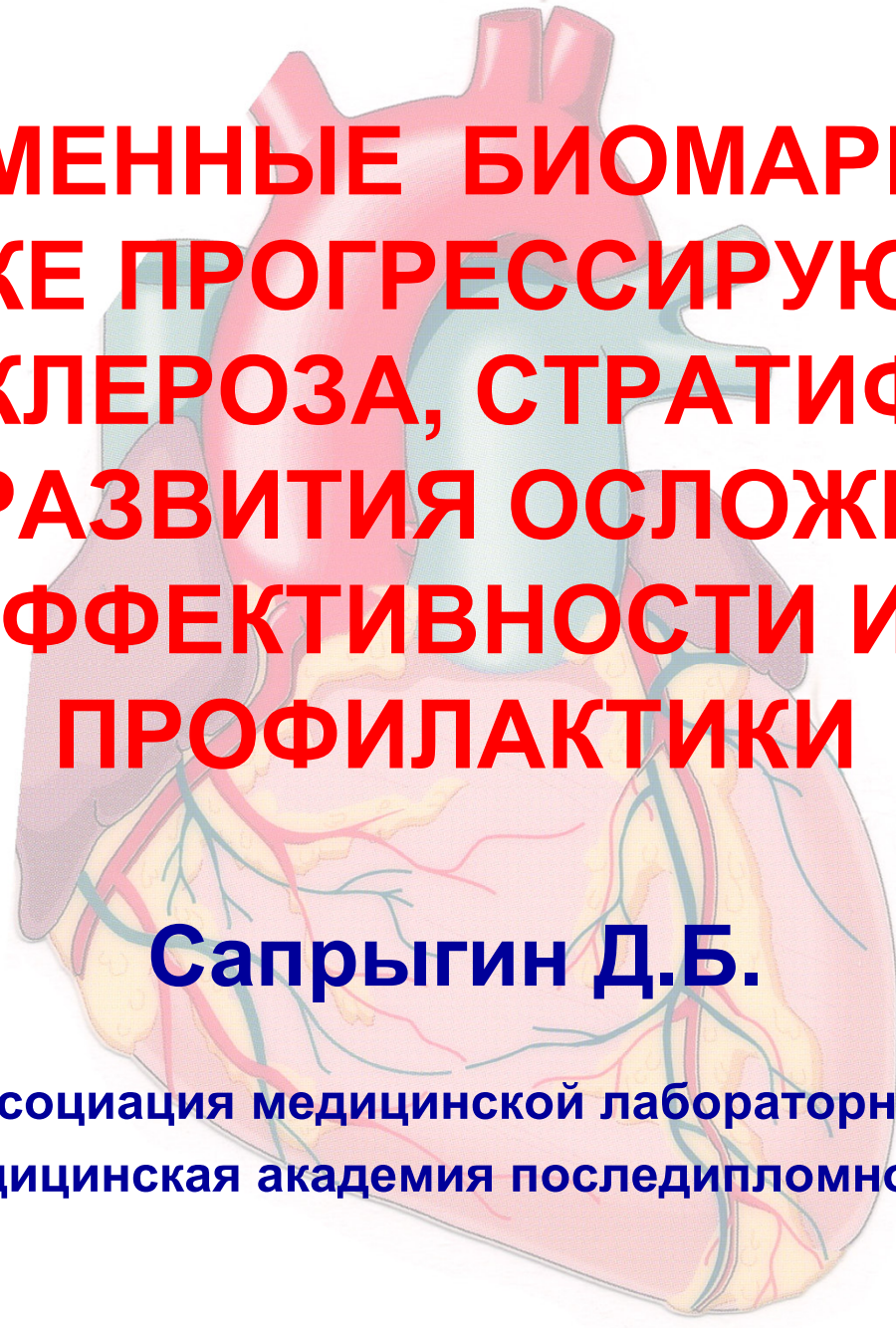


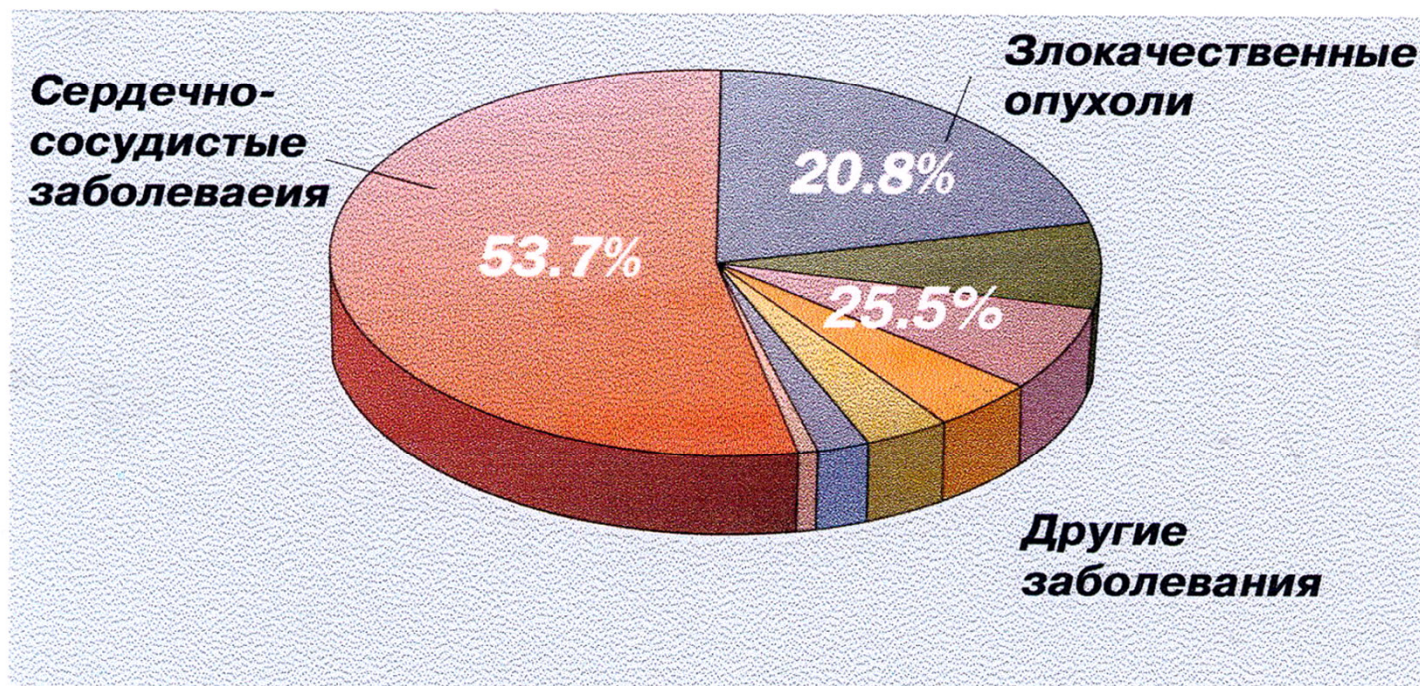


СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЁРЫ В ОЦЕНКЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

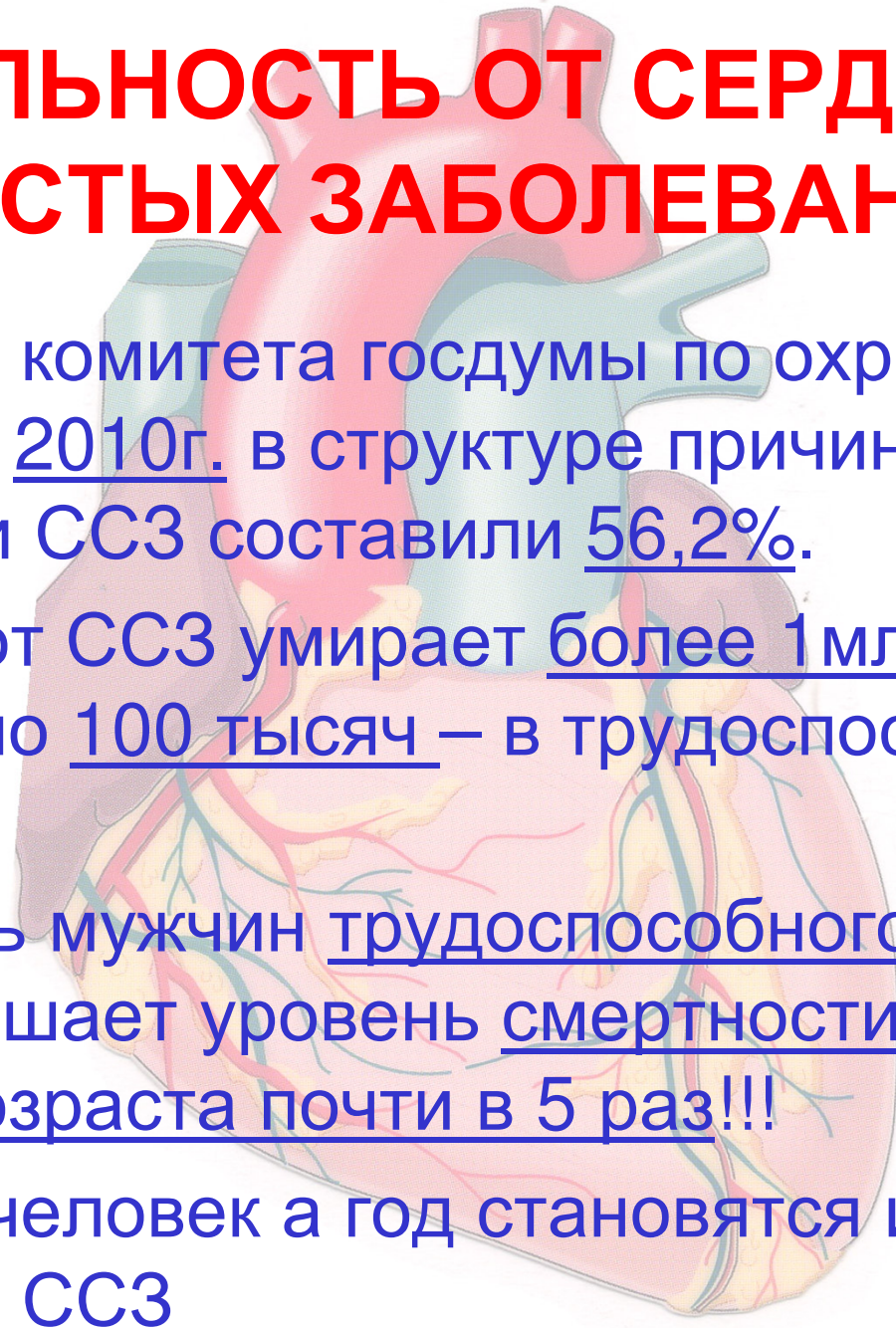
Сапрыгин Д.Б.

**Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики
Российская медицинская академия последипломного образования**

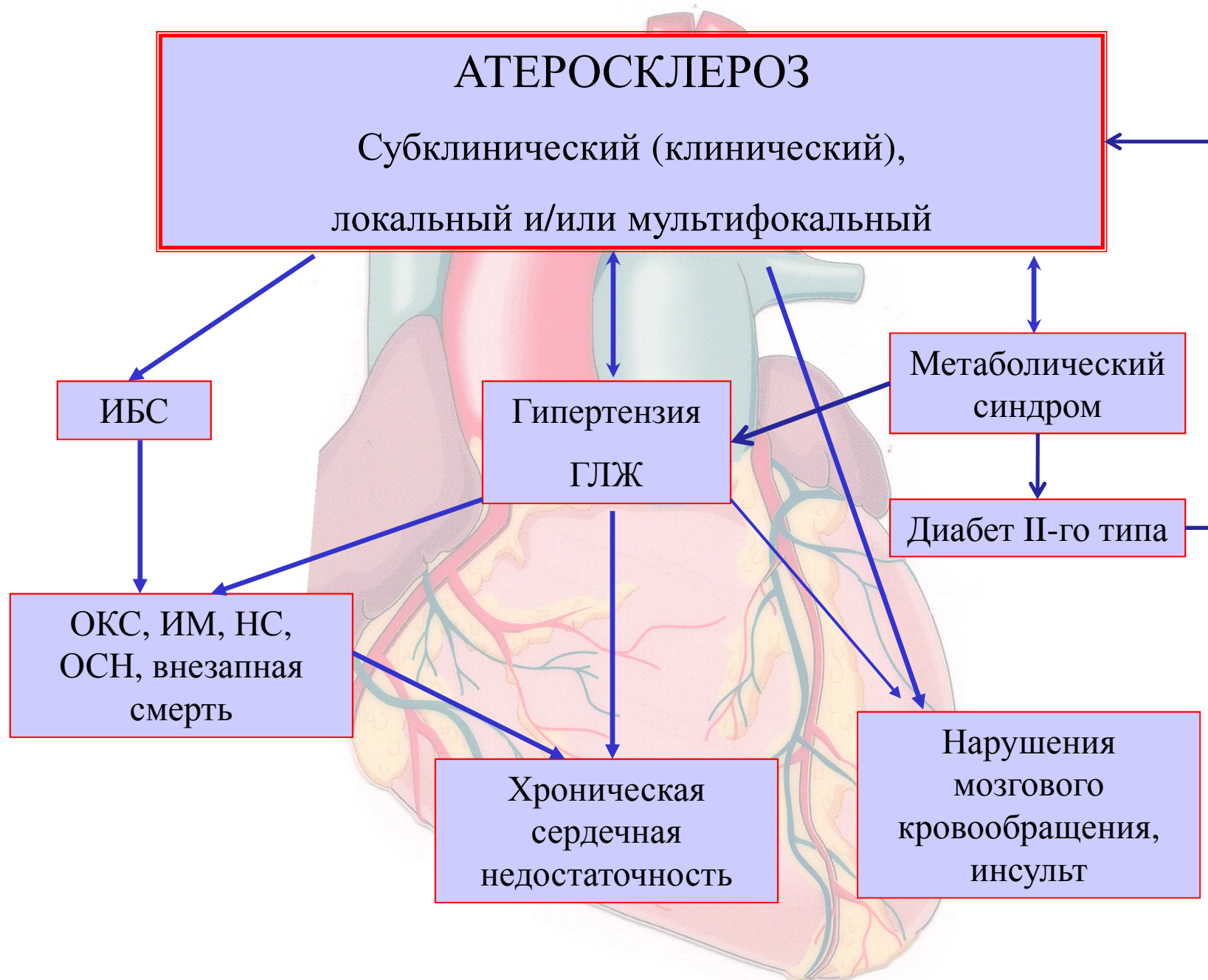
Причины летальности в индустриально развитых странах



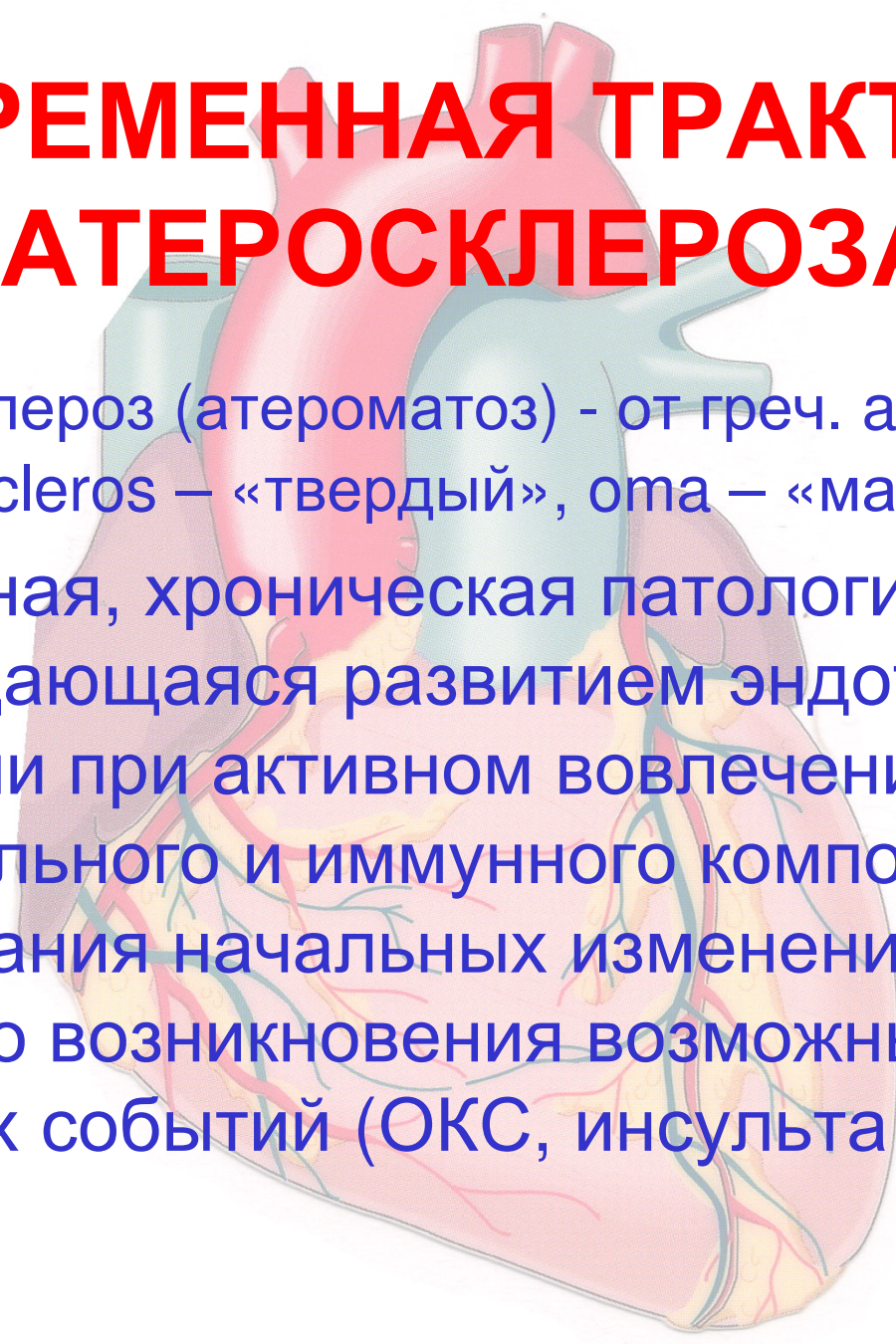
ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РФ



- По данным комитета госдумы по охране здоровья в 2010г. в структуре причин общей смертности ССЗ составили 56,2%.
- Ежегодно от ССЗ умирает более 1млн. человек; из них около 100 тысяч – в трудоспособном возрасте.
- Смертность мужчин трудоспособного возраста от ССЗ превышает уровень смертности женщин этого же возраста почти в 5 раз!!!
- 375 тысяч человек а год становятся инвалидами по причине ССЗ



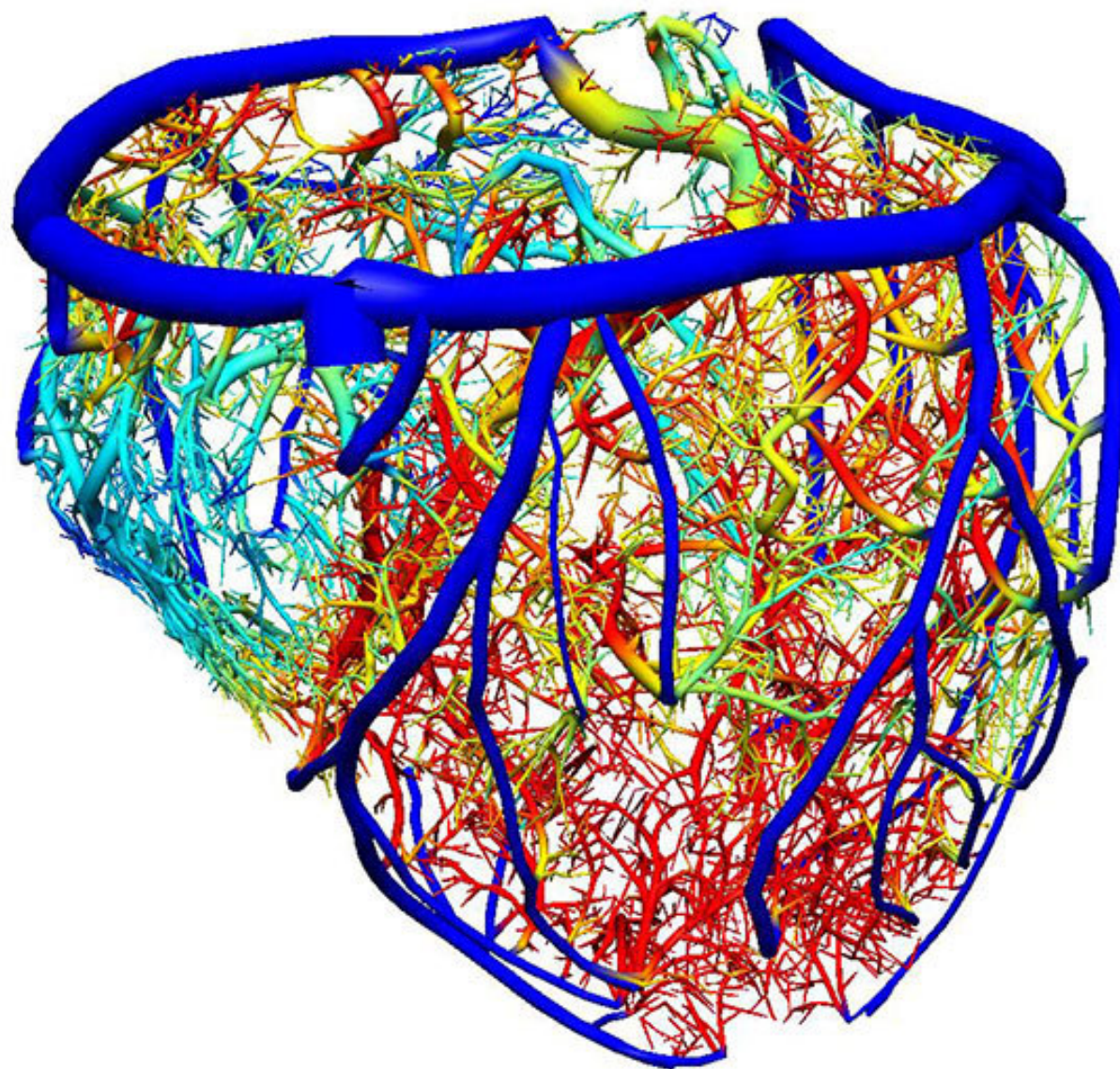
СОВРЕМЕННАЯ ТРАКТОВКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

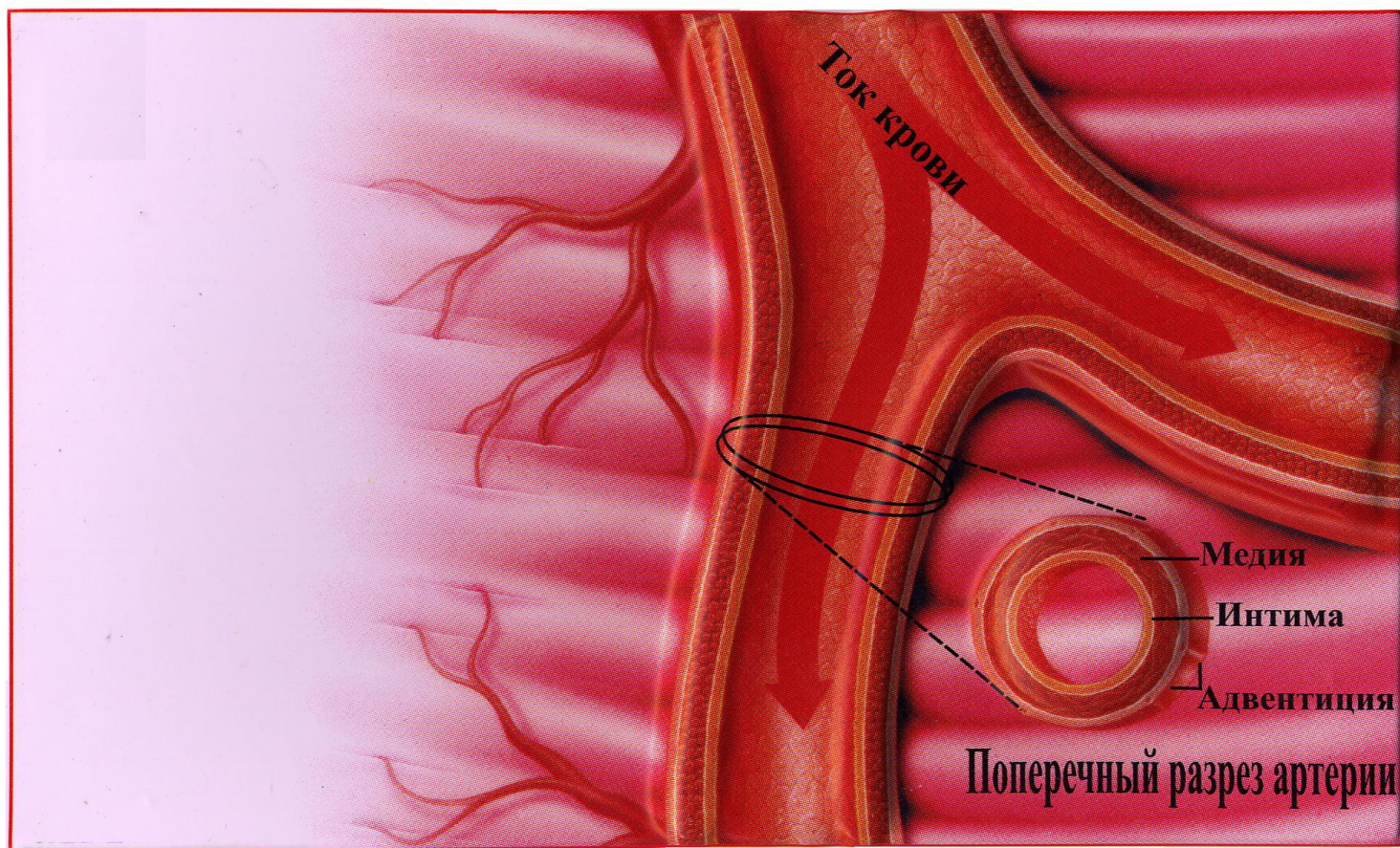


Атеросклероз (атероматоз) - от греч. *athera* – «кашица», *scleros* – «твердый», *oma* – «масса».

Системная, хроническая патология, сопровождающаяся развитием эндотелиальной дисфункции при активном вовлечении в процесс воспалительного и иммунного компонентов – от формирования начальных изменений (детский возраст) до возникновения возможных фатальных событий (ОКС, инсульта и др.).







Стенка артерии в норме.

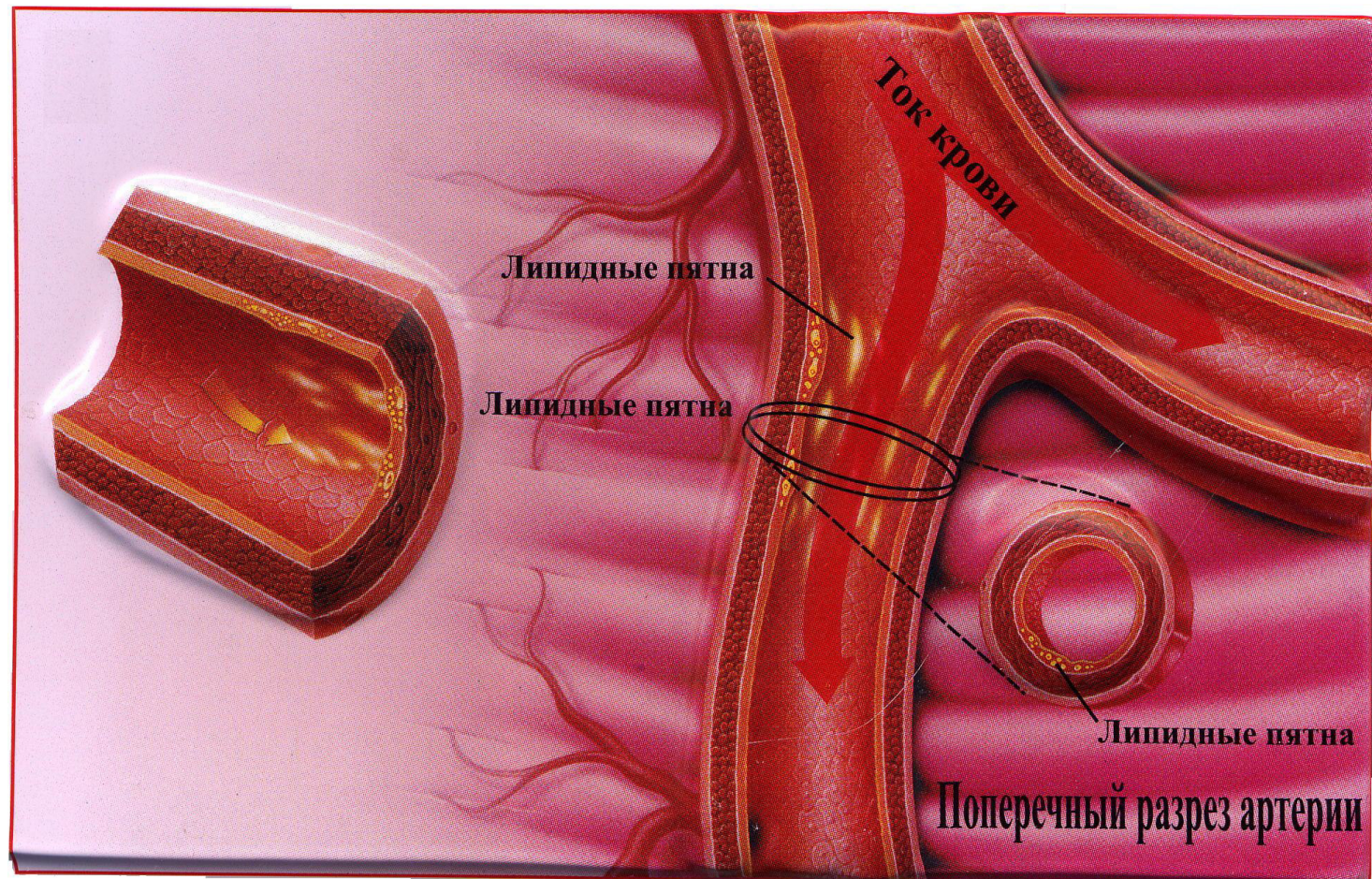
Свободный ток богатой кислородом артериальной крови ко всем органам и тканям крови

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРОЦЕССОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

I этап

Образование липидных пятен

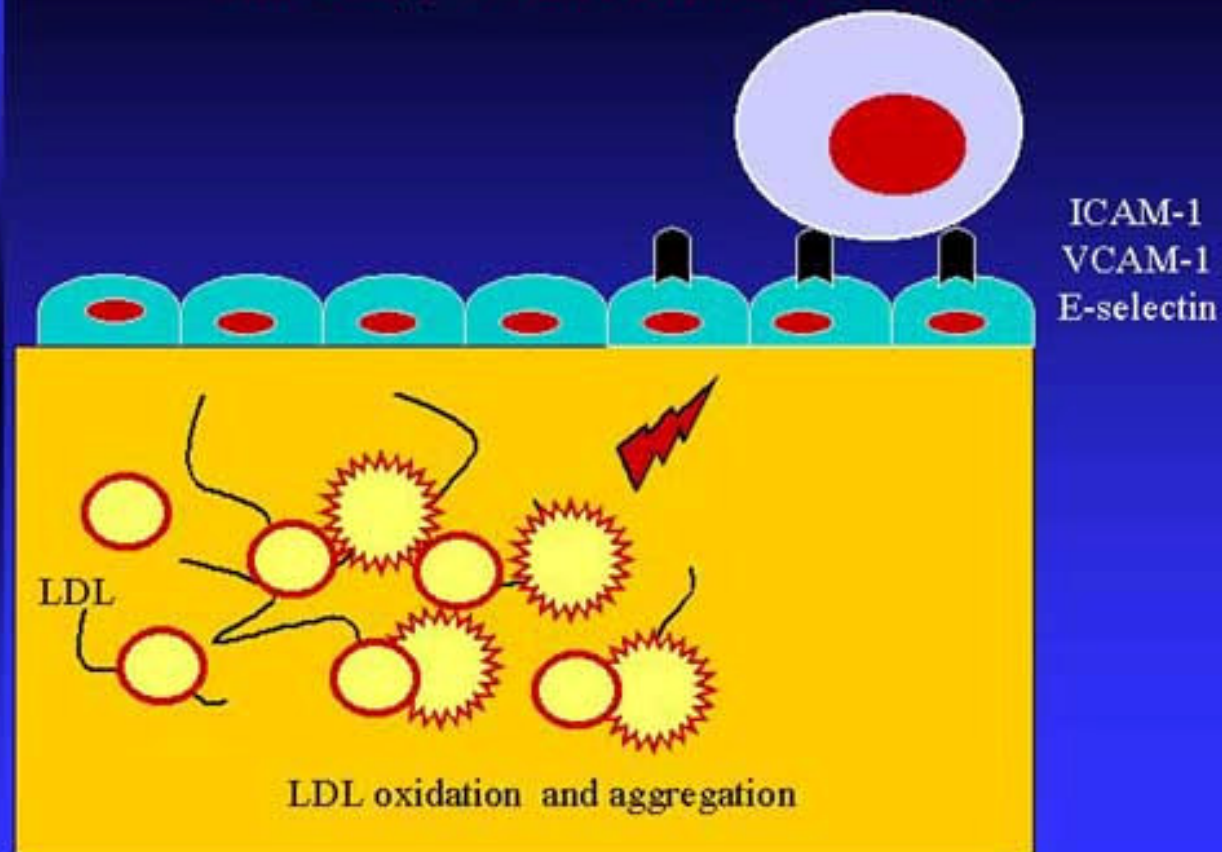
- Проникновение ЛПНП в интиму артерий, их захват и удержание протеогликанами — гиперплазия интимы;
- Окислительная модификация липидов;
- Миграция клеток воспаления (моноциты, Т-лимфоциты) в интиму артерий;
- Превращение макрофагов в «пенистые» клетки.



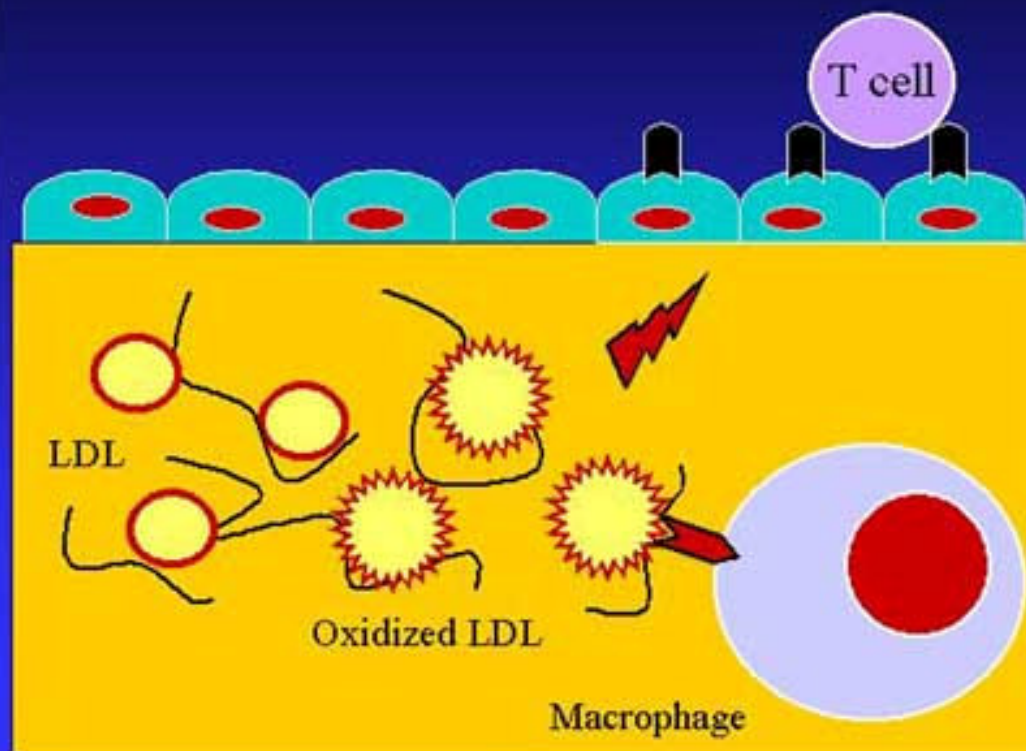
Образование липидных пятен (липидоз).

Накопление липопротеидов в интима артерии с образованием липидных пятен

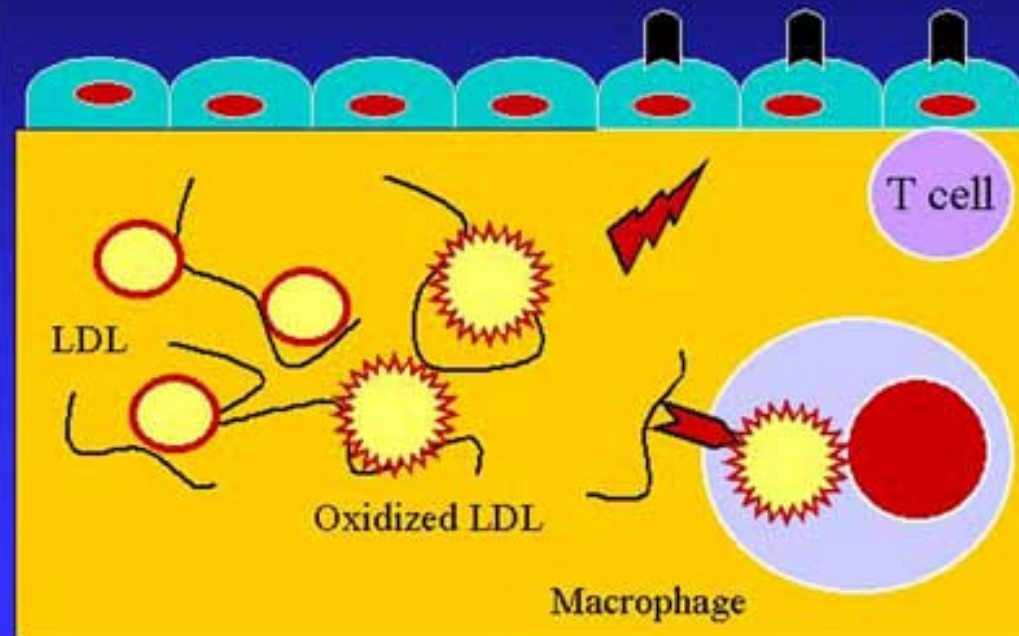
The early atherosclerotic plaque



The early atherosclerotic plaque – the inflammatory response



The early atherosclerotic plaque – removal of oxidized LDL by macrophages



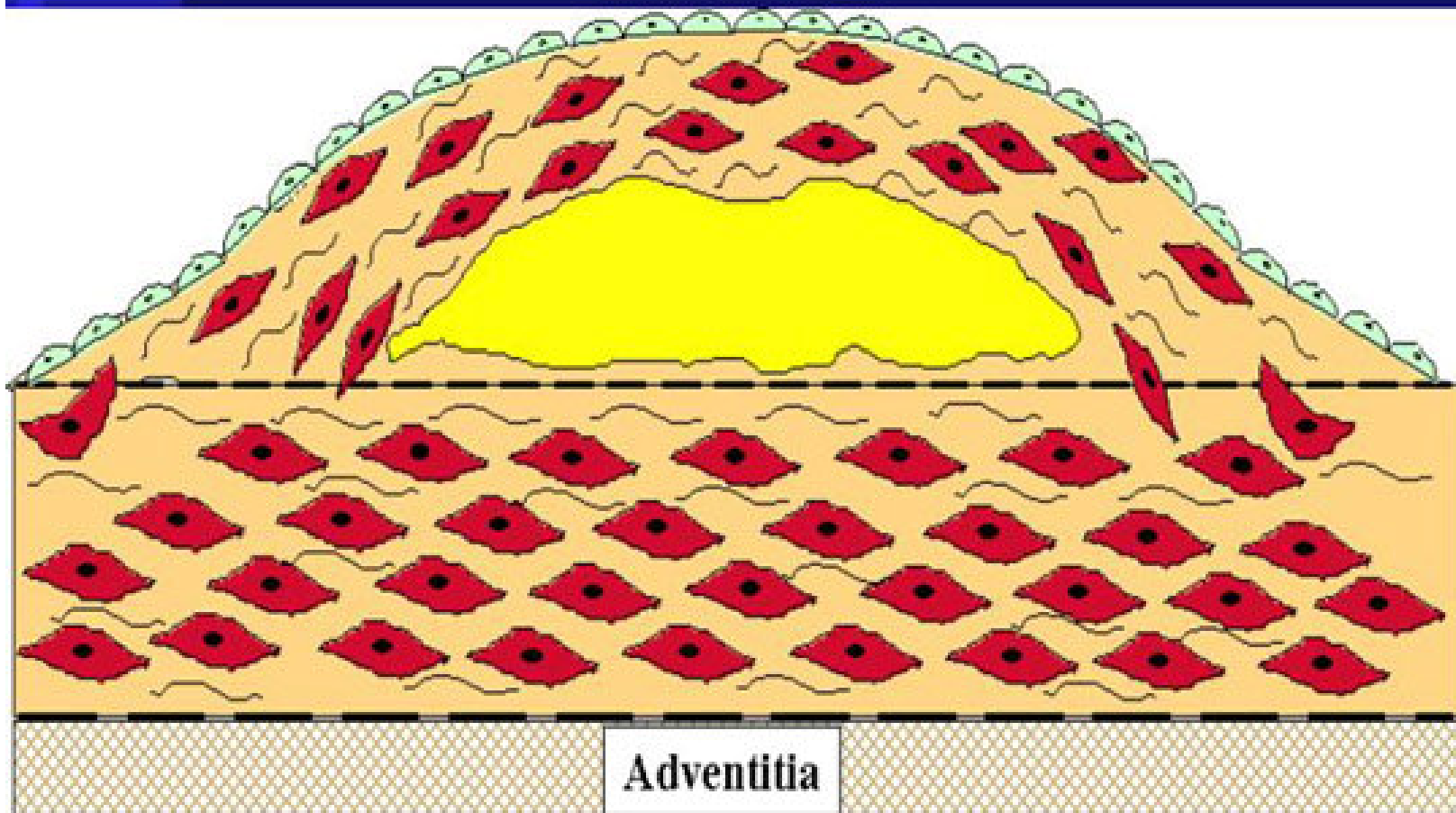
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРОЦЕССОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

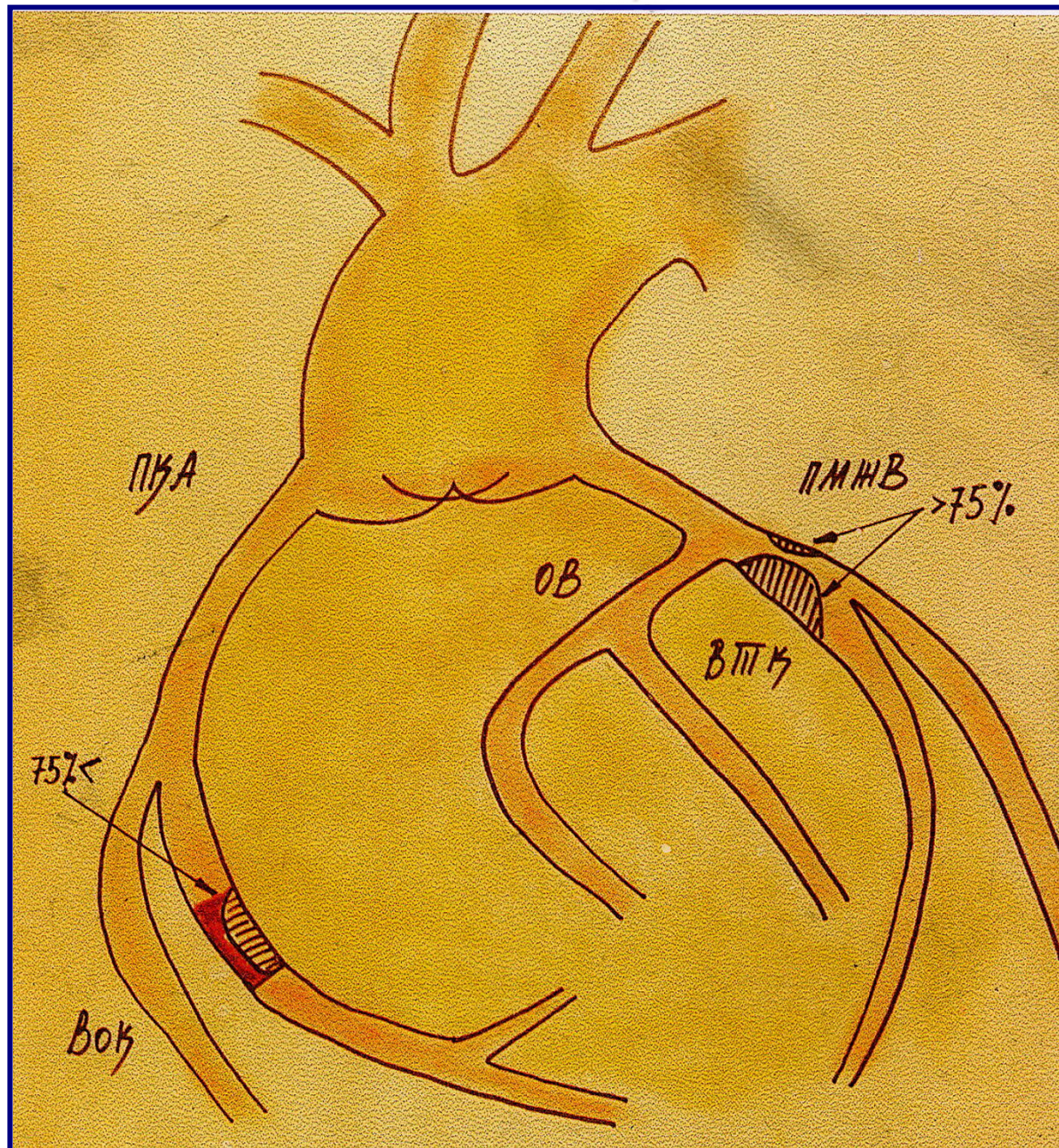
II этап

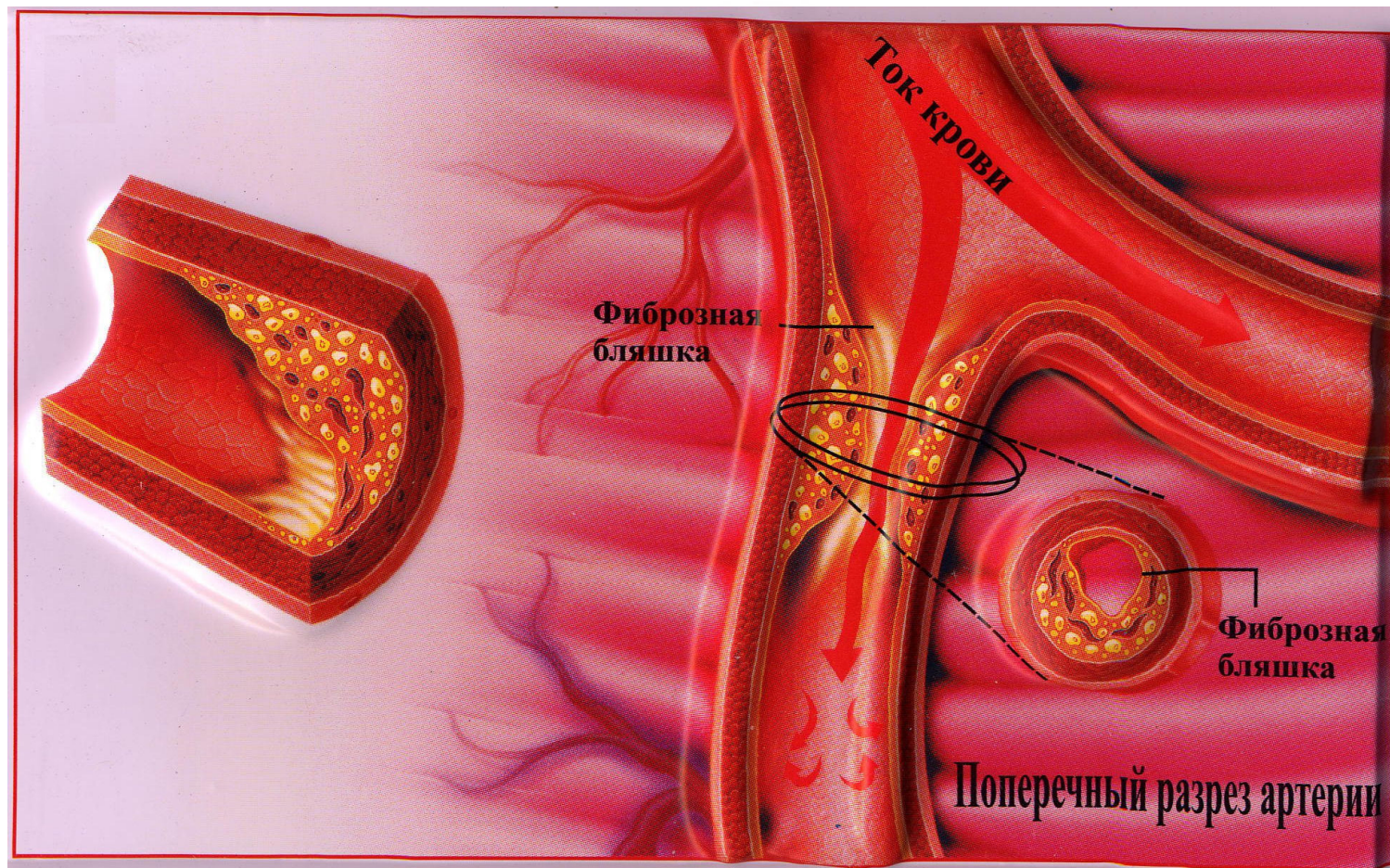
Формирование атеросклеротической
бляшки -переход липидного пятна в
атерому

- Миграция гладкомышечных клеток из медиального слоя артерий;
- «Всплески» пролиферации гладкомышечных клеток и их гибель (апоптоз);
- Разрушение межклеточного матрикса;
- Образование фиброзной покрышки.

The fibromuscular plaque







Формирование фиброзной бляшки (липосклероз).

Интима артерии утолщается, в ней накапливаются гладкомышечные клетки и синтезируемое ими межклеточное вещество (из этого вещества образуется фиброзная покрывка). Фиброзные бляшки резко сужают просвет сосуда.

РАЗВИТИЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

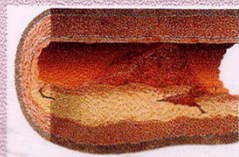
Состояние атеросклеротической бляшки

Стабильное

Нестабильное

Ишемия

Повреждение
кардиомиоцитов



Воспалительный
компонент

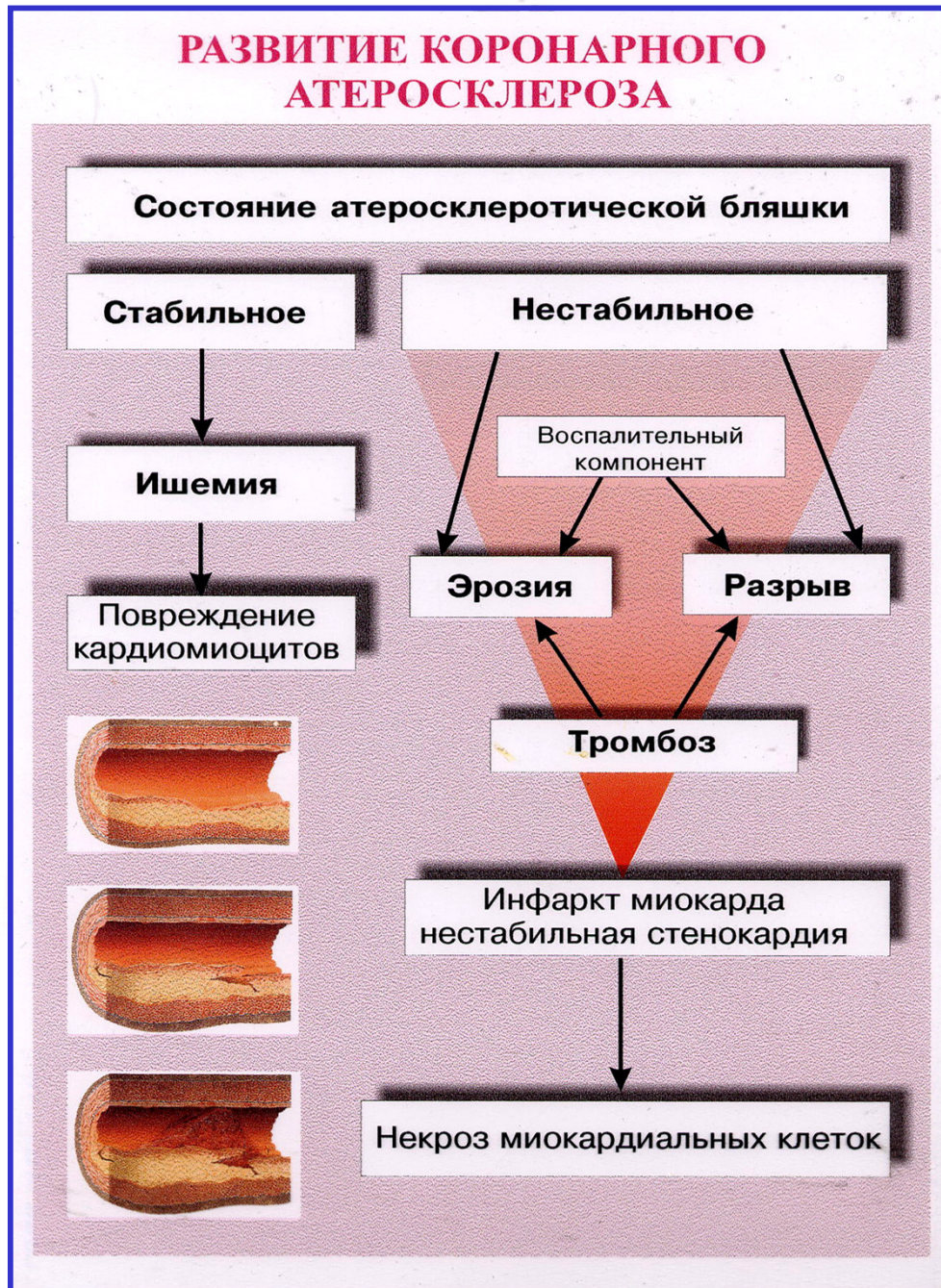
Эрозия

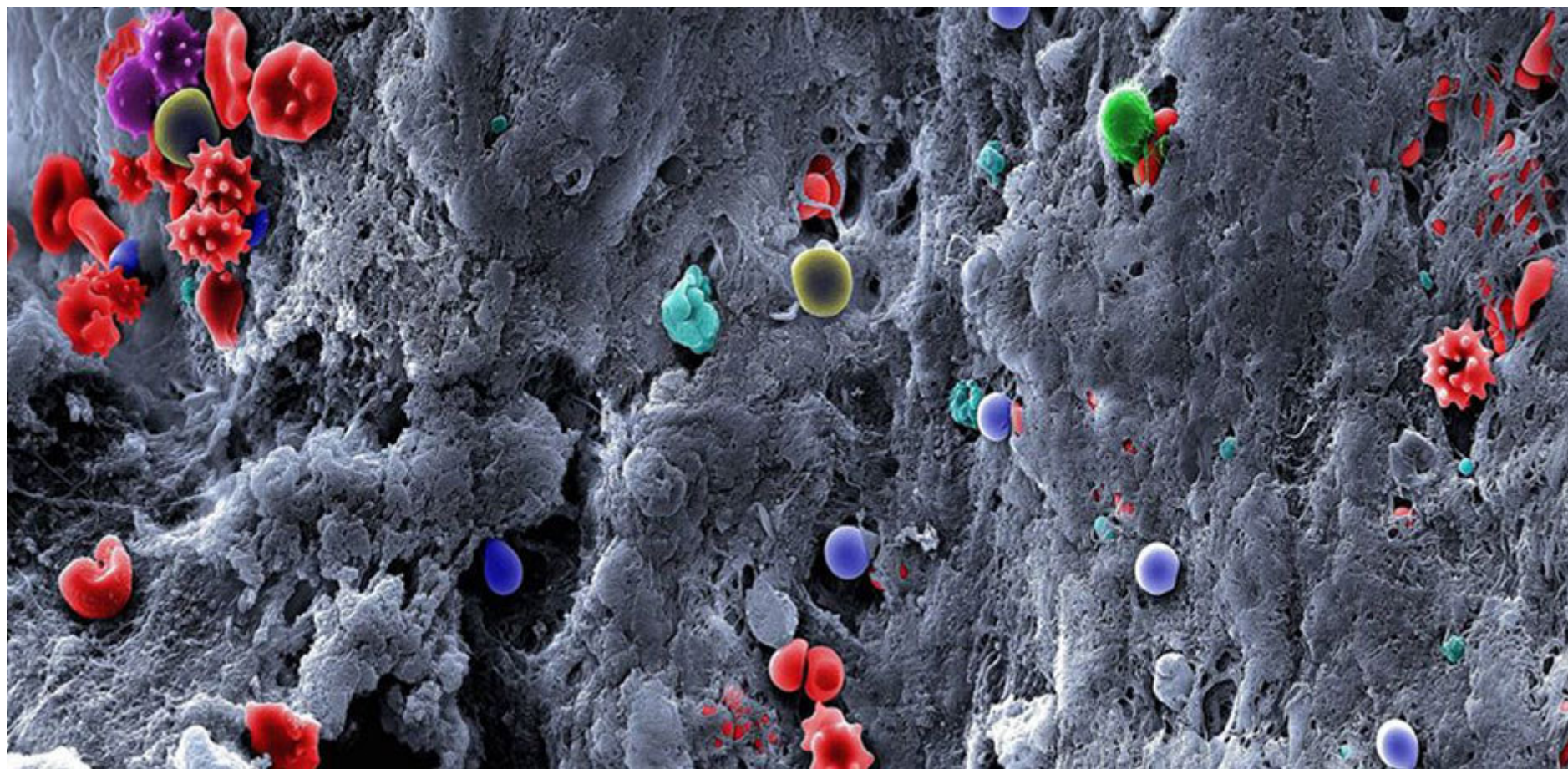
Разрыв

Тромбоз

Инфаркт миокарда
нестабильная стенокардия

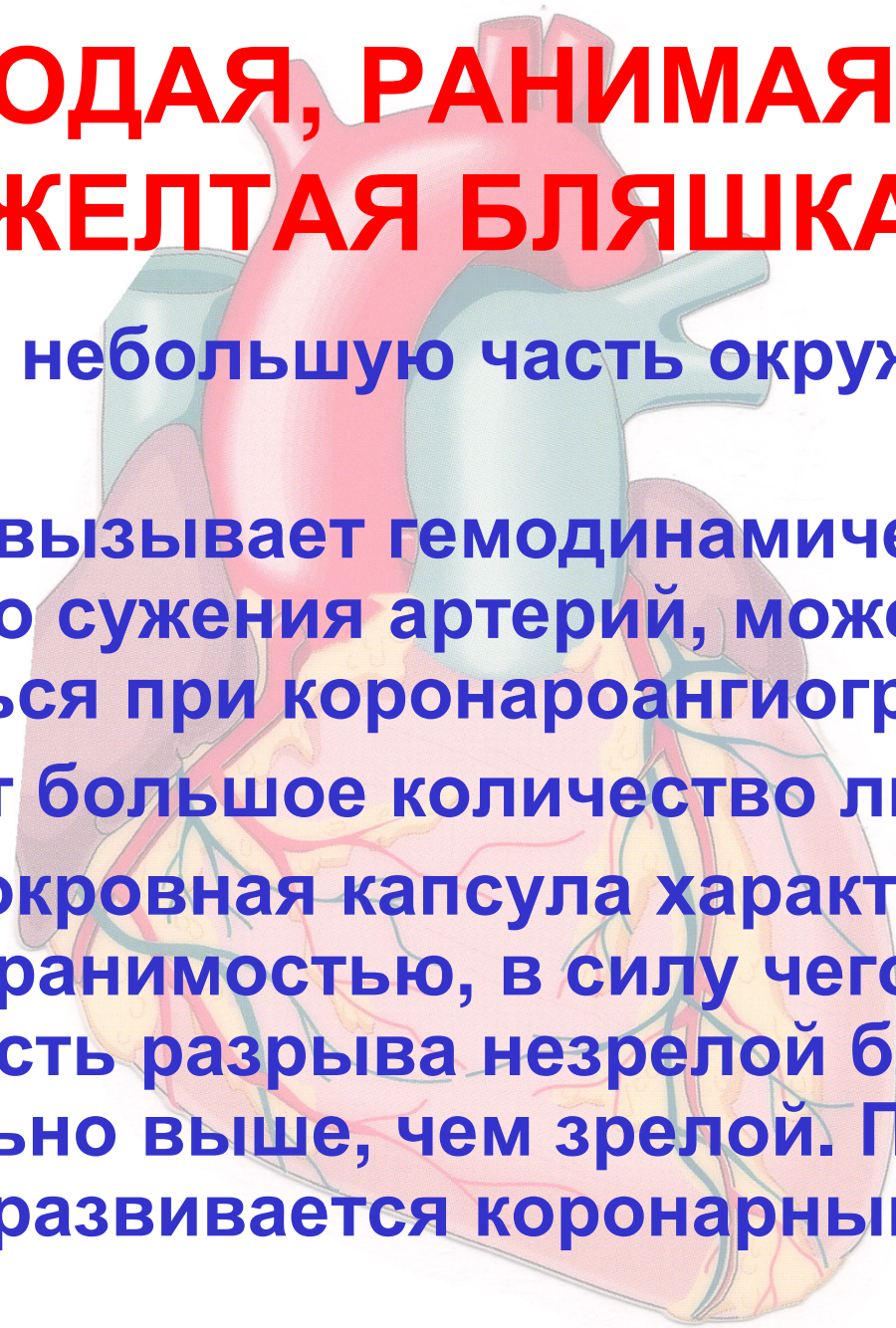
Некроз миокардиальных клеток



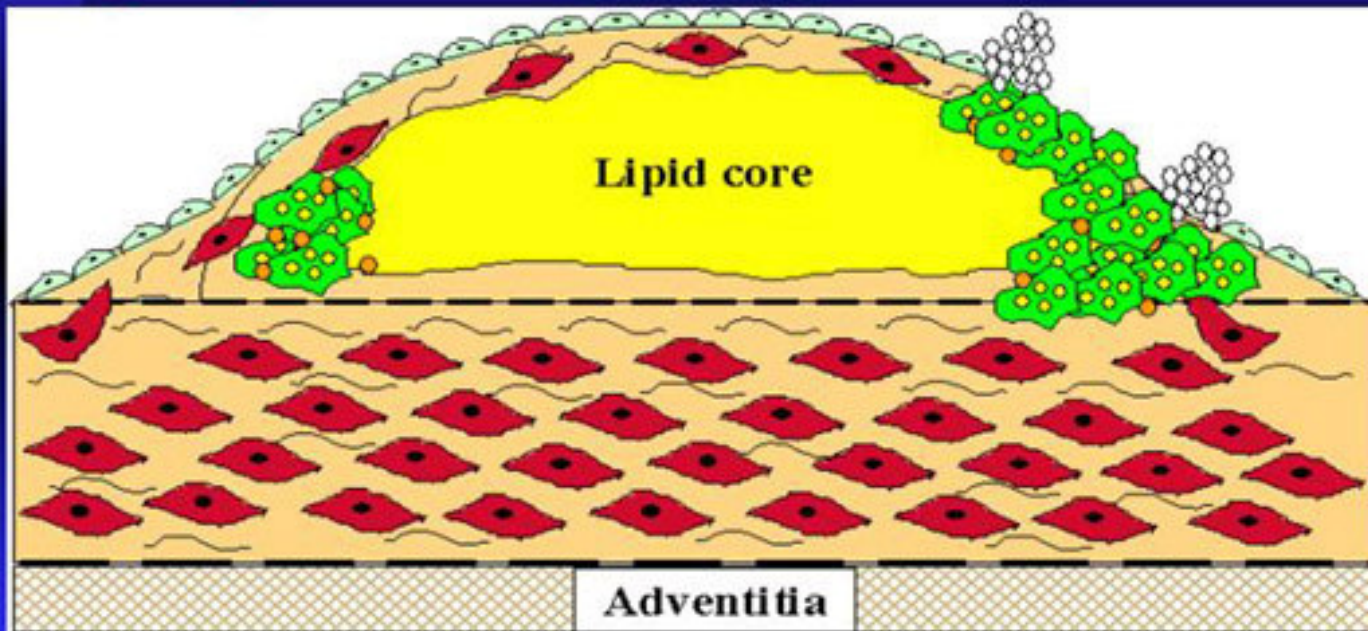


МОЛОДАЯ, РАНИМАЯ ИЛИ ЖЕЛТАЯ БЛЯШКА

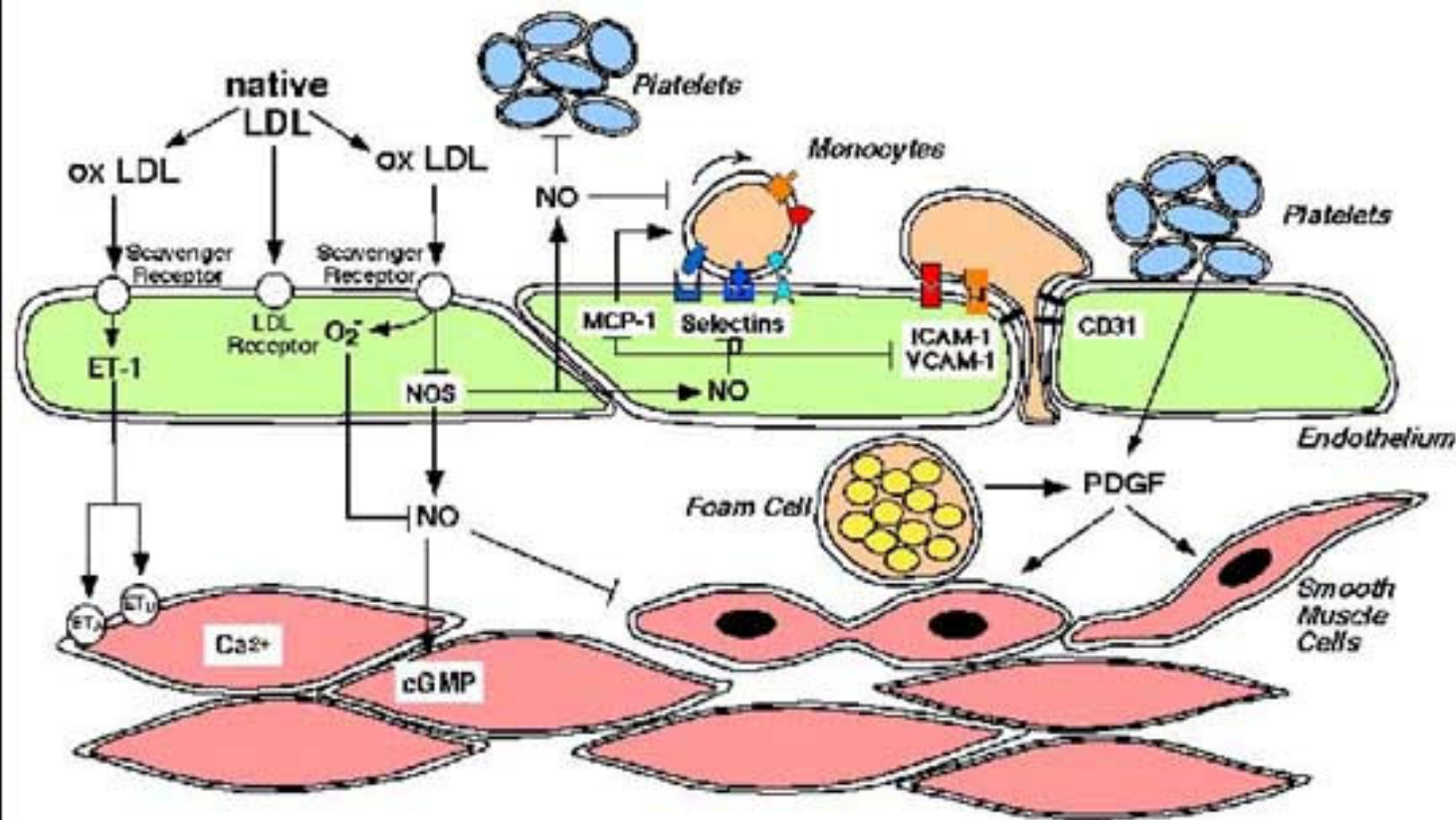
- Занимает небольшую часть окружности сосуда
- Часто не вызывает гемодинамически значимого сужения артерий, может не выявляться при коронароангиографии
- Содержит большое количество липидов
- Тонкая покровная капсула характеризуется высокой ранимостью, в силу чего вероятность разрыва незрелой бляшки значительно выше, чем зрелой. При разрыве развивается коронарный синдром



Development of an unstable plaque



Pathogenesis of Arteriosclerosis



ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИБС



Немодифицируемые

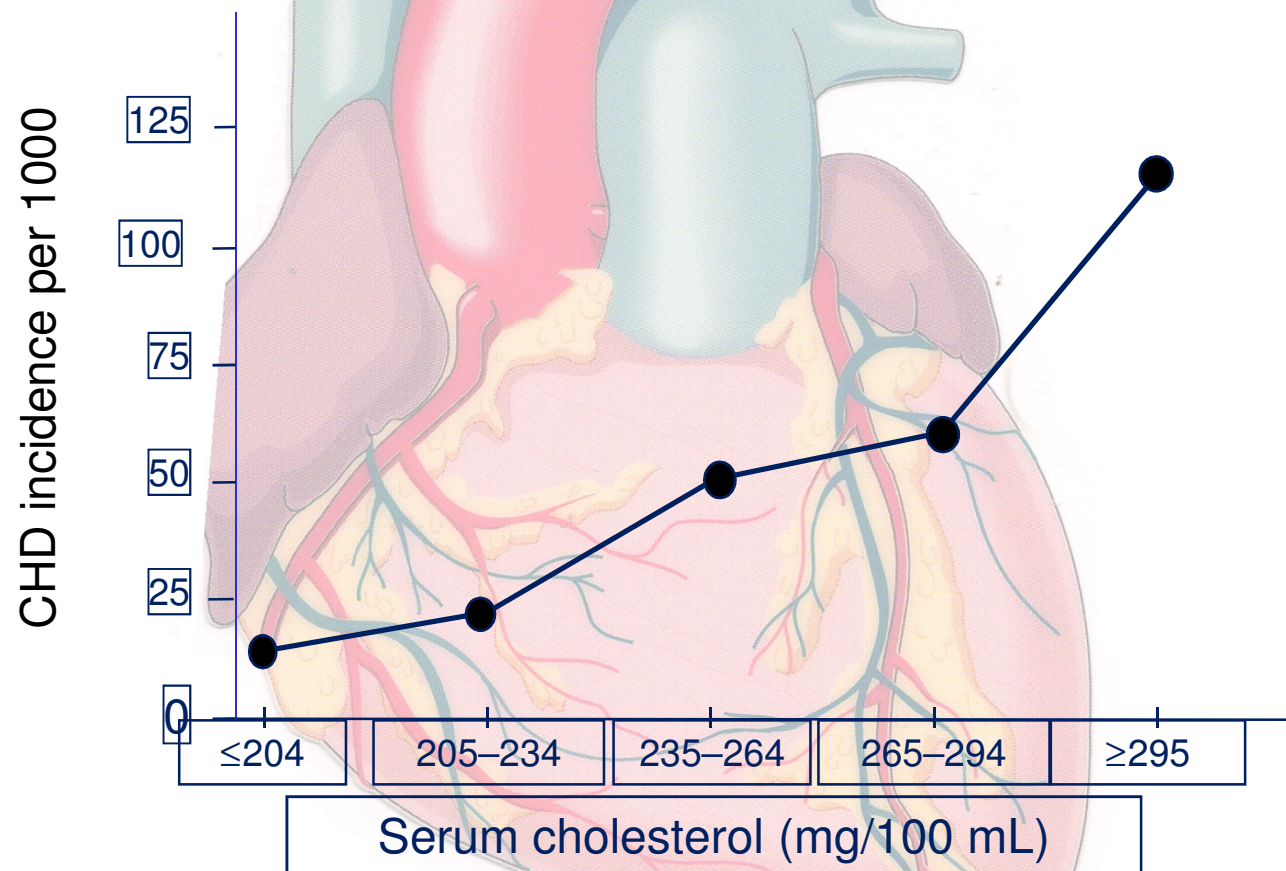
- Возраст;
- Пол;
- Семейный анамнез;
- Генетические факторы

Модифицируемые

- Гипертензия;
- Курение;
- Гиперхолестеринемия, дислипидемия;
- Метаболический синдром;
- Диабет;
- Ожирение (общее и висцеральное);
- Атерогенная диета;
- Малоподвижный образ жизни;
- Алкоголизм.

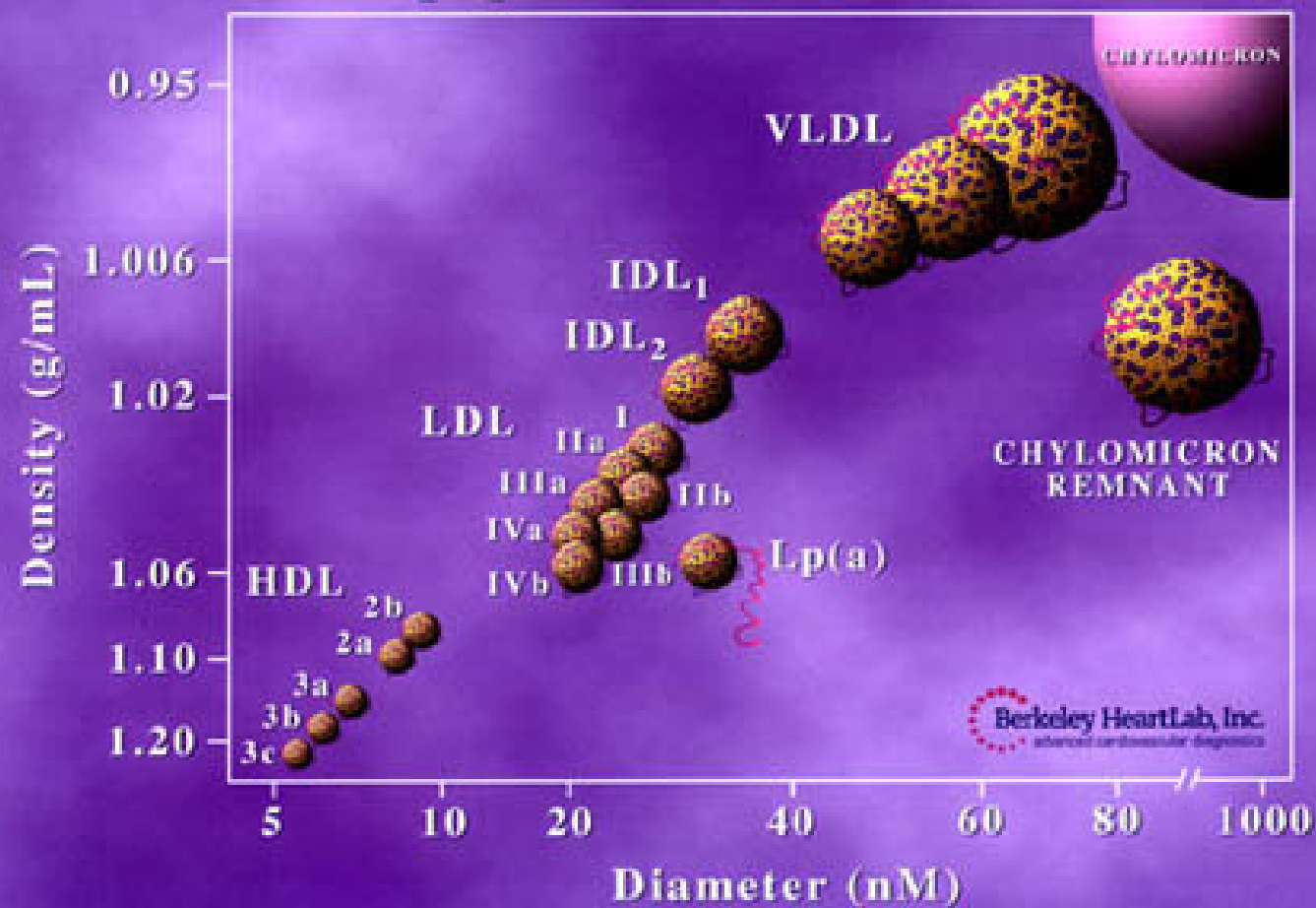
ATP III, 2002, 2004
Framingham score

В масштабных, эпидемиологических исследованиях (мультицентровых) была показана отчетливая корреляция между концентрацией ХС в крови и уровнем смертности от ИБС (Framingham Study)



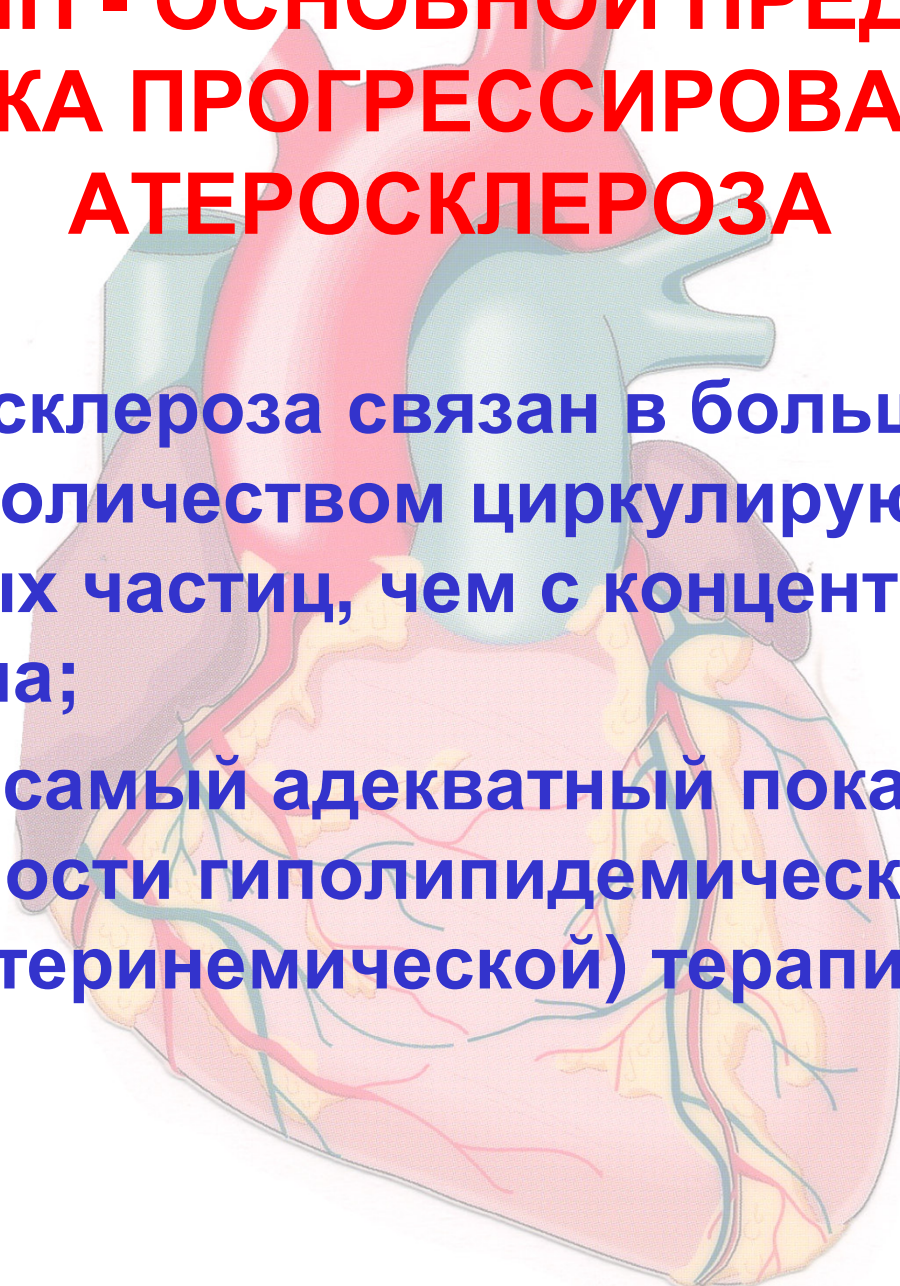
(Adapted from Castelli WP, 1984)

Lipoprotein Subclasses



ХС ЛПНП - ОСНОВНОЙ ПРЕДИКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

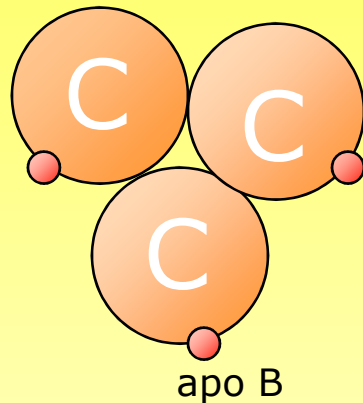
- Риск атеросклероза связан в большей степени с количеством циркулирующих атерогенных частиц, чем с концентрацией холестерина;
- ХС ЛПНП – самый адекватный показатель эффективности гиполипидемической (гипохолестеринемической) терапии;



АПО В ОТРАЖАЕТ УРОВЕНЬ МП ХС-ЛПНП КОГДА СУММАРНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ХС-ЛПНП В НОРМЕ

ХС- ЛПНП

3,6
ммоль/л



Крупные ХС-ЛПНП

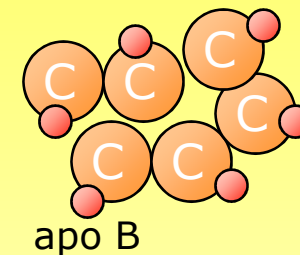
Апо В

0,8 г/л

Риск ССЗ

†

3,6
ммоль/л



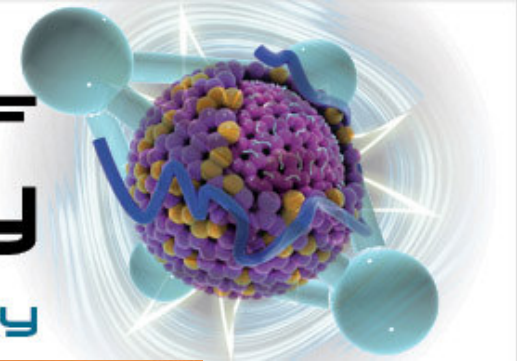
Мелкие ХС- ЛПНП

1,5 г/л

† †

THE WORLD CONGRESS OF CLINICAL LIPIDOLOGY

6-8 DECEMBER, 2012 | BUDAPEST, HUNGARY



Keynote Lecture: «Apo B Targeted Therapies»

Gerald F. Watts (South Metropolitan Health Service, Canning Bridge, WA, Australia)

**Вывод: Apo B – САМЫЙ АДЕКВАТНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ) ДИСЛИПИДЕМИИ

Семейная ГХС (гомозиготная и
гетерозиготная формы)

*Основные гены ассоциированные с FH –
рецептор ЛПНП (LDLR), рецептор апо Б,
пробелок конвертазы субтилизин/кексин – 9-
го типа (PCSK9).*

*В настоящее время современные
биочиповые технологии и соответствующие
биочиповые анализаторы детектируют 20
мутаций, влияющих на функцию этих трех
генов. Время исследования 3 часа.*

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ – СОВРЕМЕННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:



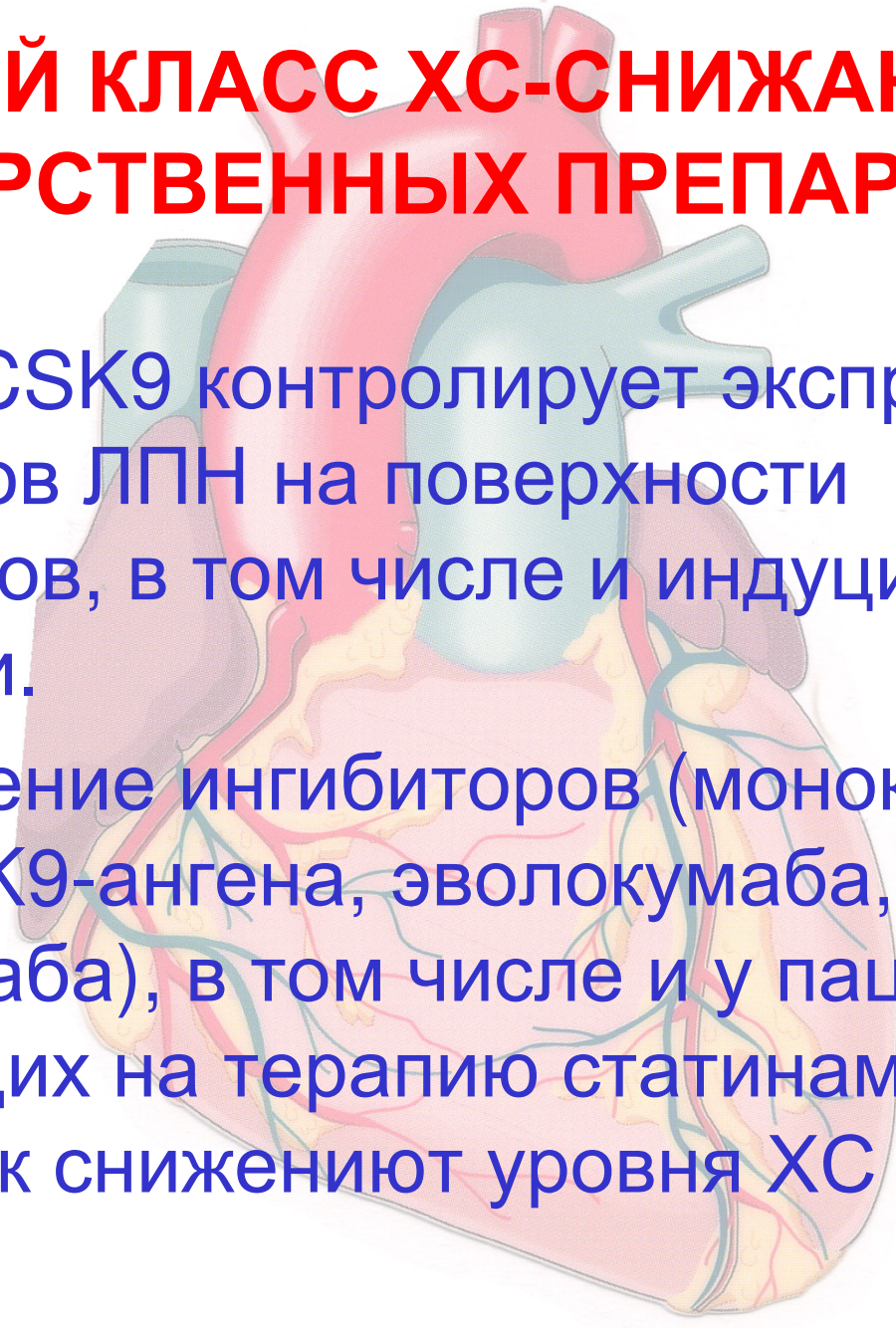
- ✓ Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы – статины;
- ✓ Ингибиторы кишечной абсорбции холестерина – Эзетимиб (Эзетерол);
- ✓ Фибраты;
- ✓ Экстрокорпоральная терапия (аферез);
- ✓ Ингибиторы фермента PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин кексин типа 9).

СТАТИНЫ – ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА 3-ГИДРОКСИ-3- МЕТИЛГЛЮТАРИН-КОЭНЗИМ А РЕДУКТАЗЫ (ГМГ-КоА редуктаза)

Статины блокируют синтез ХС в печени и увеличивают количество рецепторов к ЛПНП, в результате чего ЛПНП выводятся из кровотока. Эти препараты снижают уровень ХС и ЛПНП на 25% и снижают риск развития ССЗ АГ как при первичной, так и при вторичной профилактики (на 25-45%).

Розувастатин (Crestor) – 2ой по числу выписываемых врачами США лекарственных препаратов

НОВЫЙ КЛАСС ХС-СНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

An anatomical illustration of a human heart, showing the four chambers (right and left atria and ventricles) and the major blood vessels (superior and inferior vena cava, aorta, and pulmonary artery/vein). The heart is depicted in a realistic style with various colors representing different tissues and blood flow.

Белок PCSK9 контролирует экспрессию рецепторов ЛПН на поверхности гепатоцитов, в том числе и индуцирующих статинами.

Применение ингибиторов (моноклональных АТ к PCSK9-ангена, эволокумаба, алирокумаба), в том числе и у пациентов, не отвечающих на терапию статинами, приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 55-76%.

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Circulation. published online November 12, 2013;
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

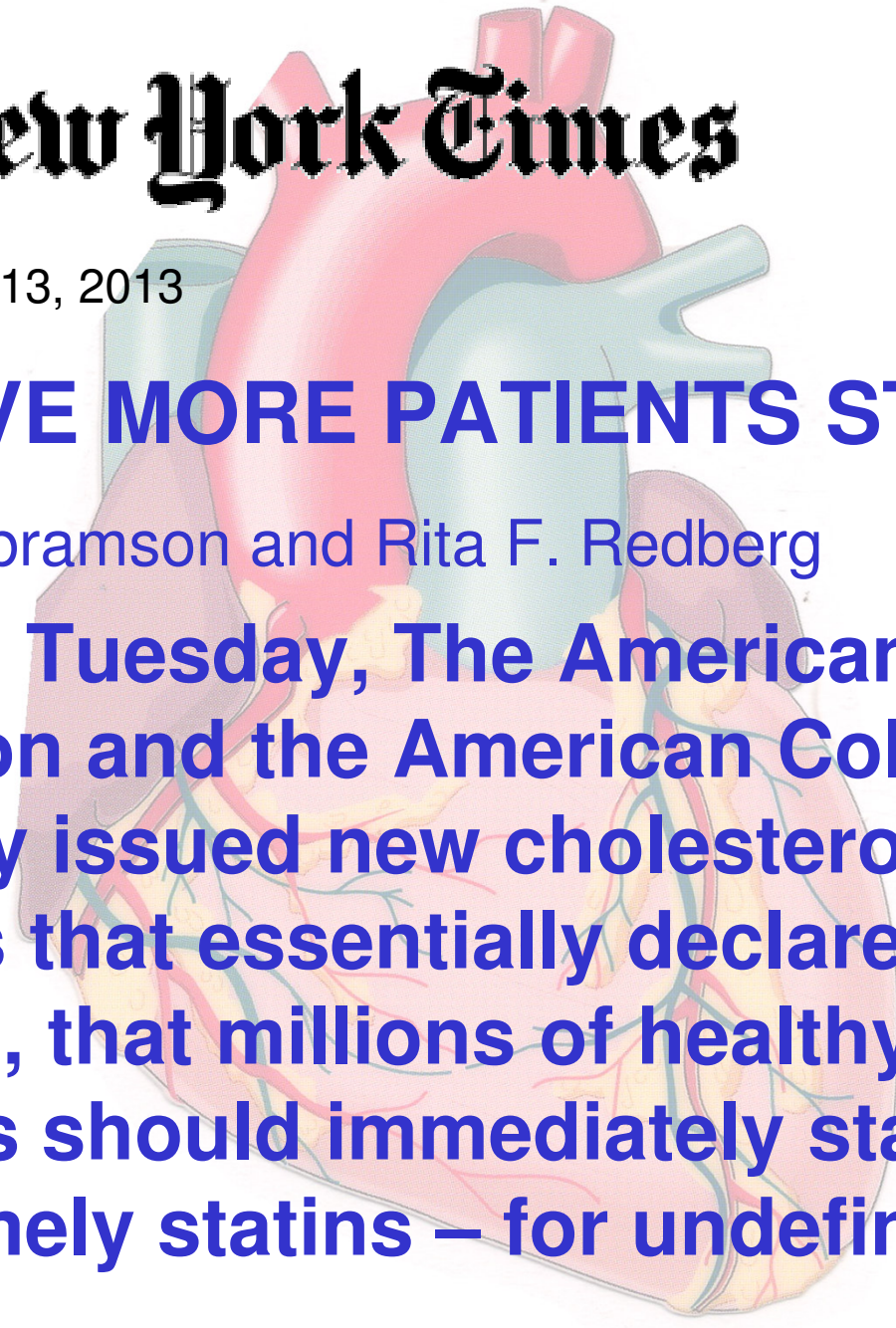
2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ «РУКОВОДСТВА» АСС/АНА 2013

- Мужчины и женщины в возрасте 49-70 лет с риском ССЗАГ 7,5% и выше должны применять значительные дозы статинов;
- Такая же интенсивная терапия статинами рекомендована для всех пациентов с клиническими проявлениями ИБС и без них с уровнем ХС ЛПНП выше 4,94 ммоль/л;
- Такая же терапия рекомендована всем диабетикам от 40 до 75 лет.

The New York Times



November 13, 2013

«DON'T GIVE MORE PATIENTS STATINS»

By John D. Abramson and Rita F. Redberg

“On Tuesday, The American Heart Association and the American College of Cardiology issued new cholesterol guidelines that essentially declared, in one fell swoop, that millions of healthy Americans should immediately start taking pills – namely statins – for undefined health “benefits”



Journal of Clinical Lipidology Volume 8, Issue 1,
January–February 2014, Pages 29–60

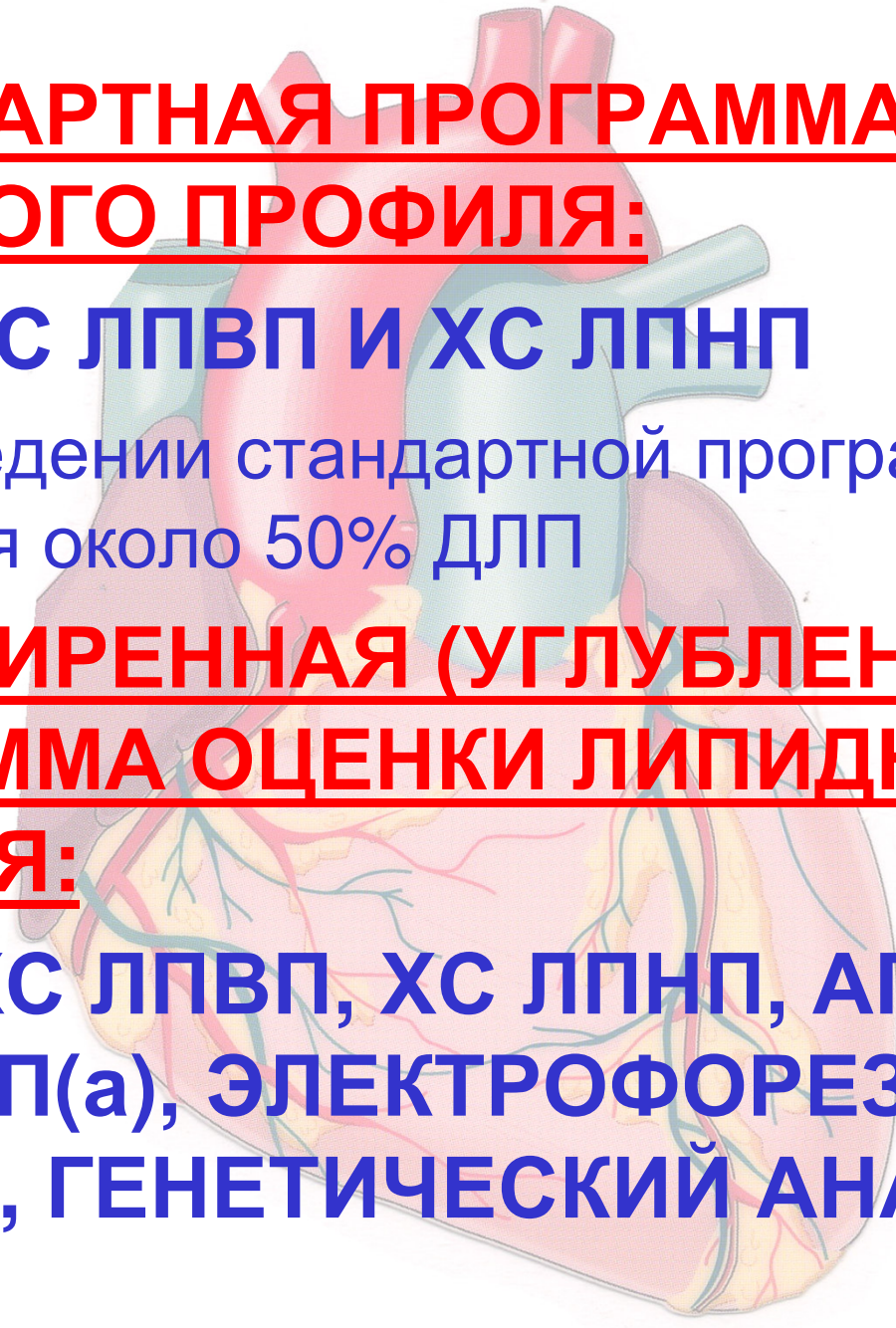
An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report



**Меморандум Международного общества по
изучению атеросклероза:**

**Общие рекомендации по лечению
дислипидемии**

Полный отчет



СТАНДАРТНАЯ ПРОГРАММА ОЦЕНКИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ:

ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП

При проведении стандартной программы не выявляется около 50% ДЛП

РАСШИРЕННАЯ (УГЛУБЛЕННАЯ) ПРОГРАММА ОЦЕНКИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ:

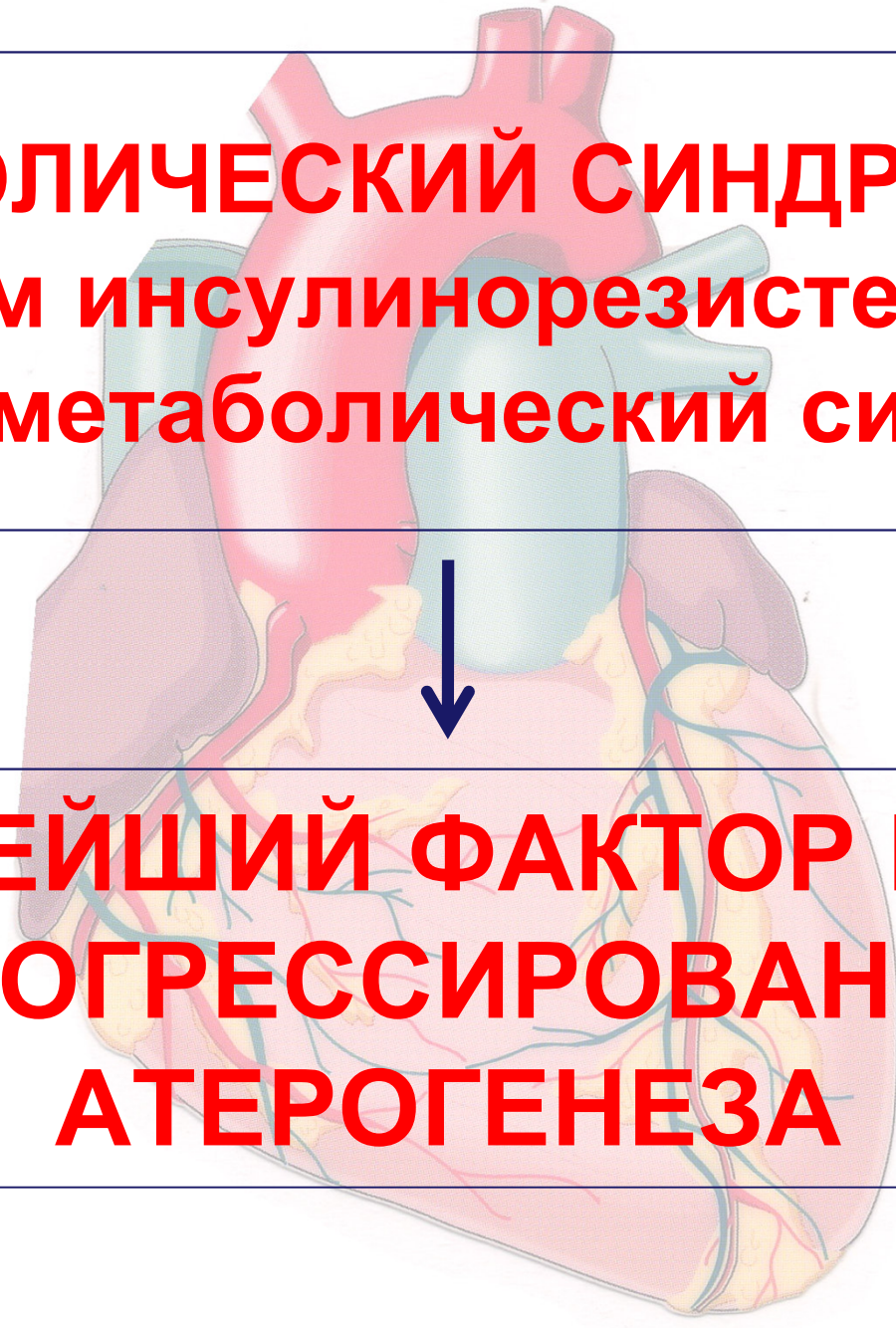
**ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АПО А-1,
АПО В, ЛП(а), ЭЛЕКТРОФОРЕЗ ЛП, NON-
ХС ЛПВП, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

**Специализированная программа –
обоснование назначения
гипохолестеринемической терапии
(статины) (2013-2014г.г.)**

Апопротеин В и ХС не-ЛПВП*

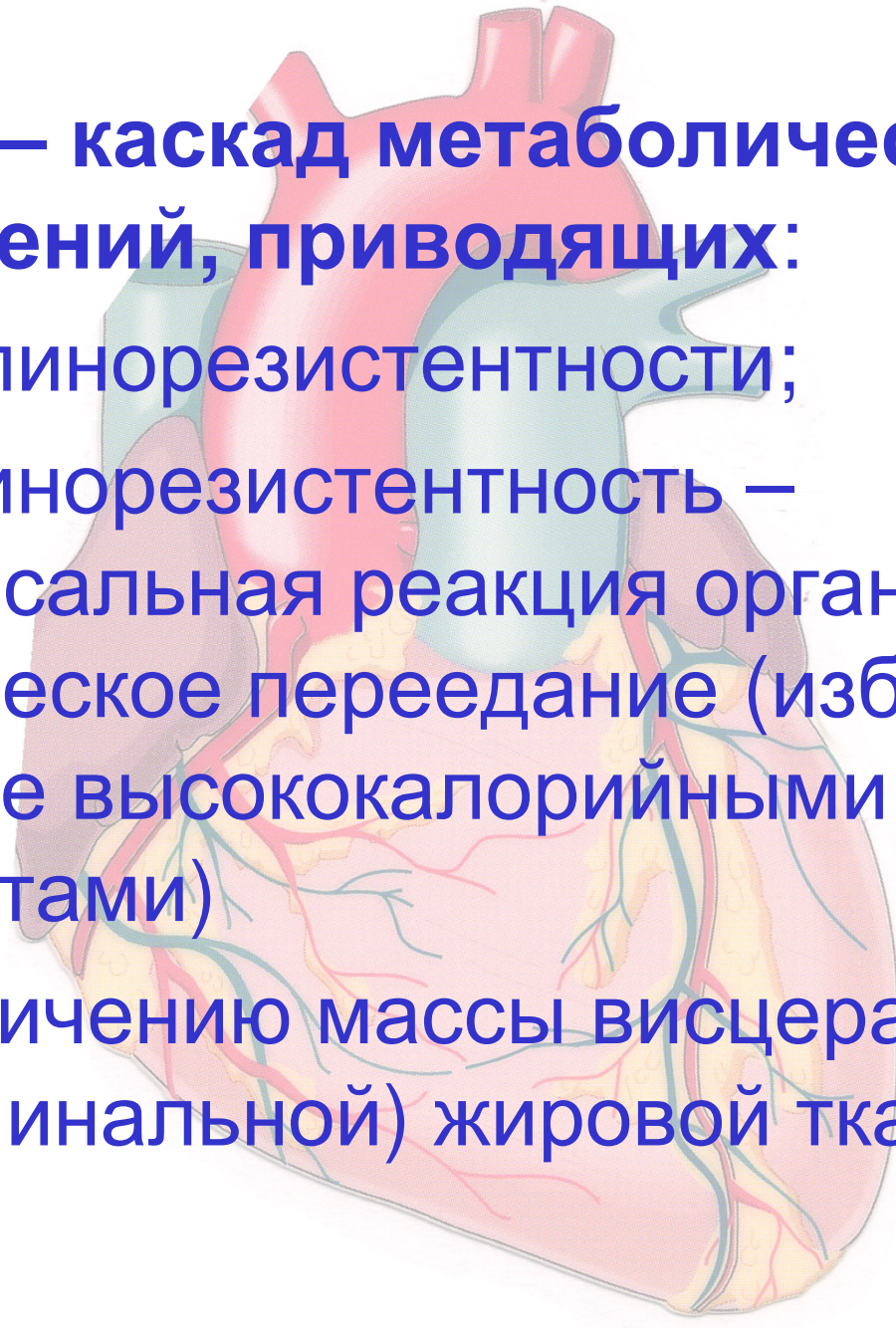
Общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП

* $\text{ХС не-ЛПВП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}$



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (МС)
(Синдром инсулинорезистентности;
кардиометаболический синдром)

**ВАЖНЕЙШИЙ ФАКТОР РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
АТЕРОГЕНЕЗА**



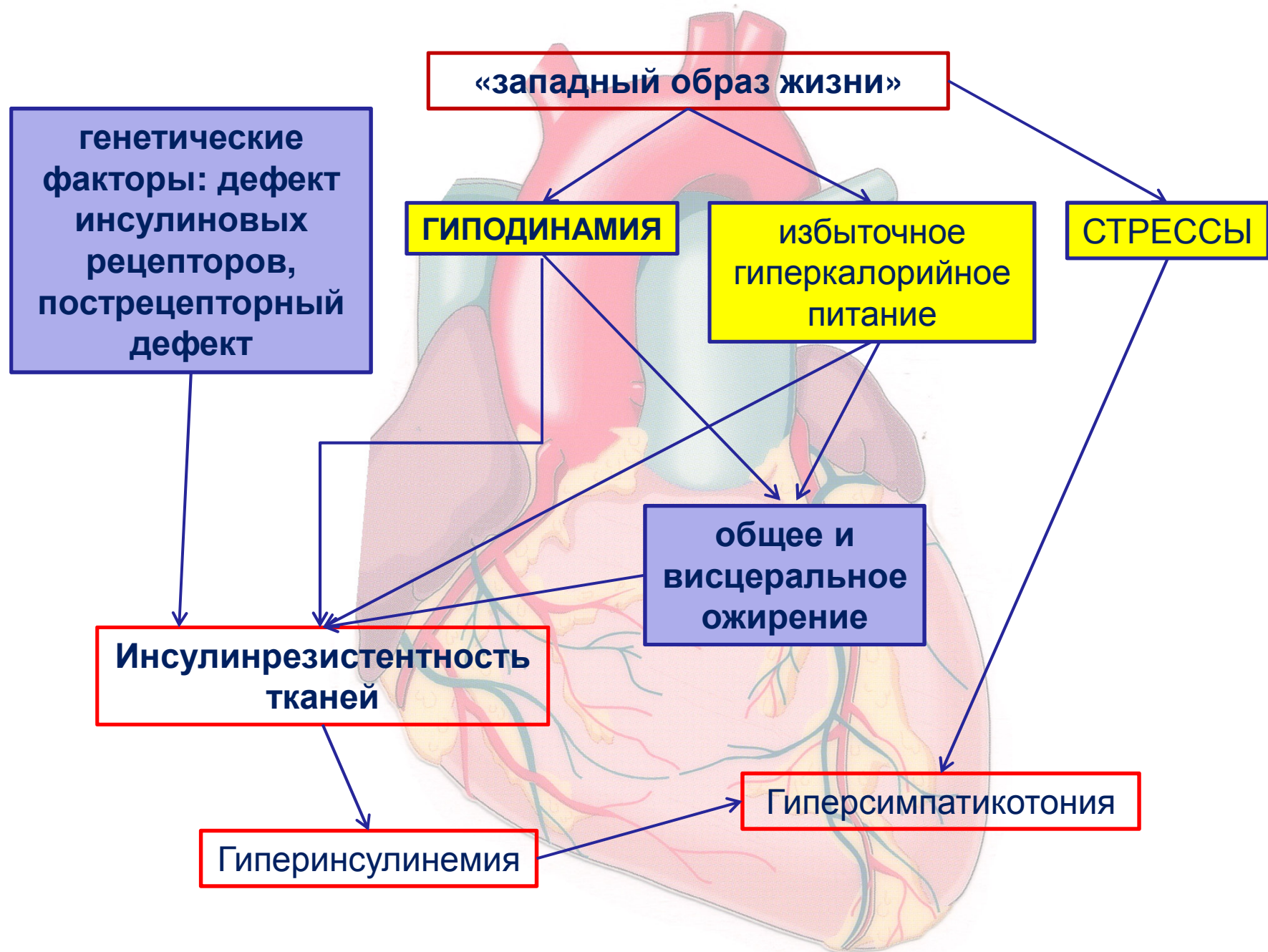
МС – каскад метаболических нарушений, приводящих:

- к инсулинорезистентности;
Инсулинорезистентность – универсальная реакция организма на хроническое переедание (избыточное питание высококалорийными продуктами)
- к увеличению массы висцеральной (абдоминальной) жировой ткани.

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ МС

- Окружность талии:
от/более 80-88 см. у женщин и
от/более 94-102 см. у мужчин;
- Дислипидемия:
 - а) ТГ > 1,7 ммоль/л
 - б) ХСЛПВП < 1 ммоль/л – мужчины
< 1,2 ммоль/л – женщины
- Артериальная гипертензия (АД $\geq$ 130/85 мм.рт.ст.)
- Гипергликемия (тощаковая > 6 ммоль/л и постпрондиальная > 7,8 ммоль/л)







Артериальная гипертензия

Метаболический синдром
Висцеральная адипозопатия

Гипертриглицеридемия

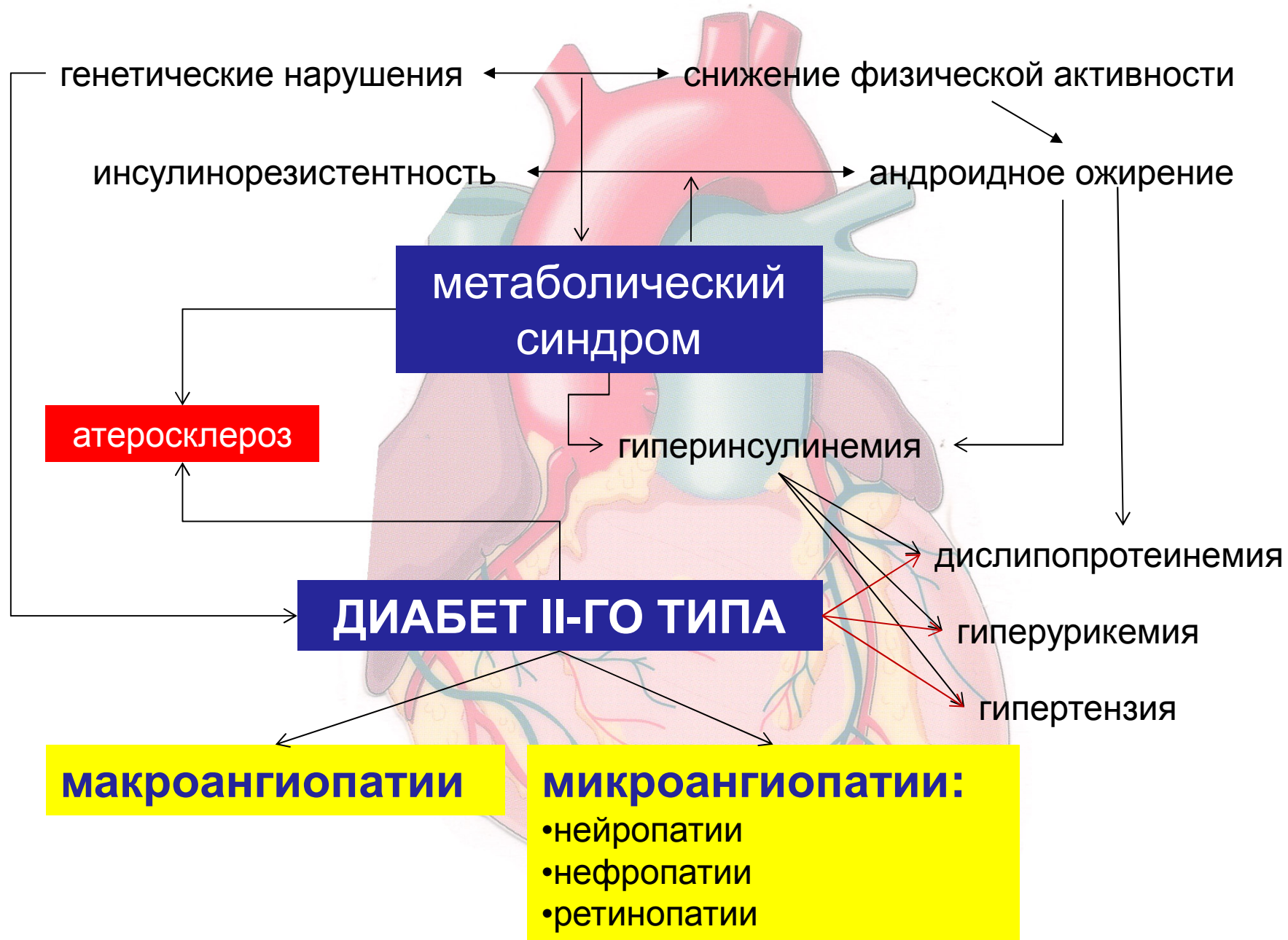
Гормональные нарушения

Гипогонадизм
(муж) – половая
дисфункция

**Ожирение
печени
НАЖБП**

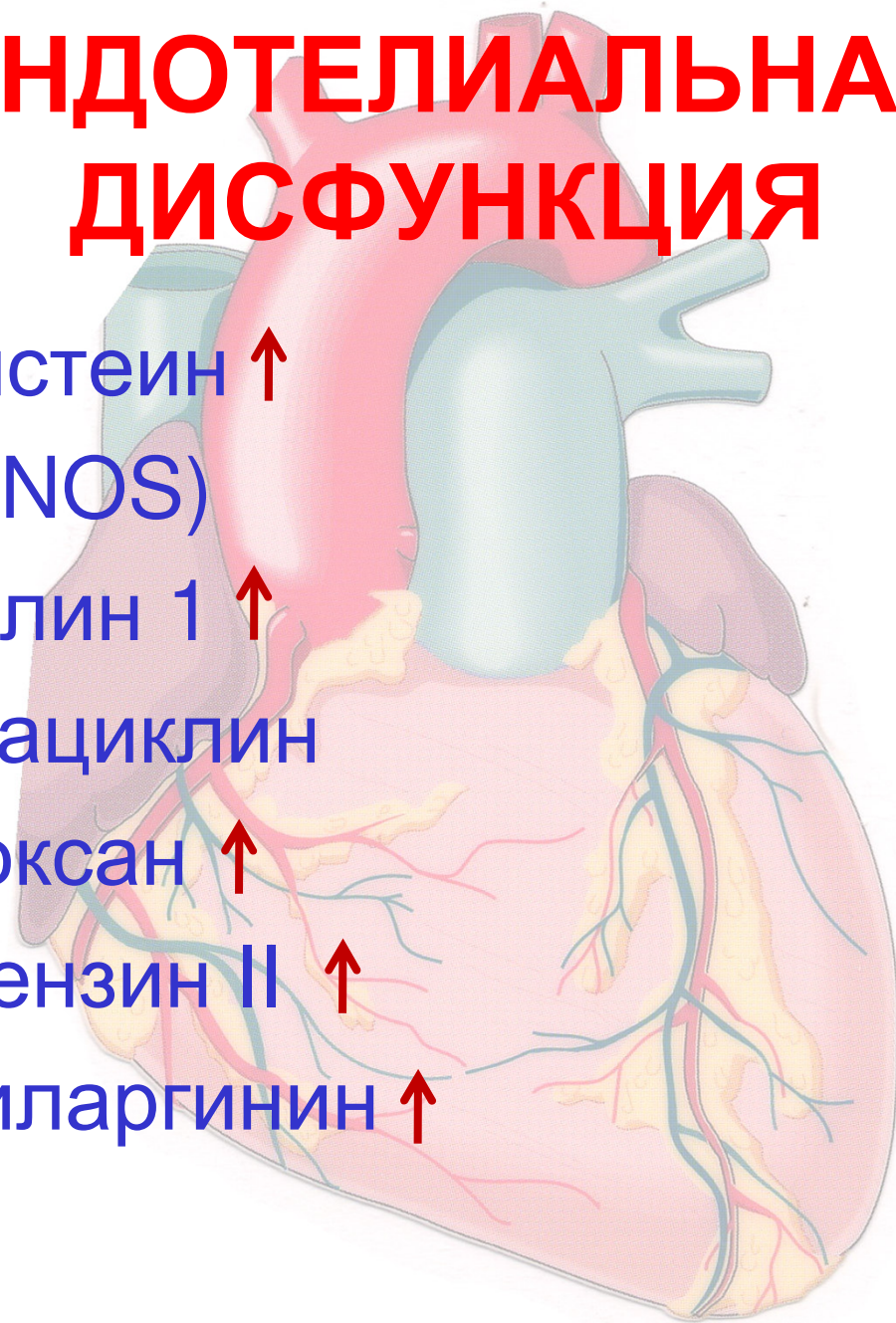
Гиперандрогенемия
(жен) – нарушение
МЦ, поликистоз
яичников и пр.

**Гиперурикемия
(подагра)**



ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

- гомоцистеин ↑
- ↓ NO (eNOS)
- эндотелин 1 ↑
- ↓ простациклин
- тромбоксан ↑
- ангиотензин II ↑
- диметиларгинин ↑



HOMOCYSTEINE



Vincent du Vigneaud

Investigated organic sulfur compounds and their metabolism, among them sulfur-containing amino acids and hormones like insulin and the pituitary hormones, oxytocin and vasopressin. He described homocysteine for the first time in 1931. Received the Noble Prize in Chemistry in 1955.

MILESTONES

- **McCully**

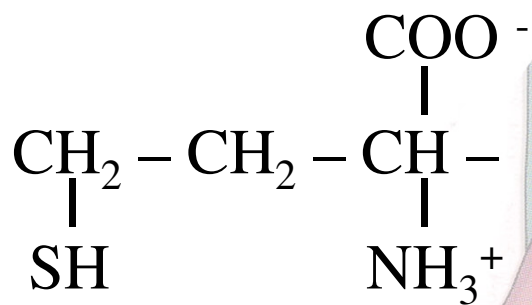
- Published in 1969 the first description of vascular pathology in a patient suffering from homocystinuria.
- Suggested that elevated homocysteine was a likely cause of premature vascular disease.



Kilmer McCully

McCully KS, Am J Pathol, 1969, 56(1), 111-128

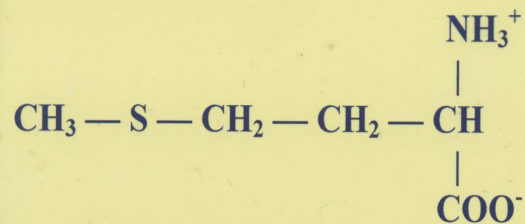
ГОМОЦИСТЕИН



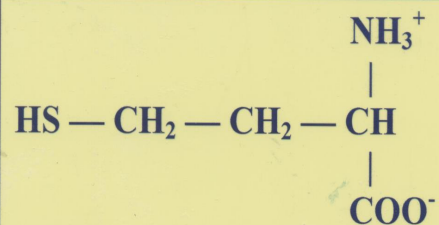
ГЦ – это небелковая, серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина.

Основные метаболические процессы участия ГЦ:

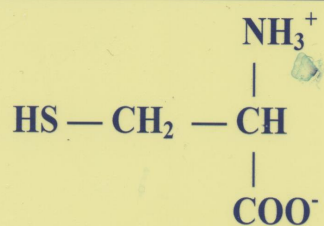
- Реметилирование (в метионин)
- Транссульфирование (в цистеин)



МЕТИОНИН



ГОМОЦИСТЕИН

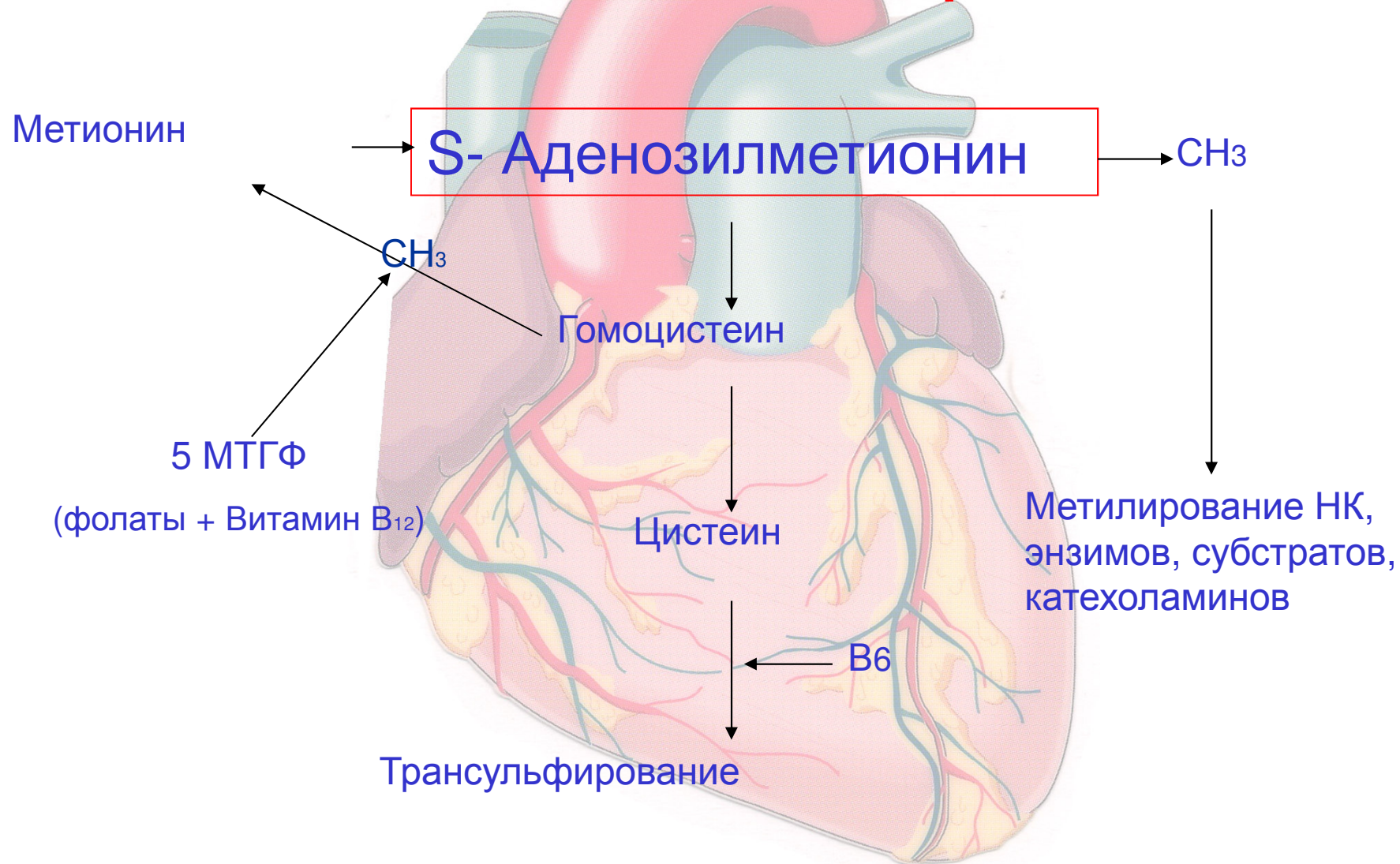


ЦИСТЕИН

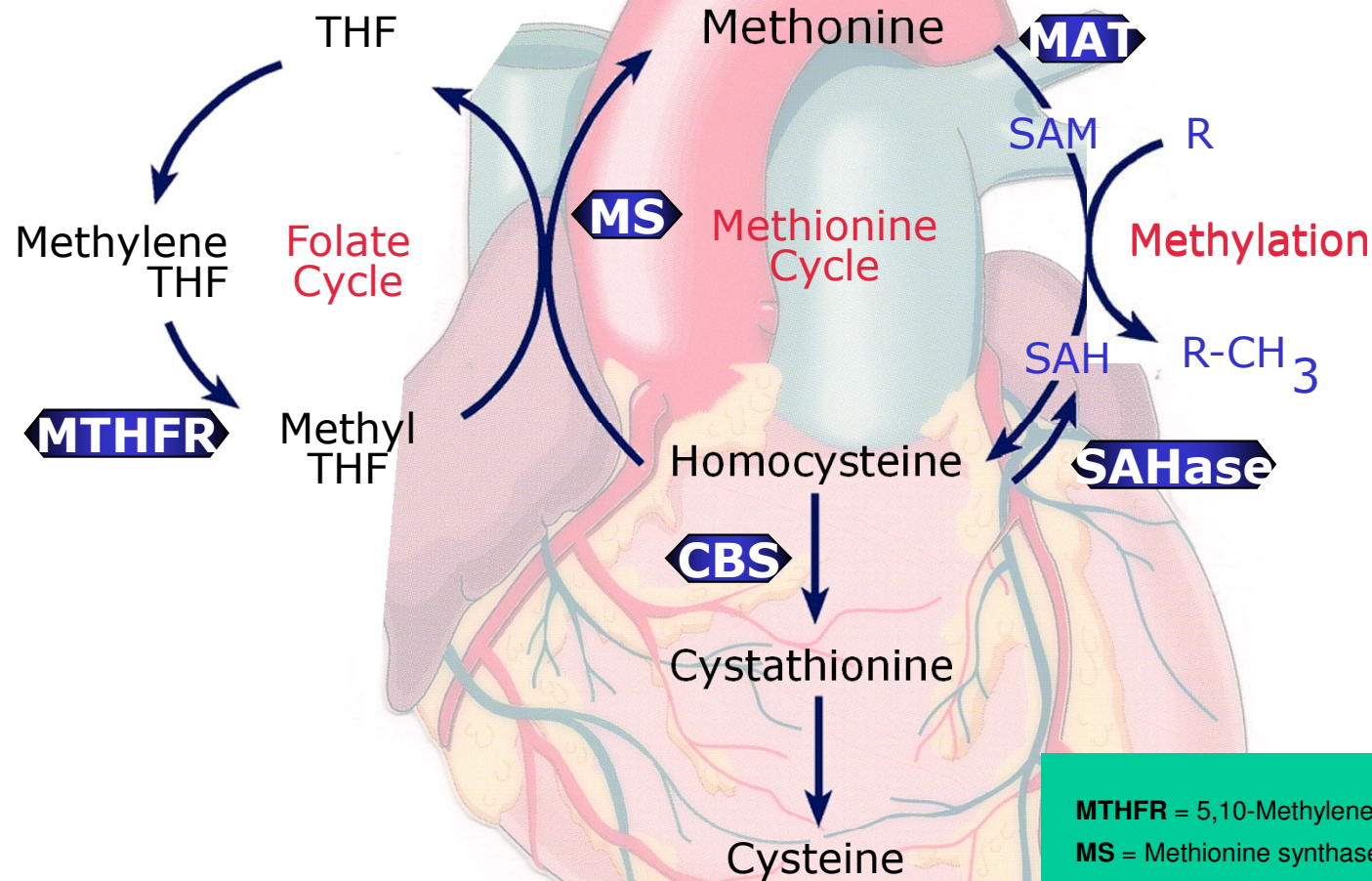
ГЦ – это небелковая, серосодержащая аминокислота, промежуточный продукт метаболизма метионина. Основные метаболические процессы участия ГЦ:

- Реметилирование (в метионин)
- Транссульфирование (в цистеин)

ПРИНЦИПИАЛЬНАЯ СХЕМА МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА



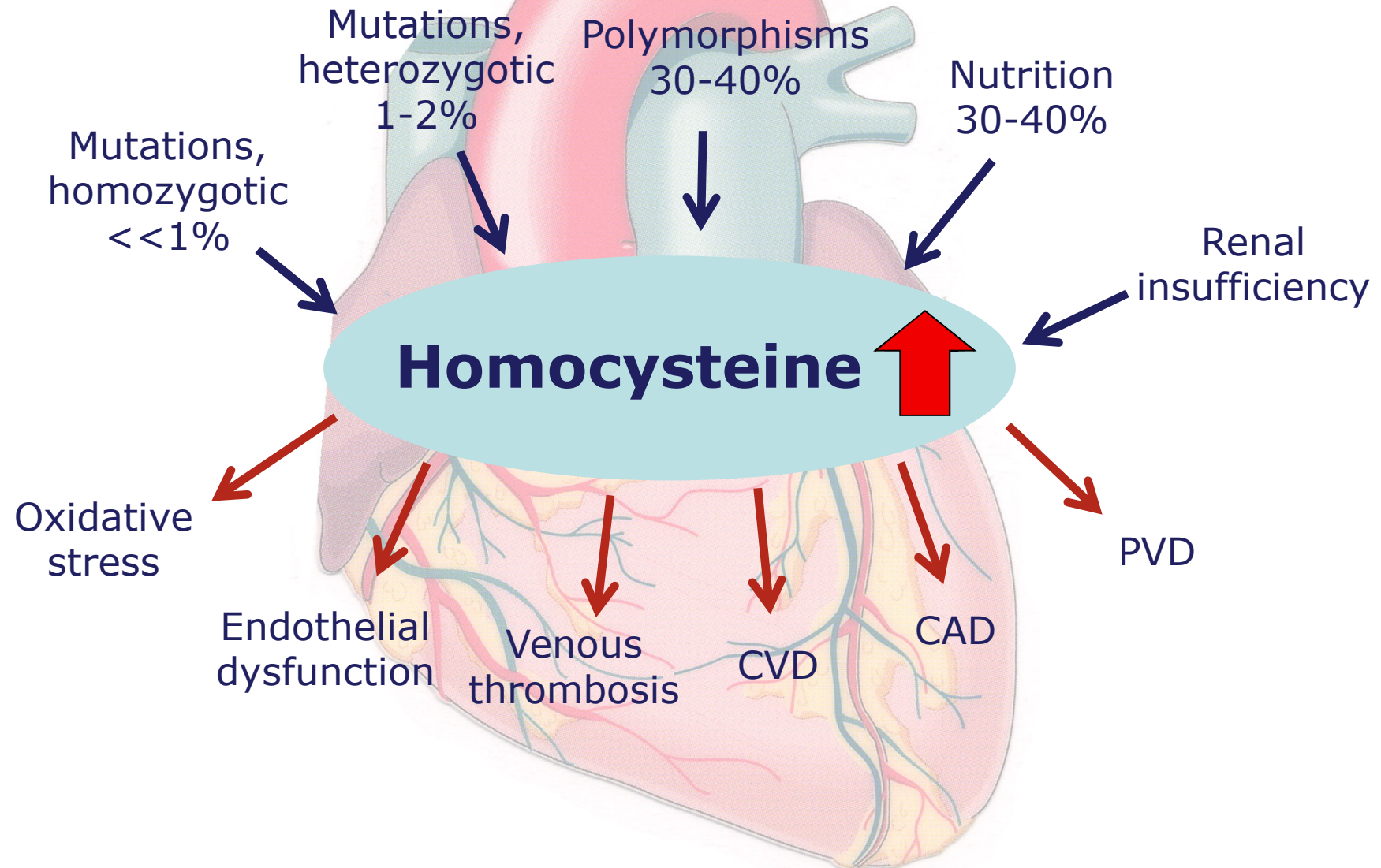
HOMOCYSTEINE METABOLISM - KEY ENZYMES



MTHFR = 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase
MS = Methionine synthase
CBS = Cystathionine, β-synthase
MAT = Methionine adenosyltransferase
SAHase = S-adenosyl-homocysteine hydrolase

Ueland PM et al., Ed. Robinson K, Homocysteine and Vascular Disease, 2000, 59-84

PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA



Гипергомоцистеинемия

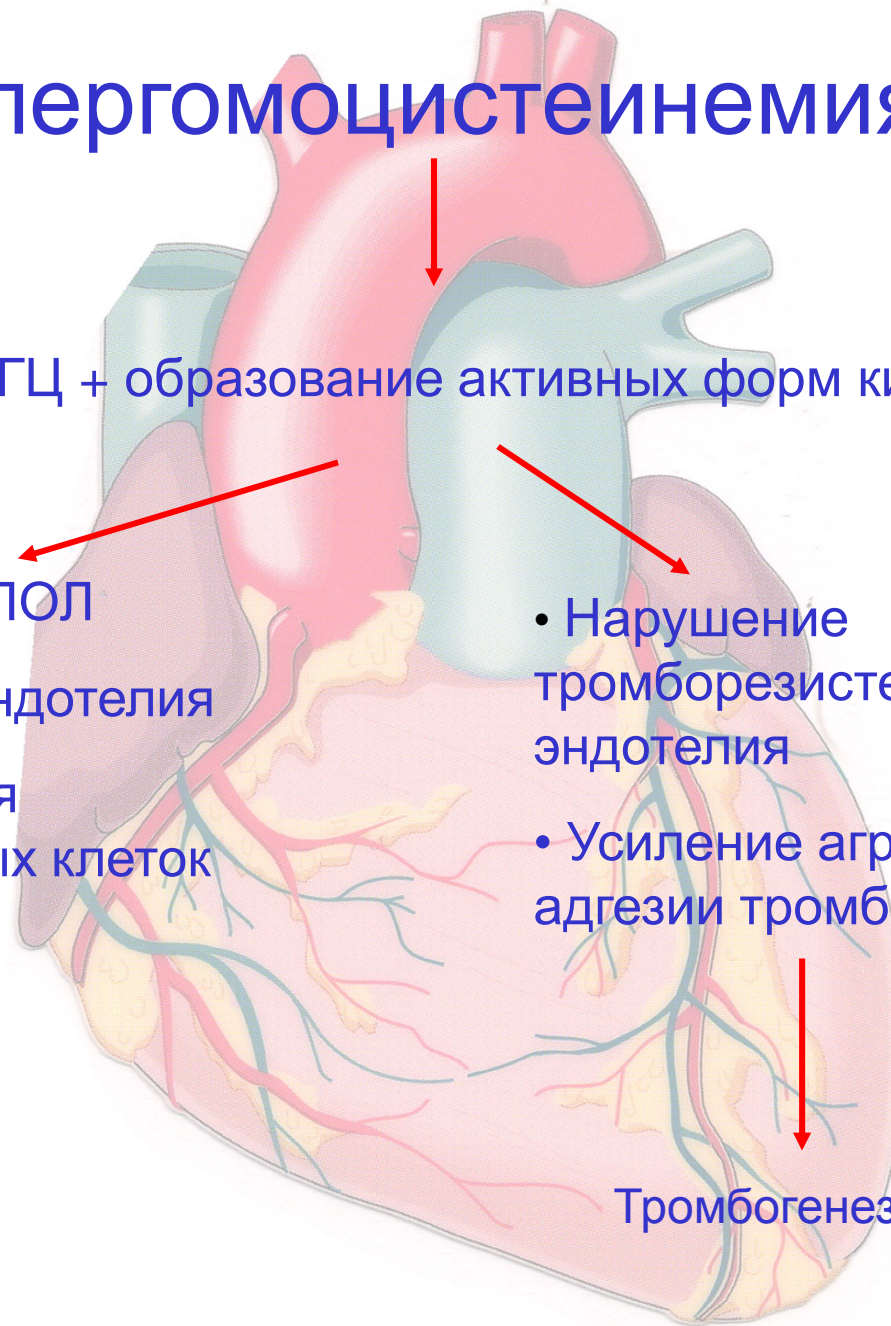
Аутоокисленный ГЦ + образование активных форм кислорода

- Образование ПОЛ
- Дисфункция эндотелия
- Проплиферация гладкомышечных клеток

Атерогенез

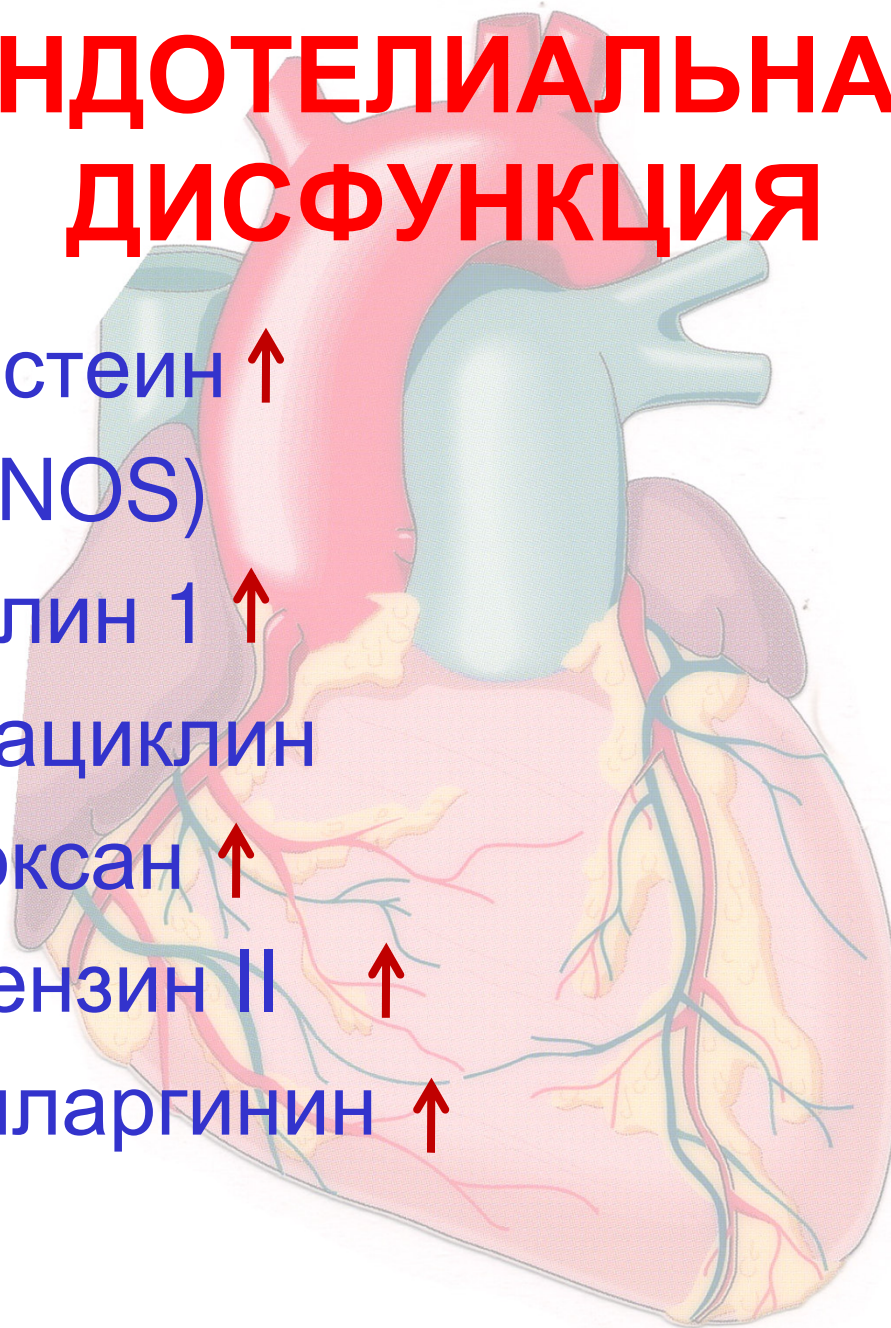
- Нарушение тромборезистентности эндотелия
- Усиление агрегации и адгезии тромбоцитов

Тромбогенез

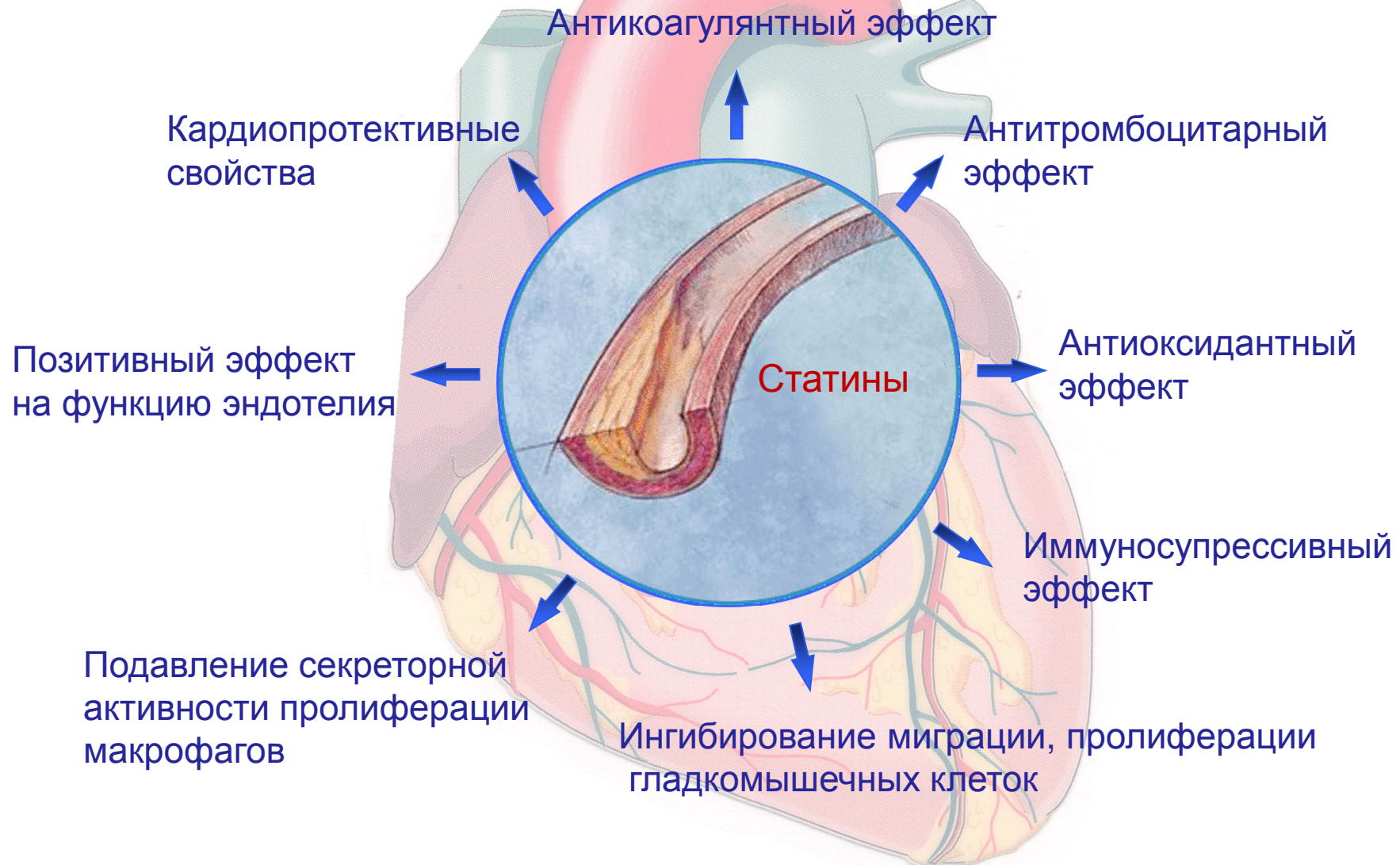


ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

- гомоцистеин ↑
- ↓ NO (eNOS)
- эндотелин 1 ↑
- ↓ простациклин
- тромбоксан ↑
- ангиотензин II ↑
- диметиларгинин ↑



ПЛЕЙОТРОПНЫЙ (АНТИАТЕРОГЕННЫЙ) ЭФФЕКТ СТАТИНОВ





Просто заведите котика
или кошку и вы снизите
риск сердечного приступа
на 30%



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

