Г.Б.Сеидова

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЕГО СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Приведены обобщенные сведения о С-реактивном белке, его связи с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом, в том числе у женщин, находящихся в пре- и постменопаузе.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сосудистые осложнения атеросклероза, С-реактивный белок, пре- и постменопауза

The summarized information about C-reactive protein, its connection with coronary artery disease and metabolic syndrome including those in pre- and post-menopausal women is presented.

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, atherosclerosis, atherosclerotic vascular complications, C-reactive protein, pre-menopause, post-menopause

При хроническом метаболическом дисбалансе, именуемом в последние годы метаболическим синдромом (МС), в результате развития сосудистых поражений на первое место среди комплекса осложнений выступают ишемические процессы, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Рассматривая различные маркеры этих процессов, обращает внимание целесообразность расширения традиционных показателей ишемических изменений [2, 3].

В клинической практике для оценки наличия воспаления, среди других иммунологических маркеров, особое значение придают С-реактивному белку (СРБ), являющемуся представителем семейства белков «острой фазы» [3]. В настоящее время разработаны высокочувствительные методы определения СРБ, что позволяет оценивать риск развития и прогрессирования атеросклероза, обусловленного двумя взаимосвязанными процессами: нарушением метаболизма и транспорта липидов, а также воспалением сосудистой стенки, возможно связанным с аутоиммунными механизмами и воздействием хронической бактериальной или вирусной инфекции [3-5, 6, 7]. В основе развития атеротромботических осложнений лежит «дестабилизация» атеросклеротической бляшки, а атеросклероз можно рассматривать как хроническое воспалительное заболевание человека [3, 8].

СРБ синтезируется в печени, является представителем семейства белков острой фазы воспаления, регулируется провоспалительными цитокинами: интерлейкином-1, интерлейкином-6, фактором некроза опухоли [3, 9]. По данным R.Bataille, B.Klein (1992), СРБ отражает активность синтеза интерлейкина-6, способствующего наряду с другими провоспалительными цитокинами, прогрессированию атеросклероза [10], а патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с интерлейкином-6, являющимся основным индуктором синтеза СРБ [11]. СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ на них, кроме того, за счет усиления захвата липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами участвует в образовании «пенистых» клеток [12, 13].

По данным J.Danesh и соавт. (2000), M.A.Mendall и соавт. (2000), в старших возрастных группах выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем СРБ и факторами риска, такими как, возраст, индекс массы тела, артериальное давление, курение, общий холестерин, триглицериды, тканевой активатор плазминогена, гомоцистеин и отрицательная корреляция с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аполипопротеином AI, AII [14, 15]. Подобная достоверная связь между повышенным уровнем СРБ и такими факторами риска как избыточная масса тела, повышение систолического артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений была обнаружена и у детей в возрасте 10-11 лет [16].

При изучении влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на уровень СРБ в исследовании PEPI, где оценивалась концентрация СРБ через 12 и 36 месяцев от начала лечения у 365 женщин в постменопаузе, оказалось, что уровень СРБ нарастал преимущественно в течении 1 года, и был на 85% выше по сравнению с женщинами, не получавшими ЗГТ [17]. Подобные данные были получены и в ходе других исследований, в которых уровень СРБ у женщин на фоне ЗГТ составлял 2,7 мг/л, а без ЗГТ 1,4 мг/л [18]. Повышение СРБ на фоне ЗГТ возможно связано с индуцированием ими гиперкоагуляции и нестабильности атеросклеротической бляшки. Однако по данным G.M.Rosano и соавт. (2001), повышение уровня СРБ на фоне ЗГТ, сочетается со снижением уровня клеточных молекул адгезии и других маркеров воспаления [19]. Можно предположить, что повышение СРБ на фоне ЗГТ связано с метаболической активацией гепатоцитов, а не с индукцией воспаления.

По результатам проспективных популяционных исследований, включавших здоровых мужчин и женщин, было выявлено повышение базального уровня СРБ, являющегося фактором риска развития сосудистых осложнений: острого инфаркта миокарда и инсульта [20, 21, 22, 15, 34]. По данным J.Danesh и соавт. (2000), мета-анализ результатов исследований, выявил 2557 случаев сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет проспективного наблюдения, при этом, содержание базального уровня СРБ более 2,4 мг/л в пределах верхнего терциля сопровождалось двукратным увеличением риска разви-

© Г.Б.Сеидова

тия сосудистых осложнений по сравнению с лицами, у которых содержание СРБ находилась в пределах нижнего терциля менее 1 мг/л [14]. В исследовании NHAMES III было показано, что у 8850 мужчин и женщин старше 40 лет, перенесших инсульт, повышение содержания СРБ свыше 5,5 мг/л ассоциируется с риском инсульта [22]. По данным T.E.Strandberg, R.S.Tilvis (2000), при оценке 10 летней выживаемости у лиц старше 75 лет, базальный уровень СРБ составлял 5,22 мг/л и был достоверно выше у умерших пациентов, чем у продолжавших жить с уровнем СРБ 3,16 мг/л, а уровень СРБ более 10 мг/л являлся предиктором общей смертности (относительный риск равен 1,20) и смертности от сердечно-сосудистой патологии (относительный риск равен 1,22) [23].

В исследовании, включавшем 1112 мужчин и 299 женщин, перенесших инфаркт миокарда, по данным коронарографии выявлена достоверная связь между повышением уровня СРБ и стенозированием коронарных артерий. У пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда уровень СРБ был выше, чем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без коронарного атеросклероза или у пациентов только с атеросклеротическим поражением сосудов без инфаркта миокарда [24].

При определении уровня СРБ у пациентов с нестабильной стенокардией, повышение его отмечалось у 65% пациентов, в то время как при стабильной стенокардии у 13%. Повышение уровня СРБ более 3 мг/л у пациентов с тяжелой нестабильной стенокардией ассоциировалось с увеличением функционального класса стенокардии, увеличением потребности в аортокоронарном шунтировании, развитии острого инфаркта миокарда и внезапной смерти [25].

В исследовании с участием 1048 лиц без клинических признаков атеросклероза, но с семейным анамнезом по инфаркту миокарда, было выявлено, что повышение уровня СРБ у лиц, имевших родственников первой линии родства, перенесших инфаркт миокарда, встречалось достоверно чаще, чем у тех, у кого не было семейного анамнеза по инфаркту миокарда, что вероятно свидетельствует о генетической предрасположенности к избыточной секреции СРБ [26].

Данные популяционных исследований свидетельствуют о том, повышение уровня СРБ является фактором риска последующего развития сахарного диабета 2 типа [27]. По данным D.Bhatt и соавт. (2001), у 207 пациентов с сахарным диабетом повышение уровня СРБ ассоциируется с увеличением частоты развития инфаркта миокарда, увеличением частоты смертельных исходов в послеоперационном периоде после транслюминальной ангиопластики [28].

Применение статинов в исследовании CARE у 472 пациентов, перенесших инфаркт миокарда и наблюдавшихся в течении последующих 5 лет, продемонстрировало снижение уровня СРБ на 17% на фоне приема правастатина, в группе плацебо СРБ повысился на 4,2% [18]. В проспективном исследовании с участием 986 пациентов с ИБС, подтвержденной при коронарографии, применение статинов ассоциируется снижением риска сосудистых катастроф, летальных исходов у пациентов с исходно высокими цифрами СРБ [18], при этом отмечалась корреляция между снижением уровня СРБ и снижения уровня ХС ЛПНП. Следовательно, статины обладают противовоспалительной активностью, способствующей снижению концентрации СРБ.

В исследовании Helsinki Heart Study, у мужчин среднего возраста, повышение уровня СРБ и повышение титров антител к вирусу простого герпеса и Chlamydia pneumoniae способствовали увеличению риска сосудистых осложнений [29]. В то же время, по данным J.Danesh и соавт. (2000) у здоровых мужчин среднего возраста не было выявлено достоверной связи между уровнем СРБ, титрами антител к Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori и развитием сосудистых осложнений [14].

Для прогнозирования риска сосудистых осложнений атеросклероза были разработаны рекомендации, в основу которой положены уровни СРБ, выявленные более, чем у 5000 американцев без признаков сердечно-сосудистой патологии, представленные в табл. 1 [34].

Таблица 1.

Риск сосудистых осложнений в зависимости от концентрации СРБ по Ridker P.M., 2000

Квартиль	Концентрация СРБ, мг/л	Риск
1	0,1-0,7	Нет
2	0,8-1,1	Минимальный
3	1,2-1,9	Низкий
4	2,0-3,9	Умеренный
5	Более 4	Высокий

Уровень СРБ, имеющий прогностическое значение в развитии сосудистых осложнений, различается в разных возрастных группах. У здоровых лиц среднего возраста, риск сосудистых осложнений ассоциируется с минимальным повышением уровня СРБ - 3 мг/л, у здоровых лиц пожилого возраста связь становится достоверной при повышении уровня СРБ до 5-10 мг/л. Для пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда прогностическое значение имеют высокие значения СРБ - от 3 до 10 мг/л [30].

Нами при исследовании группы женщин в количестве 198 человек, страдающих ИБС, составивших основную группу, и 83 женщин без ИБС, выделенных в контрольную группу, находящихся в пре- и постменопаузе, изучалась концентрация СРБ в плазме крови, как маркера, позволяющего оценивать риск развития и прогрессирования атеросклероза [1, 2]. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при изучении уровня СРБ в плазме крови имеется достоверное их различие у женщин, страдающих ИБС, по сравнению со здоровыми жен-

Таблица 2.

Концентрация СРБ в у женщин основной и контрольной групп

	Контрольная группа		Основная группа	
	1	2	1	2
СРБ, мг/л	2,4± 0,45	2,9±0,51	8,4±0,89*	9,7±0,92*

где, 1 - пременопауза, 2 - постменопауза, * - p<0,001 в сравнении с контрольной группой

щинами - его концентрация увеличивается в 3,3 раза. Отмечается последующее увеличение уровня СРБ в плазме крови в постменопаузе. Так в постменопаузе, уровень СРБ в плазме крови на 13% выше, чем в пременопаузе, что указывает на более высокий риск возможных сосудистых осложнений в процессе старения женщин. В этом исследовании были проанализировали возможные связи СРБ и факторов риска развития ИБС. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Корреляция СРБ и факторов риска ИБС у обследованных женщин

Факторы риска ИБС	R	P
Индекс массы тела	0,25	0,001
Объем талии/бедер	0,20	0,01
ФК ХСН	0,19	0,05
Общий холестерин	0,22	0,01
ХСЛПНП	0,21	0,01
ХСЛПВП	- 0,07	н.д.
Триглицериды	0,03	н.д.
Глюкоза	0,23	0,01
Мочевая кислота	0,19	0,05
Лептин	0,26	0,001

где, ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ХСЛПНП и ХСЛПВП - холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности

Выявленные связи позволяют оценивать С-реактивный белок, как один из важных факторов развития и прогрессирования ИБС у женщин, тесно связанного с компонентами метаболического синдрома и клиническими проявлениями ИБС, такими как степень тяжести функционального класса хронической сердечной недостаточности. СРБ считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющим положительную взаимосвязь с массой тела и количеством жировой ткани. Следовательно, ожирение является фактором, определяющим уровни СРБ у женщин в постменопаузе, что приводит к резкому увеличению риска развития сосудистых осложнений.

Увеличение индекса массы тела и андроидный тип ожирения сопровождается гиперлептинемией и формированием лептинорезистентности у этих женщин. Повышение уровня СРБ коррелирует с гипергликемией, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена в виде нарушенной толерантности к глюкозе и является фактором риска последующего развития сахарного диабета 2-типа, при этом повышение уровня СРБ ассоциируется с двукратным увеличением риска сосудистых осложнений [31, 32, 27]. Выявление же связи между уровнем СРБ и общим холестерином, ХС ЛПНП предполагает повысить точность прогнозирования развития сосудистых осложнений, так как одновременное повышение их уровня приводит к аддитивному эффекту [33]. Прогностическое значение имеет повышение уровня СРБ, так как увеличение уровня СРБ на каждый квартиль приводит к увеличению риска сосудистых осложнений на 39%, при низком уровне ХС ЛПНП [34]. Наличие связи между повышенным уровнем СРБ и мочевой кислоты свидетельствует о том, что он связан с другими компонентами метаболического синдрома и может также указывать на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, представленные данные, дают возможность оценивать С-реактивный белок, как один из важных факторов развития и прогрессирования ИБС у женщин, тесно связанный с компонентами метаболического синдрома. Определение СРБ представляется необходимым при оценке риска развития сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г.Б.Сеидова Метаболический синдром у женщин в различные возрастные периоды. В кн. Н.А.Белякова Метаболический синдром у женщин. / Н.А. Беляков, Г.Б.Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В.Глухов // – СПб.: Издательский дом СПбМАПО. – 2005. – 439 с.
2. Сеидова Г.Б., Беляков Н.А., Дорофеев В.И. Сосудистые и метаболические нарушения в развитии ишемической болезни сердца у женщин в климактерическом периоде // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2004. - №1. - С. 37 - 43.
3. Gabay C., Kushnewr I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // N EngI J Med.- 1999.- N340. - P.448-454.
4. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. // N Engi J Med. - 1999. - N.340. - P.115-126.
5. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // Circulation. - 2001.- N103.- P.1813-1818.
6. Linahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. for FRISC Study Group.Markers of myocardial damage and inflammation in relationship to long-term mortality in unstable coronary artery disease // N EngI J Med. - 2000.- N343.- P.139-l47.
7. Glass C.K., Wilztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. - 2001. - N104.- P.503-516.
8. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis:inflammation, thrombosis, and stabilization // Am J Cardiol. - 2000.- N86. - P.3J-9J.
9. Woods A., Brull Di., Humphries S. E., Montgomery N.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur Heart J. - 2000.- N21.- P1574-1583.
10. Bataille R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo // Arthritis Rheum. - 1992. - N35. - P.282-283.
11. Nakagomi A., Freedman S.B., Geczj C.L. Interferon-y and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein // Relationship with age, sex, and hormone replacement treatment // Circulation. - 2000.- Nl0l. - P.1785-1791.
12. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in the atherogenesis // Arterioscler Thromb Vase Biol. - 2000.- N20.- P. 2094-2099.

13. Zwaka T P., Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprothein uptake by macrophages // Circulation. - 2001. - N103.- P.1194-1l97.
14. Danesh J., Whincup P., WalkerM. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta analysis // BMJ. - 2000. - N321. - P.199-204.
15. Mendall M.A., Strachman D.P., Butland BK. etal. C-reactive protein:
relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardio vascular risk factors in man // Eur Heart J. - 2000. - N2l.- P.1584-1590.
16. Cook D.C., Mendall M.A., Whincup P.H. et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factor // Atherosclerosis. - 2000. - N148. - P139-150.
17. Cushman M., Legaull C., Barreit-Conor E. el al. Effect of post- menopausal hormones on inflammation-sensitivity proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Unterventions (PEPI) study // Circulation. - 1999. - N100. - P717-722.
18. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer MA. et al. For the Cholesterol and Reccurent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein // Circulation. - 1999. - N1OO. - P230-235.
19. Rosano G.M., Gebara 0., Fini M. et al. The increased plasma levels of C-reactive protein following oral hormone replacement therapy are not related to an increased inflammatory response // J Am Coll Cardiol. - 2001. - N37. -P256.
20. Koening W., Sund M., Fmhlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Dis ease) Ausburg Cohort study, 1984 to 1992 // Circulation. - 1999. - N99. - P237-242.
21. Harris TB., Ferrucci I., Traxy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // Am J Med. - 1999. - N106. - P506-512.
22. Ford ES., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arteriocler Thromb Vasc Biol. - 2000. - N20. - P1052- 1056.
23. Strandberg, T.E., Tilvis R.S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly. Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2000. - N20. - P1057-1060.
24. Tatura M.C., Heinrich J., Junker R. et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris // Eur Heart J. - 2000. - N21. - Pl000-1008.
25. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amiloid A protein in severe unstable angina // N EngI J Med. - l994. - P331-417.
26. Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D. et al. C-reactive protein in offspring is associated with occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives // Arterioscier Thromb Vasc Biol. - 2000. - N20. - P198-203.
27. Haffner S.M., Williams K., Tracy R.P. et al C-reactive protein; an independent risk factor for type 2 diabetes in the Mexico City Diabetes Study // Circulation. - 2000.- P102-108.
28. Bhatt D., Chew D.P., Robbins M.A. et al. Elevated baseline C RP levels predict death or Ml in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention // J Am Coll Cardiol. - 2001.- N37. - P66.
29. Roivanen M., Viik-Kajander M., Palouso T. et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease // Circulation. - 2000. - N101. - P252-257.
30. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. 1999. - N2. - P81-85.
31. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults // Diabetes Care. - 1999. - N22. - P1971-1977.
32. Yudkin J.S., Stehouwer C.D.A., Coppack S. W. // C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistence and endothelial dysfunction // Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol. - 1999. - N19. - P972-978.
33. Ridker P.M., Glynn R.J, Hennekens C. H. C-reacive protein adds the predictive value of total and H DH cholesterol in determining risk of first myocardial infarction // Circulation. - 1998. - N9. - P2007-2011.
34. Ridker P., Hennekens C., Buringf.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // N EngI J Med. - 2000. - N342. - P836-843.