

**Диагностика, мониторинг, оценка риска
развития сердечно-сосудистых заболеваний.
«Традиционные» лабораторные показатели.**

Докладчик:

Татьяна Окша

Специалист по продукции ЗАО «Эрба Рус»

ССЗ - основная причина инвалидизации и смертности лиц старше 40 лет.

2012 г.: 17,5 млн человек (31% случаев смерти):

7,4 млн – от ишемической болезни сердца (ИБС), 6,7 млн - в результате инсульта.

ССЗ - гетерогенная группа болезней:

- ИБС;
- патологии сосудов головного мозга;
- патологии периферических артерий;
- ревмокардит;
- тромбоз глубоких вен, эмболия легких...

Наиболее изучены показатели смертности от ССЗ как проявления генерализованного атеросклероза — хронического заболевания артерий эластического и мышечно-эластического типа вследствие нарушения липидного и белкового обмена, сопровождающегося отложением холестерина (ХС) и некоторых фракций липопротеидов в интима сосудов.

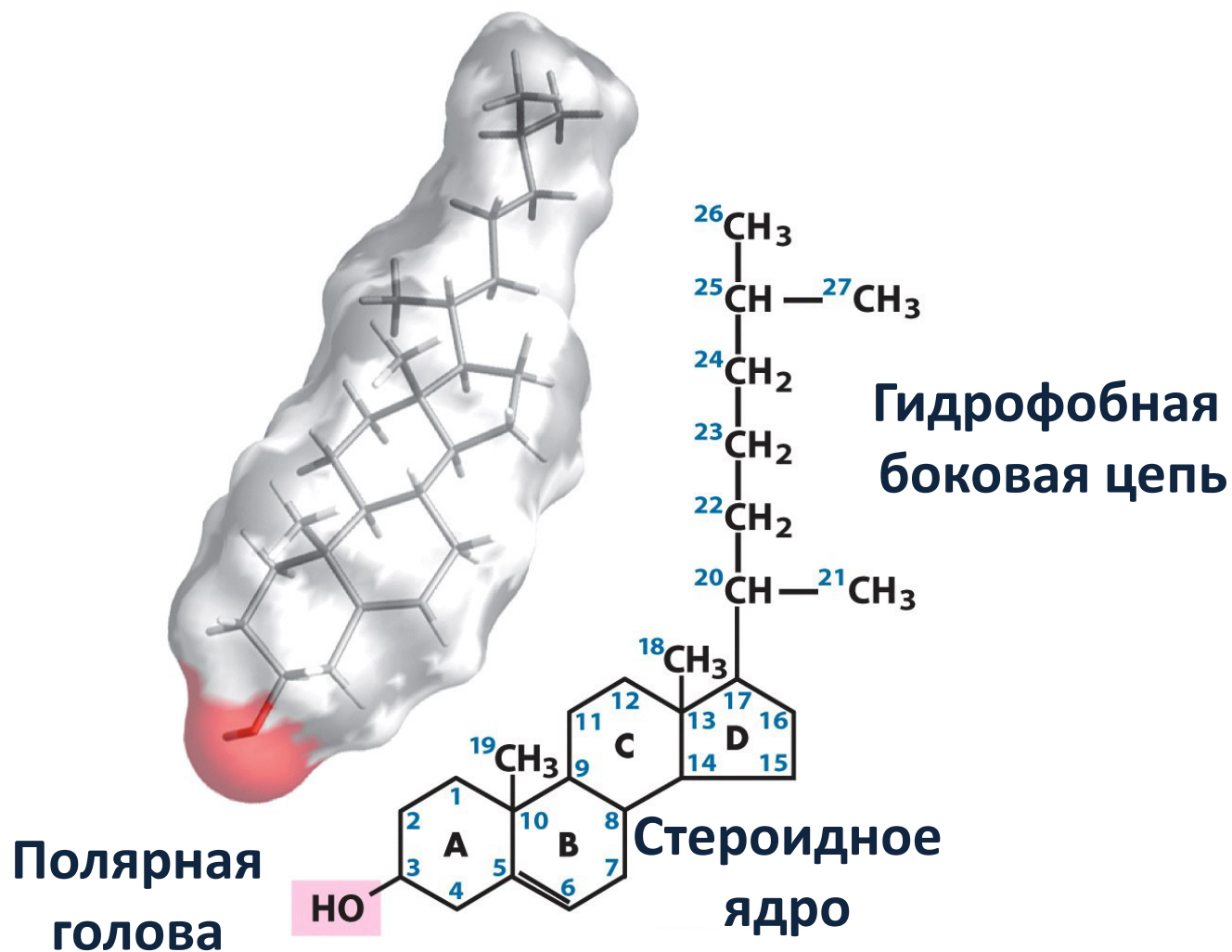
- **Липопротеидная инфильтрация** — накопление липопротеидов в сосудистой стенке;
- **Дисфункция эндотелия** — нарушение защитных свойств эндотелия;
- **Аутоиммунная** — нарушение функции макрофагов и лейкоцитов;
- **Моноклональная** — возникновение патологического клона гладкомышечных клеток;
- **Вирусная** — вирусное повреждение эндотелия (HHV, CMV и др.);
- **Переокисная** — нарушение функционирования антиоксидантной системы;
- **Генетическая** — наследственный дефект сосудистой стенки;
- **Хламидиозная** — поражение сосудистой стенки Chlamydia pneumoniae;
- **Гормональная** — возрастное повышение уровня гонадотропных и адренокортикотропных гормонов.



Традиционная теория:

Нарушения метаболизма ХС приводят к повышению его уровня в крови, в особенности, к повышению «атерогенного» ХС-ЛПНП и снижению «антиатерогенного» ХС-ЛПВП.

Структура молекулы холестерина



Функции холестерина

- Холестерин в составе плазмалеммы обеспечивает ее пространственную стабилизацию
- Холестерин - субстрат для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D

В обмене холестерина участвует около 300 белков
В процесс синтеза вовлечено около 100 белков

Атеросклероз. Начало исследований

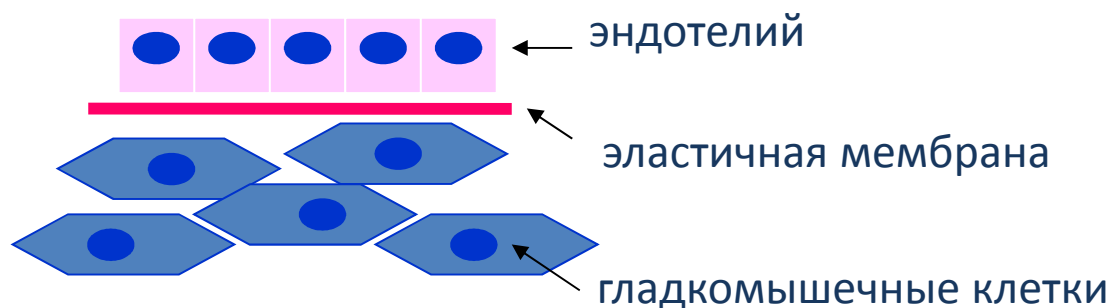
Война в Корее. Погибшие молодые солдаты подвергались патологоанатомическому исследованию.

Атеросклероз артерий сердца был у 50% погибших в возрасте до 21 года.

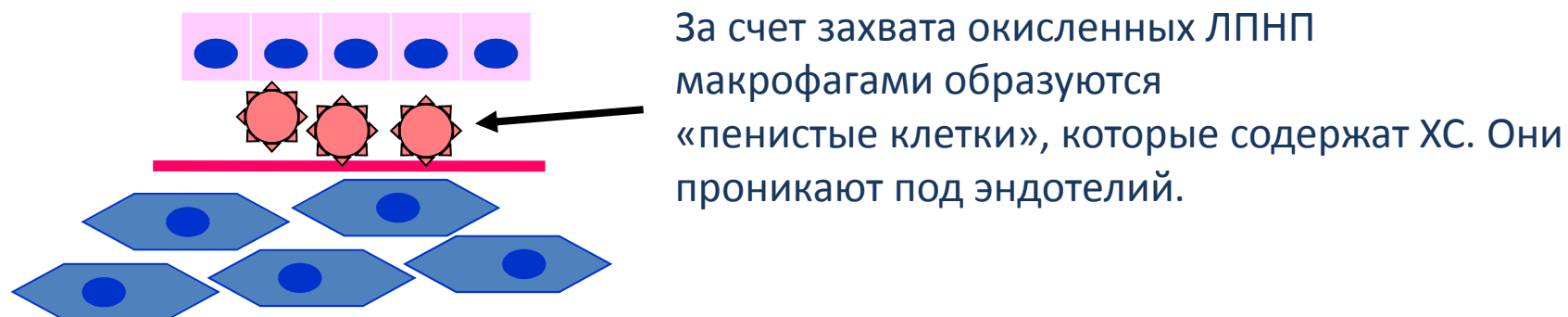
У некоторых из них сосуды сердца были сужены более чем на 50%. При жизни не было симптомов сосудистых заболеваний, поскольку первые симптомы появляются, когда просвет сосуда закрыт на 75%.

Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия

1. Норма

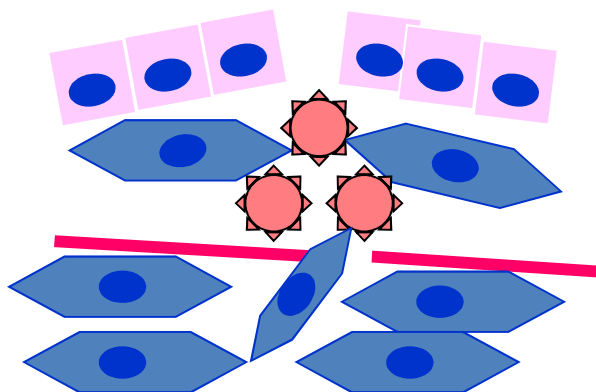


2. Формирование жировых полосок



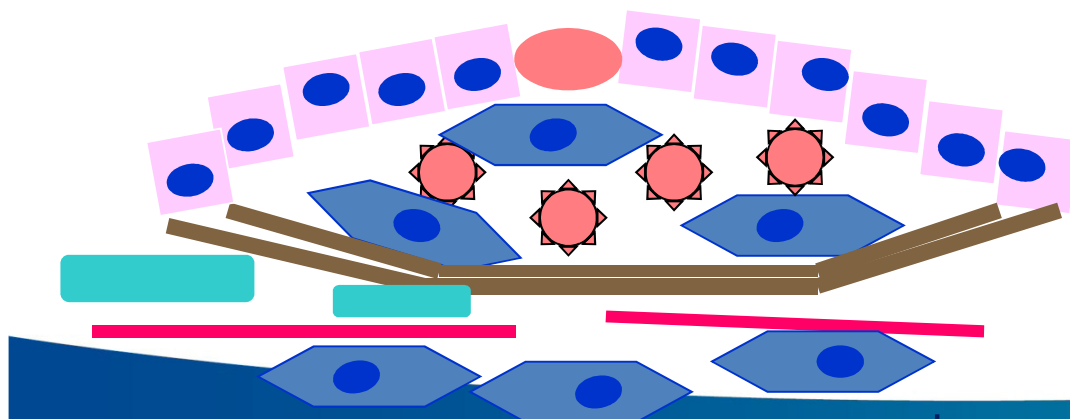
Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия

3. Миграция ГМК в область бляшки



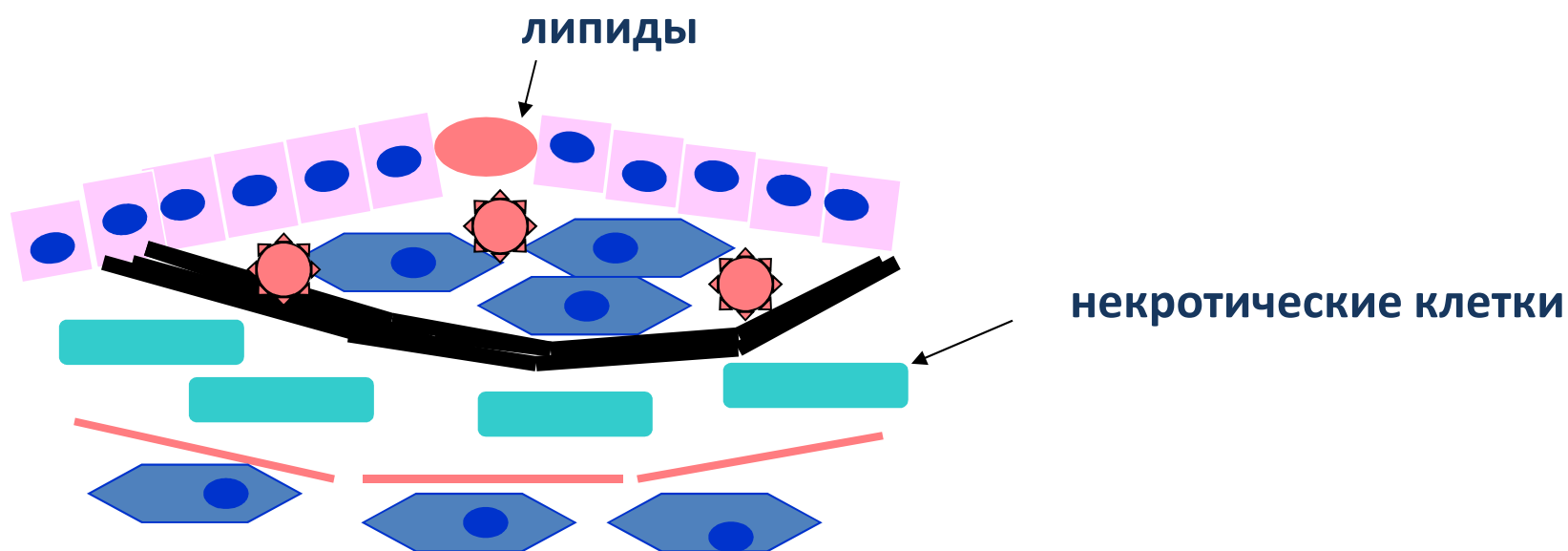
Эндотелий повреждается,
активируется агрегация
тромбоцитов

4. Образование фиброзной бляшки



Секреция коллагена и др.
белков фиброзной оболочки,
внутри которой идет
клеточный некроз

Развитие атеросклеротической бляшки в клетках эндотелия



5. В бляшке скапливаются омертвевшие ткани, пропитанные ХС. Происходит кальцификация бляшки.

Баланс холестерина



Синтез холестерина

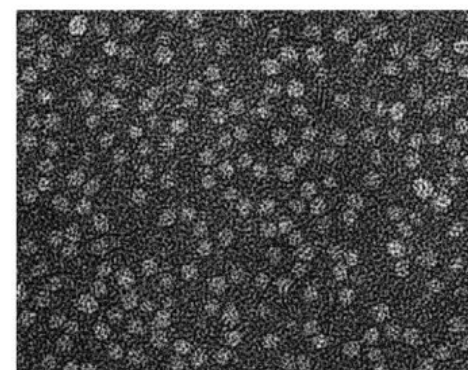
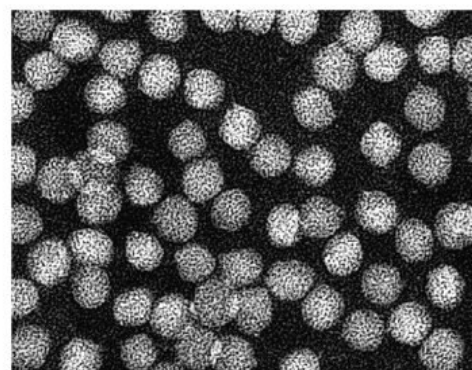
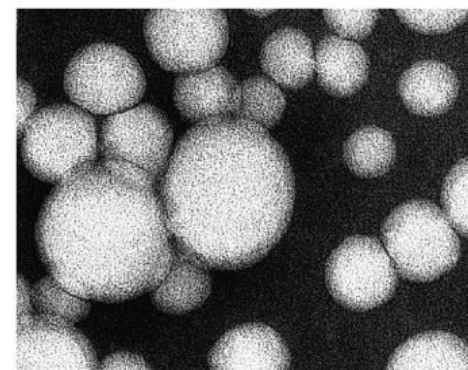
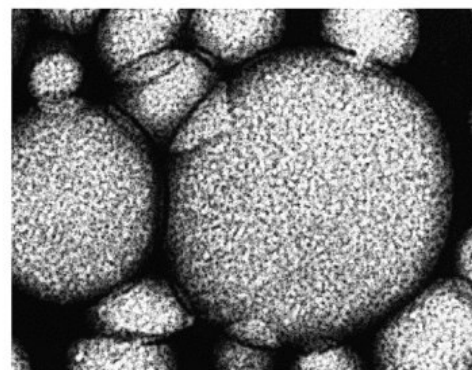
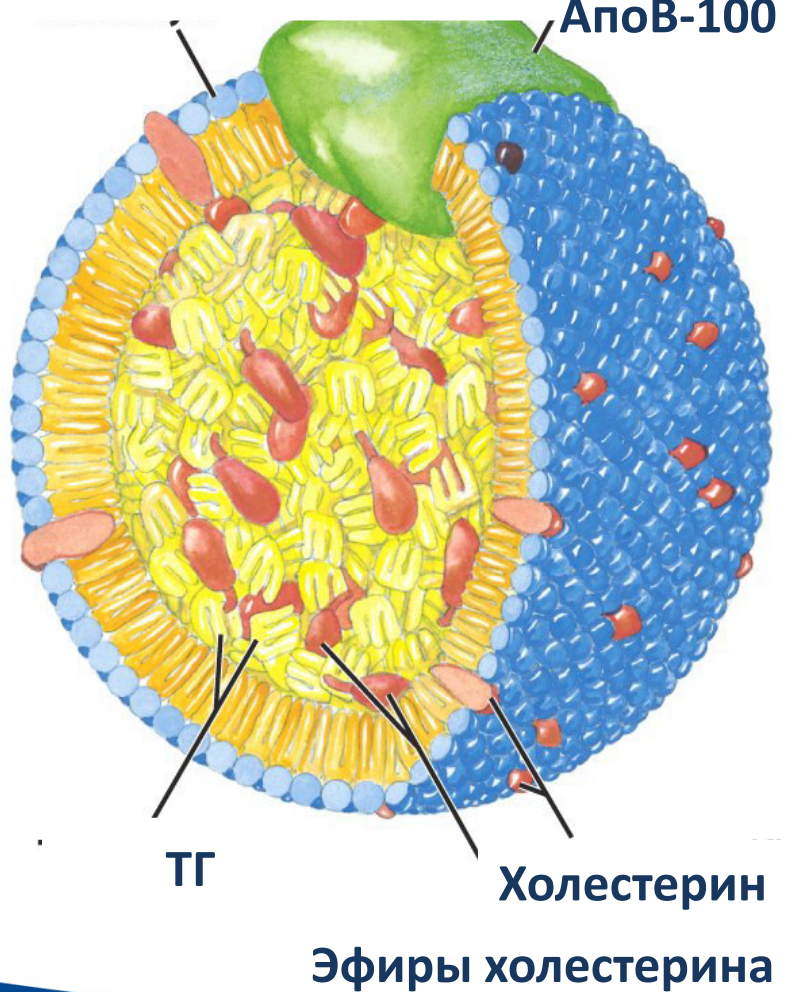
- 50% ХС синтезируется в печени
- 15-20% - в тонком кишечнике
- 25-30% - в коже, коре надпочечников, половых железах

Холестерин, синтезируемый в печени, выводится:

- 1) в виде желчных кислот,
 - 2) свободного холестерина желчи,
 - 3) эфиров холестерина.
- В крови около 75% холестерина находится в виде эфиров.
 - Эфиры холестерина транспортируются в виде липопротеидных частиц (ЛПОНП) в другие ткани.

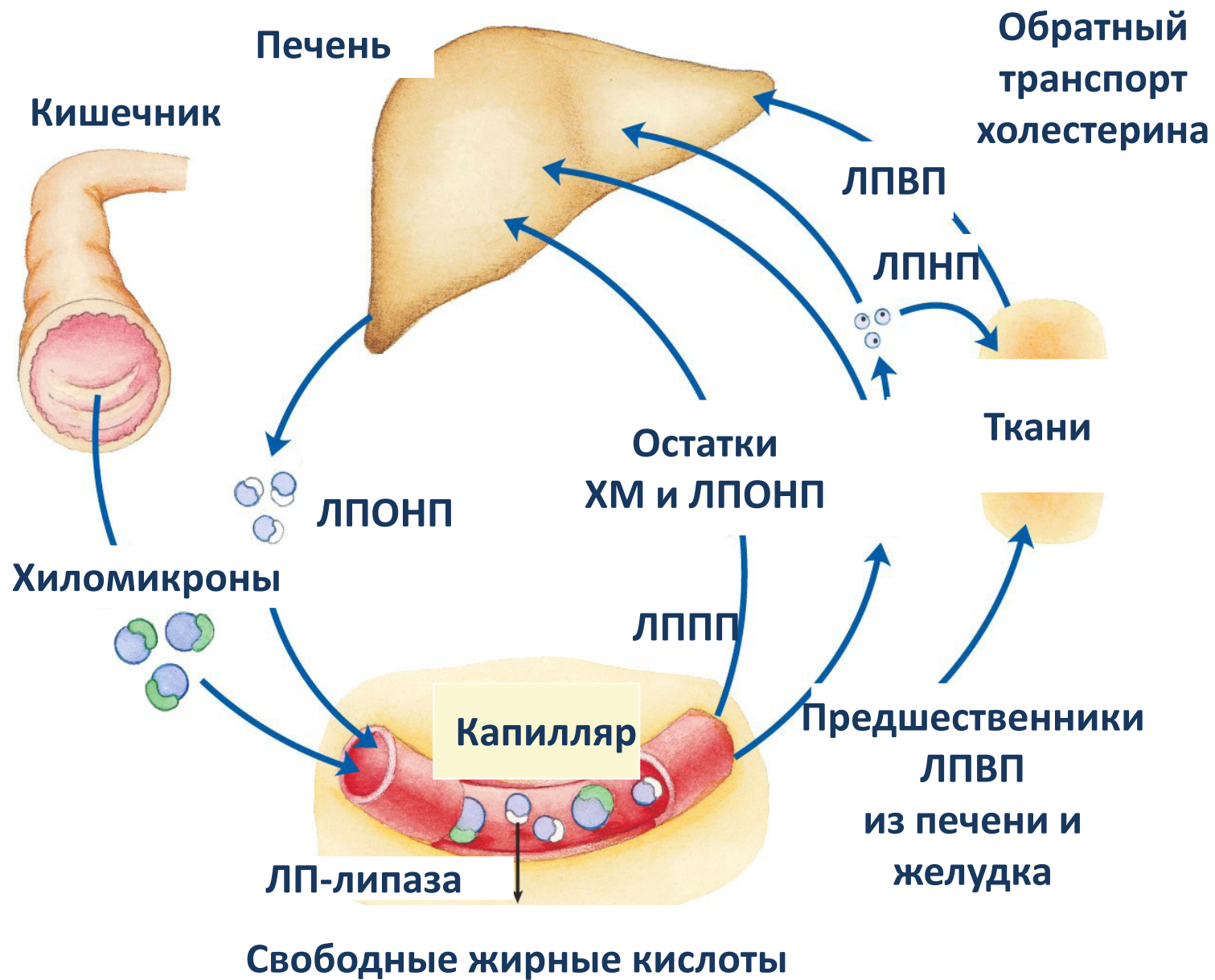
Структура липопротеидов

Монослой фосфолипидов



Транспорт холестерина липопротеидами

1. После всасывания экзогенный ХС и другие липиды транспортируется в другие ткани в составе **хиломикронов (ХМ)**, которые образуются в эпителии тонкого кишечника;
2. Эндогенный ХС секретируется из печени в составе липопротеидов очень низкой плотности (**ЛПОНП**);
3. ЛПОНП под действием ЛП-липазы превращаются в липопротеиды промежуточной плотности (**ЛППП**) (45% ХС), которые превращаются в **ЛПНП**, содержащие около 55% ХС, транспортирующие ХС в ткани;
4. Обратный транспорт ХС в печень идет с использованием **ЛПВП**, которые «собирают» ХС ЛОНП и ХМ.



Внутриклеточный обмен ХС



Метаболизм ЛПНП

Связывание **ЛПНП** с апоВ/Е-рецепторами гепатоцитов, клеток надпочечников и периферических клеток, включая гладкомышечные и фибробласты.

В норме рецептор-опосредованным путем из кровеносного русла удаляется около 75% ЛПНП.

После проникновения в клетку ЛПНП распадаются и высвобождают свободный ХС.

При избытке внутриклеточного ХС через взаимодействие с рецепторами на ЛПНП подавляется синтез рецепторов (при низком уровне внутриклеточного ХС синтез рецепторов на ЛПНП возрастает).

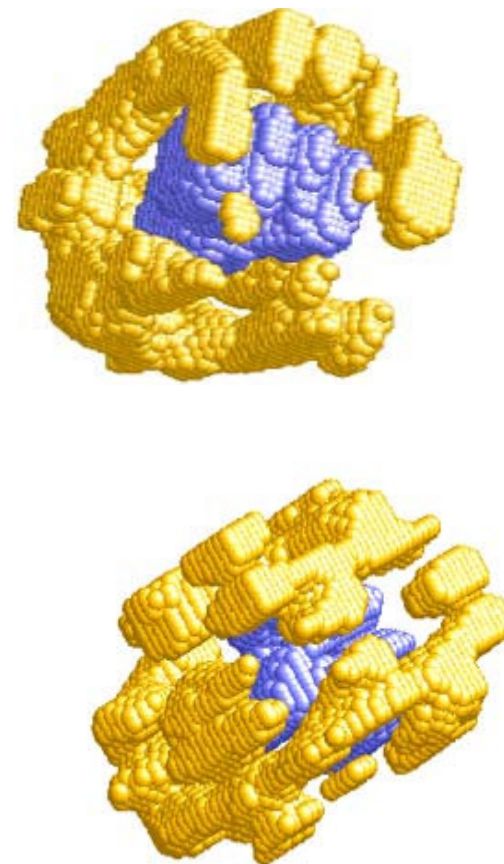


Рисунок взят с сайта проекта «Lipoprotein structure»

Переокисленные ЛПНП слабо распознаются апо-В/Е-рецепторами и захватываются скэвенджерами (англ. «Scavenger» - мусорщик) — рецепторами макрофагов. Этот путь катаболизма ЛПНП не подавляется при увеличении количества внутриклеточного ХС.

Продолжение процесса приводит к превращению макрофагов в «пенистые клетки» — компоненты жировых пятен, предшественники атеросклеротической бляшки. Проявляются активация неспецифического иммунитета и воспаления в стенках сосудов.



Соотношение АпоВ / АпоА-1

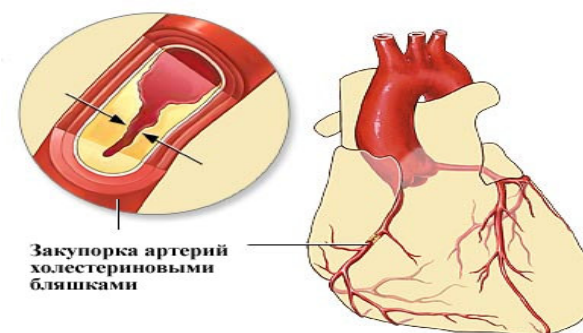
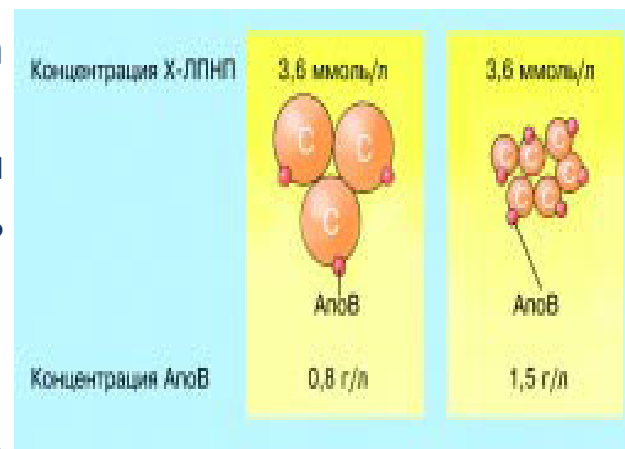
Нет унифицированного метода определения размера частиц Х-ЛПНП.

На 1 частицу ЛПНП (независимо от размера) приходится одна молекула АпоВ (который будет характеризовать количество атерогенных частиц ЛПНП).

На 1 частицу Х-ЛПВП - одна молекула АпоА.

В 2006 г. были предложены международные правила оценки развития сердечно-сосудистых рисков: заменить определение общего ХС и ЛПНП на измерение **концентраций АпоВ и АпоА-1.**

Соотношение АпоВ/АпоА-1 указывает на риск независимо от уровня липидов.



Целевые уровни показателей липидограммы

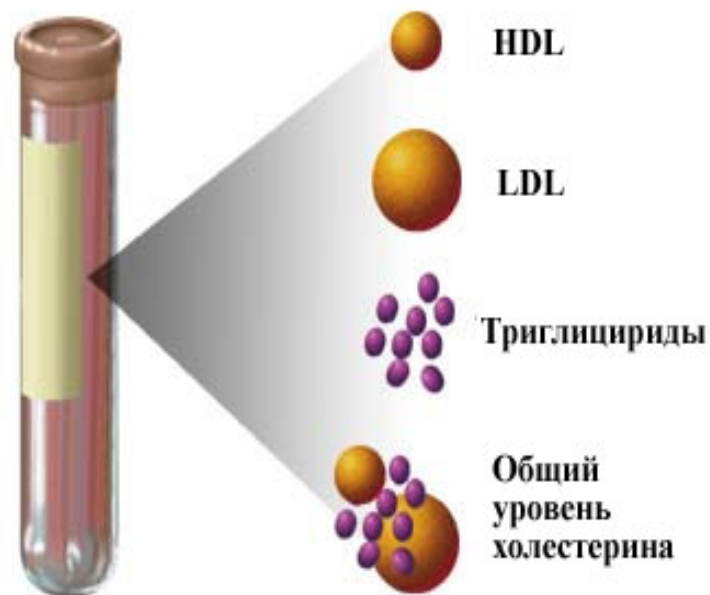
Первичная профилактика

Общий ХС до 5,0 ммоль/л
ХС-ЛПНП до 3,0 ммоль/л
ХС-ЛПВП более 1,1 ммоль/л
ТГ менее 1,7 ммоль/л

Больные ИБС, СД

Общий ХС до 4,5 ммоль/л
ХС-ЛПНП до 2,5 ммоль/л
ХС-ЛПВП более 1,2 ммоль/л
ТГ менее 1,7 ммоль/л

Лipoproteinный профиль определяет
уровень холестерина в крови



Зависимость риска развития ИБС от соотношений ХС/ЛПВП/ЛПНП

Степень риска	ХС/ЛПВП		ЛПНП/ЛПВП	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
0,5 средней	3,43	3,27	1,00	1,47
Средняя	4,97	4,44	3,55	3,22
2-кратная	9,55	7,05	6,25	5,03
3-кратная	23,99	11,04	7,99	6,14

Уравнение Фрейдевальда:

$$\text{ЛПНП (мг/дл)} = \text{ХС} - \text{ТГ}/5 - \text{ЛПВП}$$

Формула имеет ограничения: при ТГ >2,3 ммоль/л

+ Допущения (ТГ плазмы в ЛПОНП,

Оценка риска развития ССЗ

Наряду с признанными маркерами острого и хронического повреждения сосудов и миокарда обнаружены маркеры, отражающие реакцию клеточных ассоциаций на повреждение: натрийуретический гормон, прокальцитонин, эндотелин, ФНО и др. Маркеры могут иметь прямое диагностическое и прогностическое значения по течению заболевания и по эффективности терапии.

Например:

ЛПНП и ЛПВП отражение нарушения прямого и обратного транспорта ХС,
С-реактивный белок, гомоцистеин и некоторые др. - дисфункцию эндотелия.

Высокий уровень Липопротеина(а) – генетическую предрасположенность к ССЗ и вероятность образования тромбов.

Переход от анализов для постановки диагноза к анализам количественной оценки риска возникновения и развития заболевания в субклинической бессимптомной стадии.



Реагенты для проведения рутинных исследований

BIOLA**TEST**[®]

– наборы для клинической биохимии

IMULA**TEST**[®]

– наборы для иммунотурбидиметрии



- Жидкие, полностью готовые реагенты
- Высокая специфичность
- Контрольные сыворотки
- Калибраторы
- Моно- и бирагентные системы
- Адаптации для работы на различных анализаторах открытого типа



- Для использования на автоматических и полуавтоматических анализаторах



- Для ручных методик



ВЮ-LA-TEST® для автоматических и полуавтоматических анализаторов

Определение субстратов

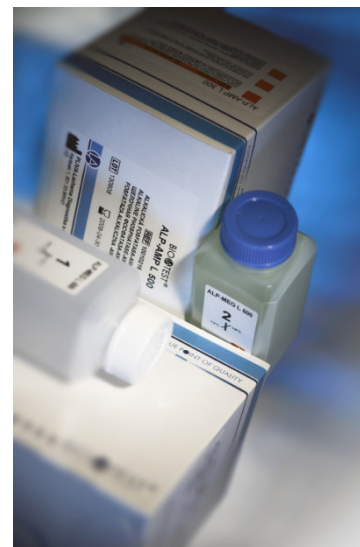
Гомоцистеин

Триглицериды

Холестерин

HDL-Холестерин

LDL-Холестерин



BIO-LA-TEST®

Для работы на ФЭК, КФК, СФ

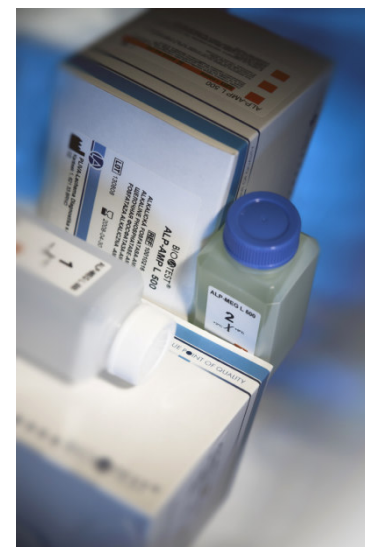
Определение субстратов

HDL-Холестерин

LDL-Холестерин

Триглицериды

Холестерин



Контроль качества и калибровка

Стандарты, калибраторы

Лионорм калибратор

HDL-Холестерин калибратор

LDL-Холестерин калибратор



Контрольный материал

Гомоцистеин контроль

Лионорм ГУМ Н

Лионорм ГУМ П

Лионорм липид ГУМ Н

Лионорм липид ГУМ П

Иммунотурбидиметрия

- Наборы реагентов, готовых к использованию
- Набор содержит буфер и специфические антитела к белкам крови человека
- Адаптации на анализаторы с/без разведения образцов



Наборы для иммунотурбидиметрии:

Аполипопротеин А1

Аполипопротеин В

Липопротеин (а)

С-реактивный белок



Монокомпонентные стандарты и калибраторы

APO-стандарт

CRP-стандарт

Lp(a) стандарт

Мультикомпонентные стандарты для калибровки

Мультистандарт высокий (одна концентрация)

Мультистандарт CET-3 (три концентрации)



КК-МВ
Креатинкиназа
Креатинин
ЛПВП
ЛПНП
Триглицериды



**IMM-SysPack –
иммунотурбидиметрия:**

С-реактивный белок



А также контроли, калибраторы

Адаптации диагностических наборов для автоматических и полуавтоматических анализаторов



Практичность и экономия

Полуавтоматический анализатор

ERBA CHEM 7

- **Открытая система** – 200 каналов программирования методик;
- **Режимы и методы измерения:** по конечной точке, кинетический, иммунотурбидиметрические, моно- и бихроматические методы, коагулология;
- **Экономичность** – минимальный объем реакционной смеси – 350 мкл;
- **8 фильтров:** 340, 405, 450, 505, 546, 578, 600 и 670 нм.



Автоматический анализатор

- **Производительность** – до 180 фотометрических тестов в час, 400 тестов в час с встраиваемым ИСБ;
- **Экономичность** – минимальный объем реакционной смеси – 180 мкл;
- **Удобство:** возможность одновременно выполнять до 42 тестов;
- **Реакционный ротор** из прочного инертного пластика;
- **Низкий расход** воды – до 1,8 л в час;
- **Компактность** – 675x450x300 мм, 65 кг.

ERBA XL 100



Выбор для лабораторий со средними рабочими потоками

Автоматический анализатор

- **Производительность** – до 200 фотометрических тестов в час и до 360 тестов в час с встраиваемым ИСБ;
- **Качественные** кюветы многоразового использования;
- **Моющая станция** на борту анализатора;
- **Компактность** – 700x700x550 мм, 110 кг.

ERBA XL 200



Выбор для лабораторий со средними рабочими потоками

Автоматический анализатор

ERBA XL 640

- **Производительность** – до 400 фотометрических тестов в час, до 640 тестов в час с ИСБ;
- **Качественные** кюветы многоразового использования;
- **Моющая станция** на борту анализатора;
- **Отдельные дозаторы** для раскапывания образцов и реагентов;
- **Возможность автоматического запуска.**



Выбор для крупных и централизованных лабораторий

Автоматический анализатор

ERBA XL 1000

- **Встроенный ИСБ;**
- **Производительность** – до 1120 тестов в час (800 фотометрических и 320 – с ИСБ);
- **Конвейерная система** подачи образцов в штативах;
- **Встроенный охлаждаемый ротор** на 44 позиции для STAT-образцов;
- **Возможность объединения** нескольких анализаторов в автоматизированную линию.



Реагенты для биохимических исследований – наборы Erba SYSPACK®

ERBA SYSPACK®

- **Широкий спектр** диагностических наборов, калибраторов и контрольных материалов;
- **Системные штрих-кодированные флаконы**, полностью готовы к применению;
- Предназначены для биохимических анализаторов Erba серии XL, но **адаптируются** к другим системам открытого типа.



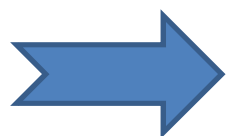
Простота применения и совместимость

Анализаторы ERBA серии XL

- XL 100
- XL 200
- XL 640
- XL 1000



Системные реагенты Erba SYSPACK®



Удобство и надежность комплексного решения

Выводы

- Биохимические анализаторы различных типов и производительности: полуавтоматы и автоматы с возможностью проведения до 1120 тестов в час;
- Возможность проведения биохимических исследований различными методами;
- Собственные реагенты, калибраторы и контрольные материалы различных серий – как для автоматических, так и для полуавтоматических анализаторов, а также ручных методик;
- Европейский уровень качества по приемлемой цене.

Спасибо за внимание!