


Рис.35. Изменение активности **КФК** у больных **ИМ** в реальном времени

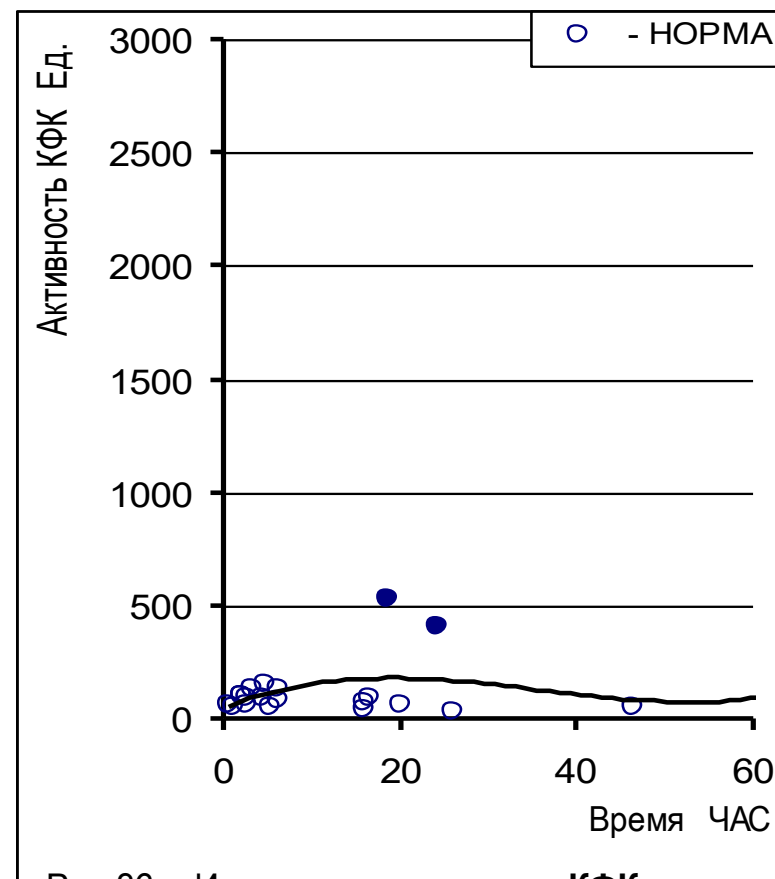


Рис.36. Изменение активности **КФК** у больных с **НС** в реальном времени

Маркеры у больных ОИМ (иммунохроматографические тесты)

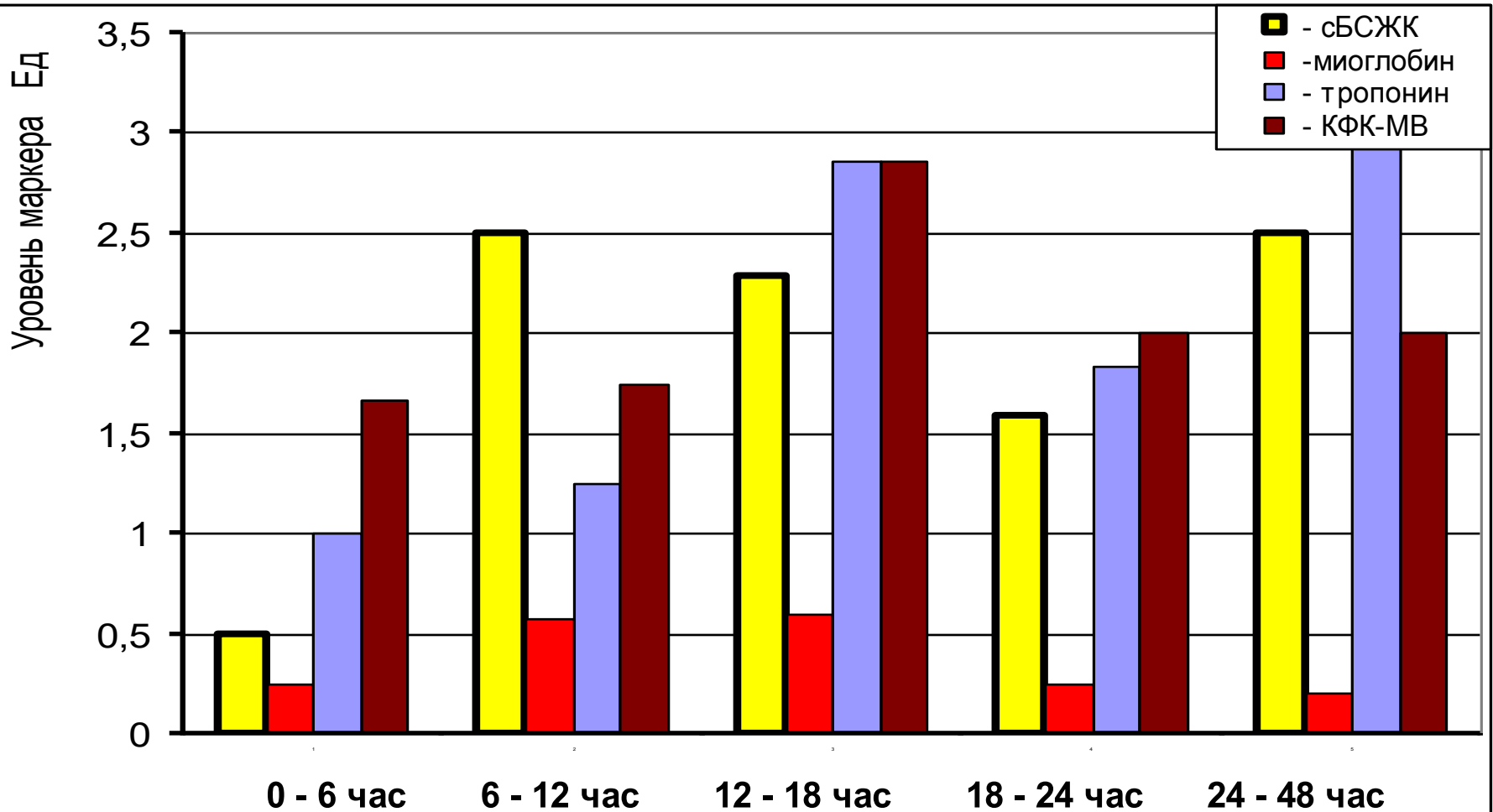


Рис.42. Изменение средних значений белковых кардиомаркеров у больных с ИМ во времени

Чувствительность и специфичность маркеров ОИМ, %.

фермент		общая	Время относительно начала ОКС				
			3-6	6-12	12-18	18-24	24-48
сБСЖК	чувствит.	89	50	100	100	80	100
	Специф..	92	-	-	80	100	100
Миоглобин	чувствит.	44	0	50	57	40	50
	Специф.	82	-	-	75	100	100
Тропонин I	чувствит.	81	67	62,5	100	83	100
	специф.	82	-	-	75	100	100
КФК-МВ	чувствит.	88,5	67	75	100	100	100
	специфичн.	82	-	-	75	100	100

Выводы по диагностической значимости маркеров ОИМ (иммунохроматографические тесты)

1. Только **сБСЖК** обладал высокой общей чувствительностью (**89%**) и общей специфичностью (**92%**) в качестве маркера ОИМ. Этот тест достигал 100% чувствительности через 6 часов после начала ОКС, хотя с первых часов его отличала 100% специфичность.
2. На втором месте по эффективности стоял быстрый тест определения КФК-МВ, который начинал работать достаточно поздно – через 12 часов после начала ОКС.
3. Определение миоглобина и тропонина себя не оправдали, оба теста отличались весьма невысокой общей чувствительностью и специфичностью и начинали работать достаточно поздно.

Айсберг сердечно-сосудистых заболеваний



Сравнительный анализ уровней NT-proBNP и BNP-фрагмента в у больных разной степени недостаточности кровообращения

Определение взаимосвязи концентраций NT-proBNP и BNP-фрагмента с и степенью недостаточности кровообращения проводилось методом многофакторного анализа на основе корреляционной матрицы.

По мере прогрессирования ХСН имеются достоверные отличия между средними уровнями NT-proBNP и BNP-фрагмента: Резкий скачок значений маркеров ХСН происходит при прогрессировании НК из степени 2а в 2б).

