

C-реактивный белок: современное состояние проблемы

В.А. Жукова^{1*}, С.А. Шальнова², В.А. Метельская¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; ²Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

C-reactive protein: modern state of the problem

V.A. Zhukova^{1*}, S.A. Shalnova², V.A. Metelskaya¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В обзоре изложены современные представления о C-реактивном белке (СРБ) как потенциальном факторе риска (ФР) прогрессирования атеросклероза. В настоящее время утверждение о том, что СРБ можно поставить в один ряд с такими классическими ФР, как артериальная гипертония, дислипидемия и курение, не является бесспорным. Однако признается его особая роль в качестве доказанного маркера воспаления, который рекомендуется использовать в клинической практике для уточнения степени риска пациента.

Ключевые слова: C-реактивный белок, атеросклероз, воспаление, факторы риска, прогностическая модель, метаболический синдром.

The paper presents the modern views on C-reactive protein (CRP) as a potential risk factor (RF) of atherosclerosis progression. At present, the statement that CRP could be regarded as important as classical RFs (arterial hypertension, dyslipidemia, or smoking) remains controversial. However, CRP is a well-known major inflammatory marker, which is recommended for more accurate risk stratification in clinical practice.

Key words: C-reactive protein, atherosclerosis, inflammation, risk factors, prognostic model, metabolic syndrome.

Для большинства стран мира XX век стал переломным с точки зрения продолжительности жизни [1]. Исторически состояние здоровья в обществе определяется его социально-экономическим развитием. В ходе индустриализации в развитых странах произошли изменения в структуре смертности; недостаточное питание и инфекционные заболевания перестали играть решающую роль. Начиная с 60-х годов прошлого века, на первое место вышли так называемые болезни цивилизации: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические, сахарный диабет (СД), хронические заболевания легких, которые объединены общим детерминантом образа жизни, такими как диета, курение, физическая активность (ФА). Широкое распространение ССЗ во всем мире заставило говорить об «эпидемии ССЗ» во второй половине XX столетия; эта ситуация существенно не изменилась и в начале XXI века. ССЗ, более чем 2/3 которых составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт (МИ) и заболевания периферических артерий, обусловленные атеросклерозом, остаются ведущей причиной смертности во всем мире [2]. В 2001г во всем мире смертность от ССЗ составила ~ 1/3 от общей смертности (ОС). Согласно статистике ВОЗ, ежегодно от ССЗ умирает >

16 млн. человек. Распространенность ССЗ увеличивается в связи со старением населения, изменением образа жизни; эти заболевания все больше захватывают развивающиеся страны. Ожидается, что к 2020г число смертей от ССЗ достигнет во всем мире ~ 25 млн. в год и почти половину из них составит смертность от ИБС [3].

Россия занимает одно из первых мест среди развитых стран по смертности от ССЗ, демонстрируя увеличение этого показателя в динамике, начиная с середины прошлого столетия; только в последние годы обозначилась тенденция к снижению ОС, в т.ч. от ССЗ. В то же время в западноевропейских странах наблюдается постоянная тенденция к снижению смертности от ССЗ.

Считают, что в основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который протекает бессимптомно в течение многих лет и, как правило, к моменту появления клинических симптомов уже достаточно выражен. Вместе с тем, заболеваемость ССЗ и смертность от них во многом определяются образом жизни человека и его физиологическими характеристиками.

Фремингемское исследование стало первым, крупным, эпидемиологическим проектом, в котором были

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: VZhukova@gnicpm.ru

[*]Жукова В.А. (*контактное лицо) – аспирант отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ²Шальнова С.А. – руководитель отдела планирования и координации научных исследований, ¹Метельская В.А. – руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Ученый секретарь].

установлены основные ФР, детерминирующие развитие первого сердечно-сосудистого события (ССС), как фатального, так и не фатального, а также определяющие прогноз заболевания и смертность. К ним относятся курение, сниженная ФА, ожирение (Ож), АГ, ДЛП, нарушения углеводного обмена и др. Сочетание ≥ 2 ФР приводит к резкому росту сердечно-сосудистого риска (ССР).

В настоящее время ведущим служит понятие индивидуального суммарного ССР, согласно которому на основе имеющихся у конкретного пациента ФР определяется индивидуальный 10-летний риск смерти от ССЗ. Разработаны прогностические модели, адаптированные для разных стран, среди которых Фремингемская шкала риска (Framingham Risk Score) [4], PROCAM шкала (Prospective cardiovascular Muster study) [5], АТР III (Adult Treatment Panel III) [6], Европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation system) [7], шкала Рейнолдса (Reynolds Risk Score) [8], и др. Концепция ФР лежит в основе мероприятий по первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Вместе с тем, оценка индивидуального риска остается недостаточно точной. Использование Фремингемской шкалы позволяет хорошо прогнозировать риск ССС, однако $\sim 20\%$ всех сосудистых событий происходит в отсутствие традиционных ФР. Действительно, по последним данным, среди 120 тыс. лиц, имеющих ССЗ, 15% мужчин и 19% женщин не имели ни одного ФР, а у 50% регистрировали только один ФР [4, 9]. Иными словами, существует «остаточный», или добавочный риск, который не удается объяснить с помощью традиционных ФР, и который, вероятно, связан с наличием неких других, «новых» факторов.

В последние годы интенсивно изучают новые, или «нетрадиционные» ФР ССЗ, которые рассматривают с одной стороны, как ранние биомаркеры метаболических и/или сосудистых нарушений, позволяющие улучшить точность прогноза, а с другой, как потенциальные мишени терапевтического воздействия. Возникает необходимость скрининга этих маркеров с целью идентификации пациентов высокого риска, или выявления ранних (доклинических) стадий заболевания. Среди наиболее изучаемых в настоящее время являются маркеры хронического вялотекущего воспаления, характерного для атеросклеротического процесса.

В 1930г Tillet W и Francis T открыли новую белковую фракцию, которая была выделена из плазмы крови людей, инфицированных пневмококком; авторы назвали ее «фракция С» [10]. Позже заметили, что содержание новой белковой фракции повышалось в крови пациентов во время острого периода болезни и обострения хронического воспалительного заболевания, в т.ч. системного [11]. Новый белок получил название С-реактивного белка (СРБ). В 1950г появилось описание серии случаев, где было продемонстрировано повышение уровня СРБ при острой ишемии и некрозе миокарда, причем степень его повышения зависела от обширности некроза.

Взаимозависимость между атеросклерозом и воспалением впервые была отмечена еще в 1825 г, эти работы положили начало систематическому изучению связи маркеров воспаления с ССЗ [12]. Начиная с 70-х годов прошлого века, независимо друг от друга стали появляться результаты исследований, свидетельствующих о взаимосвязи между вялотекущим хроническим воспалением и прогрессированием атеросклероза. С появлением высо-

кочувствительного метода оценки СРБ (вчСРБ) стало возможным определять значения показателя в низком диапазоне, которые ассоциируются с субклиническим воспалением.

СРБ – один из 30 белков острой фазы (БОФ). В ответ на внедрение чужеродного агента или в ходе развития аутоиммунного ответа под воздействием провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли α (ФНО α), печень вырабатывает БОФ. СРБ синтезируется под воздействием ИЛ-6, а повышение в крови концентрации СРБ сопровождается продукцией ряда медиаторов воспаления: хемоаттрактантного белка-1 моноцитов – monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), ИЛ-8 и др., а также активацией системы комплемента. В ответ на повышение в крови уровня СРБ увеличивается проницаемость сосудистой стенки, меняются ее адгезивные свойства, активируются лимфоциты, макрофаги и тромбоциты. Таким образом, СРБ, отражая степень воспаления, является одним из ключевых БОФ в организме, и его по праву считают основным маркером воспаления.

Вместе с тем, следует учитывать, что СРБ в зависимости от его уровня в крови отражает две стороны процесса воспаления. При очень высоких концентрациях (так называемый острофазный диапазон > 10 мг/л) СРБ является показателем острого воспалительного процесса, обусловленного инфекцией. В высокочувствительном диапазоне (обычно < 10 мг/л) СРБ отражает активность вялотекущего хронического воспаления, связанного развитием атеросклероза. Согласно данным Американской ассоциации сердца (АНА), повышенный уровень СРБ, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ) отражает субклиническое течение атеросклероза. Рекомендовано выделять 3 степени (ст.) риска по уровню концентрации вчСРБ в крови: низкая (< 1 мг/л), средняя (1-3 мг/л) и высокая (> 3 мг/л) [13].

Важно отметить, что СРБ является хотя и чувствительным, но весьма неспецифичным показателем системного воспаления, и его уровень повышается при различных состояниях: при повышенной физической нагрузке (ФН), низкой ФА, нарушениях сна, хронической усталости, при высоком или низком потреблении алкоголя, депрессии, приеме оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии (ЗГТ), онкологических заболеваниях и др. Отмечено, что снижение веса и увеличение ФА ведет к уменьшению концентрации СРБ.

Важным аргументом, свидетельствующим о неспецифичности СРБ, стали данные генетических исследований. Было показано, что полиморфизм в одном из 4 генов, кодирующих синтез СРБ (rs3091244, rs1130864, rs1205 и rs3093077) ассоциируется с повышенным уровнем СРБ в плазме крови. Теоретически риск развития ССЗ у носителей гаплотипов указанных генов должен быть в 1,5-2 раза выше, чем у лиц без этих гаплотипов генов, однако было показано, что относительный риск (ОР) развития ССЗ у таких лиц близок к 1,0 [14].

Место воспаления в патогенезе атеросклероза

В 1999г в обзорной статье была выдвинута гипотеза о роли вялотекущего воспаления в развитии атеросклероза [15]. В основе воспалительного процесса лежит сложное взаимодействие между липопротеидами плазмы крови, воспалительными клетками (моноцитами/макрофагами и Т-лимфоцитами), элементами сосудистой стенки – эндотелиальными и гладко-мышечными клетками (ГМК) и экстраклеточным матриксом. Среди

факторов, приводящих к повреждению сосудистой стенки, были названы: модифицированные (преимущественно окисленные) липопротеиды низкой плотности (ЛНП), образующиеся вследствие нарушения транспорта липидов в составе липопротеидов плазмы крови (ДЛП); характерное для курильщиков накопление активных форм кислорода и недостаток оксида азота (NO); нарушение ламинарного тока крови в бифуркациях и местах отхождения сосудов; инфекционные агенты *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*; гипергомоцистеинемия.

Нарушения целостности сосудистого эндотелия приводит к изменению свойств сосудистой стенки, в частности к усиленной выработке и экспрессии на поверхности эндотелия молекул адгезии, включая P- и E-селектины, MCP-1, молекулы межклеточной и сосудистой адгезии (intercellular adhesion molecule и vascular cell adhesion molecule, ICAM-1 и VCAM-1, соответственно), что способствует адгезии тромбоцитов и моноцитов, которые затем дифференцируются в макрофаги, играющие ключевую роль в формировании атеросклеротической бляшки (АБ) и прогрессировании повреждения. Изменения сосудистой стенки, в свою очередь, вызывают эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и воспаление сосудистой стенки с активацией клеточного и гуморального иммунитета, пролиферацией ГМК, образованием пенистых клеток [15].

Если раньше полагали, что СРБ вырабатывается только в печени, то, согласно последним данным, в ответ на воспаление сосудистой стенки ГМК сами синтезируют СРБ. Действительно, СРБ, в значительном количестве обнаруживаются в АБ; показано, что концентрация матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) СРБ в стенке сосуда с АБ в 10 раз выше, чем в печени или в здоровом сосуде, что свидетельствует об активном воспалительном процессе в зоне поражения [16].

СРБ: ФР или маркер атеросклероза?

При анализе роли воспаления в патогенезе атеросклероза возникает вопрос, является ли СРБ новым ФР или служит только маркером воспаления, отражающим активность атеросклероза.

Впервые взаимосвязь между маркерами воспаления и развитием ССС была продемонстрирована в 1996г в крупном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), где анализировали отношение шансов (ОШ) сердечно-сосудистой (СС) смертности в квартилях распределения пациентов по уровню СРБ по сравнению с первым квартилем [17]. Несмотря на обнаруженное возрастание ОШ для курящих (95% доверительный интервал – ДИ): 2-й квартиль 1,74 (0,71-4,3), 3-й квартиль 3,22 (1,35-7,69), 4-й квартиль 4,34 (1,74-10,78), и менее значимое при анализе всех пациентов (независимо от статуса курения): 2-й квартиль 0,97 (0,6-1,56), 3-й квартиль 1,6 (0,99-2,58), 4-й квартиль 1,54 (0,96-2,5), оставалось неясным, является ли связь между высоким риском смерти и повышенным уровнем СРБ независимой или она опосредована через курение [17].

Данные, полученные в когортном исследовании PHS (Physician Health Study), посвященном изучению влияния аспирина и β-каротина на развитие инфаркта миокарда (ИМ) и МИ, развеяли сомнения, поскольку убедительно показали, что исходно повышенный уровень СРБ у изначально здоровых мужчин среднего возраста является сильным и независимым от традици-

онных ФР предиктором развития острых ИМ и МИ в будущем. При этом среднее значение СРБ было выше у больных ИМ и МИ, чем в контрольной группе (ГК), а ОР развития ИМ в верхнем квартиле распределения выборки по уровню СРБ в сравнении с нижним составил 2,9 (1,8-4,6), МИ 1,9 (1,1-3,3) [18]. Похожие результаты были получены в исследовании WHS (Woman Health Study), показавшем, что ОР смерти от СС причин в верхнем квинтиле распределения обследуемых по уровню СРБ по сравнению с нижним составил 2,0 (1,4-3,0) [19], и в исследовании EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk Study, где ОР смерти от СС причин в верхнем квинтиле распределения по уровню СРБ по сравнению с нижним составил 2,9 (1,8-4,7) [20]. В обзорной работе было показано, что повышенный уровень СРБ является более специфичным показателем СС смертности, чем ОС [21].

Связь между повышенным содержанием СРБ и риском возникновения ССС нашла свое подтверждение в проспективных исследованиях, проведенных на более чем 30 различных популяциях, в т.ч. и пожилых [22], а также при мета-анализе ряда исследований [23,24]. Например, в проспективном исследовании FOS (Framingham Offspring Study) [25], где мерой оценки наличия атеросклероза служила толщина комплекса интимедиа (ТКИМ), было показано, что ОР для лиц, попавших в верхний квартиль распределения по величине ТКИМ сонных артерий (СА) ($\geq 25\%$), составил 3,90 (2,44-6,44) для женщин и 1,62 (1,12-2,36) для мужчин. Иными словами, продемонстрирована возможность прогнозировать развитие атеросклероза на основании повышенного уровня СРБ.

Следует отметить, что связь между повышенным уровнем СРБ и ССЗ остается значимой и после стандартизации по основным ФР: полу, возрасту, повышенному уровню общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП, курению, индексу массы тела (ИМТ) и др., что позволяет считать его независимым предиктором ССЗ [26,27]. Например, в исследовании MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)-Augsburg было показано, что ОР смерти от СС причин в верхнем квинтиле распределения по уровню СРБ в сравнении с нижним составил 2,2 (1,4-3,3) и оставался значимым после стандартизации по основным ФР [28].

В исследовании PRINCE (Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation) [29] было показано, что корреляционная связь между уровнем СРБ и суммарным 10-летним риском по Фремингемской шкале носила умеренный характер: $r=0,29$ для мужчин и $r=0,22$ для женщин, не принимавших ЗГТ. Примечательно, что связь уровня СРБ с отдельными компонентами, входящими во Фремингемскую шкалу, оказалась минимальной; для примера: коэффициент корреляции с возрастом составил – $r(\text{муж})=0,17$, $r(\text{жен})=-0,003$; уровнями триглицеридов (ТГ) – $r(\text{муж})=-0,02$, $r(\text{жен})=-0,006$; ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – $r(\text{муж})=0,13$; ХС ЛНП – $r(\text{муж})=-0,0002$, $r(\text{жен})=0,012$; артериальное давление (АД) – $r(\text{муж})=0,18$, $r(\text{жен})=0,22$; сахарный диабет (СД) – $r(\text{муж})=0,10$, $r(\text{жен})=0,07$; курение – $r(\text{муж})=0,16$, $r(\text{жен})=0,14$; $p<0,01$ во всех случаях. На основании этих данных авторы делают заключение, что связь между повышенным уровнем СРБ и ССР не зависит от традиционных ФР.

При мета-анализе 54 исследований было выявлено, что уровень СРБ связан не только с ССЗ, но и другими маркерами воспаления, такими как сывороточный амилоид А (SAA), количество лейкоцитов крови и концентрация альбумина ($r=0,58, 0,33$ и $0,19$, соответственно), а также с титром антител к *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*. Иными словами, связь воспаления с атеросклерозом не является прямой, а может быть опосредована и через инфекционный агент [24]. В то же время, СРБ оказался самым значимым среди 12 включенных в исследование [23] маркеров воспаления, в т.ч. ИЛ-6, ICAM-1, SAA, аполипопротеин В-100 (апо В-100), D-димер и др. и более мощным предиктором ССЗ, чем уровни ОХС и ХС ЛНП.

Можно считать доказанной положительную связь между повышенным уровнем СРБ и развитием ССЗ, включая фатальный и нефатальный ИМ, а также МИ, внезапную смерть (ВС), периферические заболевания артерий и другие заболевания атеросклеротического генеза [30].

СРБ, метаболический синдром и СД 2 типа

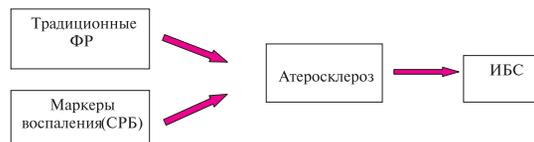
Вопрос взаимосвязи повышенного уровня СРБ с развитием метаболического синдрома (МС) и СД 2 типа (СД-2) до конца не изучен. Исследования представлены либо одномоментными, либо типа «случай-контроль», что с точки зрения доказательной медицины считается недостаточным.

В 1999г на выборке из исследования NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [31] была продемонстрирована взаимосвязь между повышенной концентрацией СРБ и Ож, с одной стороны, и наличием СД-2, с другой. В одномоментном исследовании приняли участие 20 050 человек > 17 лет, без признаков ССЗ, онкологических заболеваний, СД и хронических воспалительных заболеваний. Все обследуемые были разделены на 6 групп (гр.) по уровню ИМТ. Оказалось, что с увеличением значения ИМТ возрастало среднее значение СРБ, при этом повышалось среднее количество лейкоцитов крови и увеличивалось содержание в плазме крови фибриногена, глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), а также возрастало систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). С увеличением ИМТ возрастало ОШ впервые возникшего СД-2 для лиц, попавших в верхнюю (85%-ную) процентиль распределения по уровню СРБ, по сравнению с теми, кто оказался в нижнем терциле; ОШ оставалось значимым после стандартизации по возрасту, полу, расовой принадлежности, образованию и диабетическому статусу: нет СД, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), впервые возникший СД, ранее выявленный СД [31].

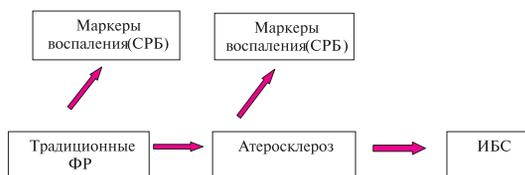
В 2001г были опубликованы данные, согласно которым повышенный уровень СРБ и ИЛ-6 влияли на развитие СД-2 у женщин, однако уровень СРБ оказался более сильным предиктором развития СД-2, чем ИЛ-6: ОР для СРБ составил 4,4 ДИ; 1,7-11,5; ($p<0,001$), тогда как ОР для ИЛ-6 – 2,9; 1,3-6,7 ($p<0,001$). Было сделано заключение, что сочетание повышенных концентраций ИЛ-6 и СРБ влияют на развитие СД-2 сильнее, чем каждый из показателей по отдельности [32].

По данным 6-летнего проспективного исследования Mexico City Diabetes Study [33], ОШ развития МС у женщин, принадлежащих к верхнему терцилю распределения по уровню СРБ, по сравнению с нижним тер-

Модель ФР: Воспаление (СРБ самый значимый маркер воспаления) вносит вклад в развитие атеросклероза наравне с традиционными ФР.



Модель маркера: В развитие атеросклероза вносят вклад основные ФР, воспаление является следствием воздействия традиционных ФР, а СРБ, как маркер воспаления, лишь отражает активность процесса.



Примечание: адаптировано из [13].

Рис. 1 Модели, отражающие роль СРБ, в патогенезе атеросклероза.

цилем составило 4,0 (2,0-7,9), а развития СД-2 – 5,5 (2,2-13,5); характер связи не изменился после стандартизации по величине окружности талии (ОТ) и наличию инсулинорезистентности (ИР). Примечательно, что достоверно значимые связи для мужчин отсутствовали. В этом же исследовании у женщин была обнаружена корреляция между повышенным уровнем СРБ и следующими показателями: АД, ИМТ, ИР, уровень глюкозы натощак, содержание ТГ, тогда как у мужчин повышенный уровень СРБ коррелировал только с ОТ, ИМТ и уровнем ТГ.

На финской популяции было показано, что у мужчин с содержанием СРБ > 3 мг/л МС возникает в 3,4 (95% ДИ 1,9-5,5) раза чаще, а СД-2 в 4,1 (95% ДИ 2,1-8,0), чем при низком уровне СРБ [34].

Потенциальная взаимосвязь между уровнем СРБ, МС и ССС была проанализирована в исследовании WHS [19], включавшем практически здоровых женщин ≥ 45 лет без признаков ССЗ. Было показано, что с увеличением числа компонентов МС уровень СРБ линейно возрастает с 0,68 мг/л у женщин без признаков МС до 5,75 мг/л у женщин с 5-ю его компонентами. Детальный анализ женщин с диагностированным МС показал увеличение ССР в зависимости от уровня СРБ с 3,4 ССС в расчете на 1 тыс. человеко-лет при уровне СРБ < 3,0 мг/л до 5,9 при уровне СРБ > 3,0 мг/л ($p<0,001$). Таким образом, показана убедительная связь между повышенным уровнем СРБ и практически всеми компонентами МС, которая свидетельствует о важной роли вялотекущего хронического воспаления в патогенезе МС и СД-2. В этом же исследовании WHS четко была показана связь повышенного уровня СРБ с АГ. Оказалось, что сочетание повышенных уровней АД и СРБ позволяет прогнозировать риск ССЗ лучше, чем каждый показатель в отдельности (за отрезные точки брали СРБ > 3 мг/л, АД > 130/85 мм рт.ст.) [35].

В настоящее время считается доказанным, что определенный с помощью повышенного СРБ дополнительный риск можно снизить, используя специфическую противовоспалительную терапию. Применение низких доз аспирина предотвращает риск развития ишемического МИ на 24% у женщин, и риск ИМ на 44% у мужчин [36]. По данным исследования JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial

Evaluating Rosuvastatin), терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут. приводит к замедлению развития сосудистых событий у людей с повышенным СРБ $\geq 2,0$ мг/л, и нормальным ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л на 44% [37].

Обобщая, можно заключить, что риск развития ССЗ у пациентов с повышенным уровнем СРБ, в среднем, в 1,5-2 раза выше, чем у лиц с нормальными значениями этого показателя, а взаимосвязь между повышенным содержанием СРБ и риском ССЗ остается значимой после стандартизации по традиционным ФР. Однако, несмотря на доказанное независимое влияние повышенного уровня СРБ на развитие ССЗ и тот факт, что снижение его концентрации до нормальных значений ведет к снижению заболеваемости, вопрос о принадлежности СРБ к новым ФР остается до сих пор открытым. Иными словами, возникает вопрос, носит ли связь между уровнем СРБ и атеросклерозом причинно-следственный характер, или его повышенный уровень отражает течение самого заболевания

Было предложено 2 модели, характеризующие роль СРБ в патогенезе атеросклероза (рисунок 1) [13].

Использование повышенного уровня СРБ и других маркеров в клинической практике

Свидетельства в пользу того, что повышенный уровень СРБ является независимым ФР развития ССЗ, были рассмотрены выше. Теперь стоит проанализировать его значимость как возможного маркера ранних атеросклеротических поражений, тем более что СРБ во многом детерминирует характер и выраженность именно классических ФР.

Недавно были сформулированы требования к новым маркерам ССЗ [38], основные из которых:

- наличие стандартизованного метода определения;
- проспективные исследования, показывающие возможность маркера прогнозировать развитие заболевания;
- добавочная ценность нового маркера к уже имеющимся ФР.

Целесообразно учитывать, различается ли уровень нового маркера у пациентов с развившимся заболеванием (осложнением) и без таких исходов, изменяет ли новый маркер уровень предсказанного риска настолько, чтобы поменять уже рекомендованную терапию, а также соотношение стоимости и эффективности теста – в достаточной ли мере использование маркера улучшает прогноз, и оправдывает ли его применение дополнительную стоимость диагностики и лечения?

Основываясь на опубликованных доказательных обзорах, можно заключить, что только определение уровня вчСРБ отвечает всем установленным критериям, предъявляемым к биомаркерам для оценки риска. При добавлении СРБ к различным прогностическим моделям 10-летнего риска ССЗ, состоящих из традиционных ФР, точность прогноза повышается. В ранних работах, посвященных совершенствованию прогностических шкал, показано, что

добавление повышенного уровня СРБ (> 3 мг/л) в модель оценки риска АТР III точность прогноза улучшается во всех категориях. Аналогичные данные были получены при использовании Фремингемской модели [39]. Позже было обнаружено, что точность прогноза действительно увеличивается при добавлении повышенного уровня СРБ в модель оценки риска АТР III, но только в гр. с умеренным (5-20%) 10-летним риском развития ССЗ [40].

Анализ применения шкалы Рейнолдса для оценки ССР у женщин, когда к традиционным ФР было добавлено сразу несколько биомаркеров, показал, что значительная часть (43%) женщин, отнесенных, согласно прогностической модели АТР III и Фремингемской шкалы, к группе умеренного риска (5-20%), была переклассифицирована в другие гр. большего или меньшего риска [41]. В расширенную модель были включены: возраст, уровень САД, курение, концентрация апо В-100 и апо АI, уровень вчСРБ, HbA1c (для диабетиков) и Липопротеин (а) (если содержание апоВ-100 > 100 мг/дл), а также семейный анамнез наличия ИМ у лиц < 60 лет. Такие критерии, как уровни гомоцистеина, ICAM-1, фибриногена, креатинина, ИМТ, потребление алкоголя, частота физических нагрузок, менопаузальный статус и ЗГТ, хотя и предсказывали риск, не удовлетворяли критериям, и поэтому были исключены из прогностической шкалы.

Аналогичная шкала разработана и для мужчин [42]. Согласно представленным данным, лучше всего использовать мультивариантные прогностические модели, в которые входит несколько маркеров, отражающих нарушения функции разных систем. В таких моделях прогноз становится точнее, чем в шкалах с добавлением одного нового показателя. Если к прогностической модели добавляли маркеры повреждения сердечной мышцы (тропонин), сердечной недостаточности (натрийуретический пептид), почечной патологии (Цистатин С), и воспаления (вчСРБ), то у лиц с двумя любыми повышенными показателями риск смерти от СС причин увеличивался более чем в 3 раза, у лиц с 3 любыми повышенными показателями риск возрастает более чем в 7 раз, а у лиц со всеми повышенными показателями, риск смерти от СС причин возрастал более чем в 16 раз. При переклассификации участников с помощью новой модели, наибольшее количество пациентов, перешедших в другую гр., было из гр. умеренного риска (5-20%) [43,44].

Несмотря на то, что остаются сомнения, считать ли СРБ маркером атеросклероза или новым ФР, следует отметить, что СРБ имеет характеристики и того и другого. Действительно, можно считать доказанным, что выявление повышенного уровня СРБ позволяет определять на ранних стадиях субклинические формы атеросклероза, а при добавлении его к суммарному ССР (особенно в сочетании с маркерами, отражающими нарушения в других системах организма) позволяет выявить дополнительный риск и выделить гр. пациентов, которым показана первичная и вторичная профилактика.

Литература

1. The World Health Report. Making a Difference. Geneva: World Health Organization 1999.
2. The World Health Report 2002: Reducing risks Promoting healthy life. Geneva: World Health Organization 2002.
3. American Heart Association. Statistical Fact Sheet – Population. International Disease Statistics. Dallas; Tex: American Heart Association 2003.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97(18): 1837-47.
5. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are risk factors for major

- coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 7. De Backer G, Ambrosini E, Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1601-10.
 8. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2008; 118: 2243-51.
 9. Khot UN, Khot MB, Baizer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
 10. Tillett WS, Francis T. Serologic reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
 11. McCarty M. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. IV. Crystallization of the C-reactive protein. *J Exp Med* 1947; 85: 491-8.
 12. Kroop I, Shackman N. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 86: 95-7.
 13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
 14. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B G. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1897-908.
 15. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
 16. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-51.
 17. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
 18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:356.]
 19. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
 20. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006; 187: 415-22.
 21. Ridker PM, High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of All-Cause Mortality: Implications for Research and Patient Care. *Clinical Chemistry* 2008; 54(2): 234-7.
 22. Feskens EJM, Kromhout D. Fibrinogen and factor VII activity as risk factors for cardiovascular disease in an elderly cohort. *Can J Cardiol* 1997; 13(Suppl B): 282B.
 23. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
 24. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
 25. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and woman: the Framingham Heart Study. *Arterioscl Tromb Vasc Biol* 2002; 22: 1662-7.
 26. Ridker PM, Charles H, Hennekens MD, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
 27. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
 28. Koenig W, Sund M, Froelich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men: results from MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
 29. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM, et al. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and the Calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108: 161-5.
 30. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998; 19: 1-3.
 31. Ford ES. Body Mass Index, Diabetes, and C-Reactive Protein Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-7.
 32. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
 33. Han TS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective Study of C-Reactive Protein in Relation to the Development of Diabetes and Metabolic Syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-21.
 34. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 47: 1403-10.
 35. Sesso HD, Burning GE, Rafai N, et al. C-reactive protein and the risk of development hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
 36. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005; 352.
 37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
 38. Morrow DA, Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.
 39. Koenig W, Lowel H, Baumert J, et al. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.
 40. Cook NR, Buring JE, Ridker PM, et al. The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 21-2.
 41. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611-9.
 42. Ridker P, Paynter N, Rifai N. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation* 2008; 118(22): 2243-51.
 43. Zethelius B, Berglund L, Sundstr m J, et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107-16.
 44. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *NEJM* 2008; 358: 2107-16.

Поступила 02/08-2010