

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РАЗВИТИИ РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ

Милютин О.В., Чичерина Е.Н.*

Кировская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра внутренних болезней, Киров

Резюме

В обзорной статье обсуждается вопрос взаимодействия эндотелия с медиаторами воспаления. СРБ участвует в активизации процессов воспаления и увеличении продукции эндотелина — 1, что приводит к дисфункции эндотелия. СРБ, активизируя процессы перекисного окисления липидов, еще больше усугубляет дисфункцию эндотелия. Все это приводит к вазоконстрикции, повышению артериального давления, тромбообразованию и, как следствие, к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям.

Ключевые слова: С-реактивный белок, неспецифическое воспаление, гипертоническая болезнь, атеросклероз, дисфункция эндотелия.

Согласно данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире ежегодно умирают более 16 млн человек, а к 2020 году от ССЗ будут умирать приблизительно 25 млн человек в год, причем в половине случаев — от ИБС.

В России на протяжении последних десятилетий наблюдается рост сердечно-сосудистых болезней, несмотря на достижения как в обследовании, так и в фармакотерапии: в структуре общей смертности на ССЗ приходится более 50%, большинство из которых обусловлены атеросклерозом.

На сегодняшний день особый интерес и дискуссию среди клиницистов вызывает медиатор неспецифического воспаления — С-реактивный белок (СРБ) как предиктор сердечно-сосудистых событий. Последний был открыт в 1930 г. в Институте медицинских исследований Рокфеллера. Такое название белка было обусловлено тем, что сыворотка пациентов, выздоравливающих от пневмококковой инфекции, имеет видимую форму хлопьев, когда выдерживается в термостате вместе с полисахаридом С от тех же самых бактерий. СРБ имеет массу 118-144 кД и состоит из пяти идентичных субъединиц, связанных вместе нековалентными связями [18].

СРБ — высокочувствительный, но неспецифичный показатель воспаления, повышение которого может обнаруживаться уже через 12-48 ч от начала воспаления. Появившись в крови, СРБ циркулирует неопределенно долго. Предполагается, что СРБ активизирует процессы воспаления [10] и увеличивает продукцию потенциального вазоконстриктора эндотелина-1, что приводит к усилению экспрессии хемоаттрактанта-1 моноцитов и SICAM-1 [24], дисфункции эндотелия, вазоконстрикции и повышению артериального давления (АД). СРБ также активизирует процессы перекисного окисления липидов, участвует в развитии оксидативного стресса и оказывает негативное влияние на функцию эндотелия [7,13, 14,20,16].

В последние 3-4 года активно изучают роль показателей неспецифического воспаления (НВ) (СРБ,

фибриноген, ИЛ-6, α -ФНО) при гипертонической болезни (ГБ). В ряде проспективных исследований показана прогностическая значимость СРБ в отношении развития ГБ [11].

Возможную связь НВ и ГБ объясняют гемодинамические механизмы. Циклическое напряжение давления крови при ГБ усиливает адгезию растворимых внутриклеточных молекул (SICAM-1) к эндотелию, их экспрессию, что приводит к активации адгезии моноцитов на эндотелий, способствуя развитию его дисфункции [12,20]. Ряд авторов считает, что уровень СРБ положительно коррелирует с окислительным стрессом полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток [11].

Ведущая роль в развитии НВ отводят ангиотензину II, который активирует эти процессы в стенке сосудов посредством негемодинамических механизмов. Ангиотензин II стимулирует синтез интерлейкин -6 (ИЛ-6), α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) и активирует клеточный фактор (КФ). α -ФНО и ИЛ-6 активируют синтез СРБ гепатоцитами [6]. Ангиотензин II усиливает экспрессию молекул внутриклеточной адгезии, что приводит к инфильтрации моноцитами и макрофагами стенки артерии с последующим развитием НВ [6]. В свою очередь, СРБ ингибирует синтез NO клетками эндотелия и оказывает влияние на экспрессию рецепторов гладкомышечных клеток к ангиотензину типа I [25,27], тем самым усугубляя дисфункцию эндотелия, развитие вазоконстрикции, что является механизмом повышения АД.

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который синтезируется различными типами клеток (клетки иммунной системы, жировой ткани) [10,19]. Он оказывает влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный стимулятор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по типу отрицательной обратной связи. ИЛ-6 в значительной степени влияет

на синтез соматотропного гормона, ингибирует секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов в крови [19].

Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления ассоциирована с атеросклерозом и его осложнениями [5,17]. Наиболее изученным фактором риска является СРБ. Несколько крупномасштабных проспективных исследований изучали СРБ как фактор риска кардиоваскулярной патологии и смертности у практически здоровых людей после операций реваскуляризации, при остром коронарном синдроме и тропонин-негативном коронарном синдроме [4,5]. Исследование с участием почти 28 000 практически здоровых американских женщин показало, что относительный риск развития кардиальных событий был выше у обследуемых с высокой концентрацией СРБ и низким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с теми, у которых отмечался низкий уровень СРБ и высокие уровни ЛПНП [23]. По данным J.Danesh et al., повышение уровня СРБ было связано с умеренным риском развития ССЗ [8].

В ряде исследований было выдвинуто предположение, что СРБ является активным участником развития атеросклероза [5,15,21]. Однако, остается неясным, играет ли СРБ опосредованную или непосредственную роль, хотя в некоторых исследованиях предполагалась активная роль СРБ в прогрессировании атеросклероза [5]. СРБ как центральный белок острой фазы воспаления может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват ЛПНП макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [26]. При взаимодействии с другими провоспалительными медиаторами СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ на них, кроме того, за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами он участвует в образовании “пенистых” клеток [29]. СРБ индуцирует синтез провоспалительных медиаторов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и α -ФНО периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [28], молекулами сосудистой адгезии типа I (VCAM-1), внутриклеточными молекулами адгезии типа I (ICAM-1) и ингибитора плазминогена типа I в эндотелиальных клетках [9,20]. Все вместе эти воспалительные изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбообразованию [5].

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, оказалась выше, чем у холестерина и ЛПНП. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышением уровня СРБ возрастает по мере увеличения показателей других факторов риска (холестерин, фибрино-

ген, гомоцистеин и др.). По данным Framingham Study, уровни СРБ < 1 мг/л, 1-3 мг/л и >3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [22].

Эндотелий — сложный и многофункциональный орган. Помимо барьерной, эндотелий выполняет множество иных функций, в том числе секреторную, гемостатическую и вазотоническую. Кроме того, эндотелий играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

Атеросклероз в настоящее время рассматривают как хроническое воспалительное заболевание, при котором воспалительный процесс поддерживается нейро-иммуноэндокринными механизмами, обуславливающими нарушения противовоспалительной функции эндотелия [1].

В развитии атеросклероза определенную патогенетическую роль играет NO. На фоне предшествующей атеросклерозу гиперхолестеринемии снижается уровень тетрагидробиоптерина, что создает предпосылки для образования больших количеств пероксинитрита с высокой степенью токсичности, который повреждает конститутивные изоформы NO, что приводит к уменьшению его количества. Соответственно снижается эффективность эндотелиальной защиты, в эндотелии происходит кумуляция макрофагов, они инфильтрируют интиму, увеличивается синтез адгезивных молекул, вазоконстрикторных факторов, индуцируется экспрессия цитокинов [3]. Нарушение барьерной функции эндотелия приводит к инфильтрации субэндотелиального слоя клетками крови (лимфоцитами, макрофагами), белками плазмы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и др.), что неизбежно ведет к изменению его функциональных свойств: эндотелий начинает вырабатывать медиаторы дальнейшего поражения сосудистой стенки [2]. Доказано, что С-реактивный белок стимулирует секрецию эндотелиоцитами молекул межклеточной и сосудистой адгезии, а также Е-селектина — веществ, инициирующих дальнейшее повышение проницаемости интимы и клеточную инфильтрацию сосудистой стенки.

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, выше, чем у холестерина и ЛПНП. Следовательно, рост СРБ, маркера системного воспаления, ассоциирован с повышенным риском развития кардиальных событий.

Становится очевидным, что кардиология стоит перед необходимостью пересмотра имеющихся рекомендаций по поводу оценки риска сосудистых событий и того, что нормализация уровня СРБ должна стать еще одним фактором, отслеживаемым во время лечения наряду с липидным спектром, в частности — с ЛПНП.

Литература

1. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // Клинические аспекты проблемы. - 2003. - №3. - С.4-14.
2. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // ПМЖ. - 2001. - №9(2). - С.88.
3. Шуклин А.В., Швалев В.Н. Распределение NO-синтазы во внутриклеточных нервных ганглиях человека // Кардиология. - 2006. - №8. - С.26-28.
4. Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - № 41 (4, suppl. S). - P.37S-42S.
5. Blake G.J. Inflammatory biomarkers of the patient with myocardial insufficiency // Cur. Opin. Crit. Care. - 2003. - №9. - P.369-374.
6. Braiser A. R., Recinos A., Eledrisi M. S. Vascular inflammation and the rennin-angiotensin system // Arterioscler., Thromb. And Vasc. Biol. - 2002. - №22. - P.1257-1266.
7. Cottone S., Vadala L., Guarnery M. et al. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension // J. Hypertens. - 2005. - № 23 (2). - P.S58.
8. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfeld G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease // N. Engl. J. Med. - 2004. - №350. - P.1387-1397.
9. Devaraj S., Xu D. Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis // Circulation. - 2003. - №107. - P.398-404.
10. Fernandez-Real C., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating interleukin-6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - №86. - P.1154-1159.
11. Fliser D., Buchloz K., Hatter H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation // Circulation. - 2004. - №110. - P.1103-1107.
12. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? // Hypertension. - 2004. - №44. - P.6-11.
13. Koffler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation // Clin. Sci. (Lond.). - 2005. - №108 (3). - P.205-213.
14. Komats S., Panes J., Russel J. M. et al. Effect of chronic arterial hypertension on constitutive and induced intercellular adhesion molecule1 expression in vivo // Hypertension. - 1997. - № 29. - P.683-689.
15. Kinlay S., Selwyn A. P. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes // Am. J. Cardiol. - 2003. - №91 (suppl. 4A). - P.9B-13B.
16. Larousse M., Bragulat E., Segarra M. et al. Increased levels atherosclerosis markers in salt sensitive hypertension // Am. J. Hypertens. - 2006. - №19 (1). - P.87-93.
17. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // Atherosclerosis. - 2003. - №169. - P.203-214.
18. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension // Hypertension. - 2004. - №44(6). - P.859-865.
19. Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Manolagas S. C. et al. The pathophysiological role of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med. - 1998. - №128. - P.127-137.
20. Pasceri V., Willerson J.T., Yen E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // Circulation. - 2000. - №102. - P.2165-2168.
21. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. - 2001. - № 88 (suppl.8A). - P.10K-15K.
22. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women // Circulation. - 2003. - №107. - P.391-397.
23. Ridker P.M., 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. - P.1557-1565.
24. Siren A.L., Heldman E., Doron D. et al. Release of proinflammatory and prothrombotic mediators in the brain and peripheral circulation in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. // Stroke. - 1992. - №23. - P.1643-1656.
25. Verma S., Buchanan M. R., Anderson T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease // Circulation. - 2003. - №108. - P.2054-2059.
26. Verma S., Li S.H., Badiwala M. V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // Circulation. - 2002. - №105. - P.1890-1896.
27. Wang C H., Li C H., Weisel R. D. et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle // Circulation. - 2003. - №107. - P.783-1790.
28. Wewers M.D. Cytokines and macrophages, In: Remick D.G., Friedland J.S., eds. Cytokines in health and disease // New York: Marcel Dekker. - 1997. - №104. - P.339-356.
29. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // Circulation. - 2001. - №103. - P.1194-1197.

Abstract

This review focuses on endothelium interaction with inflammatory mediators. C-reactive protein (CRP) plays a role in inflammation activation, endothelin-1 production increase, and lipid peroxidation enhancement, which results in endothelial dysfunction. The other consequences include vasoconstriction, blood pressure increase, thrombosis, and, finally, cardiovascular events.

Key words: C-reactive protein, non-specific inflammation, arterial hypertension, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

Поступила 20/02 – 2010