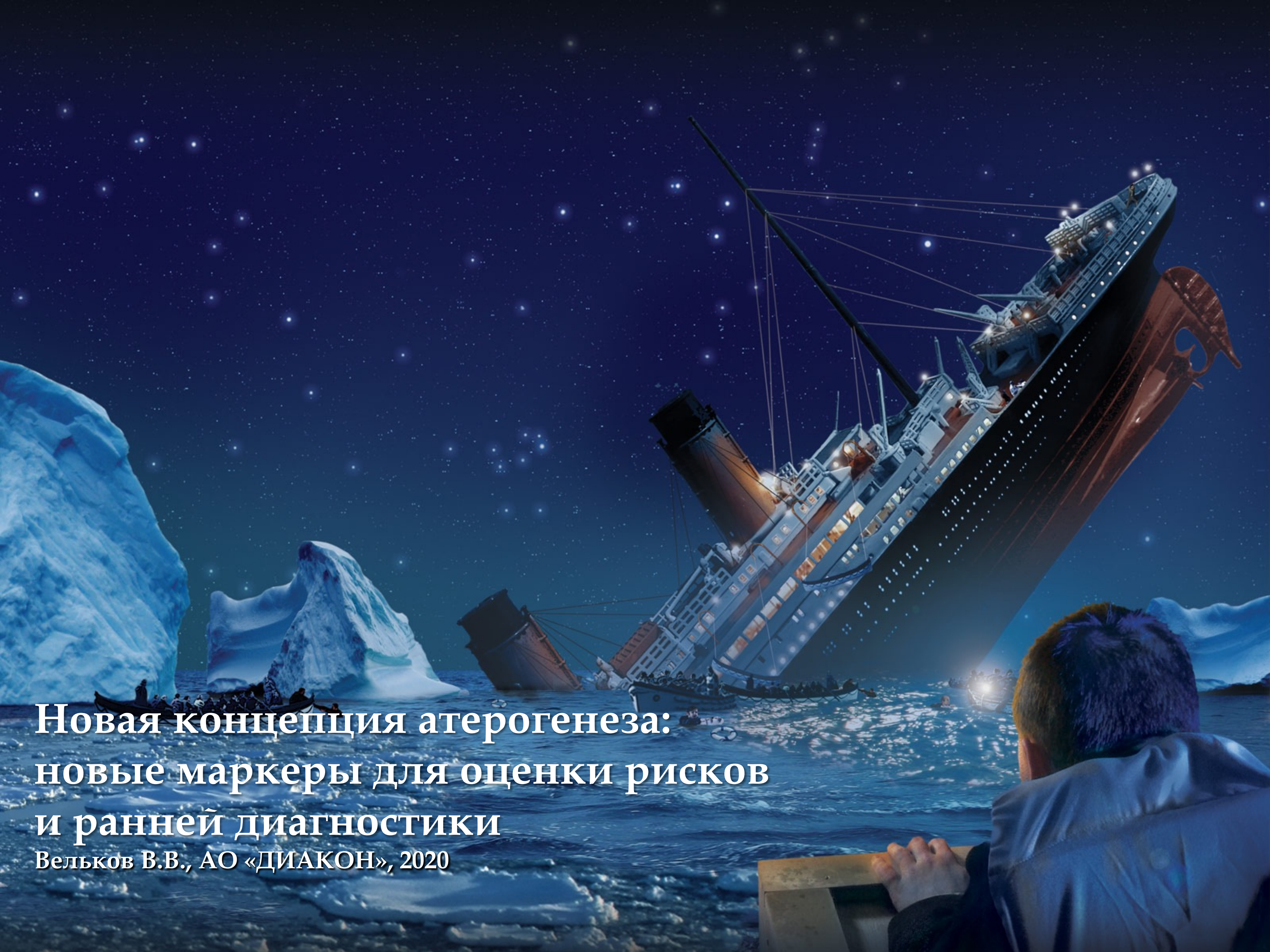
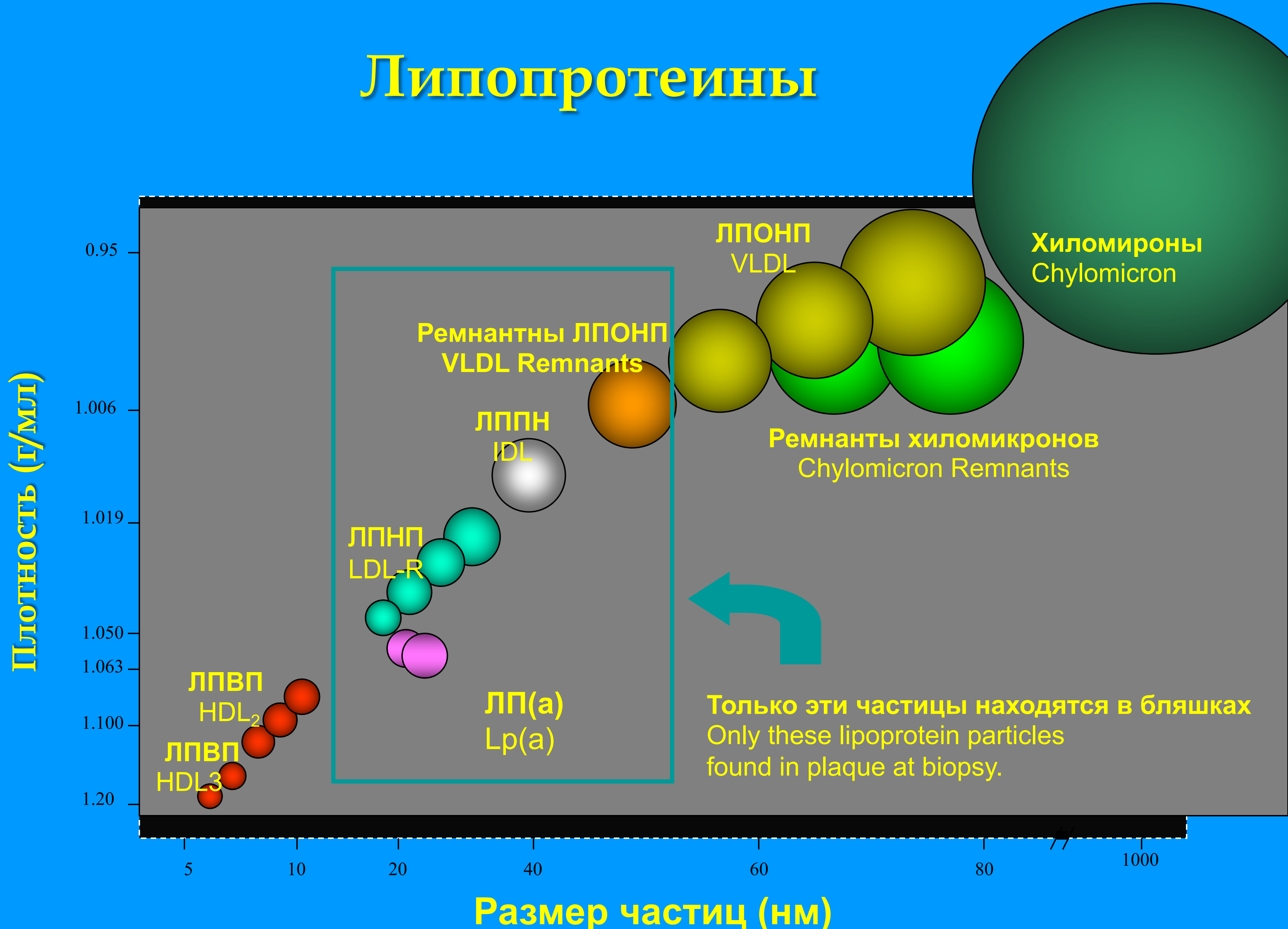


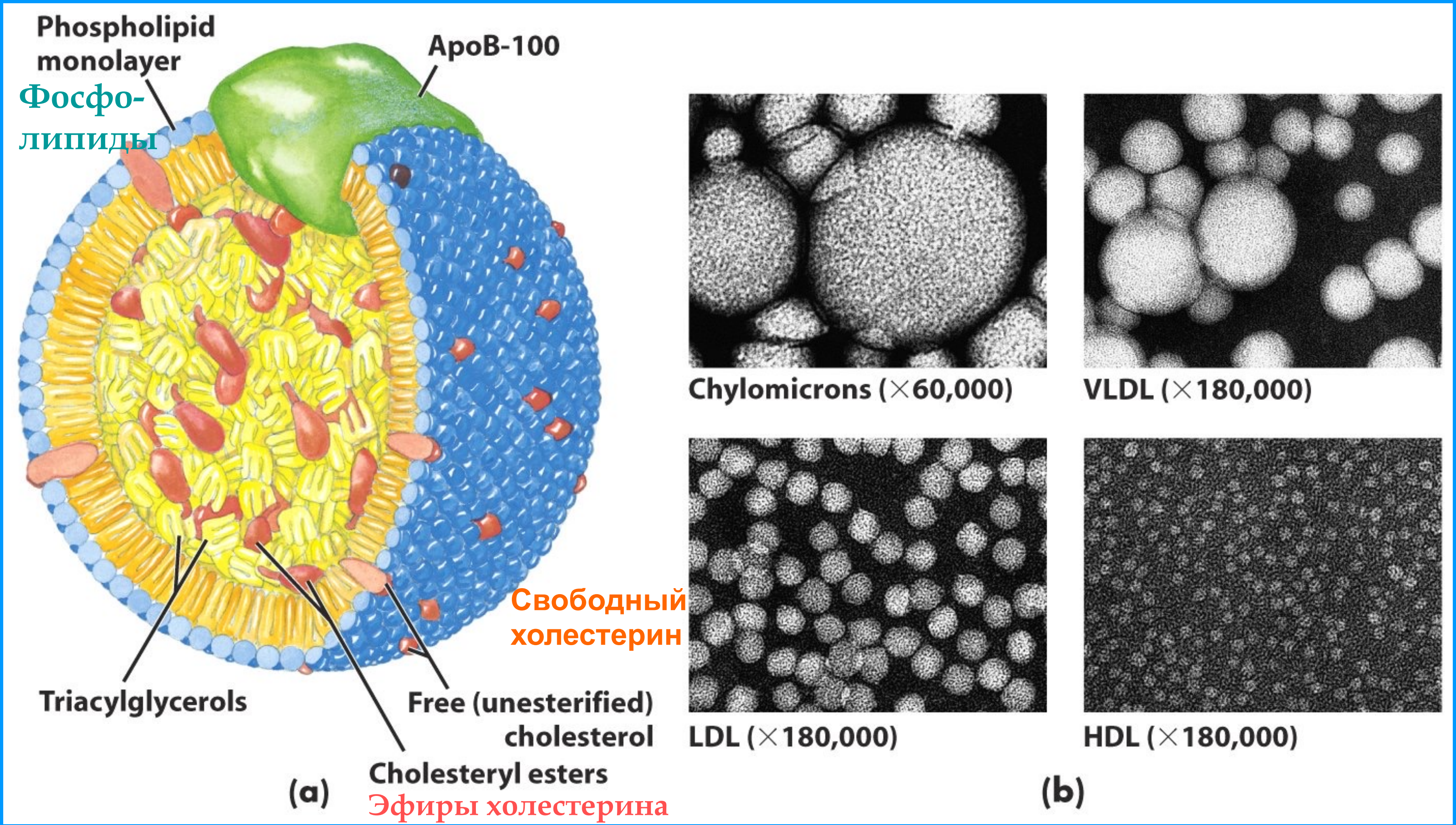
Новая концепция атерогенеза: новые маркеры для оценки рисков и ранней диагностики

Вельков В.В., АО «ДИАКОН», 2020

Липопротеины



Структура липопротеинов



ЛПНП

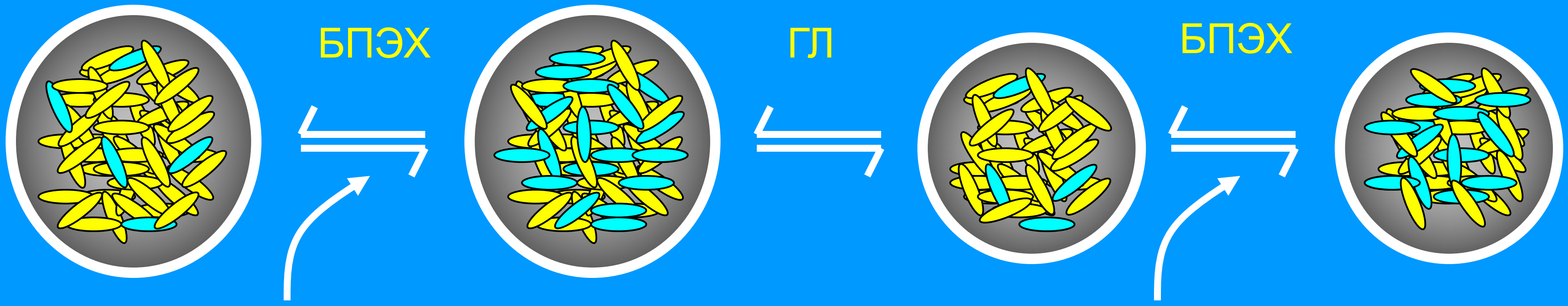
4 типа частиц ЛПНП

Большие ЛПНП
Нормальный % состав липидов

Большие ЛПНП
Снижен % Э-Х

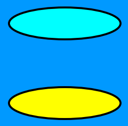
Малые ЛПНП
Нормальный % состав липидов

Малые плотные ЛПНП
Снижен % Э-Х



Липопротеины, богатые ТГ

Липопротеины, богатые ТГ



ТГ

Эфир холестерина

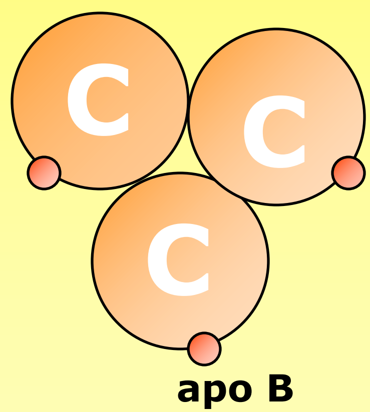
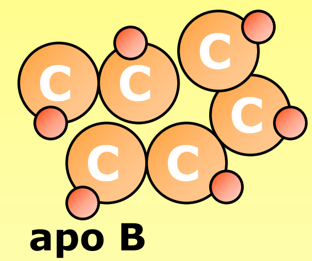
БПЭХ – белок переносчик эфира холестерина; ГЛ – гепатиная липаза

Adapted from Otvos JD, et al. *Am J Cardiol*. 2002;90(suppl):22i-29i.

Высокая атерогенность малых плотных частиц ЛПНП

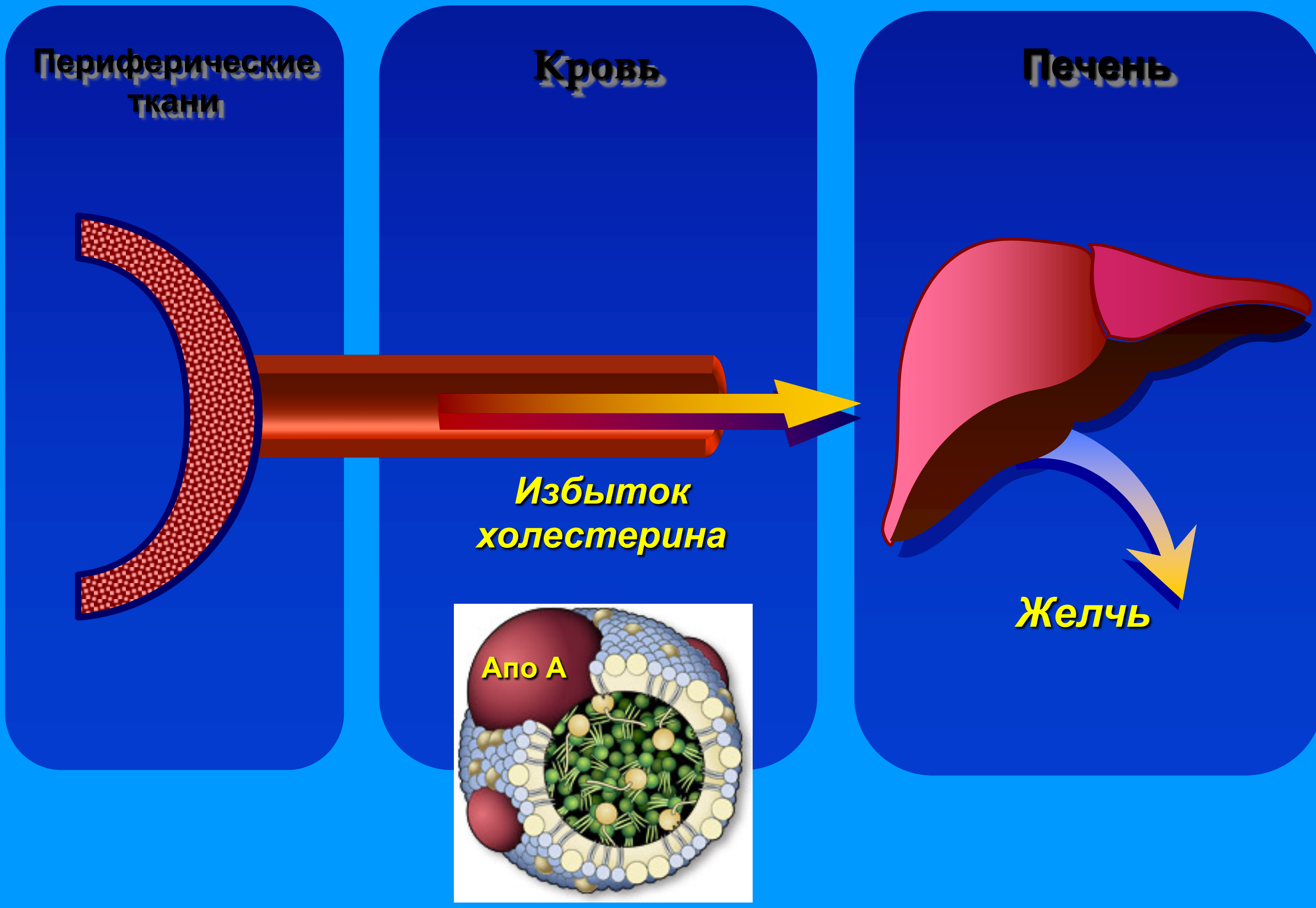
Adapted from Chapman MJ, et al. *Eur Heart J.* 1998;19(Suppl A):A24-A30.

Апо В отражает количество мп-ЛПНП когда суммарная концентрация ЛПНП в норме

ЛПНП	3,6 ммоль/л	3,6 ммоль/л
		
	Крупные ЛПНП	Мелкие ЛПНП
Апо В	0,8 г/л	1,5 г/л
Риск ССЗ	†	† †

Поскольку мп-ЛПНП более токсичны, чем ЛПНП, но содержат меньше холестерина на одну частицу, определение Х-ЛПНП занижает истинные значения тяжести атеросклероза

Обратный транспорт холестерина: ЛПВП



Риск смертности от ОИМ, связанный с уровнями Apo B и Apo A-1

Проспективные исследования

AMORIS (175 000 человек, Швеция),

INTERHEART (30 000 человек, 52 страны мира)

Какие маркеры наиболее точно связаны с риском смертности от ОИМ?

AMORIS. Наблюдались:

98,722 мужчины и 76,831 женщина с неизвестным диагнозом

Возраст: <20 to >80 лет,

отсутствие острых или госпитализированных пациентов,

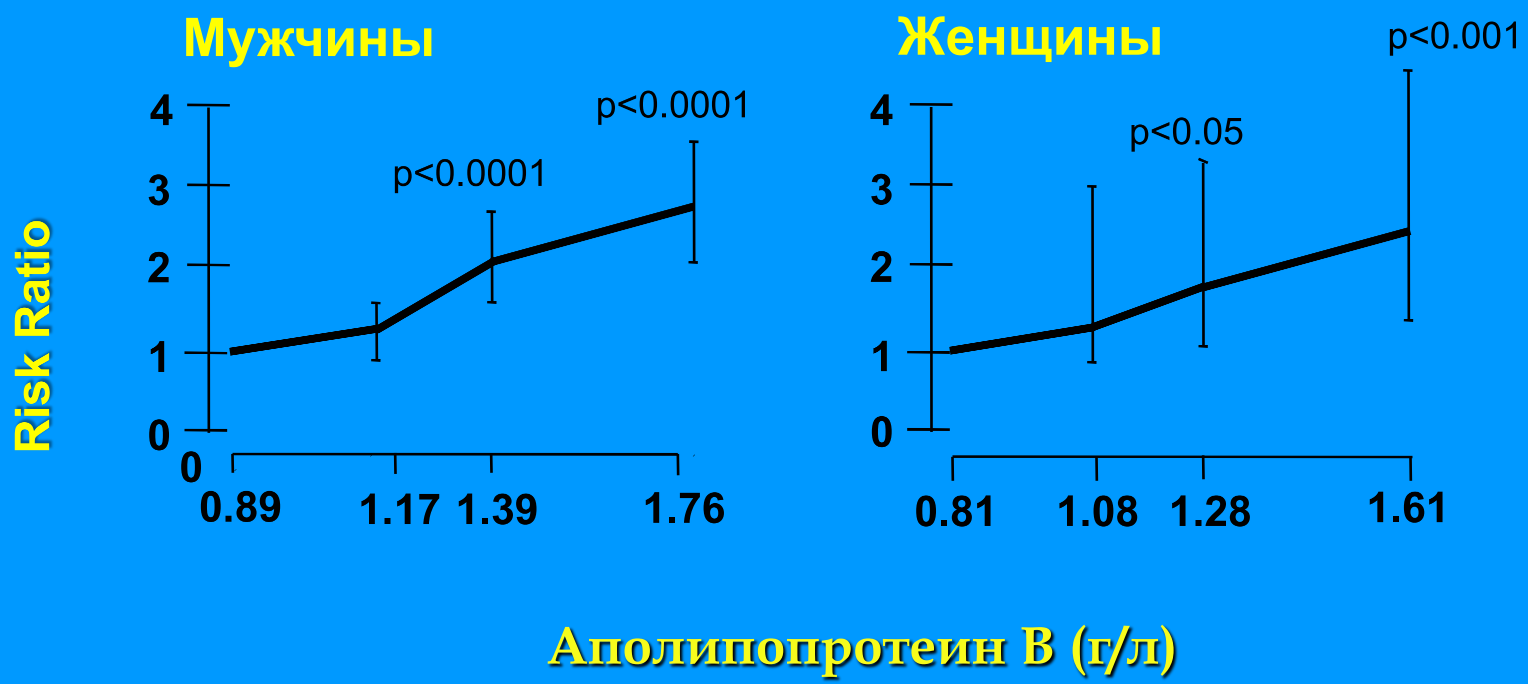
Регулярно измерялись уровни Апо В и АпоА-1

Результат – за 8 лет и 2 месяцев

Смертность от ОИМ составила: 3915 мужчин и 2461 женщин

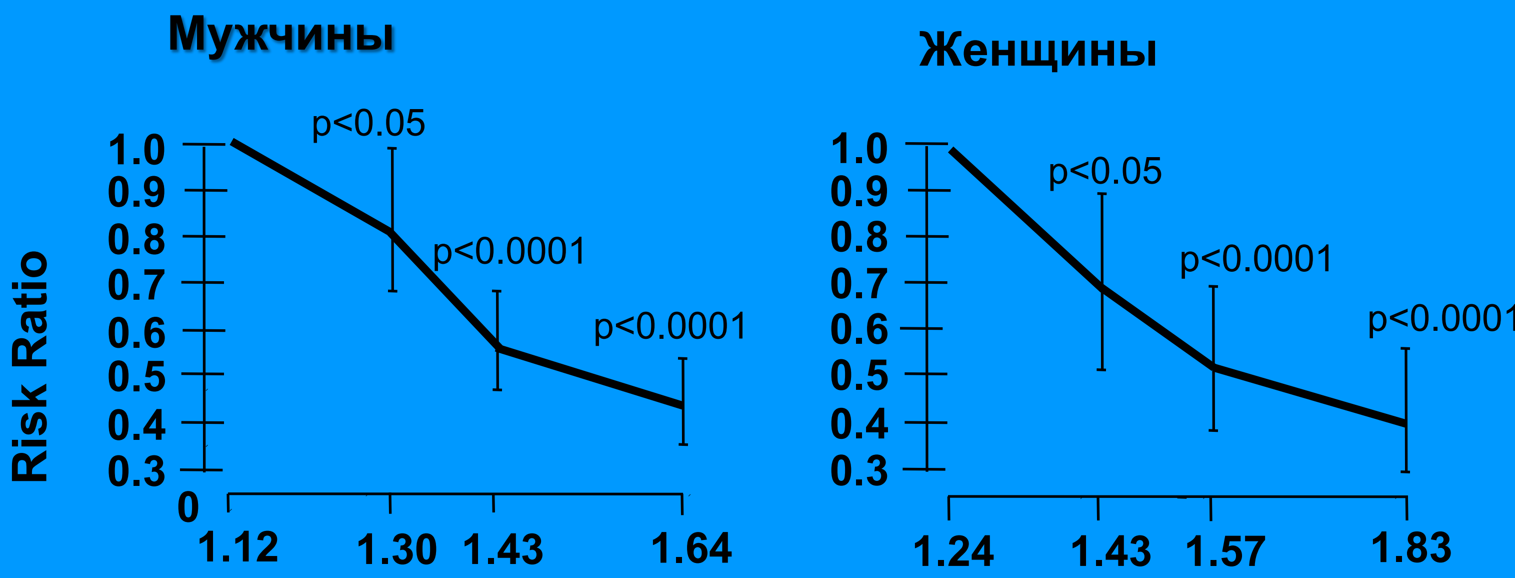
Walldius G et al. *Lancet* 2001;358:2026-33.

Риск фатальных инфарктов миокарда: AMORIS



Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

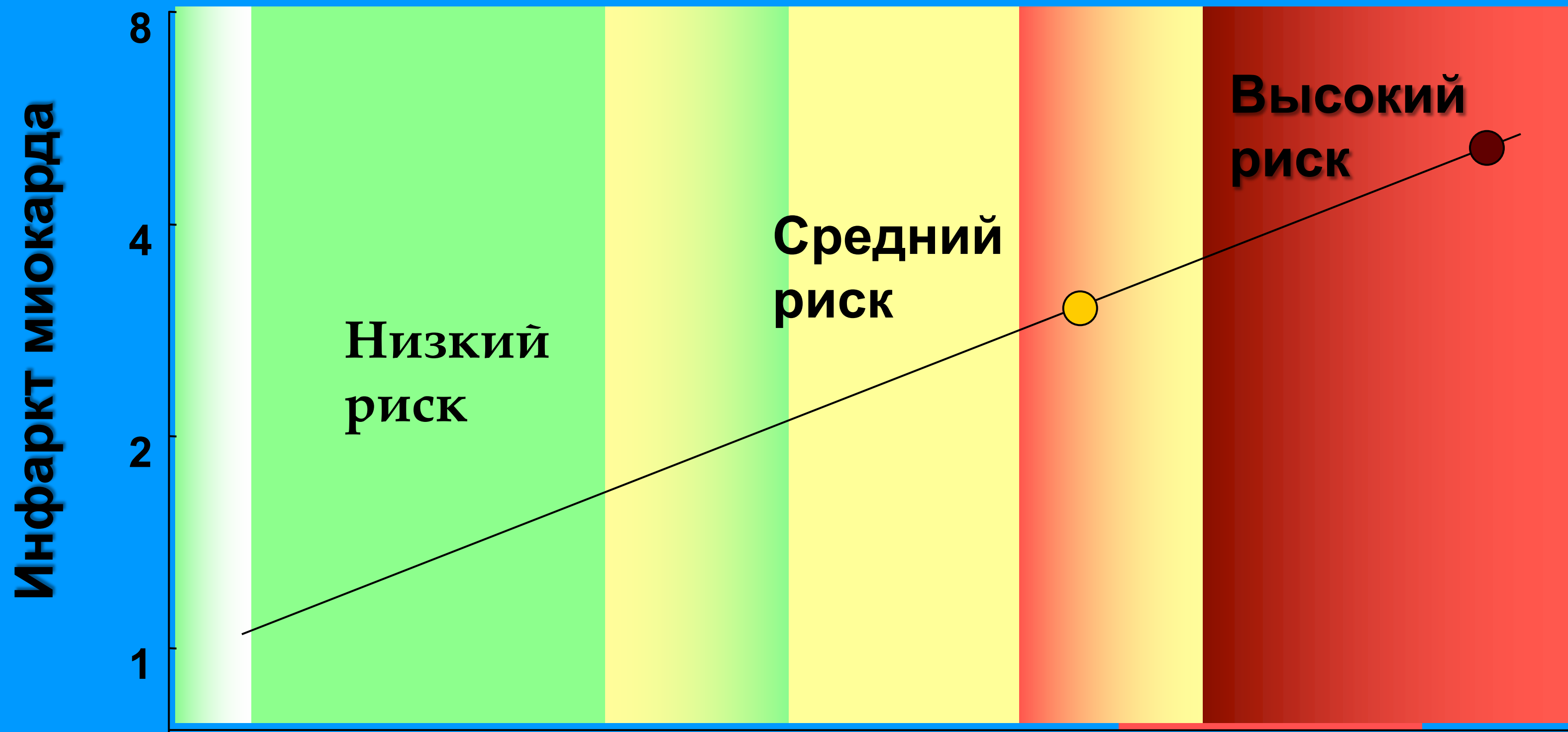
Риск фатальных инфарктов миокарда: AMORIS



Аполипопротеин А (г/л)

Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. Lancet 2001; 358: 2026-33

Риск инфаркта миокарда в зависимости от соотношения концентраций ApoB/ApoA-I



ApoB/ApoA-I

Мужчины	0.4	0.7	0.9	1.1
Женщины	0.3	0.6	0.8	1.0

AMORIS; Walldius G et al. Lancet 2001;358:2026 and INTERHEART: Yusuf S et al. Lancet 2004:364:937.

Оценка риска ССЗ у лиц *без* установленных заболеваний коронарных артерий

ATP III Assessment of CHD Risk

For persons *without* known CHD, other forms of atherosclerotic disease, or diabetes

1. Курение

2. Гипертензия (≥140/90 mmHg или антигипертензивная терапия)

3. Низкий ЛПВП

4. Наличие ранних ССЗ у родственников первой степени

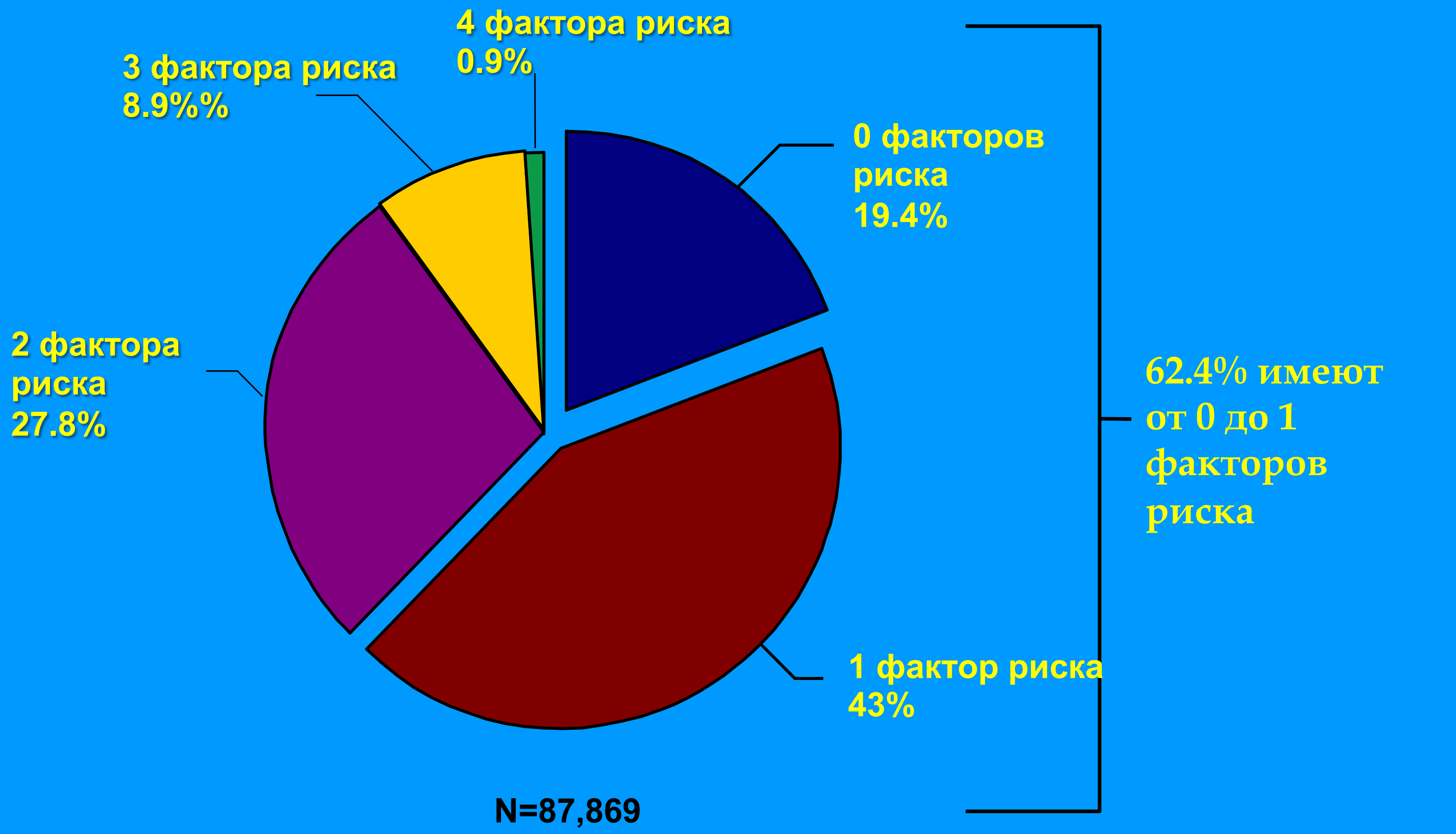
- у мужчин, <55 лет, - у женщин <65 лет,

5. Возраст (мужчины ≥ 45 лет, женщины ≥ 55 лет),

Чем больше факторов риска – тем выше риск!!! (?)

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of
High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

Традиционные факторы риска у 87869 пациентов с *установленными* заболеваниями коронарных артерий



4 традиционных фактора риска:
Гипертензия, Курение, Гиперхолистеринемия, Диабет

Khot UM, et al. *JAMA* 2003.

О чем говорит общий холестерин?

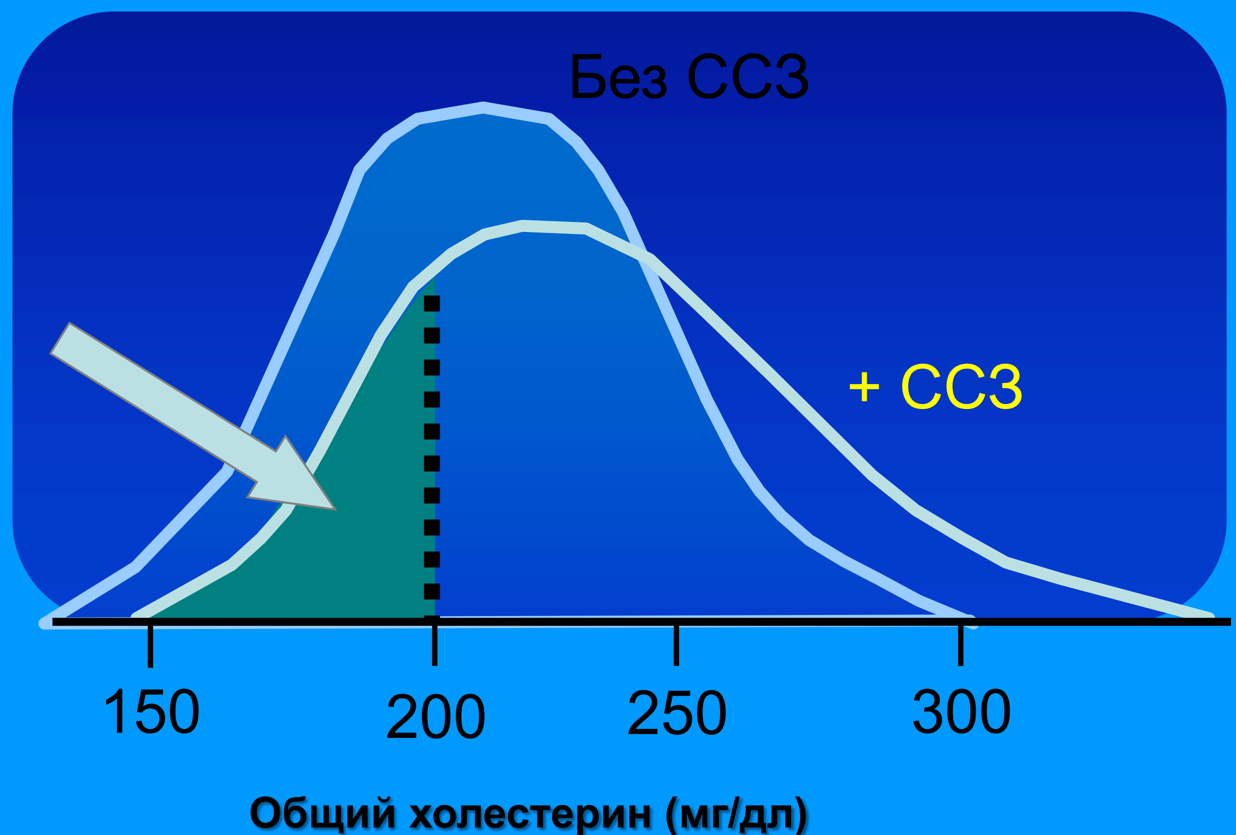
Framingham Heart Study—26-Year Follow-up

35% ССЗ происходят

при О-ХС

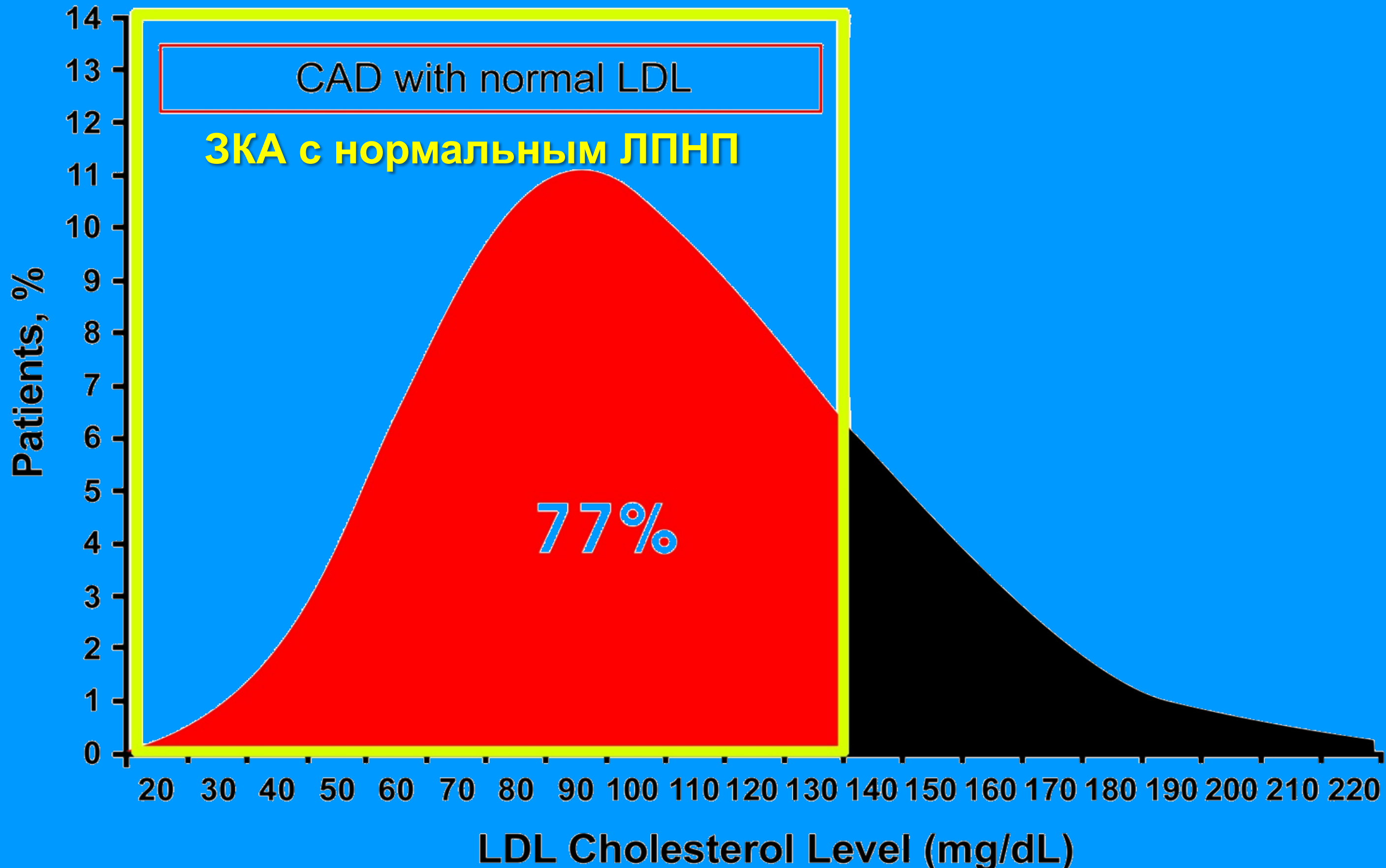
<5,17 ммоль/л

(200 мг/дл)



Castelli WP. *Atherosclerosis*. 1996;124(suppl):S1-S9.

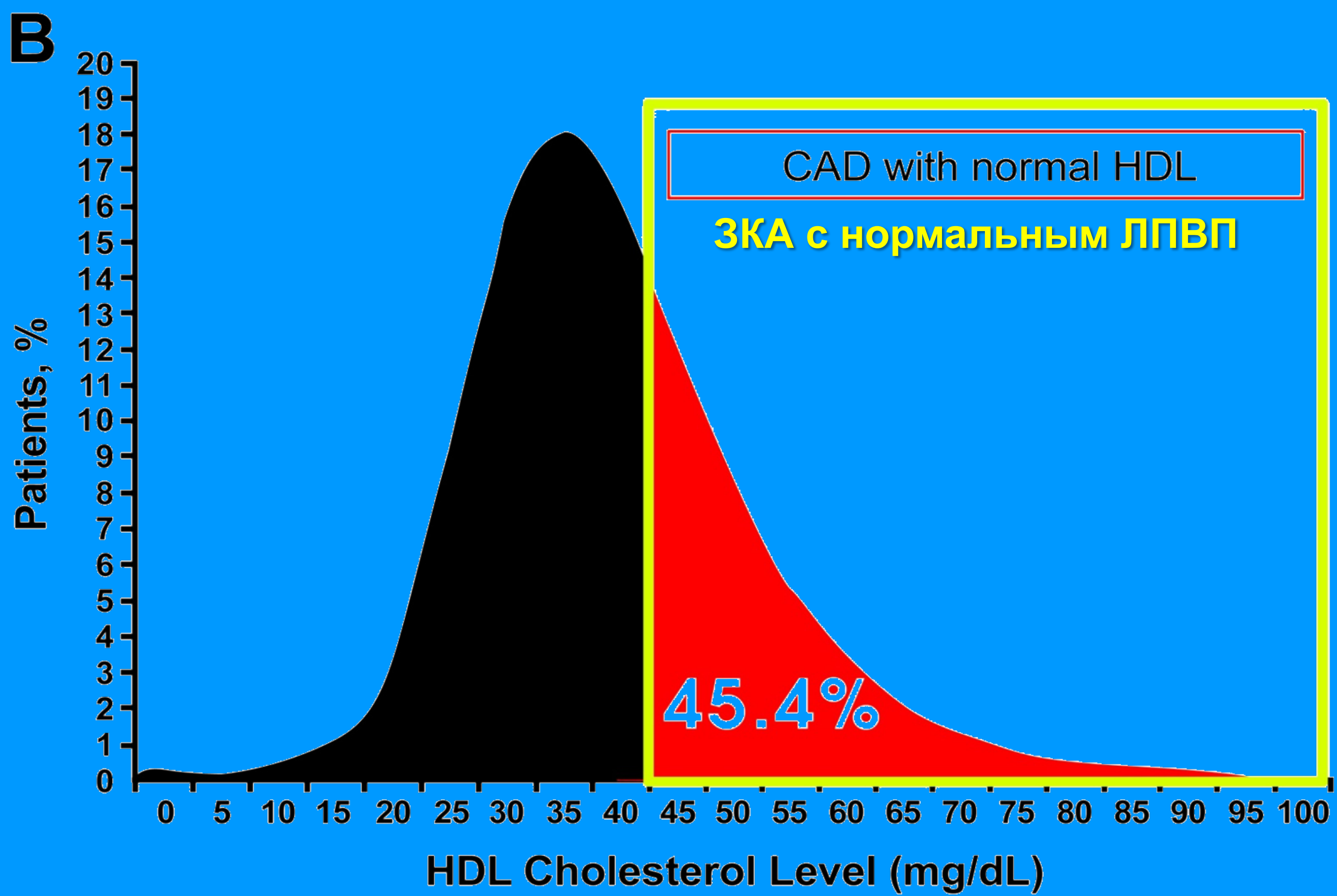
136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий, 77% имели ЛПНП *ниже 3,36 ммоль/л* (130мг/дл)



Of 136,905 patients hospitalized with CAD, 77% had normal LDL levels below 130mg/dl

Modified from Sachdeva et al. AHJ, Vol 157, 111-117 Jan 2009

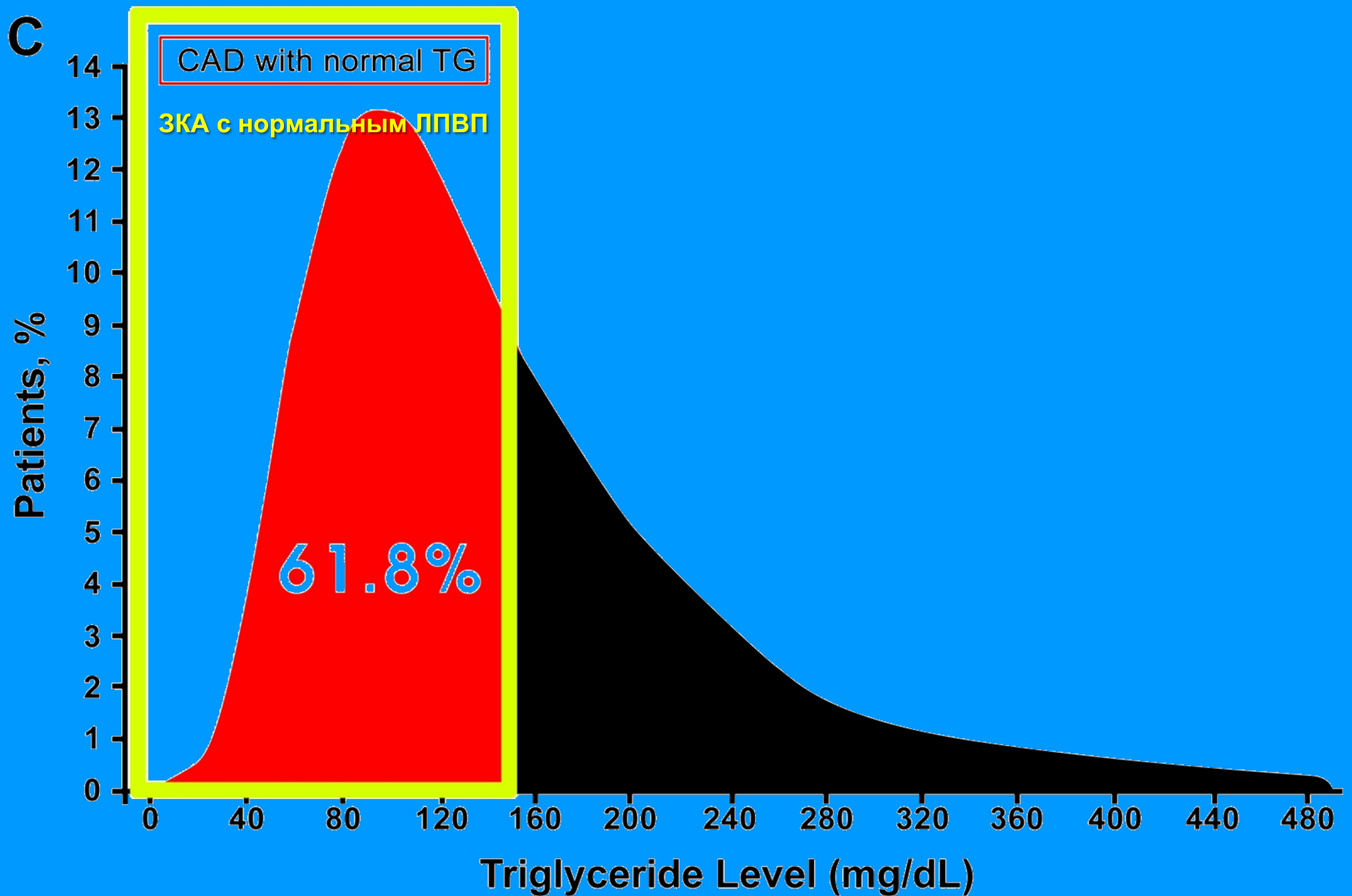
136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий, 45,4% имели ЛПВП *выше 1,03 ммоль/л* (40 мг/дл)



Of 136,905 patients hospitalized with CAD, 45.4% had normal HDL levels above 40 mg/dl

Modified from Sachdeva et al. AHJ, Vol 157, 111-117 Jan 2009

136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий, 61,8% имели нормальные уровни триглицеридов



Of 136,905 patients hospitalized with CAD, 61.8% had normal triglyceride levels above 40 mg/dl

Modified from Sachdeva et al. AHJ, Vol 157, 111-117 Jan 2009

О чем говорят нормальные значения общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов?

.

Патологические уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП действительно свидетельствуют об атеросклерозе

Нормальные уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП
<u>не обязательно</u>
свидетельствуют о том, что атеросклероза нет

О-ХС, ЛПНП , ЛПВП и триглицериды не имеют отрицательного диагностического значения

Активация неспецифического иммунитета – инициация атерогенезеа

The historical German chlorine gas cloud attack
at Ypres, Belgium, on 22 April 1915

Неспецифический (врожденный) иммунитет

"Оружие массового поражения" - обуславливает однотипные реакции на любые чужеродные антигены.

Главный компонент неспецифического иммунитета – фагоциты, основная функция которых - захватывать и переваривать микроорганизмы и чужеродные агенты.

Кислородзависимый механизм
разрушения чужеродных агентов –
за счет активации оксидативного стресса
при участии миелопероксидазы,
которая катализирует образование
H_2O_2, активных форм кислорода, атомарного хлора

Новая концепция:
атерогенез – дисфункция эндотелия

1. В большинстве случаев атерогенез инициируется оксидативным стрессом, связанным с **активацией неспецифического иммунитета** и **образованием активных форм О2 и атомарного хлора.**

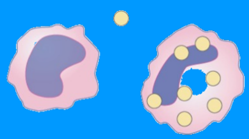
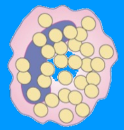
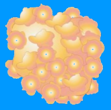
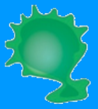
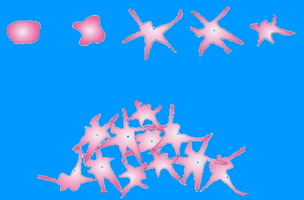
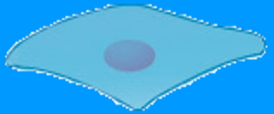
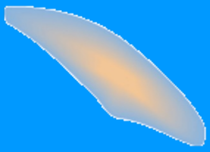
2. **Происходит окислительная модификация ЛПНП и ЛПВП**

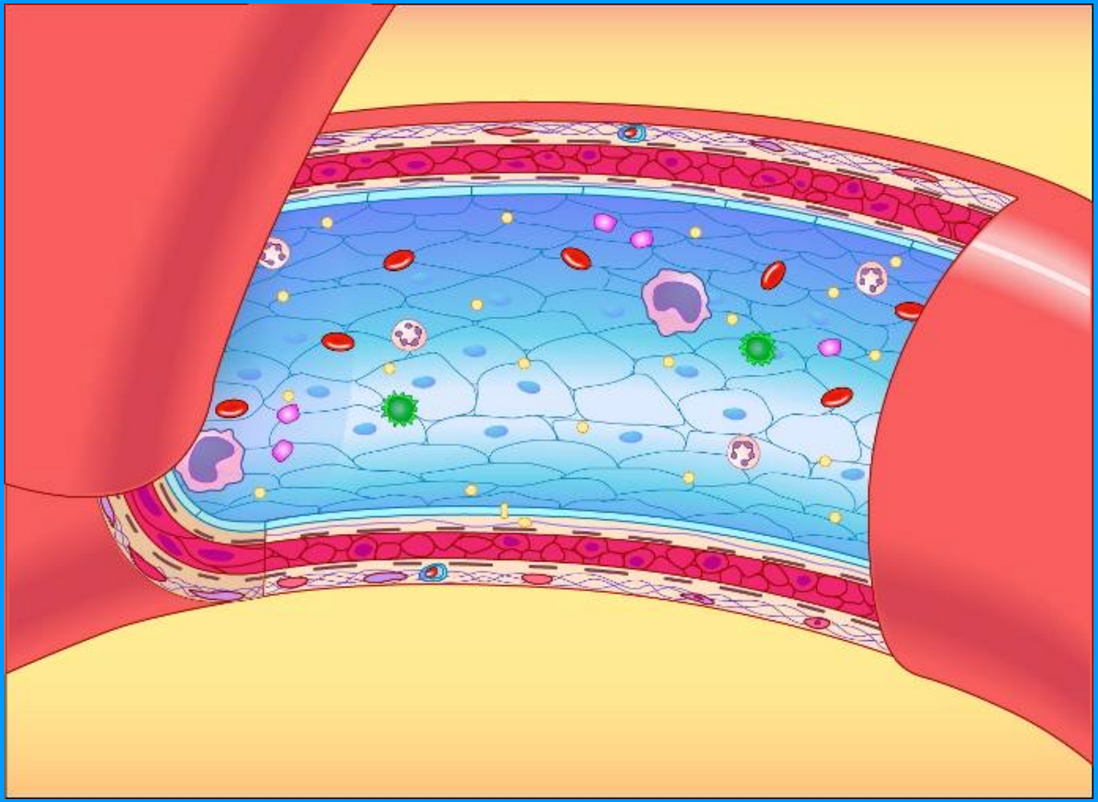
3. С-реактивный белок «опознает» окисленный ЛПНП, *находящийся внутри эндотелия,* как чужеродное соединение и инициирует

4. Развитие дисфункции эндотелия:

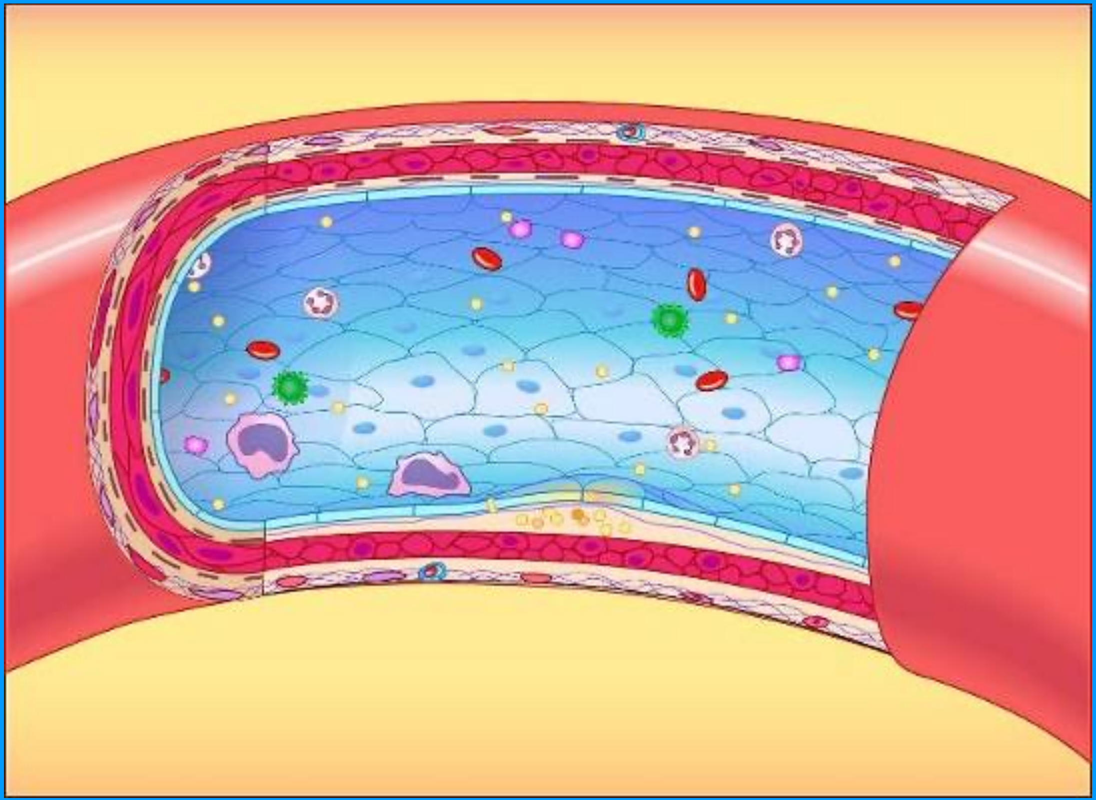
   - воспалительный процесс,
   - поглощение о-ЛПНП макрофагами,
   - образование (из макрофагов, нагруженных о-ЛПНП), холестериновых бляшек,
   - их дестабилизацию,
   - их разрыв.

Атеросклероз:
главные роли исполняют

 Эритроциты	 Лейкоциты, Макрофаги	 Макрофаги, инфильтрующиеся, в стенки сосудов	 Макрофаги с липопротеинами внутри
 Пенистые клетки	 Лимфоциты	 Тромбоциты	 Липопротеины
 Гладкомышечные клетки	 Эндотелиальные клетки	 Активированные эндотелиальные клетки	 Нейтрофилы

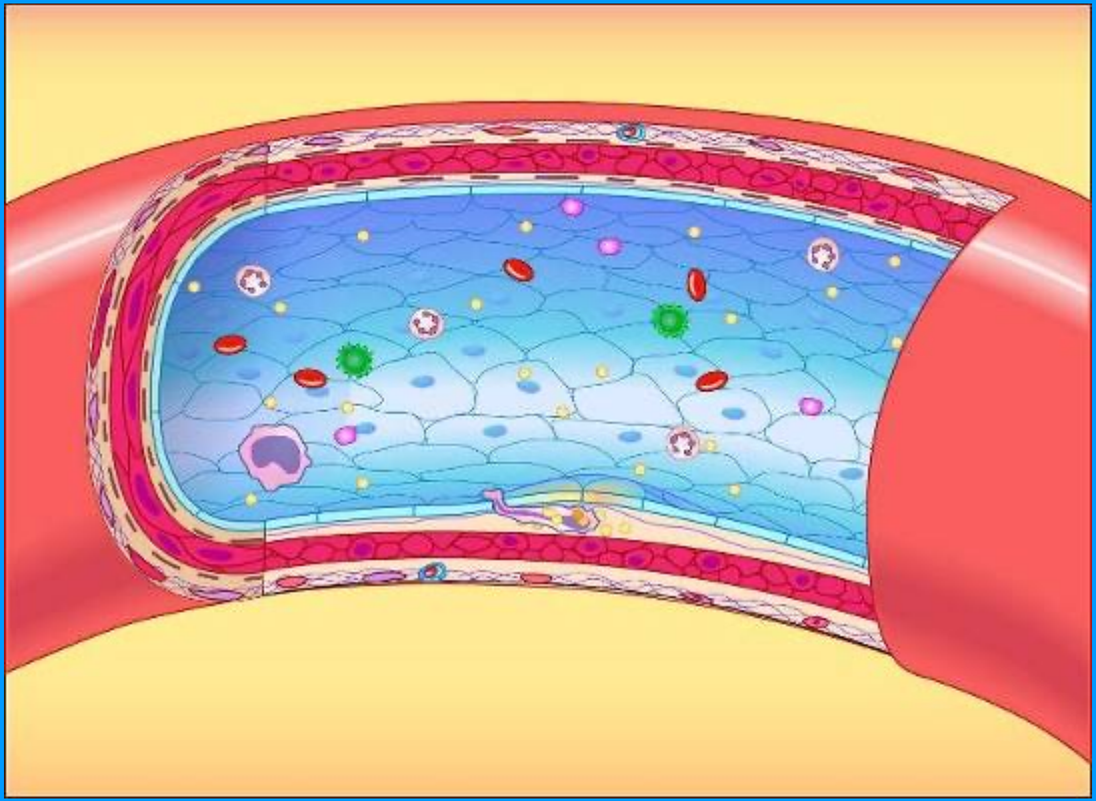


- Эритроциты,
- Белые кровяные клетки
- Тромбоциты,
- Липопротеины.

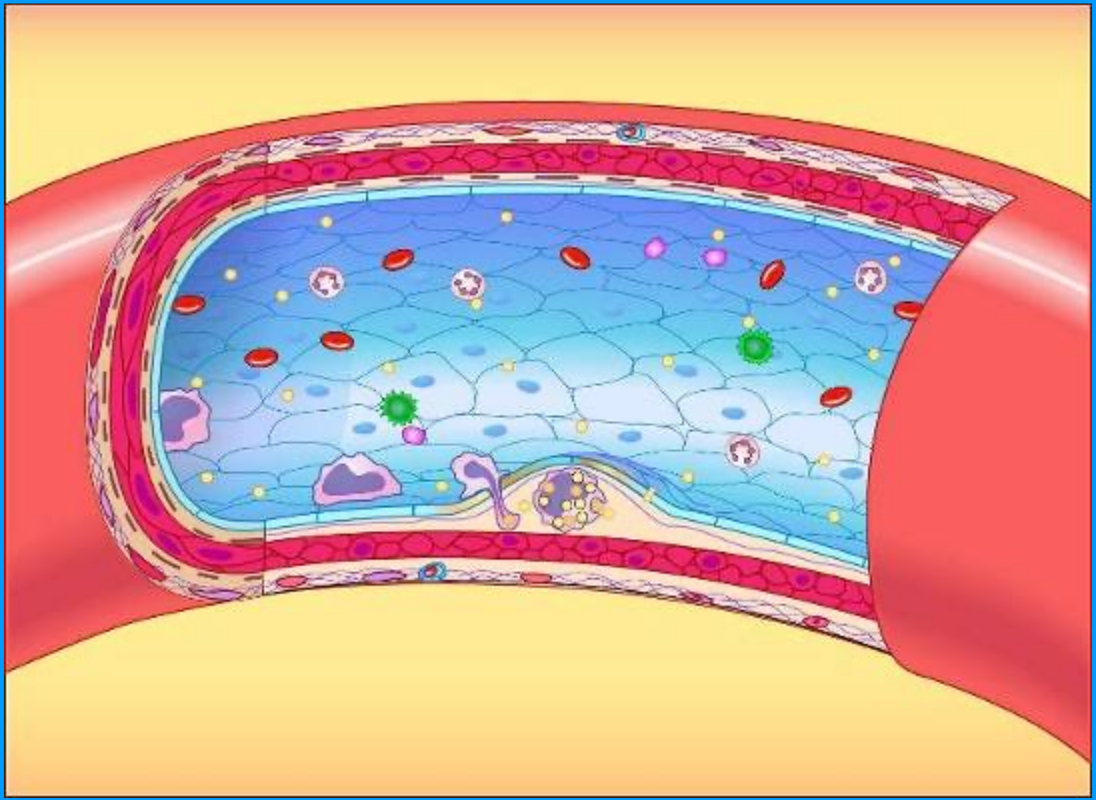


- ЛПНП проникает внутрь эндотелия и *окисляется* в интиме,
- Рецепторы (scavenger) на поверхности макрофагов реагируют на окисленный ЛПНП и
- направляют макрофаги на о-ЛПНП,

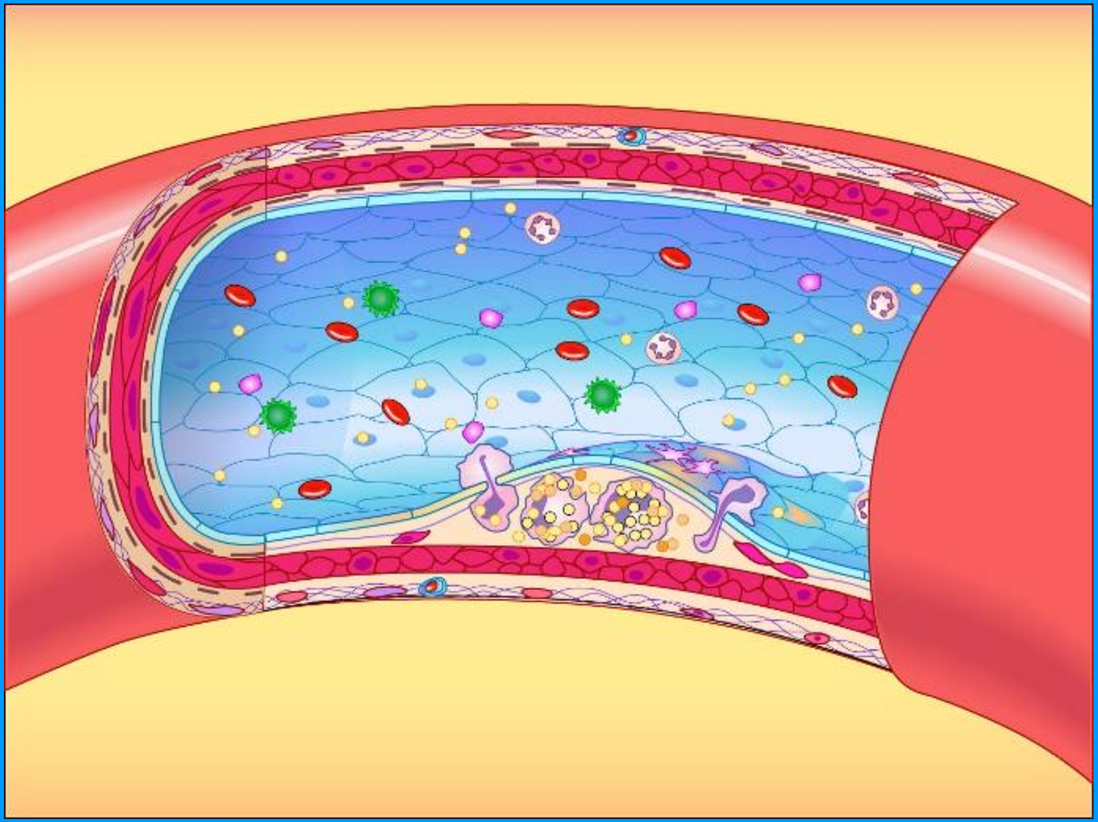
находящийся в интиме



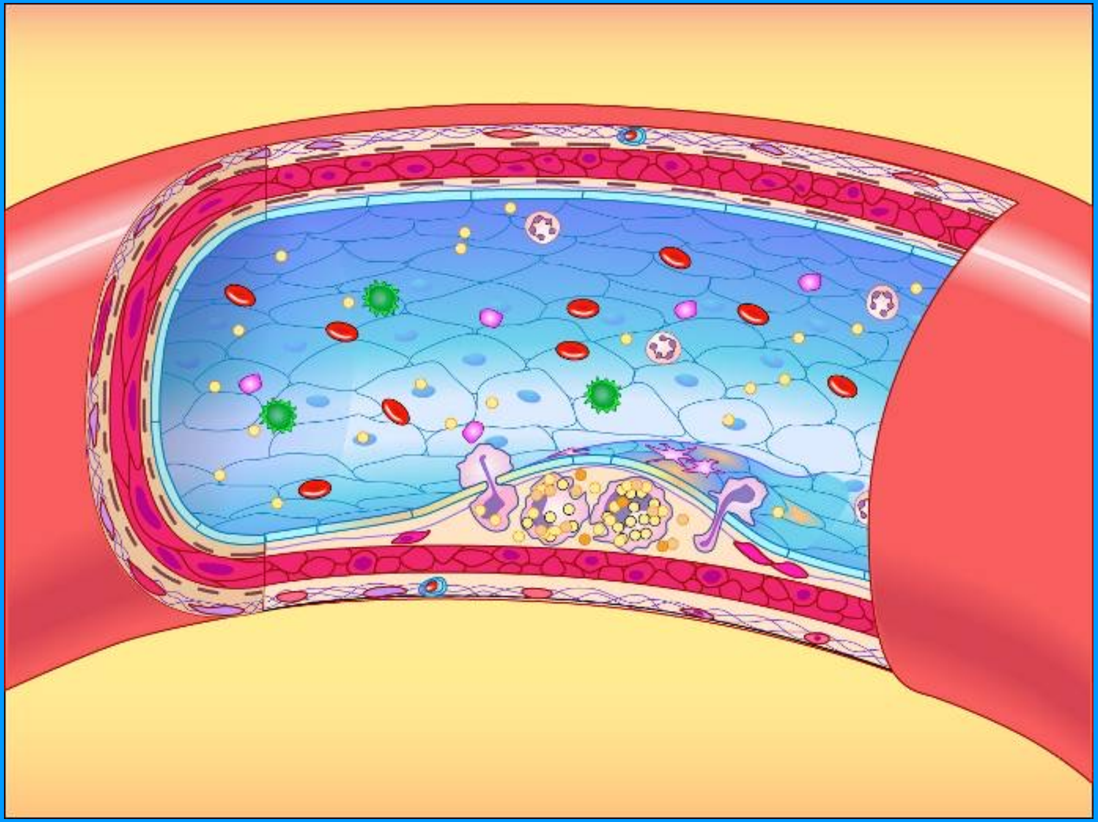
- Макрофаги поглощают о-ЛПНП и изолируют
  этот чужеродный материал от крови,
- Если количество ЛПНП в плазме и в интиме очень большое
- макрофаги «не справляются» с поглощением больших количеств о-ЛПНП



- Макрофаги, поглотившие о-ЛПНП,
- Трансформируются в пенистые клетки,
- Пенистые клетки продуцируют белковые факторы, которые активируют эндотелий
- .

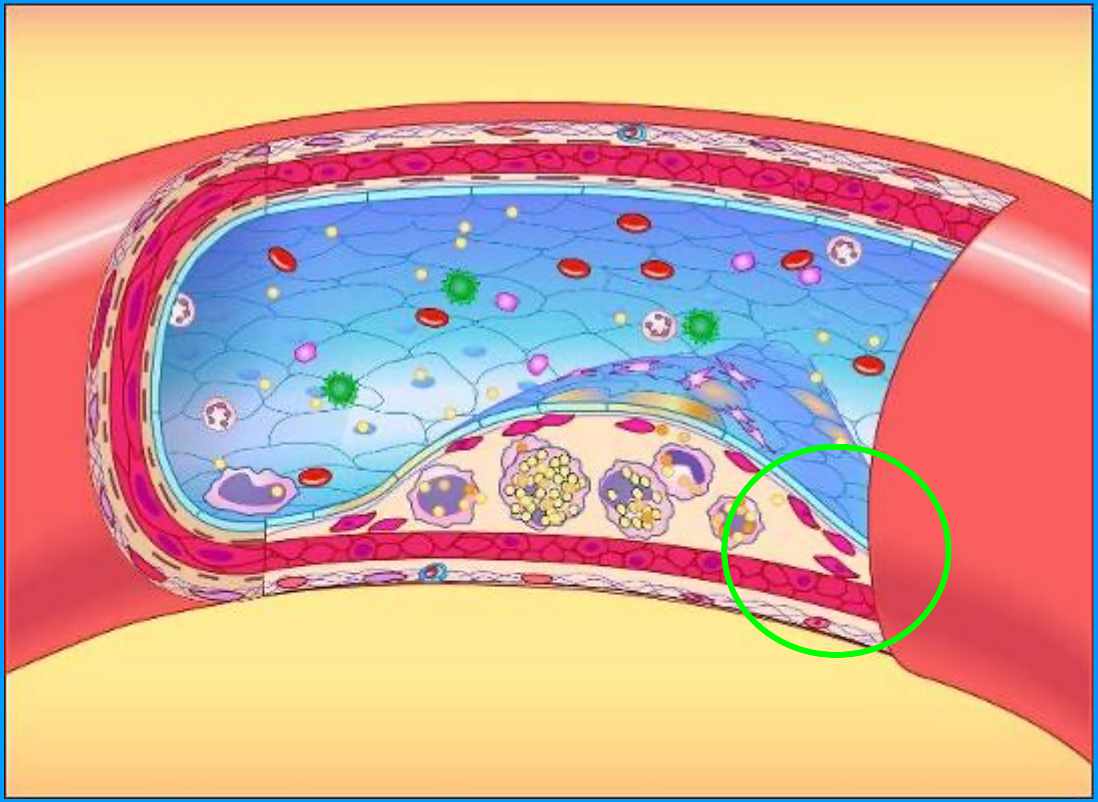


- **Активированный эндотелий имеет повышенные: проницаемость и адгезию для лейкоцитов и стимулирует их миграцию,**
- **Процесс образования под эндотелием пенистых клеток укоряется и они образуют жировые полоски**

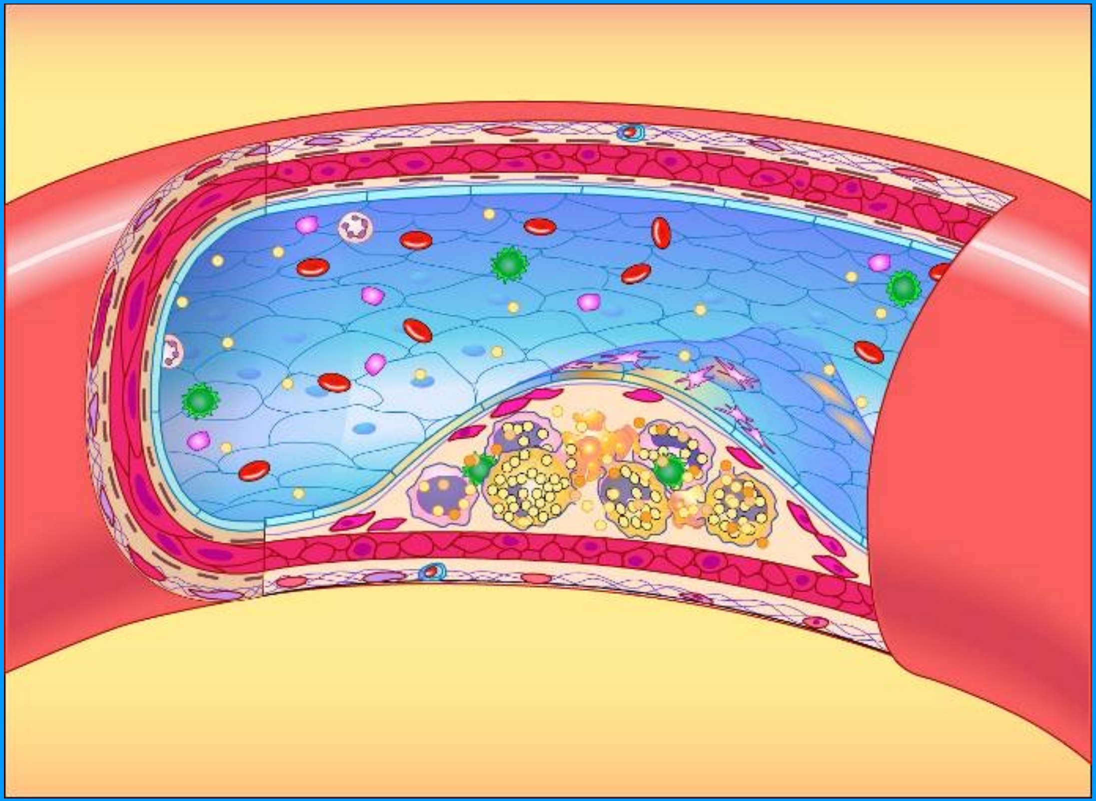


- Пенистые клетки продуцируют цитокины, которые еще больше ускоряют воспалительный процесс в тканях, окружающих место первичного повреждения,

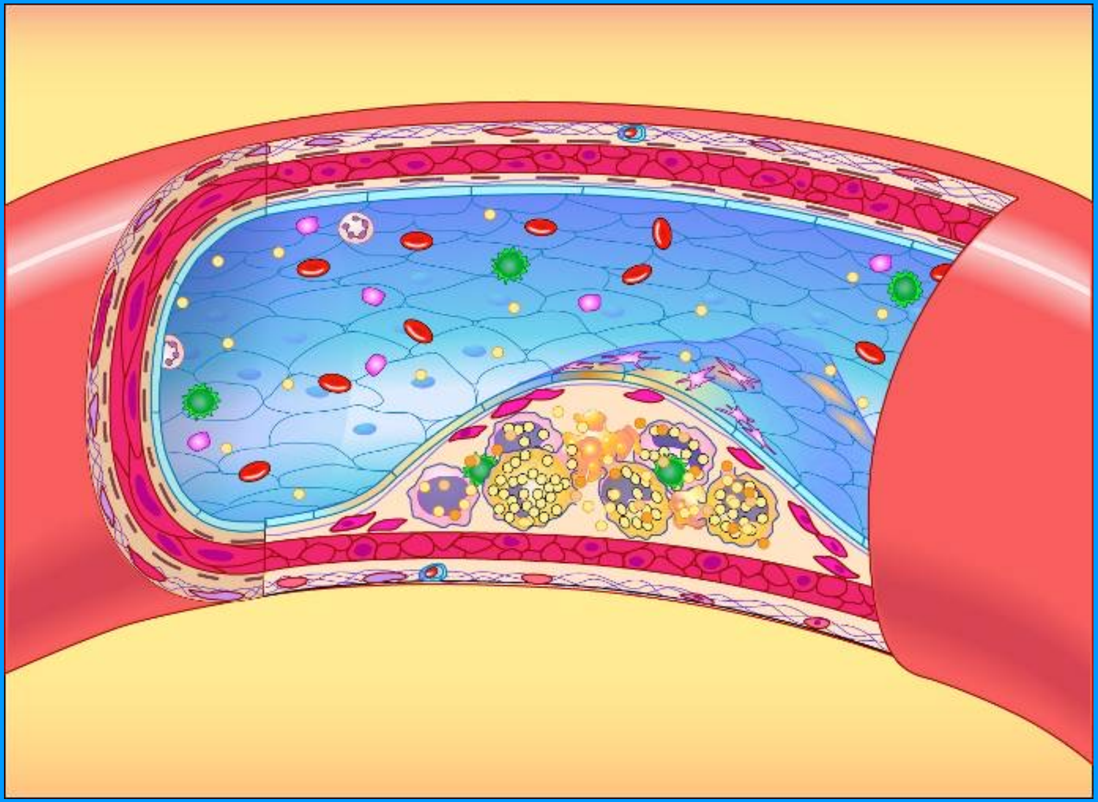
- На этой стадии атерогенез еще можно остановить изменением образа жизни



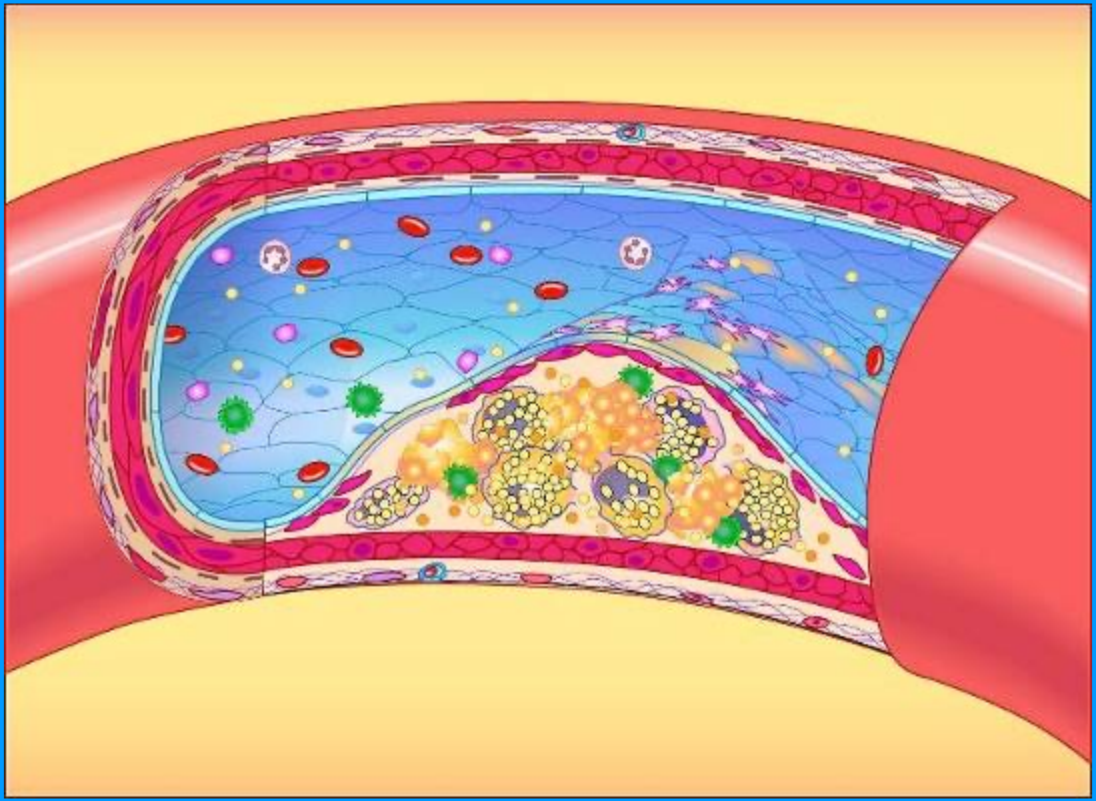
- Структурные изменения - бляшки
- Васкулярное ремоделирование,
- Миграция гладкомышечных клеток,
- Количество пенистых клеток в бляшке нарастает,
- Воспалительный процесс ускоряется



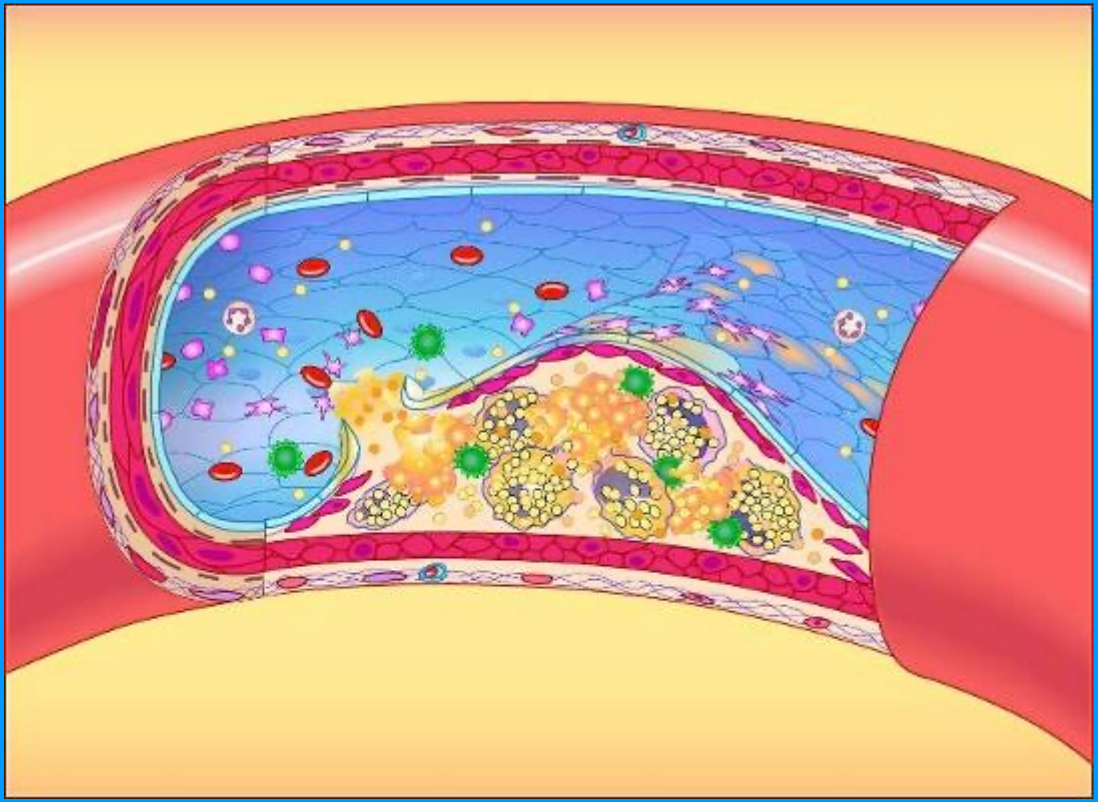
- Нарушение структуры артерий нарастает,
- Пенистые клетки разрушаются и
- Липиды из них
- высвобождаются внутрь бляшки.



- Т-лимфоциты инфильтруются в интиму
- и ускоряют развитие воспаления.

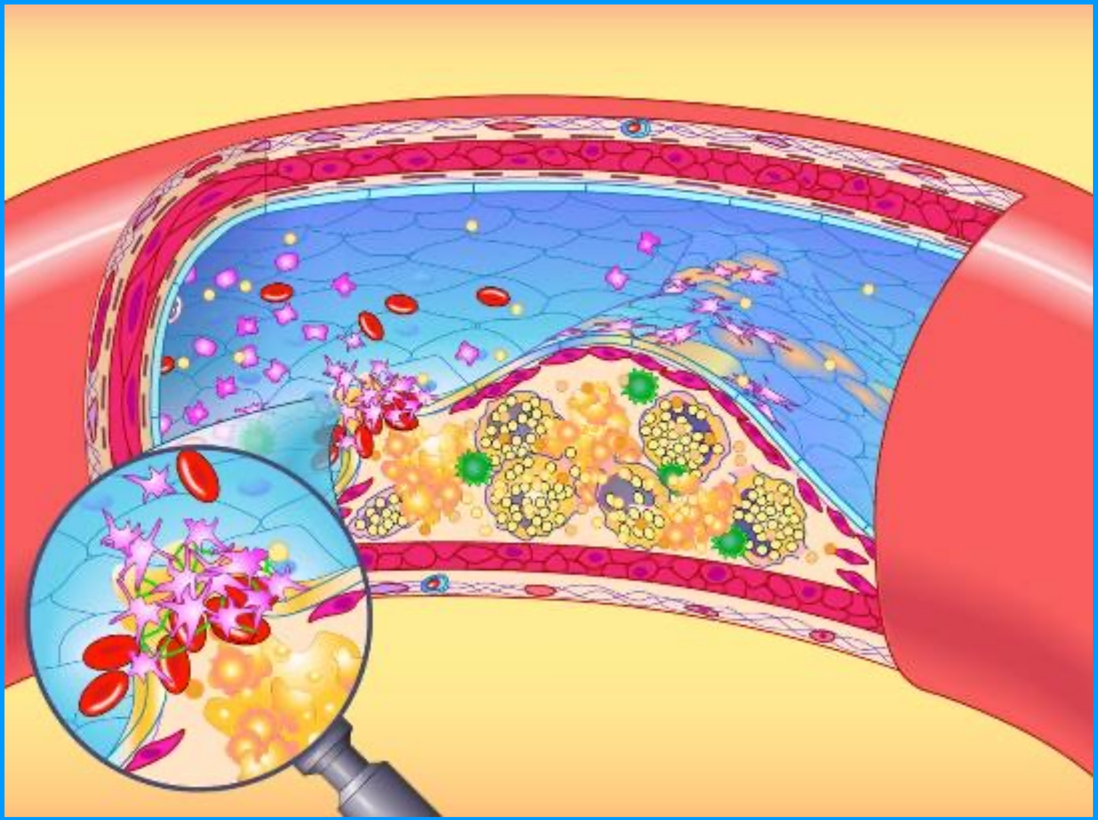


- У растущей бляшки образуется фиброзная шляпка,
- Из разрушающихся пенистых клеток все больше и больше липидов высвобождается в бляшку
- Количество Т-лимфоцитов нарастает,
- Атеросклероз ускоряется.

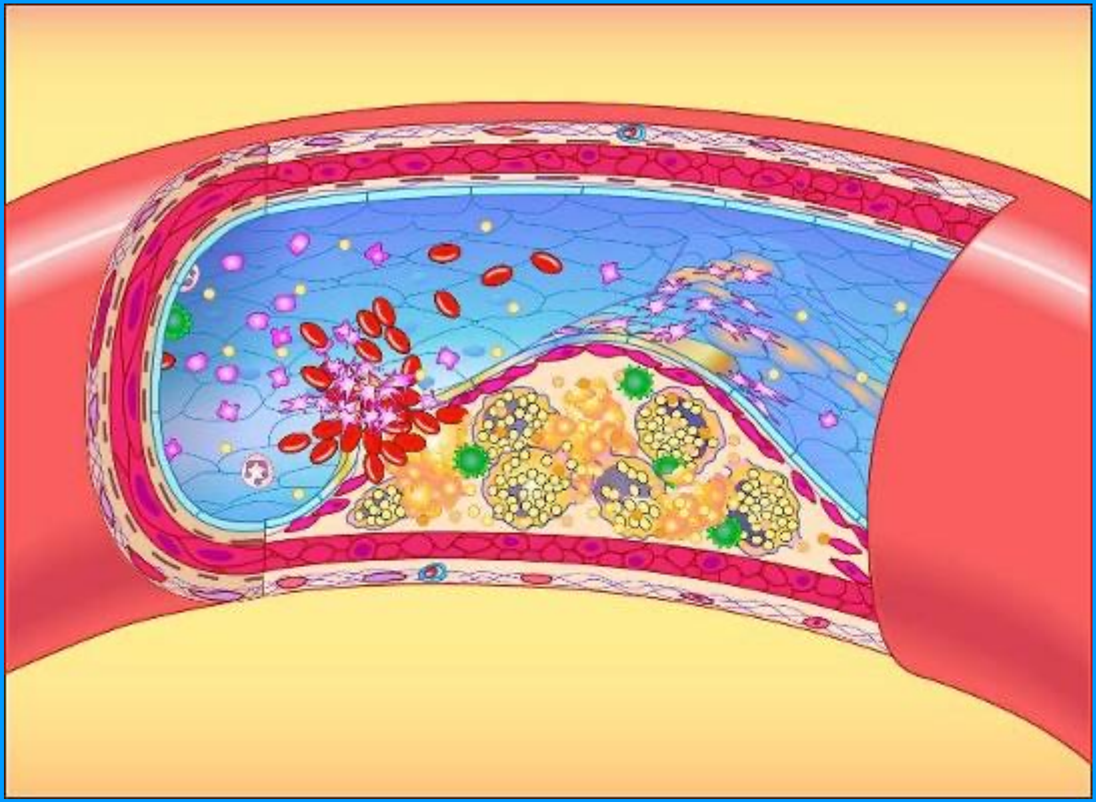


- Начинается разрыв бляшки,
- Чужеродный материал (о-ЛПНП),

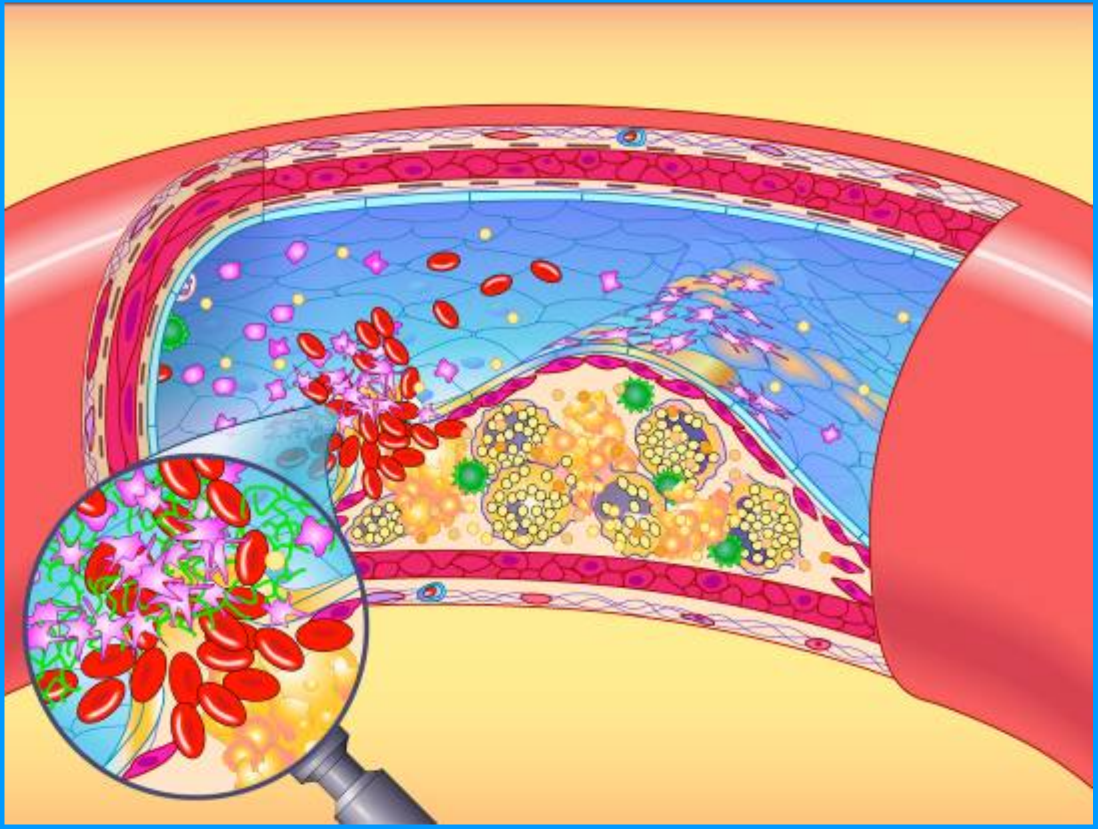
  ранее изолированный в бляшке,
- вырывается в кровоток,
- Тромобоциты активируются,
- Образуется фибрин



- **Эритроциты** попадают
  в фибриновую сеть,
- тромб

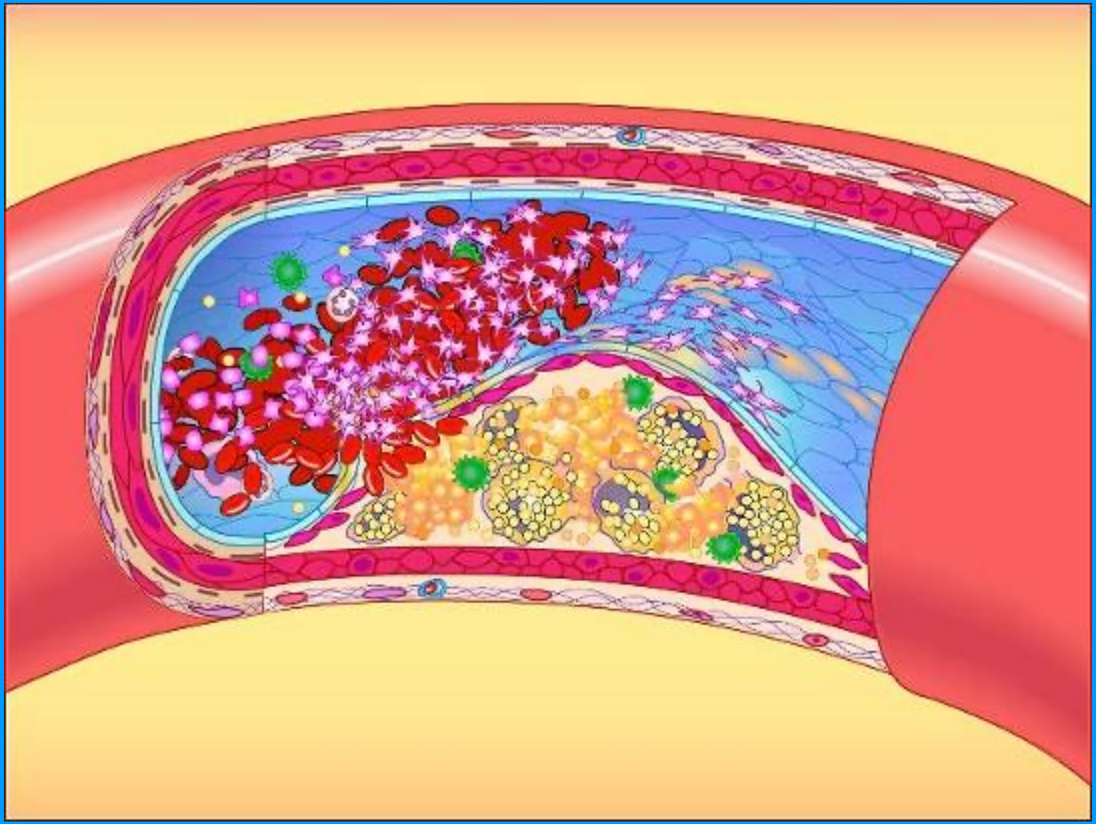


- Коагуляция убыстряется,
- Тромб растет и может
- закупорить артерию,
- или оторваться и
- Заблокировать артерию в другом месте



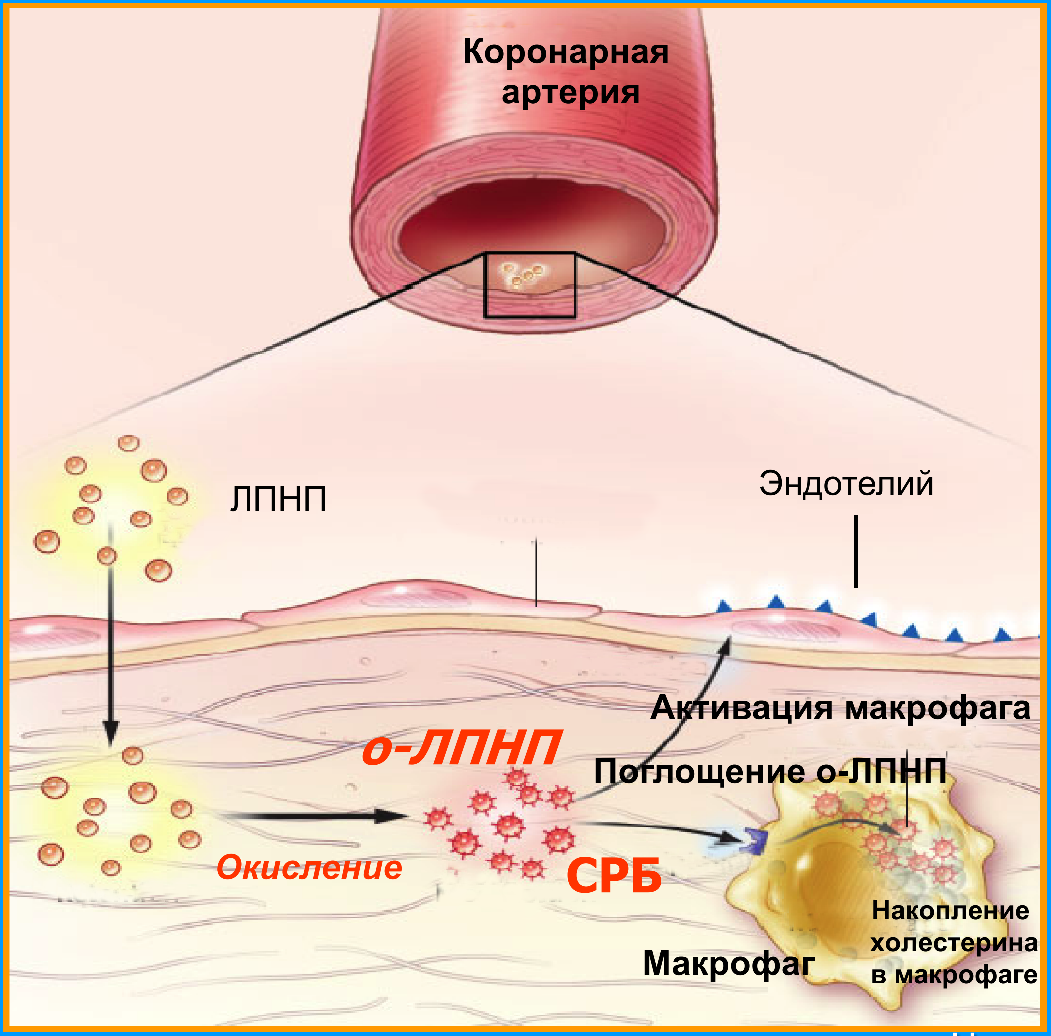
- Фибрин продолжает образовываться,
- все больше и больше эритроцитов

  попадает в его сеть



- Тромб полностью блокирует артерию,
- Сердечный приступ,
- ….

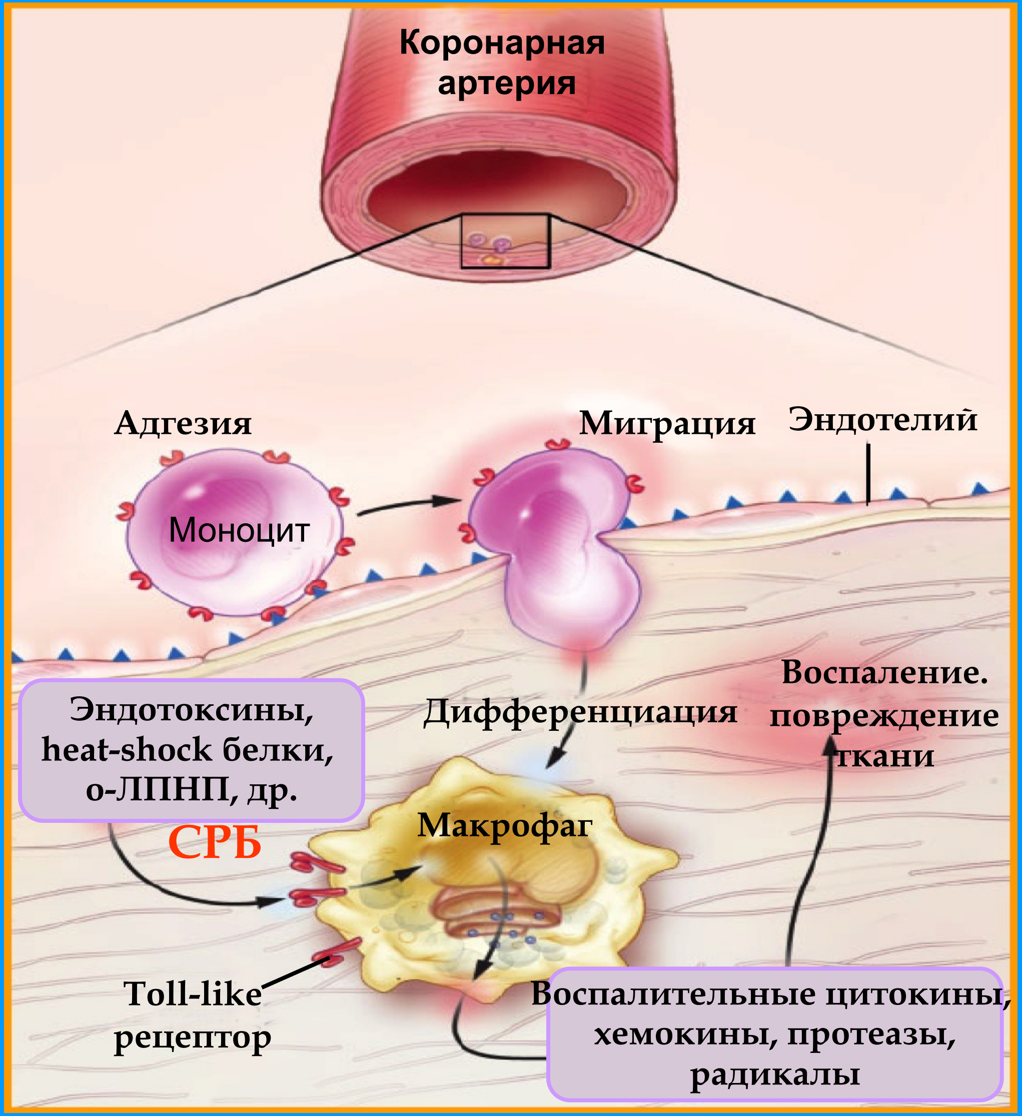
Инфильтрация ЛПНП в эндотелий и его окисление инициируют воспалительный ответ



При оксидативном стрессе в ЛПНП химически модифицируются белки (апо В) и фосфолипиды

Hansson GK. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.

Комплекс [о-ЛПНП – СРБ] активирует макрофаги

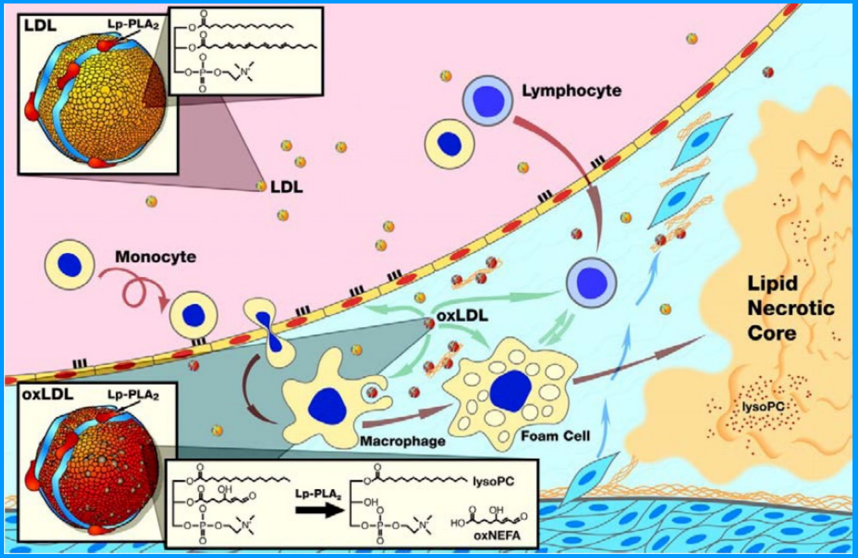


Hansson GK. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.

Липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2
ЛП-ФЛА2

Lipoprotein-associated phospholipase A_2 (Lp-PLA_2)

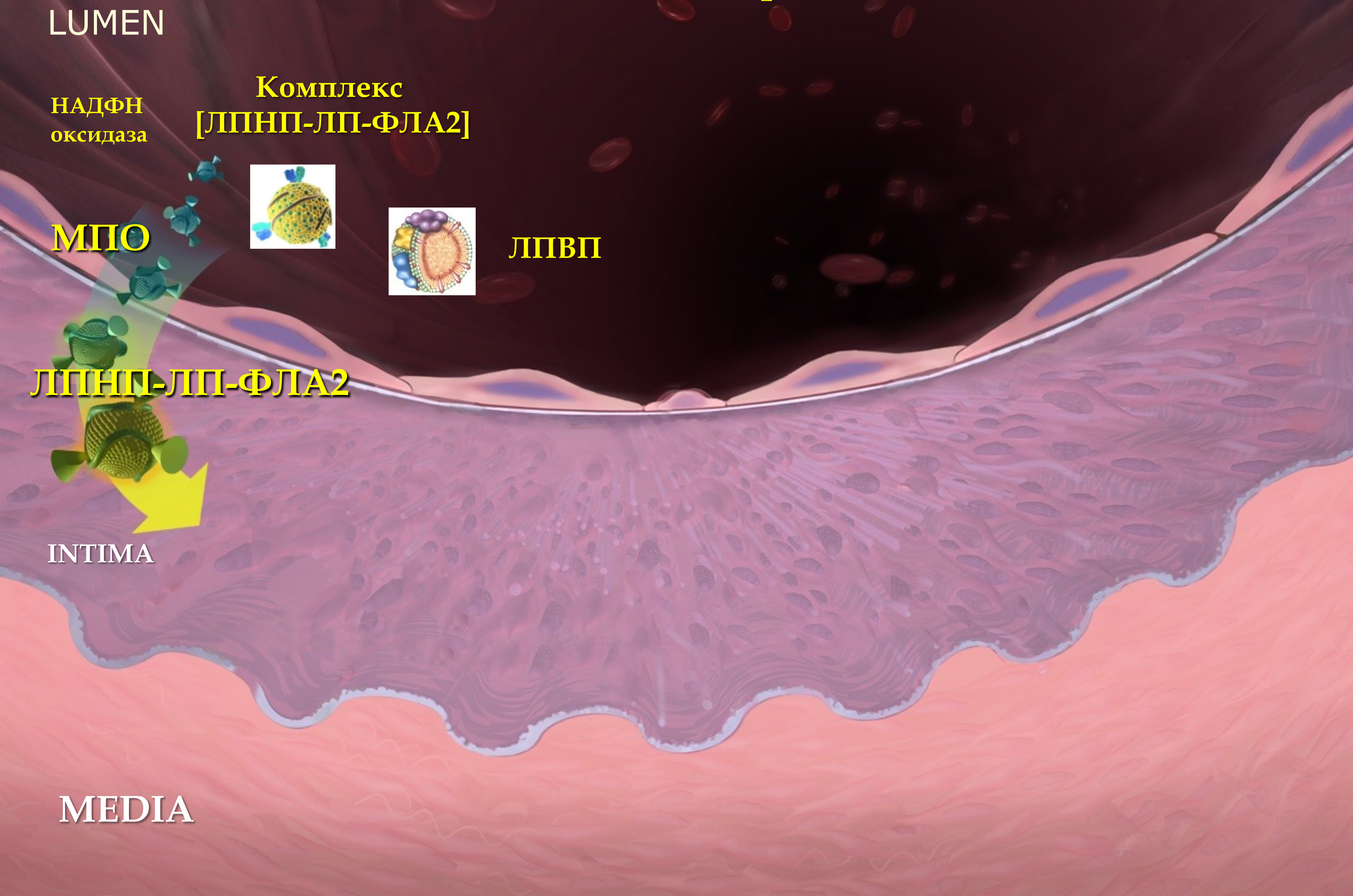
В норме в комплексе с ЛПНП
циркулирует в крови,
При окислении ЛПНП
в эндотелии ЛП-ФЛА2
продуцируется в бляшках
и фосфолипиды,
находящиеся в составе о-ЛПНП,



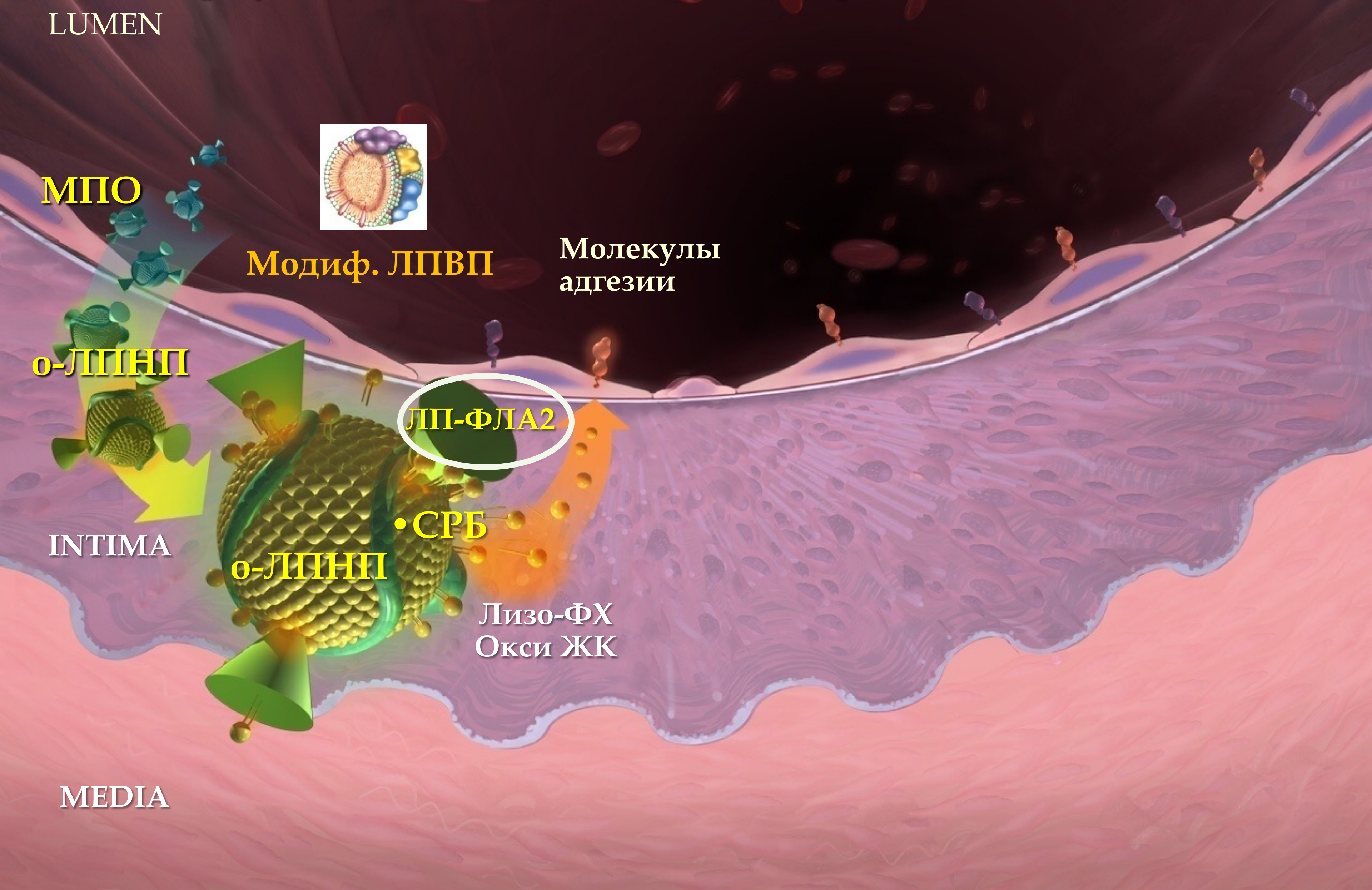
В результате образуются
медиаторы воспаления:
Лизофосфатидилхолин –
Лизо-ФХ
Окисленные жирные кислоты
Окси - ЖК

ЛП-ФЛА2 интенсивно
синтезируется
в местах атеросклеротических
повреждений
и выходит в циркуляцию

Атерогенез. 1.Комплекс ЛПНП-ЛП-ФЛА2 проникает в эндотелий. Окисление ЛПНП и модификация ЛПВП

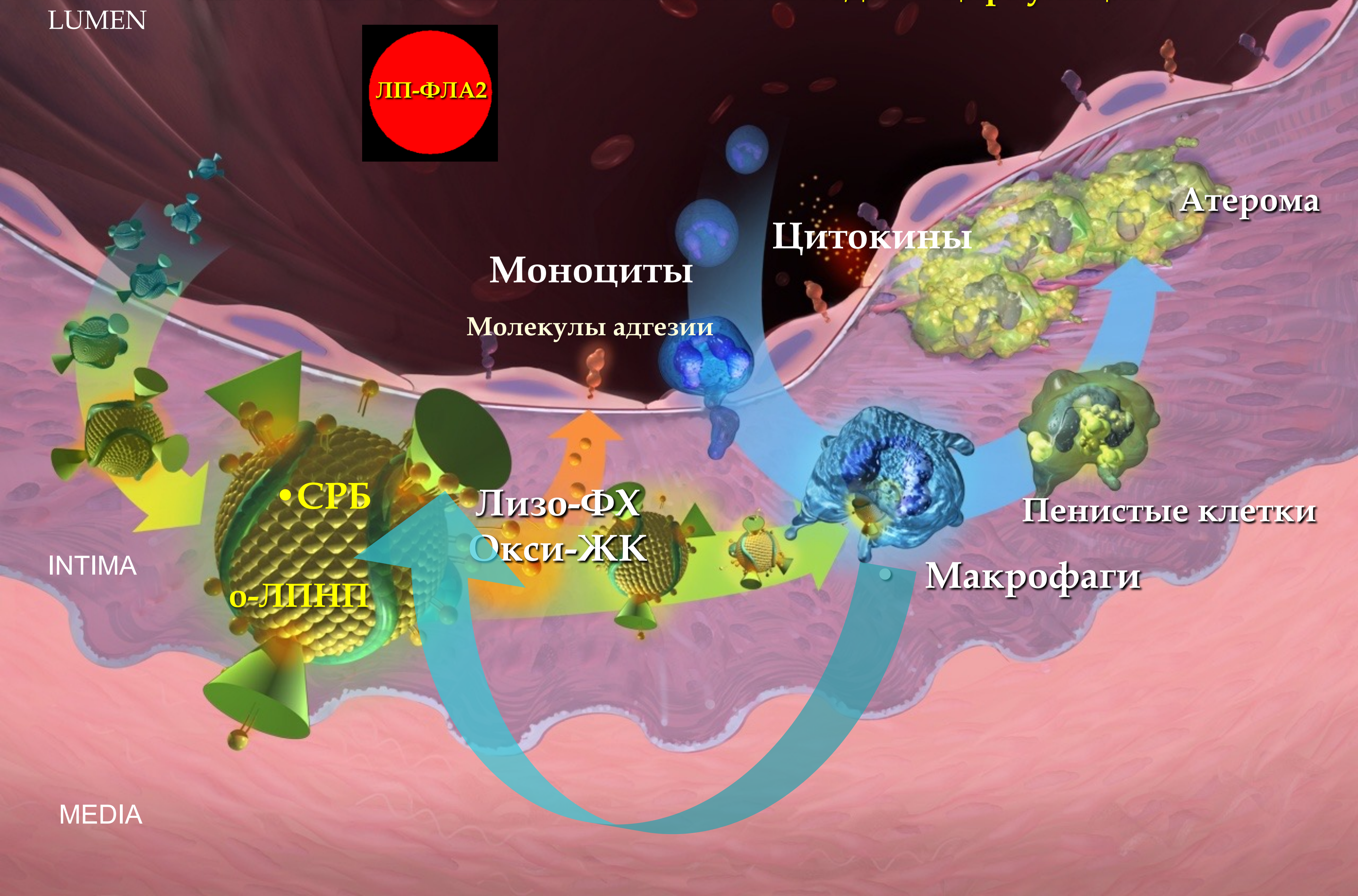


2. Инициация воспаления. СРБ узнает окисленный ЛПНП, ЛП-ФЛА2 гидролизует оксиленные фосфолипиды в о-ЛПНП и образует Лизо-ФХ и Окси-ЖК - медиаторы адгезии моноцитов



3. СРБ стимулирует инфильтрацию макрофагов в бляшки, макрофаги поглощают о-ЛПНП и синтезируют ЛП-ФЛА2; бляшка прогрессирует

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



Маркеры стадий атерогенеза

1. Оксидативный стресс

МПО – Миелопероксидаза

Окисленный Х-ЛПНП,

Гликозилированные аполипопротеины В и А

PON-1 – параоксоназа 1

Биопиррины мочи (Urinary biopyrrins)

Изопростаны плазмы и мочи

Малоновый диальдегид плазмы (malondialdehyde)

Маркеры стадий атерогенеза

2.Ремоделирование сосудов и развитие бляшки

ММП — матриксная металлопротеиназа,
ТИМП — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы
Коллагенновые пропептиды
Пропептид проколлагена типа I
Плазменный проколлаген типа III
LOX — лектин-подобный рецептор 1 для окисленного Х-ЛПНП
(Lectinlike oxidized LDL receptor-1)
RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования
Х-ЛПНП
Apo B, Apo A — аполипопротеины В и А
ЛП-ФЛА2 — липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2
MCP-1 (моноцитарный хемоаттарактантый белок 1)
PAR 1–4 — рецепторы, активируемые протеазой 1 (protease activated receptor 1–4)
Адипонектин
Интерлейкины 10, 18

Маркеры стадий атерогенеза

3. Нестабильность бляшки

ЛП-ФЛА2 – липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа – 9
SAA – сывороточный амилоидный белок А
PAPP-A – (плазменный белок А, ассоциированный с беременностью)
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназы
МПО – миелопероксидаза,
sICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1
sVCAM-1 – молекула адгезии васкулярных клеток
P-selectin – адгезивный белок эндотелия
EFG – сосудистый эндотелиальный фактор роста
sCD40L – растворимый фрагмент мембранного гликопротеина CD40L
PlGF – плацентарный фактор роста
HGF – фактор роста гепатоцитов

Маркеры стадий атерогенеза

4. Маркеры ишемии

ИМА – ишемически модифицированный альбумин (?)
СЖК – свободные жирные кислоты
холин цельной крови
холин плазмы
GP-BB – гликогенфосфорилаза BB

Маркеры стадий атерогенеза

5. Стресс миоцитов (нейрогуморальная активация)

Норэпинефрин
Ренин
Ангиотензин
Альдостерон
Вазопрессин
Эндотелин
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP – натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид
ANP – предсердный натрийуретический пептид
proANP – предсердный натрийуретический пропептид альфа
Адреномедуллин
Остеопонтин – неколлагеновый адгезивный матриксный белок
GDF-15 – фактор дифференцировки роста –15 (growth differentiating factor 15)
T2 ST2 – белок семейства рецепторов ИЛ-1
hs-тропонин (выскочувствительный тропонин)

Маркеры стадий атерогенеза

6. Повреждение миоцитов

hs-cTnI, hs-cTnT — кардиальные тропонины I и T

MLC–I — легкая цепь миозина — I (myosin light chain-I)

Myosin light-chain kinase I (Легкая цепь миозиновой киназы I)

КК-МБ (масса)

Миоглобин,

DNAse1 — дезоксирибонуклеаза 1

S100A1 — кардиальный сенсорный белок, зависимый от кальция (cardiac-specific Ca (2+)-sensor protein

H-FABP — кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты

Цистатин С

Маркеры стадий атерогенеза

7. Активация коагуляции (системная)

Фибриноген,

Д-димер

vWF – фактор Виллебранда

Интегрины – поверхностные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы.

TAT – тромбин-антитромбиновый комплекс III

FPA – фибринопептид А

Маркеры стадий атерогенеза

8. Активация коагуляции (сосудистая)

sCD40L – растворимый фрагмент мембранного гликопротеина CD40L

PAI-1 – ингибитор активатора плазменогена 1,

RANTES – цитокин, член суперсемейства ИЛ-8

P-selectin – белок клеточной адгезии

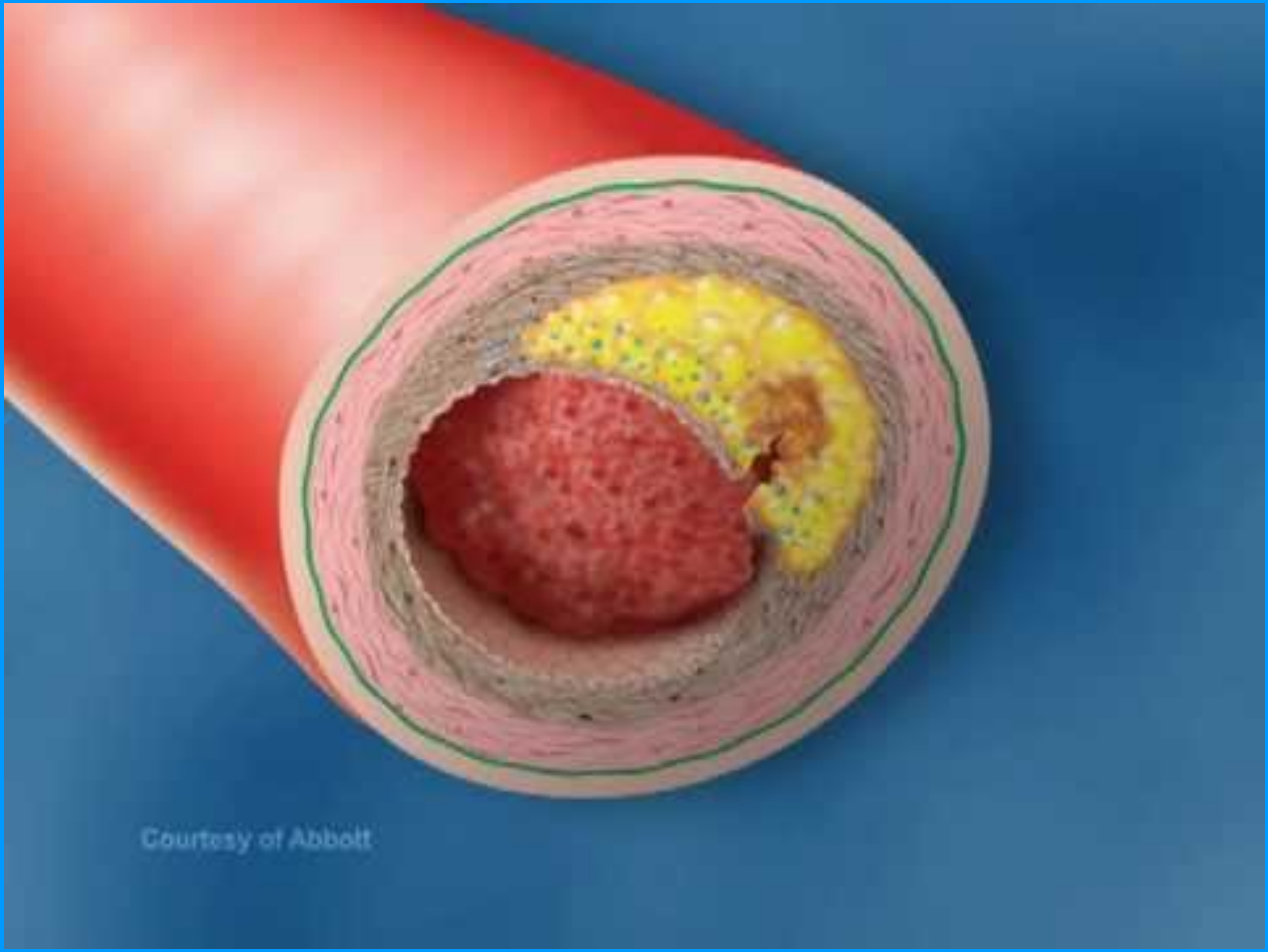
vWF – фактор Виллебранда

S-TM – растворимый тромбомодулин

Тромбин,

TF – тканевой фактор

9. Разрыв уязвимой бляшки



European Heart Journal Advance Access published July 22, 2015

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv349

CURRENT OPINION

Requiem for the 'vulnerable plaque'

Peter Libby[1]* and Gerard Pasterkamp[2]

[1]Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115, USA; and [2]Laboratory of Experimental Cardiology and Clinical Chemistry, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Received 24 March 2015; accepted 8 July 2015

Introduction

The concept of the so-called 'vulnerable plaque' has proved highly useful to guide research and thinking regarding the pathophysiology of the acute coronary syndromes (ACS). Yet, the time may have come to reconsider this construct, as knowledge has accumulated, the risk profile of the populace has shifted, and our current therapies have reshaped the disease. Over the last several decades, the quest to identify and treat the 'vulnerable plaque' has generated much interest.[1] Loaded with lipid, macrophage rich, covered by a thin fibrous cap, and considered perilously poised to rupture, the thin-capped fibroatheroma (TCFA) has become a target for imaging, possible intervention, model attempts in animals, and much discussion.[2] Many equate type 1 myocardial infarction with 'plaque rupture'. Yet, the 'vulnerable plaque' concept, as useful as it has proved heuristically, may not represent the contemporary challenge, an unmet clinical need, or a fertile field for future research.

Challenges to the 'vulnerable plaque' concept

The notion of the 'vulnerable plaque' arose from autopsy studies that disclosed some two-thirds to three-fourths of fatal acute myocardial infarctions resulted from a fracture of the plaque's fibrous cap that engendered thrombosis (*Table 1*; *Figure 1*). The elegant post-mortem studies of pathologist pioneers redirected the cardiology community from confusion about the causality of thrombosis in ACS and a focus on vasospasm towards plaque rupture.[3,4] However compelling, the number of ruptured plaques resulting in luminal occlusion in these autopsy studies lacked a 'denominator'. While such studies could interrogate the culprit of a fatal myocardial infarction, they did not determine how many plaques with morphologic characteristics associated with vulnerability did *not* cause a fatal rupture.

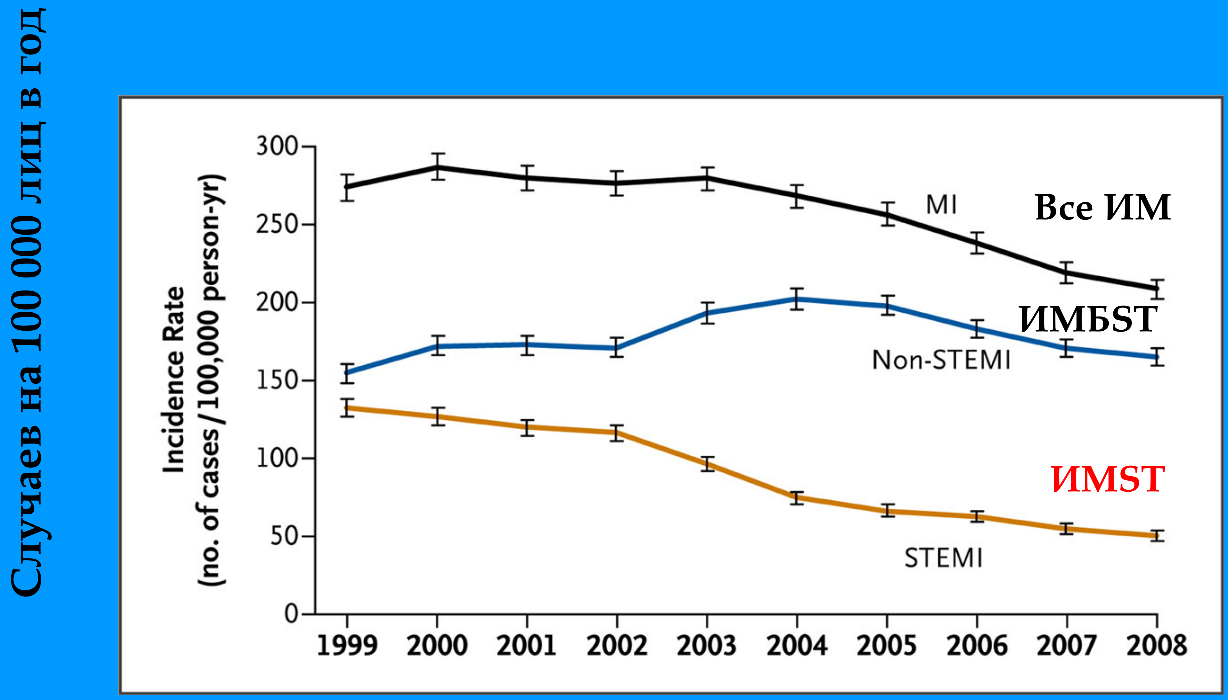
More recent lines of evidence suggest that plaques with thin fibrous caps and large lipid pools actually seldom rupture and cause clinical events. Multiple 'active' plaques often reside in the coronary and other arteries.[5–7] Intravascular imaging studies in humans using ultrasound or optical coherence tomography have proved particularly illuminating. Thin-capped plaques do not inevitably rupture and cause thrombotic events. Contemporary data do not support the 'vulnerability' of TCFA, and indeed plaques of other morphologies may also give rise to thrombotic events as discussed below. 'Virtual histology', a technique based on the analysis of information gleaned from intravascular ultrasound, while incompletely validated, has provided an important challenge to the 'vulnerable plaque' concept. In the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT) study, only ~5% of thin-capped plaques as defined by virtual histology caused coronary events during a 3.4-year follow-up period.[8] As longitudinal intravascular imaging studies such as PROSPECT enrolled higher risk patients, thin-capped plaques in lower risk populations may cause even fewer thrombotic events. Thus, the vast majority of so-called 'vulnerable plaques' does not exhibit clinical 'instability' and indeed seldom provokes ACS. Moreover, the consequences of a plaque disruption depend not only on the 'solid state' of the atheroma itself, but also on the fluid phase of blood, for example the concentrations of fibrinogen, endogenous inhibitors of fibrinolysis, and pro-coagulant microparticles.[9]

Have statins and other preventive measures altered the mechanisms of acute coronary syndromes?

Over the years, the aetiology and pathophysiology of many cardiovascular diseases have evolved. Consider the receding importance of rheumatic heart disease that once dominated valvular heart disease, now surpassed by other valvulopathies. Endocarditis also underwent a 'sea change' due to shifting demographics, socio-economic factors, and the advent of antibiotics. Lerner and Weinstein,[10] in a landmark series of articles in the *New England Journal of Medicine* in 1966, bore witness to the shifts in bacterial endocarditis in the 'antibiotic era'. The patient population at risk has also evolved. Although percutaneous interventional strategies have yielded a decline in the acute mortality due to ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), the survivors may develop more heart failure in the long term.

Как изменилась патофизиология инфарктов миокарда: 1990 - 2016

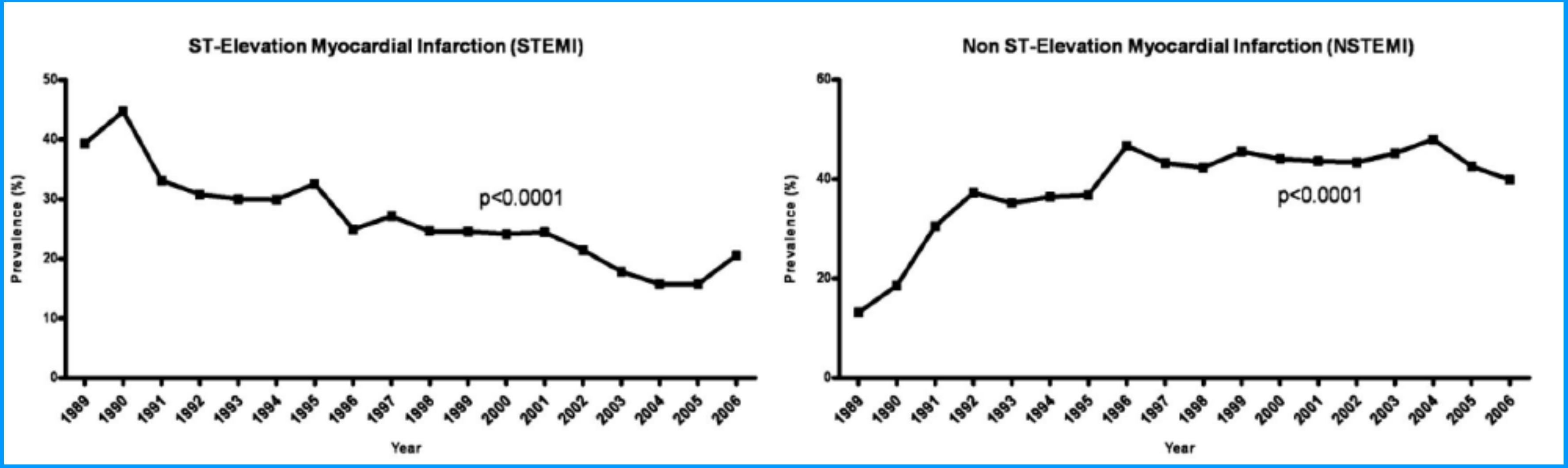
Статины снижают количество ИМ ST и повышают ИМБST США



Yeh RW et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2010;362(23):2155-65.

Как изменилась патофизиология инфарктов миокарда: 1990 - 2016

Динамика ИМST и ИМБST при поступлении в отделения неотложной кардиологии: 1989 – 2006, 29275 пациентов. Англия

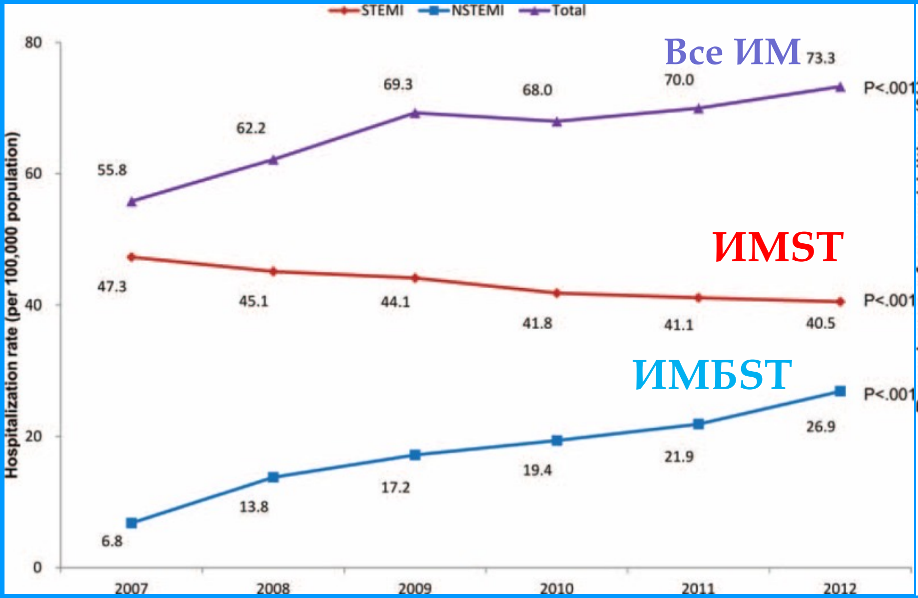


Katz JN et al., Evolution of the coronary care unit: Clinical characteristics and temporal trends in healthcare delivery and outcomes. Crit Care Med 2010; 38:375–381)

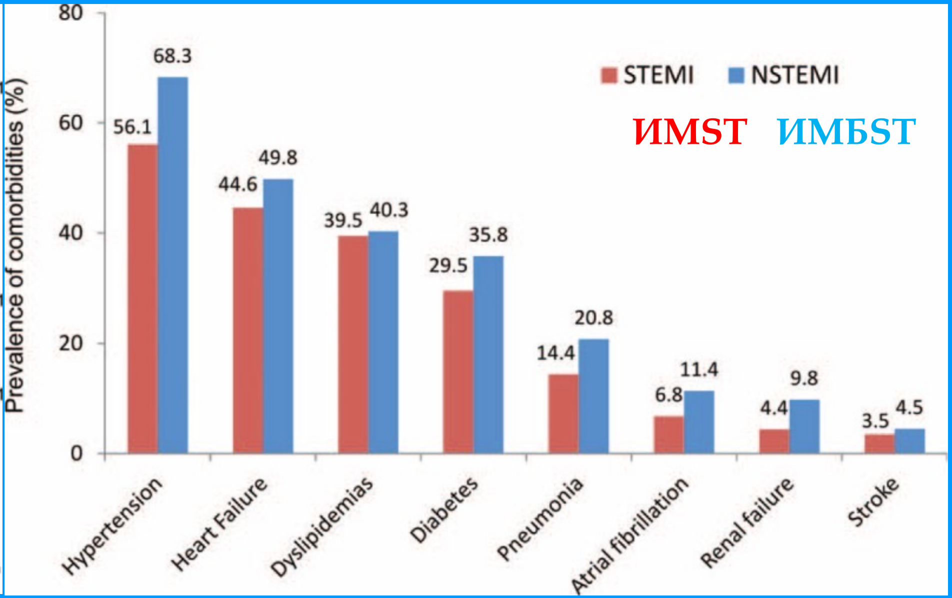
Как изменилась патофизиология инфарктов миокарда: 1990 - 2016

Динамика госпитализации с ИМST и ИМБST: 2007- 2012, 77943 пациентов, Китай

Госпитализации на 100 000 человек



Смертность от коморбидностей при ИМST и ИМБST



Zhang Q et al. Recent Trends in Hospitalization for Acute Myocardial Infarction in Beijing: Increasing Overall Burden and a Transition From ST-Segment Elevation to Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in a Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2016 Feb;95(5):

Разрыв уязвимой бляшки - основная причина ОИМ: верна ли эта концепция?

Общепринято, что
уязвимая бляшка:
- большое количество липидов,
- тонкая фиброзная шляпка,
- инфильтрована макрофагами
- имеет высокий риск разрыва
и тромбообразования;

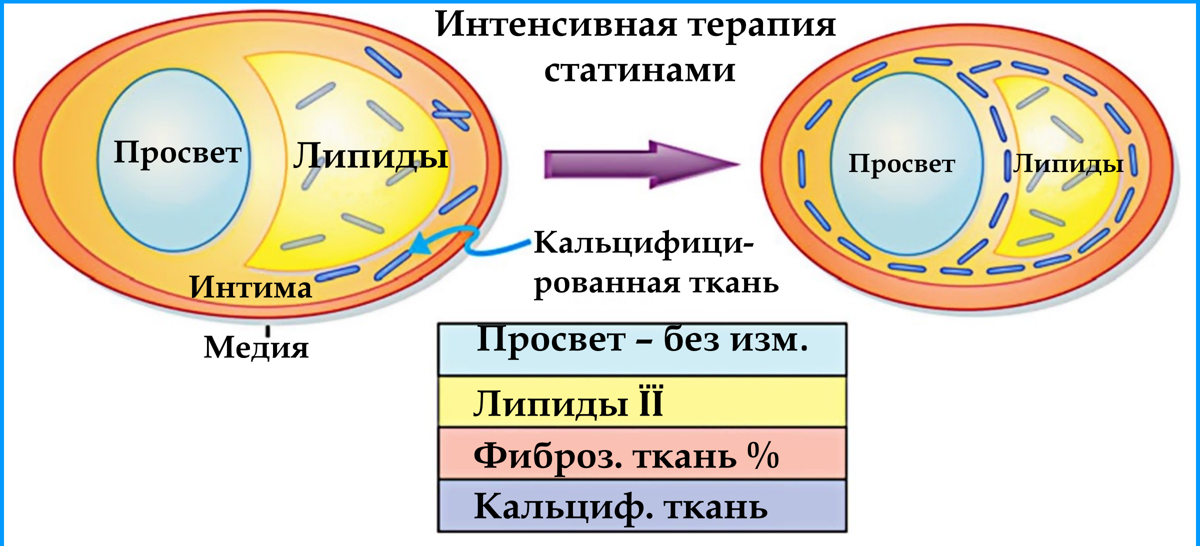
***Ранние* данные аутопсии:**
уязвимые бляшки –
причина 60-75% фатальных ОИМ

Согласно «виртуальной гистологии», основанной на информации, полученной при внутрисосудистом УЗИ высокого разрешения:

«Только ~5% уязвимых бляшек вызывают коронарные события (длительность наблюдения 3,4 года)».

Stone GW, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226–235.

Почему статины помогают?



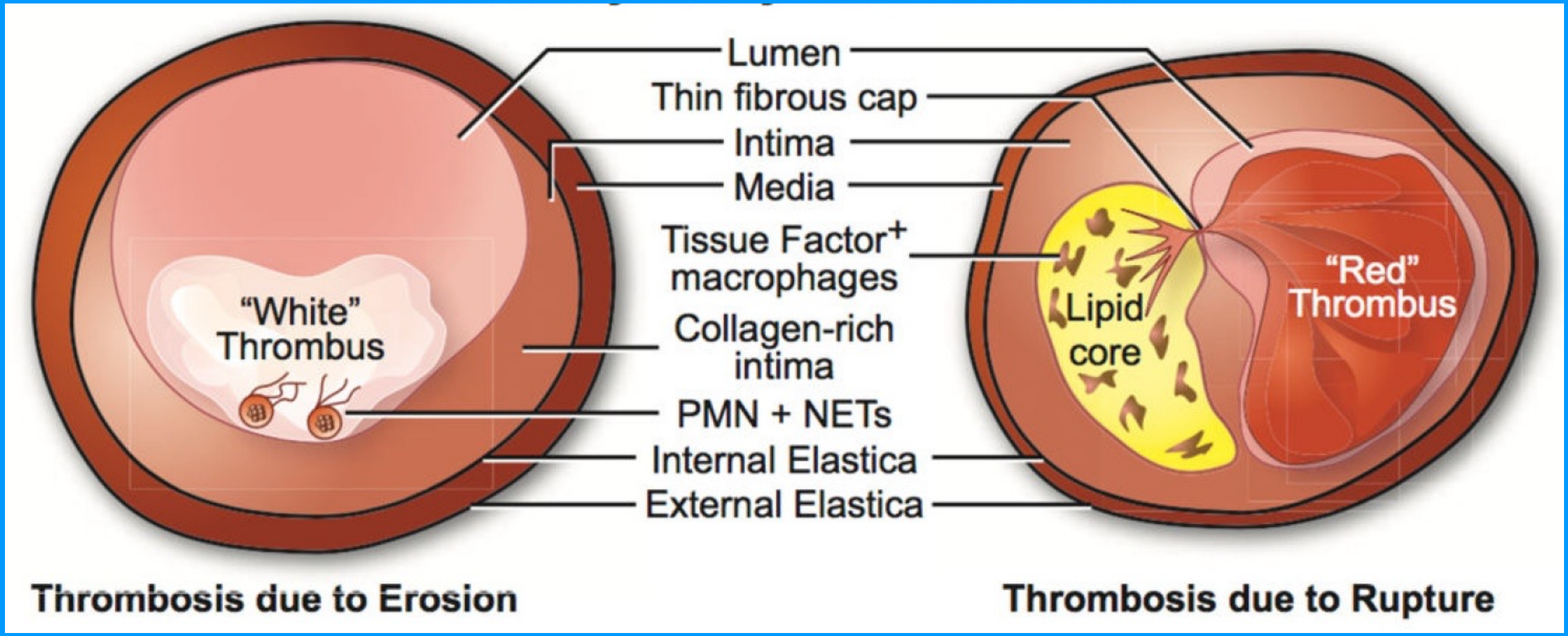
Парадокс: статины не снижают тяжесть стенозов, но сильно понижают количество ОКС

«Статины стабилизуют бляшки и снижают риск их разрывов»

Libby P.How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. Eur Heart J. 2015 Feb 21;36(8):472-4

Тромбоз

Эрозия бляшки ИМБST / Разрыв бляшки ИМST



Белый тромб
Много протеогликанов и глюкозамингликанов
Разрыв нефибрилярного коллагена
Мало воспалительных клеток,
Апоптоз эндотелиальных клеток,
Вторичное включение нейтрофилов,
Высокие триглицериды,

«Красный» тромб
Много липидов
Мало коллагена,
Тонкая фиброзная шляпка,
Разрыв интерстициального коллагена,
Обильное воспаление
Апоптоз глакомышечных клеток
Превалирование макрофагов,
Высокий ХЛНП

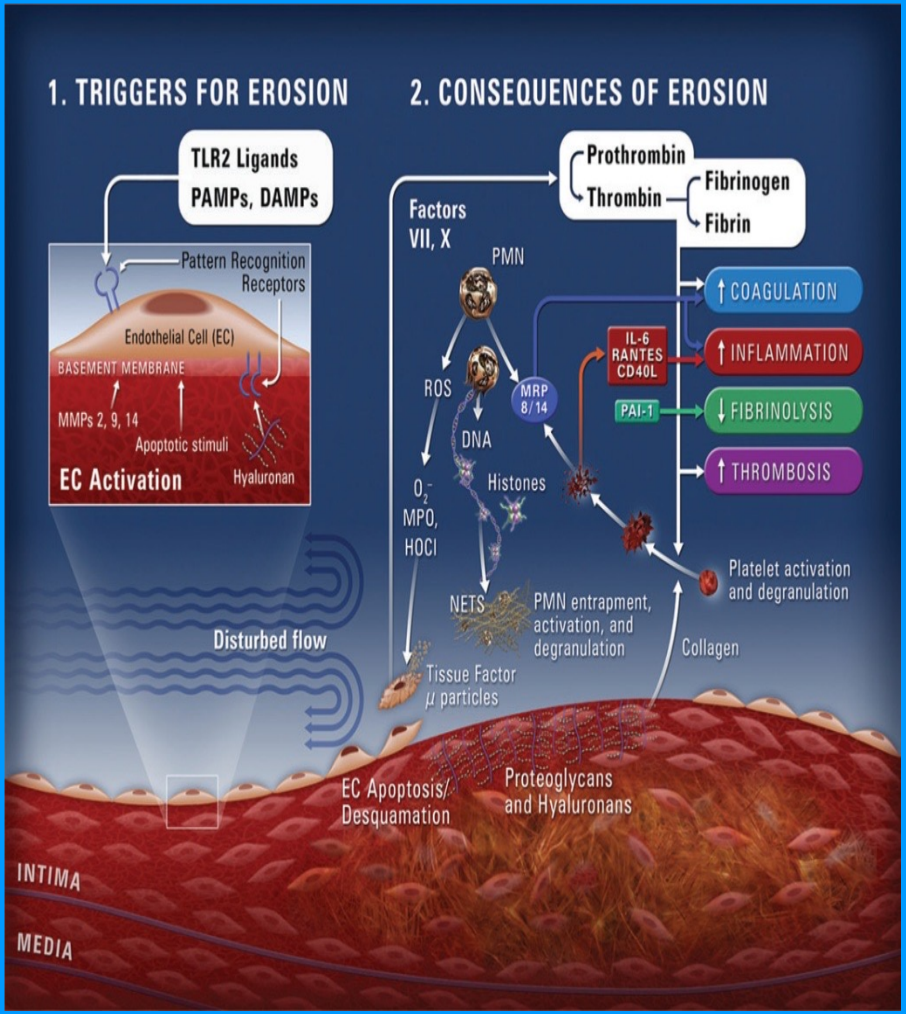
Quillard T et al. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques Curr Opin Lipidol. 2017 Oct;28(5):434-441

Механизм поверхностной эрозии бляшек

«Два удара» Superficial erosion of plaques involves two 'hits'

Первый удар. **Инициация эрозии.**
Лиганд TLR2: жирные кислоты, окисленные фосфолипиды, гиалуронан и окисленные фосфолипиды стимулируют сверхсинтез молекул адгезии в эндотелии, активирует коллагеназы ММР-3 и ММР-9, которые расщепляют мембрану, с которой связаны эндотелиальные клетки и стимулируют их отщепление от стенок с последующими апоптозом и *«обнажением эндотелия»* - поверхностной эрозией.

Второй удар. **Экспансия эрозии**
за счет активации нейтрофилов.
Тромбоз и коагуляция стимулируются тканевыми факторами, образующимися при апоптозе, гранулоциты попадают в фибриновую сеть



Quillard T et alTLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: Implications for superficial erosion. Eur Heart J (2015) 36, 1394–1404

Оценка риска острых коронарных и цереброваскулярных событий у нормолипидемических индивидов

Высокочувствительный С-реактивный белок: тест, который может спасти жизнь

A Message from the Heart

A new test could save the lives of millions who don't even know they're in danger

By Avery Comarow
U.S. News & World Report
NOVEMBER 25 2002

Два диапазона уровней СРБ

hsСРБ - high sensitive

<u>Высокочувствительный</u>

Вялотекущий

воспалительный процесс

0,05 – 10,0 мг/л

Нормальный уровень hsСРБ

Взрослые – менее 1,0 мг/л

Дети 0,5 мг/л

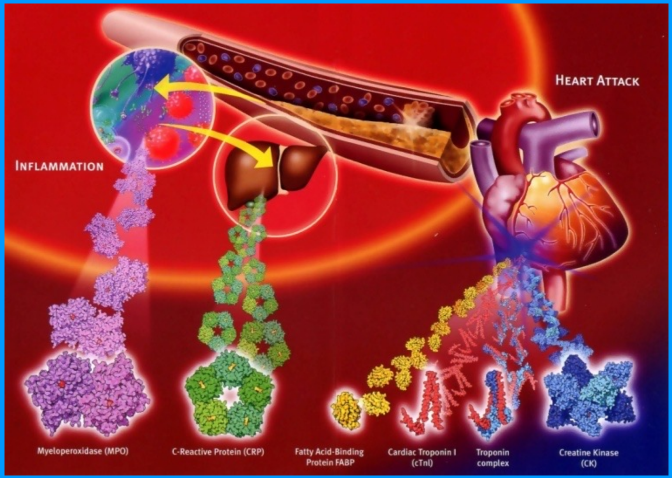
<u>Островоспалительный</u>

Острая фаза

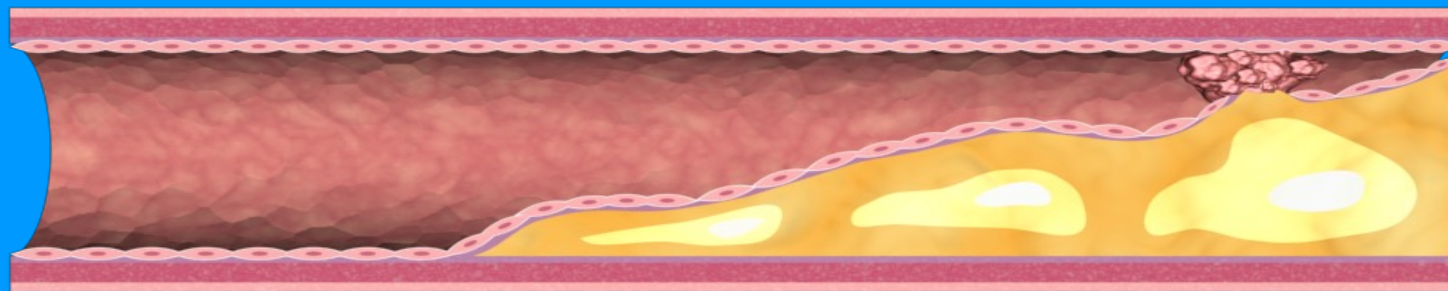
воспаления

Более

10,0 мг/л



СРБ во всех стадиях прогрессирования атеросклероза



Роль СРБ	Дисфункция эндотелия ↓ Вазолидация ↓ NO	Активация эндотелия ↑ Адгезия моноцитов ↑ Предшественники клеток эндотелия	Прогрессир. бляшки ↑ Миграция моноцитов ↑ Пролиферация ↑VSMC	Разрыв бляшки /Тромбоз ↑ Утоньшение ↑шляпки ↑ TF секреция ↓ Фибринолиз

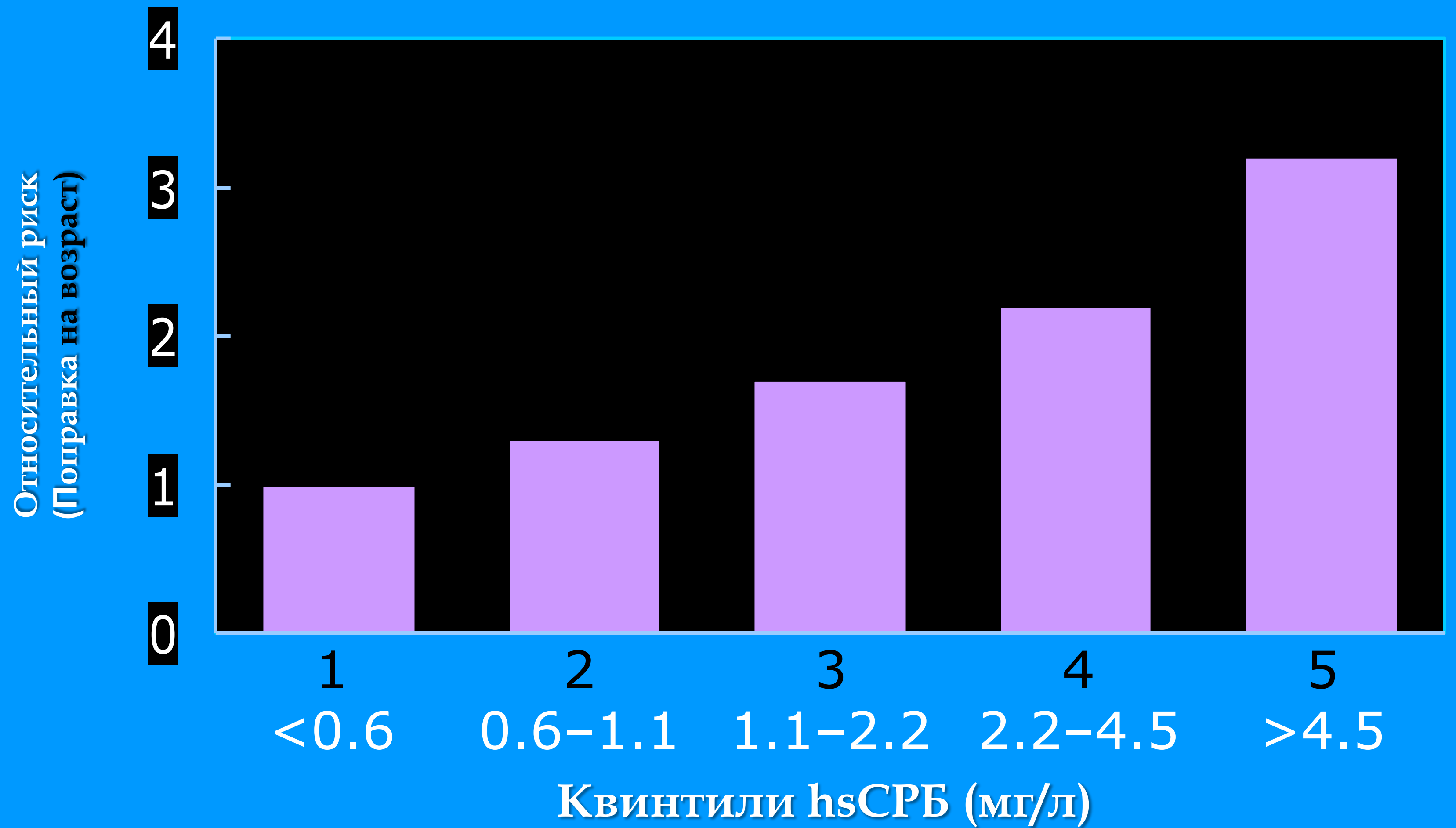
Прогрессирование атеросклероза

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

hsCPБ и заболевания коронарных артерий у исходно здоровых мужчин:

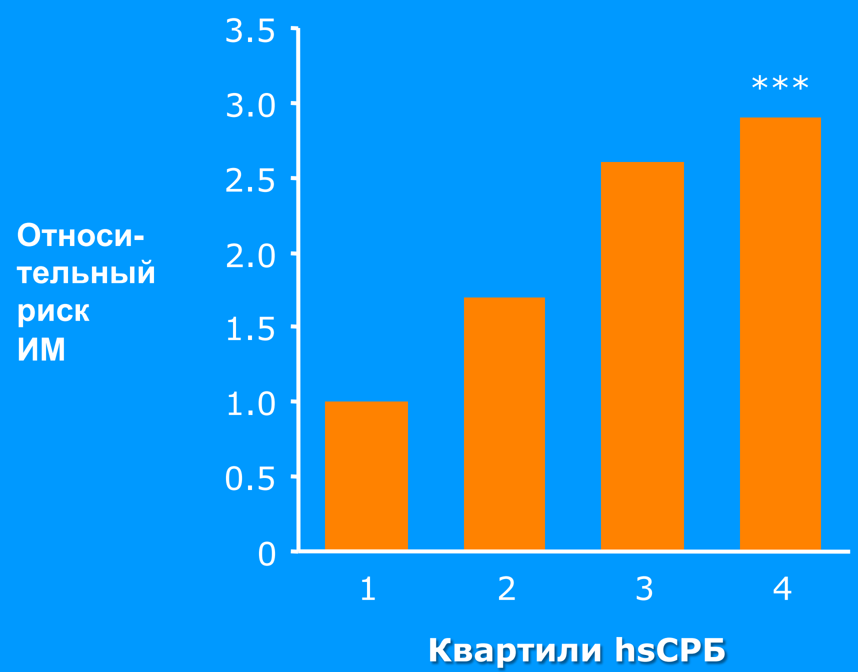
MONICA–Augsburg Cohort

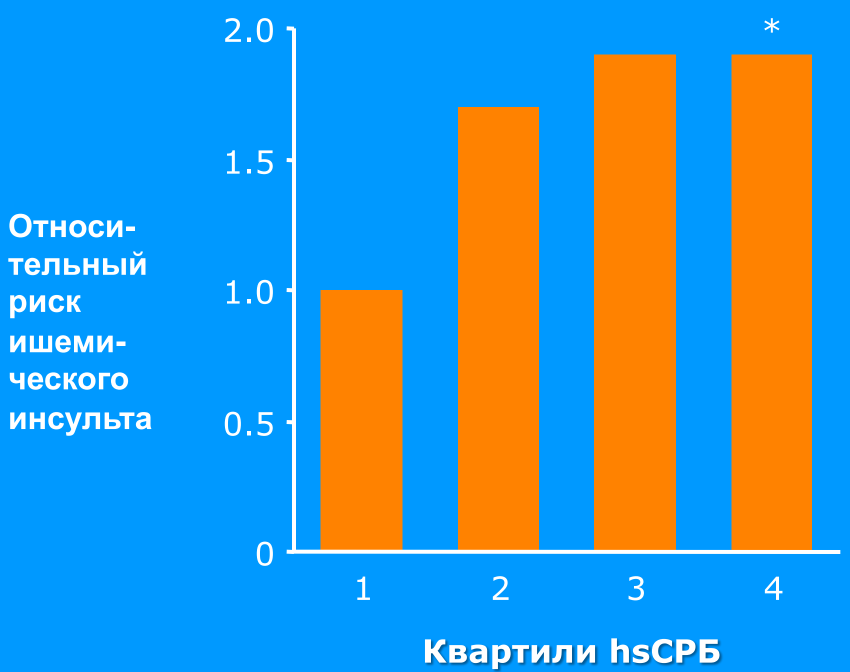


Koenig W et al. *Circulation* 1999;99:237-242.

hsCРБ предсказывает риск ИМ и инсульта у практически здоровых мужчин

CRP predicts risk of MI and stroke in apparently healthy men

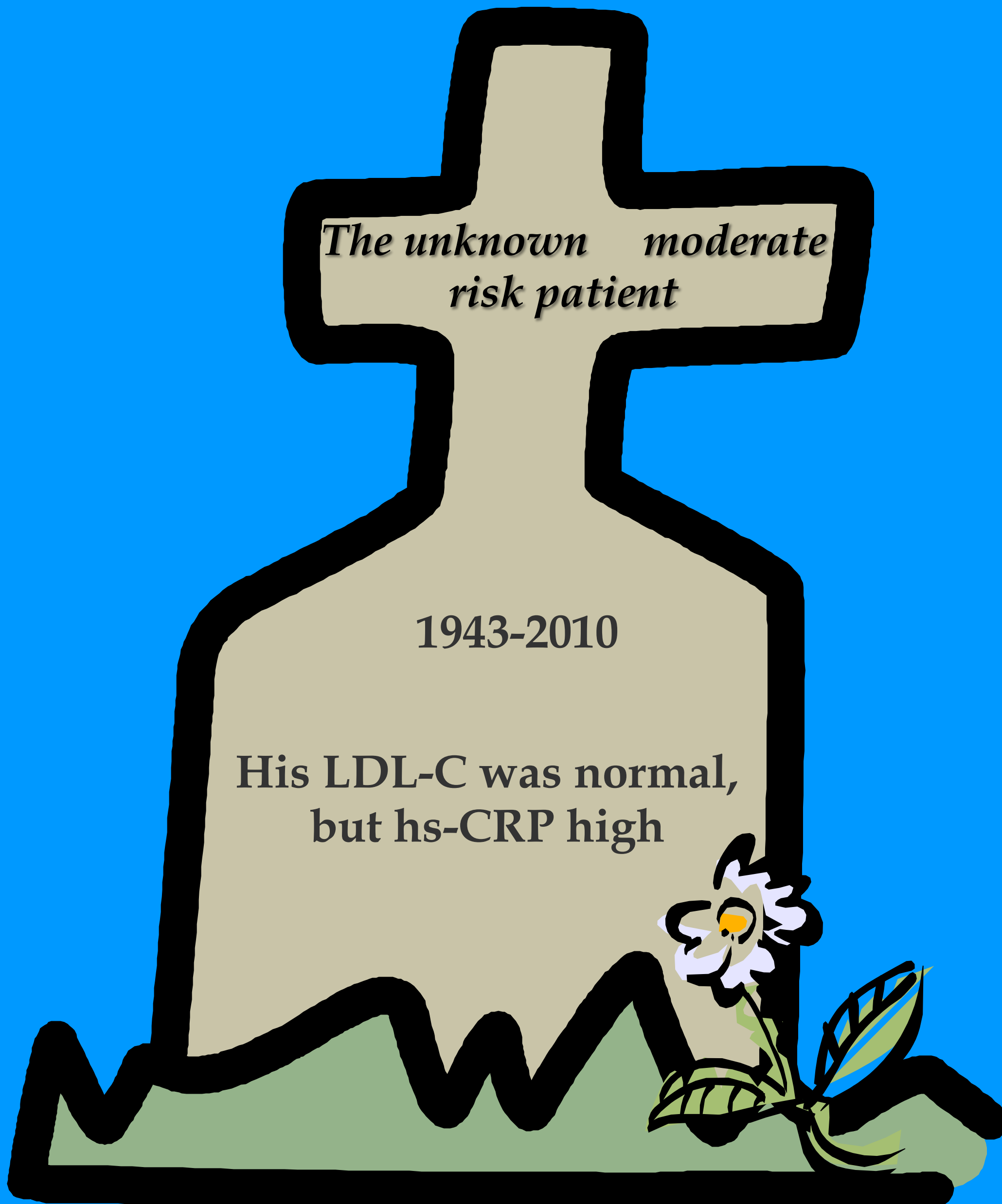




CRP=C-reactive protein; MI=myocardial infarction
*p=0.03 vs quartile 1; ***p<0.001 vs quartile 1

Quartile 1: ≤ 0.55 ; Quartile 2: ≤ 0.56-1.14;
Quartile 3: 1.15-2.10 ; Quartile 4: ≥ 2.11.

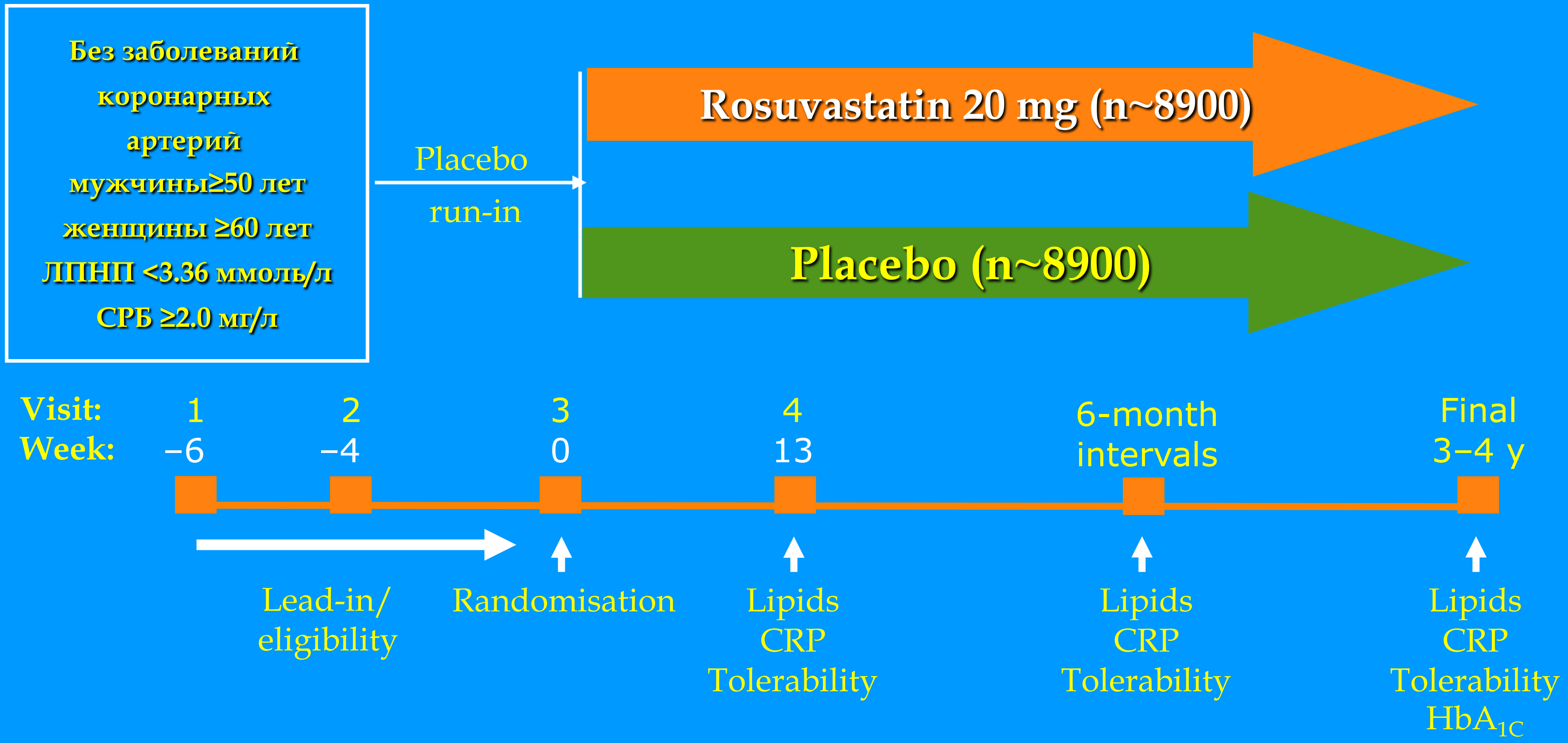
Ridker PM *et al*. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.


The unknown moderate risk patient
1943-2010
His LDL-C was normal, but hs-CRP high


Неизвестный пациент с умеренным риском
1943-2010
Его ЛПНП был нормальным, но hs-СРБ высоким

JUPITER – study design

Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin



CAD=coronary artery disease; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; CRP=C-reactive protein; HbA_{1c}=glycated haemoglobin

Ridker PM. *Circulation* 2003; 108: 2292–2297. Ridker PM. *Am J Cardiol 2007*; 100: 1659–1664.

JUPITER: Снижение hsСРБ – цель первичной профилактики

17802 практически здоровых лиц

Повышенный hs СРБ > 2мг/л,

Низкий ЛПНП 2,72 ммоль/л,

Для профилактики ССЗ получали розувастатин

- 20 мг/день

или плацебо.

4 года наблюдений

У получавших розувастатин, снизились:

- на 54% количество ИМ,
- на 48% количество инсультов,
- на 46% необходимость
- реваскуляризации артерий,
- на 43% тромбоэмболия вен,
- на 20% смертность от всех причин.

- Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. Curr Atheroscler Rep. 2009; 11(4):249-256.

JUPITER: Снижение hsCPБ – цель первичной профилактики

15548 практически здоровых лиц,
При
ЛПНП >/=1,8 ммоль/л
и hsCPБ >/=2 мг/л
Розувастатин снижал количество сосудистых событий
на 55%

При
ЛПНП <1,8 ммоль/л
и hsCPБ <2 мг/л
Розувастатин снижал количество сосудистых событий
на 62%

- Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider.
- Curr Atheroscler Rep. 2009; 11(4):249-256.

hsCРБ: 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.

hsСРБ и кардиориски у практически здоровых лиц

СРБ (мг/л)	Риск
	атеросклероз
1,8±1,9	непрогрессирующий
4,1±3,3	прогрессирующий
	ОИМ, ишемический инсульт
< 1	минимальный
1,1 – 1,9	низкий
2,0 – 2,9	умеренный
> 3,0	высокий

- Результаты более 20 проспективных исследований

Измерение СРБ для оценки рисков ССЗ и тяжести ОКС и ИМ

1 мг/л

3 мг/л

10 мг/л

12-100 мг/л

Низкий риск

Средний риск

Высокий риск

Острая фаза воспаления

А. При оценке рисков ССЗ игнорировать, повторить через 2-3 недели

Б. **При оценке тяжести ОКС и ИМ измерять при поступлении**

Ridker PM. *Circulation* 2003;107:363-9

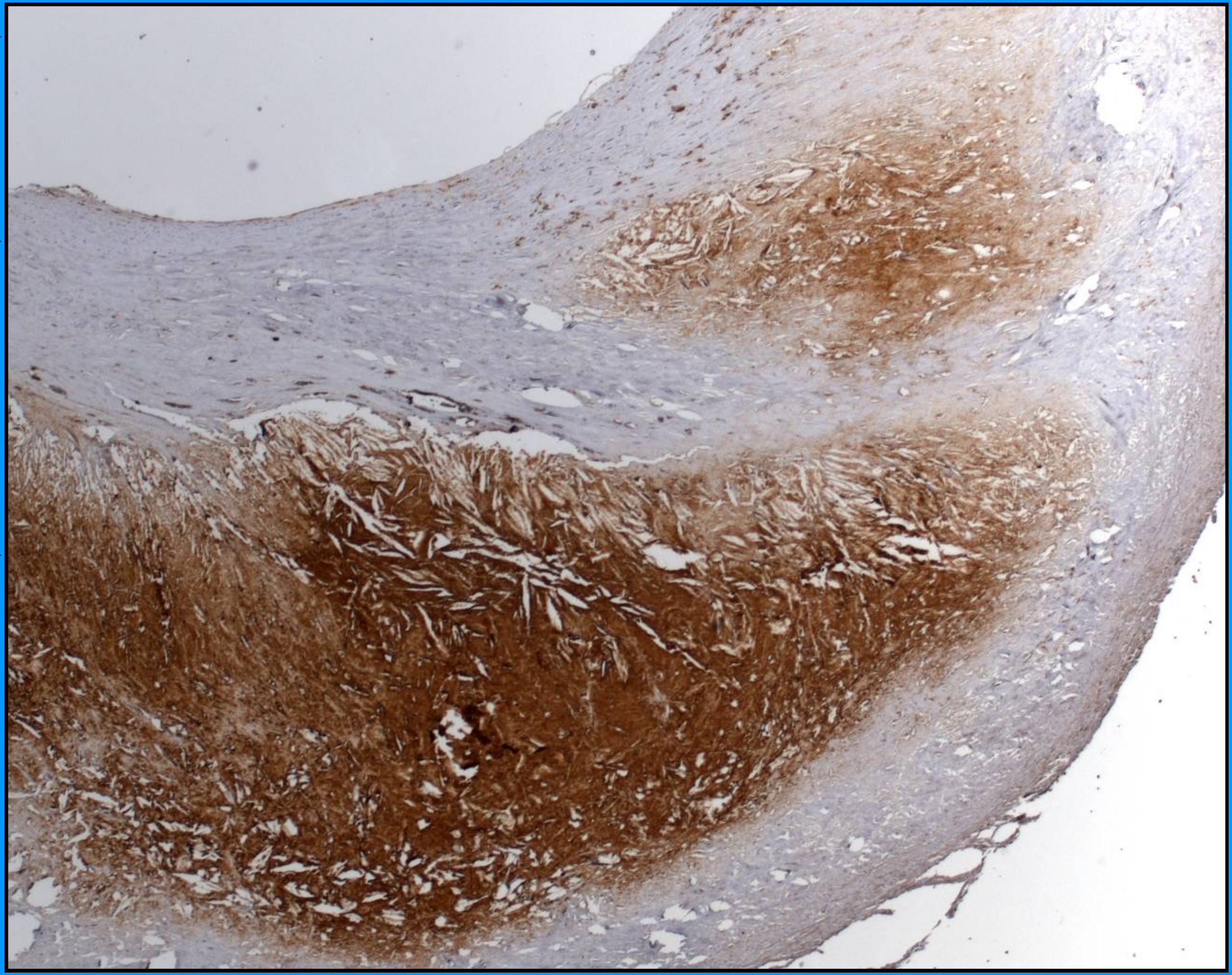
ЛП-ФЛА2 сильно экспрессируется в атеросклеротеческих бляшках

Lp-PLA$_2$ is Strongly Expressed within Atherosclerotic Plaque

Lumen

Fibrous cap

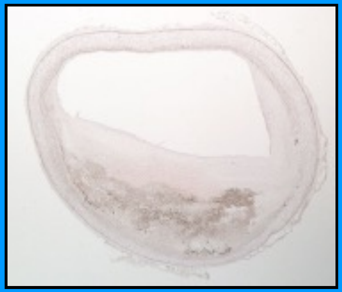
Necrotic lipid core



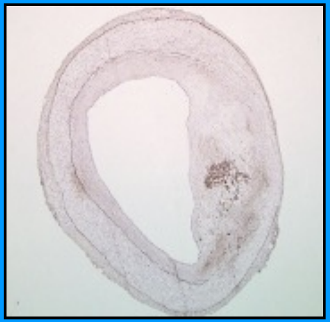
Human coronary artery cross-section with monoclonal Ab staining (redh-brown) for Lp-PLA$_2$

Иммунохимическое окрашивание ЛП-ФЛА2 в атеросклеротических сосудах

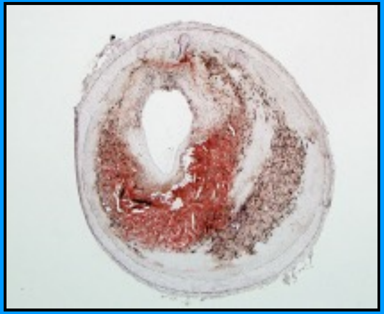
$Lp\text{-}PLA_2$ at the "Scene of the Crime": As Lesions Progress so Does Staining Intensity



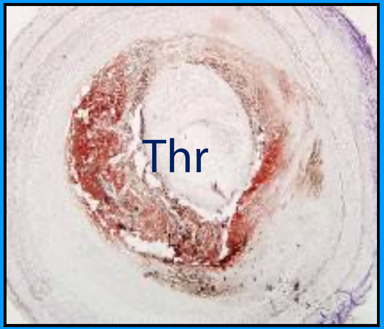
Ранняя бляшка
с липидным пулом



Толстая шляпка
с маленьким
некротизированным
липидным ядром
«стабильная бляшка»



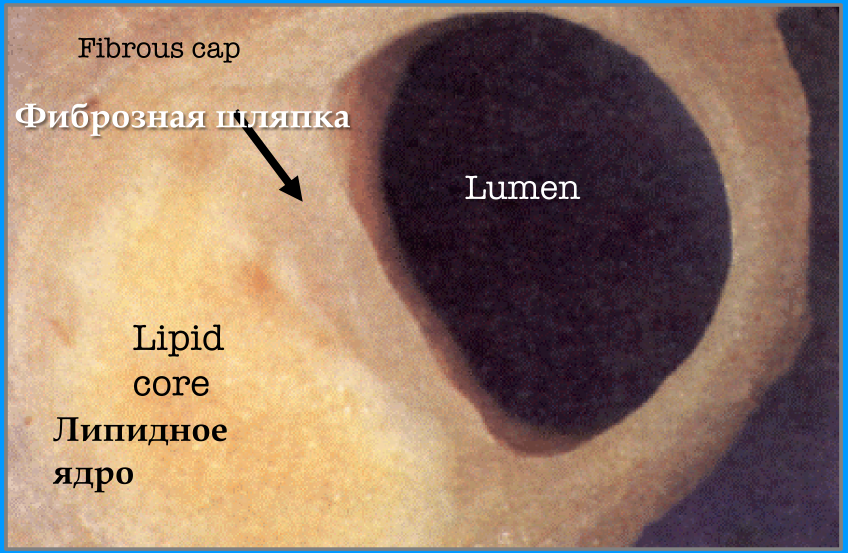
Тонкая шляпка
«уязвимая бляшка»

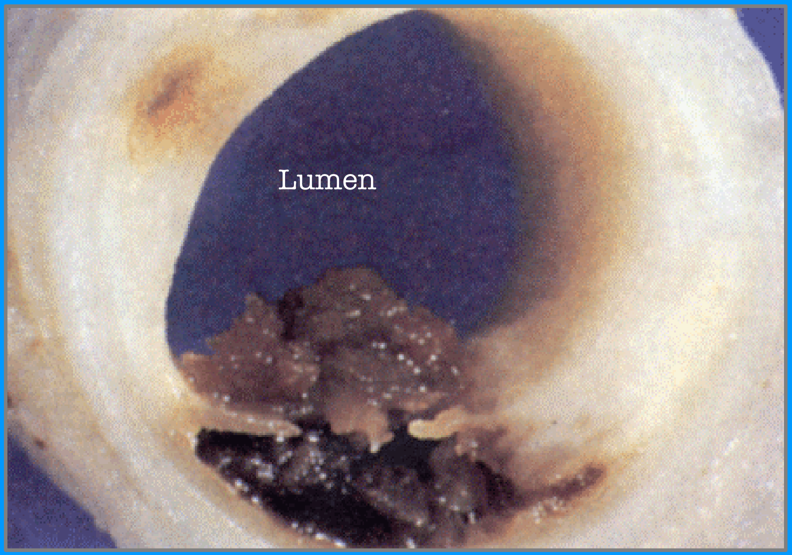


Разрыв бляшки, тромб

Source: Kolodgie F, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006

Когда артериальная кровь касается некротизированного липидного ядра – она свертывается





Стабильная бляшка

Нестабильная бляшка

Низкая ЛП-ФЛА2

- м.б. значительный стеноз,
- толстая фиброзная шляпка,
- много коллагена,
- маленький липидный пул,
- мало воспалительных клеток

Высокая ЛП-ФЛА2!

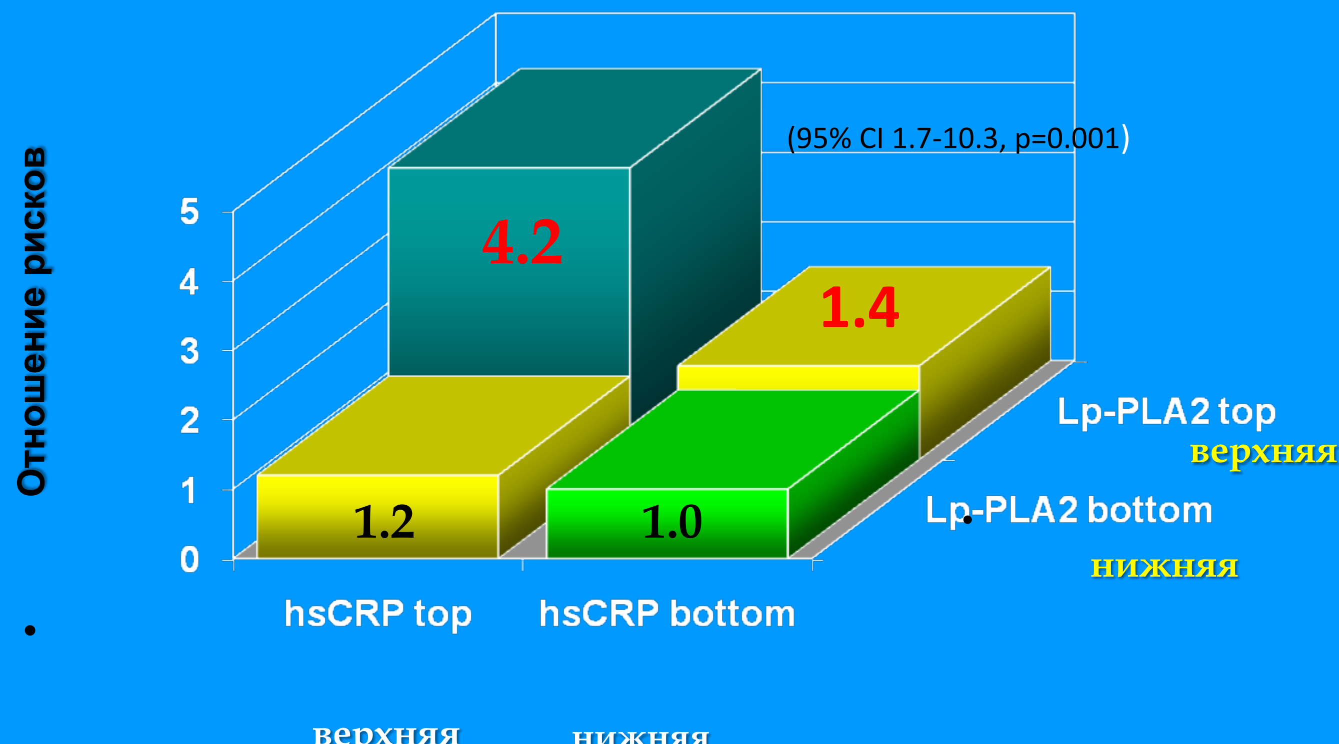
- м.б. минимальный стеноз,
- тонкая фиброзная шляпка,
- мало коллагена,
- большой пул липидов,
- активные воспалительные клетки

Source: McConnell JP (2008), *American Association for Clinical Chemistry*

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

ЛП-ФЛА2	СРБ
Маркер васкулярного воспаления	Маркер системного воспаления
Продуцируется макрофагами, инфильтрованными в бляшках	Продуцируется преимущественно в печени – реактант ОФ
Принимает участие в росте и дестабилизации и разрыве бляшки	Специфическая роль в раннем развитии атеросклероза
Не продуцируется при других воспалительных процессах	Белок острой фазы
Минимальная биологическая вариабельность	Большая биологическая вариабельность

Риск ОКС при ЛПНП *ниже* 3,36 ммоль/л (<130 мг/дл) в зависимости от ЛП-ФЛА2 и hsСРБ



- Поправки на демографические показатели,
- курение, давление, СД, ЛПНП и ЛПВП

Adjusted for demographics, current smoking status, blood pressure, diabetes, and HDL

Ballantyne et al. (2004), *Circulation*

Гистопатология разрыва каротидной бляшки: роль ЛП-ФЛА2

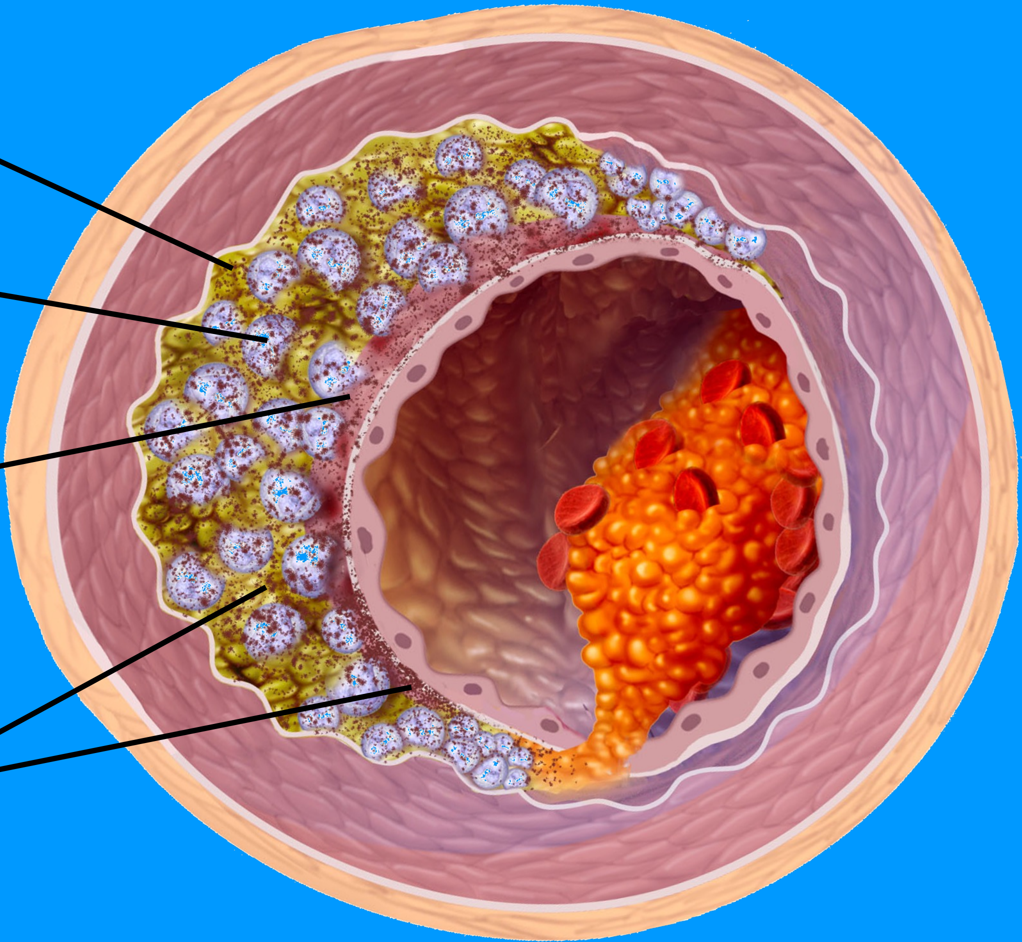
Histopathology of a Ruptured Carotid Plaque: The Role of Lp-PLA_2

Большой липидный пул
Large Lipid Pool

Макрофаги/ пенистые
Клетки
Macrophage / Foam Cell

Тонкая фиброзная шляпка
Thin Fibrous Cap

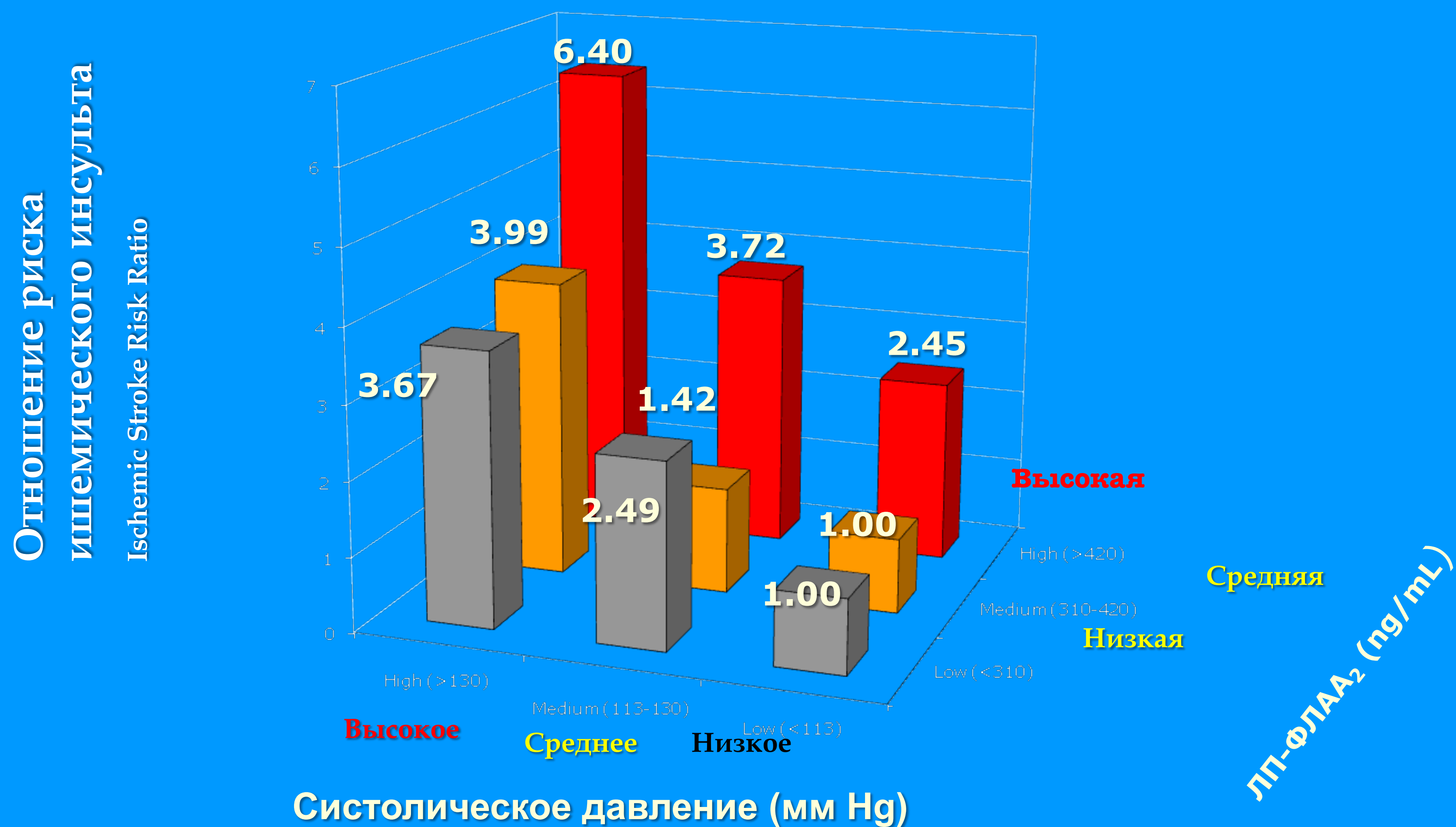
ЛП-ФЛА2 интенсивно
накапливается
в липидном ядре
и в плечах фиброзной
шляпки
Lp-PLA_2 stains most intensely in the lipid core and especially in the shoulders of the thin fibrous cap.



Gorelick PM. *Am J Card Supplement* 2008.

ЛП-ФЛА2 и риск ишемического инсульта у нормо- и гипертензивных пациентов

Lp-PLA$_2$ can help identify stroke-prone hypertensive patients



Gorelick PM. *Am J Cardiol Supplement* 2008.

Повышение ЛП-ФЛА2 и систолического давления

- Тертили систолического давления:
  < 113 mm Hg, 113–130 mm Hg, > 130 mm Hg.

- При 130–139 mm Hg риск инсульта в 3,5 раза выше, чем в нижней тертили систолического давления.

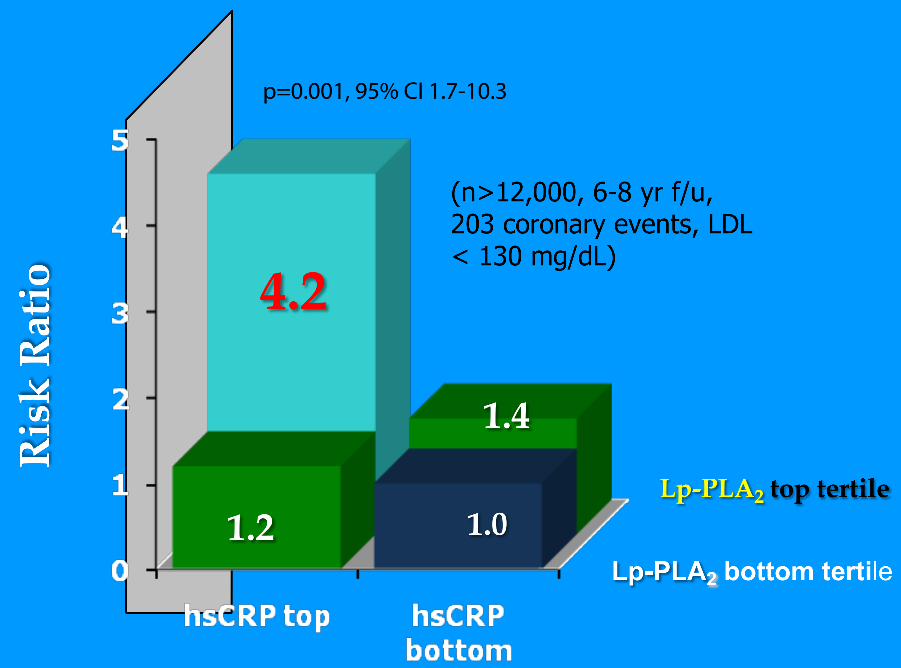
- При каждом уровне сист.давл. значения ЛП-ФЛА2, выше медианных, удваивают риск инсульта.
- *В верхней тертили систолического давления (включая пациентов с гипертензией),*
  риск инсульта возрастает от 3,5 раз до 7 раз.

Ballantyne CM et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479 –2484

Оценка рисков ИМ и ишемических инсультов с помощью ЛП-ФЛА2 и hsСРБ

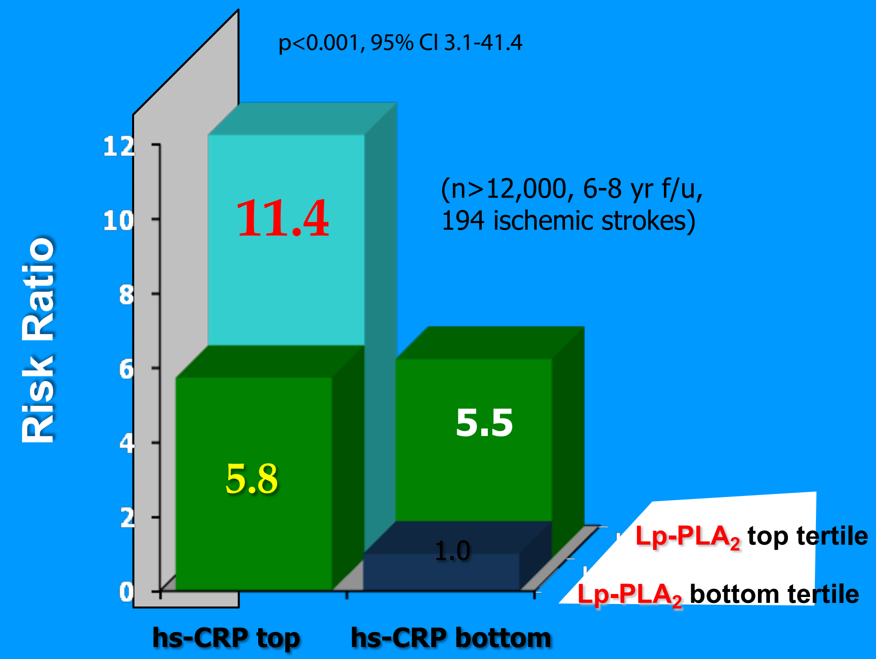
Additive Risk for Incident CHD and Stroke by Lp-PLA$_2$ when added to hs-CRP

ИМ



Ballantyne *et al*, *Circulation*. 2004 and personal communication

Инсульт



Ballantyne *et al*, *Arch Intern Med*. 2005

Lp-PLA$_2$, in combination with hs-CRP, demonstrates increased clinical utility.

Adjusted for demographics, current smoking status, blood pressure, diabetes and HDL
ARIC Study data

Если ЛП-ФЛА2 и hsСРБ повышены риск инсульта возрастает в 11 раз!

Повышение *активности* ЛП-ФЛА2 – предиктор прогрессирования субклинического атеросклероза и кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 13, Number 3, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/dia.2010.0175

Lipoprotein-Associated Phospholipase A_2 Activity Predicts Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis

Gregory L. Kinney, M.P.H.,[1] Janet K. Snell-Bergeon, M.P.H., Ph.D.,[1] David M. Maahs, M.D.,[1] Robert H. Eckel, M.D.,[2] James Ehrlich, M.D.,[3] Marian Rewers, M.D., Ph.D.,[1] and John E. Hokanson, Ph.D.[4]

Journal of the American Heart Association
OPEN ACCESS
American Heart Association | American Stroke Association

Changes in Lipoprotein–Associated Phospholipase A2 Activity Predict Coronary Events and Partly Account for the Treatment Effect of Pravastatin: Results From the Long–term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study

Harvey D. White, John Simes, Ralph A. H. Stewart, Stefan Blankenberg, Elizabeth H. Barnes, Ian C. Marschner, Peter Thompson, Malcolm West, Tanja Zeller, David M. Colquhoun, Paul Nestel, Anthony C. Keech, David R. Sullivan, David Hunt, Andrew Tonkin and The LIPID Study Investigators

J Am Heart Assoc. 2013;2:e000360; originally published October 23, 2013;
doi: 10.1161/JAHA.113.000360
The *Journal of the American Heart Association* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Online ISSN: 2047-9980

2013; (13), стр. 39

Д.Н.Нозадзе, Т.В.Балахонова, И.В.Сергиенко, О.А.Погорелова, С.Д.Урозалина, А.Е.Семенова, Т.Н.Власик, Е.Р.Маслова, В.В.Кухарчук, Ю.А.Карпов, С.А. Бойцов

Связь массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий у больных различных категорий риска

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Predicts Cardiovascular Events in High Risk Coronary Artery Disease Patients

Giuseppe Maiolino[2*], Luigi Pedon[1], Maurizio Cesari[2], Anna Chiara Frigo[3], Robert L. Wolfert[4], Marlena Barisa[2], Leopoldo Pagliani[2], Giacomo Rossitto[2], Teresa Maria Seccia[2], Mario Zanchetta[1], Gian Paolo Rossi[2]

PLOS ONE, 2012, 10, e48171

Показания для назначения измерения активности ЛП-ФЛА2

Согласно рекомендациям
AACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis, 2012,
активность ЛП-ФЛА2 следует измерять для стратификации рисков острых коронарных событий и ишемических инсультов у лиц:

- с ЛПНП < 3,36 ммоль/л (<130 мг/дл)
- и хронически повышенным > 1,0 мг/л высокочувствительным С-реактивным белком

AACE Guidelines

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS' GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

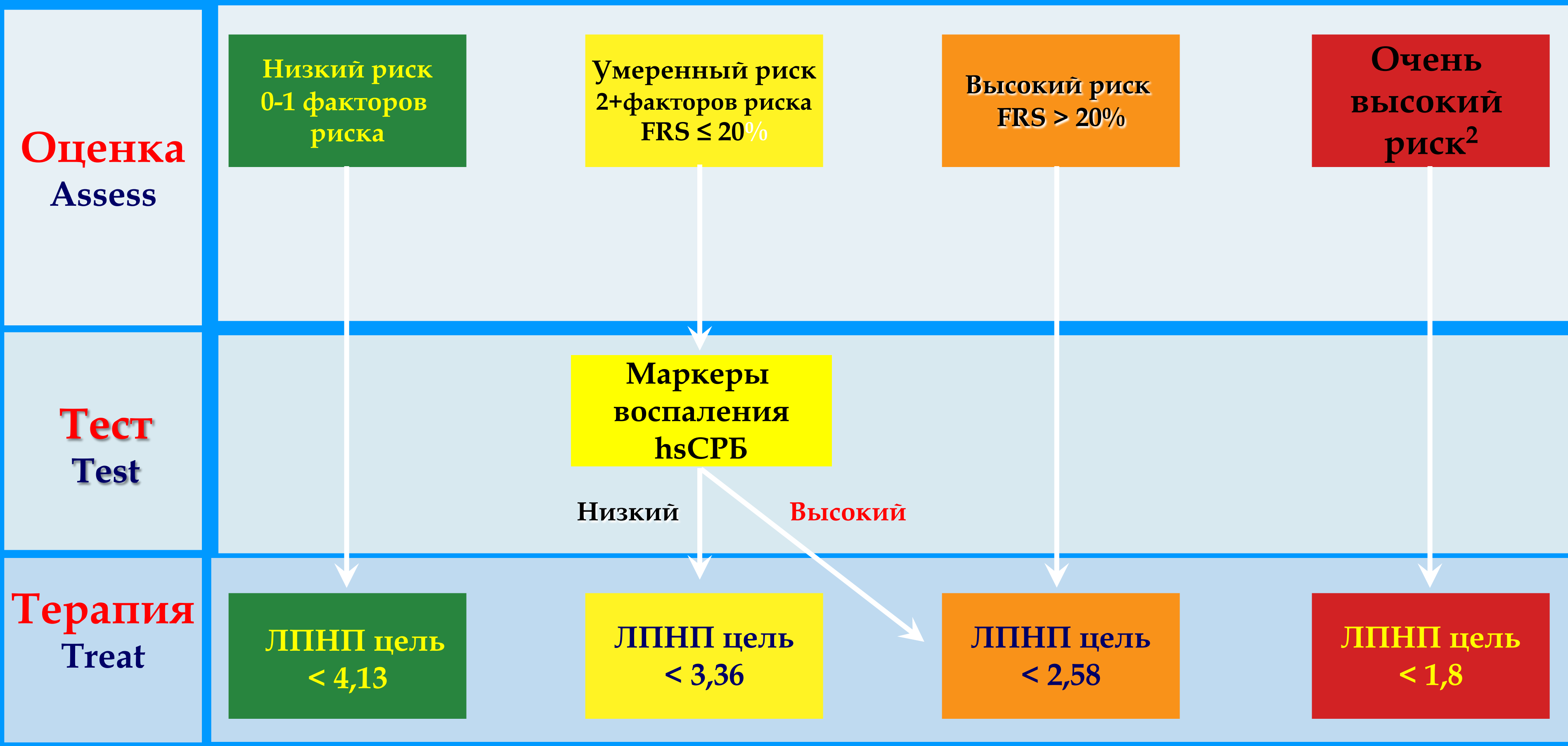
Paul S. Jellinger, MD, MACE; Donald A. Smith, MD, FACE;
Adi E. Mehta, MD, FRCP(C), FACE; Om Ganda, MD, FACE;
Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE; Helena W. Rodbard, MD, FACP, MACE;
Mark D. Shepherd, MD, FACE; John A. Seibel, MD, MACE;
the AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis

AACE Lipid and Atherosclerosis Guidelines, *Endocr Pract.* 2012;18(Suppl 1) 3

Предикторы сердечно-сосудистых событий: *ре*классификация рисков

Оценка кардиваскулярного риска определяет целевые показатели ЛПНП

Cardiovascular Risk Assessment Drives LDL-C Goals per ATP III Guidelines[1]

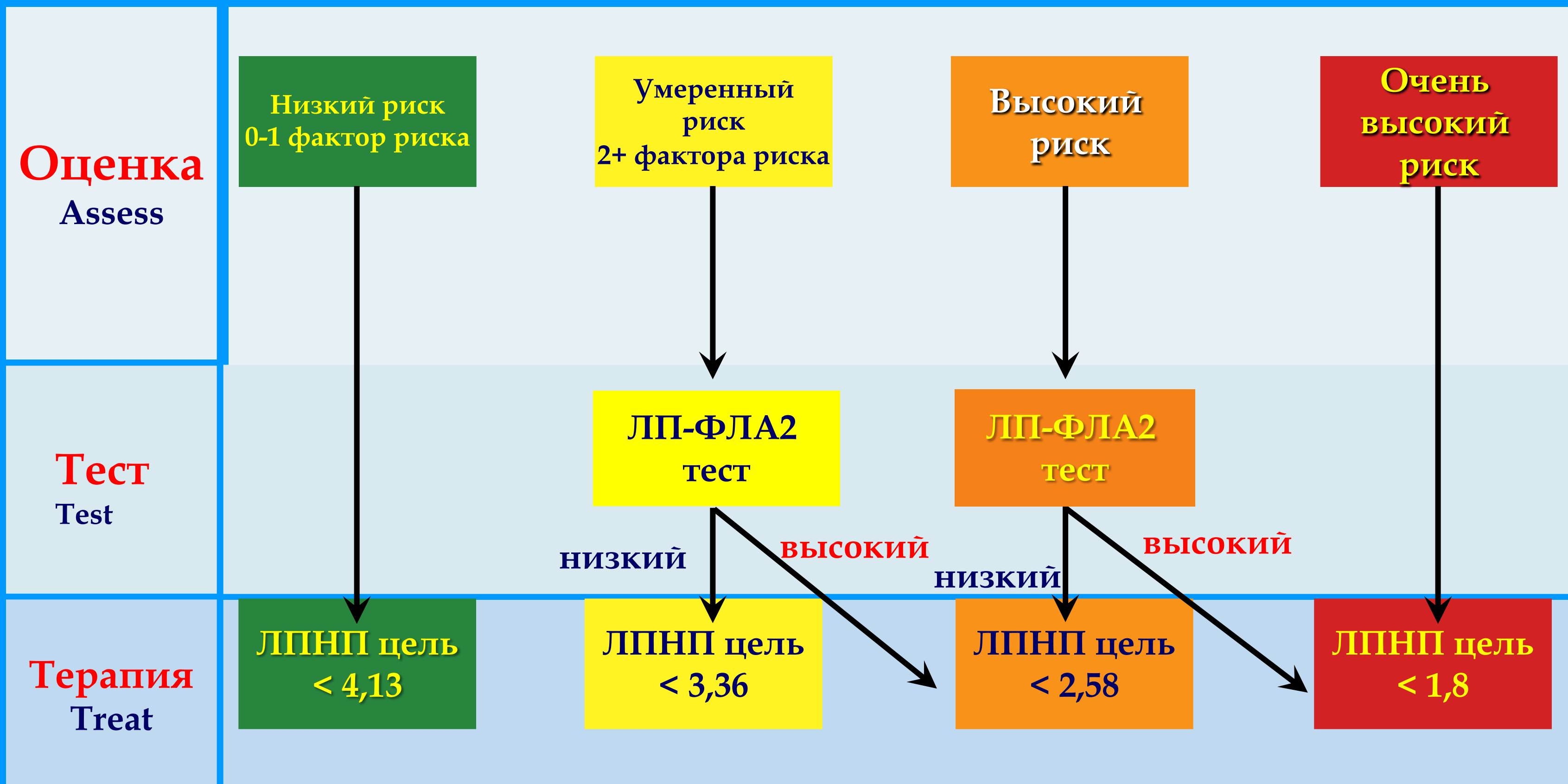


1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002.
2. Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trails for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004.

Very High CV Risk defined as CVD PLUS multiple risk factors, OR severe poorly controlled risk factors, OR metabolic syndrome, OR ACS.

Согласованная рекомендация для тестирования ЛП-ФЛА2

Expert Consensus Panel Recommendation for Use of Lp-PLA$_2$ Testing



ЛП-ФЛА2 выявляет лиц, с исходным умеренным и высоким риском (согласно традиционным факторам риска), но у которых в действительности может быть повышенный риск сердечных приступов и инсульта.

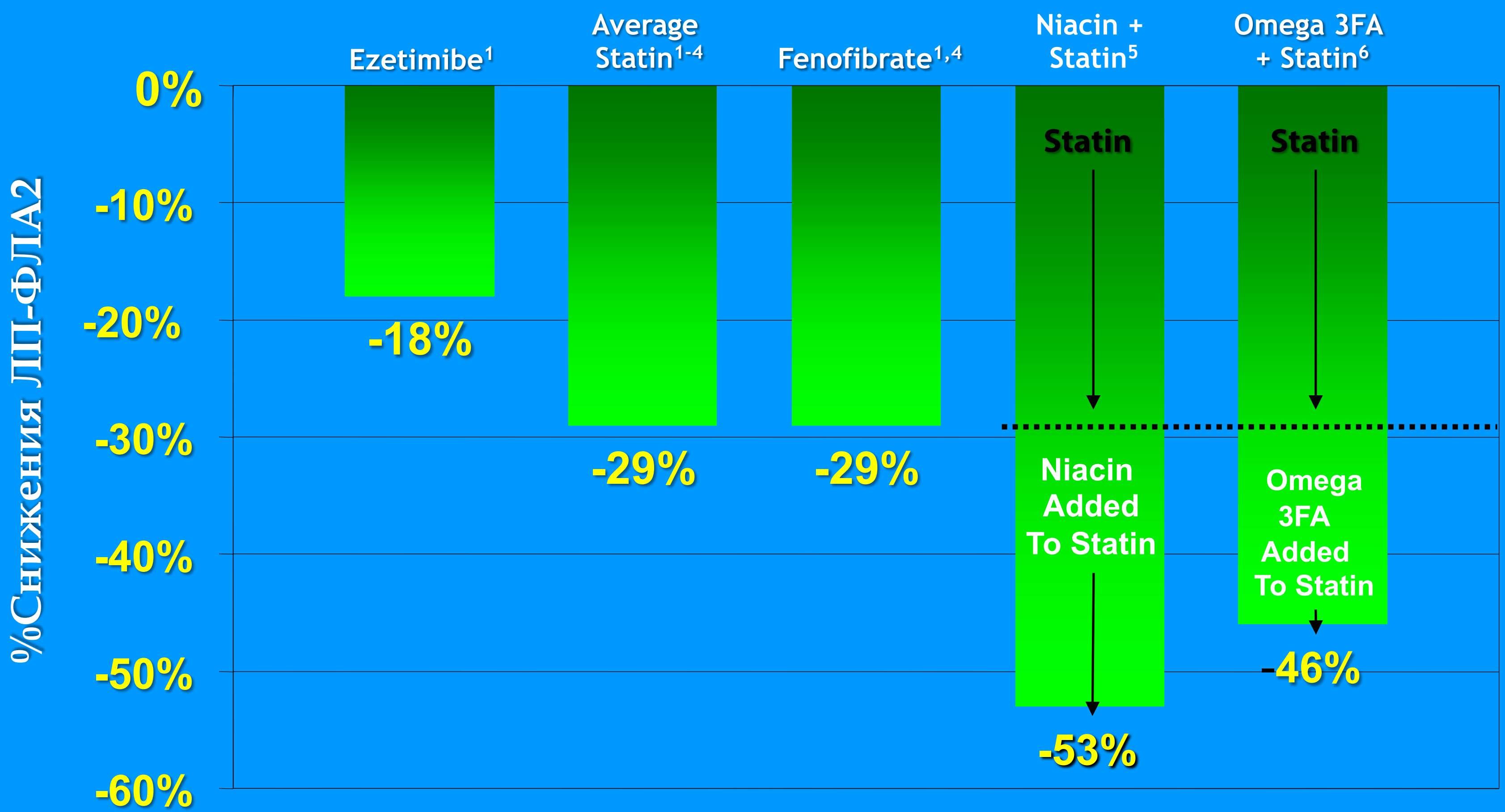
The PLAC Test identifies which moderate and high risk individuals, as initially assessed by traditional risk factors, may actually be at increased risk of heart attack or stroke.

Таким лицам необходимо снижать ЛПНП до более низких целевых значений, характерных для более высоких уровней риска

Davidson MH, et al. *Am J Card Suppl* 2008.

Терапия, снижающая липиды и сердечно-сосудистые события, понижает и ЛП-ФЛА2

Lipid Lowering Medications Shown to Reduce CV Events also Lower Lp-PLA_2



1. Saougos VG, et al. *ATVB* 2007.
2. Albert M, et al. *Atherosclerosis* 2005.
3. Schaefer EJ, et al. *Am J Cardiol*. 2005.
4. Muhlestein JB, et al. *JACC*. 2006.
5. Kuvin J, et al. *Am J Cardiol*. 2006.
6. Schalwitz R, et al. ATVB Annual Mtg 2007.

«Снижение активности ЛП-ФЛА2 в течение 1-го года, связанное с положительным терапевтическим эффектом правастатина, является высоко значимым предиктором коронарных событий, *независимым* от ЛПНП»

Changes in Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Predict Coronary Events and Partly Account for the Treatment Effect of Pravastatin: Results From the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study

Harvey D. White, DSc;* John Simes, MD;* Ralph A. H. Stewart, MD; Stefan Blankenberg, MD; Elizabeth H. Barnes, MStat; Ian C. Marschner, PhD; Peter Thompson, MD; Malcolm West, MD; Tanja Zeller, PhD; David M. Colquhoun, MD; Paul Nestel, MD; Anthony C. Keech, MD; David R. Sullivan, MD; David Hunt, MD; Andrew Tonkin, MD; for the LIPID Study Investigators

Background—Lipoprotein-associated phospholipase A2 ($Lp\text{-}PLA_2$) levels are associated with coronary heart disease (CHD) in healthy individuals and in patients who have had ischemic events.

Methods and Results—The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study randomized 9014 patients with cholesterol levels of 4.0 to 7.0 mmol/L to placebo or pravastatin 3 to 36 months after myocardial infarction or unstable angina and showed a reduction in CHD and total mortality. We assessed the value of baseline and change in $Lp\text{-}PLA_2$ activity to predict outcomes over a 6-year follow-up, the effect of pravastatin on $Lp\text{-}PLA_2$ levels, and whether pravastatin treatment effect was related to $Lp\text{-}PLA_2$ activity change. $Lp\text{-}PLA_2$ was measured at randomization and 1 year, and levels were grouped as quartiles. The prespecified end point was CHD death or nonfatal myocardial infarction. Baseline $Lp\text{-}PLA_2$ activity was positively associated with CHD events ($P<0.001$) but not after adjustment for 23 baseline factors ($P=0.66$). In 6518 patients who were event free at 1 year, change in $Lp\text{-}PLA_2$ was a significant independent predictor of subsequent CHD events after adjustment for these risk factors, including LDL cholesterol and LDL cholesterol changes ($P<0.001$). Pravastatin reduced $Lp\text{-}PLA_2$ by 16% compared with placebo ($P<0.001$). After adjustment for $Lp\text{-}PLA_2$ change, the pravastatin treatment effect was reduced from 23% to 10% ($P=0.26$), with 59% of the treatment effect accounted for by changes in $Lp\text{-}PLA_2$. Similar reductions in treatment effect were seen after adjustment for LDL cholesterol change.

Conclusion—Reduction in $Lp\text{-}PLA_2$ activity during the first year was a highly significant predictor of CHD events, independent of change in LDL cholesterol, and may account for over half of the benefits of pravastatin in the LIPID study. (***J Am Heart Assoc.*** **2013;2:e000360 doi: 10.1161/JAHA.113.000360**)

Терапия статинами (аторвастатин, симвастатин,) и фенофибратами эффективна для снижения ЛП-ФЛА2 в плазме, поэтому ЛП-ФЛА2 должна использоваться для мониторинга терапии

Commonly used statines like atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate therapies are effective in reducing plasma $Lp\text{-}PLA_2$ levels, therefore, $Lp\text{-}PLA_2$ should be used for therapeutic monitoring

ДИАКОН

Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше

sale@diakonlab.ru

www.diakonlab.ru

142290, Пущино,
МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679