



Интерпретация данных липидного спектра: Актуальные рекомендации

Татьяна Горелова

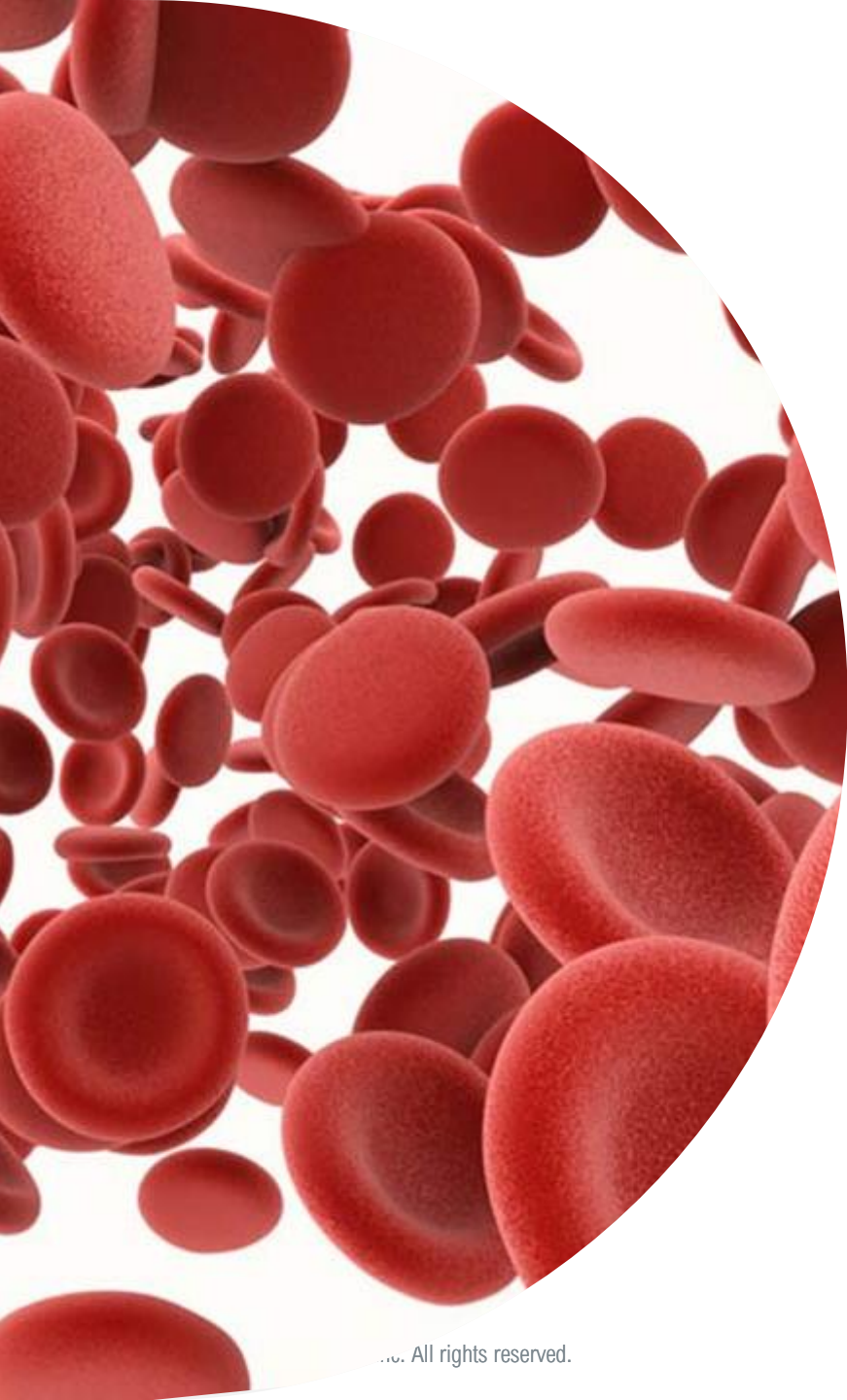
Ведущий специалист по продукции

ООО «Бекмен Культер»

© 2023 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.

BCRU_PR_5830921_rev.1





СОДЕРЖАНИЕ

Направления клинической работы с ССЗ

Показатели липидного профиля

ХС ЛНП – ключевой показатель липидограммы, и оценка остаточного риска

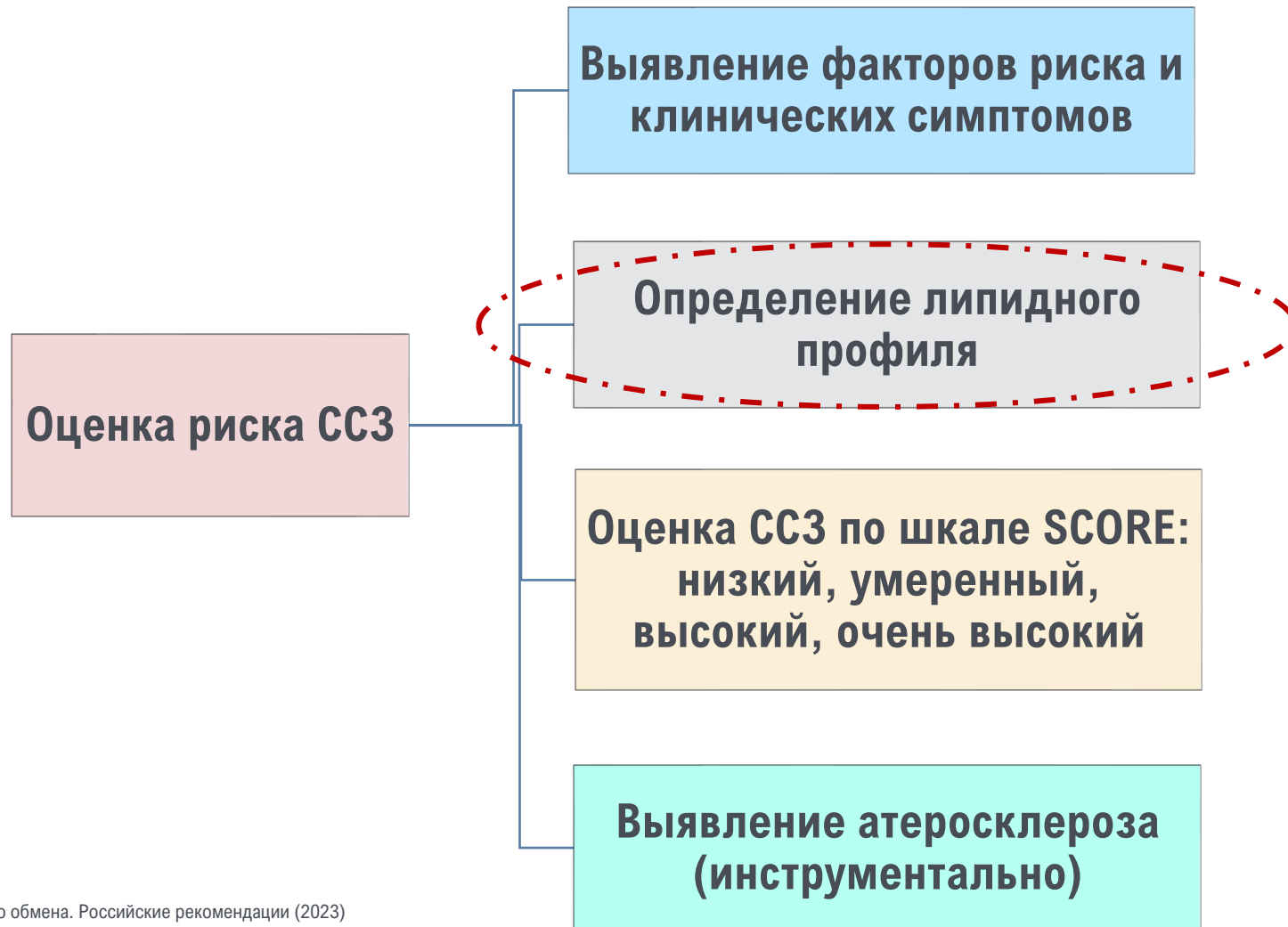
Основные положения рекомендаций EFLM и EAS



Направления клинической работы с ССЗ

Алгоритм выявления/оценки риска ССЗ

Скрининг – у всех мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет



Нормативная база

- **Рекомендации для клиницистов и лаборатории**

 I. Нарушения липидного обмена. Российские рекомендации (2023)

II. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр (2020)

III. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Евразийская ассоциация кардиологов. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) (2020)

IV. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

V. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

 VI. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM (2020)

Почему понадобились новые рекомендации для исследования атерогенных липопротеидов?

- Терапия позволяет добиться очень низких уровней ХС ЛНП → **фокус на остаточные ССР**
- Для адекватной оценки нужны дополнительные маркеры

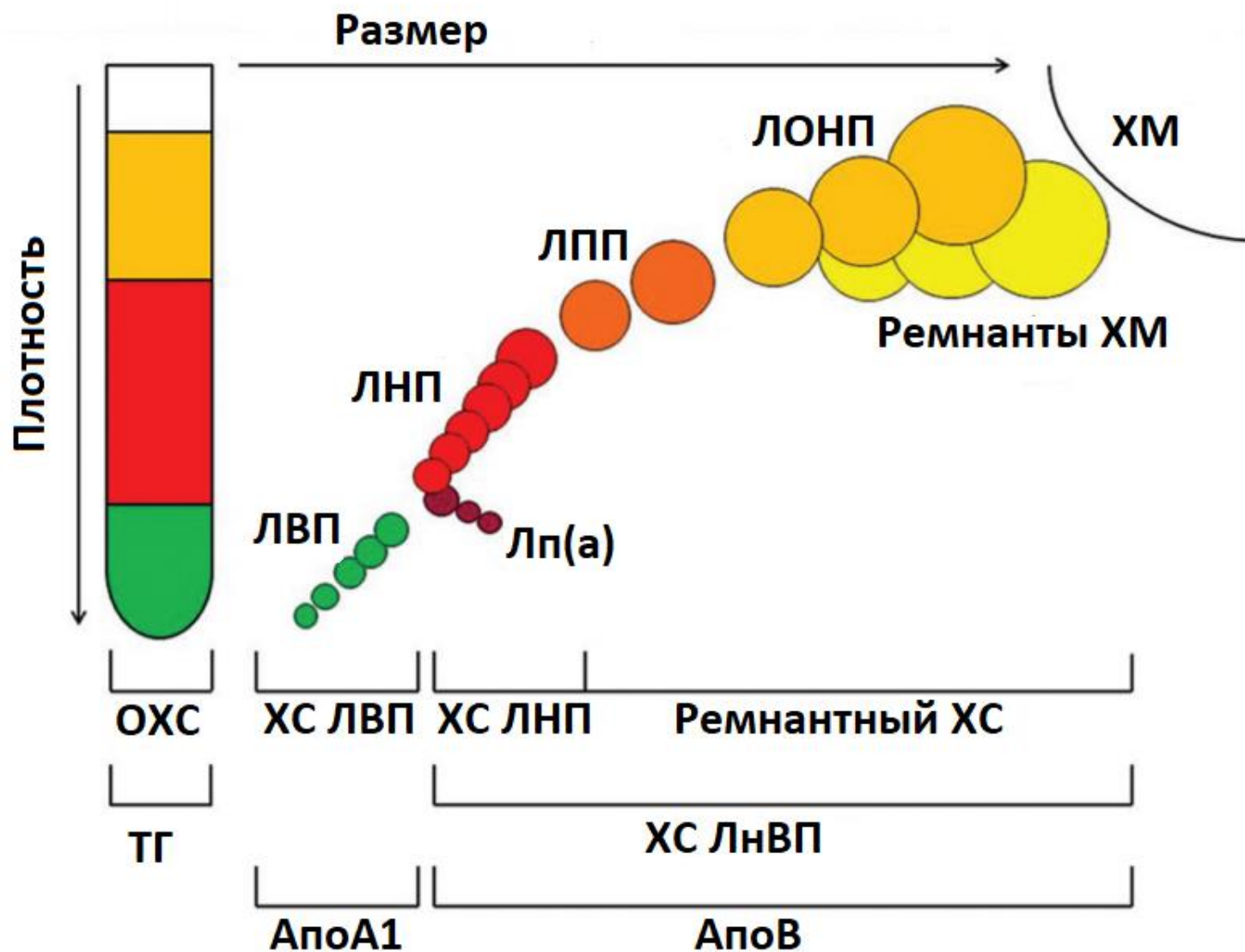
Рекомендации приводятся для всех этапов лабораторного процесса

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517



| Введение

Распределение разных липопротеидов по размерам и плотности



ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП –
традиционные показатели
«первичной»
липидограммы

Рекомендации по определению атерогенных липопротеидов и липидов

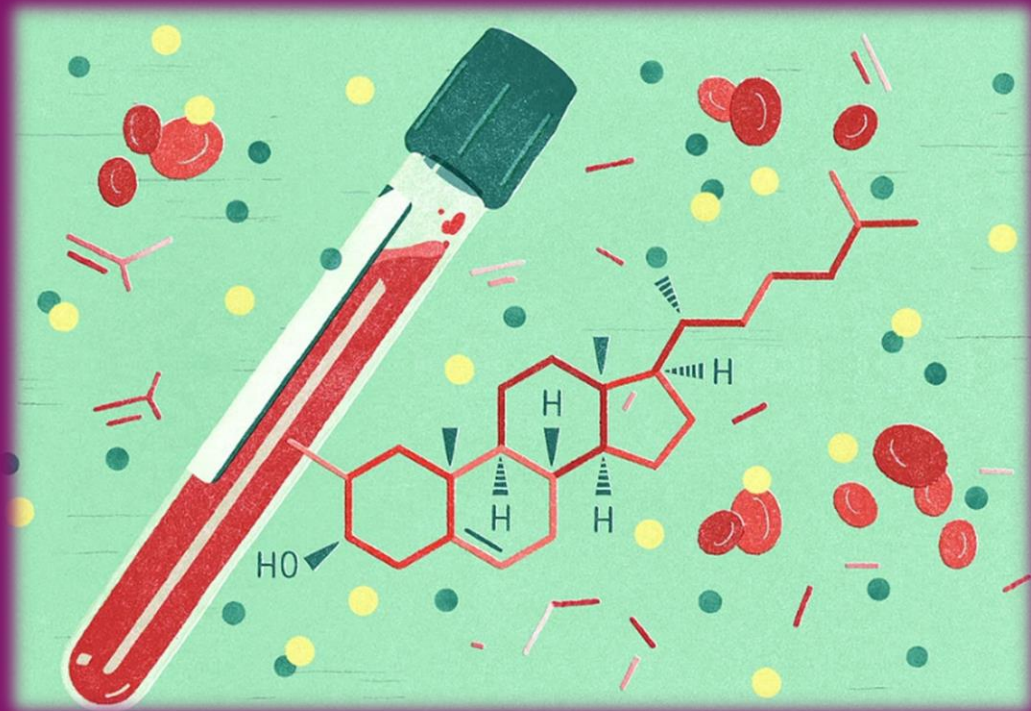
	Оценка риска ССЗ	Оценка ДЛП	Выбор терапии	Цель терапии
ОХС	Да*	Опция**	Опция**	Опция**
ХС ЛНП	Да	Да	Да	Да
ТГ	Да	Да	Да	Нет
ХС ЛнВП	Да	Нет	Нет	Да***
АпоВ	Опция***	Да***	Нет	Опция***

*Вместе с ХС ЛВП

**учитывать, когда недоступен ХС ЛНП

***у пациентов с умеренной/средней ГТГ (2-10 ммоль/л)

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517



ХС ЛНП – ключевой показатель липидограммы

Определение ХС ЛНП

- Методики определяют **содержание ХС в частицах ЛНП**
- ХС ЛНП либо измеряется (рутинная биохимия), либо считается из липидограммы:

$$\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2.2$$

формула Фридвальда

РАСЧЕТНЫЙ ХС ЛНП - ОГРАНИЧЕНИЯ

1. ТГ/2.2 фиксировано
2. Ошибка $\uparrow \uparrow \uparrow$ при $\text{ТГ} > 4.5$ ммоль/л $\rightarrow$ **формулу использовать нельзя**
3. ТГ 2.3 - 4.5 ммоль/л $\rightarrow$ недооценка ХС ЛНП на пороговых уровнях $\rightarrow$ пропуск до 20% пациентов, которым нужна более интенсивная терапия
4. При ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л – ложное завышение ХС ЛОНП

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517

Расчетный ХС ЛНП

Формула Мартина-Хопкинса:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ/фактор}$$

- Фактор зависит от ТГ и ХС ЛнВП
- В формуле Фридвальда ТГ всегда делится на 2.2 (в ммоль/л), формула Мартина-Хопкинса - 180 вариантов в зависимости от ТГ и ХС ЛнВП
- Эти варианты получены прямым сравнением ТГ/ХС ЛОНП при ультрацентрифугировании на выборке >1.3 млн пациентов (Very Large Database of Lipids)
- ↑ точность расчета ХС ЛНП при ТГ 2.0-4.5 ммоль/л, ХС ЛНП<1.8 ммоль/л, не натошак

Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the Standard Lipid Profile
JAMA. 2013 November 20; 310(19): 2061–2068

Формула Мартина-Хопкинса

Коэффициенты перевода:
ХС ЛВП (мг/дл) в ммоль/л *0.0259
ТГ (мг/дл) в ммоль/л *0.0113

Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for
Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the
Standard Lipid Profile
JAMA. 2013 November 20; 310(19): 2061–2068

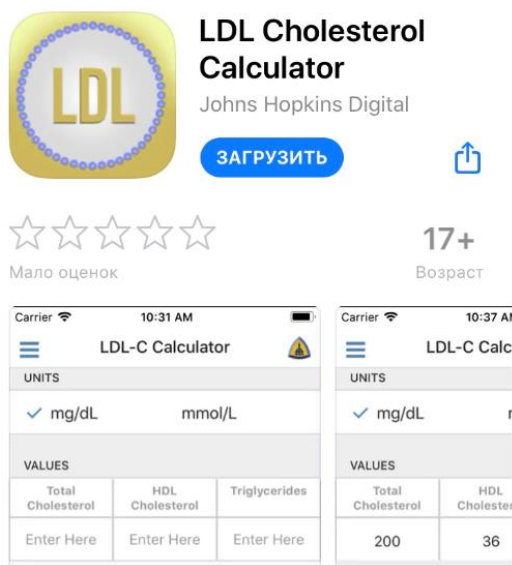
ТГ, мг/дл	ОХС – ХС ЛВП = ХС ЛнВП, мг/дл					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.1
50-56	4.0	3.9	3.7	3.6	3.6	3.4
57-61	4.3	4.1	4.0	3.9	3.8	3.6
62-66	4.5	4.3	4.1	4.0	3.9	3.9
67-71	4.7	4.4	4.3	4.2	4.1	3.9
72-75	4.8	4.6	4.4	4.2	4.2	4.1
76-79	4.9	4.6	4.5	4.3	4.3	4.2
80-83	5.0	4.8	4.6	4.4	4.3	4.2
84-87	5.1	4.8	4.6	4.5	4.4	4.3
88-92	5.2	4.9	4.7	4.6	4.4	4.3
93-96	5.3	5.0	4.8	4.7	4.5	4.4
97-100	5.4	5.1	4.8	4.7	4.5	4.3
101-105	5.5	5.2	5.0	4.7	4.6	4.5
106-110	5.6	5.3	5.0	4.8	4.6	4.5
111-115	5.7	5.4	5.1	4.9	4.7	4.5
116-120	5.8	5.5	5.2	5.0	4.8	4.6
121-126	6.0	5.5	5.3	5.0	4.8	4.6
127-132	6.1	5.7	5.3	5.1	4.9	4.7
133-138	6.2	5.8	5.4	5.2	5.0	4.7
139-146	6.3	5.9	5.6	5.3	5.0	4.8
147-154	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1	4.8
155-163	6.7	6.2	5.8	5.4	5.2	4.9
164-173	6.8	6.3	5.9	5.5	5.3	5.0
174-185	7.0	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1
186-201	7.3	6.7	6.2	5.8	5.5	5.2
202-220	7.6	6.9	6.4	6.0	5.6	5.3
221-247	8.0	7.2	6.6	6.2	5.9	5.4
248-292	8.5	7.6	7.0	6.5	6.1	5.6
293-399	9.5	8.3	7.5	7.0	6.5	5.9
400-13975	11.9	10.0	8.8	8.1	7.5	6.7

Формула Мартина-Хопкинса

- Внедрить в ЛИС все варианты сложно
- Калькулятор для расчета (мг/дл): <http://www.lldcalculator.com/>

DATA ENTRY			CALCULATED VALUES		
Total Cholesterol	HDL-C	Triglycerides	Non-HDL-C	Factor	LDL-C

- Калькулятор для расчета в приложении на смартфон:
<https://www.hopkinsmedicine.org/apps/all-apps/ldl-cholesterol-calculator>



LDL-C Calculator

UNITS

mg/dL ✓ mmol/L

VALUES

Total Cholesterol	HDL Cholesterol	Triglycerides
7.8	1.3	3.5

RESULTS

LDL Cholesterol: 5.14 mmol/L ⓘ

Factor: 2.58 ⓘ

VLDL Cholesterol: 1.36 mmol/L

Non-HDL Cholesterol: 6.5 mmol/L

Формула Фридвальда:

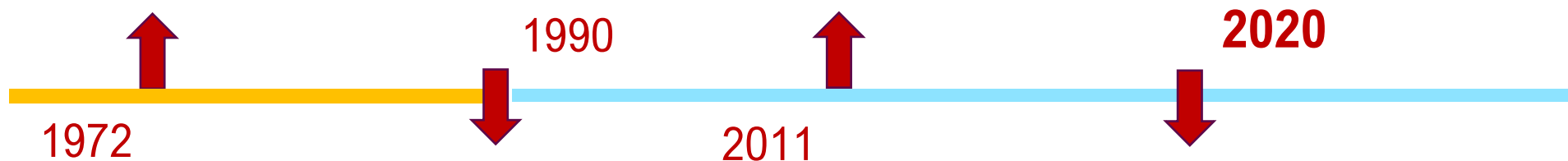
$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2.2$$

- 448 образцов, натощак
- Не работает при III типе гиперлиппротеидемии
- Не работает при $\text{ТГ} > 4.5$ ммоль/л
- Нет данных на $\text{ХС ЛНП} < 1.8$ ммоль/л

Формула Мартина-Хопкинса:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/\text{фактор}$$

- 1 350 908 образцов, в т.ч. не натощак
- Работает при $\text{ХС ЛНП} < 1.8$ ммоль/л
- Более корректно работает на $\text{ТГ} 2-4.5$ ммоль/л



Иссл.-е NLRC:

Clin.Chem 36/1, 15-19 (1990)

- 4736 образцов

Конц.-я ТГ, ммоль/л	% приемлемых рез.-тов ХС ЛНП ($\pm 10\%$)
<2.3	90%
2.3-4.5	72%
4.5-6.8	39%

Рекомендации

Формула Фридвальда:

- $\text{ХС ЛНП} > 1.8$ ммоль/л,
- $\text{ТГ} < 2.3$ ммоль/л, натощак

Формула Мартина-Хопкинса:

- $\text{ТГ} 2-4.5$ ммоль/л
- Можно не натощак

Прямое измерение:

- $\text{ТГ} > 4.5$ ммоль/л (4.0)



| Остаточный риск

«Скрытый риск» на целевых уровнях ХС ЛНП

ХС ЛНП на уровне целевого значения, но атеросклероз, ССЗ прогрессируют

- Остаточный риск не выявляется ХС ЛНП
- Остаточный риск → **дополнительные маркеры:**

1. ЛнВП

2. АпоВ

Вторичные цели терапии

ХС ЛнВП или апоВ – хорошие маркеры при метаболическом синдроме и диабете и **могут быть вторичной целью терапии:**

Риск	Целевые уровни ХС ЛнВП и апоВ
Очень высокий, рецидивы ССЗ	ХС ЛнВП <1.8 ммоль/л и апоВ <55 мг/дл
Очень высокий риск	ХС ЛнВП <2.2 ммоль/л и апоВ <65 мг/дл
Высокий риск	ХС ЛнВП-С <2.6 ммоль/л и апоВ <80 мг/дл

Расчетный ХС ЛнВП

$$\text{ХС ЛнВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$$

ХС ЛнВП корректируется текущими способами терапии, есть целевые значения

→ ХС ЛнВП включен во вторичные цели для терапии в рекомендации

ХС ЛнВП более прогностически значим по сравнению
с ХС ЛНП при метаболическом синдроме и СД

ХС ЛнВП: ОСОБЕННОСТИ

- ✓ Не требует концентрации ТГ < 4.5 ммоль/л
- ✓ Это выход, когда «Фридвальд не работает» из-за ↑ТГ
- ✓ Можно определять не натощак

Источник	Особенности и целевые уровни
Российские рекомендации, VII пересмотр (2020), Нарушения липидного обмена. Российские рекомендации (2023)	Прямое измерение ХС ЛНП ограничено, особенно при метаболическом синдроме, СД, ГТГ → использовать ХС ЛнВП. Целевые уровни ХС ЛнВП: < 2,2 ммоль/л – для очень высокого риска, < 2,6 ммоль/л – для высокого риска, < 3,4 ммоль/л – для умеренного риска
Флагирирование аномальных значений на основе порогов прогнозирования риска (EFLM + EAS, 2020)	Натощак ≥ 3.8 ммоль/л Не натощак ≥ 3.9 ммоль/л

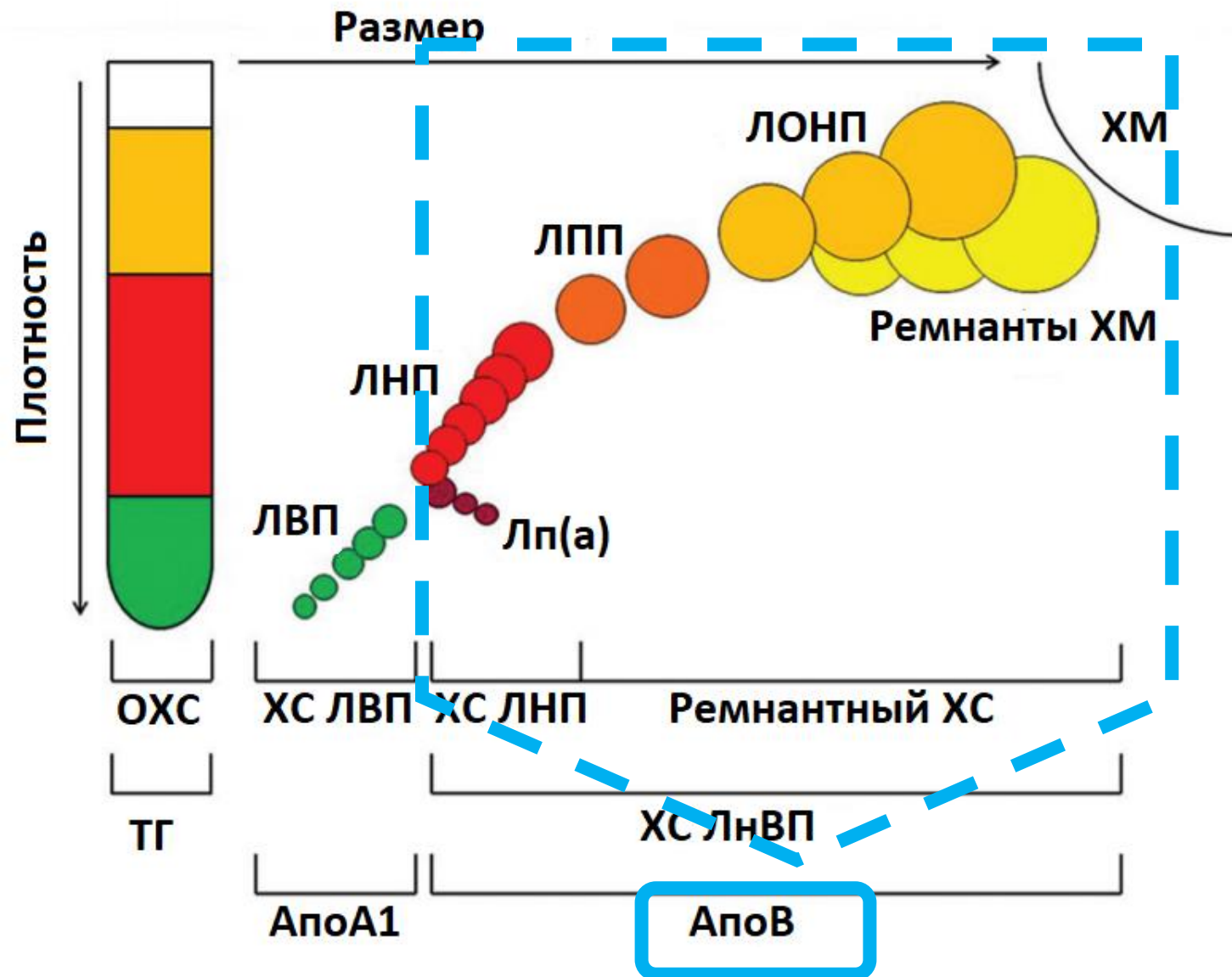
Частицы и концентрация – одно и то же?

- ЛНП атерогенны, но ХС ЛНП не всегда отражает их содержание
- Концентрация частиц ЛНП не равна ХС ЛНП
- ХС ЛНП у больных СД 2 типа обычно не повышен, но средний размер частиц ЛНП меньше, а число больше, чем у пациента с той же концентрацией ХС ЛНП и большим размером частиц ЛНП
- Небольшие частицы ЛНП преобладают у пациентов с легкой/умеренной ГТГ

АпоВ → оценка числа атерогенных частиц ЛНП

Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM
Clinical Chemistry 64:7
1006–1033 (2018)

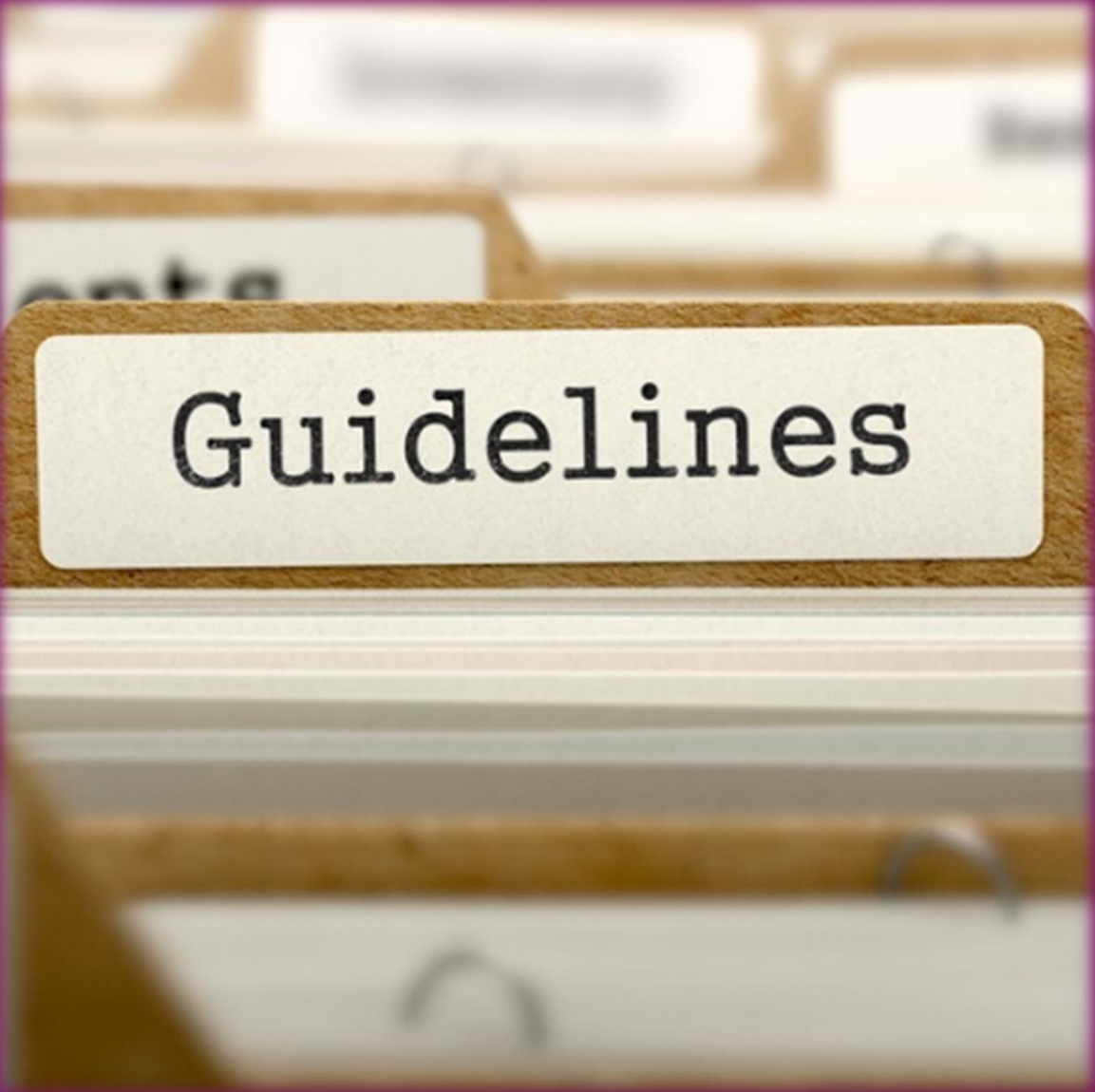
Лipoproteиды: распределение размеров и плотности



Почему апоВ?

- ✓ Низкая вариабельность относительно ОХС, ЛВП и ТГ
- ✓ АпоВ – вместе с ХС ЛнВП вторичная цель терапии, особенно при метаболическим синдроме, диабете

Риск	Целевые уровни ХС ЛнВП и апоВ
Очень высокий, рецидивы ССЗ	ХС ЛнВП <1,8 ммоль/л и апоВ <55 мг/дл
Очень высокий риск	ХС ЛнВП <2,2 ммоль/л и апоВ <65 мг/дл
Высокий риск	ХС ЛнВП <2,6 ммоль/л и апоВ <80 мг/дл



Guidelines

Основные положения EFLM и EAS

Рекомендации EAS / EFLM – аналитика

- Расчет / измерение ХС ЛНП и ХС ЛнВП – одним методом, в идеале – на одной тест-системе в одной лаборатории
- Информирование клинициста о смене аналит.системы / метода
- При ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л и/или ТГ 2.0–4.5 ммоль/л, в образцах не натощак – расчет по формуле Мартина-Хопкинса
- Прямое измерение ХС ЛНП при ТГ ≥ 4.5 ммоль/л
- АроВ – для оценки общего числа атерогенных частиц натощак и не натощак

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517

Рефересные интервалы (РИ)

В связи с нездоровым образом жизни популяционные РИ для ОХС, ХС ЛНП и ТГ намного выше порогов для ССР

По это причине флагирование результатов липидограммы относительно популяционных РИ не рекомендовано

- В педиатрии выдача результатов относительно популяционных пол- и возраст-зависимых РИ – для раннего выявления ГЛП, связанной с ранним атеросклерозом, особенно СГХС

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517

Референсные интервалы для тестов липидного профиля

Аналит	Единицы измерения	Пол	Возраст	Референсный интервал	
				Нижний	Верхний
Холестерин	ммоль/л	М + Ж	< 45	3,27	6,65
		М + Ж	≥ 45	3,77	7,61
Триглицериды	ммоль/л	М	18–64	0,45	2,67
		Ж	18–64	0,41	1,81
ЛПВП	ммоль/л	М	18–64	0,76	1,79
		Ж	18–64	0,99	2,23
ЛПНП	ммоль/л	М	< 45	2,20	5,87
		Ж	< 45	1,97	4,86
		М + Ж	≥ 45	2,33	5,29
не-ЛПВП	ммоль/л	М	< 45	2,20	5,89
		Ж	< 45	2,01	4,94
		М + Ж	≥ 45	2,50	6,28

- Популяционные РИ были установлены прямым методом для российской популяции
- Красным отмечены результаты, превышающие пороги, указанные в клинических рекомендациях

Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: a research conducted as a part of the IFCC global study on reference values.

Clin Biochem 2020 Jul;81:47-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.001>
 S. Evgina, K. Ichihara, A. Ruzhanskaya, I. Skibo, N. Vybornova, A. Vasiliev, S. Kimura, D. Butlitski, E. Volkova, E. Vilenskaya, V. Emanuel

Флагирирование результатов стандартной липидограммы по пороговым и экстремальным значениям

Тест	Пороговые значения	Комментарии при выдаче результатов
ТГ	Натошак ≥ 1.7 ммоль/л Не натошак ≥ 2 ммоль/л	>10 ммоль/л – тяжелая ГТГ с высоким риском острого панкреатита
ОХС	≥ 5 ммоль/л	
ХС ЛНП	≥ 3 ммоль/л	>13 ммоль/л – подозрение на гомозиготную СГХС >5 ммоль/л – подозрение на гетерозиготную СГХС
ХС ЛнВП	Натошак ≥ 3.8 ммоль/л Не натошак ≥ 3.9 ммоль/л	
ХС ЛВП >2.3 ммоль/л – $\uparrow$ ССР	♂ ≤ 1 ммоль/л ♀ ≤ 1.2 ммоль/л	<0.2 ммоль/л - наследственная гипо-альфа-липопротеинемия

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517

Кардиоваскулярная профилактика. Российские Национальные рекомендации (2017), п.10
Российский кардиологический журнал 2018; 23 (6)

Флаги́рование результатов расширенной липидограммы по пороговым и экстремальным значениям

Тест	Пороговые значения	Комментарии при выдаче результатов
АпоВ	≥1 г/л	<0.1 г/л: наследственная абеталипопротеинемия
АпоА1	♂: ≥1.2 г/л ♀: ≥1.4 г/л	<0.1 г/л: наследственная гипо-альфа-липопротеинемия
Лп(а)	≥50 мг/дл	>120 мг/дл: очень высокий риск ИМ и стеноза аортального клапана (в Российских рекомендациях >180 мг/дл)

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM
Clin Chem Lab Med 2020; 58(4): 496–517

Выводы

- I. Традиционная липидограмма: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП – первичный подход к диагностике дислипидемий, определению риска ССЗ
- II. ХС ЛНП – основной маркер риска ССЗ – имеет особенности
- III. Остаточный риск ССЗ при ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л → внедрение ХС ЛнВП и апоВ
- IV. Разработаны рекомендации для оценки липидограммы (EFLM + EAS)

Спасибо за внимание!



COMPANY CONFIDENTIAL FOR INTERNAL USE ONLY

© 2023 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.

Beckman Coulter, the stylized logo, and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.