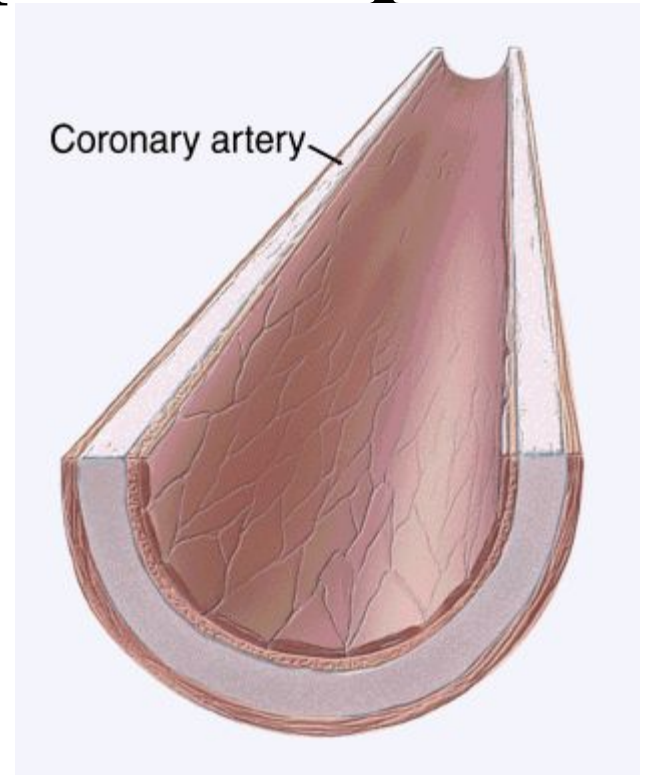
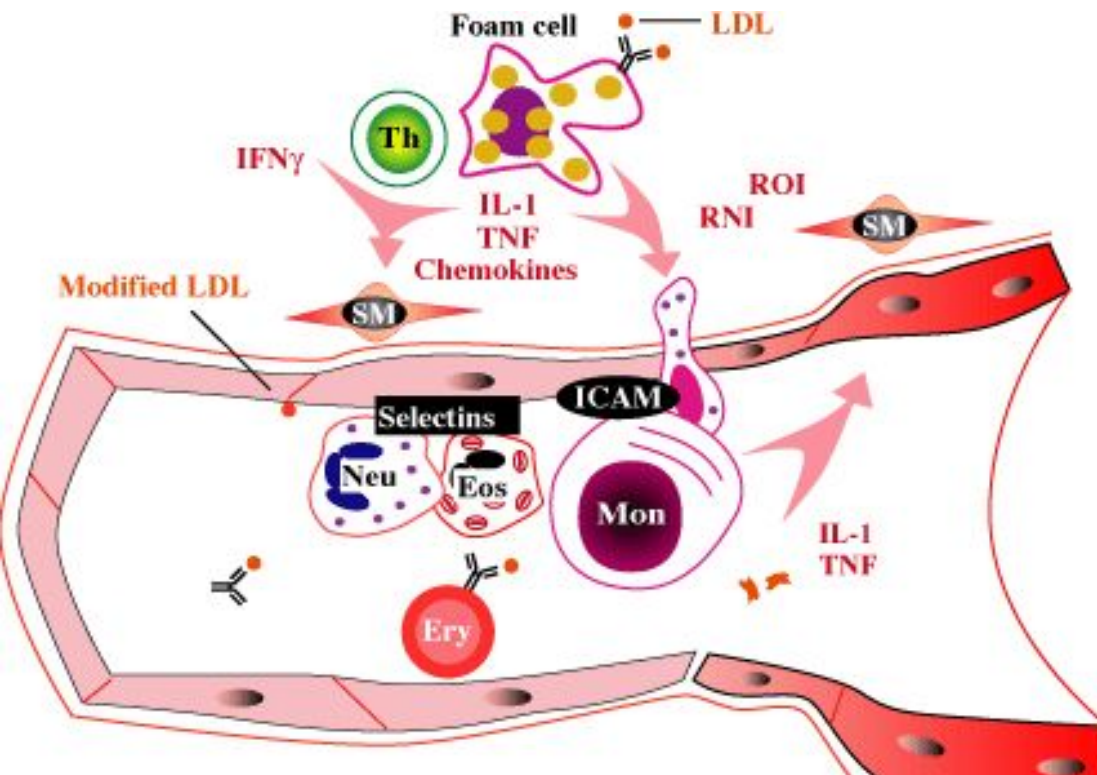


Лабораторные методы диагностики атеросклероза



Целью лабораторного и инструментального обследования больных с подозрением на наличие атеросклероза является:

- 1. Объективное подтверждение наличия или отсутствия атеросклеротических изменений сосудов.**
- 2. Уточнение локализации атеросклеротического поражения.**
- 3. Уточнение степени и распространенности атеросклеротического сужения артерий, а также выраженности коллатерального кровообращения.**

Целью лабораторного и инструментального обследования больных с подозрением на наличие атеросклероза является:

4. Оценка функциональных и структурных нарушений ишемизированных органов и тканей.
5. Выявление факторов риска развития атеросклероза и уточнение их возможного влияния на развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.
6. Выработка оптимальной тактики ведения больных, а также уточнение мер, направленных на замедление прогрессирования заболевания.



Что **может**, и что не может лаборатория в диагностике атеросклероза

НЕ МОЖЕТ:

- Подтвердить наличие или отсутствие атеросклероза
- Уточнить локализацию процесса
- Уточнить степень и распространенность процесса

МОЖЕТ:

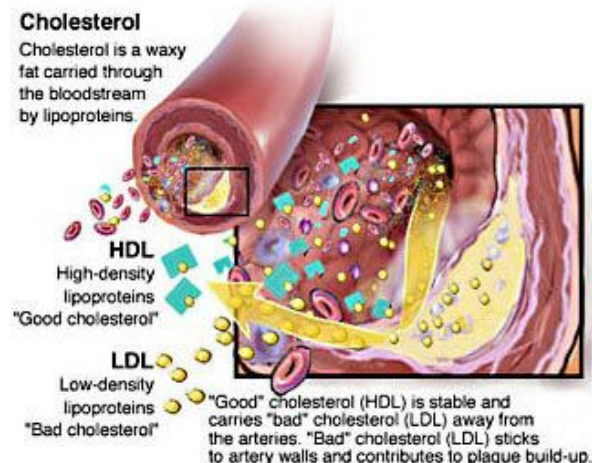
- Оценить факторы риска атеросклероза и их влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.
- Способствовать выработке оптимальной тактики ведения больных
- Оценить эффективность проводимого лечения

МОЖЕТ В КОМПЛЕКСЕ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ:

- Помочь в оценке функциональных нарушений ишемизированных органов и тканей.

Первоочередная задача лабораторной диагностики

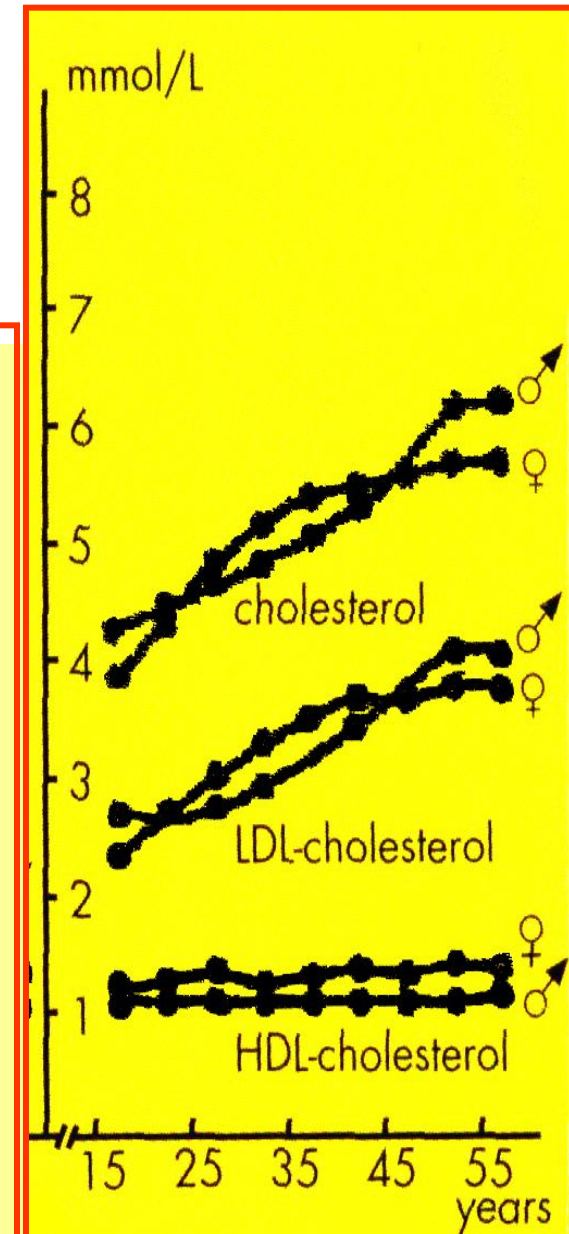
- Прямых лабораторных методов диагностики атеросклероза нет.
- Но так как установлена прямая зависимость между атеросклеротическими изменениями и показателями обмена липидов, прежде всего следует исследовать их...



Средние возрастные показатели холестерина сыворотки крови:

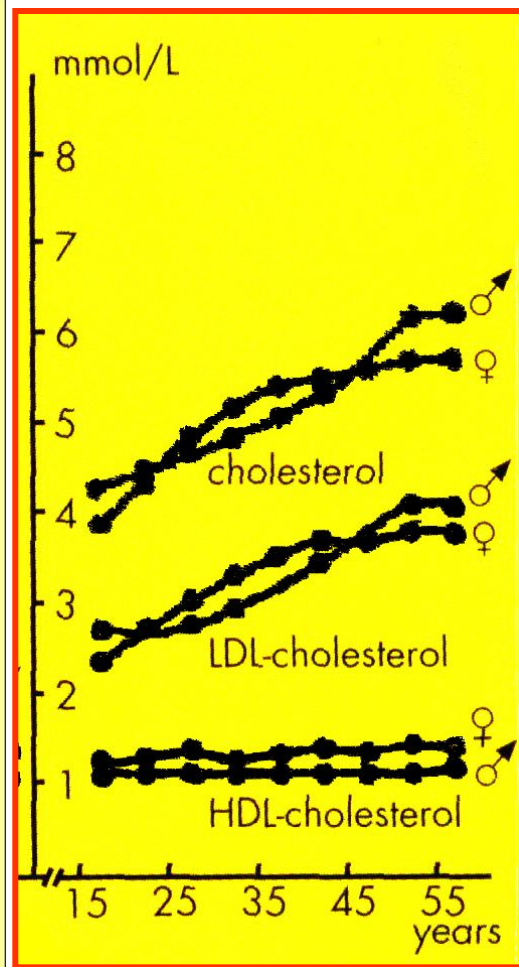
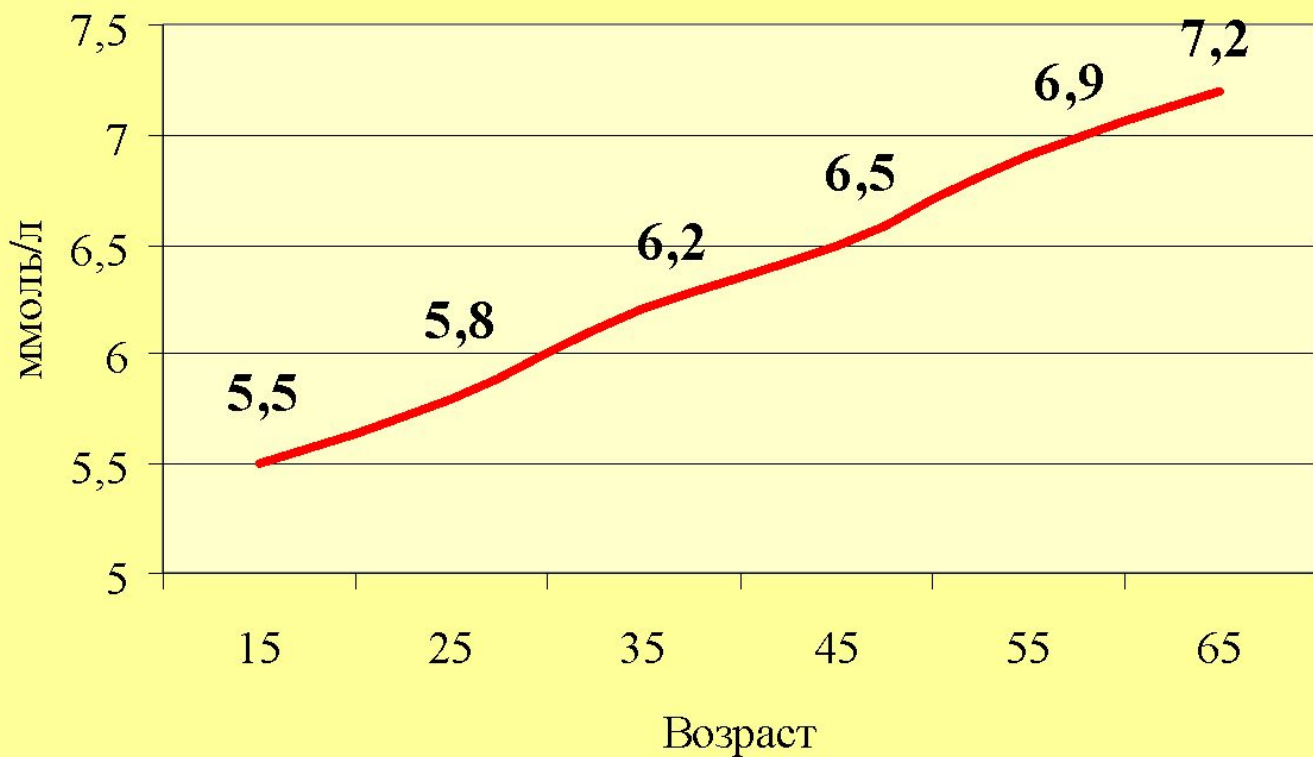
- Дети до 1 года 1,81-**4,53** ммоль/л
- Дети 3,11-**5,18** ммоль/л
- Подростки 3,11-**5,44** ммоль/л
- Взрослые 3,63-**8,03** ммоль/л

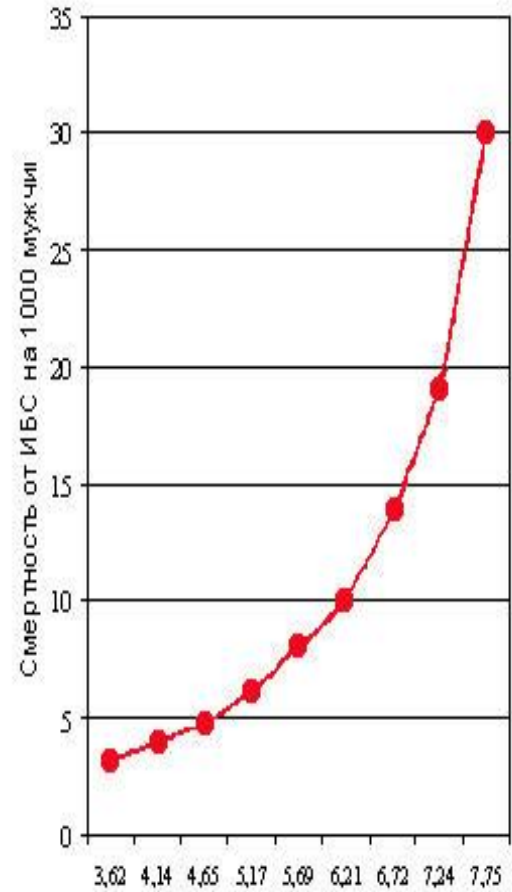
Возрастные изменения общего холестерина



Средние возрастные показатели холестерина сыворотки крови (Институт кардиологии АМН СССР)

Средние значения общего холестерина





Интерпретация результатов анализа липидов сыворотки

(В.В.Долгов и соавт. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов.-Тверь.-1999.- 55с.)

Исследуемый показатель	Концентрация в плазме в ммоль/л		
	Желательная (рекомендуемая)	Погранично высокая (умеренный риск ИБС)	Высокая (высокий риск ИБС)
ХС общий	< 5,2	5,2 – 6,5	> 6,5
ХС-ЛПНП	< 3,36	3,36 – 4,14	> 4,14
ХС-ЛПВП	> 1,0	0,9 – 1,0	< 0,9
ТГ	< 2,0	2,0 – 2,5	> 2,5
ИА	< 3,0	3 – 4	> 4

Интерпретация результатов анализа липидов сыворотки

Исследуемый показатель	Концентрация в плазме в ммоль/л			
	Идеальная	Низкий риск ИБС	Умеренный риск ИБС	Высокий риск ИБС
Общий холестерин	< 4,0	4,0-5,2	5,2-6,5	> 6,5
ХС-ЛПВП	> 1,3	> 1,0	0,9-1,0	< 0,9
ХС-ЛПНП	< 2,2	0-3,4	3,4-4,1	> 4,1
Триглицериды	< 2,0	2,0-2,5	2,5-4,5	> 4,5
Индекс атерогенности	< 3,0	3,0-4,5	4,5-6,8	> 6,8

Целевые уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП)

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

	ОХС (ммоль/л)	ХС ЛНП (ммоль/л)
Все население	< 5	< 3
Больные с клинически выраженным сердечно-сосудистым заболеванием или <i>диабетом</i>	< 4,5	< 2,5

Целевые уровни для триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности не определены, однако указаны уровни, на которые надо ориентироваться при оценке риска, а так же при выборе гиполипидемической терапии. Уровень триглицеридов менее 1,7 ммоль/л и холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин.

Степень достоверности однократного определения содержания холестерина

(Творогова М.Г. и соавт.1997.)

Степень риска определенная на основании однократного исследования холестерина может привести к ошибочному результату, так как при повторном определении холестерина уже через 1 неделю 40% пациентов были отнесены к дру

а.



Степень достоверности однократного определения содержания холестерина (Творогова М.Г. и соавт.1997.)

- **Гиполипидемическую терапию в США назначают при уровне Хс выше 6,2 ммоль/л, а при наличии нескольких факторов риска развития ИБС и атеросклероза при уровне Хс выше 5,2 ммоль/л.**
- **Индивидуальная вариабельность содержания Хс составляет 3-14% и потому при оценке эффективности проводимой терапии снижение показателя на 5-10% не может рассматриваться как следствие эффективного лечения.**



Степень достоверности однократного определения содержания холестерина (Творогова М.Г. и соавт.1997.)

Если при определении Хс его величина находится вблизи пограничных значений 5,2-6,5 ммоль/л. исследование желательно повторить.

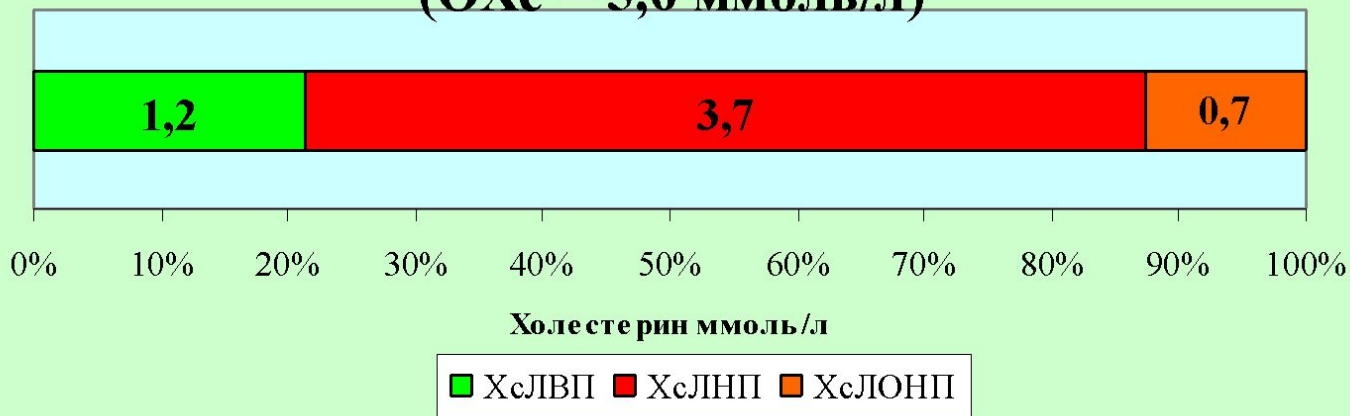
Если величины холестерина заведомо низкие или высокие ориентироваться на них.

Имеется также рекомендация специалистов национального комитета США при получении первого определения ниже 5,2 ммоль/л сделать повторный анализ сделать в течение 2 мес. Если значения отличаются не более, чем на 0,8 ммоль/л для определения риска взять среднюю величину.



Определение Хс в липопротеидах

Распределение холестерина в
липопротеидах различной плотности
(ОХс = 5,6 ммоль/л)

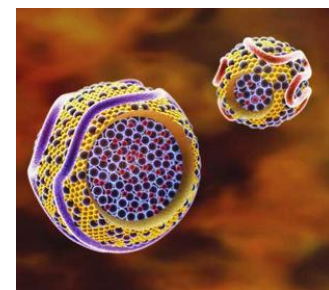
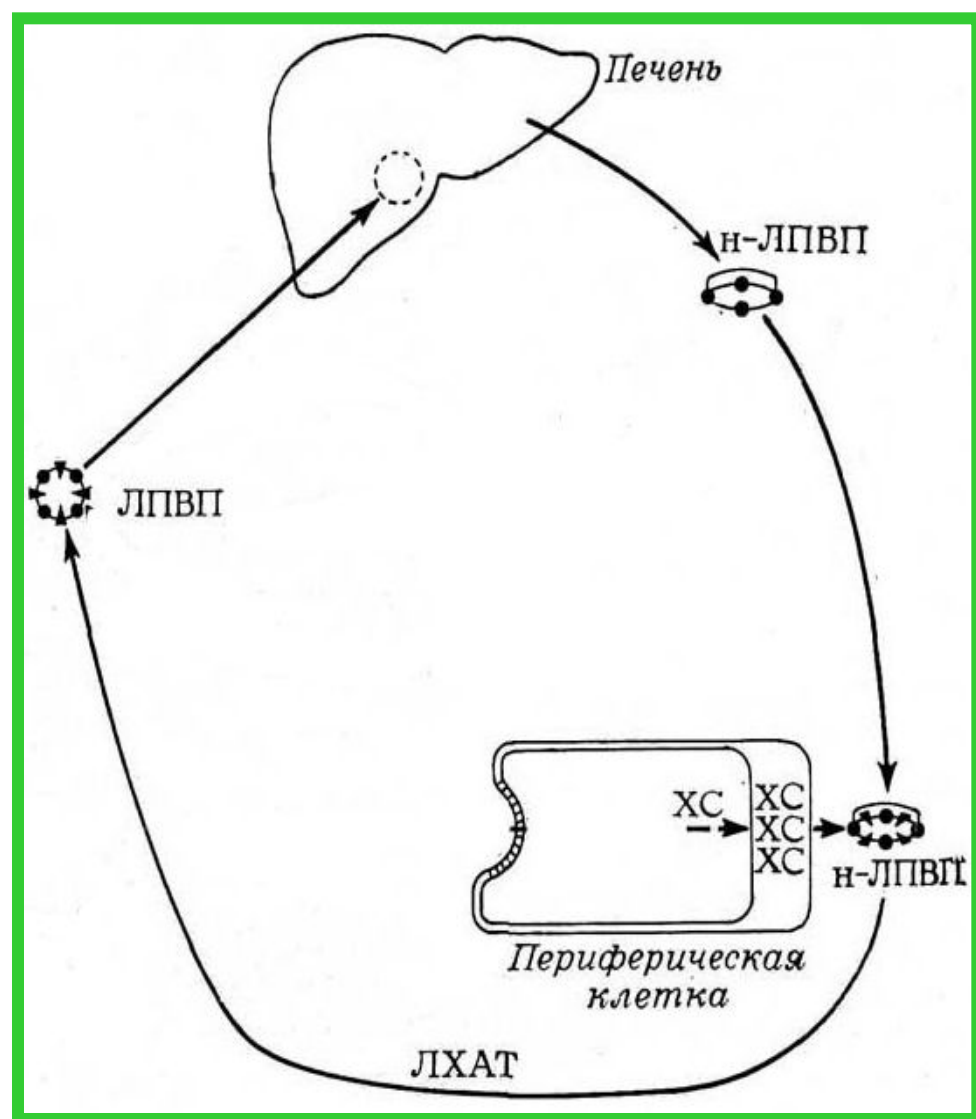
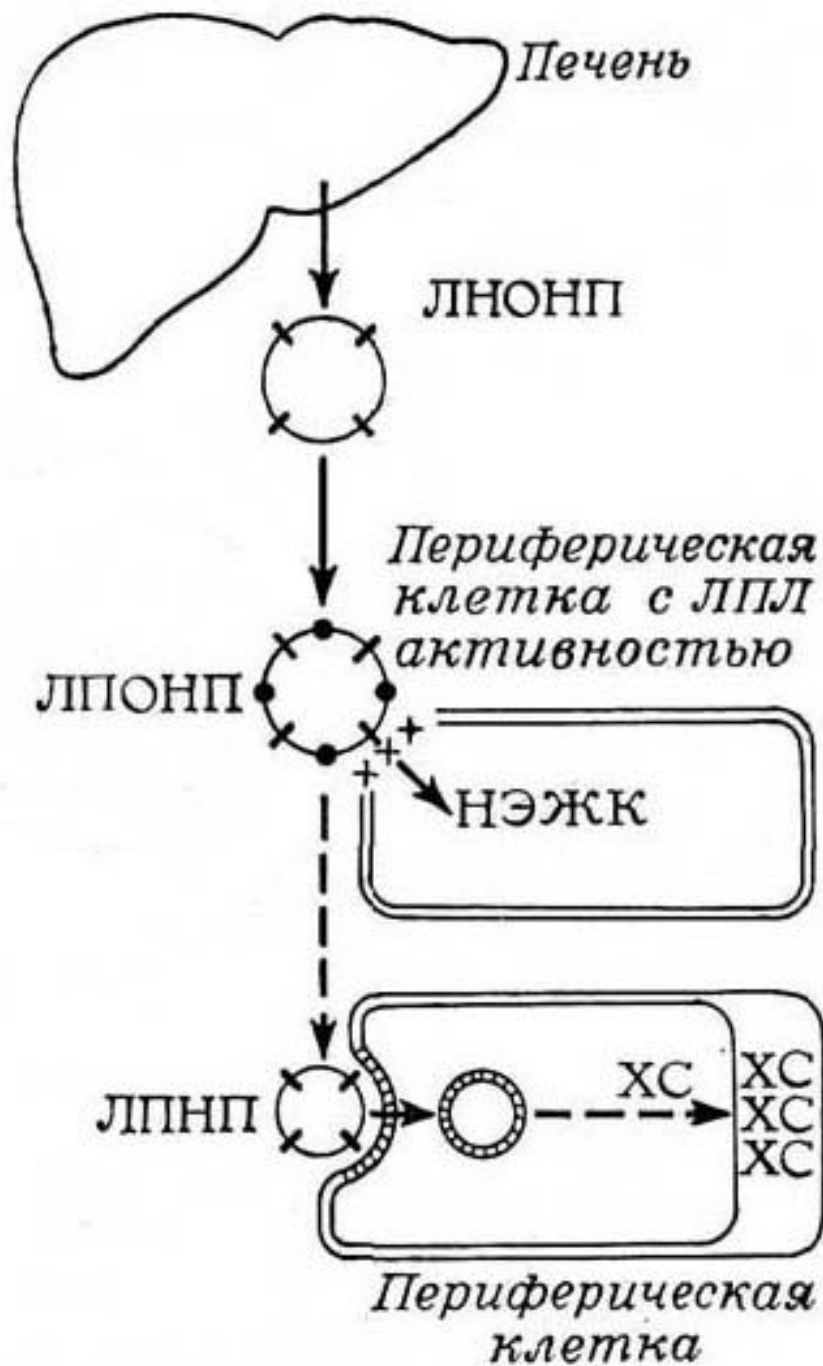


$$\text{Хс-ЛОНП} = \text{ТГ} / 2,18$$

$$\text{Хс-ЛНП} = \text{Общий Хс} - (\text{ХсЛВП} + \text{ХсЛОНП})$$

$$\text{ИА} = (\text{Общий Хс} - \text{Хс-ЛВП}) / \text{Хс-ЛВП}$$





Ориентировочная цена наборов для определения холестерина в липопротеидах различной плотности

Набор реактивов		Цена без НДС
Холестерин (CHOL FS), 125 мл.	руб.	583,54
Холестерин липопротеидов высокой плотности (HDL - CHOL – Immuno FS), 125 мл. В набор не входит стандарт.	руб.	4374,11 X 7,5
Холестерин липопротеидов низкой плотности (LDL - CHOL FS), 125 мл. В набор не входит стандарт.	руб.	10661,24 X 18,3

Цена наборов для определения

- Холестерин общий – 641 руб.
- Триглицериды общ. – 1055 руб.
- Холестерин ЛВП – 4811 руб.

Всего 6507 руб. 5 тестов

(Хс общ, Хс. ЛВП, ТГ, ХС ЛНП, Инд. атерог.)

Холестерин ЛНП – 1066 руб. за 1 тест

Лабораторная диагностика ГЛП

Фенотипирование ГЛП

По результатам электрофореза

По результатам определения Хс и ТГ

По результатам визуальной оценки

(рефрижераторный тест)

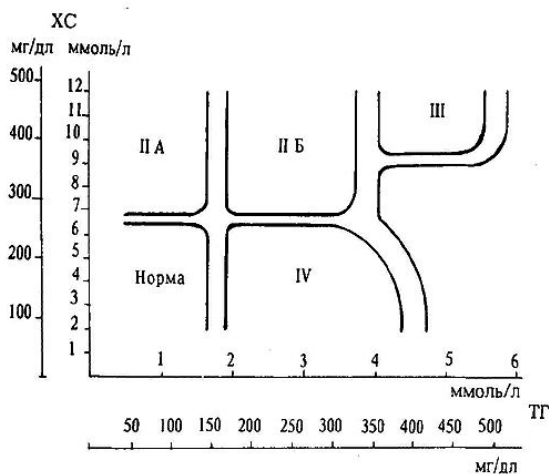
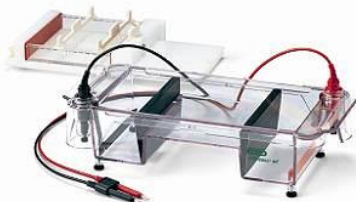
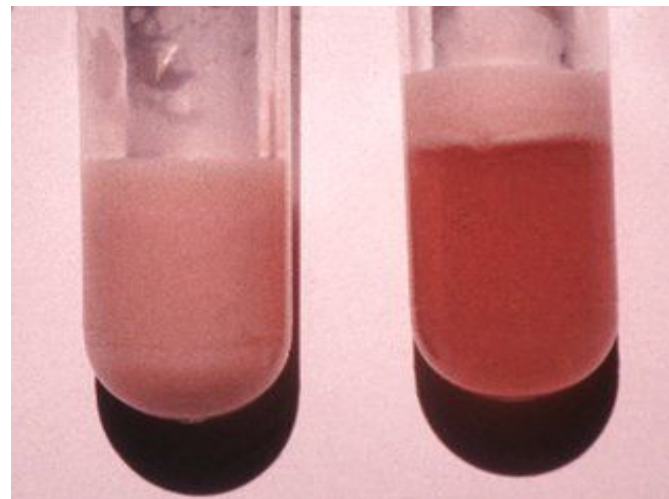


Рис. 8. Номограмма для ориентировочного типирования ГЛП



Типирование ГЛП (определение Хс и Тг)

Номограмма для ориентировочного типирования ГЛП

(Украинский НИИ кардиологии им. Н.Д.Стражеско, 1980)

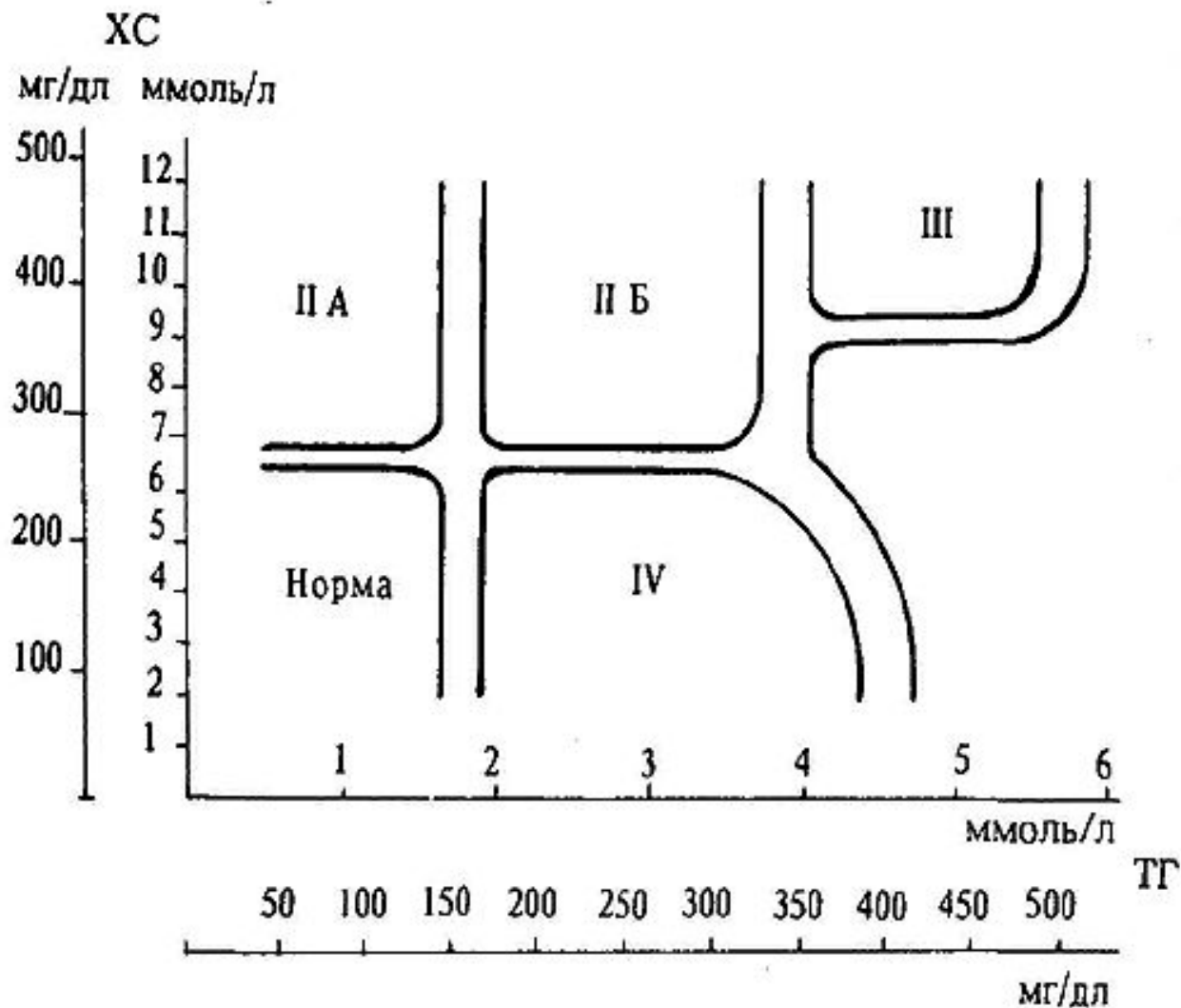
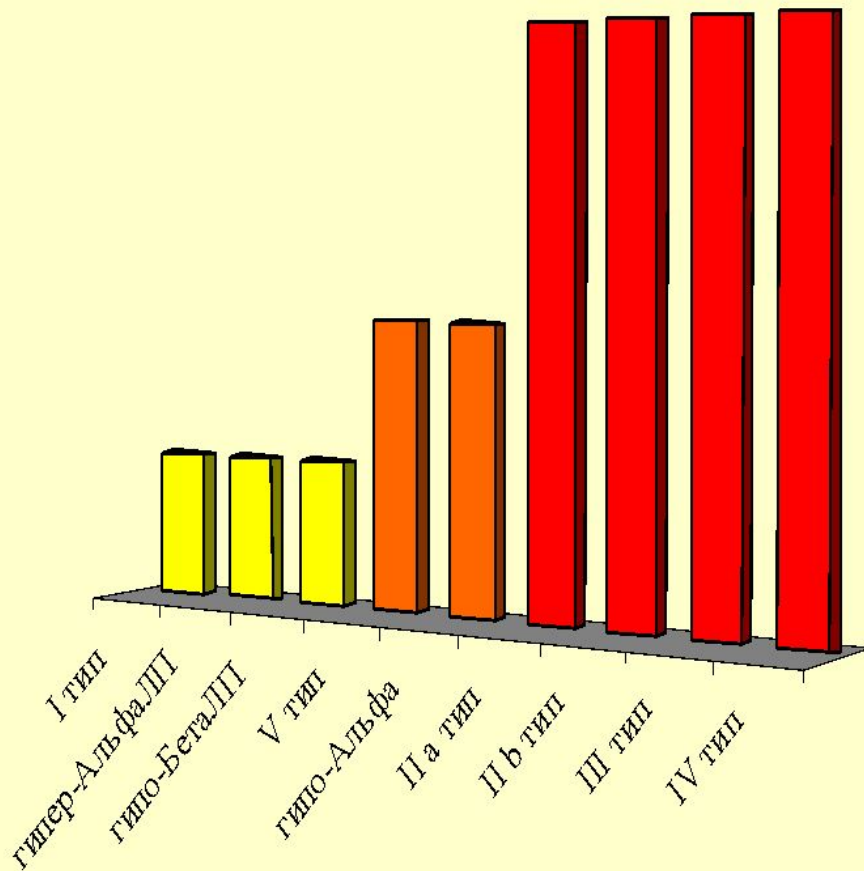
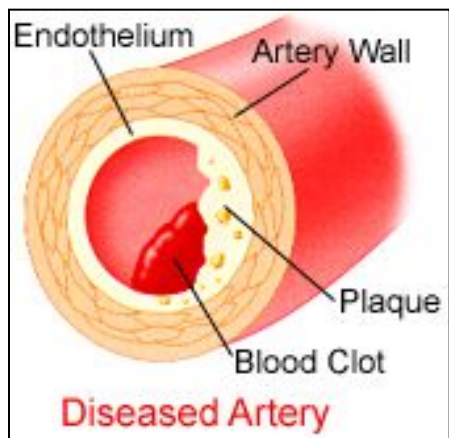
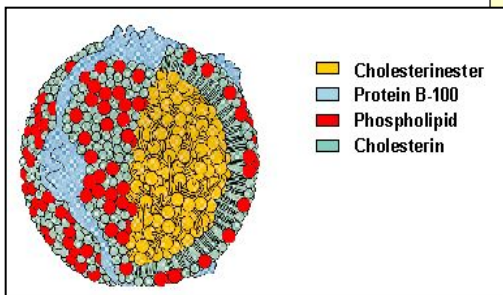
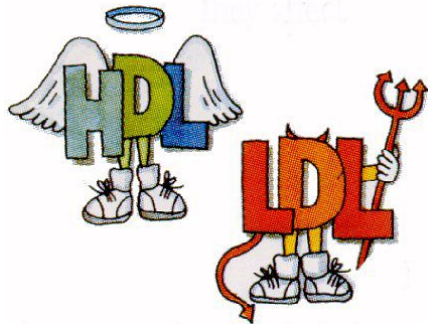
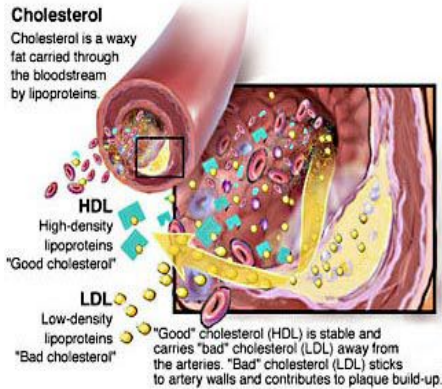


Рис. 8. Номограмма для ориентировочного типирования ГЛП

Риск развития атеросклероза и ИБС при ДЛП



Не липопротеины, но апо-ЛП...?

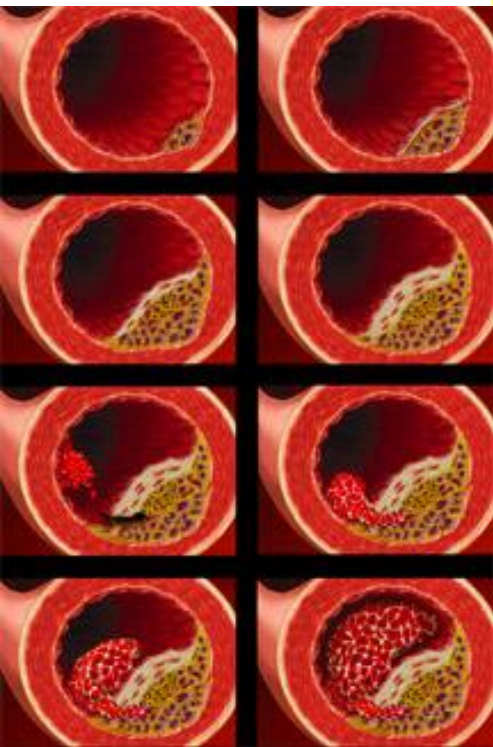


Установлено, что точнее предсказать течение ИБС позволяет изучение содержания в крови больного апо-липопротеинов **apo B** и **apoA-1**.

ApoB входит в состав ЛПНП транспортирующих Хс в ткани и способствующих развитию атеросклероза.

ApoA-1 входит в состав ЛПВП, обладающих антиатерогенным действием.

Не липопротеины, но апо-ЛП...?



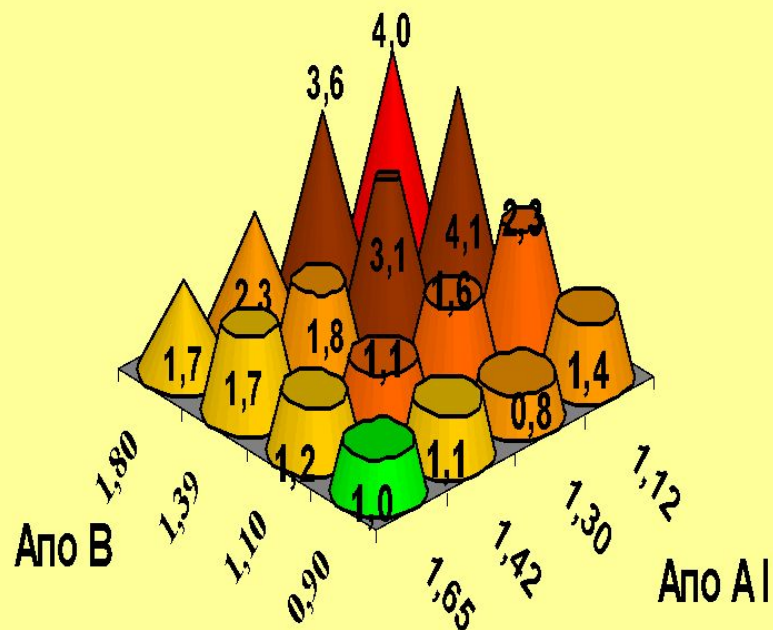
Определение apoA-1 и apoB, позволяет определить вероятность развития у пациента атеросклероза и риск ИБС. Более точный прогноз можно сделать по соотношению концентраций этих белков в плазме крови.

При обследовании 175000 человек показано, что люди, в крови которых apo B превышал apoA-1, - страдали ИБС, причем в тяжелых формах, если же в крови преобладали apoA-1, они оказывались вполне здоровы.

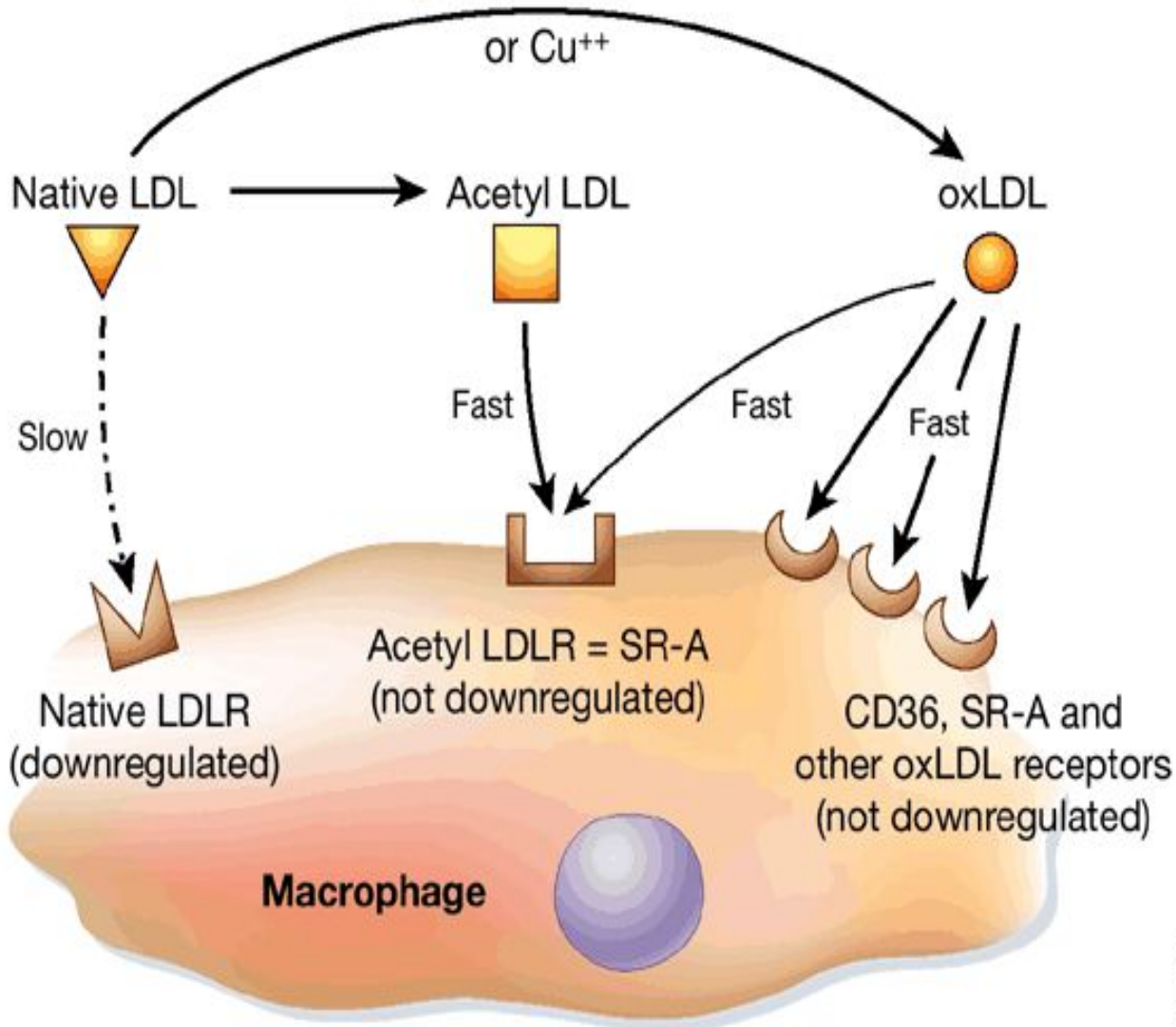
Не липопротеины, но апо-ЛП...?

- Считается, что изучение апо-ЛП позволяет предсказать течение атеросклеротических процессов значительно точнее, чем определение концентрации Хс.

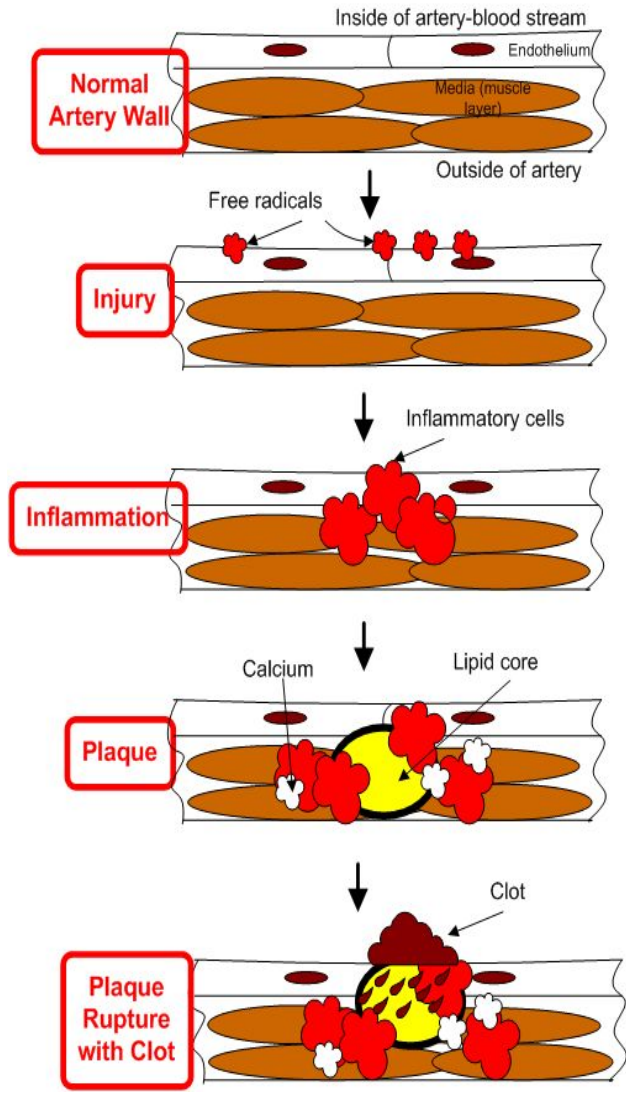
Относительный риск ИМ в зависимости от соотношения апо В и апо АI



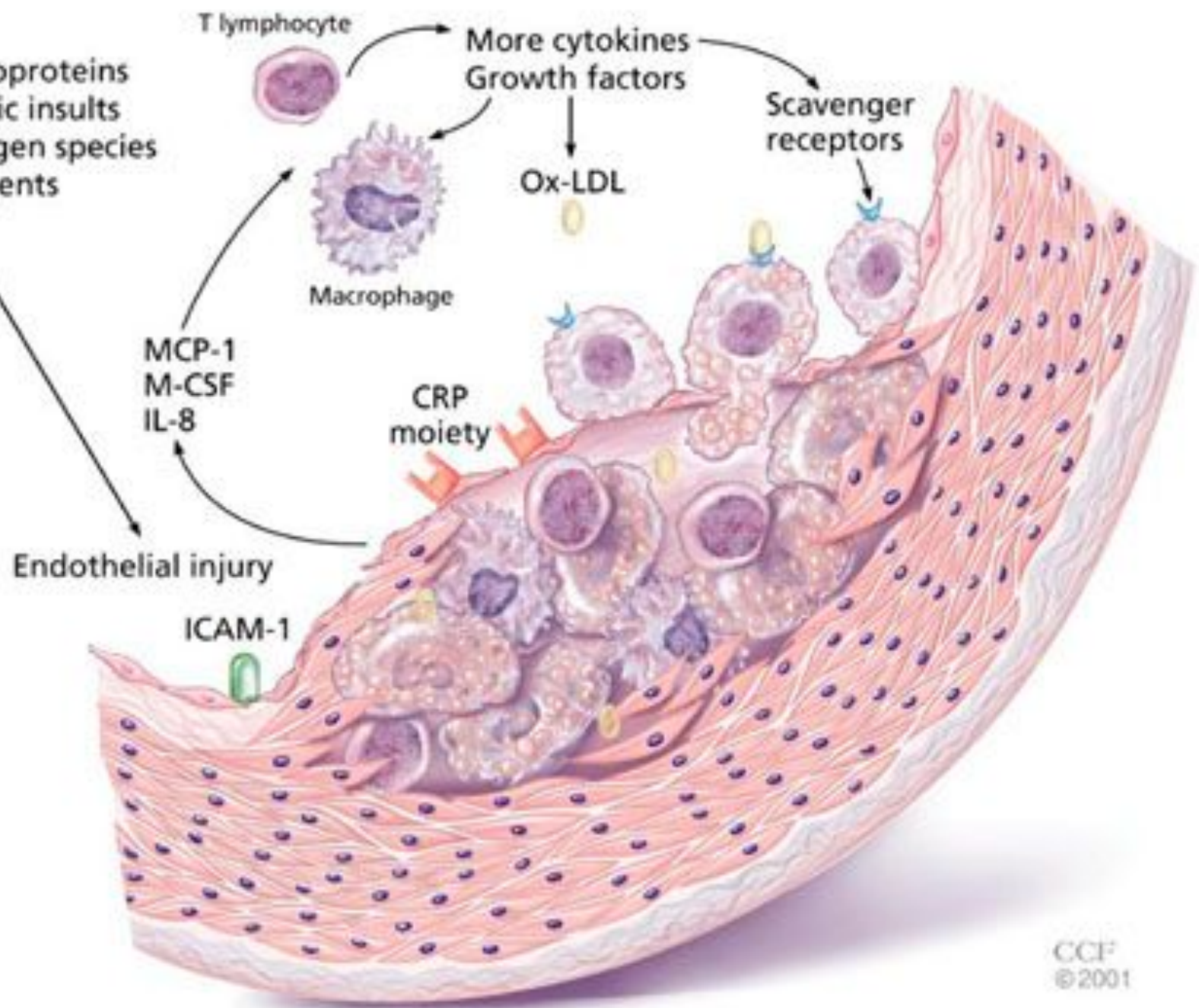
Endothelial cells, smooth muscle cells or macrophages



Stages of Atherosclerosis 3D E-Diagram



Modified lipoproteins
Hemodynamic insults
Reactive oxygen species
Infectious agents



Следующая цель лабораторной диагностики

- Представления об атеросклерозе как о системном хроническом заболевании воспалительной природы объясняют и требуют определения для оценки его активности маркеров воспалительного процесса, наипростейшим из которых и репрезентативным является С-реактивный белок.

Poredos P. Interrelationship between peripheral arterial occlusive disease and carotid atherosclerosis. E-journal of Cardiology Practice. 2003, Vol 2, N°3.

Clement D.L. Leg ischaemia: a marker for coronary and carotid artery disease. E-journal of Cardiology Practice. 2002, Vol 1, N°1

Следующая цель лабораторной диагностики

- **Следует даже указать, что клинические проявления атеросклероза, сильнее коррелируют с уровнем СРБ, чем с показателями нарушений холестеринового обмена и при определении СРБ более точно оценивается прогноз развития заболевания.**

Poredos P. Interrelationship between peripheral arterial occlusive disease and carotid atherosclerosis. E-journal of Cardiology Practice. 2003, Vol 2, N°3.

Clement D.L. Leg ischaemia: a marker for coronary and carotid artery disease. E-journal of Cardiology Practice. 2002, Vol 1, N°1

Критерии оценки результатов определения СРБ

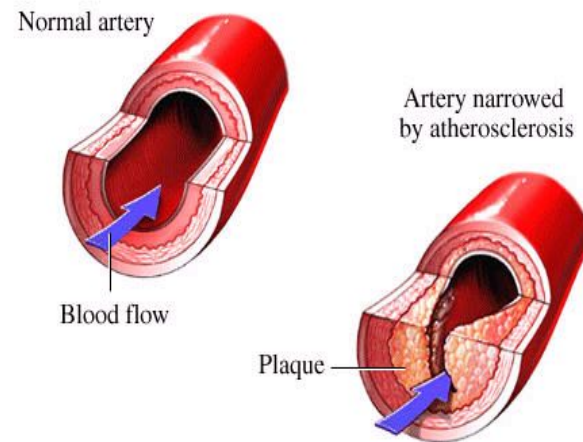
Уровень СРБ, мг/л	Риск развития сосудистых осложнений
< 1	нет
1.1 - 1.9	низкий
2.0 - 3.9	умеренный
> 4	высокий

NB! Речь идет о применении только «высокочувствительного определения концентрации СРБ» или hs-СРБ (hs - high sensitivity). Т.к. радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия, нефелометрия, определяют СРБ, в интервале 5 – 500 мг/л., то только новое технологическое решение - метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением, - позволило получить фактически новый клинико–лабораторный тест – hsСРБ с нижней границей 0,03-0,05 мг/л.

Что еще необходимо учитывать при определении СРБ

Уровень **hsСРБ от 3 до 10 мг/л** является признаком и вялотекущего воспалительного процесса, и связан с высоким риском сосудистых осложнений.

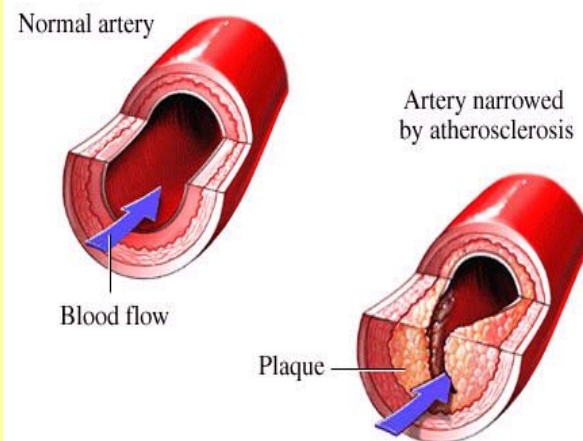
Для стратификации риска сосудистых осложнений значимым является уровень СРБ, не превышающий **10 мг/л (если выше – острое воспаление, травма, и .т.д.)**.



Что еще необходимо учитывать при определении СРБ

Следует подчеркнуть, что речь идет именно о **базовом уровне СРБ**.

Он измеряется не ранее, чем через 2 недели после исчезновения симптомов любого острого или обострения хронического заболевания и в стабильности которого можно убедиться, повторив измерение.



Сравнительная характеристика провоспалительных маркеров как клинико-лабораторных тестов T.A. Pearson et al.; - Circulation. – 2003. Vol.107. – P.499-511.

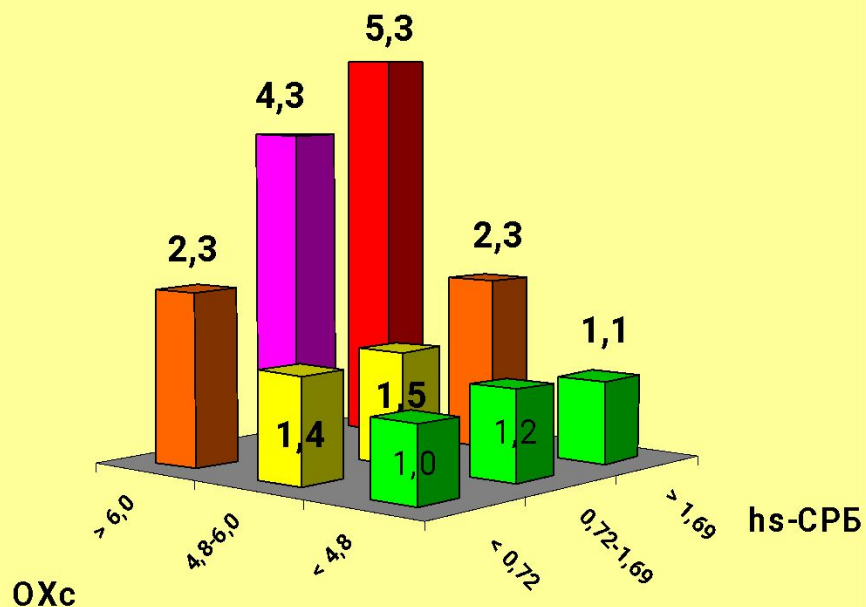
Маркер	Стабильность аналита	Доступность для рутинного анализа
<p>Растворимые формы молекул адгезии: E-селектин P-селектин, ICAM-1 VCAM-1</p> <p>Цитокины: ИЛ-1β ИЛ-6 ИЛ-8 ИЛ-10 ФНО-α</p> <p>Маркеры острой фазы воспаления: Фибриноген Сывороточный амилоид А hsCRP Количество лейкоцитов</p>	<p>Нестабилен (требуется замораживание)</p> <p>Нестабилен (требуется замораживание)</p> <p>Нестабилен Стабилен Стабилен Стабилен</p>	<p>Ограничено</p> <p>Ограничено</p> <p>Достаточное Сильно ограничено Достаточное Достаточное</p>

Преимущества hs-CРБ перед другими тестами

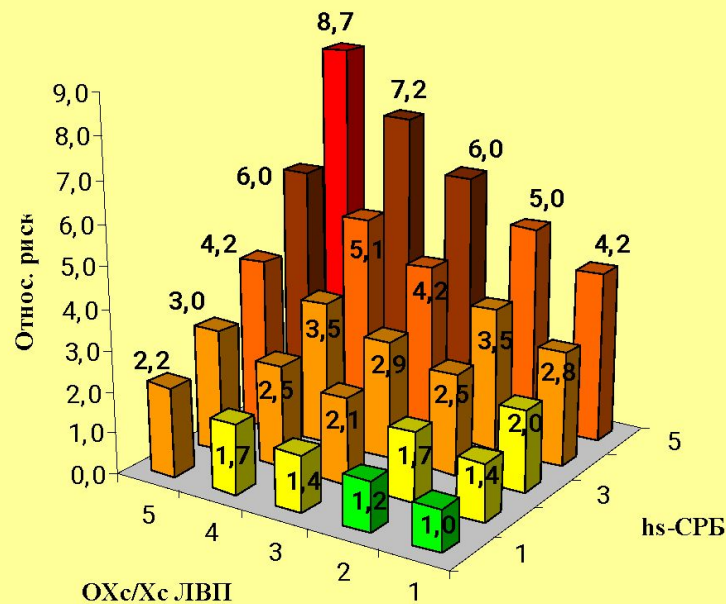
- в отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерны циркадные изменения уровней, концентрация hsСРБ достаточно стабильна благодаря относительно длительному периоду полувыведения;
- метод определения hsСРБ стандартизован, имеются аттестованные ВОЗ стандарты и контрольные материалы;
- результаты определения hsСРБ в свежей, хранившейся и замороженной плазме практически не отличаются;
- методы определения просты, применимы при наблюдении за пациентами в амбулаторных условиях.

Одновременное определение уровня СРБ и показателей обмена холестерина при расчете риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Относительный риск развития ИМ у здоровых лиц (Ridker et al, 1998)



Относительный риск развития ИМ



Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Stat Med; 2004 (May 30); 23(10):1631-60

Ridker PM, Cook N: Circulation; 2004;109 (April 27)

Fortin LJ and Genest J Jr, Clin Biochem, 1995, 28(2):155-62

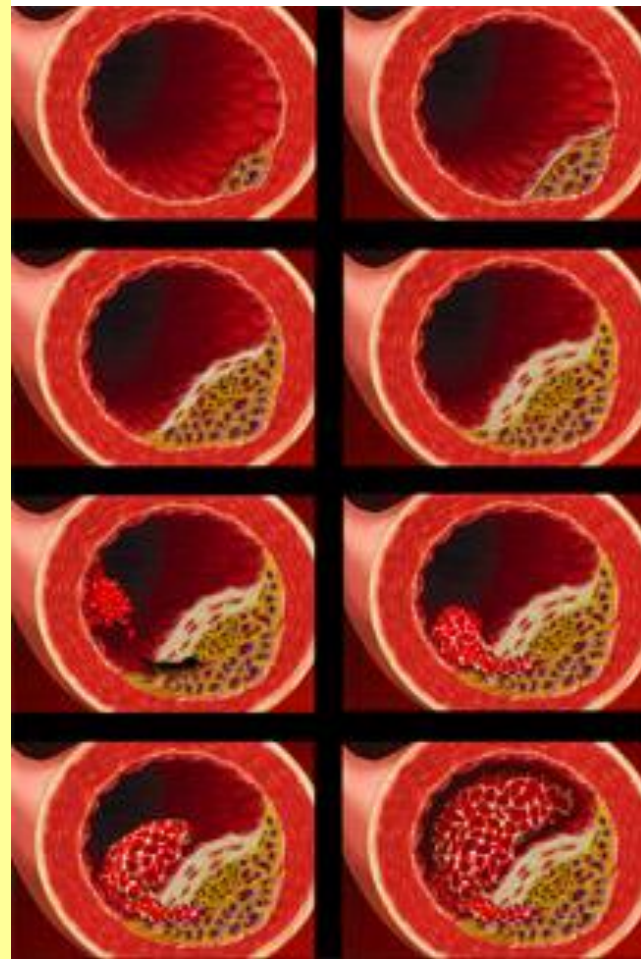
Wald DS, Law M, Morris JK. BMJ. 2002 Nov 23;325 (7374) :1202-1209.

	hs-СРБ	OXc / Xc ЛВП	
		Женщ.	Мужч.
1	0,1-0,7	< 3,4	< 3,4
2	0,7-1,1	3,4-4,1	3,4-4,0
3	1,2-1,9	4,1-4,7	4,0-4,7
4	2,0-3,8	4,7-5,8	4,7-5,5
5	3,9-15,0	> 5,8	> 5,5

СРБ – не только показатель активности атеросклероза...

С-реактивный белок не только является индикатором кардиальной патологии, но и играет активную роль в процессе атерогенеза.

Появились данные о том, что СРБ имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза.

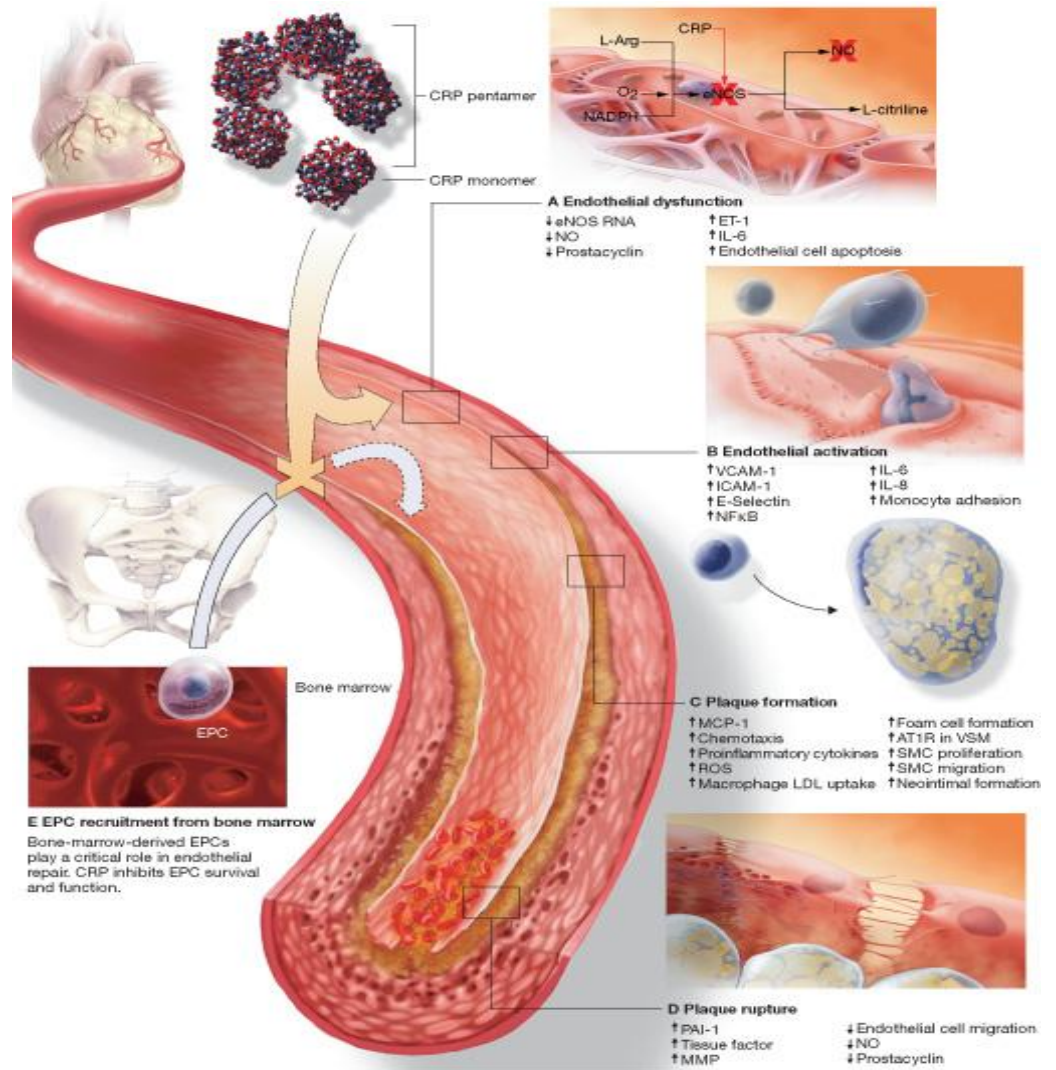
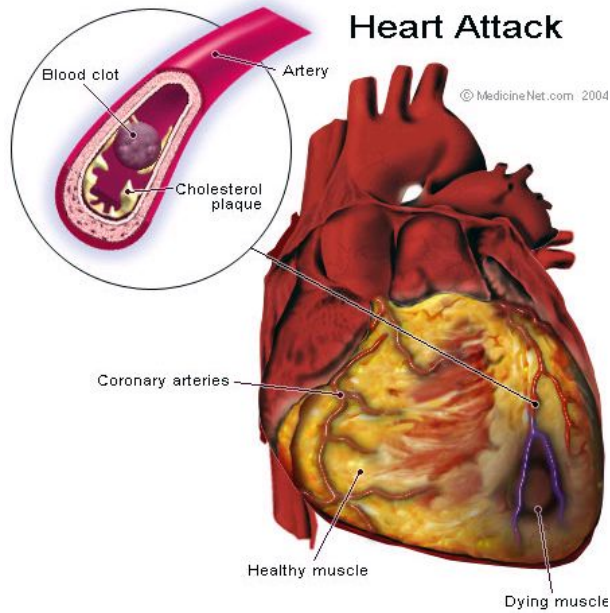


СРБ – не только показатель активности атеросклероза...

Связываясь с модифицированными ЛПНП, он: накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий, может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия.

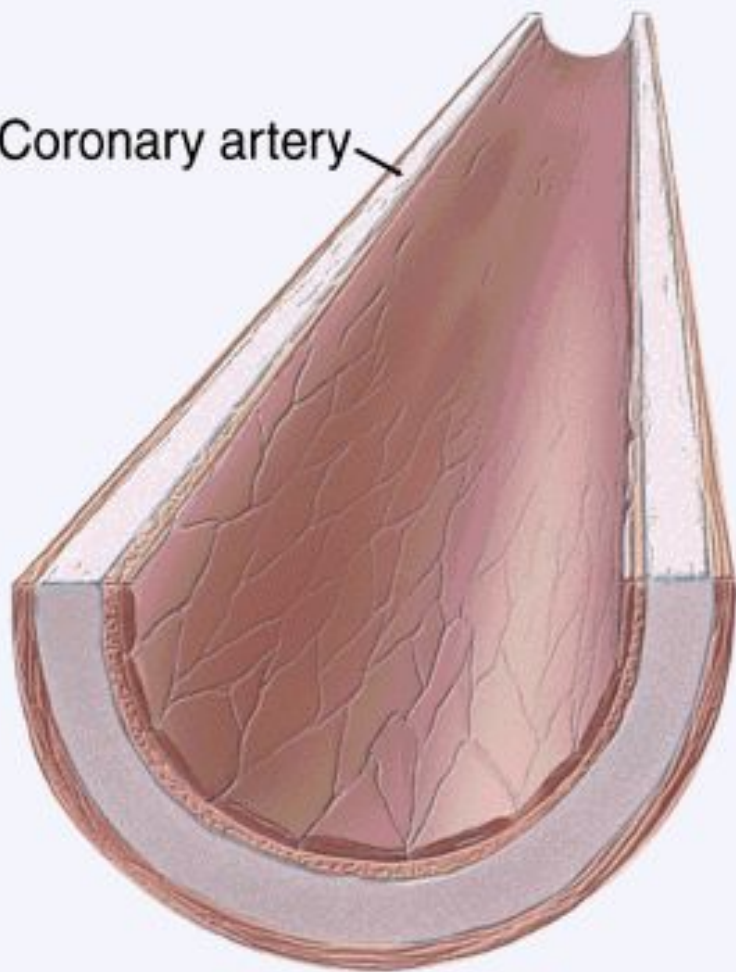
Установлено, что локальное содержание СРБ влияет на патогенез нестабильности атеросклеротической коронарной бляшки.

The role of C-reactive protein in atherogenesis

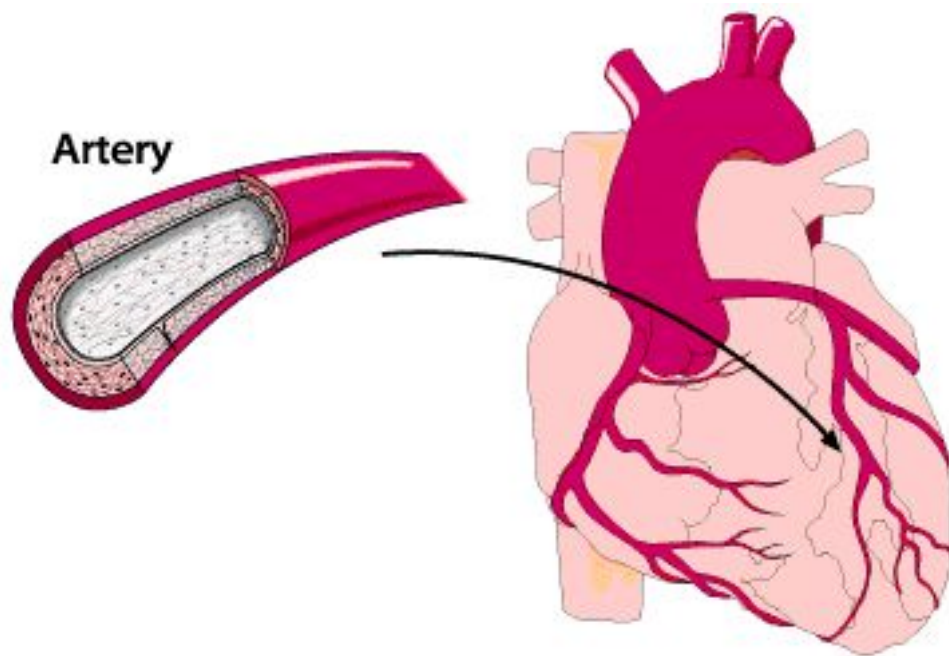


Verma S *et al.* (2004) C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2: 29–36 doi:10.1038/ncpcardio0074

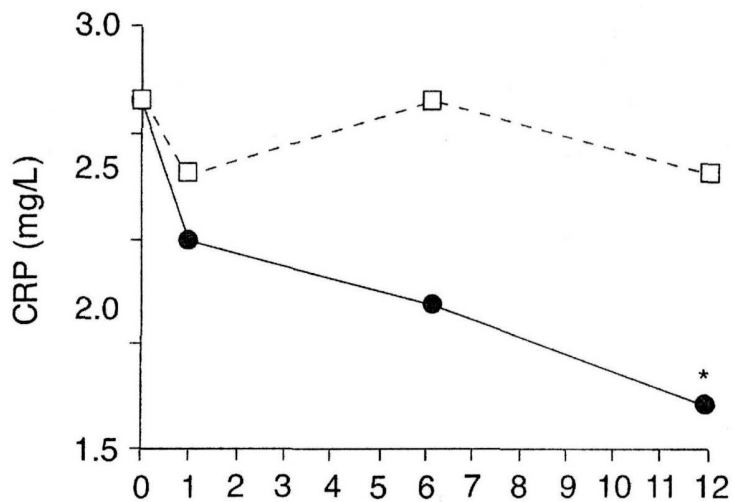
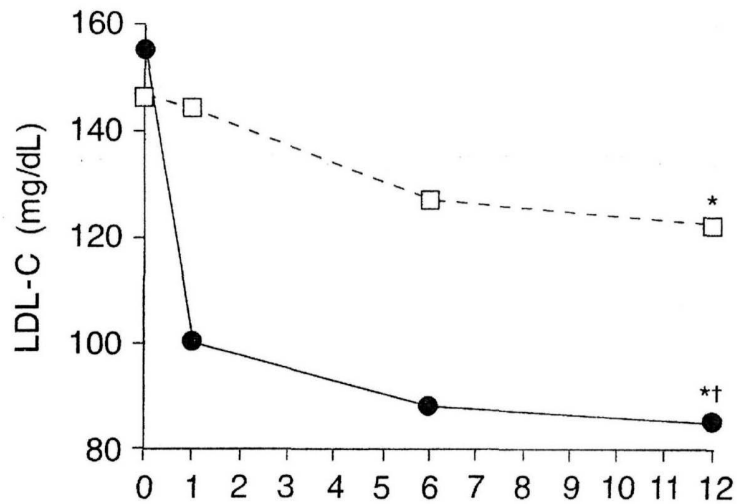
Coronary artery



Artery



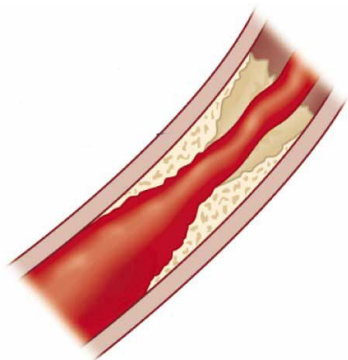
Результаты приема статинов



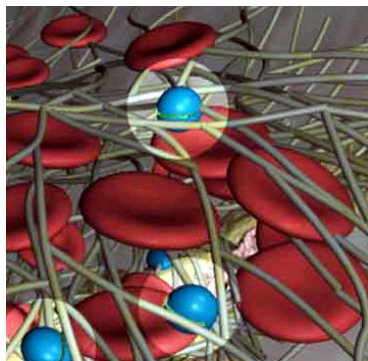
Прием статинов у больных с высоким риском развития атеросклероза вызывает не только **снижение Хс-ЛНП**, но и **снижение базового уровня hs-CRP**

Scott Kinlay, Jesus Egido Am.J.Cardiol, 2006, Supp. 98, 2P-8P.

Гомоцистеин (ГЦ) еще один показатель активности атеросклероза



Precision Graphics



- Для оценки риска развития атеросклероза сосудов сердца, головного мозга в настоящее время предлагается определение уровня ГЦ в крови.
- Повышение концентрации ГЦ в плазме крови ускоряет развитие атеросклероза за счет:
 - 1. токсического воздействия на эндотелий сосудов**
 - 2. повышения агрегационной способности тромбоцитов**
 - 3. активации прокоагулянтов и ингибирования антикоагулянтов**

Гомоцистеин (ГЦ) еще один показатель активности атеросклероза

Норма ГЦ	5-15 мкмоль/л
Умеренная ГГЦ	15-30 мкмоль/л
Средняя ГГЦ	30-100 мкмоль/л
Тяжелая ГГЦ	более 100 мкмоль/л

Американская ассоциация кардиологов считает пограничным уровень ГЦ - **10 мкмоль/л**

Повышение ГЦ на **5 мкмоль/л** увеличивает риск атеросклеротического повреждения сосудов сердца

на 60% - у мужчин

на 80% - у женщин

Подводя итоги

Лабораторная диагностика атеросклероза, как минимум, должна складываться из:

- исследования липидов, в т.ч. апо-ЛП
- исследования маркеров острой фазы воспаления (СРБ, амилоидный белок А, фибриноген)
- исследования агрегации тромбоцитов и гемостаза
- *А при возможности и в перспективе - исследования гомоцистеина, молекул адгезии, цитокинов и других факторов...*

Which would you rather have, a **cholesterol** test or a final exam?

For many, the first sign of heart disease is a heart attack. Did you know that one out of two adult Canadians is at risk of developing heart disease because they have high cholesterol? And that cardiovascular disease IS the leading cause of death in Canada? High cholesterol is a major risk factor for heart disease but managing your cholesterol can be quite simple.



- If any of these apply to you, cut this screening test out and ask your doctor about getting your cholesterol tested:
- Woman 50 years or older
 - Man 40 years or older
 - Heart disease (angina, heart attack, coronary bypass, stroke, angioplasty)
 - Diabetes
 - Family history (mother, father, sister, brother or grandparent) of heart disease or high cholesterol
 - Two or more of the following:
 - Overweight
 - Physically inactive
 - Smoker
 - High blood pressure

OFFICE OF THE MEDICAL EXAMINER

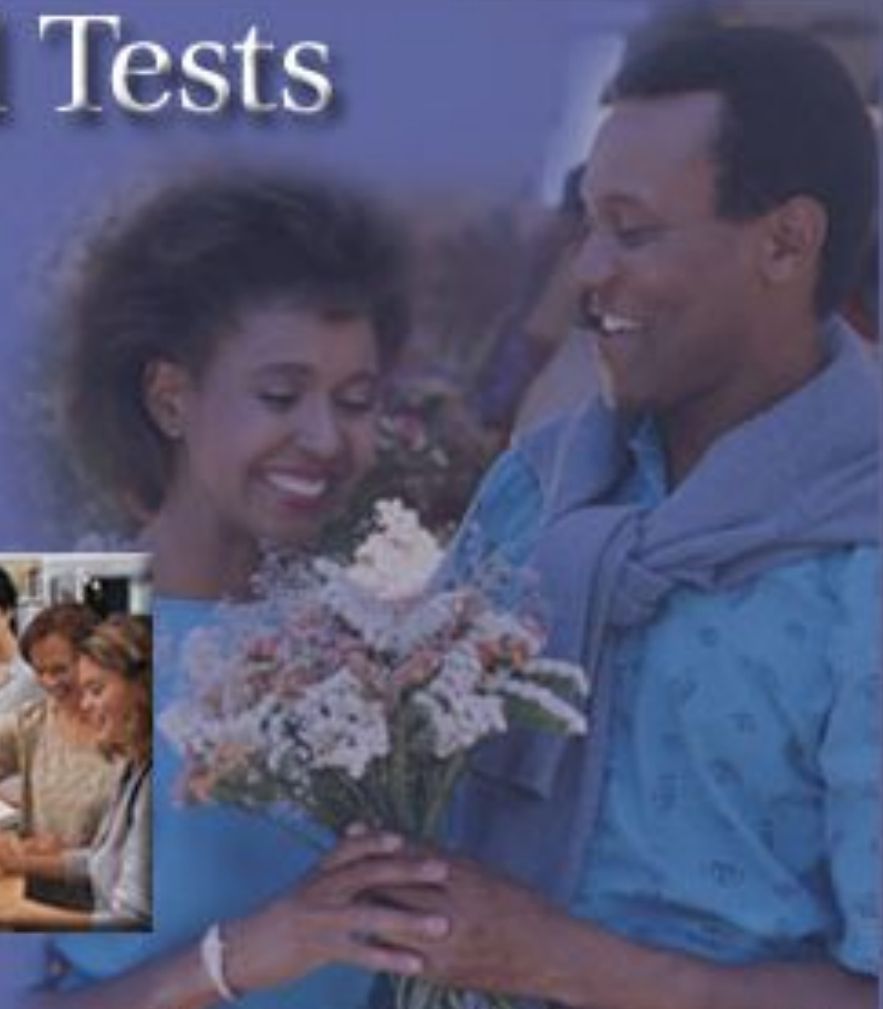
Call toll-free at 1-877-4-LOW-LDL (1-877-456-9535) or visit www.makingtheconnection.ca and you will receive this free booklet describing the connection between cholesterol and heart disease.



The Canadian Diabetes Association has licensed the "Making the Connection" program to the medical and health services industry. The Canadian Diabetes Association does not endorse the program if any pharmaceutical company. Sponsored by one of Canada's research-based pharmaceutical companies.



Cholesterol Tests



Save Lives!