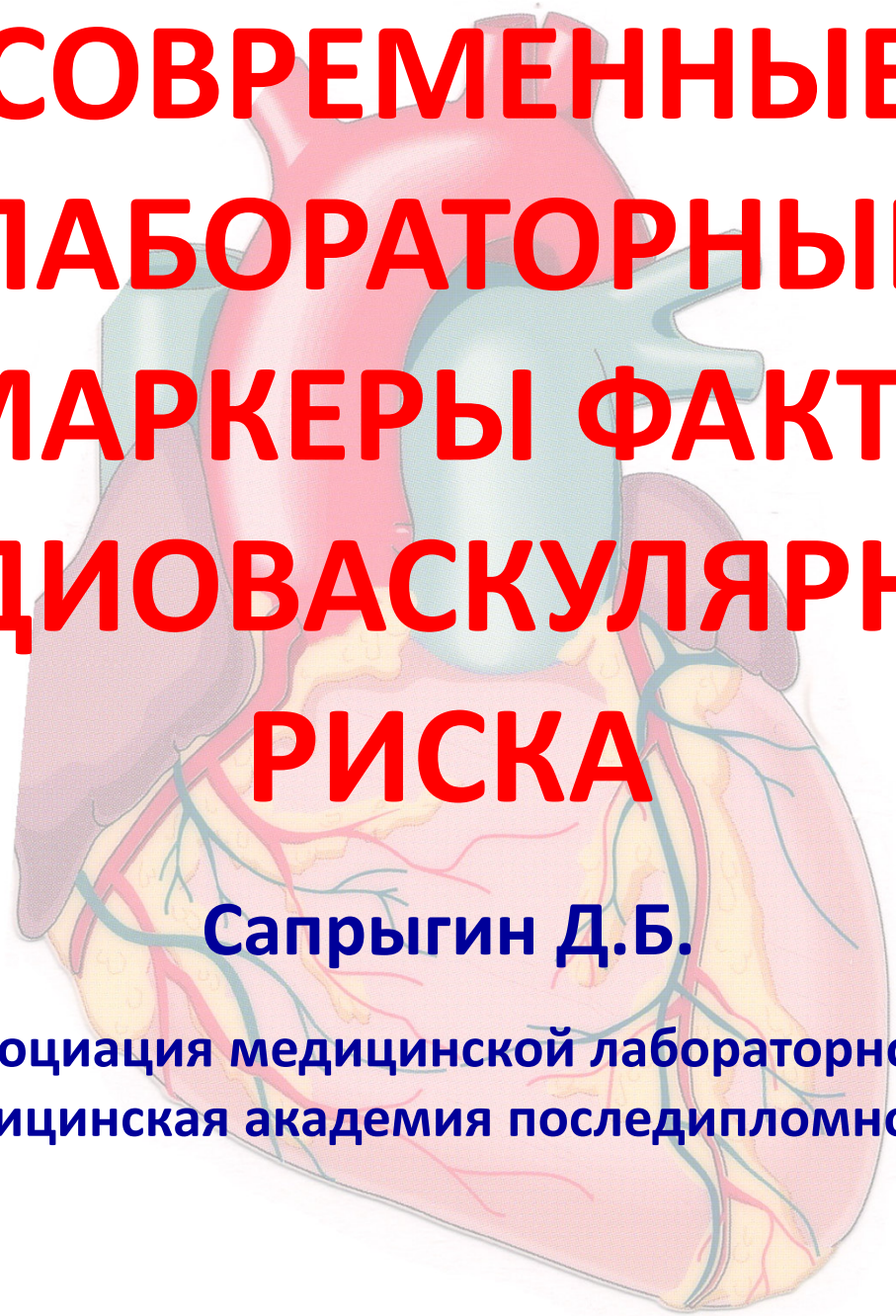
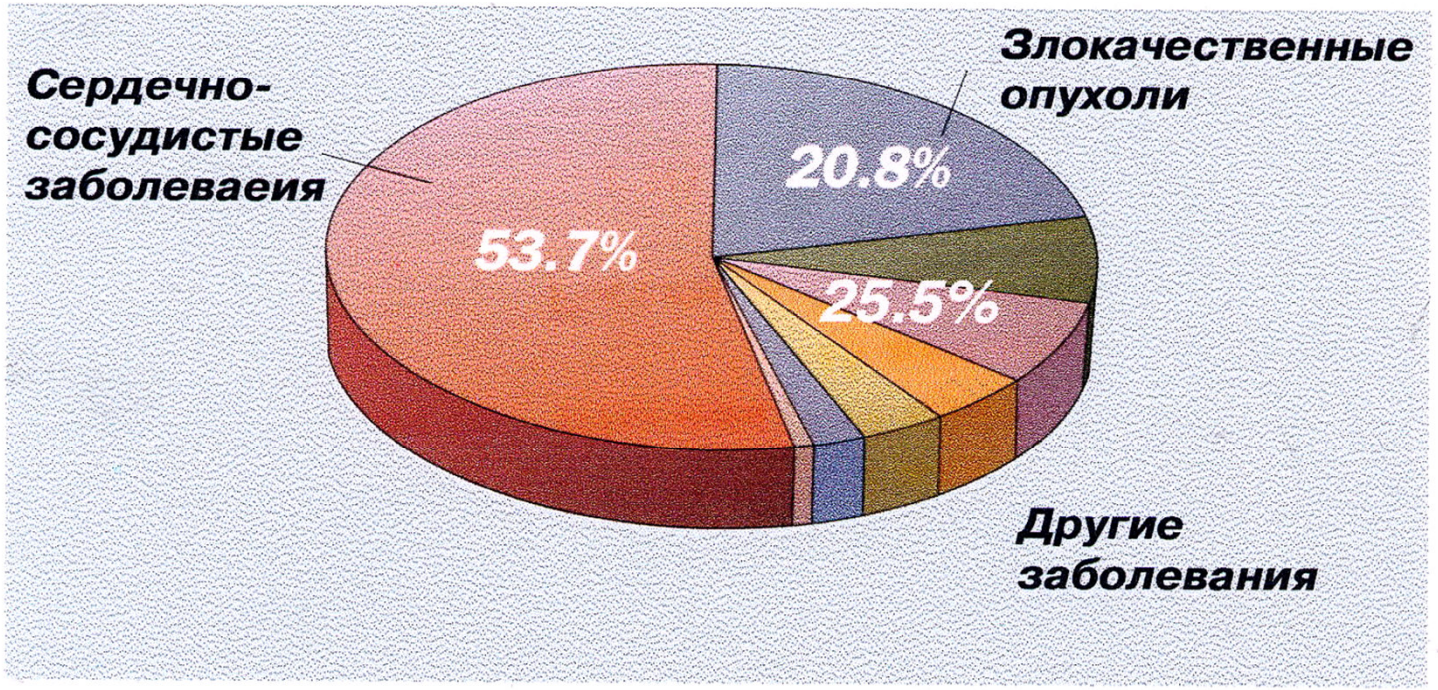
СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА



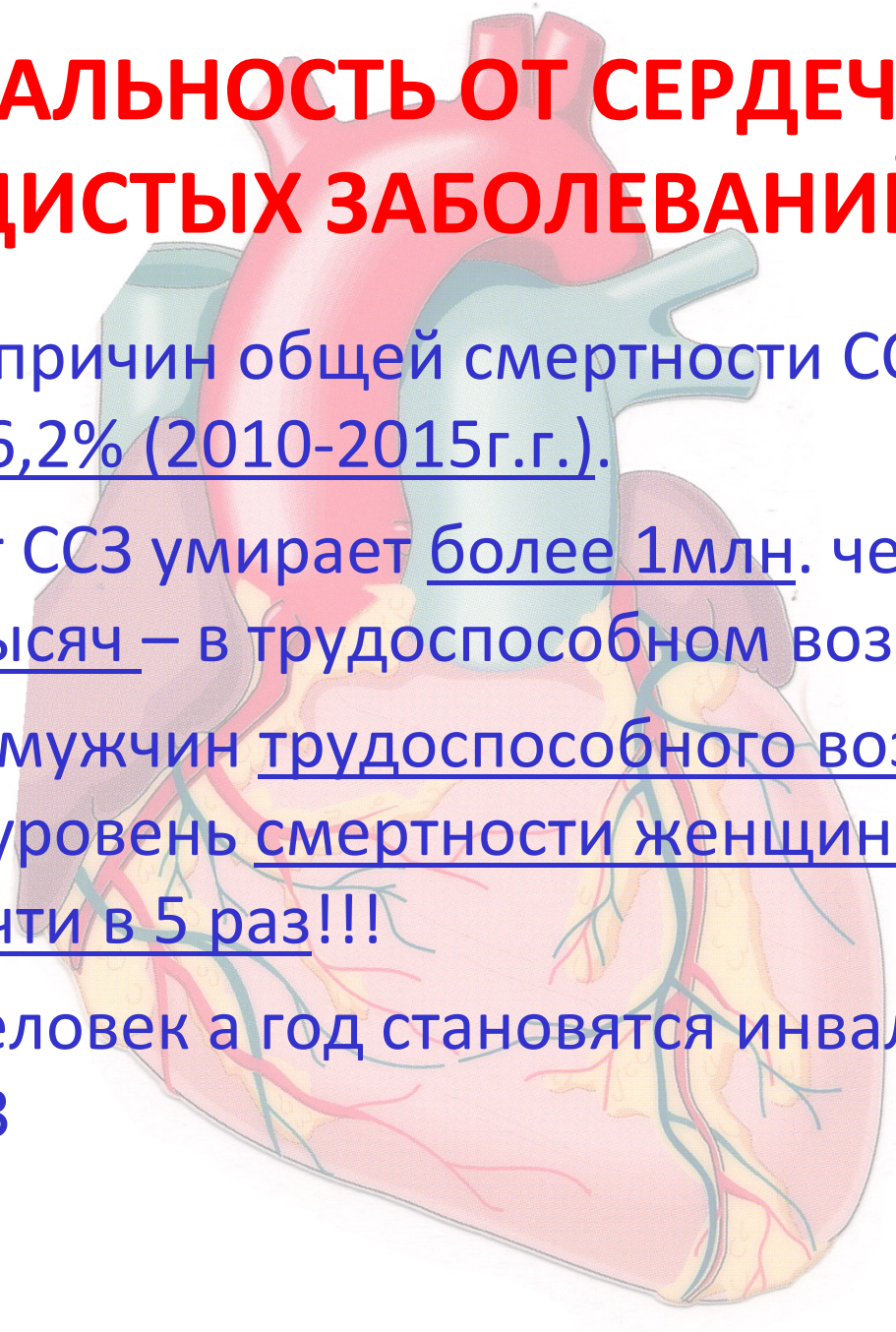
Сапрыгин Д.Б.

Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики
Российская медицинская академия последипломного образования

Причины летальности в индустриально развитых странах



ЛЕТАЛЬНОСТЬ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РФ



- В структуре причин общей смертности ССЗ составляют от 48,3 до 56,2% (2010-2015г.г.).
- 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

SOS!!!!
РОССИЙСКИЕ МУЖЧИНЫ НУЖДАЮТСЯ В СПАСЕНИИ ОТ ССЗ

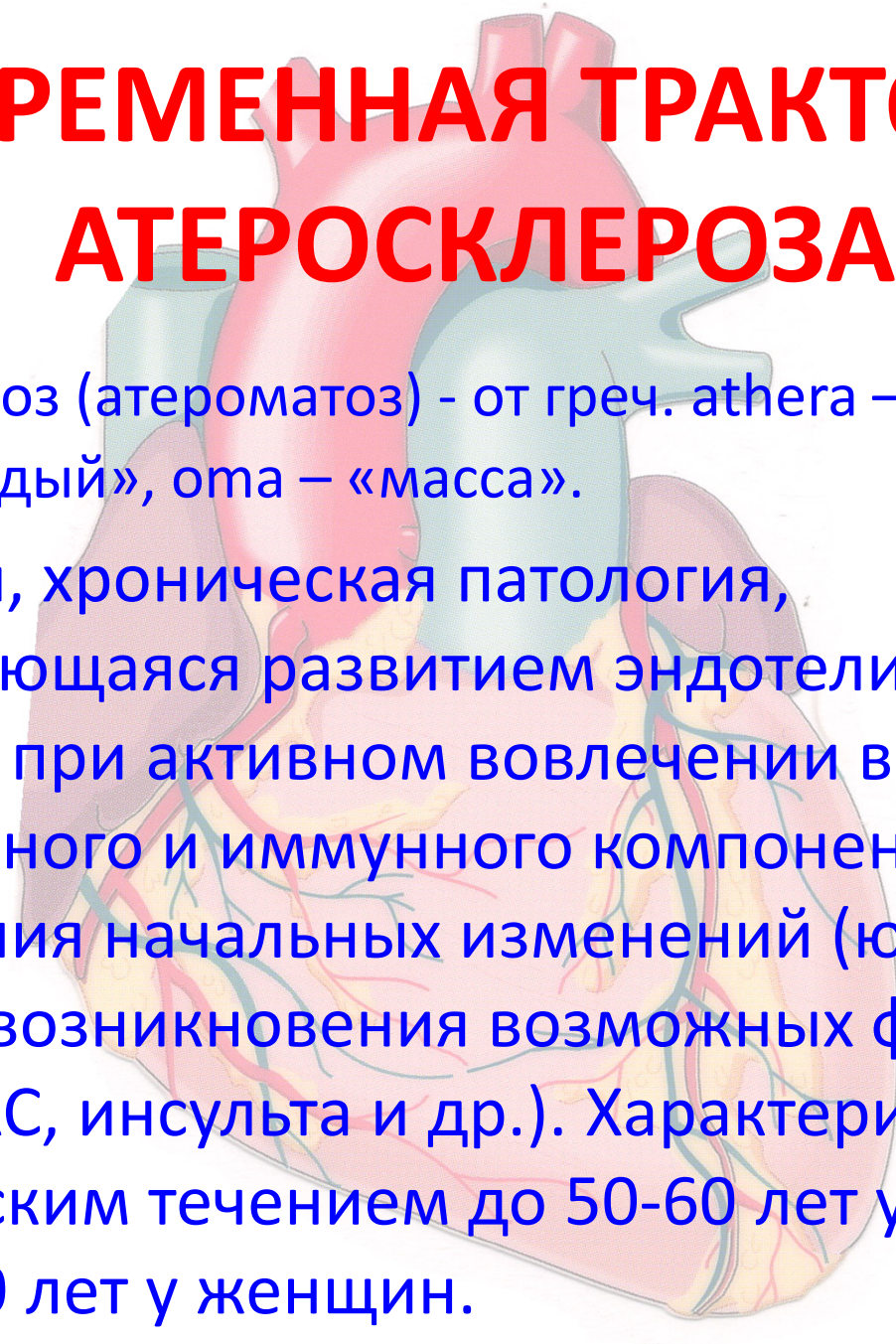
«Смертность от ИМ среди российских мужчин 35-74 лет в девять раз выше, чем в Австрии или Франции, а от инсульта – в 13 раз».

Кривая смертности в РФ начинает резко расти с возраста в 20 лет. 43% Российских мужчин не доживает до 65 лет.

Скворцова В.И. сообщила, что за первую половину 2017г. Российские мужчины стали жить на год дольше - до 67,5 лет.

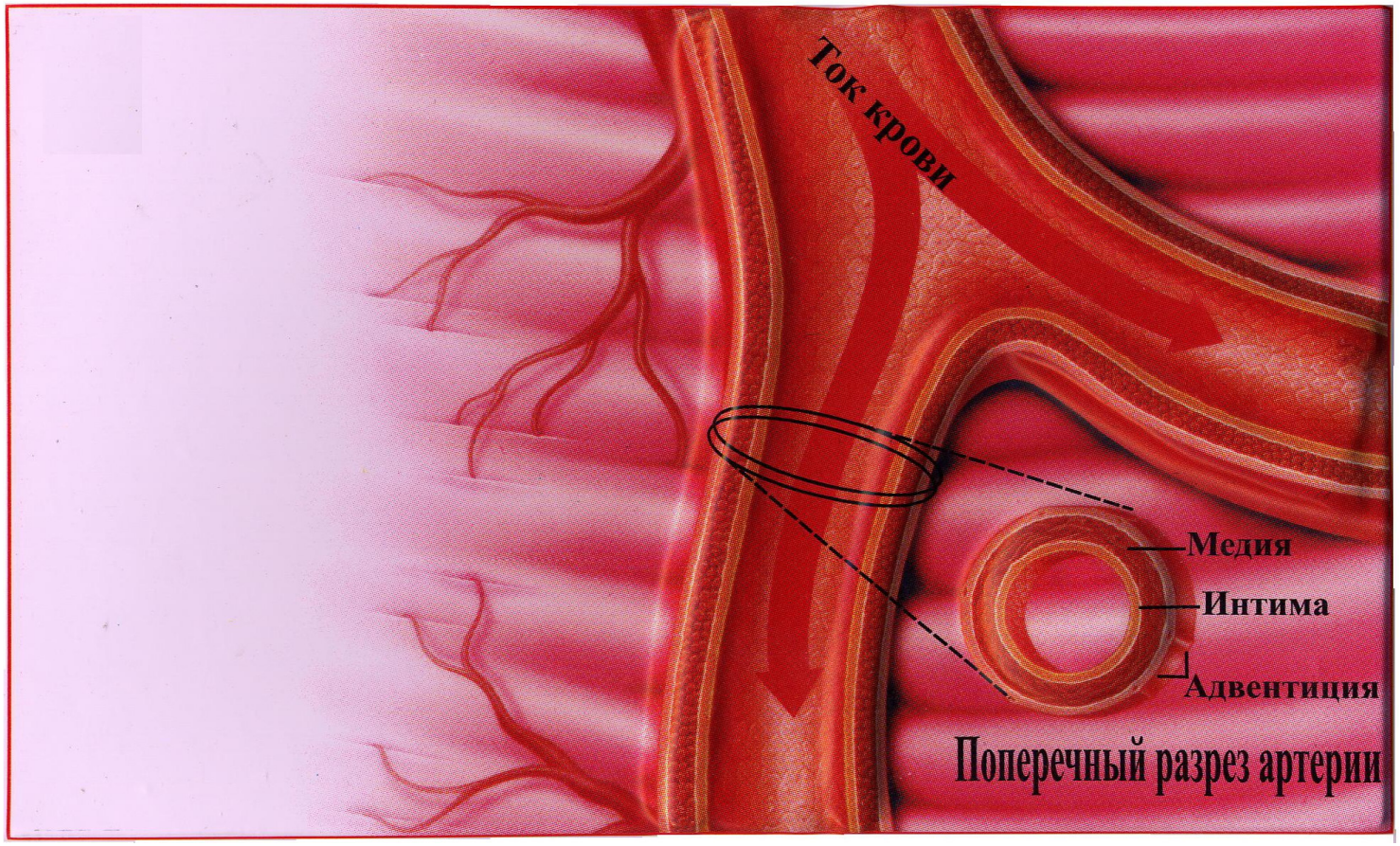
АТЕРОСКЛЕРОЗ
Субклинический и/или клинически проявляемый
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК
ИБС
Метаболический синдром
Диабет
Гипертензия
ГЛЖ
ОКС, ИМ, НС, ОСН, внезапная смерть
Хроническая сердечная недостаточность
Нарушения мозгового кровообращения, инсульт

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 (юношеский возраст) до возникновения возможных фатальных событий (ОКС, инсульта и др.). Характеризуется субклиническим течением до 50-60 лет у мужчин и начиная с 60 лет у женщин.



Стенка артерии в норме.

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

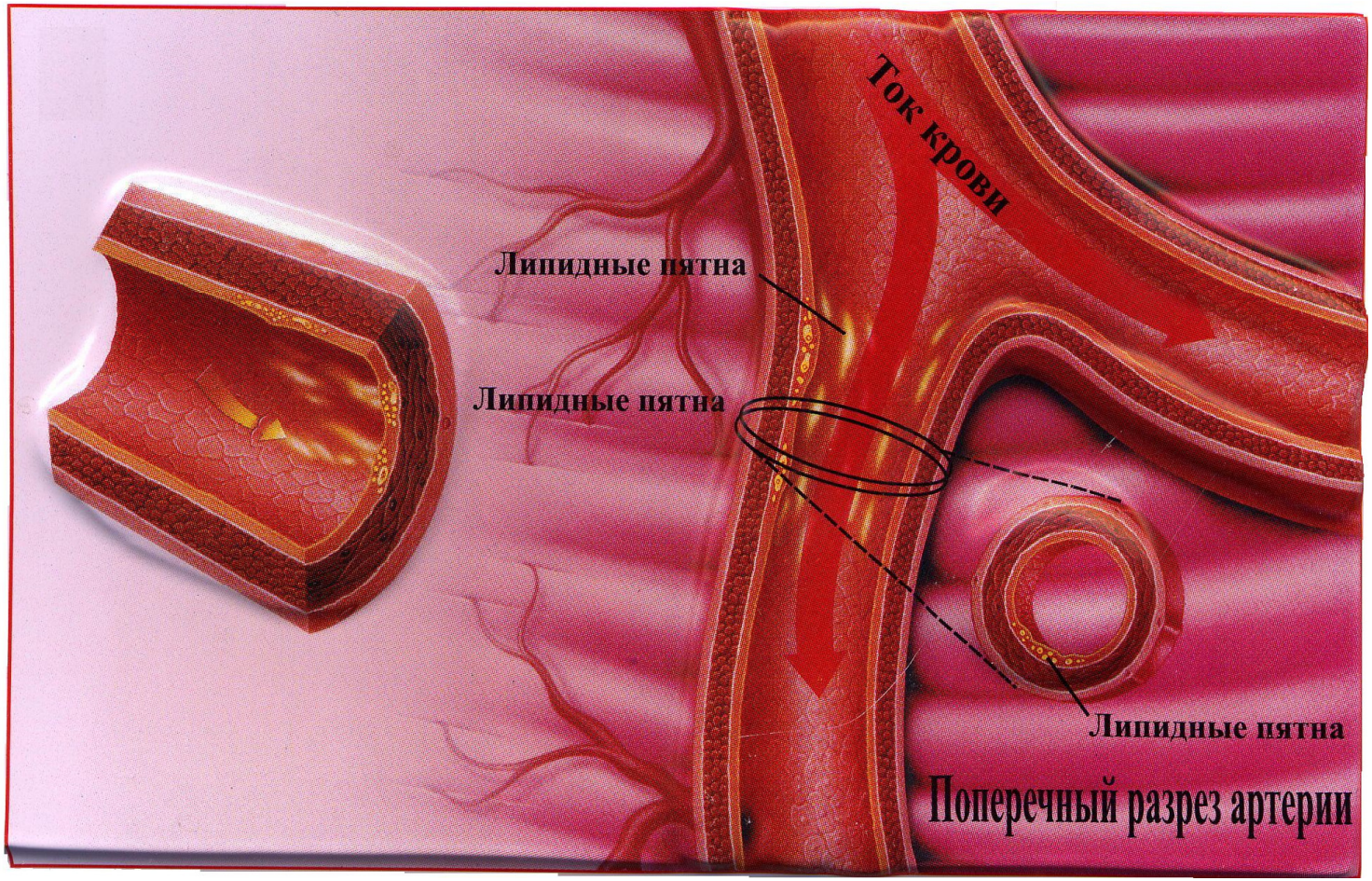
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРОЦЕССОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

I этап

Образование липидных пятен

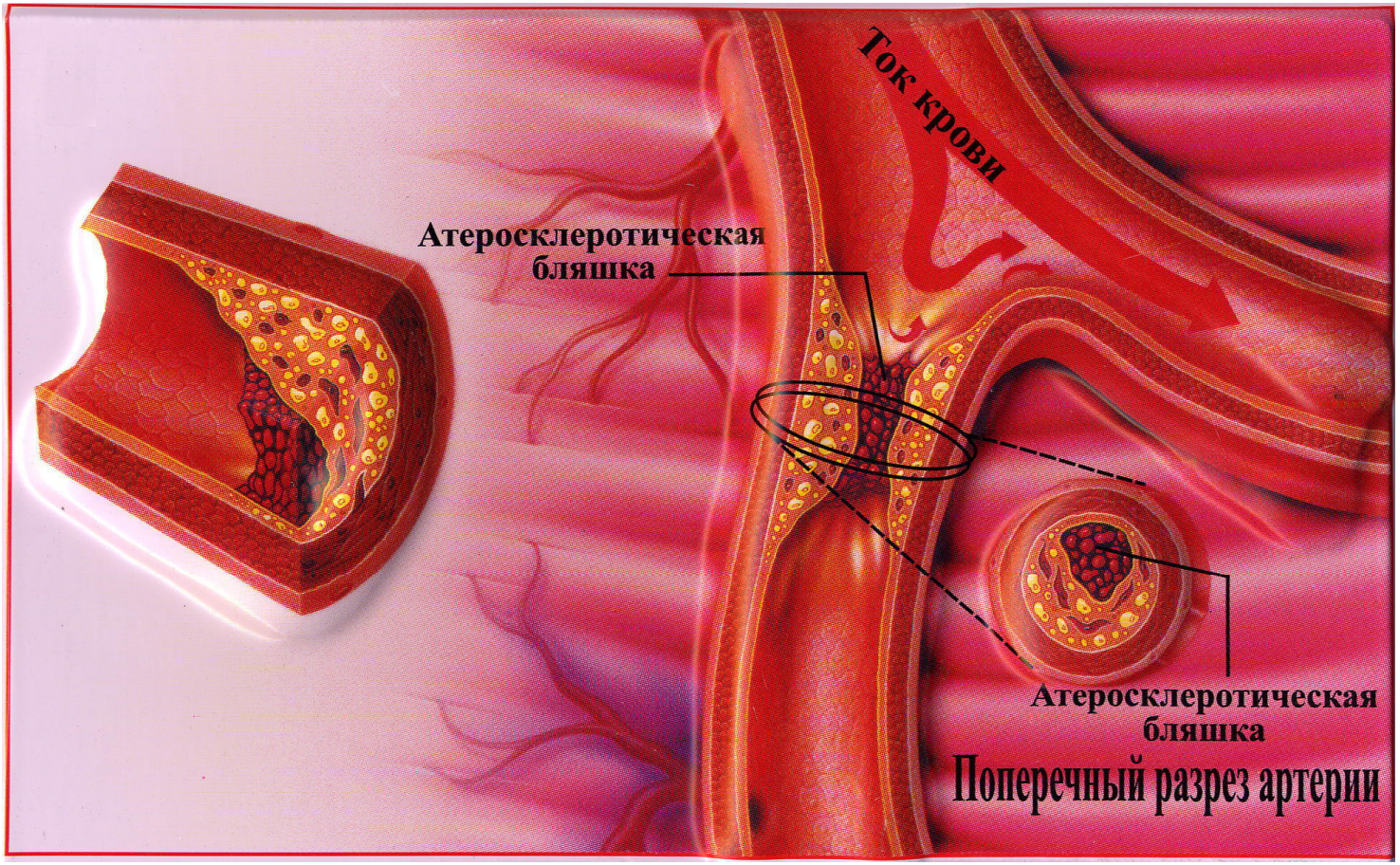
II этап

Формирование атеросклеротической бляшки -переход липидного пятна в атерому



Образование липидных пятен (липидоз).

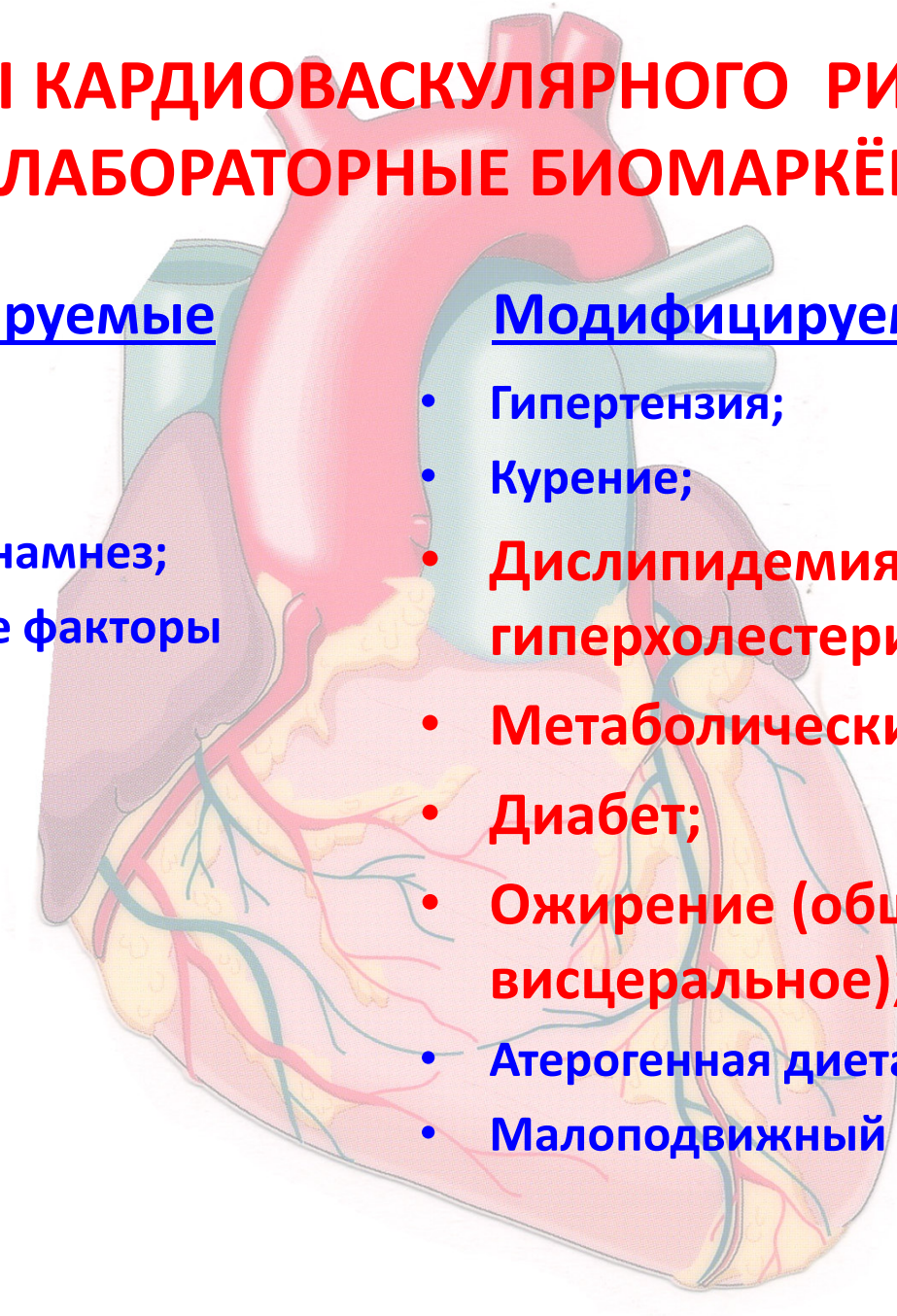
Накопление липопротеидов в интиме артерии с образованием липидных пятен



Клинические проявления атеросклероза.

Разрушение фиброзной покрышки (атероматозная язва), кровоизлияния в толщу бляшки, образование тромботических наложений на месте атероматозной язвы. На этой стадии развиваются: тромбоз, эмболия, инфаркт, аневризма сосуда, артериальное кровотечение.

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА (КВР) И ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЁРЫ



Немодифицируемые

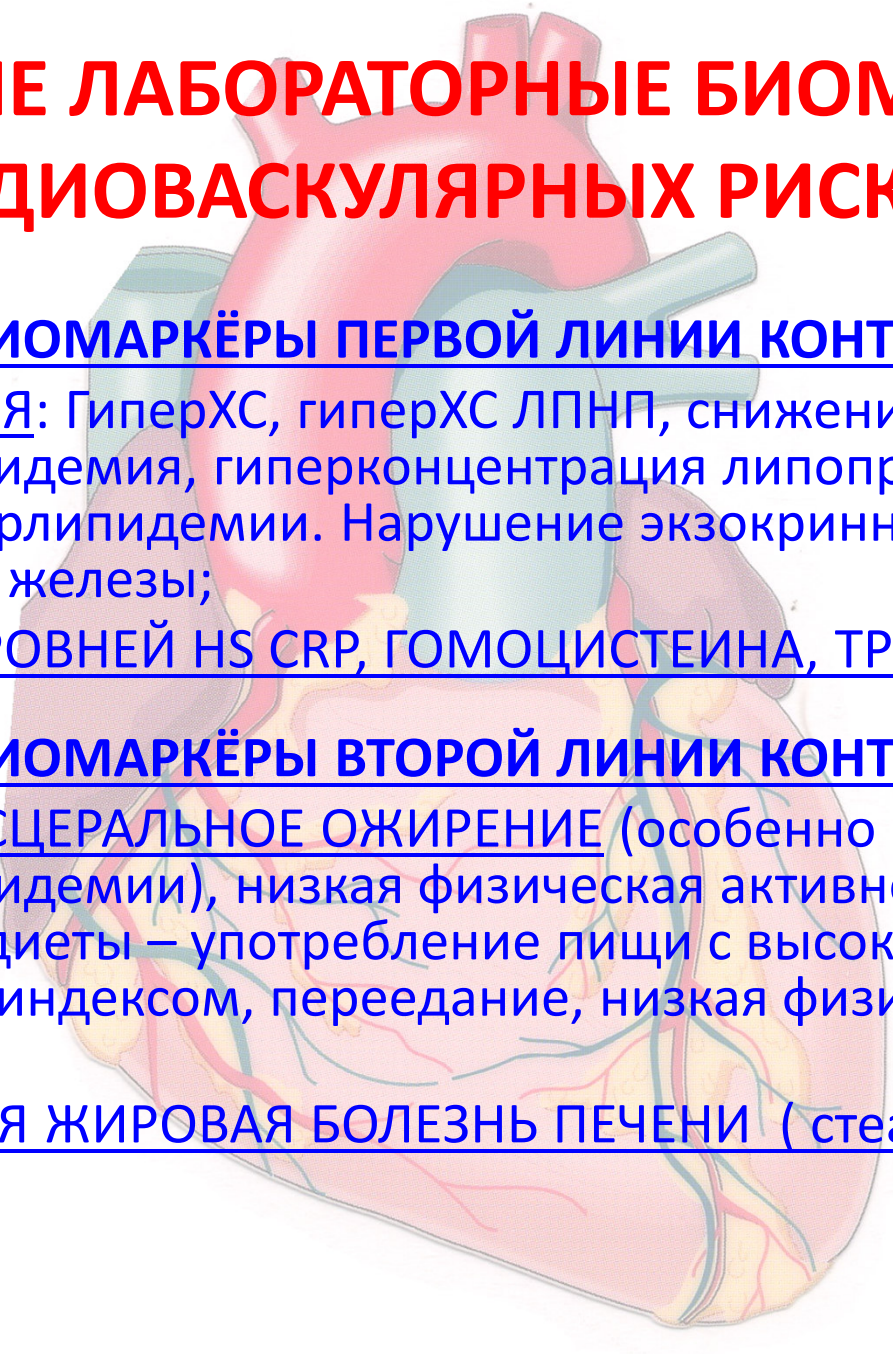
- Возраст;
- Пол;
- Семейный анамнез;
- Генетические факторы

Модифицируемые

- Гипертензия;
- Курение;
- Дислипидемия, гиперхолестеринемия;
- Метаболический синдром;
- Диабет;
- Ожирение (общее и висцеральное);
- Атерогенная диета;
- Малоподвижный образ жизни;

ATP III, 2002, 2004
Framingham score

ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЁРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ

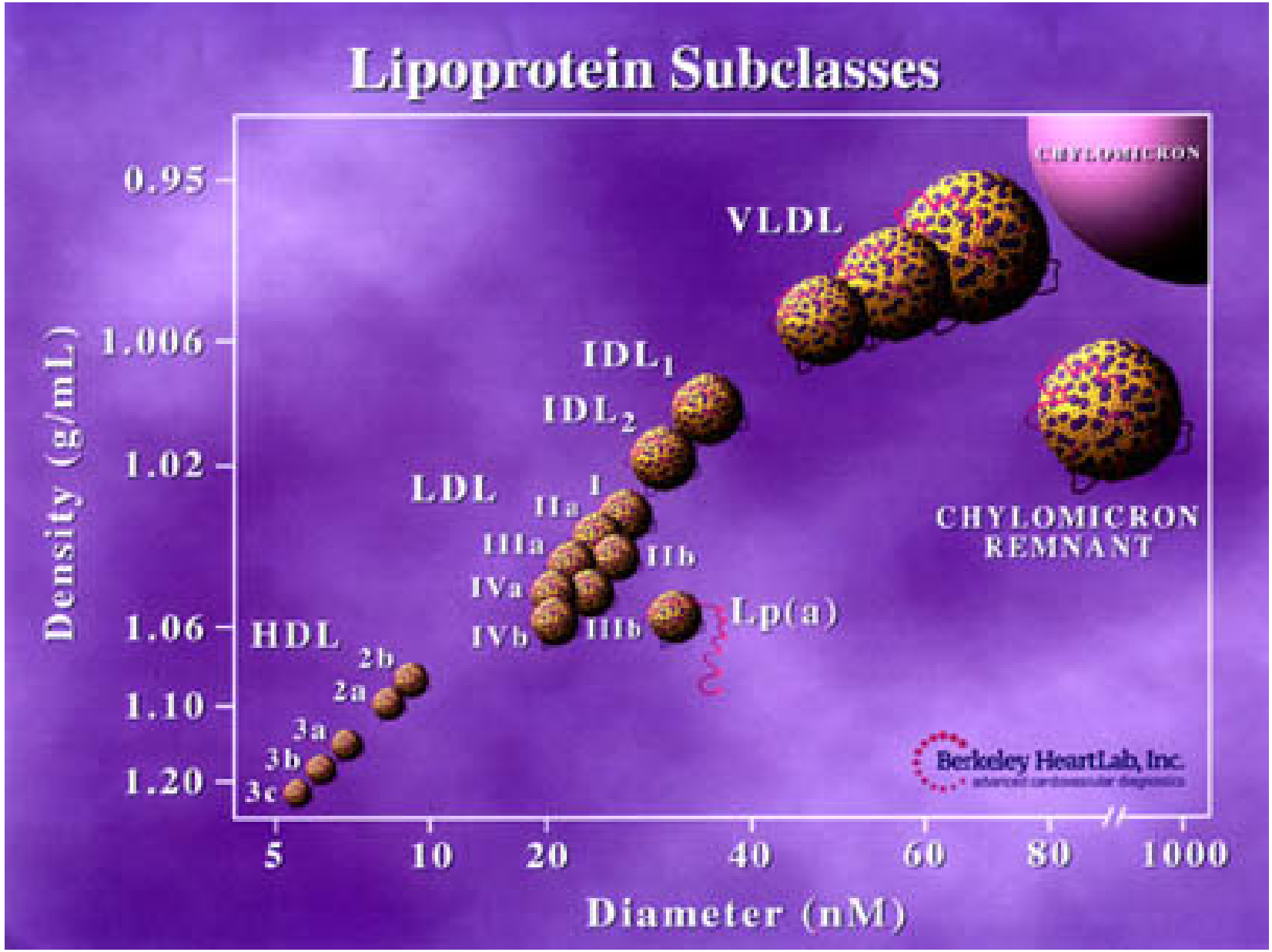


ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЁРЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ КОНТРОЛЯ:

- ДИСЛИПИДЕМИЯ: ГиперХС, гиперХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП, гипертриглицеридемия, гиперконцентрация липопротеина (а). Вторичные гиперлипидемии. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы;
- ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЕЙ HS CRP, ГОМОЦИСТЕИНА, ТРОПОНИНОВ Т и I.

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЁРЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ КОНТРОЛЯ:

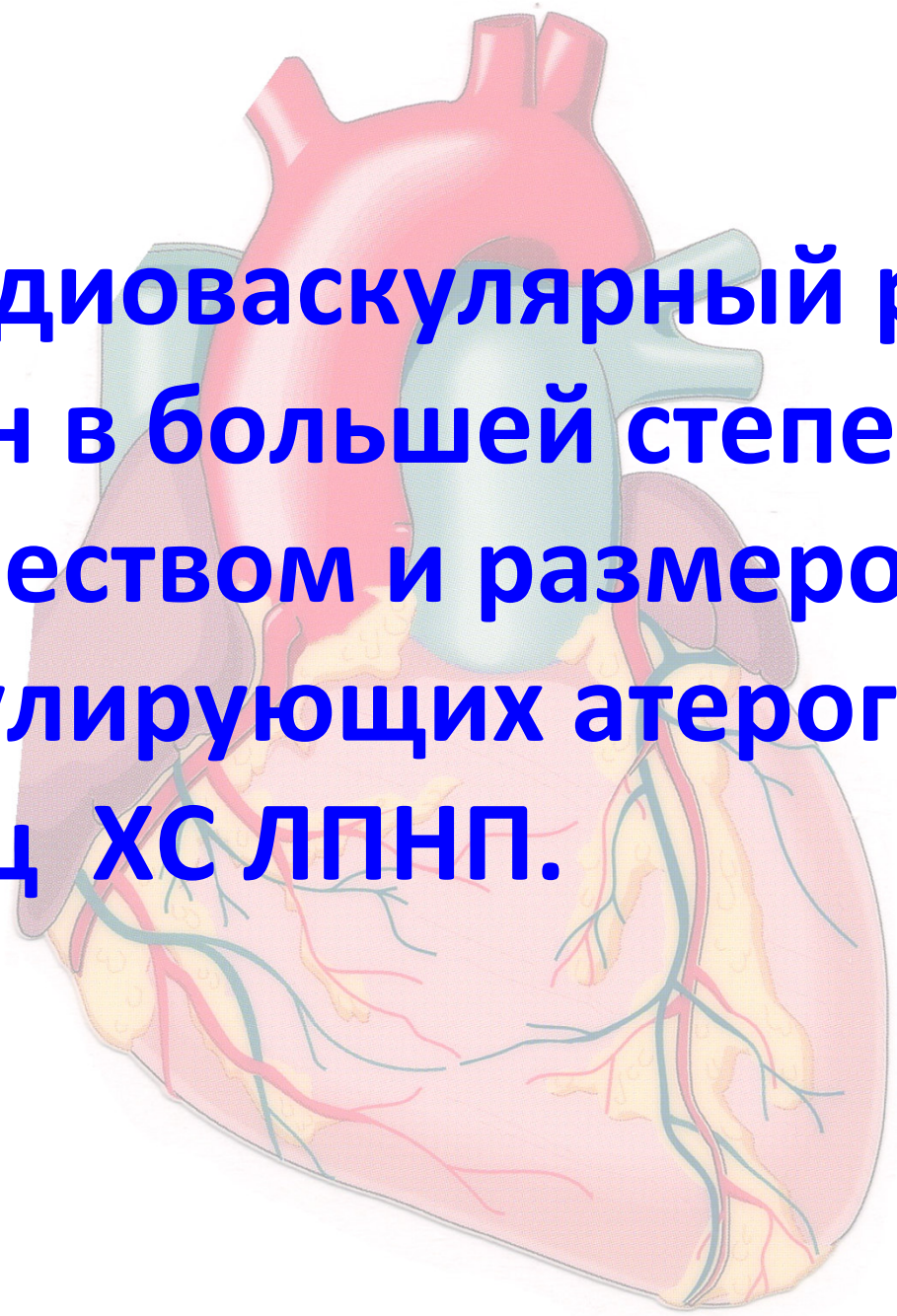
- ОЖИРЕНИЕ, ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ (особенно на фоне гипертриглицеридемии), низкая физическая активность, несоблюдение диеты – употребление пищи с высоким гликемическим индексом, переедание, низкая физическая активность;
- НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (стеатоз и стеатогепатит);


Lipoprotein Subclasses
CHYLOMICRON
VLDL
IDL1
IDL2
LDL
I
IIa
IIIa
IIb
IVa
IVb
IIIb
Lp(a)
HDL
2b
2a
3a
3b
3c
CHYLOMICRON REMNANT
Berkeley HeartLab, Inc.
advanced cardiovascular diagnostics
0.95
1.006
1.02
1.06
1.10
1.20
Density (g/mL)
5
10
20
40
60
80
1000
Diameter (nM)

THE WORLD CONGRESS OF
CLINICAL LIPIDOLOGY

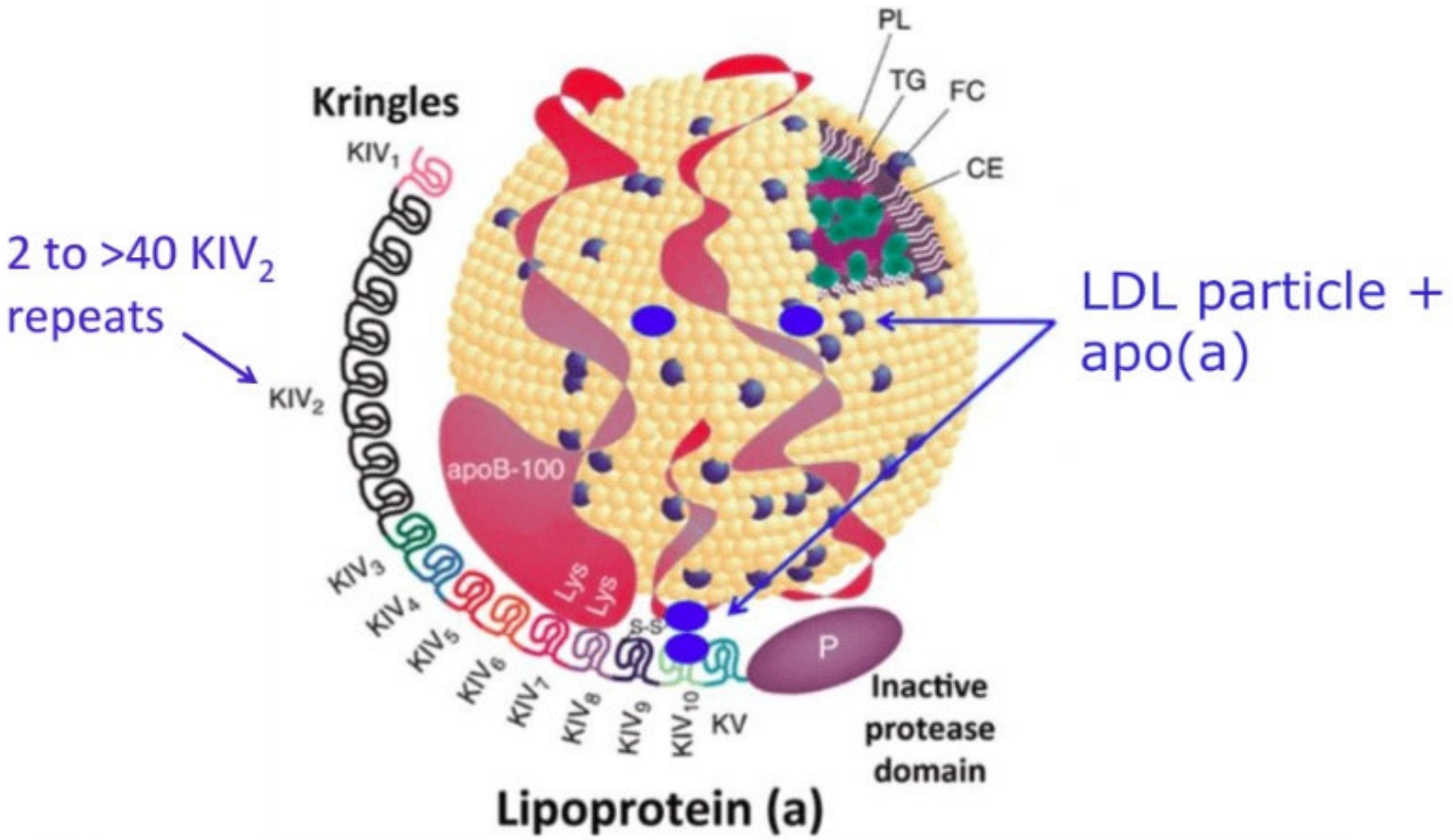
6-8 DECEMBER, 2012 | BUDAPEST, HUNGARY

ХС ЛПНП и/или АпоВ- основные предикторы риска прогрессирования атеросклероза



Кардиоваскулярный риск связан в большей степени с количеством и размером циркулирующих атерогенных частиц ХС ЛПНП.

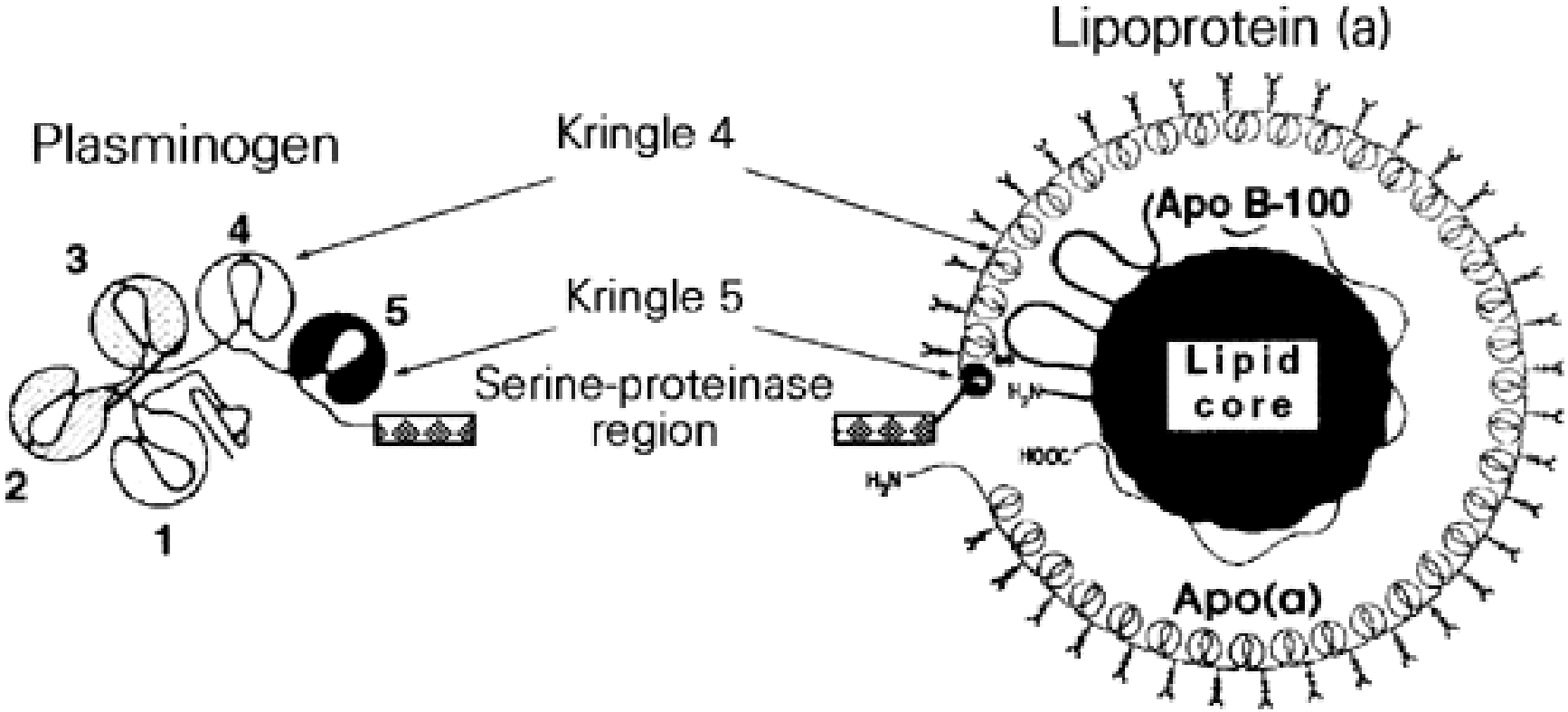
Lp(a)



American Heart Association.

EFLM

Apo (a) содержит домены, гомологичные «kringle» IV и V плазминогена



АПОЛИПОПРОТЕИН (а) – НЕЗАВИСИМЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЙ ФАКТОР РИСКА ССЗ

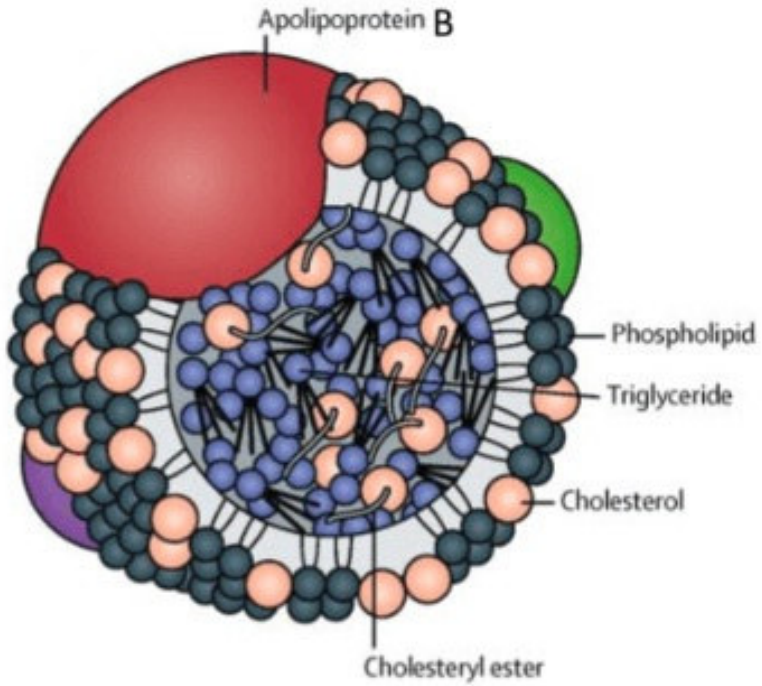
Атерогенное действие

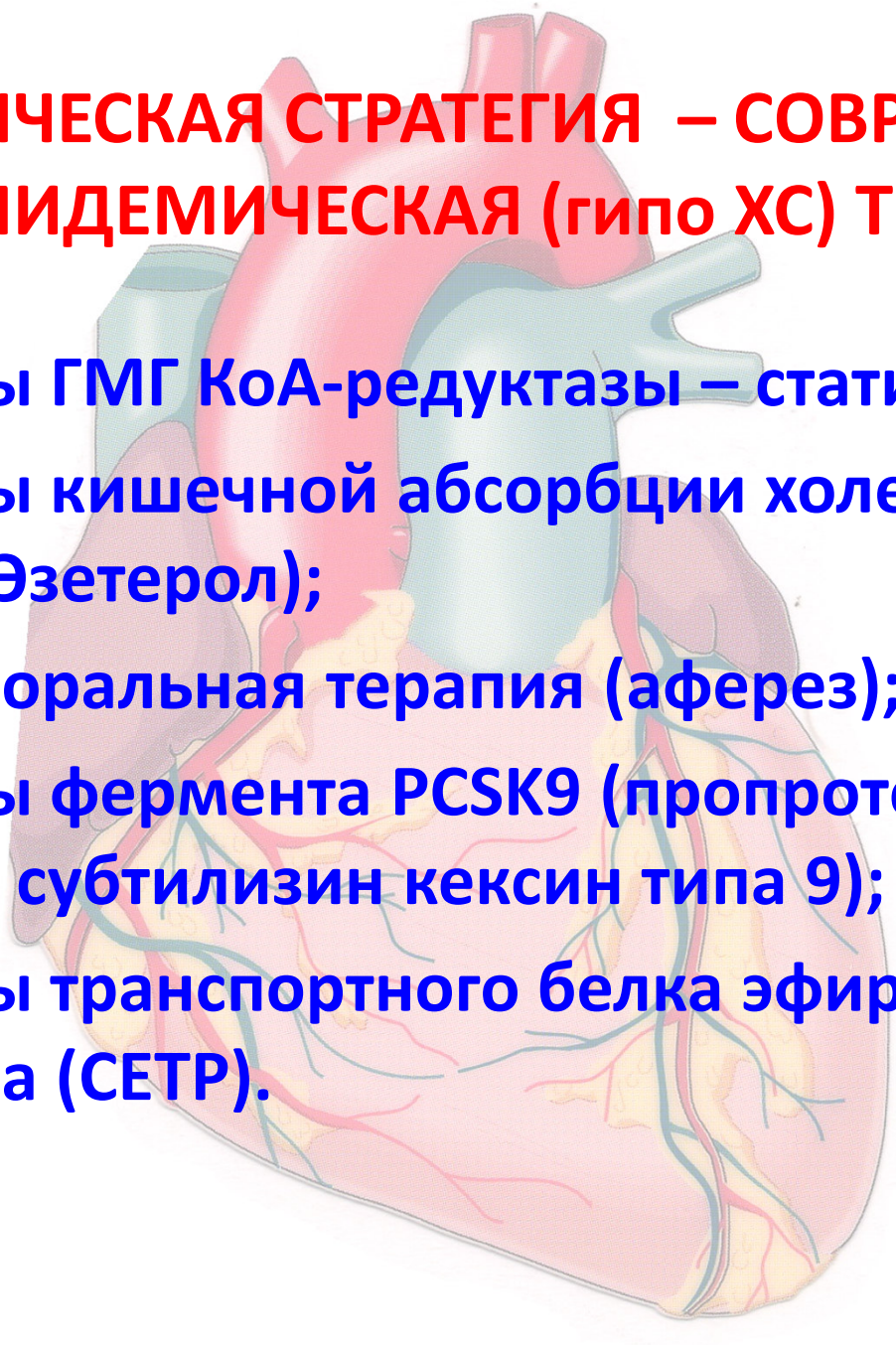
Тромбогенный эффект

Ассоциирован с развитием ИБС и системного атеросклероза (периферическое артериальное русло, аневризма абдоминального отдела аорты и магистральных артерий, кровоснабжающих головной мозг.

Atherogenic lipoproteins

- **Remnant particles**
- **LDL-particles**
- **Lipoprotein(a)**





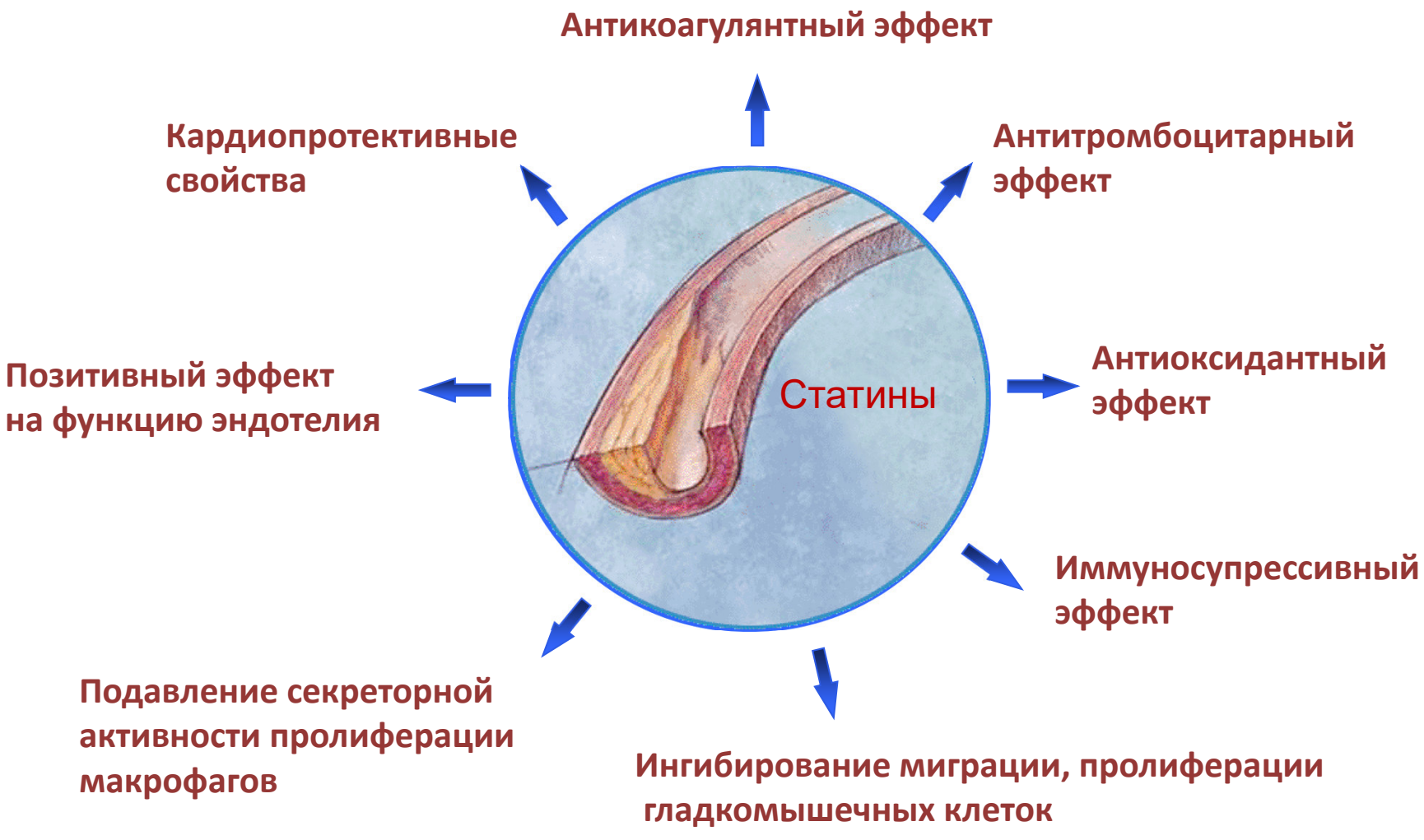
ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ – СОВРЕМЕННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ (гипо ХС) ТЕРАПИЯ :

- Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы – статины;
- Ингибиторы кишечной абсорбции холестерина – Эзетимиб (Эзетерол);
- Экстракорпоральная терапия (аферез);
- Ингибиторы фермента PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин кексин типа 9);
- Ингибиторы транспортного белка эфира холестерина (CETP).

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

Статины блокируют синтез ХС в гепатоцитах, приводя к экспрессии рецепторов к ЛПНП, в результате чего ХС ЛПНП выводятся из кровотока. Эти препараты снижают уровень ХС ЛПНП на 25% и снижают кардиоваскулярный риск развития ССЗ как при первичной, так и при вторичной профилактике (на 25-45%).

ПЛЕЙОТРОПНЫЙ (АНТИАТЕРОГЕННЫЙ) ЭФФЕКТ СТАТИНОВ



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

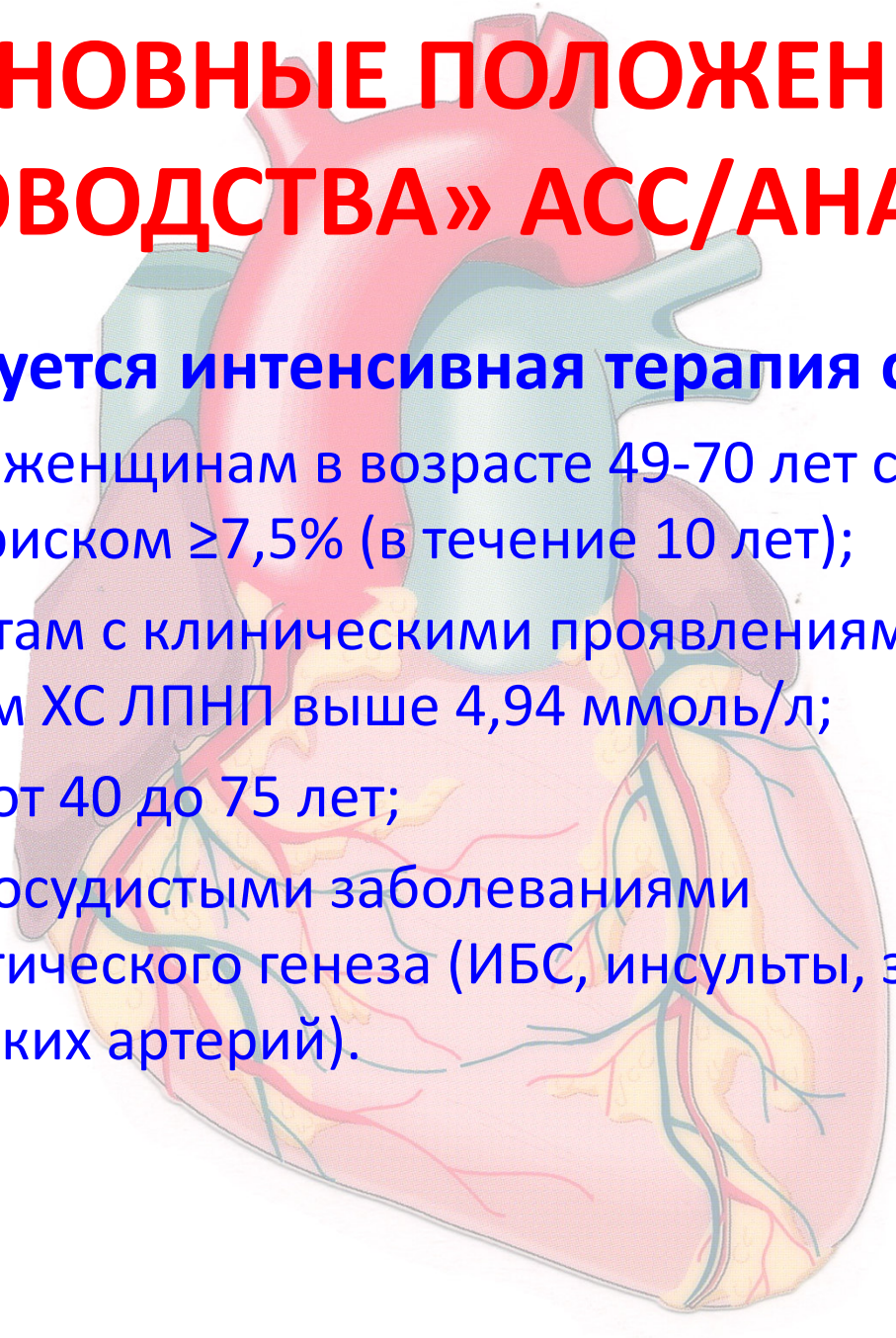
American Heart Association

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

ESC European Society of Cardiology

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dislipidemias. The task Force for the Management of Dislipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Aterosclerosis Society (EAS)

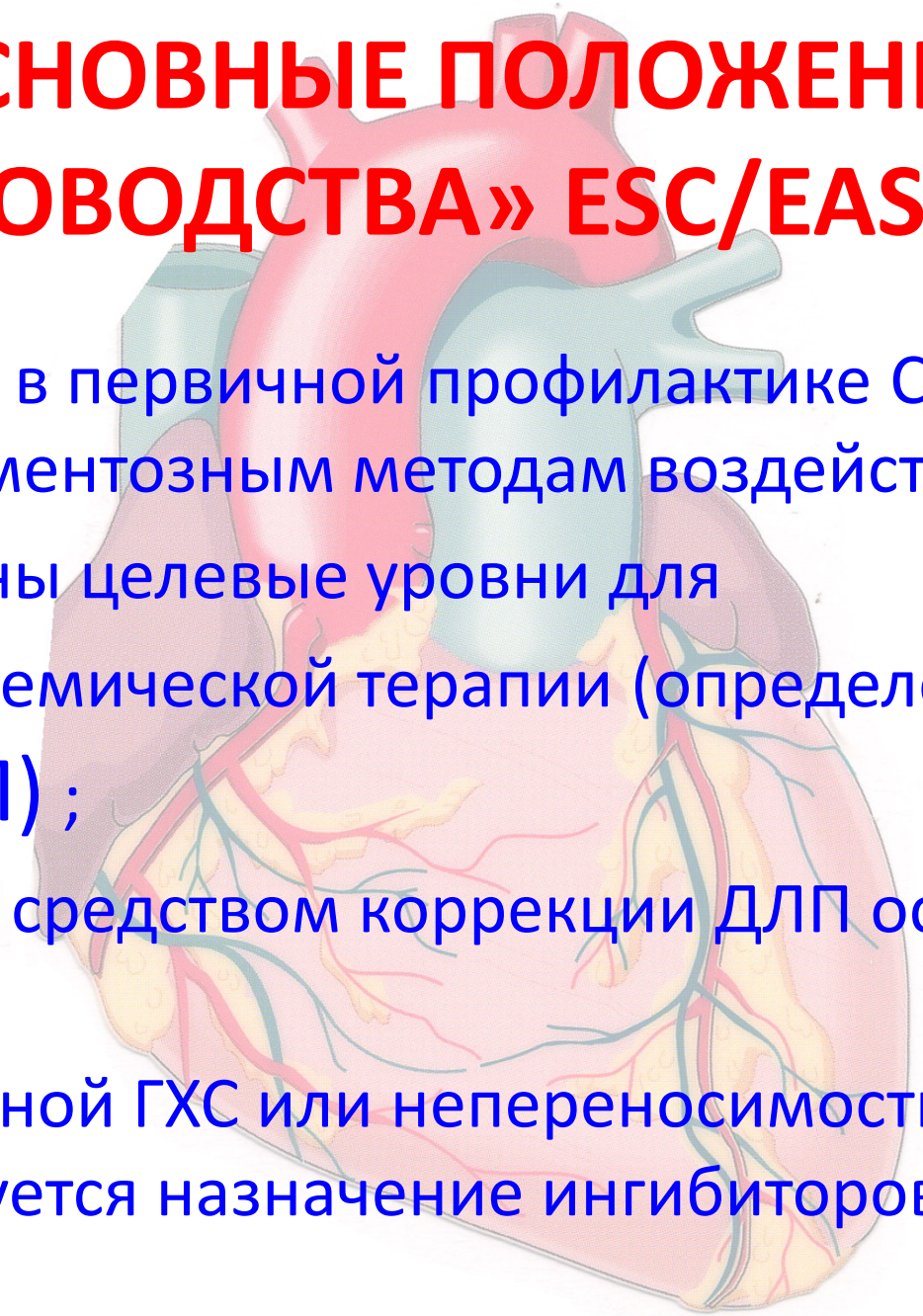
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ «РУКОВОДСТВА» ACC/AHA 2013



Рекомендуется интенсивная терапия статинами:

- Мужчинам и женщинам в возрасте 49-70 лет с сердечно-сосудистым риском ≥7,5% (в течение 10 лет);
- Всем пациентам с клиническими проявлениями ИБС и без них с уровнем ХС ЛПНП выше 4,94 ммоль/л;
- Диабетикам от 40 до 75 лет;
- С сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ИБС, инсульты, заболевания периферических артерий).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ «РУКОВОДСТВА» ESC/EAS 2016



- Приоритет в первичной профилактике ССЗ немедикаментозным методам воздействия;
- Определены целевые уровни для гиполипидемической терапии (определение ХС не-ЛПВП) ;
- Основным средством коррекции ДЛП остаются статины;
- При семейной ГХС или непереносимости статинов рекомендуется назначение ингибиторов PCSK9.

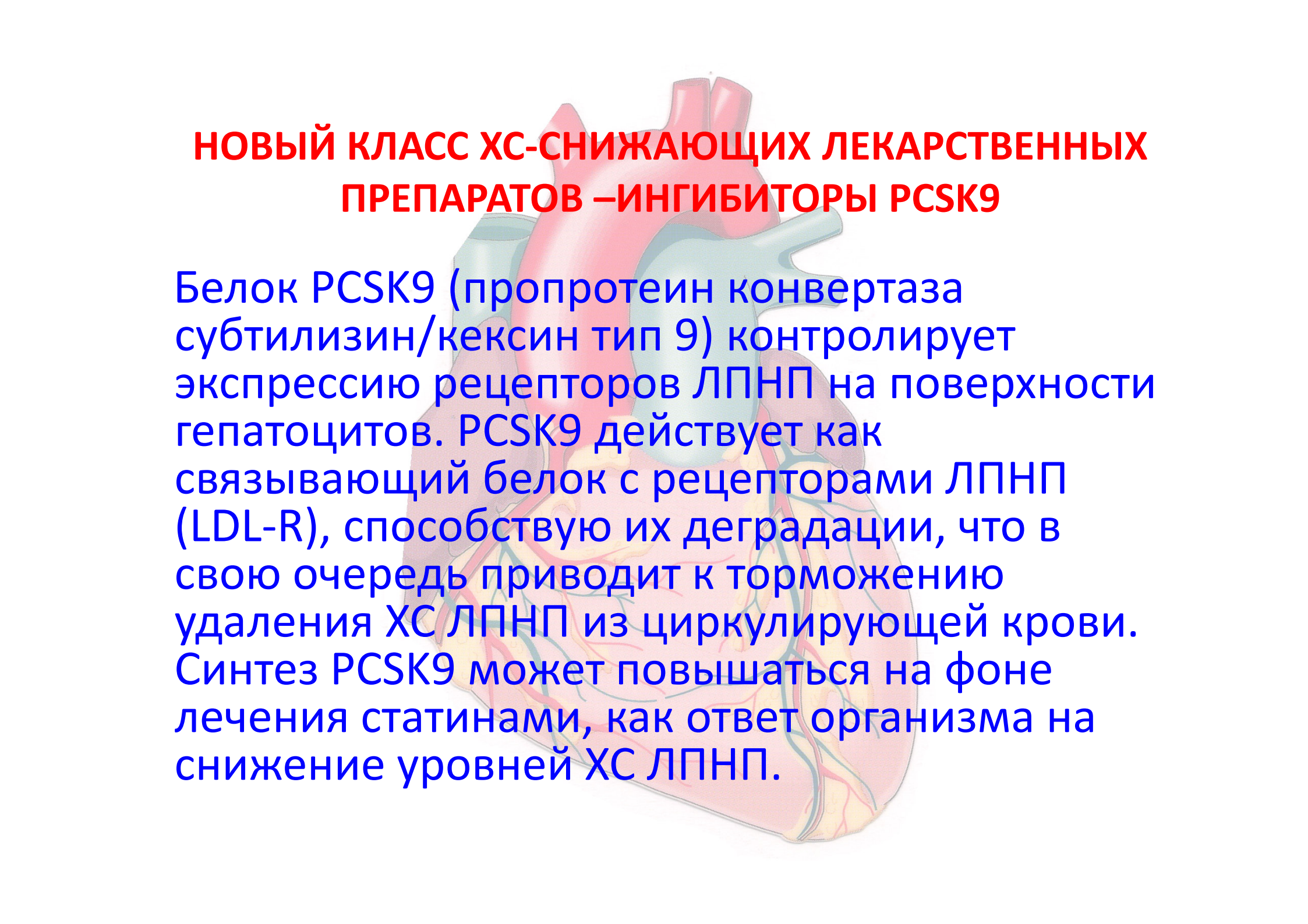
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ (ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ)ДИСЛИПИДЕМИИ

Семейная ГХС - FH (гомозиготная и гетерозиготная формы)

Основные гены ассоциированные с FH – рецептор ЛПНП (LDLR), пробелок конвертазы субтилизин/кексин – 9-го типа (PCSK9), апо Б100.

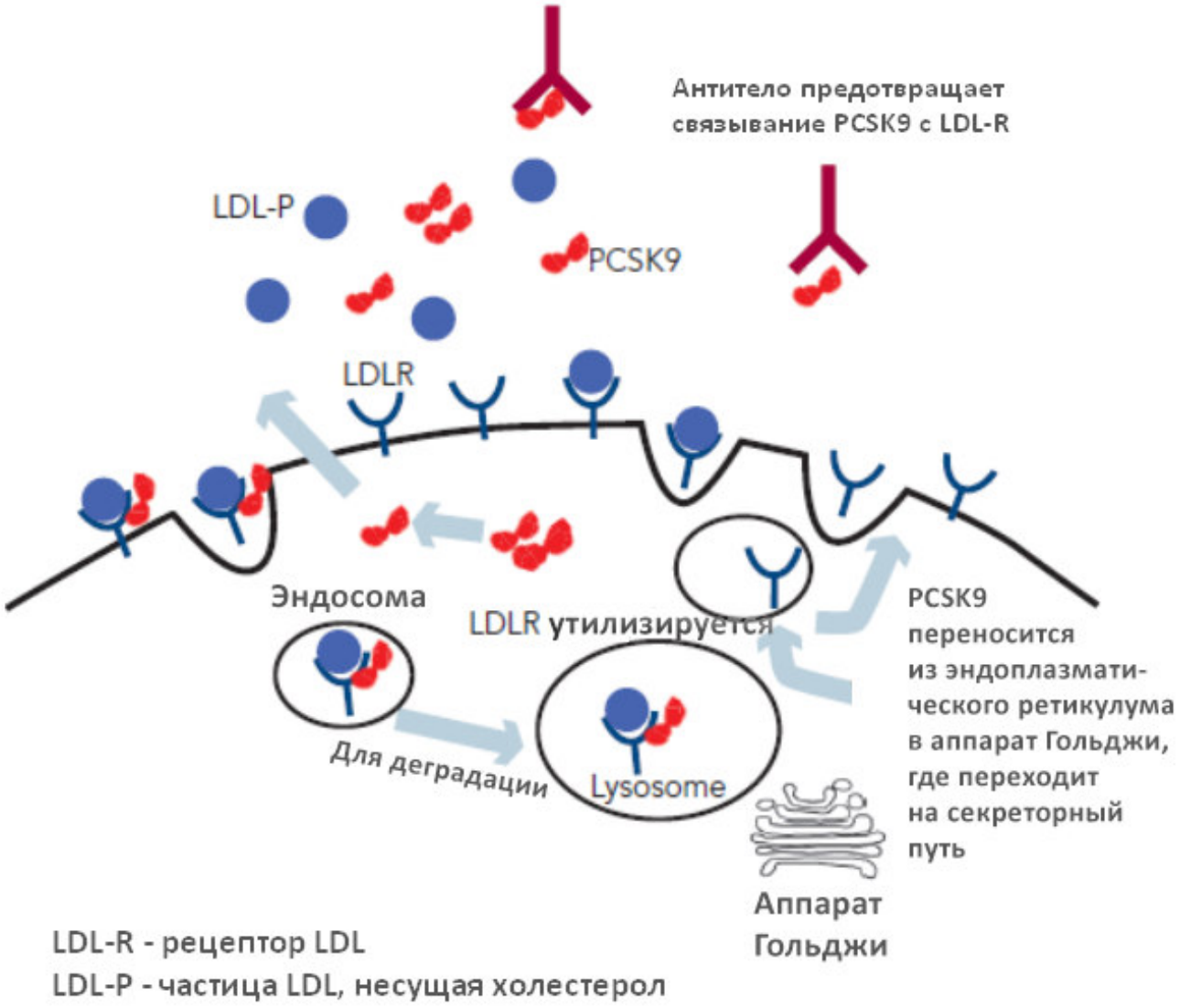
В настоящее время современные биочиповые технологии в комбинации с мультиплексной ПЦР детектируют более 40 генетических полиморфизмов мутаций, связанных с семейной ГХС

НОВЫЙ КЛАСС ХС-СНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ –ИНГИБИТОРЫ PCSK9



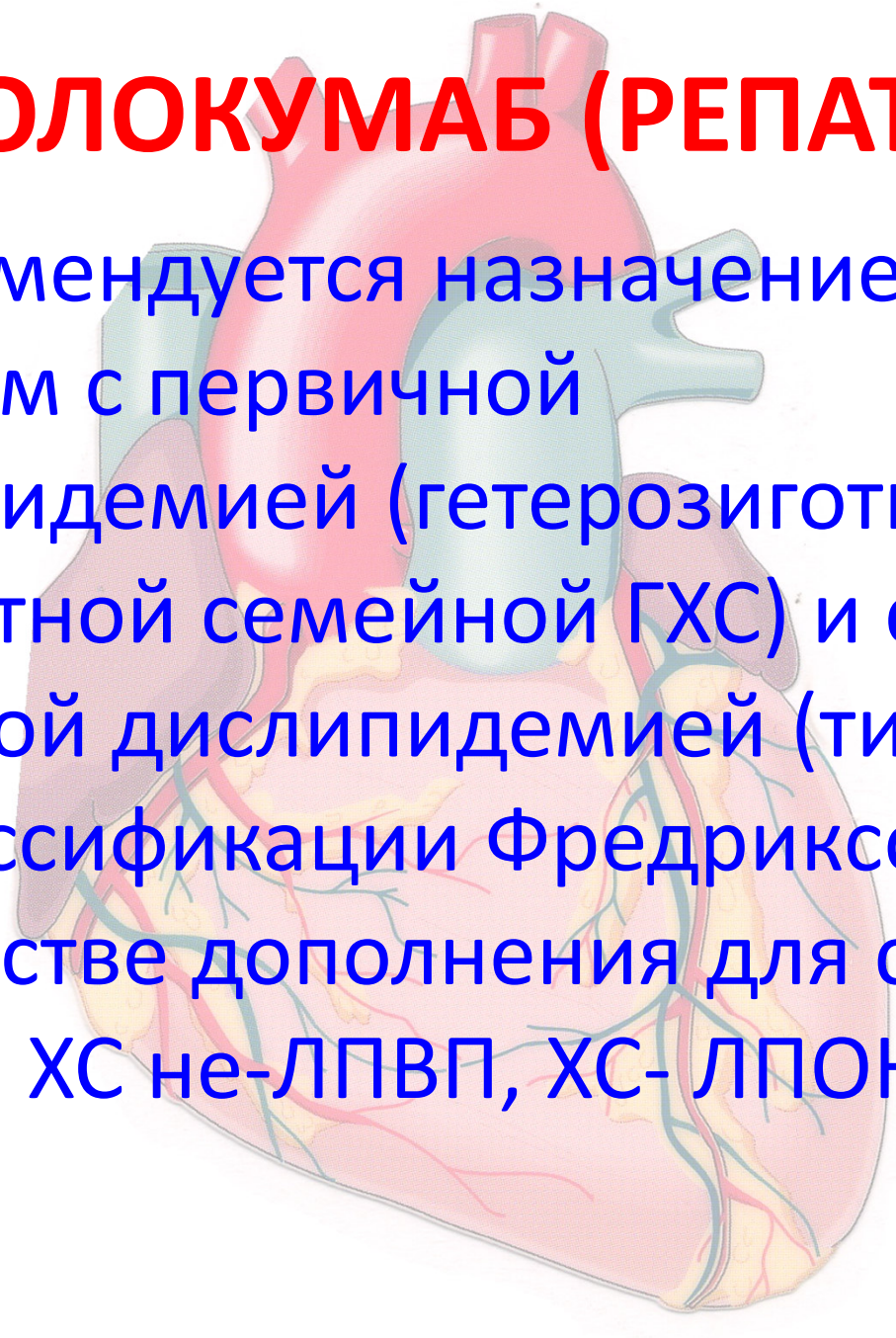
Белок PCSK9 (пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9) контролирует экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов. PCSK9 действует как связывающий белок с рецепторами ЛПНП (LDL-R), способствую их деградации, что в свою очередь приводит к торможению удаления ХС ЛПНП из циркулирующей крови. Синтез PCSK9 может повышаться на фоне лечения статинами, как ответ организма на снижение уровней ХС ЛПНП.

Механизм действия антител против PCSK91



ЭВОЛОКУМАБ (РЕПАТА)

Рекомендуется назначение пациентам с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной и гомозиготной семейной ГХС) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона), а так же в качестве дополнения для снижения ХС-ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ХС- ЛПОНП, Лп(а)

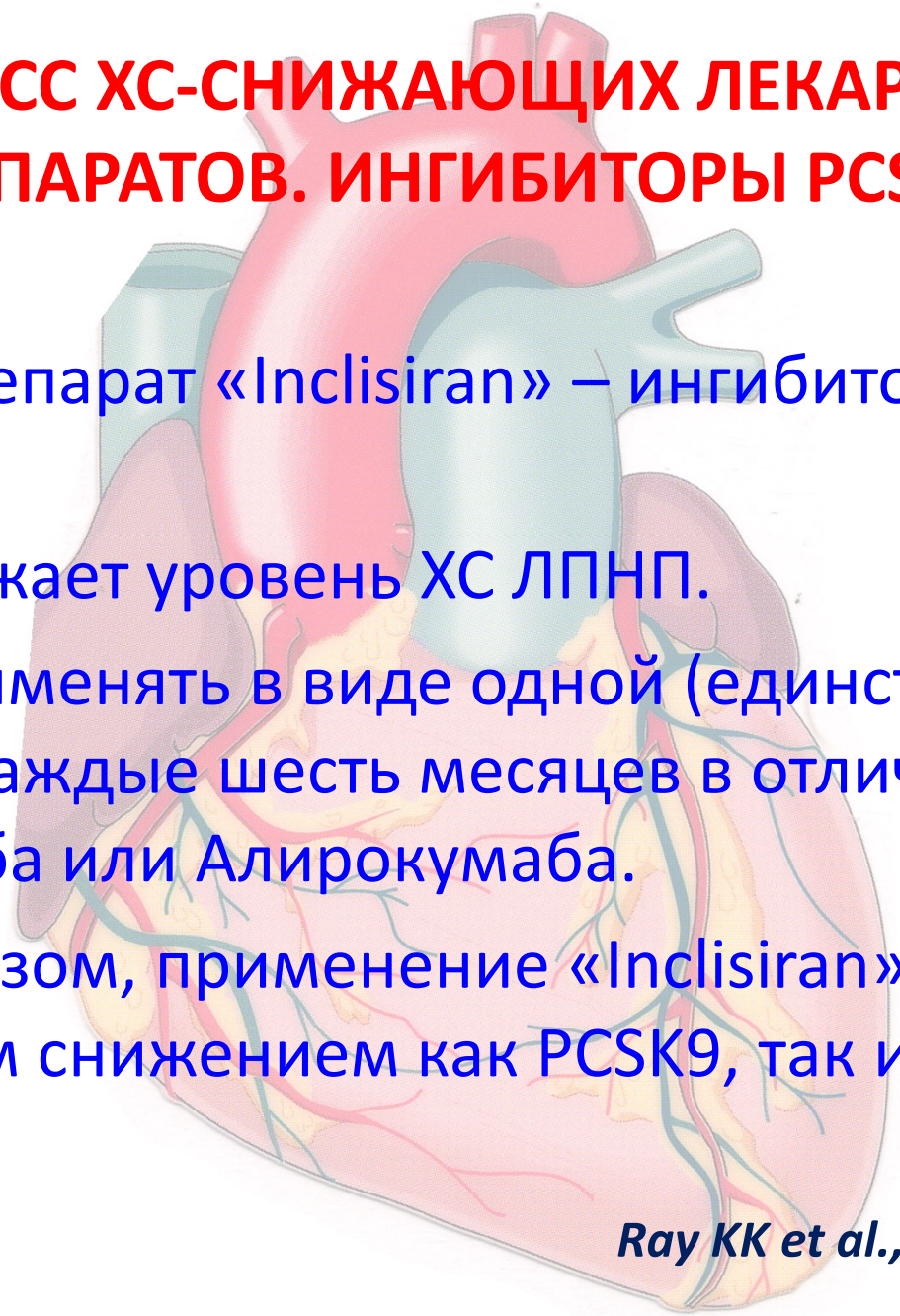


НОВЫЙ КЛАСС ХС-СНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ИНГИБИТОРЫ PCSK9

Ингибиторы PCSK9 ((моноклональные АТ к PCSK9 (эволокумаб - «Репата»), вводят подкожно 1 или 2 раза в месяц, в том числе и у пациентов, не отвечающих на терапию статинами. Показано, что это приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 55-76%.

FDA одобрила применение новых препаратов в качестве дополнения к диете и при низкой эффективности максимально переносимых доз статинов (с гетерозиготной семейной ГХ и тяжелым атеросклеротическим поражением артериального русла).

НОВЫЙ КЛАСС ХС-СНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ИНГИБИТОРЫ PCSK9



Новый препарат «Inclisiran» – ингибитор синтеза PCSK9.

Резко снижает уровень ХС ЛПНП.

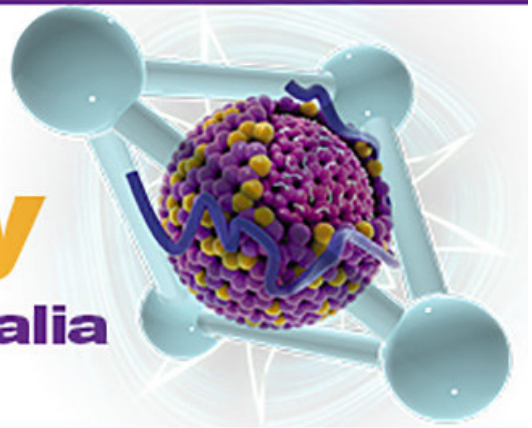
Может применять в виде одной (единственной) инъекции каждые шесть месяцев в отличие от Эволокумаба или Алирокумаба.

Таким образом, применение «Inclisiran» связано с длительным снижением как PCSK9, так и ХС ЛПНП.

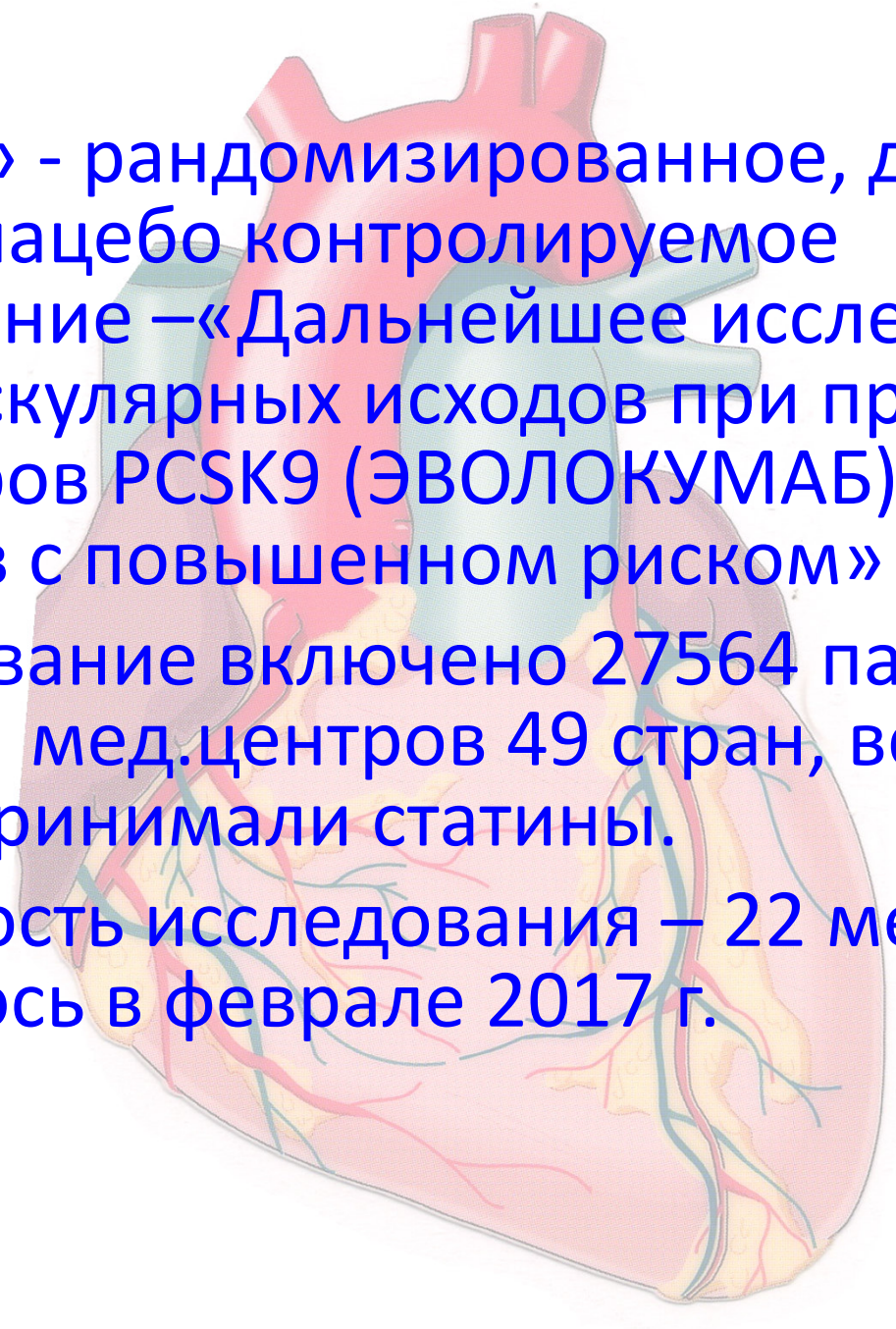
Ray KK et al., Engl. J. Med. 2017

3rd World Congress on Clinical Lipidology

10 – 12 February, 2017 | Brisbane, Australia

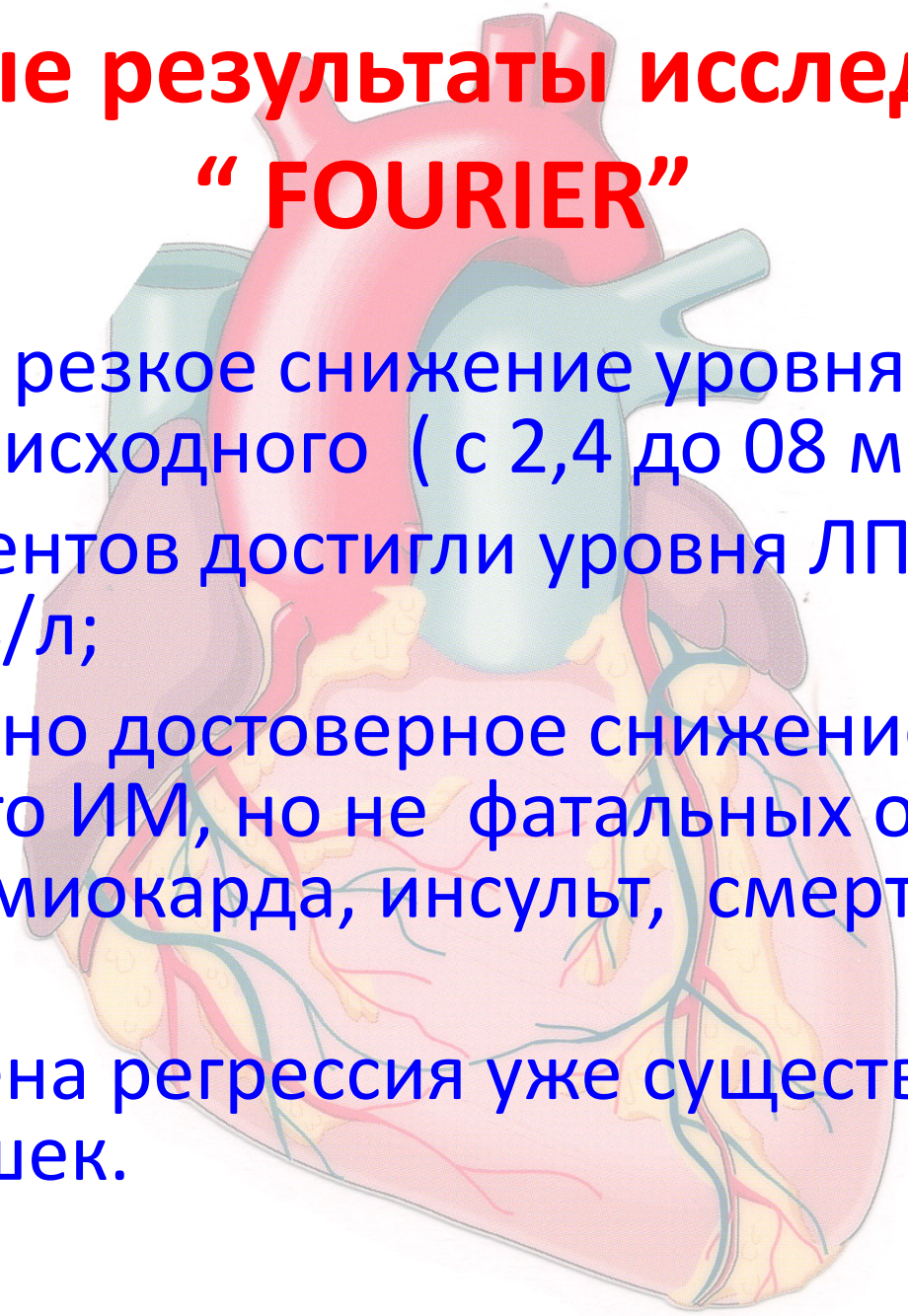


- Classification and Detection of Dyslipidemias
- Lipid Guidelines
- Atherosclerosis Imaging
- Familial Dyslipidemias
- Difficult to Treat Hyperlipidemia
- Statin Resistance / Intolerance
- Lipid Control in Diabetes and Metabolic Syndrome
- Diet and Neutraceuticals
- Novel Drugs
- HDL, TG, LP(a)
- Apheresis

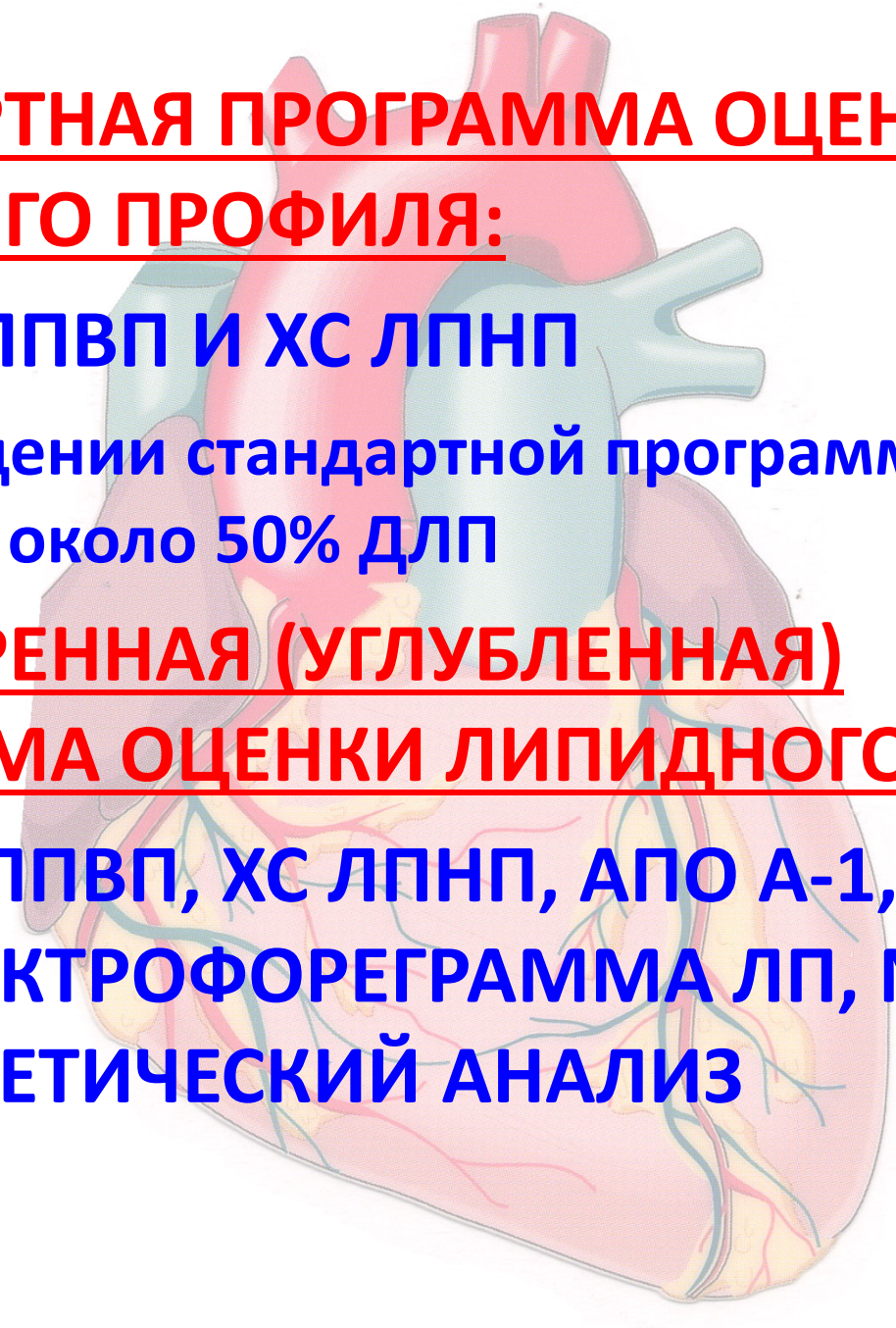


- «FOURIER» - рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование –«Дальнейшее исследование кардиоваскулярных исходов при применении ингибиторов PCSK9 (ЭВОЛОКУМАБ) у пациентов с повышенном риском»
- В исследование включено 27564 пациента из более 100 мед.центров 49 стран, все из которых принимали статины.
- Длительность исследования – 22 месяца. Закончилось в феврале 2017 г.

Основные результаты исследования “ FOURIER”



- Выявлено резкое снижение уровня ХСЛПНП – на 59% от исходного (с 2,4 до 08 ммоль/л);
- 94% пациентов достигли уровня ЛПНП менее 1,8 ммоль/л;
- Установлено достоверное снижение не-фатального ИМ, но не фатальных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, смертельные исходы);
- Обнаружена регрессия уже существующих атеробляшек.



СТАНДАРТНАЯ ПРОГРАММА ОЦЕНКИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ:

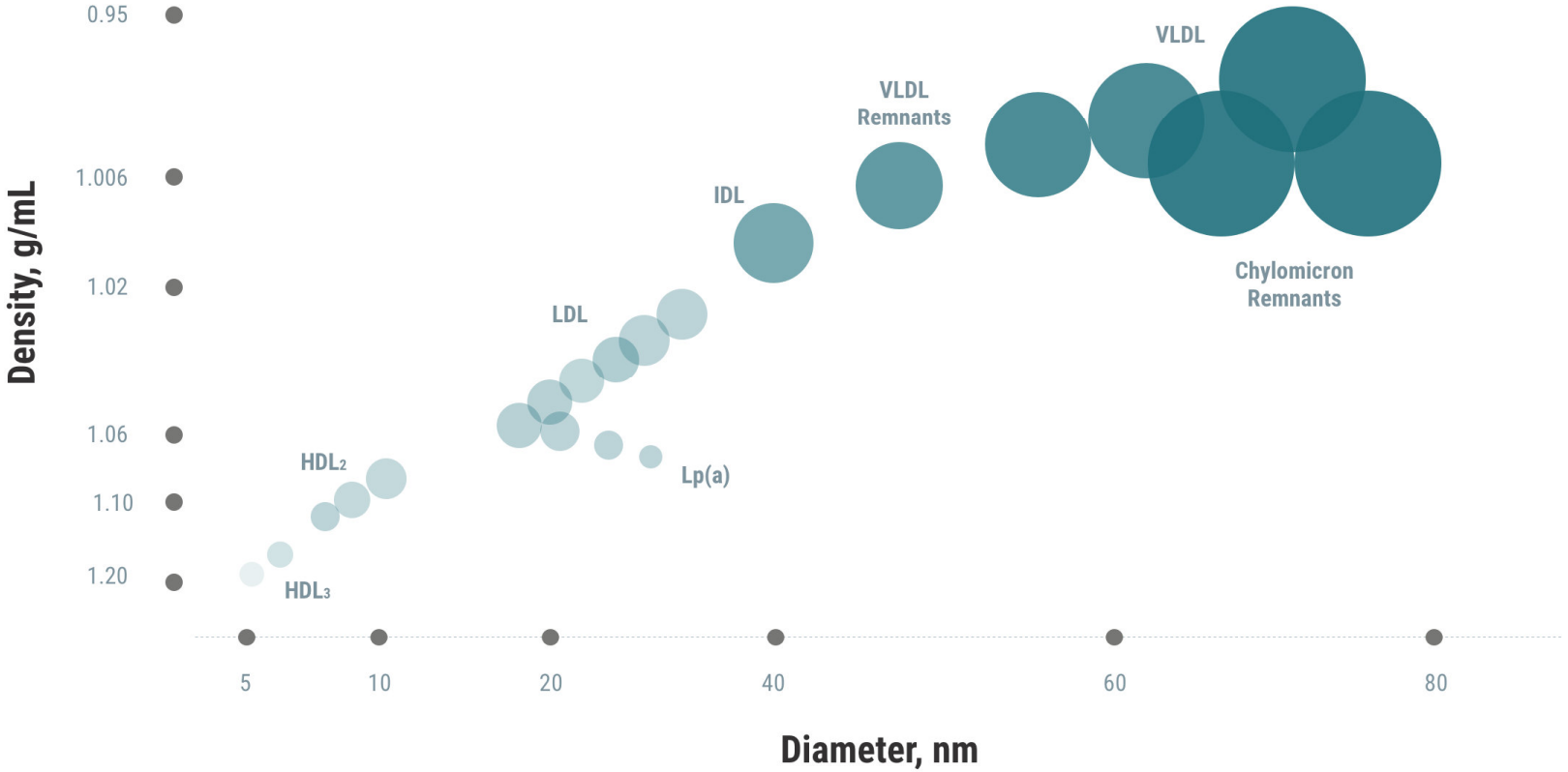
ХС, ТГ, ХС ЛПВП И ХС ЛПНП

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), ЭЛЕКТРОФОРЕГРАММА ЛП, NON-ХС ЛПВП, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Lipid Fractions Linked to Coronary Heart Disease Risk



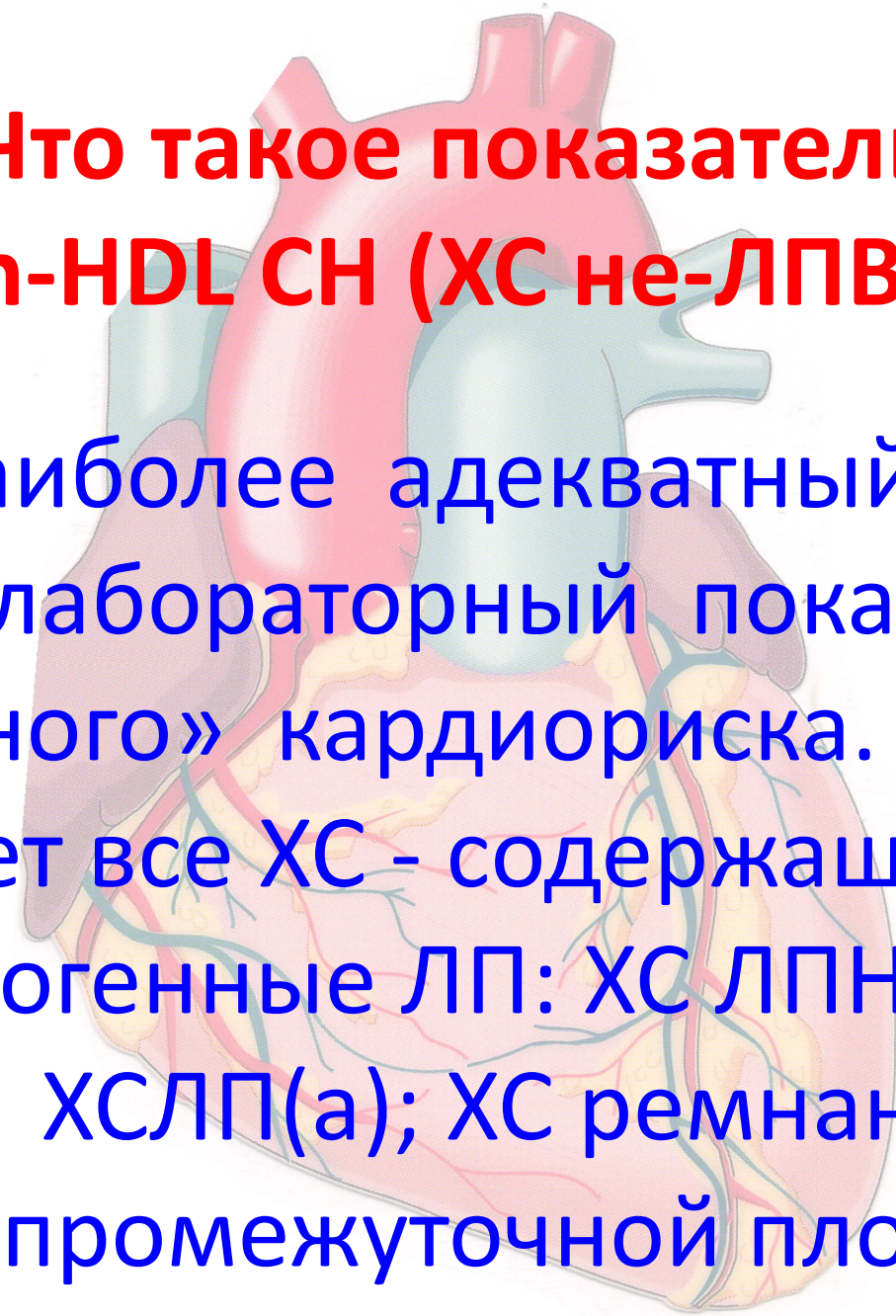
Adapted from Segrest JP, Garber DW, Brouillete CG, et al. The amphipathic α helix: a multifunctional structural motif in plasma apolipoproteins, Adv Prot Chem vol 1994;45:303–369.

Лабораторный контроль липидснижающей терапии

ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП

(ХС не-ЛПВП = общий ХС – ХС ЛПВП)

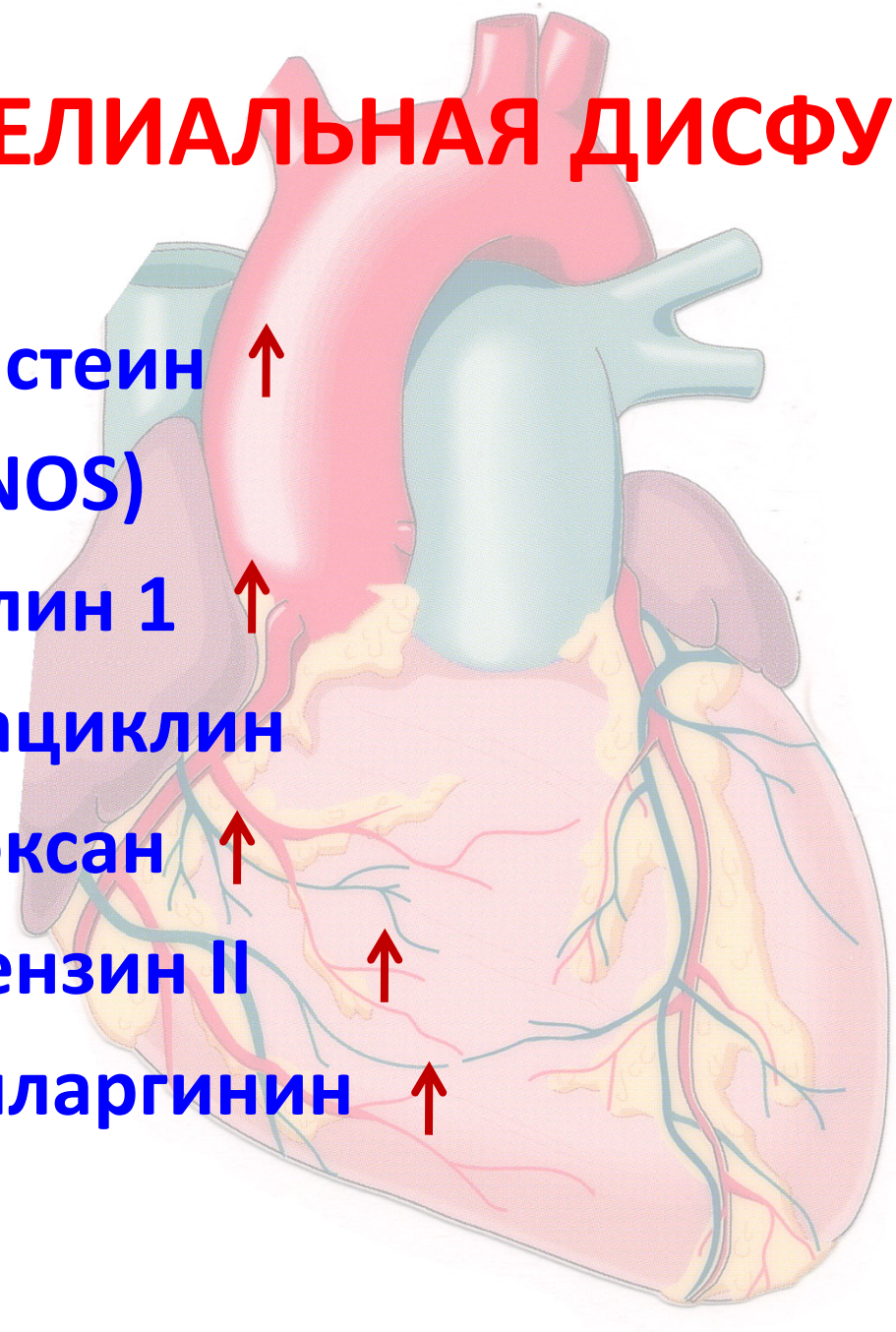
Общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, АпоВ



Что такое показатель non-HDL CH (ХС не-ЛПВП)?

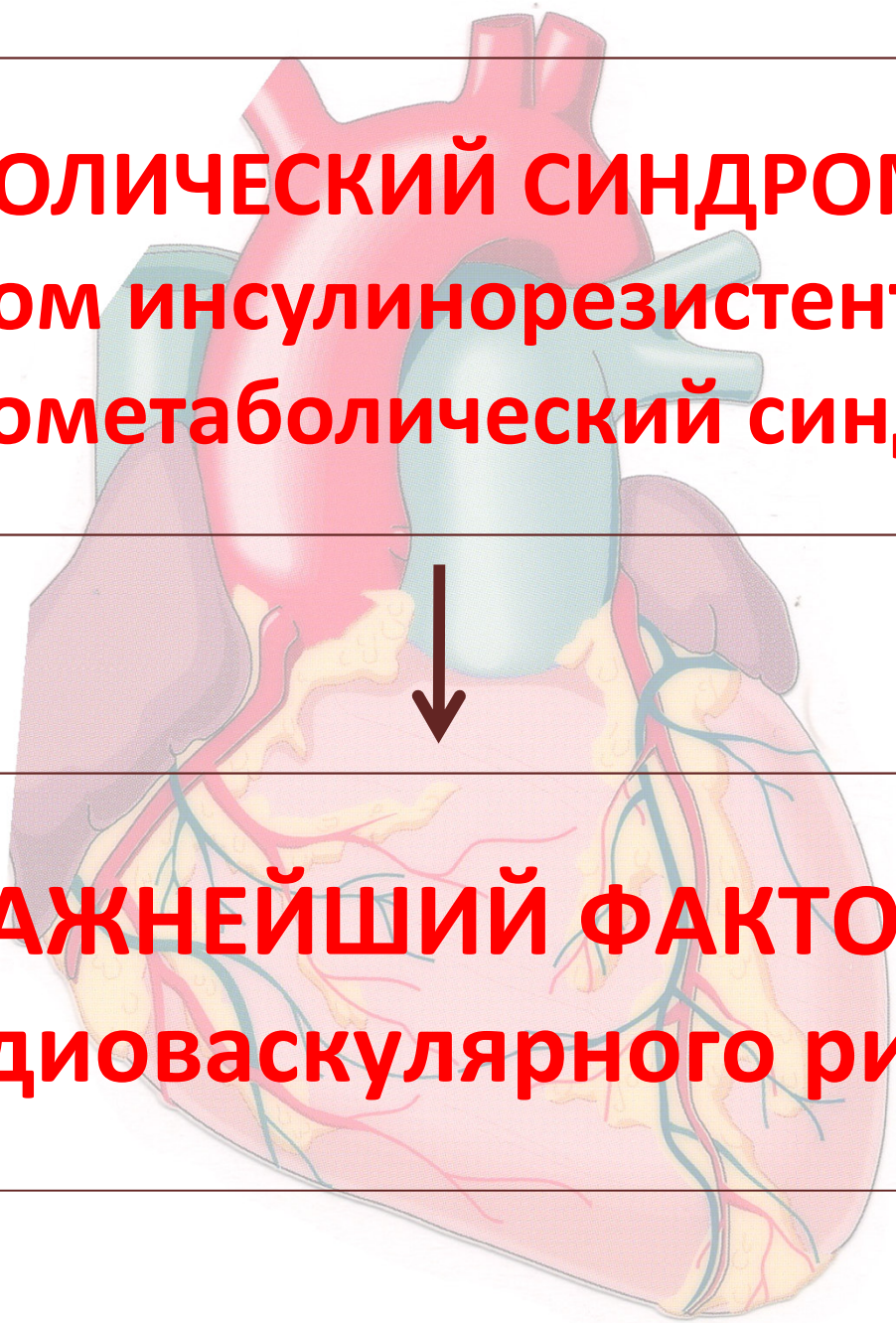
Это наиболее адекватный и точный лабораторный показатель «липидного» кардиориска. Включает все ХС - содержащие проатерогенные ЛП: ХС ЛПНП; ХС ЛПОНП; ХСЛП(а); ХС ремнантных ЛП и ХС ЛП промежуточной плотности.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ



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

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



ВАЖНЕЙШИЙ ФАКТОР
кардиоваскулярного риска

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

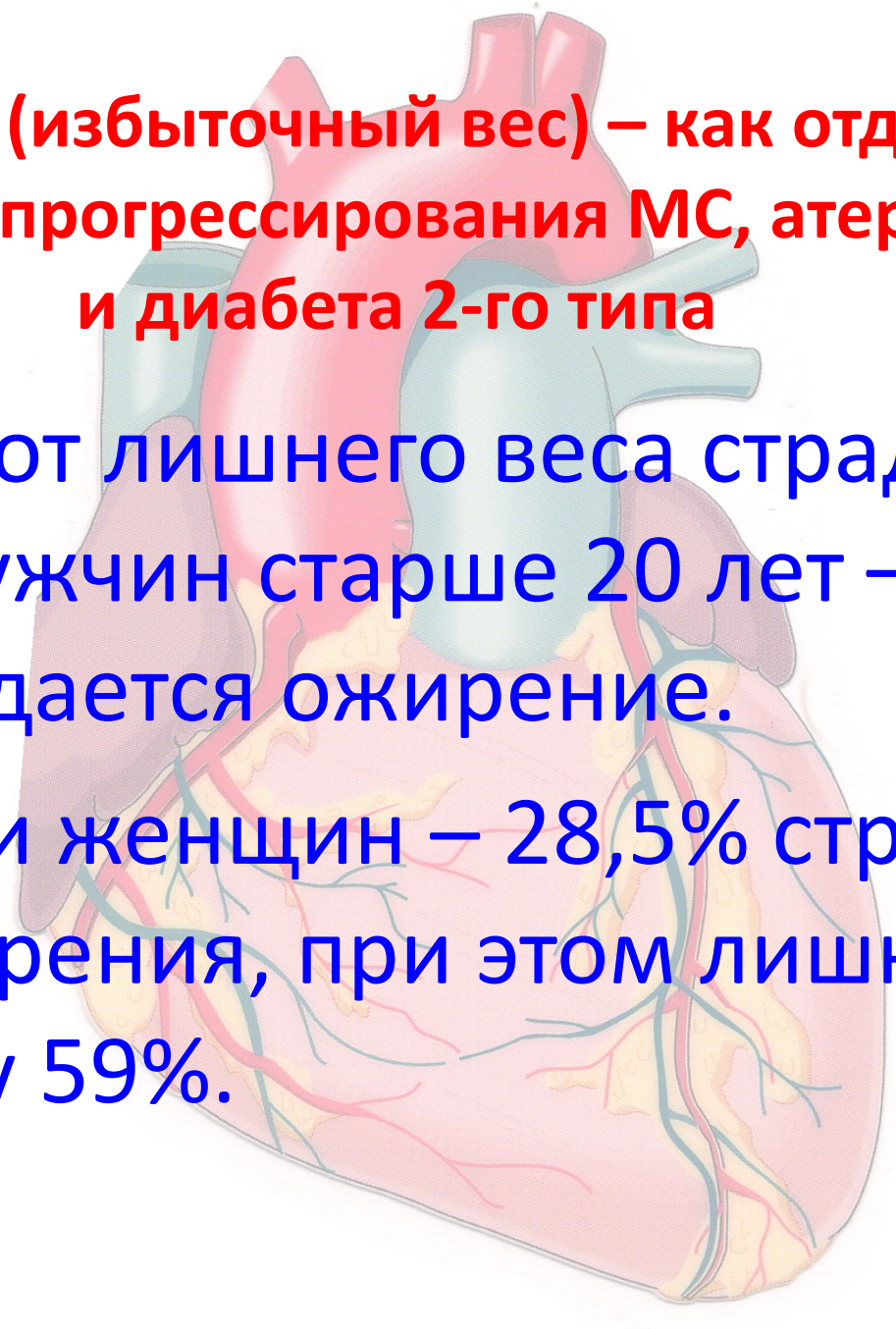
б) ХСЛПВП < 1 ммоль/л – мужчины

< 1,2 ммоль/л – женщины

- **Артериальная гипертония (АД ≥ 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
Ожирение печени НАЖБП
Гиперурикемия (подагра)
Гипогонадизм (муж) – половая дисфункция
Гиперандрогенемия (жен) – нарушение МЦ, поликистоз яичников и пр.

ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА (избыточный липолиз жировой ткани и массивный выброс в кровоток СЖК)

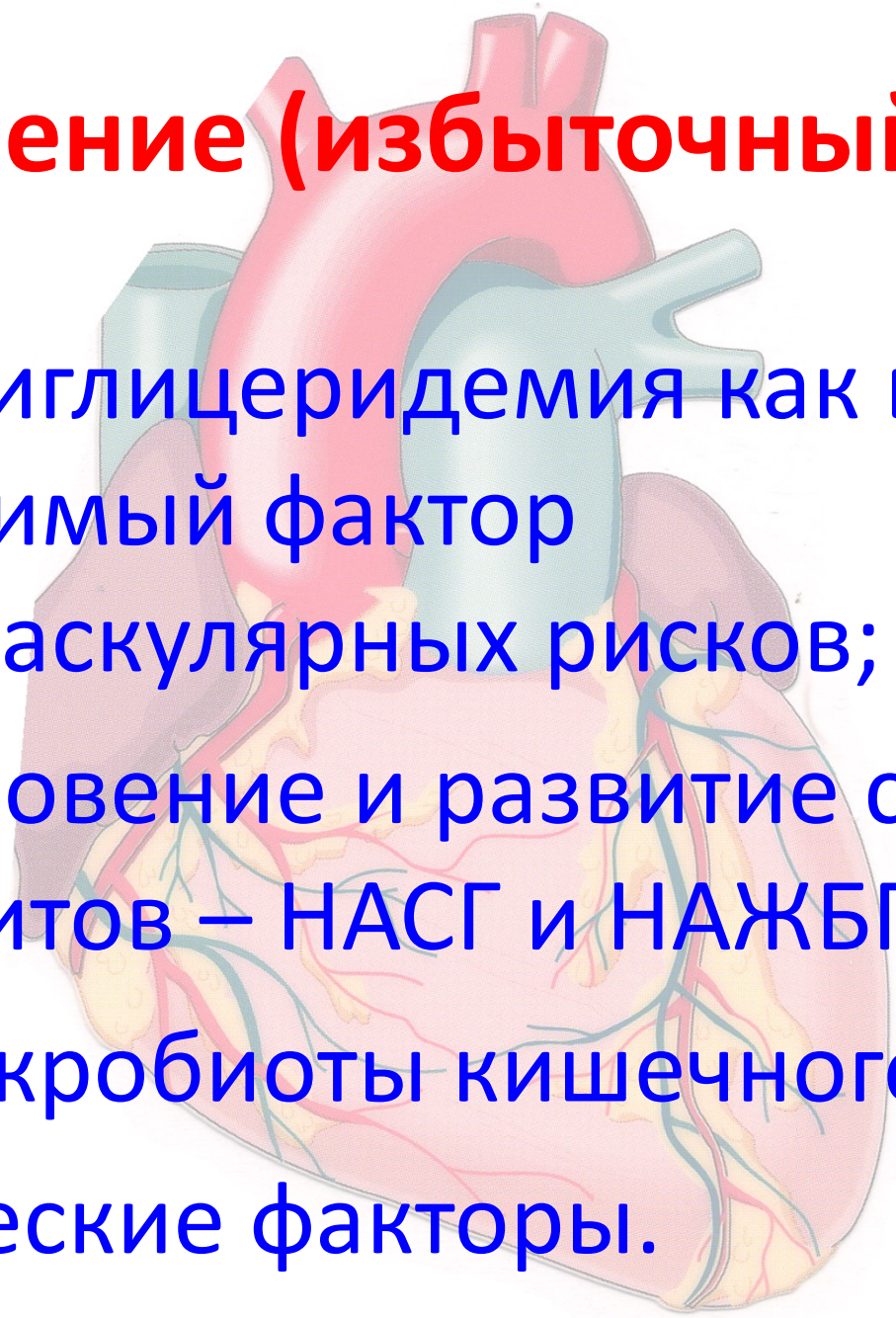


Ожирение (избыточный вес) – как отдельный фактор риска прогрессирования МС, атеросклероза и диабета 2-го типа

В РФ от лишнего веса страдают 54% мужчин старше 20 лет – у 15% наблюдается ожирение.

Среди женщин – 28,5% страдают от ожирения, при этом лишний вес почти у 59%.

Ожирение (избыточный вес)



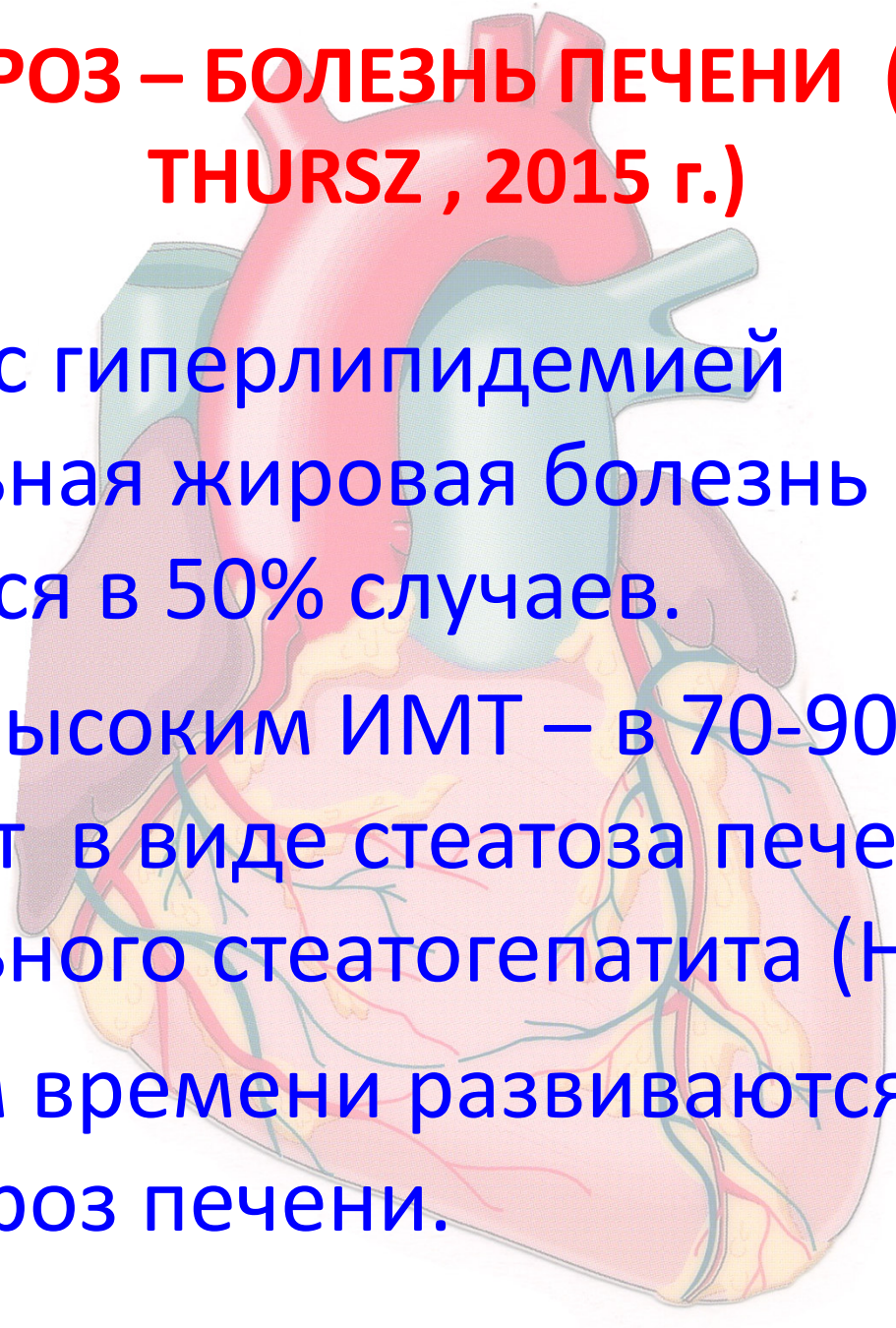
- Гипертриглицеридемия как важный, независимый фактор кардиоваскулярных рисков;
- Возникновение и развитие стеатоза гепатоцитов – НАСГ и НАЖБП;
- Роль микробиоты кишечного тракта;
- Генетические факторы.

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ.

Кардиориск (риск фатального исхода) у пациентов с различными уровнями ТГ

ГРУППА ПАЦИЕНТОВ (УРОВЕНЬ ТГ)	СТЕПЕНЬ РИСКА
Нормальный	1,06 (1,01-1,12)
Пограничный	1,16 (1,09-1,23)
Повышенный	1,29 (1,22-1,37)
Резкоповышенный	1,68 (1,38-2,06)

АТЕРОСКЛЕРОЗ – БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (проф. Mark THURSZ , 2015 г.)

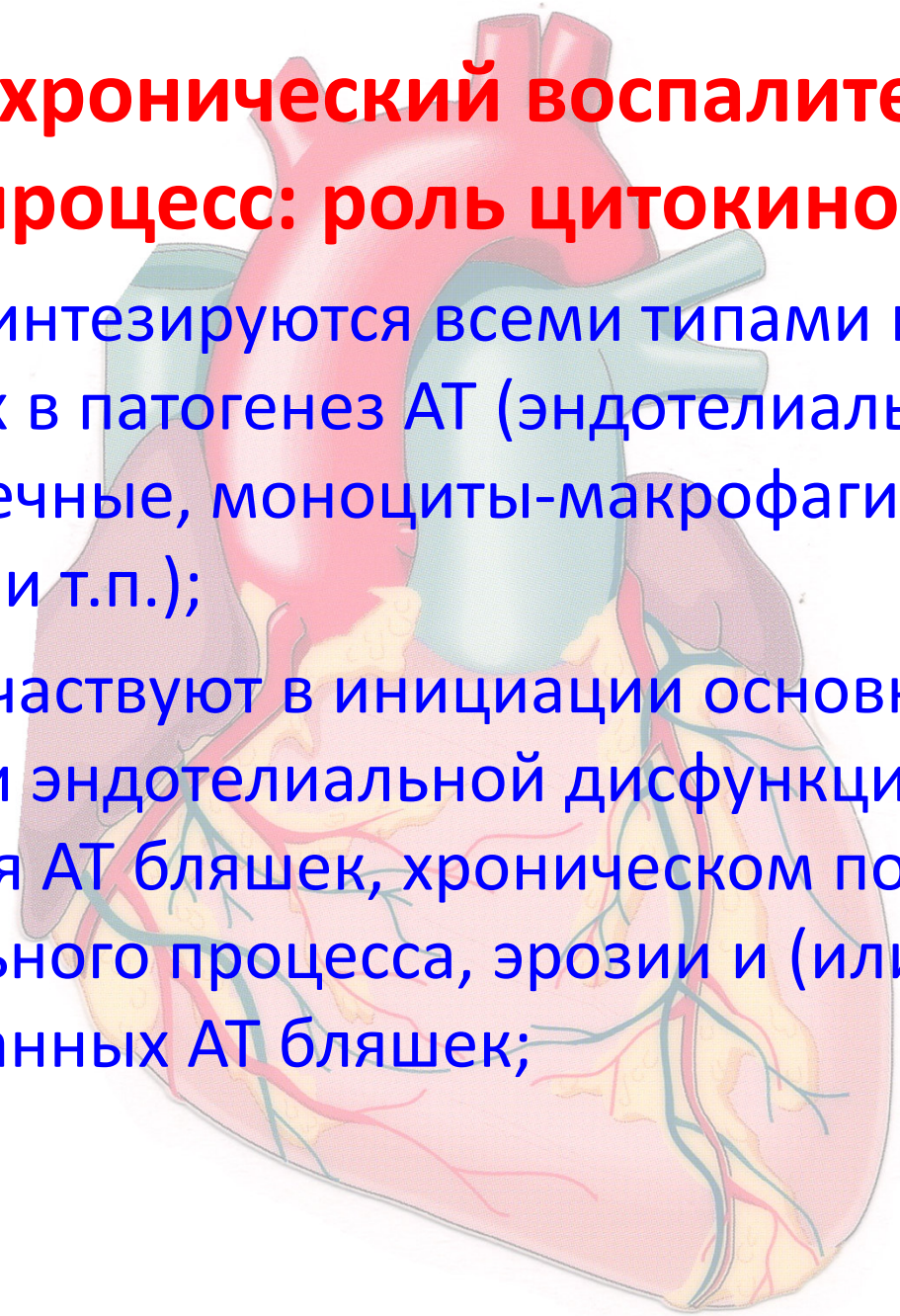


У больных с гиперлипидемией неалкогольная жировая болезнь печени наблюдается в 50% случаев.

При МС и высоким ИМТ – в 70-90% случаев и протекает в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

С течением времени развиваются фиброз и, затем, цирроз печени.

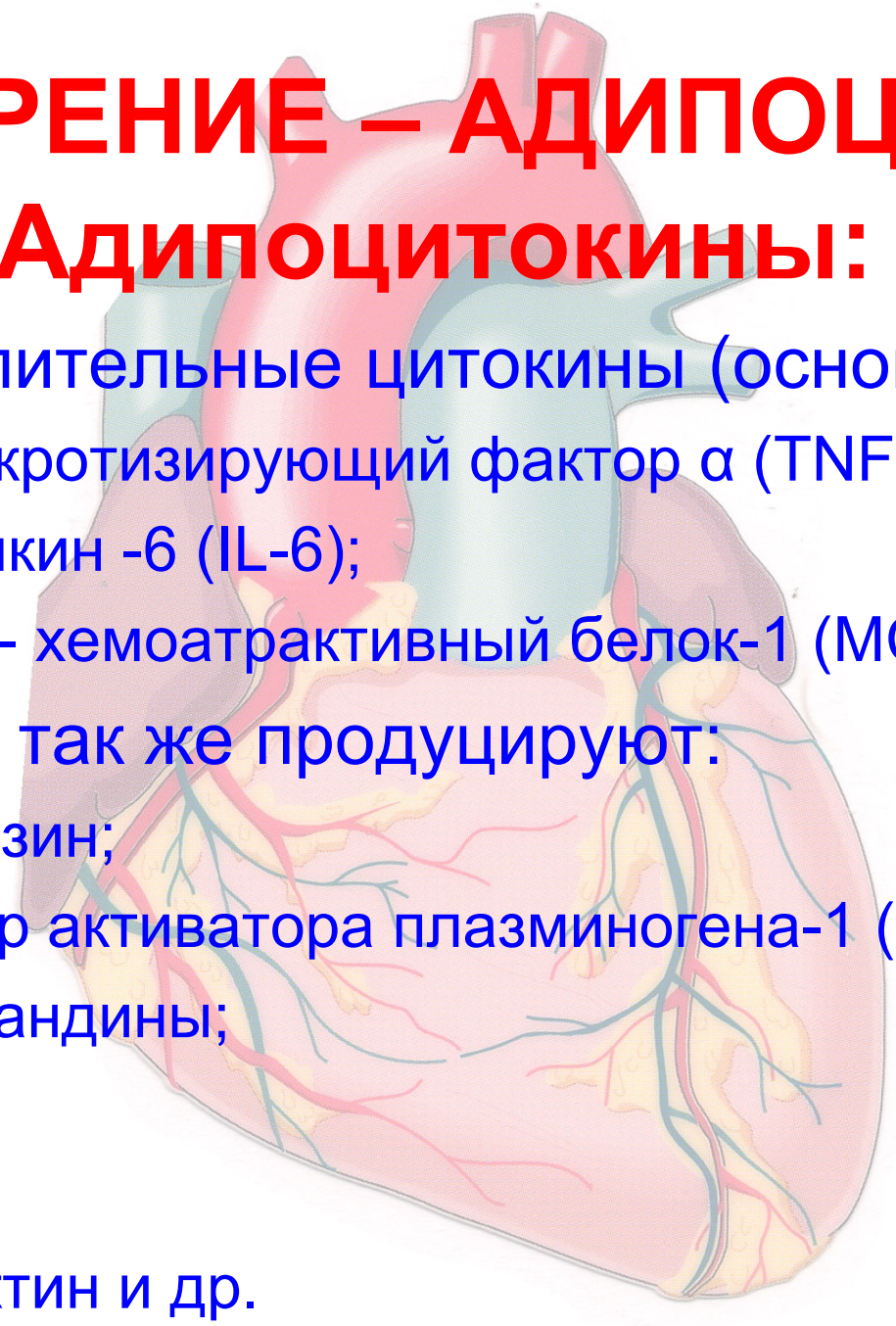
АТ как хронический воспалительный процесс: роль цитокинов



- Цитокины синтезируются всеми типами клеток, включенных в патогенез АТ (эндотелиальные , гладкомышечные, моноциты-макрофаги, Т-лимфоциты и т.п.);
- Цитокины участвуют в инициации основных стадий АТ: развитии эндотелиальной дисфункции, образования АТ бляшек, хроническом поддержании воспалительного процесса, эрозии и (или) разрыве сформированных АТ бляшек;

ОЖИРЕНИЕ – АДИПОЦИТЫ
Адипоцитокины:

1. Провоспалительные цитокины (основные):
   - Тумор некротизирующий фактор α (TNF α);
   - Интерлейкин -6 (IL-6);
   - Моноцит - хемоатрактивный белок-1 (MCP-1).
2. Адипоциты так же продуцируют:
   - Липотранзин;
   - Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1);
   - Простагландины;
   - Адипсин;
   - Лептин;
   - Адипонектин и др.

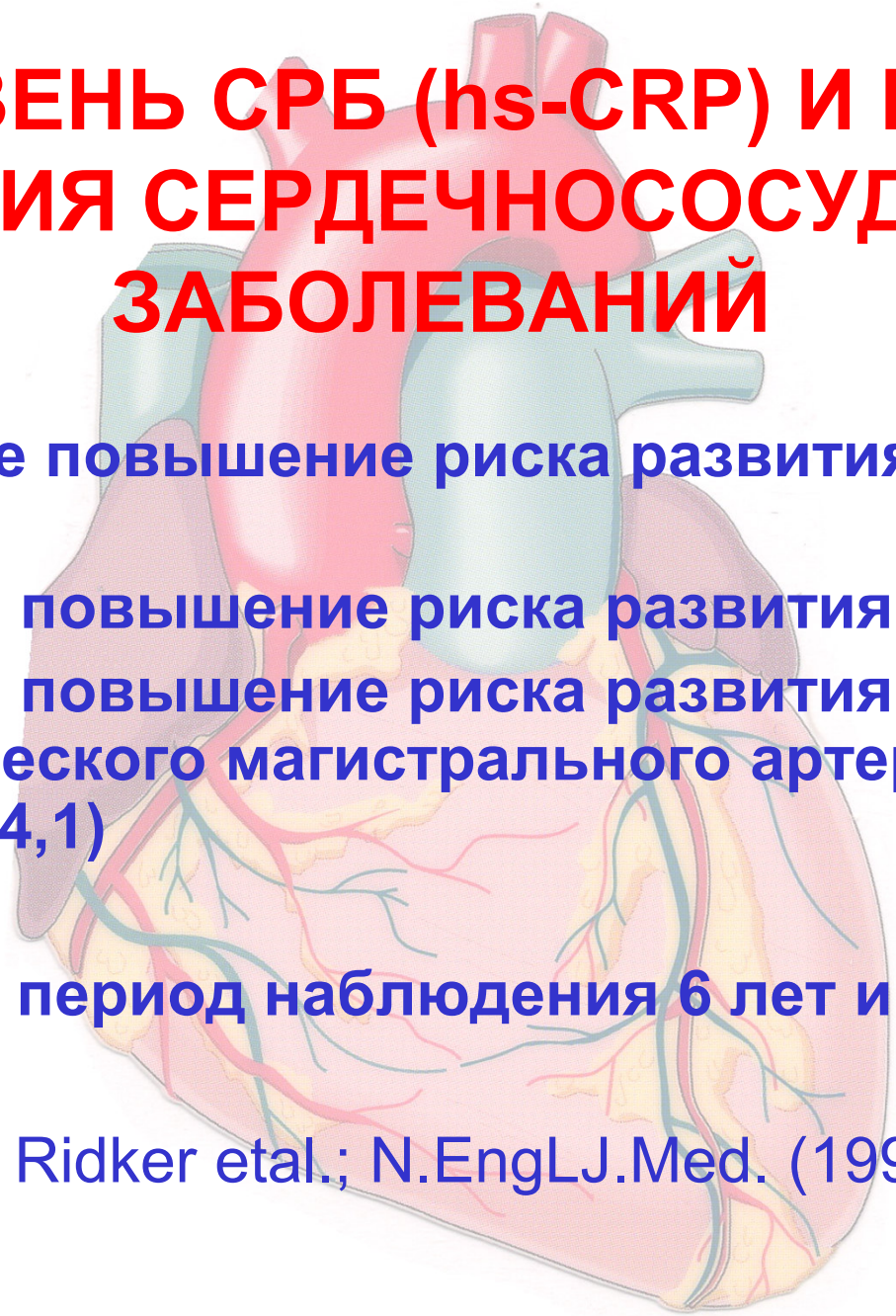


Risk factors associated with the use of rosuvastatin include an elevated high-sensitivity C-Reactive Protein (CRP) level (>2 mg/L).

Dr Paul M Ridker

Dr Eugene Braunwald

УРОВЕНЬ СРБ (hs-CRP) И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



2-х кратное повышение риска развития инсульта (RR=1,9)

3-х кратное повышение риска развития ИМ (RR=2,9)

4-х кратное повышение риска развития поражений периферического магистрального артериального русла (RR=4,1)

(RR - за период наблюдения 6 лет и более)

Ridker etal.; N.EngLJ.Med. (1997) 336,973-79

С-реактивный Белок (СРБ) в Кардиологии

1. Уровень СРБ выше у курильщиков, чем у некурящих;
2. Уровень СРБ > 3мг/л – показатель неблагоприятного прогноза у больных НС;
3. Уровень риска ССЗ согласно Руководства «Am. Heart Ass.” и «Center for Disease Control» (CDC) 2003г (Pearson et al. Circulation, 2003, 107 : 499):

   СРБ < 3,0 мг/л – средний риск;

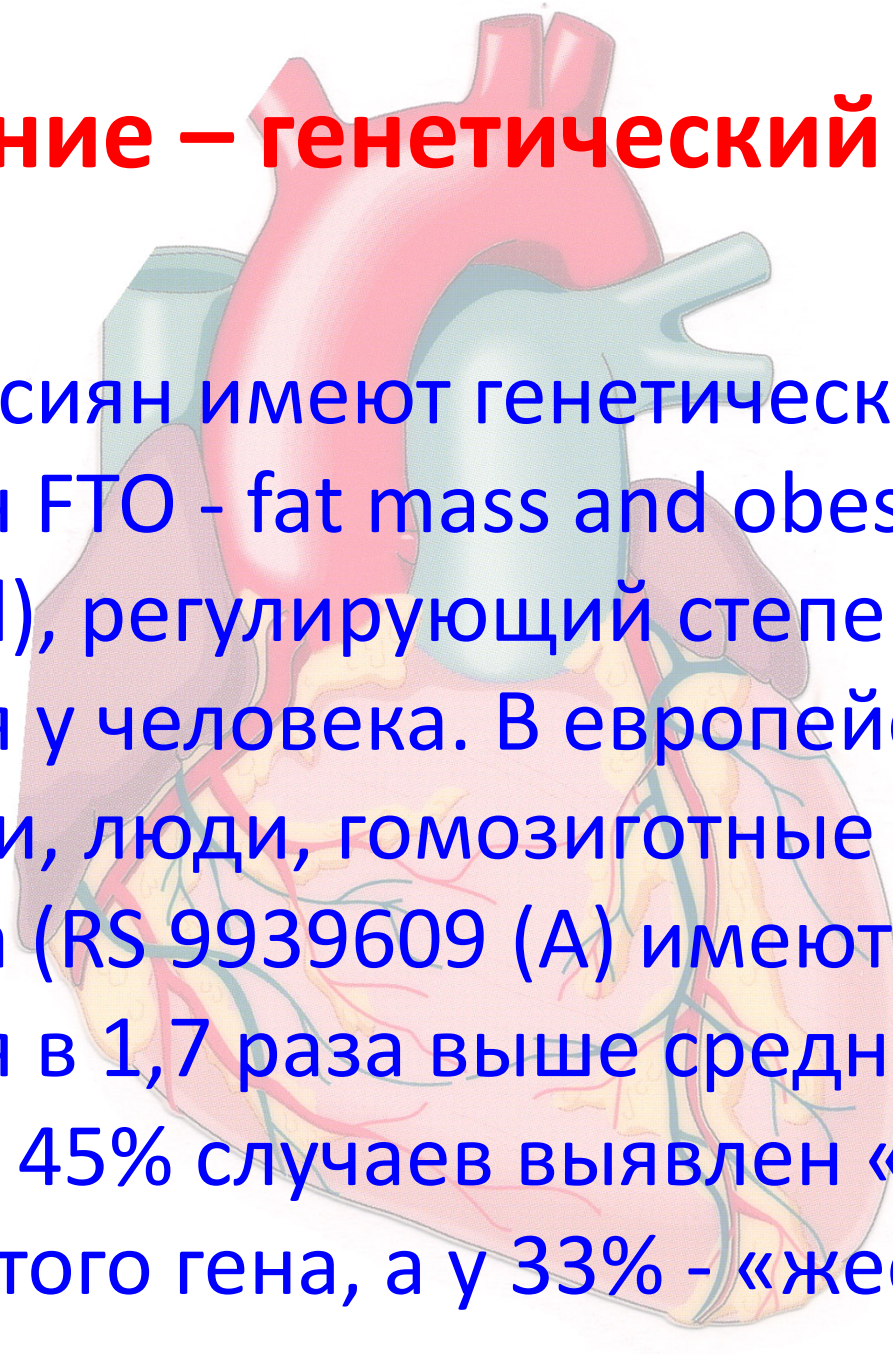
   СРБ > 3,0 мг/л - < 10мг/л – высокий риск;

   СРБ > 10,0 мг/л – связан с воспалением или инфекцией;
4. Контроль эффективности профилактики ИМ при применении аспирина или статинов может быть осуществлен путем мониторирования уровня СРБ

ИССЛЕДОВАНИЕ «CANTOS»
(Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study)

- Роль HSCRP в оценке воспалительного процесса как важного звена кардиоваскулярного риска;
- Значение нового лекарственного препарата «Canakinumab» в ингибировании противовоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 бетта (IL-1ß) и интерлейкина -6 (IL-6) ;
- Возможность применения других лекарственных препаратов (колхицин и др.) для ингибирования воспаления в генезе кардиоваскулярного риска

Ожирение – генетический анализ



82% россиян имеют генетический фактор риска (ген FTO - fat mass and obesity-associated), регулирующий степень ожирения у человека. В европейской популяции, люди, гомозиготные по аллелю этого гена (RS 9939609 (A) имеют риск ожирения в 1,7 раза выше среднего. У Россиян в 45% случаев выявлен «мягкий» вариант этого гена, а у 33% - «жесткий».

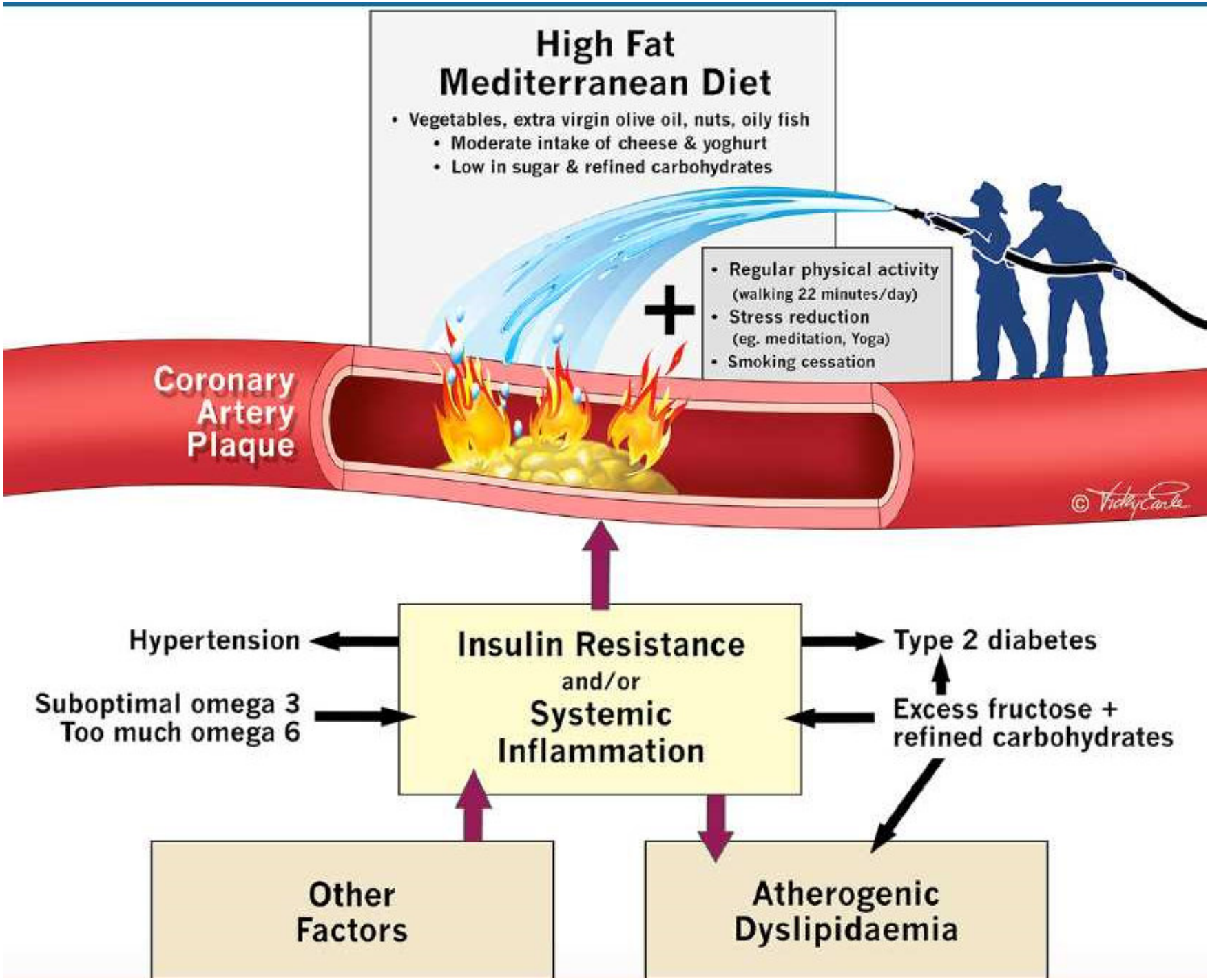
Генетические факторы ожирения и исбыточного веса

На основе геномного анализа более пяти тысяч коренных жителей архипелага Самоа (уровень ожирения в этом регионе самый высокий в мире) был выявлен конкретный вариант (аллель) гена CREBRF. Наличие этого гена способствует увеличению индекса массы тела в полтора раза, повышая риск ожирения на 30-40 процентов.

Nature Genetics., July, 2016

ОЖИРЕНИЕ

- **Лабораторные исследования:**
  1. Липопротеидный (липидный) профиль;
  2. Аналиты – показатели функции и повреждений печени;
  3. Оценка функции щитовидной железы;
  4. «Тощаковая» глюкоза и гликозилированный Hb (Hb A1c)
- **Оценка степени ожирения**
- **Ведение и лечение пациентов с ожирением:**
  1. Диета и образ жизни (life style);
  2. Медикаментозная терапия;
  3. Хирургическое лечение.


High Fat
Mediterranean Diet
• Vegetables, extra virgin olive oil, nuts, oily fish
• Moderate intake of cheese & yoghurt
• Low in sugar & refined carbohydrates
+
• Regular physical activity
(walking 22 minutes/day)
• Stress reduction
(eg. meditation, Yoga)
• Smoking cessation
Coronary
Artery
Plaque
Hypertension
Suboptimal omega 3
Too much omega 6
Insulin Resistance
and/or
Systemic
Inflammation
Type 2 diabetes
Excess fructose +
refined carbohydrates
Other
Factors
Atherogenic
Dyslipidaemia

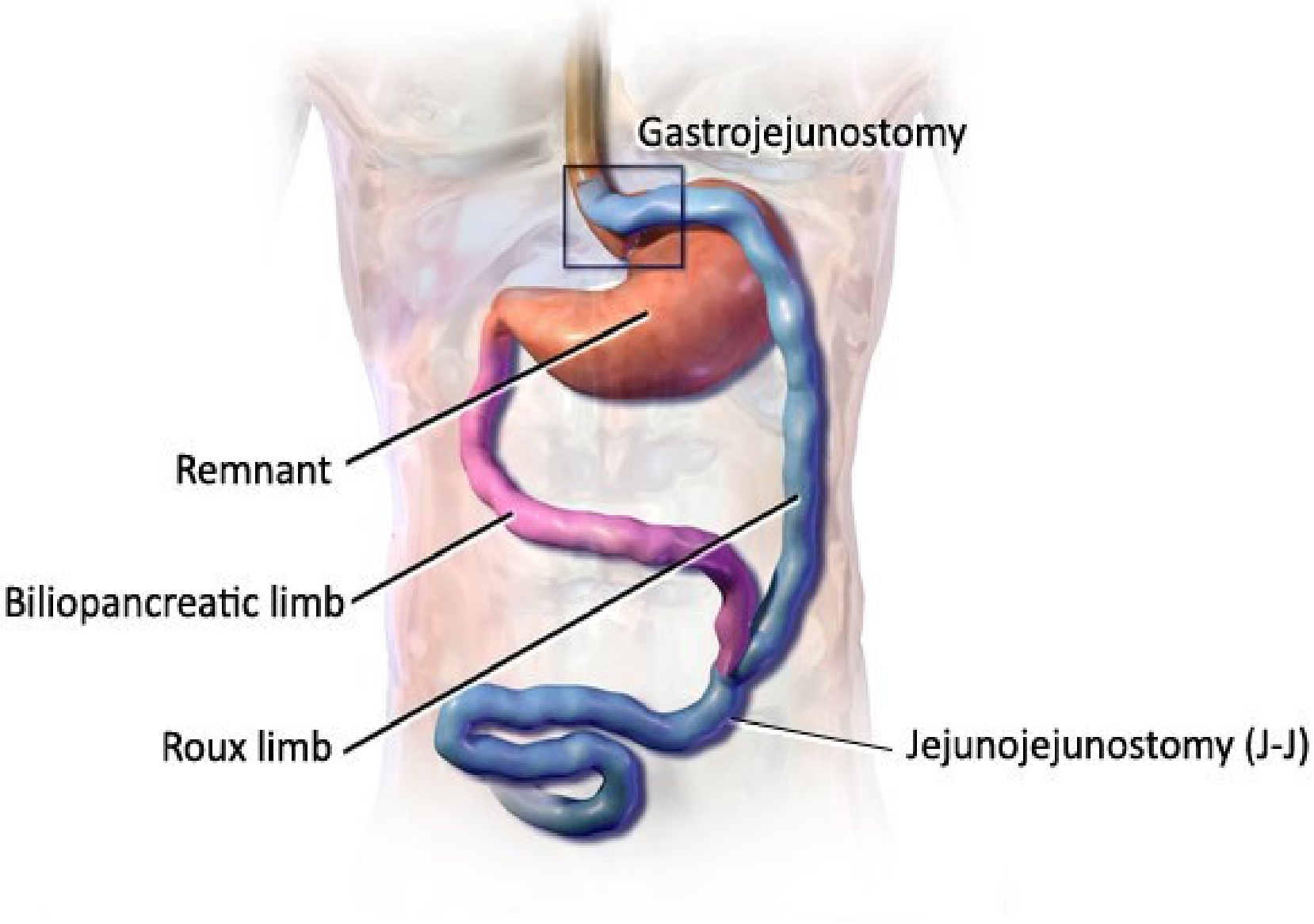
Basic criteria for suitability for bariatric/metabolic surgery

- Body mass index (BMI) ≥40 without weight-related comorbid condition
- BMI ≥35 with ≥1 weight-related comorbid condition (diabetes, obstructive sleep apnea, hypertension, hyperlipidemia, or metabolic syndrome)

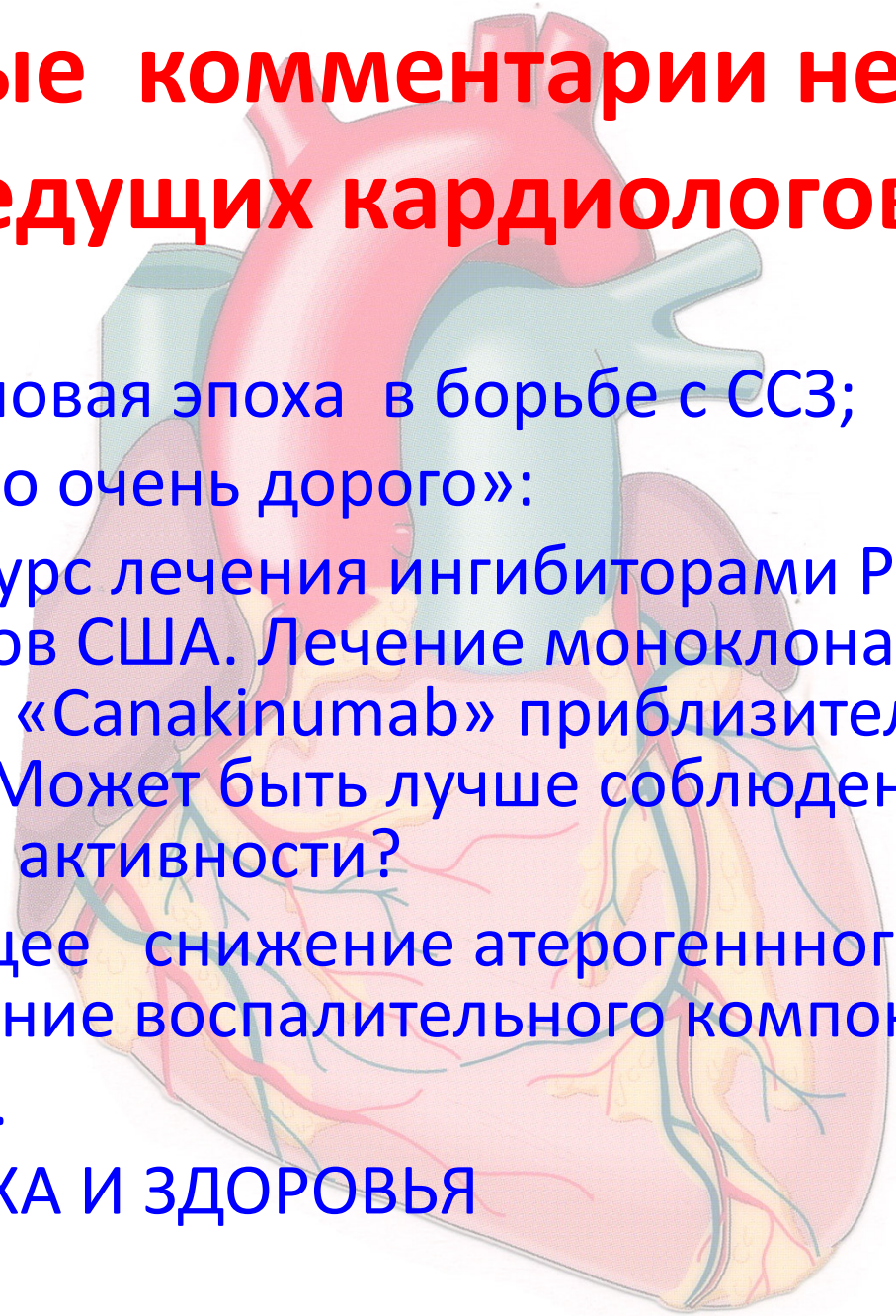
Worldwide, there are more than 2.1 billion obese people

Bariatric surgery reduces the risk of premature death by **30-40%**

Gastric Bypass Anatomy:

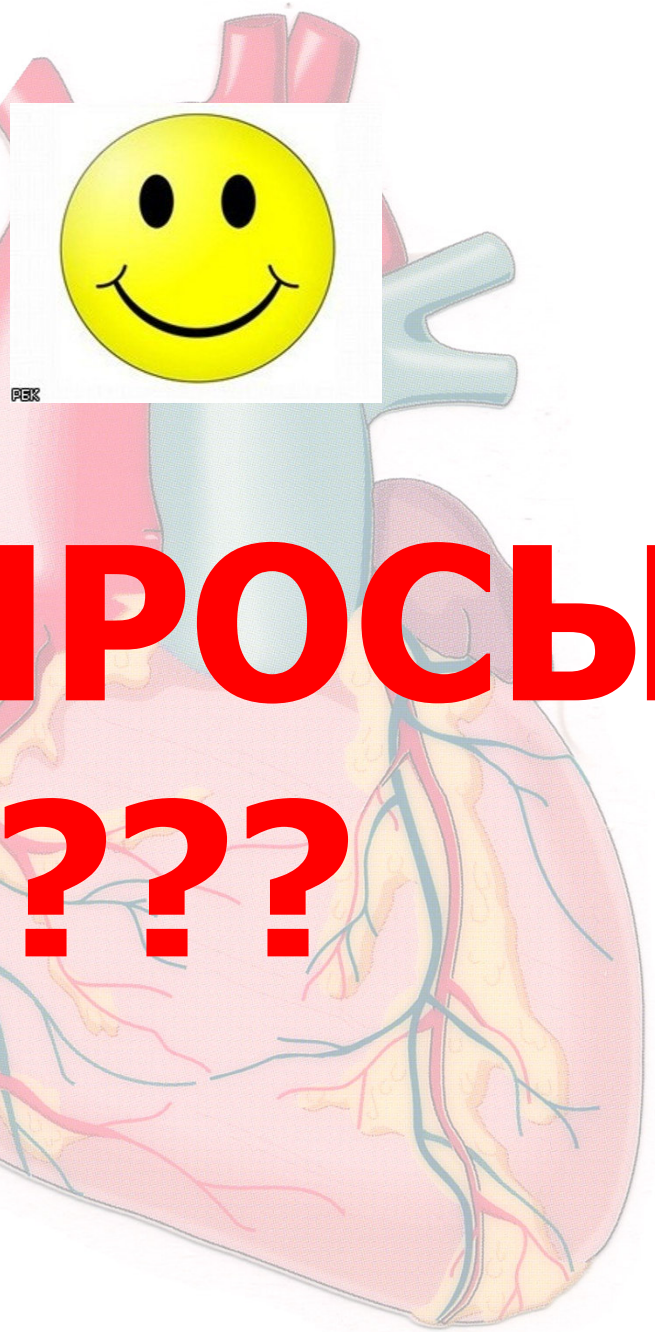


Некоторые комментарии некоторых ведущих кардиологов:



- Наступила новая эпоха в борьбе с ССЗ;
- «Сердито, но очень дорого»:
- - годовой курс лечения ингибиторами PCSK9 от 14 000 долларов США. Лечение моноклональными антителами «Canakinumab» приблизительно 200 тысяч USD. Может быть лучше соблюдение диеты и физической активности?
- Впечатляющее снижение атерогеннного ХС и ингибирование воспалительного компонента - О.К!
- НО… цена …
- ВСЕМ УСПЕХА И ЗДОРОВЬЯ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



ВОПРОСЫ ???