

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЛИПОПРОТЕИН АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2: НОВЫЕ ФАКТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ

В. В. Вельков, ЗАО «Диакон»

СРБ: в интерфазе между врожденным иммунитетом и воспалением

Согласно современным представлениям, основной механизм атерогенеза и атеротромбоза – это 1) оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает, 2) воспалительный процесс в стенках сосудов, и как результат, 3) прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая заканчивается, 4) развитием ишемии и/или, 5) тромбообразованием. СРБ находится на перекрестке между врожденным иммунитетом и воспалительным процессом. Именно СРБ, будучи ключевым компонентом врожденного иммунитета, после его инициации включает воспалительный процесс. Не удивительно, что примерно половина всех случаев сердечных приступов, ишемических инсультов (ИИ) и кардиальных смертей происходят у практически здоровых лиц с уровнями ХЛПНП, находящимися ниже пограничных. Это связано с тем, что накопление холестерина – поздние стадии атерогенеза.

СРБ играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе и является эффективным предиктором сердечно-сосудистых событий. Повышение hsСРБ представляет ключевое патологическое событие, тот самый «перекресток», от ответвления от которого ведут к эндотелиальной дисфункции, к тромбообразованию, к инсулинорезистентности, к нарушению функций лептина, адонектина и цитокинов. СРБ синтезируется в печени как положительный реактант острой фазы (ОФ) воспаления, а также в адипоцитах и в бляшках. После того, как в результате оксидативного стресса происходит окисление Х-ЛПНП, СРБ: 1) «опознает» окисленный Х-ЛПНП как уже «чужеродное» соединение и, 2) связывается с ним (но не с нативным Х-ЛПНП), 3) стимулирует поглощение окисленного ХЛПНП макрофагами, что ведет к образованию и накоплению пенных клеток, более того, 4) СРБ повышает синтез молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectin, хемокин MCP-1), 5) активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, 6) индуцирует секрецию моноцитарного тканевого фактора (monocyte tissue factor – TF), 7) индуцирует выход провоспалительных цитокинов из моноцитов, 8) снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток, 9) активирует гладкомышечные клетки, что повышает нестабильность бляшки и др. В итоге, синтез и секреция СРБ в местах атеросклеротических повреждений гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме. А это ведет к: 1) про-атерогенным, 2) про-воспалительным и, 3) про-коагуляционным эффектам. В целом, чем выше СРБ (в высокочувствительном диапазоне) – тем глубже дисфункция эндотелия (1). СРБ – центральный компонент двух типов воспалительных процессов.

А. Острого воспалительного процесса, связанного с системными инфекциями или с некрозом тканей. Концентрация СРБ в сыворотке возрастает в острофазном

воспалительном диапазоне: от 10 мг/л и выше (иногда до 1000 мг/л) и является показателем тяжести системного воспаления. Динамика уровней СРБ в этом диапазоне отражает динамику воспалительного процесса.

Б. *Вялотекущего воспалительного процесса* в эндотелии, связанного с атерогенезом и, как правило, не связанного с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в *высококчувствительном диапазоне* (от 0,05 до 10,0 мг/л). Высококчувствительное измерение СРБ обозначается как hsСРБ.

Важная информация. Перед высококчувствительным определением hsСРБ необходимо провести измерение СРБ в островоспалительном диапазоне, чтобы выяснить, нет ли у пациента острых воспалительных процессов. Если уровень СРБ выше 10 мг/л, проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний. Если не обнаружено ни тех ни других – больного обследуют на онкологические заболевания. Если уровни СРБ ниже 10 мг/л – проводят высококчувствительное измерение. Кровь может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsСРБ проводят в дублях, желательно повторное измерение через две недели.

С-реактивный белок «высококчувствительный» – предиктор атеросклероза и острых коронарных событий. Повышение hsСРБ указывает: 1) на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и 2) оценивает риск острых коронарных событий и инсультов в последующие 5-7 лет (2) (Таблица 1).

Повышенные уровни hsСРБ связаны со стенозами в коронарных сосудах и с повышенным количеством разрывов в бляшках (3). В 2003 г. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) были рекомендованы Правила применения hsСРБ для оценки риска ССЗ и были предложены алгоритмы подсчета кардиориска, включающие 6 показателей: возраст, текущий статус курения, систолическое артериальное давление, общий холестерин, Х-ЛПВП, hsСРБ, случаи ИМ в семейном анамнезе. Более того, уровни hsСРБ не только предсказывают будущий риск ИМ, ишемического инсульта и коронарной смерти, но тесно связаны с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Что на практике дает включение измерения hsСРБ в липидную панель и проведение терапии на основе его регулярного мониторинга? В США было проведено 30 проспективных исследований, в которых одним группам больных проводилось лечение с учетом измерения липидной панели и уровней hsСРБ, а другим группам – только с учетом измерения липидной панели и без измерения hsСРБ (контрольная группа). Показано, что присоединение hsСРБ к традиционному тестированию липидов у асимптомных индивидов, относящихся к группе с высоким сердечно-сосудистым риском, снижает: 1) на 44% сердечно-сосудистые события, 2) на 20% смертность от всех причин и, 3) увеличивает длительность терапии статинами при первичной профилактике ССЗ.

По мнению американских кардиологов тестирование hsСРБ нужно делать у асимптомных индивидов (мужчины 50 лет, женщины 60), когда Х-ЛПВП не повышен и когда показания к назначению статинов неопределенны. Но следует ли принимать во внимание повышение hsСРБ у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков?

Полагается, что следует. Действительно, hsCRP широко применяется в клинической практике как независимый показатель кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц. Более того, терапия статинами снижает уровни hsCRP *независимо* от снижения уровней Х-ЛПНП как у практически здоровых лиц, так и у пациентов со стабильными коронарными заболеваниями (4).

Повышенный hsCRP – показание для назначения статинов при низком Х-ЛПНП. Статины не только ингибируют 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазу и снижают Х-ЛПНП, но и оказывают противовоспалительное действие, которое можно оценивать по снижению уровней hsCRP. При этом, повышенные уровни hsCRP могут использоваться для принятия решения о начале терапии статинами с целью первичной профилактики сосудистых заболеваний. Проведено четырехлетнее наблюдение 17802 практически здоровых мужчин и женщин, у которых были повышенные уровни hsCRP (>2 мг/л) и *низкие* уровни Х-ЛПНП (2,72 ммоль/л), и которые с целью первичной профилактики ССЗ получали розувастатин (20 мг/день) или плацебо. Среди получавших розувастатин снижались: 1) на 54% количество ИМ, 2) на 48% количество инсультов, 3) на 46% необходимость реваскуляризации артерий, 4) на 43% тромбоэмболия вен, 5) на 20% смертность от всех причин.

Сделан вывод, что «для лиц, выбравших фармакологическую профилактику, снижение уровней Х-ЛПНП и hsCRP является показателем удачной терапии розувастатином».

В целом, реализация проекта JUPITER четко продемонстрировала: у лиц, имевших после терапии розувастатином уровни Х-ЛПНП менее 70 мг/дл (1,83 ммоль/л) и hsCRP меньше 2 мг/л, кардиальные риски снижались на 70%. Для первичной профилактики практически здоровых лиц с низким ХЛПНП, но с повышенным hsCRP, снижение hsCRP является критическим и таким же важным, как и снижение уровней Х-ЛПНП (5).

Следует ли оценивать эффективность терапии статинами с помощью мониторинга hsCRP. Для ответа на вопрос наблюдалась когорта из 8901 пациента, у которых был проведен скрининг согласно уровням Х-ЛПНП <3,37 ммоль/л и hsCRP > или =2 мг/л и которые принимали розувастатин или плацебо. Исходно уровень hsCRP в группе «плацебо» был 4,3 мг/л, а в группе, получавшей статин – 4,2 мг/л. У лиц, получавших плацебо, через 4 года наблюдались незначительное снижение hsCRP, до 3,8-3,4 мг/л. У лиц, получавших статин, уровни hsCRP через 4 года составляли 2,1-2,3 мг/л (6).

hsCRP – предиктор исходов при остром коронарном синдроме. Показано, что у пациентов, поступивших с ОКС при hsCRP ниже 3,0 мг/л – на низкий риск неблагоприятных исходов, уровни 3,0-7,44 указывают на средний риск, уровни выше 7,44 – на высокий риск. При этом наибольшее предсказательное значение имеет измерение hsCRP в первые сутки после поступления (7).

«Островоспалительный» CRP – предиктор исходов после ИМ. Некроз тканей при ОИМ вызывает сильный острофазный ответ, при котором повышение CRP происходит в островоспалительном диапазоне. При этом уровень CRP прямо связан с обширностью ИМ и тяжестью его последствий. Уровни CRP выше 12 мг/л связаны с повышенной летальностью в течение первых 2-3 месяцев. Мониторинг CRP после ОИМ свидетельствует о направлении динамики состояния пациентов.

При динамическом обследовании 220 больных с ОИМ показано, что пиковый уровень СРБ был выше у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность левого желудочка и разрыв миокарда, чем у пациентов без этих осложнений. Повышение СРБ более 20 мг/л – независимый фактор риска аневризмы ЛЖ, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ (8).

У пациентов с первым ОИМ, подвергшихся коронарной ангиопластике, уровень СРБ достигал максимума на 2-ой день после ИМ и коррелировал с уровнями мозгового натрийуретического пептида.

В целом, повышенный уровень hsCRP:

- указывает на развитие атеросклероза даже у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков и имеющих низкие уровни Х-ЛПНП,
- может быть показанием для назначения соответствующих профилактических мероприятий.

Представляется весьма целесообразным:

- 1) включение измерения hsCRP в программы скрининга для выявления лиц с повышенным риском ССЗ (например, при диспансеризации),
- 2) проведение мониторинга hsCRP при мероприятиях, направленных на терапию ССЗ.

Измерение и мониторинг уровней СРБ в островоспалительном диапазоне при острых коронарных событиях:

- 1) оценивает их тяжесть,
- 1) 2) свидетельствует о динамике состояния пациента,
- 2) оценивает риск неблагоприятных исходов.

ЛП-ФЛА2: друг и/или враг ?

Друг: понижает воспаление и снижает предрасположенность к тромбообразованию за счет гидролиза фактора активации тромбоцитов (прежнее название этого фермента – ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов).

Враг: при гидролизе окисленных фосфолипидов приводит к образованию медиаторов воспаления – лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот.

Исходно ЛП-ФЛА2 связана с циркулирующими в плазме атерогенными частицами Х-ЛПНП, а так же и с ЛП(а). Такие циркулирующие комплексы ЛП-ФЛА2 – Х-ЛПНП проникают в интиму. Под действием оксидативного стресса происходит окисление всех компонентов Х-ЛПНП, в частности – фосфолипидов. ЛП-ФЛА2 гидролизует оксифосфолипиды, при этом образуются лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ) и окисленные жирные кислоты (окси-ЖК). Лизо ФХ и окси ЖК – это медиаторы воспаления, которые инициируют его за счет рекрутирования и активации моноцитов/макрофагов. Лизо-ФХ и окси-ЖК участвуют в дестабилизации бляшки и индуцируют апоптоз макрофагов, что ведет к: 1) разрастанию некротического ядра бляшки, 2) истончению фиброзной шляпки,

3) к увеличению воспалительной инфильтрации в область фиброзной шляпки и, в итоге, 5) к формированию уязвимой бляшки. Самое принципиальное: *в атероме ЛП-ФЛА2 синтезируется макрофагами de novo*. Через повреждения атеромы новосинтезированная ЛП-ФЛА2 выходит в циркуляцию. Многократно показано, что *повышение в сыворотке уровней ЛП-ФЛА2 специфично только для васкулярного воспаления! При разных типах системных воспалений ЛП-ФЛА2 (в отличие от СРБ) не продуцируется*. Таким образом, *ЛП-ФЛА2 – высокоспецифический маркер васкулярного воспаления* (9). Более того, синтез ЛПФЛА2 особенно интенсивно происходит в бляшках каротида, ЛП-ФЛА2 накапливается не только, в липидном ядре, но и весьма сильно в плечах фиброзной шляпки. Это ведет к высокой нестабильности бляшек каротида (10). В чем же клиническая ценность определения уровней ЛП-ФЛА2?

В положительной связи между повышенными уровнями ЛПФЛА2 и будущими коронарными событиями и ишемическим инсультом. 11 из 12 проспективных исследований продемонстрировали связь между ЛП-ФЛА2 и первичными сердечнососудистыми событиями, 12 из 13 – связь с повторными сердечно-сосудистыми событиями, 6 исследований показали связь с ишемическими инсультами (11). Более того, повышенный уровень ЛП-ФЛА2 сразу после ОИМ – сильный и независимый предиктор летальности.

Повышение концентраций ЛП-ФЛА2 имеет клинический пограничный уровень – 200 нг/мл, выше которого риски резко возрастают. Рекомендуются следующие референсные уровни ЛП-ФЛА2 (нг/мл): <200 – низкий риск, 200-235 – пограничный диапазон, >235 – высокий риск (10).

В целом, ЛП-ФЛА2 сегодня рассматривается, как важный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (и от hsСРБ), и дополняющий оценку риска, получаемую с помощью традиционных факторов риска. Низкая биологическая вариабельность уровней ЛП-ФЛА2 в популяции позволяет использовать значения уровней ЛПФЛА2 для принятия клинических решений и для мониторинга эффективности терапии (11).

ЛП-ФЛА2 – предиктор ишемического инсульта, независимый от ЛПНП. В 2005 г. после многолетних проспективных исследований тест на ЛП-ФЛА2 был официально одобрен US Food and Drug Administration (FDA) для оценки риска ишемического инсульта и заболеваний коронарных артерий. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 повышает риск ишемического инсульта в 2 раза (12).

ЛП-ФЛА2 и систолическое давление. Одновременное повышение систолического давления и уровней ЛП-ФЛА2 свидетельствует о *резком* повышении риска ишемического инсульта. Так, при 130-139 mm Hg и повышенной ЛП-ФЛА2 риск инсульта в 3,5 раза выше, чем при давлении <113 mm Hg. При каждом повышенном уровне систолического давления значения концентраций ЛП-ФЛА2 выше медианных удваивают риск инсульта. У лиц с гипертензией и высоким ЛП-ФЛА2 риск инсульта возрастает от 3,5 раз до 7 раз (13).

Сочетанное измерение ЛП-ФЛА и hsСРБ в оценке сердечнососудистых рисков. Повышенные показатели традиционных факторов риска связаны только с половиной всех

происходящий заболеваний коронарных артерий. Поэтому измерения уровней маркеров, дополняющих показатели традиционных факторов риска – задача весьма актуальная.

Как и повышенные уровни hsCRP, высокие уровни ЛП-ФЛА2 удваивают риск первичных и повторных сердечно-сосудистых событий. А когда hsCRP и ЛП-ФЛА2 используются вместе, их суммарная прогностическая эффективность значительно превышает таковую для каждого из них по отдельности. Согласно проспективным исследованиям ARIC и MONICA-Augsburg, лица, у которых одновременно повышены и ЛП-ФЛА2 и hsCRP, имели в 3 раза повышенный риск коронарных событий по сравнению с лицами, у которых уровни обоих маркеров находились в нижней трети (10).

Особенно эффективно сочетанное измерение hsCRP и ЛПФЛА-2 для оценки рисков ишемического инсульта. Если повышена только ЛП-ФЛА-2, риск инсульта повышается в 2 раза (13). Если же ЛП-ФЛА2 и hsCRP повышены одновременно – риск инсульта возрастает в **11 раз** (13). Наиболее эффективный диагностический набор для определения риска ишемического инсульта может состоять из hsCRP, ЛП-ФЛА2 и тонометра.

Итак, изучение молекулярных механизмов атерогенеза и, в особенности, обнаружение того, что CRP и ЛП-ФЛА2 активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений и оказывают множественные проатерогенные и протромботические эффекты, привело к тому, что сочетание этих двух маркеров может весьма эффективно применяться для: 1) оценки сердечно-сосудистых рисков в общей популяции и у лиц с установленными ССЗ, а также, 2) для диагностики и оценки степени тяжести атеросклероза.

Литература

1. *Devaraj S et al.* The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem.* 2009 Feb; 55(2):229-38C.
2. *Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM.* C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(8 Suppl): C. 19-31.
3. *Tanaka, A. et al.* Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1594-1599.
4. *Albert MA, et al.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001, 286:64–70.
5. *Ridker PM.* Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. *Curr Atheroscler Rep.* 2009; 11(4):249.
6. *Ridker PM et al.* Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001, 344:1959–1965.
7. *Kavsak PA et al.* Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. *Clin Biochem.* 2007; 40(5-6):326-32.

8. *Tataru MC et al.* C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2000;21(12):958-60.
9. *Suckling KE et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2: a target directed at the atherosclerotic plaque. *Expert Opin Ther Targets.* 2002;6(3):309-14.
10. *Corson MA et al.* Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol.* 2008 ;101(12A):41F-50F.
11. *Gerber Y et al.* Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 2517-22.
12. *Gorelick PB.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):34F-40F.
13. *Ballantyne CM et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479 –2484.