

Этот загадочный липопротеин (а)

В.В. Вельков

ЗАО «ДИАКОН»,
142290, г. Пущино, Московская область, пр.Науки, 5
www.diakon-diagnostics.ru

Он действительно загадочный. С одной стороны, вряд ли вы найдете его в схемах метаболизма холестерина. Для чего он нужен – точно не знает никто. С другой стороны – он обязательно присутствует в вашей плазме...

С одной стороны – он «родной брат» «плохого» Х-ЛПНП, повышенные концентрации которого ведут к атеросклерозу. С другой - родственник «хорошего» пламиногена, участвующего в растворении тромбов.

С одной стороны, поскольку он похож на Х-ЛПНП, то приводит к атеросклерозу, инфарктам миокарда и ишемическим инсультам. А с другой стороны, поскольку сходен с пламиногеном, – мешает нормальному пламиногену и вызывает образование тромбов.

Повышенный ЛП(а) – наиболее частая генетическая причина сосудистых заболеваний, приводящих к инфарктам и инсультам. С другой – повышенный уровень ЛП(а) связан с долгожительством; у тех, кто сумел дожить до 100 лет, уровни ЛП(а) скорее всего повышены.

Может, с ним вообще лучше не иметь дела, как говорится, до выяснения обстоятельств? Или, все же, иметь?

Но если вы измеряете или рассчитываете уровни Х-ЛПНП, вы будете иметь дело с ЛП(а). Потому что практически во все показатели концентрации Х-ЛПНП или Апо В, которые измеряются или рассчитываются, обязательно входят и концентрации ЛП(а). И то, что вы считаете концентрацией Х-ЛПНП в действительности есть сумма концентраций Х-ЛПНП и ЛП(а). Как же теперь интерпретировать результаты?

Строение ЛП(а).

ЛП(а) [Lp(a)], или «липопротеин а малое», как уже говорилось, «опасный родственник плохого» Х-ЛПНП. Собственно ЛП(а) – это Х-ЛПНП с «довеском» - большим гликопротеином, который называется Апо(а) - аполипопротеин (а) и который с помощью одной дисульфидной связи ковалентно связан с аполипопротеином Апо В, входящим в состав Х-ЛПНП (Рис.1) . Как и Х-ЛПНП, частица ЛП(а) состоит из холестерина, триглицеридов, Апо В, фосфолипидов и аполипопротеина Апо(а).

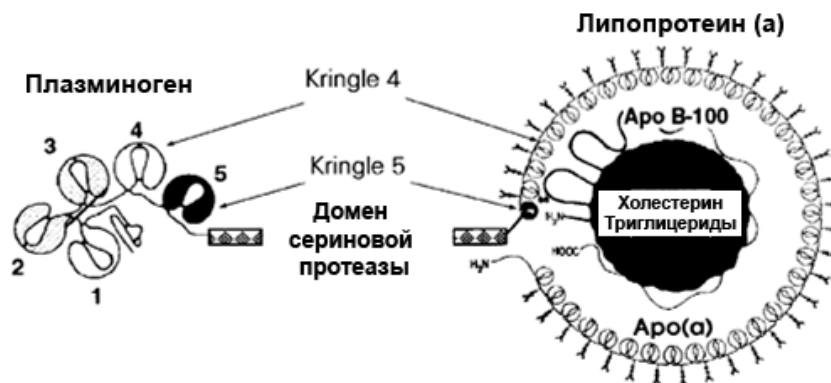


Рис.1. Схема строения ЛП(а). Слева: строение пламиногена, справа – строение ЛП(а) Аполипопротеин(а) связан с АпоВ одной дисульфидной связью. Подробности в тексте.

Синтез ЛП(а) происходит в печени путем объединения X-ЛПНП и Апо (а) за счет дисульфидной связи.

Катаболизм ЛП(а), в отличие от других липопротеинов, происходит в почках, а не в печени..

Строение Апо(а).

Апо(а) - гликопротеин, который имеет гомологию с плазминогеном человека и состоит из доменов, называемых "kringle", (крендель, англ.), которые, собственно, и сходны с аналогичными доменами плазминогена (Рис.1). Апо(а) состоит из неактивного протеазного домена, одного домена . kringle V и разного количества доменов kringle IV. У разных индивидов в гене, кодирующем Апо(а), может быть разное (от 12 до 51) количество фрагментов ДНК, кодирующих домен Апо(а). В результате, по размеру белка и по размеру частиц ЛП(а) в популяции наблюдается значительный полиморфизм. Количество доменов "kringle" в Апо(а), таким образом, предопределяется генетически и может варьировать от 12 до 51. И поэтому молекулярная масса белка Апо(а) у разных лиц может составлять от ~280 до 800 кДа, сейчас известны 34 изоформы ЛП(а).

В Апо(а) домены kringle организованы в особый белковый «мотив», состоящий из трех петлевидных структур, стабилизированных тремя дисульфидными связями. Такой «мотив» содержится также в большом количестве белков, кодируемых генами семейства протромбинов, включающих протромбин, плазминоген, фактор роста гепатоцитов, урокиназу, фактор XII, тканевой активатор плазминогена. (см. обзоры 1-4). Напомним, что плазминоген – это предшественник (профермент) плазмина – основного фермента, расщепляющего фибриновые сгустки. Как неожиданно оказалось, размер аполипопротеина(а) определяет концентрацию ЛП(а) в плазме.

Чем меньше размер Апо(а), тем выше уровень ЛП(а).

Действительно, как установлено во многих исследованиях, чем меньше размер Апо(а), т.е. чем меньше в нем доменов "kringle IV", тем выше уровень ЛП(а) в плазме и наоборот, чем длиннее молекула Апо(а) – тем меньше концентрация ЛП(а). В целом, уровень синтеза Апо (А) определяется тем, как быстро секретируются его изоформы. Меньшие изоформы Апо (а) секретируются быстрее и поэтому уровень ЛП(а) в плазме обратно пропорционален размеру Апо(а) (5,6).

Таким образом, *уровень ЛП(а) в крови определяется генетически* – длиной гена, кодирующего апо(а). Как указывалось, в человеческой популяции существует много аллелей (различных вариантов) гена Апо(а), которые кодируют разное количество доменов kringle IV. В общем, концентрация ЛП(а) у разных лиц может находиться в диапазоне от <0.1 до >200 мг/дл и варьировать в 1000 раз (Рис.2)

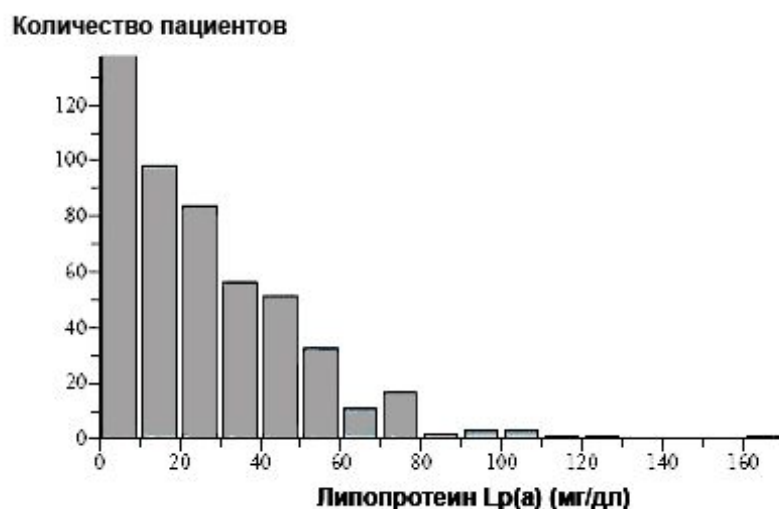


Рис.2. Распределение уровней ЛП(а) в популяции. Чем выше уровни ЛП(а), тем у меньшего количества лиц они встречаются. Нормальные уровни ЛП(а) < 14 мг/дл

Нормальными считаются уровни ЛП(а) < 14 мг/дл. Но разные аллели гена Апо(а) отличаются не только по количеству участков, кодирующих домены kringle IV, но и по нуклеотидным последовательностям этих доменов. Иначе говоря, разным может быть не только количество доменов, но и их «качество». На данный момент обнаружено около 100 аллелей гена Апо(а).

В состав ЛП(а), как говорилось, входят Х-ЛПНП и его центральный аполипопротеин В. Влияют ли уровни этих компонентов ЛП(а) на его концентрацию? Оказалось, что влияют, но крайне незначительно, максимум, на 10%. В целом, общепринято, что *уровень ЛП(а) в плазме более чем на 90% определяется генетически и зависит в основном от скорости биосинтеза Апо (а), обратно пропорционально зависящей от размера Апо(а)*. Начиная с раннего детства концентрация ЛП(а) возрастает, достигает плато к зрелости и остается потом практически неизменной. Дальнейшее повышение уровня ЛП(а) наблюдается только у женщин в постменопаузе

В отличие от большинства липидных факторов риска, риск, связанный с повышенными уровнями ЛП(а), не зависит ни от возраста, ни от пола, ни от диеты и ни от условий жизни (4,6,7). Однако, как оказалось, что факторы, способные повышать уровень ЛП(а) все же существуют. Как говорилось, катаболизм ЛП(а) происходит в почках.

Ренальные патологии повышают уровень ЛП(а) из-за сниженного катаболизма его частиц.

Обнаружено что у лиц, страдающих хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом и диабетической нефропатией, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, уровни ЛП(а) значительно повышены. Так, при нефротическом синдроме уровень ЛП(а) значительно выше (69,1 мг/дл), чем в контрольной группе (18,2 мг/дл). Закономерно, что при ремиссии нефротического синдрома уровни ЛП(а) понижались (8,9).

Более поздние измерения подтвердили эту картину. При почечных заболеваниях из-за нарушений катаболизма ЛП(а) его концентрации могут возрастать почти в 5 раз и достигать 100 мг/дл. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 70 мл/мин, уровень ЛП(а) возрастает еще больше. А у больных с нефропатиями повышенные уровни ЛП(а) и, особенно, его окисленные формы (о них – см. ниже), стимулируют образование свободных радикалов кислорода и, тем самым, усугубляют прогрессирование хронической почечной недостаточности (7,10). Еще в ранних наблюдениях было обнаружено, что к повышению уровней ЛП(а) приводит гемодиализ. Это подтверждено и в недавнем исследовании, когда у 30 пациентов находящихся на гемодиализе, измеряли уровни маркеров атеросклероза, а именно: АпоА, АпоВ, ЛП(а), С-реактивного белка и гомоцистеина. Обнаружены следующие их концентрации (пациенты, контрольная группа): гомоцистеин: 41,9 +/- 19,4 и 9,3 +/- 3,5 мкмоль/л; ЛП(а): 32,5 +/- 31,5 и 13,0 +/- 9,7 мг/дл, hs-CRP 3,78 +/- 3,21 и 2,07 +/- 1,67 мг/л; Апо А/Апо В – 1,46 +/- 0,6 и 1,80 +/- 0,9; общий холестерин 3,56 +/- 0,7 и 4,39 +/- 0,5 ммоль/л; триглицериды: 1,44 +/- 0,5 и 0,85 +/- 0,5 ммоль/л (11).

В общем, считается твердо установленным, что повышение уровней ЛП(а) при почечных патологиях действительно вызывается нарушением функции почек. Но могут быть и другие случаи, когда к нефропатиям приводят исходно повышенные уровни ЛП(а), а не наоборот. Это обнаружилось, когда наблюдали пациентов с недиабетическим нефротическим синдромом, у которых уровень ЛП(а) был в среднем 60,4 мг/дл, в контроле 20,0 мг/дл. Однако, что принципиально, у пациентов с нефротическим синдромом доминировали частицы ЛП(а) меньшего размера (35,7%), в контрольной группе малых частиц ЛП(а) было 24,8%. Это, по мнению авторов, свидетельствует о значительной генетической детерминированности нефротического синдрома, ведь размеры Апо(а) определяются размерами его гена (12).

Физиология ЛП(а)

Несмотря на десятилетия упорных исследований *нормальная* физиологическая роль ЛП(а) до сих пор точно не выяснена. Полагается, что ЛП(а) или как-то участвует в метаболизме холестерина и триглицеридов (ибо похож на Х-ЛПНП), или принимает какое-то участие в процессах коагуляции, ибо Апо(а) похож на плазминоген.. Или «и то и другое» вместе. Что касается *патофизиологической* роли, то в этом вопросе ясности больше. ЛП(а) может вызывать сердечно-сосудистые заболевания за счет проатерогенного характера, присущего Х-ЛПНП, и стимулировать тромбообразование за счет протромботических свойств аполипопротеина Апо(а). Убедительно показано и то и другое. ЛП(а) действительно присутствует в атеросклеротических бляшках и принимает участие в тромботических событиях, которые там и происходят. Присутствие это связано с повышенными концентрациями ЛП(а) а они, в свою очередь, определяются особенностями гена, кодирующего аполипопротеин(а) (1-6,13,14)

Проатерогенная активность ЛП(а)

То, что повышенные уровни ЛП(а) связаны с ССЗ убедительно показано, по крайней мере, в 18 проспективных исследованиях. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень ЛП(а) – независимый фактор риска атерогенеза и тромбогенеза. Согласно мнению Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), повышенные уровни ЛП(а) повышают риск острых коронарных событий на 70%. (1-6,13-15). И вот как можно кратко суммировать результат многолетних исследований «патогенетических» свойств ЛП(а):

- 1) ЛП(а) имеет большое сродство к фибронектину и образует комплексы с протеогликанами и глюкозамингликопротеинами экстрацеллюлярного матрикса;
- 2) это приводит к избирательному накоплению ЛП(а) в стенках сосудов и к индукции воспалительного процесса;
- 3) более того, ЛП(а) - это адгезивный субстрат для моноцитов и активирует воспалительные клетки за счет взаимодействия с интегрином бета 2 - Mac-1. Напомним, что интегрины - это трансмембранные гликопротеины, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы, которые связывают клетки с их средой;
- 4) взаимодействие между интегрином Mac-1 и ЛП(а) усиливается в присутствии повышенных уровней гомоцистеина;
- 5) в результате взаимодействия между ЛП(а) и Mac-1 происходит активация фактора транскрипции, который, в свою очередь, активирует экспрессию генов, вовлеченных в индукцию воспалительного процесса и экспрессию протромботического тканевого фактора (тканевой тромбопластин, фактор III) (16).

Более того, ЛП(а), так же, как и X-ЛПНП, весьма чувствителен к окислительным процессам. А фагоцитоз окисленных форм ЛП(а) и X-ЛПНП ведет к накоплению пенистых клеток и атеросклеротических бляшек. Показано, что повышенные соотношения окисленные фосфолипиды/Апо В и окисленные фосфолипиды/ЛП(а) связаны с заболеваниями коронарных артерий (17,18). Обнаружено, также, и митогенное действие ЛП(а) на гладкомышечные клетки человека, стимулирующее их рост. И чем выше уровень ЛП(а), тем выше такое стимулирующее действие. При этом окисленный ЛП(а) стимулирует пролиферацию клеток сильнее, чем нативный.. Существенно, что антиоксиданты пробукол (probucol) и флувастатин (fluvastatin) ингибировали окисление ЛП(а). Авторы полагают, что *окисленные формы ЛП(а) более атерогенны, чем нативные.* (19).

Атерогенный эффект ЛП(а) усиливается его способностью переносить окисленные фосфолипиды.

Показано, что повышенные уровни ЛП(а) сильно коррелируют с повышенными концентрациями окисленных фосфолипидов, что по мнению авторов, говорит о его способности их связывать и переносить. (18,20,21). Как показали недавние исследования, с частицами ЛП(а), также как и с частицами X-ЛПНП, связана ассоциированная с липопротеинами фосфолипаза А2 (ЛПА ФЛА2), основная функция которой – гидролиз окисленных фосфолипидов, которые, в свою очередь, являются медиаторами воспалительного процесса, происходящего при атеросклерозе. Повышенные в плазме уровни окисленных фосфолипидов и ЛПА ФЛА2 .связаны с заболеваниями коронарных и периферических и с атеросклерозом каротиды. Как оказалось, повышенные уровни окисленных фосфолипидов преимущественно связаны с ЛП(а), что повышает его атерогенность (22). В целом, атерогенность ЛП(а) связана с его способностью:

- 1) активировать интегрин Mac-1 и, тем самым,
- 2) стимулировать привлечение воспалительных клеток к атеросклеротическим бляшкам и,
- 3) стимулировать образование окисленных фосфолипидов, являющихся медиаторами .индукции воспаления, которые вызывают проникновение моноцитов в стенки сосудов. Однако этим проатерогенные свойства ЛП(а) далеко не исчерпываются.

ЛП(а) и прогрессирование атеросклеротических бляшек

Согласно ретроспективным исследованиям, повышенные уровни ЛП(а), а именно 30 +/- 26 мг/дл против 14 +/- 9 мг/дл, связаны с прогрессированием бляшек в коронарных артериях, ранее не имевших стенозов (23). Выяснено, что в бляшках накапливаются преимущественно мелкие частицы ЛП(а), содержащие короткие варианты Апо(а). Обнаружилось это, когда определяли, какие именно изоформы Апо(а) и Апо В присутствуют в атеросклеротических бляшках пациентов, подвергшихся эндартерэктомии каротиды (удаление эндотелия из каротидной артерии) по поводу тяжелых стенозов. При этом уровни ЛП(а) были выше у женщин (37 мг/дл, контроль 19,3 мг/дл) чем у мужчин, в то время, как концентрации Апо В у женщин были ниже. Важно, что *отложения ЛП(а) в бляшках были больше, чем отложения Апо В*. Более того, *в бляшках обнаруживались более мелкие изоформы ЛП(а), чем в плазме*. Однако у женщин с нестабильными бляшками уровни ЛП(а) были повышенными как в бляшках так и в сыворотке (44, 0 мг/дл против 22,3 мг/дл), :В целом, как у мужчин, так и у женщин в бляшках избирательно накапливаются более мелкие изоформы ЛП(а), соотношение: мелкие частицы ЛП(а)/крупные частицы ЛП(а) в бляшках каротиды составляло 1,2, а в сыворотке – 0,5. Подчеркнем, что эта закономерность справедлива как для женщин, так и для мужчин (24).

ЛП(а) – независимый протромботический фактор.

Показано, что аполипротеин (а), находящийся в составе ЛП(а) и имеющий домены kringle IV, гомологичные доменам плазминогена, конкурирует с плазминогеном за места связывания как на фибрине, так и на эндотелиальных клетках и, тем самым, вытесняет плазминоген из мест его связывания (25). Как уже упоминалось, плазминоген в активной форме расщепляет фибрин для растворения сгустков крови. Активируется плазминоген тканевым активатором плазминогена и активатором плазминогена урокиназного типа. А частицы ЛП(а) за счет наличия в Апо(а) доменов kringle IV:

- 1) ингибирует связывание плазминогена, тем самым,
- 2) снижают образование плазмينا, что, в свою очередь,
- 3) снижает фибринолиз, а это ведет,
- 4) к повышенному тромбозу.

В целом, все это способствует отложению фибрина и холестерина в местах повреждения сосудов. Более того, ЛП(а) стимулирует синтез эндотелиальными клетками активатора ингибитора плазминогена (РАI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-РА). В итоге, все это снижает фибринолиз за счет уменьшения уровня t-РА, необходимого для активации плазминогена (26).

Кроме этого, исследования *in vitro* продемонстрировали, что ЛП(а) и Апо(а) связываются так же и с ингибитором внешнего пути свертывания (tissue factor pathway inhibitor - TFPI). Полагается, что ЛП(а), за счет Апо(а), связывающегося с TFPI, стимулирует тромбообразование (27).

ЛП(а) способен проникать в спинномозговую жидкость.

Недавно изучено содержание и размеры частиц ЛП(а) в СМЖ у пациентов с дисфункцией гемато-энцефалического барьера, вызванной как воспалительными процессами, так и не связанной с воспалениями. Оказалось, ЛП(а) присутствовал в СМЖ у пациентов с дисфункцией гемато-энцефалического барьера, независимо от механизма ее патогенеза. Полагается, что присутствие ЛП(а) в СМЖ может распространять его патогенетическое действие и на ЦНС (28).

Апо (а) – положительный (?) реактант острой фазы.

Существенно, что Апо(а) – это белок острой фазы и его концентрации могут возрастать после хирургических операций, ИМ, инсульта и других повреждений ткани. Поэтому *корректно измерять ЛП(а) следует, по крайней мере, 1 месяц после этих событий, если они имели место*. Так, уровни ЛП(а) измеряли у 100 лиц с острофазным ответом (48 пациентов с инфекциями, 25 перенесли хирургические операции, 17 пациентов с опухолями, 10 пациентов с другими патологиями) и в контрольной группе. Показано, что при ОФ уровень ЛП(а) был значительно повышен и составлял 30,0 +/- 28, 4 мг/дл, против 11, 8 +/- 19, 3 мг/дл (29). Данные о том, что ЛП(а) положительный реактант ОФ подтверждаются во многих исследованиях. Побочным эффектом бифосфонатов, используемых при лечении злокачественной гиперкальцемии и болезни Педжета

(Paget's disease of bone), является индукция ОФ. У 9 лиц (4 мужчины и 5 женщин), которым проводили инфузию биофосфонатами, как оказалось, ЛП(а), СРБ и СОЭ возрастали. Уровень ЛП(а) достигал максимума на седьмой день (30).. В другой работе, уровень ЛП(а) измеряли у 80 пациентов, у которых также наблюдали ОФ. Изменялись также и такие белки ОФ, как гаптоглобин, альфа-1-антитрипсин. Уровень ЛП(а) в контрольной группе (40 человек) составлял 19,0 мг/дл, у пациентов с ОФ 35,8 мг/дл. Уровни альфа-1-антитрипсина и гаптоглобина при ОФ составляли 2.709 г/л и 2.631 г/л соответственно, в контроле - 1.422 г/л и 0.956 г/л (31). После аортокоронарного шунтирования уровень ЛП(а) понижался также, как и уровни других белков ОФ (альфа-1-антитрипсин, альфа-2-макроглобулин) (32).

Однако в некоторых работах были получены противоположные результаты. Так, наблюдался 41 пациент со злокачественными опухолями и последующей абдоминальной хирургией. Предоперационные уровни ЛП(а) и ИЛ-6 сравнивали с таковыми через 5 ч, через 24 ч и через 5 дней после операции. Обнаружено, что уровни ЛП(а) изменились так, как будто он негативный реактант ОФ, его уровень через 24 ч после операции снизился на 30%. Более того, оказалось, что уровни ИЛ-6 были обратно пропорциональны уровням ЛП(а) (33). Аналогичные данные получены и в исследовании того, как влияет на ЛП(а) сильный острофазный ответ, вызываемый ожогами и сепсисами. Наблюдали 9 пациентов с сепсисом (неотложная терапия) и 4 пациентов с интенсивными ожогами. Во всех изученных случаях. Уровень ЛП(а) резко снижался и притом, параллельно со снижением концентрации Х-ЛПНП, в то время, как для уровней СРБ наблюдалась прямо противоположная, «зеркальная» картина. У 5 выживших пациентов значения ЛП(а) после ожогов и сепсисов были в 5 – 15 раз ниже, чем те, которые «восстановились» через 16-18 месяцев. Авторы заключают, что при сильном острофазном ответе ЛП(а) ведет себя как негативный реактант ОФ.(34).

Таким образом, ясно, что ЛП(а) как-то связан с ОФ, но как именно, увы, не понятно. Может быть, это зависит от размера Апо(а)? Или от остроты воспалительного процесса? И хотя в научной литературе доминирует мнение, что ЛП(а) все же положительный реактант ОФ, к интерпретации результатов измерения ЛП(а) у пациентов с сильной ОФ следует подходить с осторожностью. Тем не менее, именно принадлежность ЛП(а) к острой фазе проливает, по мнению некоторых авторов, свет на его нормальные функции.

Для чего нужен ЛП(а)?

Прежде всего, он вообще может быть не нужен. ЛП(а) не является жизненно необходимым. Индивиды с практически нулевой или с исчезающе малой его концентрацией не имеют заметных патологий. Уровни ЛП(а) у разных индивидов могут отличаться в 1000 раз. Предполагается, что ЛП(а) способствует и ускоряет заживление ран, способствует восстановлению поврежденных тканей и поврежденных сосудов. Эта гипотеза базируется на том, что ЛП(а) положительный реактант ОФ, на том, что он узнает большое количество рецепторов, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток, макрофагов, фибробластов и тромбоцитов. ЛП(а) также связывается с различными компонентами стенок сосудов и субэндотелиального матрикса и повышает пролиферацию гладкомышечных клеток. Полагается, что Апо(а) принадлежит к семейству белков – факторов роста, эволюционировавшего из единого древнего предшественника, имевшего домены типа kringle (35). Более того, результаты исследований, проведенных на животных показали, что продукты протеолитического расщепления плазминогена, *аполипропротеина(а)*, и других белков, содержащих домены имеют анти-ангиогенные и антиопухолевые свойства, как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, фрагменты Апо(а), образующиеся при его протеолитическом расщеплении природными протеиназами и специфическими опухолевыми редуктазами, поддерживают метастазы в покоящемся (дормантном) состоянии и уменьшают размеры первичных опухолей путем блокирования *in vivo* как неоваскуляризации, так и их роста, что повышает выживаемость животных, несущих первичные злокачественные опухоли человека (36,37).

Диагностическое значение повышенных уровней ЛП(а).

Эпидемиологические исследования, касающиеся клинической полезности рутинного определения в плазме уровня ЛП(а) весьма многочисленны и иногда противоречивы. Хотя большое количество исследований показало положительную связь между уровнями ЛП(а) и ССЗ (38-44), тем не менее, есть данные, что если такая связь и существует, то она очень слабая (45).. а другие исследователи обнаружили, что никакой связи между уровнями ЛП(а) и ССЗ якобы вообще нет (46-51). Частично такие противоречия вызваны плохой сходимостью результатов измерений ЛП(а), проводимых различными методами. В настоящее время эта проблема решена с помощью метода иммунотурбидиметрии с латексными усилением, результаты которого от размеров аполипропротеина(а) не зависят. (52,53). Другая причина противоречивости данных обусловлена

гендерными различиями в уровнях ЛП(а), которые не всегда принимались во внимание, а так же различия, связанные с возрастом и с расой (54,55). Ситуация, к тому же, осложнена ранее не известным фактом, что *при хранении замороженных препаратов плазмы ЛП(а) подвержен деградации, причем в разной степени в зависимости от размера его изоформ* (56,57). Все это делало корректное сравнение данных разных исследований весьма проблематичным и приводило к необходимости проведения мета-анализов различных проспективных исследований.(58,59).

В итоге, благодаря успехам в стандартизации методов определения ЛП(а) и более корректной статистической обработке данных положение о том, что повышенные уровни ЛП(а) уровнями - фактор риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, а так же, заболеваний периферических сосудов считается четко установленным и общепринятым.

Повышенный уровень ЛП (а) – наиболее частое генетически опосредованное нарушение метаболизма липидов у лиц с ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ранних исследованиях обнаружено, что уровни ЛП(а) (>30 мг/дл) независимо от других факторов риска предсказывают наличие симптоматических и ангиографически выявляемых ССЗ, особенно у пациентов с повышенным уровнем Х-ЛПНП (60). Затем в проспективном исследовании, в котором наблюдали 1486 молодых (18 лет) мужчин было показано, что у людей, родители которых имели сердечно-сосудистые события, уровни Апо(а) значительно повышены. А у мужчин, родители которых сердечно-сосудистых событий не имели, такой корреляции обнаружено не было. Сделан вывод, что родители мальчиков, у которых плазменные уровни ЛП(а) были выше 25 мг/дл имели инфаркты миокарда в 2,5 раза чаще, чем родители мальчиков с нормальными уровнями ЛП(а). Пожалуй, это было первым убедительным указанием на то, что повышенный уровни ЛП(а) обуславливаются преимущественно генетическими факторами (61,62). В другом проспективном исследовании показано, что и у мужчин среднего возраста (40-50 лет) повышенный уровень ЛП(а) - предиктор ОИМ и смертности, независимый от других факторов риска. Генетически предопределяемые уровни ЛП(а) зависят, как выяснилось позже, так же и от расы. У белых уровни ЛП(а) ниже, чем у чернокожих. Сделан вывод, что *среднее значение нормального уровня ЛП(а) для мужчин - 14 мг/дл, для женщин 15 мг/дл. Уровень более 30 мг/дл предлагается считать повышенным*. Широкомасштабные популяционные исследования показали, что примерно 25% населения США имеет повышенные уровни ЛП(а) (38).

В последующем показано, что у лиц с ранними ССЗ, повышенные уровни ЛП(а) связаны с предельно высоким коронарным риском только в присутствии повышенных уровней общего холестерина или с повышенным соотношением общий холестерин / Х-ЛПВП. Такой совместный эффект повышенных уровней ЛП(а) и повышения холестерина увеличивал коронарный риск на порядок по сравнению с риском, вызванным только повышением общего холестерина (63). Более того, повышенные концентрации ЛП(а) увеличивают риски, связанные не только с повышенным общим холестерином, но и риски, связанные с повышенными уровнями Х-ЛПНП и АпоВ. Что касается взаимодействия между ЛП(а) и Х-ЛПНП, то, как показано, высокий уровень ЛП(а) снижает антиатерогенный потенциал Х-ЛПВП (64).

Действительно, рост концентрации ЛП(а) еще больше увеличивает сердечно-сосудистые риски связанные с повышенными уровнями других липидов. В проспективном исследовании, в котором 788 мужчин возрастом от 35 до 65 лет наблюдались в течение 10 лет, обнаружено, что коронарный риск у мужчин с уровнями ЛП(а) > или = 20 мг/дл был в 2,7 раза выше, чем у мужчин с низкими концентрациями ЛП(а). Степень повышения «глобального» сердечно-сосудистого риска, вызванная высокими концентрациями ЛП(а) была особенно выражена у лиц с уровнем Х-ЛПНП > или = 4,1 и Х-ЛПВП < или = 0,9 ммоль/л. Сделан вывод, что *повышенные концентрации ЛП(а) увеличивают коронарный риск в особенности у мужчин с высокими уровнями Х-ЛПНП и низкими уровнями Х-ЛПВП* (65).

Весьма принципиальны данные о связи коронарных рисков с размерами частиц ЛП(а). Уровни различных изоформ ЛП(а) определяли: 1) у 181 пациента с гиперхолестеринемией, 2) у 83 лиц с нормальными уровнями холестерина, но имевшими ССЗ, 4) у 94 лиц с нормальным холестерином и без ССЗ (контрольная группа). Уровни общего ЛП(а) оказались сходными у лиц с гиперхолестеринемией (21,0 мг/дл, 6,6 - 59,23 мг/дл), причем, как имевших ССЗ, так и у не имевших ССЗ: (18 5 мг/дл, 25 - 57.25 мг/дл). Однако уровни малых изоформ Апо(а) преобладали у пациентов с гиперхолестеринемией и ССЗ (55%), тогда как у лиц без ССЗ доминировали частицы с Апо(а) больших молекулярных масс (их уровень составлял 62.6%). Авторы полагают, что определение размера частиц ЛП(а) является более значимым в диагностике ССЗ у лиц с гиперхолестеринемией, чем определение только уровня ЛП(а). Именно *размер частиц ЛП(а) и является независимым генетическим предиктором ССЗ у пациентов с гиперхолестеринемией*. (66).

ЛП(а) и прогрессирующее заболевание коронарных артерий.

В проспективном исследовании с помощью ангиографии наблюдали за прогрессирующим стенозом у 79 пациентов. Как оказалось, по уровням Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и АпоВ больные с быстро прогрессирующим стенозом не отличались от пациентов, без прогрессирующего стеноза. Однако повышенные уровни ЛП(а), равные 25 мг/дл и выше, были найдены у 14 из 21 пациента с быстро прогрессирующими заболеваниями коронарных артерий (67 %) и только у 19 из 58 пациентов (33%) с не прогрессирующими заболеваниями коронарных артерий, соответствующие средние значения ЛП(а) составляли 66 мг/дл и 13 мг/дл (67). А в недавнем исследовании, у людей с ангиографически диагностированным атероматозом (12 пациентов с умеренным атероматозом, 28 с тяжелым; 7 лиц – контрольная группа) измеряли общий холестерин, триглицериды, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, АпоВ, Апо А-I и ЛП(а). Разница между умеренным и тяжелым атероматозом найдена только в отношении уровней ЛП(а). Остальные измеренные параметры у этих двух групп больных достоверно не отличались, уровни ЛП(а) были повышены при этом пропорционально степени тяжести атероматоза (68).

ЛП(а), ангиопластика и аортокоронарное шунтирование.

Повышение уровня ЛП(а), связанное с рестенозом после ангиопластики и с прогрессирующим ангиографически подтвержденным заболеванием коронарных артерий имеет серьезное прогностическое значение. Например, у 240 пациентов, перенесших баллонную ангиопластику, измеряли общий холестерин, триглицериды, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, АпоВ, АпоА- I и ЛП(а). Через 4-6 месяцев 49 пациентов (40%) имели рестенозы, у 143 (60%) рестенозов не наблюдалось. У пациентов с рестенозом выявлены повышенные уровни ЛП(а). Достоверной разницы по другим измерявшимся показателям между группами пациентов, имевших и не имевших рестенозов, не обнаружено. В целом, *повышенный уровень ЛП(а) – это фактор риска клинического рецидива после чрезкожной транслюминальной баллонной ангиопластики.* (69).

ЛП(а) предсказывает кардиориски у женщин

Хотя во многих работах полагается, что повышенные уровни ЛП(а) это фактор кардиориска преимущественно для мужчин, недавние широко масштабные исследования внесли ясность и в этот вопрос. В результате восьмилетних наблюдений за 32826 женщинами было зафиксировано 228 острых коронарных событий и обнаружено, что повышенные уровни ЛП(а) (> или =30 мг/дл) в два раза повышают у них риск коронарных событий (44). В проспективном исследовании 27791 исходно здоровых женщин наблюдали в течение 10 лет. За этот период произошло 899 сердечно-сосудистых событий. После поправки на традиционные факторы риска, на уровни общего холестерина, Х-ЛПВП, Х-ЛПНП, на наличие или отсутствие диабета и на уровни С-реактивного белка, обнаружено, что у женщин с уровнями ЛП(а) (> или = 44,0 мг/дл) риск развития ССЗ был в 1,47 раз выше, чем при ЛП(а) < или = 3,4 мг/дл. Связь между риском развития ССЗ и повышенными уровнями ЛП(а) была выше у женщин с также повышенными уровнями Х-ЛПНП, в этом случае риск составлял 1,81 – 1,93 (70).

Является ли повышенный уровень ЛП(а) фактором кардиориска у пожилых?

В проспективном исследовании относительно небольшой популяции (наблюдали 343 женщины и 216 мужчин, которым было от 65 лет и более) было показано, что уровень ЛП(а) > или =30 мг/дл действительно связан со смертностью от сосудистых заболеваний (инфаркты и инсульты) (71). Однако по другим данным, повышенные уровни ЛП(а) – независимый фактор риска для только для лиц среднего возраста, но не для тех, кому больше 65 лет. Наблюдали мужчин с ангиографически подтвержденным сужением коронарных артерий, из которых 108 были возрастом менее 65 лет, а 66 – старше. Оказалось, повышенные уровни ЛП(а) связаны с заболеваниями коронарных артерий у мужчин моложе 65 лет, но не у тех, кто старше (72).

В целом, в данный момент полагается, что связь между повышенными уровнями ЛП(а) и кардиорисками снижается по мере старения. Более того, как будет специально показано ниже, у пожилых высокие уровни ЛП(а) связаны с долгожительством. В общем, рутинное определение уровней ЛП(а) для оценки кардиорисков у пожилых можно считать не целесообразным.

ЛП(а) и цереброваскулярные заболевания

Многочисленные ранние исследования показали связь между повышенными уровнями ЛП(а) и повышенным риском ССЗ, ишемическим инсультом и заболеваниями периферических

артерий (73-75). В недавних, более детальных исследованиях показано, что высокий уровень ЛП(а) и низкий уровень АпоА-I независимый фактор риска острого инсульта. Уровни ЛП(а) и его изоформ определяли у 163 пациентов (старше 70 лет), впервые перенесших ишемический (неэмболический) инсульт, (контрольная группа 166 лиц). Как оказалось, у перенесших инсульт уровень ЛП(а) составлял 12.2 мг/дл, в контроле - 6.4мг/дл. Более того, у перенесших инсульт преобладали малоразмерные части Апо(а) (44.2%, в контроле 29.5%), а уровень ЛП(а) был обратно пропорционален концентрации Х-ЛПВП. Авторы полагают, что *определение уровней ЛП(а) и размера его частиц позволяет определять риск ишемических инсультов независимо от других факторов риска* (76). В другом исследовании повышенные уровни ЛП(а) оказались связанными с риском ишемических инсультов у чернокожих, у белых женщин, но не у белых американцев. 14221 человек (мужчины и женщины, 3647 черных и 10574 белых), возрастом от 45 до 64 лет, исходно не страдавших ССЗ наблюдались в течение 13,5 лет. За это время произошло 496 инсультов. Оказалось, что уровни ЛП(а) > или =30 мг/дл связаны с высоким риском инсультов у черных мужчин и женщин, у белых женщин, но не у белых мужчин (77).

Интересны результаты работы, в которой измеряли уровни ЛП(а) и плазминогена у 253 пациентов с острым ишемическим инсультом (контрольная группа – 63 человека). Обнаружено, что средний уровень ЛП(а) значительно повышен у пациентов с инфарктом мозга (20,9 мг/дл) и у пациентов с атеросклерозом большой артерии (22,0 мг/дл), контроль – 16,0 мг/дл. Более того, уровни ЛП(а) >30 мг/дл были более присущи пациентам с атеросклерозом большой артерии, чем пациентам с ишемическим инсультом. Корреляции между уровнями ЛП(а) и плазминогена не обнаружено. Сделан вывод, что *повышенный уровень ЛП(а) – фактор риска ишемического инсульта, в особенности инсульта, вызванного атеросклерозом большой артерии.* (78). В проспективном исследовании, результаты которого опубликованы в 2007 г, установлено, что у 100 лиц (58 мужчин, 42 женщины, от 18 до 55 лет), у которых впоследствии произошли острые инсульты, уровни ЛП(а) повышены. У мужчин с острым ишемическим инсультом средняя концентрация ЛП(а) составляла 41 мг/дл против 29 мг/дл. При этом у женщин, перенесших инсульт и у женщин, не имевших его, концентрации ЛП(а) оказались приблизительно одинаковыми. Кроме того, выяснилось, что у мужчин самой частой причиной инсульта (24.2%) был атеросклероз крупных артерий, а у женщин - атеросклероз крупных сосудов. Поражение сосудов мелкого калибра и кардиоэмболический инсульт встречались у мужчин и женщин одинаково часто. Авторы полагают, что повышенные уровни ЛП(а) связаны с риском ишемических инсультов у мужчин (возрастом 18 – 55 лет), но не у женщин.(79). При наблюдении 37 пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом, обнаружено, что повышенные уровни Апо(а), но не ЛП(а) предсказывали повторные цереброваскулярные инсульты. Авторы полагают, что *определение у инсультных пациентов с антифосфолипидным синдромом концентрации Апо(а) целесообразно для оценки рисков повторных цереброваскулярных событий.* (80).

ЛП(а) при гемодиализе.

О том, что при ренальных патологиях метаболизм ЛП(а) нарушен уже говорилось. Имеют ли диагностическое значение уровни ЛП(а) при этом измеряемые? Хорошо известно, что у пациентов, подвергающихся заместительной ренальной терапии, весьма часто встречается дислипидемия, связанная с повышением уровней всех проатрогенных липидов, содержащих АпоВ, и снижением антиатерогенного Х-ЛПВП. Патологическая картина еще более усугубляется гемодиализом и такими сопутствующими заболеваниями как диабет. Более того, у пациентов, находящихся на терминальных стадиях ренальных заболеваний весьма часто наблюдаются высокие уровни окисленных Х-ЛПНП и ЛП(а) (81). Как указывалось также, основными факторами, повышающими концентрацию ЛП(а) являются главным образом, генетические, ренальные патологии и, весьма похоже, острофазный ответ. Уровни ЛП(а) и ИЛ-6 измеряли у 60 пациентов с ОФ (СОЭ 50 мм/час), у 60 пациентов страдавших терминальными стадиями почечных заболеваний и находящихся на гемодиализе более 6 месяцев (СРБ < 4.0 мг/л), контрольная группа 60 человек. Концентрации ЛП(а) в контрольной группе составляли (мг/дл) 22,2 (10,3 – 36,4), у пациентов с ренальными заболеваниями - 51,1 (30,8 – 75,5), у больных с ОФ – 54,6 (23,4 – 74,7), уровни ИЛ-6 были соответственно (пг/мл) в контроле, 1,0 (0,7 – 1,), у почечных больных 2,1 (1,4 – 3,3), у пациентов с ОФ - 26,2 (15, 2 - 35,6). Хотя концентрация ИЛ-6, которая повышала синтез ЛП(а) была выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, чем у больных с ОФ, различия в повышенных уровнях ЛП(а) между этими группами не обнаружено. Таким образом, значительное повышение уровней ЛП(а) у ренальных больных вызвано не индукцией острой фазы, а снижением его катаболизма (82). Как известно, гемодиализ вызывает ОФ и повышает уровень СРБ (83). С помощью применения стабильных изотопов показано, что при гемодиализе действительно ниже уровень катаболизма ЛП(а) в то время как уровни синтеза (секреции) ЛП(а) при гемодиализе

сходны с таковыми в контрольной группе. Это еще раз свидетельствует о том, что при гемодиализе повышение плазменного уровня ЛП(а) вызвано уменьшением его катаболизма в почках, но не повышением его синтеза в печени (84).

Тем не менее, повышение при гемодиализе уровней ЛП(а) имеет серьезное прогностическое значение. Было проведено проспективное исследование 833 пациентов, подвергавшихся гемодиализу. Измеряли как уровни ЛП(а), так и размер Апо(а). Учитывались последующие случаи фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, цереброваскулярные события, эндатероктомия, периферическая реваскуляризация, гангрена ампутации конечностей. Как оказалось, *высокие после гемодиализа уровни ЛП(а) и преимущественное содержание малых изоформ ЛП(а) преимущественно связаны с последующими сердечно-сосудистыми событиями, при этом малые размеры изоформ Апо(а) имели более сильные предикторные характеристики, чем повышенные уровни ЛП(а)*. (85). Но влияет ли тип диализа на липидный профиль, в особенности, на уровни ЛП(а)? Чтобы ответить на этот вопрос у 40 пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), и у 69 больных, подвергавшихся перитониальному гемодиализу (ПГ) определяли общий холестерин, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, триглицериды (ТГ) АпоА, АпоВ и ЛП(а). Пациенты, принимавшие статины в течение 6 месяцев перед исследованием в число наблюдаемых не входили. Как оказалось, уровни указанных показателей при ГД и ПГ были сходными. Отмечено повышение уровней ЛП(а) у обеих групп пациентов. Оно и составляло при ГД - 43,1 +/- 40 (мг/дл), а при ПГ - 46, 0 +/- 42,7 (86). Отметим также, что у пациентов, находящихся на гемодиализе с повышенными уровнями ЛП(а) связаны также и заболевания периферических артерий.

Таким образом, гемодиализ снижает катаболизм ЛП(а), что значительно повышает риск сосудистых событий.

ЛП(а) при ренальных патологиях

Как известно, при нефротическом синдроме весьма часто повышены все типы атерогенных липопротеинов, содержащих аполипротеин В, это Х-ЛПОНП, Х-ЛППП, Х-ЛПНП и ЛП(а). Уровни Х-ЛПВП при этом или не изменяются, или слегка снижены. Одновременно повышаются показатели соотношений холестерин / триглицериды и фосфолипиды / белки. Происходят также и большие изменения в концентрациях аполипротеинов А-I, А-IV, В, С, и Е. Таким образом, при нефротическом синдроме катаболизм липопротеинов нарушается. И в особенности, катаболизм ЛП(а), который в норме именно в почках и должен проходить. Однако большое внимание, которое уделяется участию ЛП(а) в ренальных патологиях обусловлено не только этим. Оказывается, с ренальными патологиями сильно связаны именно мелкие изоформы ЛП(а) (88,89). Может быть, именно они являются причиной некоторых почечных патологий?

У 47 пациентов с первичными ренальными заболеваниями и у 15 с диабетической нефропатией измеряли как уровни ЛП(а), так и размер Апо(а). У больных с нефротическим синдромом уровни ЛП(а) составляли 69 +/- 10 мг/дл, против 18 +/- 2 в контрольной группе. Уровни ЛП(а) коррелировали с концентрациями общего холестерина, и Х-ЛПНП и не коррелировали с креатинином, альбумином и протеинурией. У ренальных больных преобладали мелкие изоформы ЛП(а). Весьма существенно, что у 9 больных после ремиссии, вызванной иммуносупрессантами, уровни ЛП(а) существенно снизились, а именно с 90 +/- 15 мг/дл до 31 +/- 8. Поскольку ремиссия нефротического синдрома приводила к снижению ЛП(а), авторы полагают, что *нефротический синдром действительно приводит к повышению ЛП(а)* (9).

По видимому, измерение *уровней ЛП(а) при ренальных патологиях, а также до и после гемодиализа позволяет оценить риск последующих сосудистых событий*. Итак, повышение ЛП(а) это, результат нарушения функции почек. Являются повышенные уровни ЛП(а) при диабете его результатом или, по крайней мере, одной из его причин? К сожалению, это не ясно.

ЛП(а) и сахарный диабет первого типа.

Действительно, уровни ЛП(а) у детей и взрослых с СД 1 значительно повышены и притом, сходным образом и составляли 20,1 +/- 11,7 мг/дл соответственно, в контрольной группе 9,8 +/- 2,9 мг/дл. (90). Проспективное исследование 429, показало, что *при СД 1 уровни ЛП(а) выше 30 мг/дл связаны удвоенным риском сердечно-сосудистых осложнений, включавших заболевания коронарных и периферических артерий, а так же и цереброваскулярные заболевания. При этом на эту корреляцию не влияли повышенные уровни Х-ЛПНП, ни пониженные концентрации Х-ЛПВП*. (91).

ЛП(а) при сахарном диабете второго типа.

Уровень ЛП(а) у пациентов с СД 2 - $23,6 \pm 15,7$ мг/дл, в контрольной группе $17,2 \pm 11,6$ (92). При исследовании 587 пациентов с СД 2 обнаружилась положительная корреляция между повышенными уровнями ЛП(а) (> 20 мг/дл) и показателями толщины интима-медиа, свидетельствующими о атеросклерозе сонных артерий ($> 1,1$ мм) (93). Интересны результаты исследования связи полиморфизма ЛП(а) с бессимптомными, ангиографически выявляемыми ССЗ у 1323 больных с СД 2. Выяснилось, что у пациентов с выявленными ССЗ уровни ЛП(а) составляли $21,7 \pm 17,7$ мг/дл, у больных без ССЗ $15,2 \pm 19,0$. Изформы ЛП(а) у пациентов с ССЗ были более мелкими. Авторы полагают, что *при СД 2 повышенные уровни ЛП(а), сопряженные с его мелкими изоформами – предиктор ССЗ* (94). В своей следующей работе эти же авторы пытались установить связь между частотой рестенозов после имплантации внутрикoronарных стентов Palmaz-Schatz и уровнями ЛП(а) у 102 больных СД 2. Наблюдения проводили в течение 6 месяцев после стентирования, 7 больных скончались. Из 95 больных рестенозы наблюдались у 37 (38,9%) и отсутствовали у 58 пациентов (61,1%). Уровни ЛП(а) были выше в группе с рестенозами ($25,1 \pm 14,4$ мг/дл), чем в группе без рестенозов ($21,3 \pm 14,6$ мг/дл), но эта разница была статистически не достоверна. И хотя в группе с рестенозами малые изоформы ЛП(а) встречались с частотой 75,7%, а в группе без рестенозов – 55,1%. авторы полагают, что повышенные уровни ЛП(а) и малые его изоформы навряд ли могут быть предикторами рестенозов у пациентов с СД 2 (95).

Особо отметим исследования, в которых связи между уровнями ЛП(а) и СД 2 не обнаружено. При изучении 86 пациентов с СД 2, но без ССЗ (в контрольной группе 44 человека), не выявлено достоверных различий по уровням общего холестерина, Х-ЛПНП и ЛП(а), однако обнаружена положительная связь между уровнями ЛП(а) и пролиферативной диабетической ретинопатией. Авторы полагают, что хотя СД 2 и не повышает уровни ЛП(а), его повышенные концентрации у таких пациентов – фактор высокого риска ретинопатии. (96). В другом исследовании наблюдались 62 пациента с СД 2 и 67 их ближайших нормогликемических генетических родственников. Контрольная группа - 45 лиц без случаев диабета в семейной истории. Дислипидемия (высокие уровни триглицеридов и низкие Х-ЛПВП) обнаружена у диабетиков и у их родственников. Разницы в уровнях общего холестерина между тремя группами не выявлено. Достоверных отличий в уровнях ЛП(а) между этими тремя группами также не найдено. Однако обнаружена положительная корреляция между уровнями ЛП(а) у диабетиков и их потомками, что, по мнению авторов, указывает на генетическую детерминированность уровней ЛП(а) при СД 2 (97). Отметим, что генетическая детерминированность уровней ЛП(а) имеет место не только при СД 2, но практически всегда.

Совершенно неожиданным оказался результат недавнего исследования 557 пациентов, страдающих заболеваниями коронарных артерий, среди которых были и больные СД 2. Всем этим больным делали коронарную ангиографию и затем наблюдали 4 года. Оказалось, что у 136 больных, страдавших СД 2 уровни ЛП(а) были *значительно ниже* $11 (0,8-30)$ мг/дл, чем у не диабетиков $16 (0,8 - 51)$ мг/дл.. Проспективное наблюдение показало, что ЛП(а) – сильный и независимый предиктор ССЗ у лиц, не страдающих СД 2.. Причины, приводящие при СД 2 к понижению уровней ЛП(а) авторам не ясны (98).

Складывается впечатление, что при СД уровни ЛП(а) весьма часто могут быть повышенными, однако приводит ли СД 2 к повышению ЛП(а), или ЛП(а) может как-то участвовать в возникновении и развитии СД 2 – ясности нет. Но то, что повышенный ЛП(а) при СД 2 весьма связан с риском диабетической ретинопатии – сомнений, похоже, не вызывает.

ЛП(а) – фактор риска ретинопатии при СД 2.

То, что уровень ЛП(а) – это независимый от других факторов риска индикатор риска диабетической ретинопатии у пожилых мужчин с СД 2 показано достаточно давно (92, 99). Так, уровни ЛП(а) у пациентов с СД 2 без ретинопатии составляли $23,6 \pm 15,7$ мг/дл, в контроле $17,2 \pm 11,6$ мг/дл. Однако у пациентов с ретинопатией - $25,0 \pm 14,4$ мг/дл, у больных с пролиферативной ретинопатией – $29,4 \pm 16,2$ мг/дл (100). Детальные исследования, включавшие определение концентраций ЛП(а) и размеров его частиц, выявила существенные закономерности. Чем выше тяжесть ретинопатии (простая, пре-пролиферативная, пролиферативная), тем выше уровень ЛП(а) и тем меньше размер его частиц (101). Весьма впечатляют опубликованные в 2007 году данные о сравнении уровней ЛП(а) у 100 пациентов с СД 2 и ретинопатиями и у 100 пациентов с СД 2, но без таковой. Средний статистически достоверный уровень ЛП(а) у пациентов с

ретинопатией составлял 68,5 мг/дл, без ретинопатии - 25,1 мг/дл. При непролиферативной ретинопатии ЛП(а) был 63, 69 мг/дл, а при пролиферативной – 104,1 ! (102).

Было высказано предположение, что при СД 2 повышенные концентрации ЛП(а) могут вызывать окклюзию капилляров сетчатки (103). Действительно, частицы ЛП(а) имеют тенденцию агрегировать и чем меньше их размер, тем выше их способность к агрегации и васкулярной окклюзии. Показано, в частности, что при закупорке артерий сетчатки уровни ЛП(а) повышены (104, 105).

ЛП(а), СД 2 и микроваскулярные заболевания.

В недавнем исследовании 213 пациентов с СД 2 и заболеваниями периферических артерий обнаружены уровни ЛП(а), составлявшие в среднем 76 мг/дл, в контроле (213 больных с СД 2, но без указанного осложнения) - 47 мг/дл. При этом у больных с осложнениями доля частиц ЛП(а) малого размера составляла 41%, в контроле – 26%. После соответствующих поправок сделан вывод, что *уровень ЛП(а) выше, чем 19,5 мг/дл и доминирование его мелких частиц – предиктор заболеваний периферических артерий при СД 2.* (106).

ЛП(а) – предиктор смертности при СД 2, осложненном заболеваниями периферических артерий.

Действительно, при наблюдении 700 пациентов (средний возраст 73 года), страдавших заболеваниями периферических артерий, найдено, что при среднем уровне ЛП(а) равном 36 мг/дл и инсулин – зависимом СД 2, риск смертности возрастает в 3 раза, по сравнению с таковым у больных с инсулин – независимым СД 2, или по сравнению с лицами, не имеющими СД. При уровнях ЛП(а) ниже 36 мг/дл СД 2 не был сопряжен с повышенным риском смертности. Авторы полагают, что *у пациентов с инсулин – зависим СД 2 и заболеваниями периферических артерий при уровнях ЛП(а) выше 36 мг/дл сильно повышен риск смертности. У пациентов с инсулин – независимым диабетом СД 2 и уровнем ЛП(а) равным 36 мг/дл риск смертности такой же, как у пациентов с заболеваниями периферических артерий, но без диабета* (107)

ЛП(а) - индикатор ригидности артерий при СД 2.

Оказывается, что скорость распространения пульсовой волны аорты у пожилых пациентов с СД 2 (65 лет и старше) положительно коррелирует с уровнями ЛП(а). Отмечена также и положительная связь между уровнями ЛП(а), фибриногена, сиаловых кислот, аполипопротеина В и показателями соотношений Апо В / Апо А-I. Однако, корреляция между уровнями ЛП(а) и скоростью распространения пульсовой волны аорты не зависела ни от возраста, ни от пола, ни от уровня гликированного гемоглобина, ни от уровня мочевой кислоты в плазме, ни от диабетической нефропатии и ни от терапии препаратами, направленными на снижение липидов. Полагается, что *повышенный уровень ЛП(а) – независимый индикатор ригидности аорты у пожилых пациентов, страдающих СД 2.* (108).

ЛП(а) и рак

О возможной протективной роли ЛП(а) в развитии злокачественных новообразований уже говорилось. Как известно, без достаточного высокого уровня ангиогенеза злокачественные клетки не способны пролиферировать до клинически заметных опухолей и затем метастазировать. Ангиостатины и белки, связанные с ними – это семейство специфических ингибиторов ангиогенеза, в список которых входят плазминоген и ЛП(а). Антиангиогенная активность этих двух белков обеспечивается доменами kringle. Апо(а) имеет один домен kringle V и от 12 до 51 доменов kringle IV. Опыты на лабораторных животных показали, продукты расщепления Апо(а) имеют антиангиогенные и противоопухолевые свойства как *in vitro*, так и *in vivo* (109). Данные о изменении уровней ЛП(а) при злокачественных заболеваниях не известны.

Действительно ли ЛП(а) может оказывать ангиостатический эффект при развитии злокачественных новообразований – также не известно, но разработка на основе Апо(а) лекарственных препаратов, предназначенных для блокирования ангиогенеза, по некоторым данным, уже интенсивно ведутся.

ЛП(а) в педиатрии

При изучении уровней ЛП(а) в популяции из 2010 детей (8-12 лет) было установлено, что у них уровни ЛП(а) такие же, как и у взрослых. Около 20% детей имели ЛП(а) выше 30, 0 мг/дл, что характерно и для популяций взрослых. Повышенные уровни ЛП(а) наблюдаются у детей с

ожирением, с СД 1, с заболеваниями почек, с гиперхолестеринемией и сопряжены с риском ССЗ (110). Так, при СД 1 у детей (8-11 лет) так же, как и у взрослых, уровни Х-ЛПНП и ЛП(а) были повышены и составляли (как у взрослых, так и у детей) 113,2 +/- 26,0 мг/дл (Х-ЛПНП) и 20,1 +/- 11,7 мг/дл (ЛП(а)) соответственно, в контрольных группах 90,4 +/- 14,3 мг/дл и 9,8 +/- 2,9 мг/дл. Уровни Х-ЛПВП, общего холестерина и триглицеридов были сходны с контрольными показателями (90).

Повышены уровни ЛП(а) и у детей с ожирением. Так, измерения ЛП(а) у 837 ожиревших детей препубертатного возраста (442 девочки, 395 мальчиков от 6 до 8 лет) показали, что уровни ЛП(а) > 30 мг/дл являются фактором риска ССЗ даже после поправки на традиционные факторы риска, на случаи ССЗ в семейной истории и на коронарные риски у родственников, не старше 50 лет. В целом показано, что у детей с ожирением и со случаями ССЗ в семейной истории уровни ЛП(а) самые высокие 32,07 +/- 1,2 мг/дл по сравнению с детьми не имевшими избыточного веса, но имевшими случаи ССЗ в семейной истории (27,19 +/- 0,8 мг/дл). Обе указанные группы детей имели уровни ЛП(а) более высокие, чем у детей без ожирения и без ССЗ в семейной истории (111).

Однако повышенный уровень ЛП(а) может быть и у детей, у которых имелись нарушения внутриутробного развития и/или у которых при рождении был пониженный вес. Так, сравнивали уровни ЛП(а) у 50 новорожденных, имевших пониженный вес, и у нормальных новорожденных. Обнаружилось, что у детей с пониженным весом уровни ЛП(а) были 22,3 +/- 22,1 мг/дл, в норме 10,9 +/- 7,6 мг/дл. В дальнейшем, уже в подростковом возрасте у 14 из 50 детей, родившихся с пониженным весом, и только у 1 из 21 детей контрольной группы уровни ЛП(а) были повышены >30 мг/дл. Авторы полагают, что нарушения развития плода может повлиять на уровни ЛП(а) в дальнейшей жизни (112). В другом исследовании при изучении уровней ЛП(а) в сыворотке 666 белых и чернокожих новорожденных со сниженным весом обнаружена закономерность, согласно которой уровни ЛП(а) повышались с уменьшением веса новорожденных. При этом у чернокожих новорожденных уровни ЛП(а) были выше (113).

При нефротическом синдроме у детей, повышенные (более 30 мг/дл) уровни ЛП(а) связаны преимущественно с гипоальбуминемией. При ремиссии заболевания уровни ЛП(а) снижаются (114,115).

Является ли повышенный уровень ЛП(а) фактором риска тромбозомболических заболеваний вен у детей? В проспективном исследовании, включавшем 186 детей, найдено, что уровни ЛП(а) >30 мг/дл – фактор риска тромбозомболии вен в детстве. Авторы полагают, что определение ЛП(а) должно быть включено в скрининг казуативных факторов у детей с тромбозомболическими событиями вен (116).

ЛП(а) и долгожительство

Общепринято, что уровни ЛП(а) выше 35 мг/дл связаны с риском ССЗ и ишемических инсультов и, как результат, с повышенной смертностью. С другой стороны, давно известно, что у весьма пожилых лиц повышенные уровни ЛП(а) связаны с долгожительством. Это доказано многочисленными эпидемиологическими данными, согласно которым у лиц, доживших до 100 лет преимущественно высокие уровни ЛП(а). Этот парадокс долгое время не давал покоя исследователям, тщетно пытавшимся совместить эти взаимоисключающие факты, и даже назвавшем ЛП(а) «иллюзорным фактором кардиоваскулярного риска» (1). Действительно, у 102 лиц возрастом 83 лет и старше (не имевших признаков физических и ментальных нарушений) уровни ЛП(а) оказались выше, чем в среднем популяции (117). Неожиданно также обнаружилось, что у лиц столетнего возраста снижены уровни Х-ЛПНП (103 против 115 мг/дл), но повышены уровни ЛП(а) (17,5 против 4,5 мг/дл). При этом большая часть долгожителей имело уровни ЛП(а) > 20 мг/дл. (118). У 109 лиц средний возраст которых составлял 101,5 +/- 2,4 года (возраст контрольной группы 39,4 +/- 7,2 лет) уровни ЛП(а) были, соответственно 33,0 +/- 42,0 и 22,0 +/- 27,0 мг/дл. У пожилых лиц преобладали мелкие изоформы ЛП(а) (119). В среднем, до 100 лет доживает 1 человек из 10 000 (120). Поэтому навряд ли стоит рассматривать повышенные при рождении уровни ЛП(а) как предиктор долгой жизни, скорее, наоборот.

У кого и когда следует измерять ЛП(а)

Прежде всего следует помнить, что при прямом определении Х-ЛПНП и иммунотурбидиметрическом измерении ApoB в результаты измерений входят соответственно и концентрации ЛП(а) и Apo(a). При расчетном определении Х-ЛПНП в результате так же входят и концентрации ЛП(а) (121). Поэтому при весьма высоких уровнях Х-ЛПНП и ApoB целесообразно определять, какой вклад в них вносит генетически опосредованное повышение концентрации высокоатерогенного и протромботического ЛП(а) и Apo(a). Это принципиально для выбора правильной и экономически оправданной терапии.

В целом, ЛП(а) – это фактор риска и предиктор:

- Генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым и микрососудистым заболеваниям,
- Генетически опосредованных острых коронарных событий,
- Генетически опосредованных ишемических инсультов.

Самое важное в измерении концентрации ЛП(а) в том, что его результат может указывать на *генетический* риск будущих сердечно-сосудистых событий у лиц, в данный момент практически здоровых. Тем не менее, несмотря на то, что существует весьма достоверная и высокая связь между уровнями ЛП(а) и риском ССЗ – измерение ЛП(а) для тотального скрининга на генетическую предрасположенность к ССЗ не оправдано.

Измерять уровни ЛП(а) следует:

- у пациентов с ранними случаями ССЗ,
- у тех, у кого в семейной истории часты случаи ССЗ (подозрение на генетическую предрасположенность),
- у тех, кому поставлен диагноз ССЗ и у кого нет традиционных факторов риска,
- у тех, у кого гиперхолестеринемия не снижается при терапии статинами,
- у пациентов с ренальными заболеваниями,
- у тех, кому назначена ангиопластика,
- у тех, кому назначено аортокоронарное шунтирование.
- при СД 1 и 2 типа.

Референсные значения ЛП(а):

Целевой уровень < 14 мг/дл
Пограничный риск: 14 - 30 мг/дл
Высокий риск: 31 - 50 мг/дл
Очень высокий риск: > 50 мг/дл (59)

Подробная информация о иммунотурбидиметрическом измерении концентрации ЛП(а) дана в монографии «Турбидиметрия в лабораторной практике», авторы Долгов В.В., Шевченко О.П., Шарышев А.А., Бондарь В.А. (122, стр.136-138).

И еще одно важное положение: из-за того, что уровни ЛП(а) предопределяются генетически - понизить их практически невозможно ни изменением диеты, ни снижением веса, ни обычно применяемыми препаратами (статинами). Некоторый положительный эффект был отмечен, вроде бы, при применении никотиновой кислоты и гормонозаместительной терапии, но эти данные нуждаются в серьезном подтверждении. Препараты, снижающие уровни ЛП(а) пока не известны, как, поэтому, не известно, приведет ли снижение уровней ЛП(а) к снижению кардиорисков (7)

Литература

1. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:2219-2226.
2. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(5):389-395
3. Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med.* 2006; 26(4):751-772.

4. Koschinsky ML. Novel Insights Into Lp(a) Physiology and Pathogenicity: More Questions Than Answers? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2006; 6(4):267-278.
5. Kostner G, Krempler F. Lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1992; 3:279-284.
6. Utermann G. Genetic architecture and evolution of the lipoprotein(a) trait. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:133– 141
7. Kostner KM, Kostner GM. Factors affecting plasma lipoprotein(a) levels: role of hormones and other nongenetic factors. *Semin Vasc Med*. 2004; 4(2):211-214.
8. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86:475-482.
9. Wanner C, Rader D, Bartens W, Kramer J, Brewer HB, Schollmeyer P, Wieland H. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*. 1993 ;119(4):263-269.
10. Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19(1):32-40
11. Yilmaz FM, Yilmaz G, Duranay M, Parpucu H, Senes M, Tekeli N, Yucel D. Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(8):739 -745
12. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, Konig P, Thiery J, Koch M, von Eckardstein A, Dieplinger H. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2004; 65(2):606-612.
13. Genest JJ, Jenner JL, McNamara JR, et al. Prevalence of lipoprotein(a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1039-1045.
14. Frolkis JP Should one routinely screen for lipoprotein(a)? *Cleve Clin J Med*. 1999; 66(8):465-468
15. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1170-1176.
16. Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, Ihanus E, Economopoulou M, Isermann B, Bdeir K, Nawroth PP, Preissner KT, Gahmberg CG, Koschinsky ML, Chavakis T. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. *FASEB J*. 2006;20(3):559-561
17. Romero FI, Khamashta MA, Hughes GR. Lipoprotein(a) oxidation and autoantibodies: a new path in Atherothrombosis *Lupus*. 2000;9(3):206-209.
18. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease *N Engl J Med*. 2005;353(1):46-57.
19. Komai N, Morishita R, Yamada S, Oishi M, Iguchi S, Aoki M, Sasaki M, Sakurabayashi I, Higaki J, Ogihara T. Mitogenic activity of oxidized lipoprotein (a) on human vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2002; 40(3):310-314
20. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:360 –70.
21. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 2004; 109:3164–70.
22. Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New Insights Into the Role of Lipoprotein(a)-Associated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Jul 12;

23. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, Stoel MG, Eggebrecht H, Wieneke H, Fahy M, Neumann T, van der Palen J, Louwerenburg HW, Verhorst PM, Erbel R. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(3): 446-452.
24. Baldo G, Giunco S, Kontothanassis D, Baiocchi MR, Valerio A, Frego M. Different apoprotein(a) isoform proportions in serum and carotid plaque. *Atherosclerosis.* 2007; 193(1):177-185
25. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10:240-245.
26. Discepolo W, Wun T, Berglund L. Lipoprotein(a) and thrombocytes: potential mechanisms underlying cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35(3-4):314-321
27. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske, CS, Kostner GM, Broze GJ, Simari RD. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis *Blood.* 2001; 98(10):2980-2987.
28. Pepe G, Chimienti G, Liuzzi GM, Lamanuzzi BL, Nardulli M, Lolli F, Angles-Cano E, Mata S. Lipoprotein(a) in the cerebrospinal fluid of neurological patients with blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. *Clin Chem.* 2006; 52(11): 2043-2048.
29. Min WK, Lee JO, Huh JW. Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clin Chem.* 1997; 43(10):1891-1895
30. Lippi G, Braga V, Adami S, Guidi G. Modification of serum apolipoprotein A-I, apolipoprotein B and lipoprotein(a) levels after bisphosphonates-induced acute phase response. *Clin Chim Acta.* 1998; 271(1):79-87.
31. Min WK, Chun S, Hwang SH, Park H. No relationship between serum lipoprotein(a) and albumin concentrations in patients with acute phase response. *Ann Clin Biochem.* 1999; 36 (Pt 5):617-621.
32. Kaklikkaya I, Ozdemir R, Orem A, Unal M, Sonmez B, Ozcan F. Course of serum lipoprotein(a) and acute phase protein levels in patients undergoing open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002; 43(6):811-815.
33. Chimienti G, Aquilino F, Rotelli MT, Russo F, Lupo L, Pepe G. Lipoprotein(a), lipids and proinflammatory cytokines in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Surg.* 2006 ;93(3):347-353
34. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Marcovina SM, Darioli R, Nicod P, Chiolero R. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(4):1137-1142.
35. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM.* 2000;93(2):75-84.
36. Yu HK, Kim JS, Lee HJ, Ahn JH, Lee SK, Hong SW, Yoon Y. Suppression of colorectal cancer liver metastasis and extension of survival by expression of apolipoprotein(a) kringle. *Cancer Res* 2004;64:7092-7098.
37. Yu HK, Ahn JH, Lee HJ, Lee SK, Hong SW, Yoon Y, Kim JS. Expression of human apolipoprotein(a) kringle in colon cancer cells suppresses angiogenesis-dependent tumor growth and peritoneal dissemination. *J Gene Med* 2005;7:39-49.
38. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ.* 1990; 301:1248-1251.
39. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigfusson N. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol.* 1992;69: 1251-1254.

40. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet*. 1994;343:75-79.
41. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90:1688-1695.
42. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, Schaefer EJ, Castelli WP. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. *JAMA*. 1996;276:544-548.
43. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77:1179-1184.
44. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J*. 2005;26:1633-1639.
46. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis*. 1991;89:59-67.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1993; 270:2195- 2199.
48. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA*. 1995; 273:1269-1273
49. Sunayama S, Daida H, Mokuno H, et al. Lack of increased coronary atherosclerotic risk due to elevated lipoprotein(a) in women \geq 55 years of age. *Circulation*. 1996;94:1263-1268.
50. Cantin B, Després JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais GR. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Am J Cardiol*. 2002;89:662-666.
51. Guerra R, Yu Z, Marcovina S, Peshock R, Cohen JC, Hobbs HH. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: no association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;111: 1471-1479.
52. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, Kennedy H, Giaculli F, Berg K, Couderc R, Dati F, Rifai N, Sakurabayashi I, Tate JR, Steinmetz A. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000;46: 1956-1967.
53. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem*. 2003;49:1785-1796.
54. LaRosa JC. Lipids and cardiovascular disease: do the findings and therapy apply equally to men and women? *Womens Health Issues*. 1992;2:102-113.
55. Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *NEngl J Med*. 2003; 349:2108-2115.
56. Sgoutas DS, Tuten T. Effect of freezing and thawing of serum on the immunoassay of lipoprotein(a). *Clin Chem*. 1992;38:1873-1877.
57. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time: why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16: 1568-1572.
58. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Clin Chem*. 1998;44:2301-2306.

59. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102:1082-1085
56. Sgoutas DS, Tuten T. Effect of freezing and thawing of serum on the immunoassay of lipoprotein(a). *Clin Chem*. 1992;38:1873-1877.
57. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time: why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1568-1572.
58. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Clin Chem*. 1998;44:2301-2306.
59. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102:1082-1085.
60. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986; 62:249–257.
61. Hoefler G, Harnocout F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*. 1988; 8(4):398-401.
62. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990; 36:20–23.
63. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2783-2792
64. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:519-525.
65. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G, Lipoprotein(a) Further Increases the Risk of Coronary Events in Men With High Global Cardiovascular Risk *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):434-9.
66. Emanuele E, Peros E, Minoretti P, D'Angelo A, Piccinni MN, Montagna L, Geroldi D. Apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with coronary heart disease in polygenic hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14(4):193-199
67. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a) *Circulation*. 1995; 91(4):948-950.
68. Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, Fernandes AP, Mota AP, Neto CP, Garcia JC, Saad JA, Souza Mde O. Increased serum levels of lipoprotein(a) correlated with the severity of coronary artery disease in patients submitted to angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(3):260-266.
69. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, Vernon SM, Powers ER, Gimple LW. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation*. 1995; 91(5): 1403-1309.
70. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA*. 2006 ;296(11):1363-1370
71. D'Angelo A, Ruotolo G, Garancini P, Sampietro F, Mazzola G, Calori G. Lipoprotein(a), fibrinogen and vascular mortality in an elderly northern Italian population *Haematologica*. 2006; 91(12):1613-1620
72. Cicek H, Bayil S, Zer Y, Celik A, Geyikli I. Comparison of Lipoprotein(a) levels between elderly and middle-aged men with coronary artery disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100: 179-184.
73. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59:199-204

74. Jurgens G, Koltringer P. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke. *Neurology* 1987; 37:513-515
75. Genest JJ, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein(a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802
76. Milionis HJ, Filippatos TD, Loukas T, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):170-176.
77. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and Incident Ischemic Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*.2006, 37(6):1350-1351
78. Petersen NH, Schmied AB, Zeller JA, Plendl H, Deuschl G, Zunker P. Lp(a) Lipoprotein and Plasminogen Activity in Patients with Different Etiology of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 23(2-3):188-193
79. Rigal M, Ruidavets JB, Viguier A, Petit R, Perret B, Ferrieres J, Larrue V. Lipoprotein (a) and risk of ischemic stroke in young adults. *J Neurol Sci*. 2007; 252(1):39-44.
80. Becarevic M, Singh S, Majkic-Singh N. Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Biochem*. 2007; 40(5-6):317-320;
81. Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19(1): 32-40.
82. Yun KA, Lee W, Min WK, Chun S, Lee YW, Kim SB, Park JS, Yang WS, Park H, Hwang SH. Discrepancy of interleukin-6 levels between end-stage renal disease patients and patients with acute-phase response with increased lipoprotein(a) concentrations. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(3):223-228
83. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD study group. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2916-2922.
84. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, Koenig P, Ikwaki K, Dieplinger H. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 71(10):1036- 1043.
85. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, Liu YM, Jaar BG, Powe NR, Fink NE, Levey AS, Coresh J. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1794-1802
86. Kanbay M, Delibasi T, Kaya A, Aydogan T, Koca C, Akcay A, Duranay M, Yigitoglu R. Effect of dialysis type on serum lipids, apolipoproteins, and lipoproteins. *Ren Fail*. 2006;28(7):567-571.
87. Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, Fink NE, Longenecker C, Tracy RP, Marcovina SM, Powe NR, Coresh J. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(3):304-313
88. Kronenberg F. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *J Ren Nutr*. 2005;15(2):195-203
89. Kaysen GA. Dyslipidemia in chronic kidney disease: Causes and consequences. *Kidney Int*. 2006;70(S104):S55-S58.
90. Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15(2):181-186.

91. Kollerits B, Auinger M, Reisig V, Kästenbauer T, Lingenhel A, Irsigler K, Prager R, Kronenberg F. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(7):1661-1663.
92. Onuma T, Kikuchi T, Shimura M, Tsutsui M, Matsui J, Boku A, Takebe K. Lipoprotein(a) as an independent risk factor for diabetic retinopathy in male patients in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med*. 1994; 173(2):209-216.
93. Velmurugan K, Deepa R, Ravikumar R, Lawrence JB, Anshoo H, Senthilvelmurugan M, Enas EA, Mohan V. Relationship of lipoprotein(a) with intimal medial thickness of the carotid artery in Type 2 diabetic patients in south India.
94. Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C, De Amici E, Geroldi D, Fratino P. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients: a role for lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) polymorphism. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1418-1424
95. Gazzaruso C, Garzaniti A, Falcone C, Puija A, Geroldi D, Giordanetti S, Fratino P. Lipoprotein(a), apolipoprotein(a) polymorphism and restenosis after intracoronary stent placement in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2003; 17(3):135-140.
96. Tarkun I, Cetinarslan B, Cantürk Z. Lipoprotein(a) concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus without cardiovascular disease: relationship to metabolic parameters and diabetic complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2002;12(3):127-131.
97. Tian H, Han L, Ren Y, Li X, Liang J. Lipoprotein(a) level and lipids in type 2 diabetic patients and their normoglycemic first-degree relatives in type 2 diabetic pedigrees. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 59(1):63-69
98. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, Hoefle G, Drexel H. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and vascular risk in coronary patients. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(2):91-97
99. Morisaki N, Yokote K, Tashiro J, Inadera H, Kobayashi J, Kanzaki T, Saito Y, Yoshida S. Lipoprotein(a) is a risk factor for diabetic retinopathy in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42(9):965-967.
100. Suehiro M, Ohkubo K, Kato H, Kido Y, Anzai K, Oshima K, Ono J. Analyses of serum lipoprotein(a) and the relation to phenotypes and genotypes of apolipoprotein(a) in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002; 110(7):319-324
101. Suzuki T, Oba K, Igari Y, Matsumura N, Inuzuka Y, Kigawa Y, Matsuura Y, Ajiro Y, Okazaki K, Nakano H. Relation of apolipoprotein (a) phenotypes to diabetic retinopathy in elderly type 2 diabetes. *Nippon Med Sch*. 2002; 69(1):31-38.
102. Chopra R, Saramma JG, Mary J, Rebecca A. Lipoprotein(a) as a risk factor for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol*. 2007; 55(3):195-198.
103. Kim CH, Park HJ, Park JY, Hong SK, Yoon YH, Lee KU. High serum lipoprotein(a) levels in Korean type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998; 21(12): 2149-2151
104. Lip PL, Blann AD, Jones AF, Lip GY. Abnormalities in haemorheological factors and lipoprotein (a) in retinal vascular occlusion: implications for increased vascular risk. *Eye*. 1998; 12 (Pt 2):245-251
105. Stojakovic T, Scharnagl H. Low density lipoprotein triglycerides and lipoprotein(a) are risk factors for retinal vascular occlusion. *Clin Chim Acta*. 2007;382(1-2):77-81
106. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, Poelz W, Dieplinger H, Haltmayer M, Kronenberg F, Mueller T. Increased Serum Lipoprotein(a) Concentrations and Low Molecular Weight Phenotypes of

Apolipoprotein(a) Are Associated with Symptomatic Peripheral Arterial Disease. Clin Chem. 2007; 53(7):1298-1305

107. Maca T, Mlekusch W, Doweik L, Budinsky AC, Bischof M, Minar E, Schillinger M. Influence and interaction of diabetes and lipoprotein (a) serum levels on mortality of patients with peripheral artery disease. Eur J Clin Invest. 2007; 37(3):180-186

108. Wakabayashi I, Masuda H. Lipoprotein (a) as a determinant of arterial stiffness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Chim Acta. 2006;373(1-2):127-131

109. Lippi G, Franchini M, Salvagno GL, Guidi GC. Lipoprotein[a] and cancer: Anti-neoplastic effect besides its cardiovascular potency. Cancer Treat Rev. 2007 Apr 16;

110. Wang XL, Wang J. Lipoprotein(a) in children and adolescence. Pediatr Endocrinol Rev. 2003;1(2):109-119

111. Cabrinety N, Pisonero MJ, Ajram J, Armenteras A, Cuatrecasas JM. Lipoprotein (a) in obese children with a family history of cardiovascular disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:77-80 (111).

112. Pulzer F, Haase U, Kratzsch J, Richter V, Rassoul F, Kiess W, Keller E. Lipoprotein(a) levels in formerly small-for-gestational-age children. Horm Res 1999;52:241-246

113. Okosun IS, Dever GE, Choi ST. Low birth weight is associated with elevated serum lipoprotein(a) in white and black American children ages 5-11 y. Public Health 2002;116:33-38

114. Noto D, Barbagallo CM, Cascio AL, Cefalu AB, Cavera G, Caldarella R, Marino G, Travali S, Cutaia I, Maringhini S, Notarbartolo A, Averna M. Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome. Kidney Int 1999; 55:2433-2439

115. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H, Kanemoto K, Kashiwagi R, Matsui A. Plasma lipoprotein (a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13: 657-661

116. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, von Eckardstein A. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. Circulation. 1999; 100(7):743-748.

117. Berg K, Rø OC. Lp(a) lipoprotein level and longevity. Ann Genet. 1991; 34(3-4):264-269.

118. Pepe G, Di Perna V, Resta F, Lovecchio M, Chimienti G, Colacicco AM, Capurso A. In search of a biological pattern for human longevity: impact of apo A-IV genetic polymorphisms on lipoproteins and the hyper-Lp(a) in centenarians. Atherosclerosis. 1998; 137(2):407-417.

119. Thillet J, Doucet C, Chapman J, Herbeth B, Cohen D, Faure-Delanef L. Elevated lipoprotein(a) levels and small apo(a) isoforms are compatible with longevity: evidence from a large population of French centenarians. Atherosclerosis. 1998; 136(2):389-394.

120. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R, Cheng S, Shuldiner AR. Unique Lipoprotein Phenotype and Genotype Associated With Exceptional Longevity JAMA. 2003;290:2030-2040).

121. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-Reactive Protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. J Am College of Cardiology, 2006, Vol. 47, No. 8 Suppl C47:C19-31

122. Долгов В.В., Шевченко О.П., Шарышев А.А., Бондарь В.А. Турбидиметрия в лабораторной практике.-М. Реафарм. 2007, 176 с

Приложение 1. Набор для иммунотурбидиметрического определения липопротеина(а), DiaSys, Германия

Липопротеин (а) ФС¹ Lipoprotein (a) FS

Набор реагентов для определения липопротеина (а)

Информация для заказа

№ набора	Фасовка
1 7122 99 10 735	R1 2×20 мл + R2 1×8 мг
1 7120 99 10 041	3×1 мл TruCal Lp (a)

Набор калибраторов трех различных уровней

Липопротеин (а) [Lp(a)] – это частица, состоящая из молекулы ЛПНП (липопротеина низкой плотности), присоединенной к аполипопротеину (а), которая, в зависимости от изоформ, может иметь разные размеры. Вероятно, аполипопротеин (а) может ингибировать фибринолиз, конкурируя с плазминогеном благодаря похожей структуре. Этот эффект не может наблюдаться на свободном от аполипопротеина (а) ЛПНП. Lp(a) считается фактором риска атеросклероза, не зависящим от прочих параметров липидов и таких экзогенных факторов, как диета. Повышенные уровни Lp(a) имеют большое прогностическое значение для ишемической болезни сердца, особенно в сочетании с повышенным ЛПНП-холестерином. В то время как определение общего холестерина и триглицеридов используется в целях скрининга, измерение Lp(a), наряду с ЛПНП-холестерином, ЛПВП-холестерином, аполипопротеином А1 и аполипопротеином В является ценным инструментом для дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца.

Метод

Иммунотурбидиметрический тест.

Принцип определения

Определение концентрации Lp (а) по конечной точке, фотометрическим измерением реакции антиген–антитело между антителами к человеческому Lp (а) и Lp (а), находящимся в образце. Поликлональные антитела козы, иммунизированной человеческим Lp (а) очищены от аро В и плазминогена иммуноадсорбцией.

Реагенты

Компоненты и их концентрации

R1: Буфер			
Трис, ммоль/л	pH 7.5		80
Полиэтиленгликоль (ПЭГ), детергенты, стабилизаторы			
R2: Антисыворотка			
МЭС, ммоль/л	pH 6.5		4
(N-Морфолинэтансульфоновая кислота)			
Антитела к человеческому липопротеину (а) (козы) со стабилизаторами			

Стабильность и хранение

Реактивы стабильны до конца указанного месяца истечения срока годности при хранении при 2–8°C и избегании загрязнения. Не замораживать реактивы!

Меры предосторожности

1. Реагенты содержат азид натрия (0,95 г/л) в качестве консерванта. Не допускать их попадания внутрь, а также на кожу и слизистые оболочки!
2. Следовать мерам предосторожности, предусмотренным при использовании лабораторных реактивов.

Обезвреживание отходов

В соответствии с местными правилами.

Подготовка реагентов

Реагенты готовы к использованию.

Необходимые материалы, не включенные в набор

- Раствор NaCl, 9 г/л.
- Стандартное лабораторное оборудование.

Исследуемые образцы

- Сыворотка.
- Гепаринизированная или ЭДТА плазма.

Стабильность 2 дня при 20–25°C

¹ FS – жидкие стабильные (fluid stable)

2 недели при 4–8°C

3 месяца при –20°C

Замораживать не более одного раза!

Загрязненные образцы хранению не подлежат.

Процедура определения

Инструкции по применению для автоматических систем высылаются по запросу.

Процедура тестирования вручную

Длина волны, нм	340
Длина опт. пути, см	1
Температура, °C	37
Измерение	относительно холостой пробы

	Холостая проба	Образец/калибратор
Образец или калибратор, мкл	–	24
Дистил. вода, мкл	24	–
Реагент 1, мкл	800	800
Перемешать, инкубировать 3–5 мин, измерить оптическую плотность (A1), затем добавить:		
Реагент 2, мкл	160	160
Перемешать, инкубировать 5 мин, измерить оптическую плотность (A2).		

$\square A = (A2 - A1)_{\text{образца/калибратора}} - (A2 - A1)_{\text{холостой пробы}}$

Расчет

Концентрация липопротейна (а) в исследуемом образце определяется по калибровочной кривой с использованием подходящей математической модели, такой как logit/log. Калибровочная кривая строится по трём калибраторам различных уровней и раствору NaCl (9 г/л) для определения нулевого значения.

Стабильность калибровки: 4 недели.

Контроли и калибраторы

Для калибровки автоматизированных фотометрических систем рекомендуется набор калибраторов TruCal Lp (а) фирмы DiaSys. Для внутреннего контроля качества с каждой серией образцов проводите измерения контрольной сыворотки TruLab Lp (а).

	Кат. No	Фасовка
TruLab Lp(а) уровень 1	5 9660 99 10 046	1 \square 1 мл
TruLab Lp(а) уровень 2	5 9670 99 10 046	1 \square 1 мл

Рабочие характеристики

Диапазон измерений

Тест разработан для определения концентраций липопротейна (а) в диапазоне измерения от 3 до 150 мг/дл. Если значение превосходит верхнюю границу диапазона, образец должен быть разведен 1 + 1 изотоническим раствором NaCl (9 г/л) и полученный результат должен быть умножен на 2.

Предел прозоны

Предел прозоны не наблюдается при концентрациях липопротейна (а) до 400 мг/дл.

Специфичность/Помехоустойчивость

Набор "Липопротейн (а) ФС" DiaSys является чувствительным иммунологическим тестом благодаря наличию специфических антител к человеческому липопротейну (а). Аскорбиновая к-та до 30 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа. Перекрестных реакций с плазминогеном при испытаниях не наблюдалось.

Чувствительность/Пределы определения

Нижний предел определения 3 мг/дл.

Воспроизводимость

(число измерений $n = 20$)

Образец	Среднеарифметическое значение, мг/дл	SD, мг/дл	CV, %
<i>Внутрисерийная</i>			
Образец 1	9.91	0.15	1.50
Образец 2	33.6	0.23	0.70
Образец 3	87.9	2.86	3.26

<i>Межсерийная, ежедневная калибровка</i>			
Образец 1	12.7	0.29	2.32
Образец 2	27.0	0.38	1.40
Образец 3	52.2	1.21	2.32
<i>Межсерийная, однократная калибровка</i>			
Образец 1	12.6	0.62	4.91
Образец 2	27.0	0.93	3.43
Образец 3	52.0	1.28	2.46

Сравнение методов

Сравнение на 60 образцах с использованием реагентов DiaSys липопротеин (а) (у) и имеющихся в продаже реагентов (х), дало следующие результаты: $y = 1.21 x - 6.06$ мг/дл; $r = 0.992$.

Изготовитель

DiaSys Diagnostic Systems GmbH & Co. KG
Alte Strasse 9, 65558 Holzheim, Germany.

Информация для заказа

№ по каталогу **Наименование** **Фасовка**

1 7122 99 10 735	Липопротеин (а) (Lp(a) FS) Метод количественный иммунотурбидиметрический Конечная точка Clearing system – true sample blank БИРЕАКТИВ Линейность до 150 мг/дл 340 нм, Hg 334 нм, Hg 365 нм	48 мл (2×20 мл+1×8 мл)
1 7120 99 10 041	TruCal Lp (а) Набор калибраторов липопротеина (а) (3 уровня)	3×1 мл
5 9660 99 10 046	TruLab Lp (а) Контрольная сыворотка липопротеина (а) <i>Уровень 1</i>	1×1 мл
5 9670 99 10 046	TruLab Lp (а) Контрольная сыворотка липопротеина (а) <i>Уровень 2</i>	1×1 мл

Приложение 2 . Наборы DiaSys для определения маркеров сердечно-сосудистых рисков

1. С-реактивный белок. СРБ ФС

Информация для заказа

№ набора 1 7002 99 10 753 Фасовка 48 мл

Для диагностики воспалительных процессов. Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка. Диапазон измерений. 1. *Калибровка по одной точке:* Диапазон измерения **2–250 мг/л** в зависимости от анализатора. 2. *Нелинейная калибровка по нескольким точкам:* диапазон измерений от 2 мг/л до концентрации калибратора наиболее высокого уровня, не менее чем 250 мг/л. Предела прозоны нет при концентрациях ЦРБ до 2000 мг/л. Аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа, так же как и антикоагулянты в их обычных концентрациях. Нижний предел определения 2 мг/л.

Нормальные величины: взрослые, мг/л <5, *Примечание:* значения >3 мг/л могут указывать на риск ИБС. Новорожденные до 3-х недель, мг/л <4.1, Младенцы до 4-х недель, дети, мг/л <2.8

Калибраторы С- реактивного белка

Информация для заказа

TruCal CRP level1

№ набора 1 7000 33 00 888 Фасовка 1 x1 мл

TruCal CRP level 2

№ набора 1 7000 34 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

TruCal CRP level 3

№ набора 1 7000 35 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

TruCal CRP level 4

№ набора 1 7000 36 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

TruCal CRP level 5

№ набора 1 7000 37 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

Контрольные сыворотки С- реактивного белка

TruLab CRP level 1

№ набора 5 9600 99 10 045 Фасовка 1 x 1 мл

TruLab CRP level 2

№ набора 5 9610 99 10 045 Фасовка 1 x 1 мл

2.. С-реактивный белок , CRP U-hs универсальный/высокочувствительный

№ набора 1 7045 99 10 730 Фасовка 120 мл

Иммунотурбидиметрический тест – два варианта. Рекомендован для диагностики воспалений и сердечнососудяных рисков.

Принцип определения: измерение концентрации СРБ методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому CRP, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующим в пробе.

2.1 Универсальный вариант (U) имеет чрезвычайно широкий спектр измерений при малом объеме образца: **от 0,3 мг/л до концентрации максимального калибратора (не менее 350 мг/л).**

Предела прозоны при концентрациях CRP до 1000 мг/л не наблюдалось. При концентрации CRP 1,0 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 2000 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл. **Нижний предел определения 0,3 мг/л.**

2.2. Высокочувствительный вариант (hs) рекомендуется для диагностики сердечнососудяных рисков для образцов с концентрацией, ниже чем 20 мг/л и когда требуется высокая точность и хорошее качество измерений в диапазоне **0,05 – 20 мг/л.**

Многоточечная калибровка: Диапазон измерения: от 0,05 г/л до концентрации максимального калибратора (не менее 20 мг/л). При концентрациях CRP до 1000 мг/л эффекта прозоны не наблюдалось. При концентрации CRP 0,7 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 1200 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл. **Нижний предел определения: 0,05 мг/л.**

Нормальные величины (мг/л)

• Взрослые: менее 1. Значения, превышающие 2 мг/л, могут указывать на риск развития ИБС.

При использовании CRP в качестве маркера ИБС следует принимать во внимание клинические показатели и значения CRP, полученные ранее.

Калибраторы С- реактивного белка (высокочувствительного)

TruCal CRP hs (набор калибраторов 5 уровней)

Информация для заказа

№ набора 1 7080 99 10 059 Фасовка 5x 1 мл

Контрольные сыворотки С- реактивного белка

TruLab CRP hs level 1

№ набора 5 9730 99 10 046 Фасовка 1 x 1 мл

TruLab CRP hs level 2

№ набора 5 9740 99 10 046 Фасовка 1 x 1 мл

3. Аполипопротеин В, Apolipoprotein B FS

Информация для заказа

№ набора 1 7112 99 10 735 Фасовка 48 мл

Аполипопротеин В – ключевой компонент липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП). Он необходим для реакций с Х-ЛПНП-рецепторами печени и клеточных стенок и, тем самым, вовлечён в процесс транспорта холестерина из печени в

клетки сосудов. Повышенные уровни аполипопротеина В часто наблюдаются при атеросклеротических изменениях сосудов и представляют собой фактор риска развития атеросклероза.

Метод: Иммунотурбидиметрический тест. Принцип определения: Измерение концентрации аро В по конечной точке, фотометрическим измерением реакции антиген–антитело между антителами к человеческому аро В и аро В, находящимся в образце

Диапазон измерений: От 0.3 до 250 мг/дл.

Предел прозоны не наблюдается при концентрациях аполипопротеина В до 1000 мг/дл.

Аскорбиновая кислота до 25 мг/дл, билирубин до 35 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа. Перекрестных реакций с аполипопротеином А1 или аполипопротеином А2 при испытаниях не наблюдалось.

Нижний предел определения 0.3 мг/дл.

Нормальные величины

	мг/дл	г/л
Женщины	75–150	0.75–1.50
Мужчины	80–155	0.80–1.55

Клиническая интерпретация

Поовышенные концентрации аро В (>150 мг/дл у женщин и >155 у мужчин) и пониженные концентрации аро А1 (<120 мг/дл у женщин и <110 мг/дл у мужчин) достоверно предсказывают риск ИБС.

Калибраторы Аполипопротеинов А1 и В

TruCal Аро А 1/В (набор калибраторов 3 уровней)

Информация для заказа

№ набора 1 7100 99 10 041 Фасовка 3x1 мл

Контрольная сыворотка «Липиды»

TruLab L

№ набора 5 9020 99 10 065 Фасовка 1x1 мл

4. Аполипопротеин А1 ФС Apolipoprotein AI FS

Информация для заказа

№ набора 1 7102 99 10 735 Фасовка 48 мл

Аполипопротеин А1 (Аро А1) – ключевой компонент липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) и активирует фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу, которая катализирует этерификацию холестерина. Образующийся этерифицированный холестерин затем может быть транспортирован в печень, метаболизирован и выведен из организма. При атеросклеротических изменениях сосудов часто наблюдаются пониженные уровни Аро А1. Понижение Аро А1 - фактор риска развития атеросклероза даже при нормальных концентрациях аполипопротеина В. Пониженные уровни Аро А1 могут встречаться также при дислиппротеинемиях, острым циррозе печени и лечении инсулином.

Иммунотурбидиметрический тест. Принцип определения: измерение концентрации аро А1 по конечной точке, фотометрическим измерением реакции антиген–антитело между антителами к человеческому аро А1 и аро А1, находящемуся в образце.

Диапазон измерений от 0.2 до 250 мг/дл

Прозон нет при концентрациях аполипопротеина А1 до 500 мг/дл.

Аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, билирубин до 35 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа. Перекрестных реакций с аполипопротеином А2 или аполипопротеином В при испытаниях не наблюдалось.

Нормальные величины

	мг/дл	г/л
Женщины	120–190	1.20–1.90
Мужчины	110–170	1.10–1.70

Повышенные концентрации аро В (>150 мг/дл у женщин и >155 у мужчин) и пониженные концентрации аро А1 (<120 мг/дл у женщин и <110 мг/дл у мужчин) достоверно предсказывают риск ИБС.

- 1) Согласно многочисленным широкомасштабным проспективным исследованиям измерения соотношений уровней Апо В / Апо А более однозначно определяют баланс проатерогенных и антиатерогенных липопротеинов, чем определение соотношений концентраций общих холестерин / Х-ЛПВП или общих холестерин / Х-ЛПВП.
- 2) Соотношения концентрация АпоВ / АпоА – указывают на риск возникновения инфарктов миокарда у мужчин и женщин. Показатель риска может быть выражен одним числом (Рис. 3)

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

ДИАКОН
Диагностические
СИСТЕМЫ

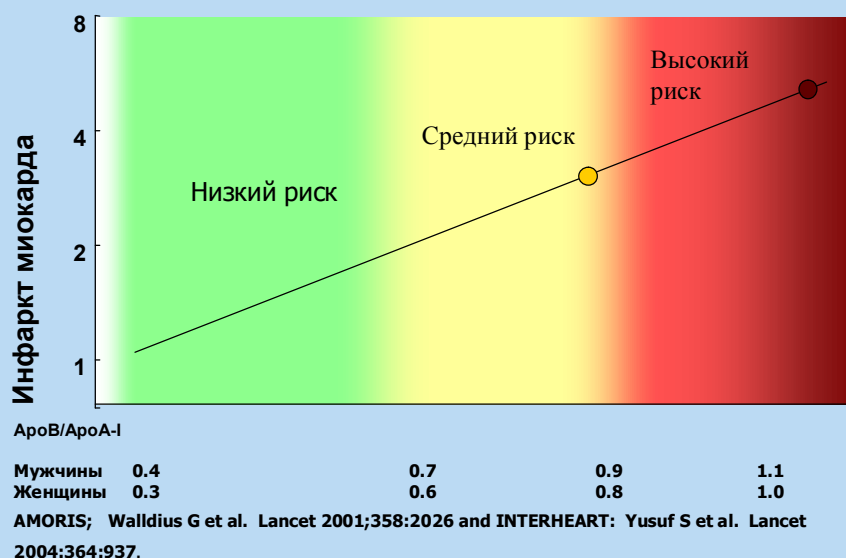


Рис. 3. Риск возникновения инфарктов миокарда в зависимости от соотношения концентраций проатерогенного ApoB и антиатерогенного Apo A-1.

Walldius G et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med 2004; 42(12):1355–1363,

Walldius G, Jungner I, Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. European Heart Journal 2005, 26, 1–3.

Приложение 3. Наборы DiaSys для диагностики атеросклероза, применяемые в сочетании с определением ЛП(а) и hsCRP,

1. Холестерин ФС Cholesterol FS (5 минут)

Информация для заказа

№ набора	1 1350 99 10 021	Фасовка	125 мл
№ набора	1 1350 99 10 026	Фасовка	600 мл

2. Холестерин ФС Cholesterol FS (10 минут)

№ набора	1 1300 99 10 021	Фасовка	125 мл
№ набора	1 1300 99 10 026	Фасовка	600 мл

Метод: Ферментативный фотометрический тест "CHOD-PAP". Принцип определения: с помощью ферментативного гидролиза и окисления. Окрашенный индикатор хинонимин образуется из фенола и 4-аминоантипирин под действием перекиси водорода при каталитическом воздействии пероксидазы (реакция Триндера). Эфиры холестерина + H₂O

—^{ХЭ}→ Холестерин + Жирная кислота

Холестерин + O₂ —^{ХО}→ Холестенон + H₂O₂

2H₂O₂ + 4-Аминоантипирин + Фенол —^{ПОД}→ Хинонимин + 4H₂O

Диапазон измерений: от 3 до 750 мг/дл (0.08–19.4 ммоль/л).

Специфичность/Помехоустойчивость

Аскорбиновая к-та до 5 мг/дл, билирубин до 20 мг/дл, гемоглобин до 200 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа.

Нижний предел определения 3 мг/дл (0.08 ммоль/л).

Нормальные величины.

	мг/дл	ммоль/л
Допустимые	□200	5.2
Пограничные	200–240	5.2–6.2
Повышенные	>240	>6.2

Европейская комиссия по предотвращению коронарных заболеваний рекомендует снижать концентрацию общего холестерина до 190 мг/дл (5.0 ммоль/л) и ЛПНП до 115 мг/дл (3.0 ммоль/л).

3. Холестерин липопротеинов высокой плотности, X-ЛПВП, ЛПВП-иммуно ФС

Информация для заказа

№ набора 1 3521 99 10 021

Фасовка 125 мл

X-ЛПВП обладает защитным действием, препятствующим формированию бляшек и развитию ИБС. Низкие значения X-ЛПВП - независимый фактор риска. Определение лишь уровня общего холестерина используется для скрининга, для более точной оценки риска необходимо кроме этого измерять X-ЛПВП и X-ЛПНП.

Ранее определение X-ЛПВП проводилось методами с осаждением, требующими много времени.

Метод: ЛПВП-иммуно ФС - гомогенный метод измерения X-ЛПВП без центрифугирования. Антитела против человеческих липопротеинов используются, чтобы связать X-ЛПНП, X-ЛПОНП и хиломикроны в комплексы антиген-антитело, в то время как X-ЛПВП селективно определяется ферментативным измерением холестерина.

Принцип определения

X-ЛПВП, X-ЛПНП, X-ЛПОНП,

хиломикрон $\xrightarrow{\text{Антитела к человеческ им}}^{\cdot\text{X-}}$ ЛПВП ++ комплексы антиген-антитело

X-ЛПВП холестерин + H₂O + O₂ $\xrightarrow[\beta\text{-липопротеинам}]{\text{ХЭ \& ХО}}$ Холестенон + жирная кислота + H₂O₂

H₂O₂ + F-DAOS + 4-Аминоантипирин $\xrightarrow{\text{ПОД}}$ Комплекс синего цвета + H₂O

Диапазон измерений: от 1 до 180 мг/дл (0.03–4.7 mmol/l).

Аскорбиновая к-та до 50 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 1200 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа

Нормальные величины: □35 мг/дл (0.9 ммоль/л)

Низкие концентрации ЛПВП-холестерина <39 мг/дл (0.9 ммоль/л) у мужчин и <43 мг/дл (1.0 ммоль/л) у женщин, особенно в сочетании с устойчивыми триглицеридами >180 мг/дл (2 ммоль/л) указывают на высокий риск ишемической болезни сердца.

Калибратор ЛПВП и ЛПНП

TruCal HDL/LDL

Информация для заказа

№ набора 1 3520 99 10 065

Фасовка 1x1 мл

3. Холестерин липопротеинов низкой плотности. X-ЛПНП, ЛПНП-селект ФС

Информация для заказа

№ набора 1 4121 99 10 021

Фасовка 125 мл

X-ЛПНП вносит вклад в формирование атеросклерозных бляшек внутри интимы артерий и неотделим от ИБС и связанной с ней смертности. Повышенная концентрация X-ЛПНП указывает на высокий риск ИБС даже в том случае, когда общий холестерин находится в пределах нормы. Определение лишь уровня общего холестерина используется в целях скрининга, тогда как для более точной оценки атерогенеза риска необходимо кроме этого измерять X-ЛПВП и X-ЛПНП. Многочисленные клинические испытания с использованием диет, изменения образа жизни и/или лекарств (особенно ингибиторов редуктазы HMG CoA [статинов]) показали, что снижение уровней холестерина и X-ЛПНП радикально снижают риск ИБС

Ранее X-ЛПНП определялся непрямым, расчетным методом, по уравнению Фрейдвальда, исходя из объединенных результатов измерения общего холестерина, X-ЛПВП и триглицеридов.

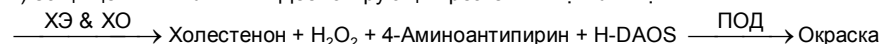
Метод: Селект ФС - это гомогенный метод прямого измерения Х-ЛПНП без осаждения. На первом этапе все липопротеины, не относящиеся к Х-ЛПНП, подвергаются воздействию ферментов, в то время как Х-ЛПНП селективно защищены. На втором этапе Х-ЛПНП освобождаются от защиты и селективно определяются с помощью цветной ферментативной реакции.

Принцип определения

1) Х-ЛПНП + защитный реагент □□□ защищенный Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, Х-ЛПОНП,



2) Защищенный Х-ЛПНП + Деблокирующий реагент □□□Х-ЛПНП□□□



Диапазон измерений: от 1 до 400 мг/дл (0.03–10.3 ммоль/л).

Аскорбиновая к-та до 50 мг/дл, свободный билирубин до 50 мг/дл, конъюгированный билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 1000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа.

Нижний предел определения 1 мг/дл

Нормальные величины

	мг/дл	ммоль/л
Допустимые	□130	3.4
Пограничные	130–160	3.4–4.1
Повышенные	>160	>4.1

Европейская комиссия по предотвращению коронарных заболеваний рекомендует снижать концентрацию общего холестерина до 190 мг/дл (5.0 ммоль/л) и ЛПНП до 115 мг/дл (3.0 ммоль/л).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

4. Триглицериды ФС (5 минут)

Информация для заказа

№ набора 1 5760 99 10 021 Фасовка 125 мл
 № набора 1 5760 99 10 026 Фасовка 600мл

5. Триглицериды ФС (10 минут)

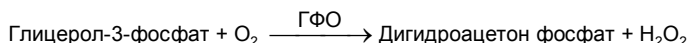
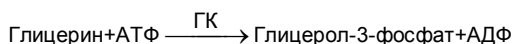
Информация для заказа

№ набора 1 5710 99 10 021 Фасовка 125 мл
 № набора 1 5710 99 10 026 Фасовка 600мл

Триглицериды транспортируются в плазме в комплексе с аполипопротеинами, образуя липопротеины очень низкой плотности (Х-ЛПОНП) и хиломикроны. Содержание триглицеридов измеряют при скрининге липидного статуса для определения степени атеросклеротического риска и при мониторинге терапии по снижению содержания липидов. Последние исследования показали, что повышенная концентрация триглицеридов в совокупности с увеличенной концентрацией Х-ЛПНП обуславливает особенно высокий риск ишемической болезни сердца. Высокий уровень триглицеридов часто сопровождается болезнями печени, почек и поджелудочной железы.

Ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатакцидазой (ГФО).

Принцип определения: измерение триглицеридов после ферментативного отделения от липопротеинов липазой. Окрашенный индикатор хинонимин образуется из 4-хлорфенола и 4-аминоантипирина под действием пероксида водорода при каталитическом воздействии пероксидазы.



Нормальные величины.

	мг/дл	ммоль/л
Допустимые	<200	2.3 (натошак)
Пограничные	200–400	2.3–4.5
Повышенные	>400	>4.5

Диапазон измерений: от 1 до 1000 мг/дл (0.01–11.3 ммоль/л).

Билирубин до 40 мг/дл не влияет на точность анализа. Влияние аскорбиновой к-ты начинается с 6 мг/дл, гемоглобина с 250 мг/дл.

Нижний предел определения 1 мг/дл

Комбинация триглицеридов в плазме >180 мг/дл (>2.0 ммоль/л) и ЛПВП – холестерина <40 мг/дл (<1.0 ммоль/л) указывает на высокий риск ишемической болезни сердца. Пограничные значения (>200 мг/дл) всегда должны рассматриваться в совокупности с другими факторами риска ишемической болезни сердца

Приложение 4. Иммунотурбидиметрия – высокоточное определение специфических белков, имеющих высокую диагностическую и прогностическую значимость.

Иммунотурбидиметрическое определение концентрации специфических белков сыворотки крови, спинно-мозговой жидкости и мочи – это один из наиболее прогрессивных методов современной лабораторной диагностики. Иммунотурбидиметрия (ИТ) применяется тогда, когда в практике КДЛ концентрацию белка нельзя определить методами измерения его ферментативной активности. В целом, ИТ имеет большое диагностическое значение и используется также для оценки рисков возникновения серьезных патологий, пока они еще находятся в бессимптомной, субклинической стадии, для прогнозирования состояния пациента и для мониторинга эффективности его лечения.

Турбидиметрия – это метод, предназначенный для измерения концентрации белков по изменению интенсивности светорассеивания мутных растворов при прохождении через них светового потока. В лабораторной диагностике ИТ применяется в основном для определения концентрации индивидуальных белков при образовании комплекса антиген-антитело (Ag/Ab). Именно образование такого комплекса и приводит к повышению мутности раствора, которая и измеряется прибором. ***Для ИТ необходимо построение калибровочного графика с использованием нескольких (обычно, от трех до пяти) концентраций калибратора, так как калибровочный график имеет нелинейный характер.*** Существенным требованием к автоматическим фотометрам и биохимическим анализаторам, используемым для ИТ, является наличие в их программе возможности определять концентрацию веществ по нелинейной калибровочной зависимости

Как построить калибровочный график для ИТ? Кривая доза-эффект.

Отношение между концентрацией антигена и преципитировавшим антителом описывается кривой Heidelberger-Kendall, которую следующим образом делят на три разные зоны (Рис.1):

1. **‘избыток антитела** – Первая зона - область соотношения концентраций антигенов и антител, в которой существует низкое отношение молекул антигенов и антител (Ag/Ab) из-за избытка антител. При этом образуется небольшое количество преципитата, но поскольку концентрация антигена все увеличивается, осаждение происходит.
2. **‘зона эквивалентности’** – Вторая зона - область, в которой складывается оптимальное отношение концентраций антигена и антитела. Поскольку больше молекул антигена связывается с антителами, точка максимума образования преципитата достигнута. В растворе мало или совсем нет молекул свободного антигена или свободных антител.
3. **‘избыток антигена** – Третья зона, в которой отношение антигенов и антител увеличивается. Из-за высокой концентрации антигенов образование мелких, растворимых иммунных комплексов с полным составом Ag₂Ab преобладает над большими преципитатами. Мелкие комплексы имеют недостаточно большой размер, чтобы преципитировать из раствора, и не могут быть обнаружены обычным рассеиванием света.

Принципиальная структура этой кривой, имеющей максимум - характерная особенность всех иммунохимических методов исследования. *Важным следствием такого отличительного поведения кривой является наличие двух возможных концентраций антигена, которые произведут одинаковый сигнал: одна, когда исследование находится в зоне избытка антитела и другая, когда в избытке антиген.* Поэтому концентрация антитела в образце должна быть установлена на уровне, который гарантирует избыток антитела для всех ожидаемых концентраций антигена (Зона 1).

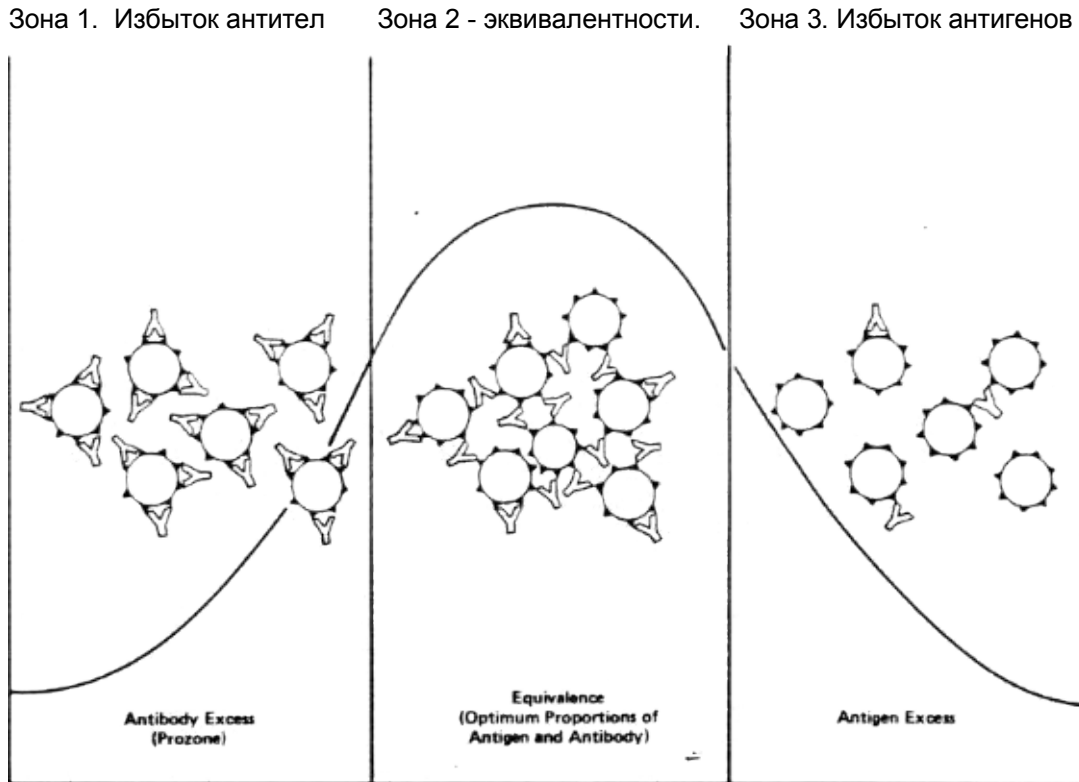


Рис. 4. Кривая доза – эффект при ИТ. Подробности в тексте.

Для иммунотурбидиметрических измерений необходимо, чтобы они проводились в Зоне 1 - избытка антител. Только этот восходящий участок кривой доза – эффект используется в качестве калибровочного графика. Иное будет неправильным!

Калибровочная кривая строится:

- для каждого индивидуального белка,
- для каждого прибора,
- при любом изменении условий регистрации и
- периодически по мере проведения исследований

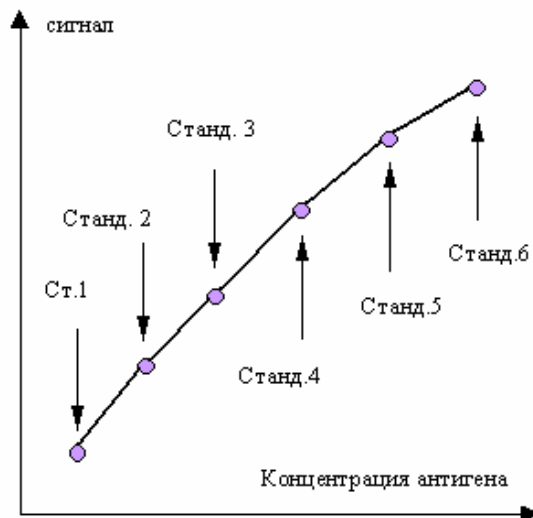


Рис. 5. Типичный калибровочный график для ИТ определения концентрации специфических белков.

Для построения графика обычно требуется 3 - 5 стандартных растворов антигена (с разными концентрациями определяемого белка). В настоящее время используются калибраторы (стандарты) с разным уровнем концентрации анализата, определенного точным (лучше референтным) методом.

На оси абсцисс откладывается концентрация c , а на оси ординат – плотность D . На оси D откладывают все полученные значения D_i , соответствующие концентрациям c_i . Через скопление точек наилучшим образом проводят линию - калибровочный график.

При серийных исследованиях в стандартных условиях допускается корректировка графика на основании измерения одного из стандартов. Это основано на том, что характерный вид стандартной кривой не меняется из-за влияния систематических факторов, а происходит параллельный сдвиг всего графика. В этих случаях производят пересчет графика, так, чтобы он шел параллельно первичной кривой, но проходил бы через новую точку.

Для построения калибровочного графика используются стандарты из соответствующих наборов калибраторов, которые DiaSys предоставляет пользователям или их необходимо выписывать отдельно. □

Как избежать неправильных измерений в прозоне

Обычно состав реакционной смеси подбирается производителями так, чтобы измерения проводилась в зоне избытка антител. Однако при очень высокой концентрации белка в образце антител для образования иммунного комплекса может не хватать (избыток антигенов). В этом случае частицы преципитата становятся мелкими, определение попадает в нисходящую часть кривой доза-эффект (Зона 3, избыток антигена).

В Зоне 3 при увеличении концентрации белка сигнал прибора уменьшается, называется она также **прозоной**. В итоге, при измерении в прозоне будет получен неправильный результат (вместо высокой концентрации - низкая концентрация белка). Чтобы этого избежать необходимо развести образец. Если при этом сигнал прибора увеличивается, это свидетельствует о том, что предыдущее определение проводилось в прозоне и полученный результат был не правильным. Разведение образца проводят до такой концентрации белка, чтобы она располагалась в зоне избытка антител (Зона 1). Полученный при конечном разведении результат умножают на степень разведения. Обычно, в инструкции по применению наборов указывается, до какой максимальной концентрации антигена в образце эффект прозоны отсутствует.

Компания DiaSys использует в своих тестах такой избыток антител, что эффект прозоны практически отсутствует, это позволяет проводить уверенные измерения даже с высокими концентрациями анализируемого белка..

Рекомендуемая литература: Долгов В.В., Шевченко О.П., Шарышев А.А., Бондарь В.А., «Турбидиметрия в лабораторной практике». - М. Реафарм, 2007, 176 стр.

ЗАО «ДИАКОН»: <http://www.diakon-diagnostics.ru>

Центральный офис - Проспект Науки, дом 5, Научград Пушкино, МО, 142290,

Факс: **(495) 980-6679; (4967) 330528;** Тел.: **(495) 980-6338; (495) 778-3723, (495) 967-7263,**
(4967) 330554, (4967) 730693; e-mail: sale@diakon-diagnostics.ru

Московский офис - Внутренний проезд, дом 8, строение 9. Москва, 117452

Факс: **(495) 975-7812;** тел.: (495) 975-7810, (495) 975-7811 (многоканальные) e-mail: market@diakon-diagnostics.ru