C-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

Известно, что ключевым медиатором острой фазы и маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ), изучение роли которого в развитии не только сердечно-сосудистых, но и инфекционных заболеваний приобрело особую актуальность в настоящее время. СРБ может быть вовлечен во все стадии атеросклеротического процесса, включая активацию системы комплемента и эндотелиальных клеток сосудов, тромбоз, накопление липидов и апоптоз.

Обзор посвящен анализу современных представлений о структуре, биологических и патофизиологических свойствах СРБ, его значимости как прогностического фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также существующих методов снижения его уровня в крови.

Согласно результатам недавних исследований, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигших большего снижения уровней СРБ на фоне основной лекарственной терапии, наблюдали более благоприятные клинические прогнозы, что делает СРБ привлекательной терапевтической мишенью. В настоящее время ведется поиск подходов для коррекции уровней СРБ, связанных как с разработкой новых лекарственных препаратов, так и методов терапевтического афереза для удаления СРБ из плазмы крови человека.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, С-реактивный белок.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за ценные комментарии главному научному сотруднику, руководителю лаборатории клеточного гемостаза Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, д.б.н. Габбасову Зуфару Ахнафовичу.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Уткина Е. А.* — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, Институт экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
utkelena@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мСРБ — мономерная форма С-реактивного белка, нСРБ — нативная форма С-реактивного белка, окЛНП — окисленные липопротеиды низкой плотности, пСРБ — промежуточная форма С-реактивного белка, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФЛА2 — фосфолипаза А2, ФХ — фосфохолин, ХС — холестерин, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, С1q — компонент системы комплемента, LOX-1 — рецептор липопротеидов низкой плотности лектинового типа.

Рукопись получена 07.10.2020

Рецензия получена 31.10.2020

Принята к публикации 06.01.2021

Для цитирования: Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138

C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target

Utkina E. A., Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N.

It is known that the key mediator of acute phase response and marker of inflammation is C-reactive protein (CRP), the study of the role of which in the development of not only cardiovascular, but also infectious diseases has acquired particular relevance at the present time. CRP can be involved in all stages of the atherosclerotic process, including activation of the complement system and vascular endothelial cells, thrombosis, lipid accumulation, and apoptosis.

The review describes modern concepts of the structure, biological and pathophysiological properties of CRP, its value as a cardiovascular risk predictor, as well as existing methods for reducing its blood level.

According to recent studies, cardiovascular patients who achieved lower CRP levels with drug therapy had better clinical prognosis, making CRP an attractive therapeutic target. Currently, a search is underway for approaches to correct CRP levels associated with both the development of novel drugs and therapeutic apheresis methods to remove CRP from blood plasma.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, C-reactive protein.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful for the valuable comments to the chief researcher, head of the laboratory of cellular hemostasis of the National Medical Research Center of Cardiology, Doctor of Biological Sciences Gabbasov Zufar Akhnafovich.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Utkina E. A.* ORCID: 0000-0001-6742-5976, Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: utkelena@yandex.ru

Received: 07.10.2020 **Revision Received:** 31.10.2020 **Accepted:** 06.01.2021

For citation: Utkina E. A., Afanasyeva O. I., Pokrovsky S. N. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4138

В основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеро- и тромбогенного происхождения лежат как нарушения липидного обмена, так и процес-

сы воспаления. Ключевым медиатором острой фазы и маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ), роль которого в развитии и прогрессировании

ССЗ интенсивно изучается в последние десятилетия. Повышение уровня СРБ связано с более высоким риском инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС); высокие концентрации СРБ коррелировали с ухудшением прогноза и клинических исходов при остром коронарном синдроме и были положительно связаны с заболеванием периферических артерий [1]. Недавно было продемонстрировано, что показатель риска Рейнольдса для мужчин, который включает уровень СРБ, способен прогнозировать общий сердечно-сосудистый риск значительно лучше, чем традиционные модели [2].

Доказательством атерогенных свойств СРБ может служить его обнаружение в атеросклеротических бляшках, при образовании которых происходит активация инфламасом, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-18, — усилению воспаления и прогрессированию атеросклероза [3]. Кроме того, СРБ может быть вовлечен во все стадии атеросклеротического процесса: активацию комплемента и сосудистых клеток, тромбоз, накопление липидов и апоптоз [1]. Положительная связь концентрации СРБ с наличием и тяжестью ССЗ, обнаружение его в атеросклеротических бляшках и в зоне некроза при ИМ [4] поставили перед исследователями вопрос: является ли СРБ только лишь маркером воспаления или, наряду с другими патогенетическими компонентами, вовлечен в процессы атеро- и тромбогенеза? В настоящее время ведутся активные исследования механизмов воспаления и участия СРБ в патогенезе ССЗ, а также способов коррекции концентрации СРБ. В исследовании CANTOS был показан положительный эффект от снижения уровня СРБ с использованием терапевтических моноклональных антител к ИЛ-1 β на фоне приема статинов у пациентов с ИБС [5]. Методы терапевтического афереза являются в настоящее время единственным подходом, позволяющим воздействовать напрямую на концентрацию СРБ. Была продемонстрирована возможность экстракорпорального удаления до 50% СРБ за процедуру афереза СРБ у пациентов с острым ИМ, а также значительное уменьшение зоны некроза на животной модели ИМ [4]. Снижение уровня СРБ может быть целесообразным не только при ССЗ, но и при других заболеваниях, сопровождающихся гиперовоспалением, таких как аутоиммунные и инфекционные заболевания, в частности, новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Это обстоятельство делает актуальным поиск терапевтических подходов для воздействия на уровни СРБ у различных категорий пациентов.

Цель данного обзора — проанализировать современные представления о структуре, биологических, патофизиологических свойствах СРБ при ССЗ и существующих методах снижения его уровня в крови.

Строение и функции СРБ

Известно, что СРБ может быть представлен несколькими изоформами: нативной (нСРБ), мономерной (мСРБ) и промежуточной (пСРБ*) (* — активированная форма). Определяемый в кровотоке нСРБ вырабатывается и секретируется печенью в виде растворимого пентамера, состоящего из пяти идентичных мономерных субъединиц (мСРБ), не связанных ковалентно, каждая из которых имеет молекулярную массу ~23 кДа [6]. При определенных условиях нСРБ претерпевает конформационную перестройку с ослаблением связей, которая делает его существенно менее растворимым, и пентамер преобразуется сначала в промежуточную форму пСРБ*, доступную для связывания с различными молекулами, а затем распадается на мономеры мСРБ.

Благодаря наличию эффекторной и связывающей поверхностей, мономер СРБ может взаимодействовать с фактором системы комплемента (C1q) и рецепторов к Fc γ , обеспечивая механизм активации врожденной иммунной системы, а также с фосфохолином (ФХ), который присутствует на мембранах активированных тромбоцитов, апоптотических клеток и клеточных стенках бактерий [7].

Окисление поверхностных липидов под действием фосфолипазы A2 (ФЛА2) и последующая их структурная модификация — необходимое условие взаимодействия с центром связывания СРБ [8]. Диссоциация нСРБ, опосредованная связыванием с ФХ, играет важную роль в локальном накоплении СРБ в области воспаления. Так, в атеросклеротической бляшке образование мСРБ происходит за счет связывания нСРБ с ФХ, присутствующим на поверхности активированных тромбоцитов. Локальная диссоциация может также возникать в результате связывания нСРБ с остатками лизо-ФХ, экспонированными на поверхности окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (окЛНП) при участии липопротеид-ассоциированной ФЛА2. Связывание нСРБ с клеточной поверхностью, помимо связывания с ФХ, сопровождается также взаимодействиями между гидрофобными областями пентамера и липидными рафтами [6].

После связывания с ФХ нСРБ претерпевает конформационные изменения в активированный пентамер пСРБ*. Будучи конформационно более рыхлым, пСРБ* становится доступным для связывания с группой глобулярных головок комплемента C1q, который встраивается в центральную полость пСРБ* и заставляет субъединицы пентамера еще дальше отделяться друг от друга, вызывая в конечном итоге диссоциацию пСРБ*, образование мСРБ и активацию системы комплемента по классическому пути, рисунок 1 [6, 9].

Формы СРБ играют различную биологическую роль. Изоформы пСРБ* и мСРБ считаются провоспалительными [7], тогда как функции пентамерной формы нСРБ могут зависеть от различных условий. Так,

нСРБ может вносить свой вклад в защитные иммунные механизмы сначала в виде опсонина для удаления повреждающих агентов, а затем в качестве регулятора стимулированного воспалительного ответа, подавляя воспаление, вызывая поляризацию макрофагов и Т-клеток в противовоспалительный фенотип M2/Th2 [8]. Однако взаимодействие нСРБ с окисленными фосфолипидами, экспрессия которых увеличена во время острых фаз защитного ответа, может способствовать его конформационным изменениям с образованием мСРБ [8]. Эти представления согласуются с данными, полученными недавно в экспериментах *in vitro*: было показано, что в бессывороточной среде в отсутствие липидных лигандов пентамер нСРБ не влиял на поляризацию Т-клеток и макрофагов; при связывании с неокисленным ФХ происходила поляризация макрофагов и Т-клеток в фенотип M2/Th2, и связывание его с окисленными липидами способствовало поляризации в провоспалительный фенотип M1/Th1 [8].

Помимо разницы в биологических функциях, структурные различия между изоформами СРБ влияют на возможность и способы их количественного определения в плазме крови человека. Было показано, что мСРБ обладает повышенной гидрофобностью, в плазме находится в виде комплекса с липидсодержащими микрочастицами и может быть обнаружен только с использованием специализированных реагентов и методов. Таким образом, широко используемый в клинике высокочувствительный метод измерения концентрации СРБ в сыворотке крови, так называемый “высокочувствительный СРБ”, позволяет определять концентрацию растворимой пентамерной формы СРБ, но не весь пул СРБ в плазме [8].

СРБ как прогностический и патогенетический фактор

Благодаря тому, что повышенные концентрации СРБ могут обнаруживаться в плазме крови уже через 12–48 ч от начала воспаления, длительному периоду циркуляции в кровотоке, а также наличию удобного воспроизводимого лабораторного метода измерения, этот белок широко используется в клинической практике как маркер воспаления. Однако в последние десятилетия СРБ стал объектом пристального изучения не только как маркер, но и как возможный участник патогенетических событий при ССЗ, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Связь между воспалением и ССЗ была подтверждена в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях. Первые данные о связи уровня СРБ в плазме крови и частоты ССЗ, не зависящей от традиционных факторов риска, были получены из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Physicians' Health Study, в котором было показано, что у мужчин с уровнем

Рис. 1. Диссоциация пентамерной формы СРБ до мСРБ. Адаптировано из [7].
Сокращения: мСРБ — мономер С-реактивного белка, нСРБ — пентамер С-реактивного белка, пСРБ* — активированный пентамер С-реактивного белка, ФЛА2 — фосфолипаза А2, C1q — компонент системы комплемента.

СРБ в верхнем квинтиле ($\geq 2,11$ мг/л) по сравнению с мужчинами из нижнего квинтиля распределения СРБ ($\leq 0,55$ мг/л) риск ИМ был в 2,9 раза выше, а риск инсульта — в 1,9 раз [10, 11]. В дальнейшем было показано, что повышенная концентрация СРБ была связана с отрицательным прогнозом у пациентов с атеросклерозом, застойной сердечной недостаточностью, мерцательной аритмией, миокардитом, поражением аортального клапана и трансплантацией сердца, что позволяет предположить его активную роль в патофизиологии возникновения и развития ССЗ [9]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании JUPITER с участием 11001 мужчины и 6801 женщины без ССЗ с нормальными уровнями холестерина ЛНП (холестерина (ХС)-ЛНП < 130 мг/дл) и повышенными уровнями СРБ (> 2 мг/л, медиана 4,2 мг/л) проспективное наблюдение на фоне приема статинов или плацебо велось до первичной конечной точки: ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, операции ревазуляризации или сердечно-сосудистой смерти. В результате было продемонстрировано, что одновременное снижение уровней ХС-ЛНП и СРБ у пациентов, принимавших статины, позволило значительно снизить риски: на 44% первичной конечной точки всех сосудистых событий; ИМ — на 54%, уменьшение инсульта на 48%, снижение ревазуляризации артерий на 46% и снижение смертности от всех причин на 20% [12]. Результаты метаанализа, включившего 54 проспективных исследования и 160 тыс. пациентов, продемонстрировали, что более высокий уровень СРБ был связан с риском развития ИБС, ишемического инсульта, сосудистой смерти, смерти от нескольких видов рака и заболеваний легких. В рамках этого анализа риск, связанный с повышенными концентрациями СРБ, был сопоставим с такими факторами риска, как повышенное систолическое артериальное давление и содержание общего холестерина или ХС-ЛНП [13].

Полученные в результате этих исследований данные закономерно привели к необходимости изучения

взаимосвязи воспаления с развитием ССЗ. Как уже упоминалось выше, провоспалительную активность связывают с изоформой мСРБ, которая принимает участие в патологическом локальном воспалительном процессе в стенке сосуда [14]. Так, мСРБ обнаруживали в некротическом ядре солюкализированным с макрофагами в атеросклеротических бляшках, полученных при проведении каротидной эндалтерэктомии, окрашенных специфичными к нСРБ, мСРБ и CD68 антителами [15]. Также было показано, что СРБ способен солюкализироваться в атеросклеротической бляшке с окЛНП [16, 17]. При исследовании атеросклеротических бляшек коронарных артерий человека методом флюоресцентной микроскопии в фибролипидных бляшках пораженных сосудов были выявлены отложения мСРБ, причем преобладала локализация в нестабильных бляшках [14]. Окрашивание антителами, специфичными для мСРБ и нСРБ срезов инфарктной и неинфарктной ткани миокарда пациентов, перенесших ИМ за 2-4 дня до смерти, выявило обширное отложение мСРБ в инфарктных областях, с очень ограниченным отложением в неинфарктных областях [15].

В свою очередь, концентрация растворимого нСРБ в плазме крови может рассматриваться как показатель системного воспаления и биомаркер повышенного сердечно-сосудистого риска [14].

Воспаление играет одну из ключевых ролей во всех фазах развития атеросклероза, от первоначальногo привлечения циркулирующих моноцитов в стенку артерии до разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки, причем в этот процесс задействованы системы как специфического, так и неспецифического иммунного ответа [8, 18]. СРБ участвует в атеросклеротическом процессе практически на всех этапах, взаимодействуя посредством сложных механизмов со многими вовлеченными в атерогенез клетками. На критической ранней стадии образования бляшки мСРБ может способствовать адгезии моноцитов и миграции их в сосуд [15]. Поляризация макрофагов в фенотип М1, вызываемая СРБ, является провоспалительным триггером при отложении бляшек, приводя к инфильтрации макрофагов в атеросклеротические поражения [19].

Описана способность мСРБ активировать тромбоциты, что подтверждается активацией гликопротеинового рецептора GPIIb/IIIa и экзоцитоза содержимого альфа-гранул, с вовлечением сигнального пути p38 MAP киназы и c-Jun N-концевой киназы. Рецептор, ответственный за протромботические эффекты мСРБ, не был четко выяснен, однако показано, что рецептор CD36 играет важную роль, поскольку ингибирование CD36 блокирует некоторые эффекты мСРБ [7].

СРБ является одним из лигандов для сквенджер рецептора ЛНП лектинового типа (LOX-1) и способствует трансмиграции модифицированных ЛНП через эндотелий, инициируя эндотелиальную дис-

функцию [6, 17]. Рецептор LOX-1 способен связывать широкий спектр лигандов, включая модифицированные липопротеиды, фосфолипиды и полианионы. Взаимодействие СРБ с рецептором LOX-1 является Ca^{2+} -зависимым процессом и осуществляется с участием ФХ-связывающих участков мономерных субъединиц СРБ на связывающей поверхности пентамера. Согласно недавно полученным данным, при взаимодействии с LOX-1 СРБ способен увеличивать проницаемость сосудов, индуцировать адгезию моноцитов и нарушать эндотелий-зависимую вазодилататорную функцию. Также было показано, что LOX-1 участвует в СРБ-индуцированной активации комплемента, в результате чего этот рецептор может играть роль в присоединении СРБ к клеточной мембране. Так же, как и другие лиганды LOX-1, в частности, модифицированные ЛНП, СРБ увеличивает его экспрессию в эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, приводит к усилению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклеротического поражения [17]. Основываясь на описанных фактах, Stancel N, et al. (2016) предположили, что LOX-1 может быть ключевым игроком в развитии патогенной воспалительной реакции и предложили гипотезу участия СРБ, модифицированных ЛНП и рецептора LOX-1 в атерогенезе. Предполагаемый механизм цикличен — повышенные уровни окЛНП или других модифицированных липопротеидов индуцируют эндотелиальную дисфункцию и экспрессию СРБ эндотелиальными клетками, что, в свою очередь, может способствовать увеличению экспрессии LOX-1, усиленному захвату атерогенных ЛНП и еще большей экспрессии СРБ [17].

Существенно выражена и имеет прогностическую значимость положительная связь между концентрациями циркулирующего в кровотоке СРБ и острым ИМ. Было показано, что увеличение пиковых и постинфарктных концентраций СРБ достоверно и, по видимому, независимо от других предикторов, связано с увеличением частоты сердечных осложнений, включая сердечную недостаточность и сердечную смерть. Кроме того, острый ИМ всегда сопровождается воспалением вокруг зоны поражения: во всех очагах обнаруживается СРБ, компоненты комплемента C4b, C4bi, C4c и комплекс СРБ-C4d, совместно депонированные в зоне инфаркта и вокруг нее [20]. Эти наблюдения позволили рассматривать СРБ как возможную терапевтическую мишень при остром ИМ.

Представляют интерес результаты исследования ACCELERATE, в котором было установлено, что у пациентов, как получавших статины, так и в группе плацебо, и имевших уровень СРБ ≥ 2 мг/л, увеличение концентрации липопротеида(а) в плазме крови было достоверно положительно связано с более высокими показателями смертности, ИМ и инсульта. Также наблюдалась значимая взаимосвязь между увеличением концентрации липопротеида(а), распределенной по

Таблица 1

Разрабатываемые низкомолекулярные соединения для снижения уровня СРБ

Процесс, на который направлено воздействие	Мишень	Наиболее успешные соединения	Степень реализации
Взаимодействие между нСРБ и фосфохолином	нСРБ	-	Компьютерное моделирование структур
	липопротеид-ассоциированная ФЛА2	пиримидин-4-оны дарапладиба класса 1	Дарапладиб — не прошел III стадию клинических испытаний из-за недостаточной эффективности
	секреторная ФЛА2	молекулы на основе индол-3-ацетамид	Вареспладиб 4 — не прошел III стадию клинических испытаний из-за недостаточной эффективности
	цитозольная ФЛА2	имитация структуры арахидоноилфосфоната	Гирипладиб — переведен в фазу II испытаний, но завершён на этом этапе
Диссоциация нСРБ	нСРБ, пСРБ*	1,6-бисфосфохолин (bisPC)	Исследования не продолжены в связи с низкой биодоступностью bisPC. Продолжается поиск низкомолекулярных соединений
Каскад событий, запускаемых мСРБ (активация комплемента, лейкоцитов, тромбоцитов)	мСРБ	-	Компьютерное моделирование структур

Сокращения: мСРБ — мономерная форма С-реактивного белка, нСРБ — нативная форма С-реактивного белка, пСРБ* — активированная изоформа нСРБ, ФЛА2 — фосфолипаза А2.

квинтилям, и временем до первой смерти от ССЗ, ИМ или инсульта только у пациентов, имеющих уровень СРБ ≥ 2 мг/л [21]. Помимо ССЗ, повышение уровня СРБ регистрируют при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях и состояниях, связанных с гипервоспалением; СРБ откладывается в местах воспаления и повреждения тканей как в естественных, так и в экспериментальных условиях [9, 22]. Согласно недавно полученным данным, уровень СРБ значительно повышается уже на ранних стадиях COVID-19 и влияет на прогноз исхода заболевания [23, 24].

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что СРБ является не только биомаркером воспаления, но и играет функциональную роль в развитии атеросклероза и других заболеваний.

Современные терапевтические методы воздействия на уровень СРБ

Мощные провоспалительные свойства пСРБ* и мСРБ при широком спектре патологий сделали актуальным вопрос о таргетном воздействии на СРБ как мишени для терапии. По мере накопления знаний о механизмах участия СРБ в процессе атерогенеза предлагаются различные подходы к воздействию на его уровень в крови, как медикаментозные, так и посредством прямого удаления из кровотока с помощью методов терапевтического афереза.

Подавляющее количество СРБ синтезируется в печени, индукция его экспрессии и секреции регулируются в основном ИЛ-6 и в меньшей степени ИЛ-1 β [7]. В настоящее время в практической медицине доступными для медикаментозного воздействия на уровни СРБ являются препараты-ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 β , а также статины. К группе ингибиторов ИЛ-1 β относят препараты канакинумаб — терапевтические моноклональные антитела (МкАт) против ИЛ-1 β , анакинра — антагонист рецептора ИЛ-1

и рилонасепт — препарат, основанный на технологии “trap” к рецептору ИЛ-1. Препарат тоцилизумаб представляет собой терапевтические МкАт против ИЛ-6 [18]. В исследовании CANTOS был реализован путь снижения синтеза СРБ в печени с использованием препарата канакинумаб, что позволило достичь у пациентов, достигших уровня СРБ ≤ 2 мг/л, снижения частоты сердечно-сосудистых событий на 25% и сердечно-сосудистой смертности на 31% [5]. Исследование VCUART Pilot Study было посвящено оценке влияния препарата анакинра на предотвращение патологического ремоделирования сердца после острого ИМ. В результате было показано, что блокада рецептора ИЛ-1 с помощью анакинры может благоприятно влиять на ремоделирование сердца, не влияя на размер или заживление зоны инфаркта, а эффекты от терапии были сопоставимы с эффектами, отмеченными при других методах лечения, такими как реперфузия, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторов. Однако авторы отмечают необходимость дальнейших исследований [25]. Препараты рилонасепт и тоцилизумаб применяются для лечения ревматоидных артритов, эффективность их использования для терапии ССЗ в настоящее время не доказана [18].

Влияние статинов на уровень СРБ изучалось в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях — AFCAPS/ТехCAPS, PROVE-IT TIMI-22, JUPITER и др. Согласно данным этих исследований, применение статинов способствовало снижению концентраций СРБ на 13-50%, которое коррелировало с уменьшением сердечно-сосудистых событий [26]. В модели *in vivo* у крыс, экспрессирующих человеческий СРБ, было показано уменьшение воспаления при введении розувастатина, однако уровни циркулирующего СРБ при этом не снижались, что предполагает ингибирование СРБ-опосредованных путей воспаления [27].

Помимо описанных выше препаратов, в настоящее время ведутся исследования по поиску низкомолекулярных соединений, способных воздействовать на уровень СРБ, таблица 1 [6, 7].

Нужно отметить, что в настоящее время не существует удачных моделей для изучения СРБ *in vivo*, поскольку в мышинных моделях экспрессируются очень низкие его уровни, а СРБ, синтезируемый у крыс, не активирует комплемент C1q [7].

Отсутствие лекарств, способных напрямую влиять на уровень СРБ, а также адекватных биологических моделей для экспериментов *in vivo* послужило стимулом для изучения возможности прямой коррекции концентраций СРБ с помощью экстракорпоральной терапии.

Методы терапевтического афереза успешно применяются в клинической практике почти 40 лет в случаях, когда лекарственная терапия отсутствует, не эффективна или не может быть использована по разным причинам [28]. Первая попытка разработки животной модели для проверки гипотезы о клинической эффективности удаления СРБ из кровотока при остром ИМ была предпринята в 2011г [29]. Исследователями была поставлена задача создания эффективной модели для изучения возможности проведения процедур афереза СРБ после острого ИМ. Для пилотного эксперимента использовали адсорбер с активным ингредиентом в виде ковалентно пришитого на агарозную матрицу фосфорилхолина; острый ИМ инициировали окклюзией коронарной артерии у самок свиней. Об успешности эксперимента можно заключить по достоверно более низким концентрациям СРБ у постинфарктных животных, получавших аферез относительно контрольной группы без афереза, и наличие СРБ в элюатах с сорбента, подтвержденному с помощью электрофореза [29]. После доработки модели этой же группой был проведен полноценный эксперимент по применению афереза СРБ после острого ИМ у свиней с использованием адсорбера, описанного в первом исследовании. Было продемонстрировано снижение уровня СРБ в кровотоке до 50% и значительное уменьшение зоны некроза миокарда [4]. По итогам этой работы было сделано заключение о возможности применения процедур терапевтического афереза у человека, и в 2018г были опубликованы результаты пилотного исследования в рамках проекта CAMI-1 “First in Man”: Case Report” о проведении афереза СРБ пациенту с острым ИМ. В исследовании использовали колонки “PentraSorb®CRP” (Pentracor, Германия), процедуры проводили на фоне основной терапии дважды (через 34 и 58 ч после появления болей в груди). Уровни СРБ снижались с 28,77 мг/л до 12,58 мг/л после первой процедуры и с 24,17 мг/л до 11,55 мг/л после второй, при этом пациент переносил аферез без клинически значимых симптомов и побочных эффектов [30]. На основании этих успешных результатов в исследование CAMI-1 был включен 21 пациент с острым ИМ, тринадца-

ти из которых проводились процедуры афереза СРБ с использованием колонок “PentraSorb®CRP” [31]. Основываясь на предположении, что максимальный повреждающий эффект СРБ развивается на ранней стадии заболевания посредством связывания с сублетально поврежденными клетками миокарда с их последующим удалением, авторы исследования отмечают, что аферез СРБ при остром ИМ необходимо начинать как можно раньше. В данном исследовании первая процедура проводилась спустя 24 ± 12 ч после начала симптомов, вторая — через $47,9 \pm 5,4$ ч. У всех пациентов мониторировали жизненно важные параметры, артериальное давление и частоту сердечных сокращений; учитывали заявления пациентов об их состоянии во время лечения. Контроль уровня СРБ осуществляли при поступлении и дважды в сутки до 100 ч с момента появления симптомов, а также до и после процедур. Было показано, что уровень СРБ снижался в среднем на $53,4 \pm 11,9\%$ за процедуру. Концентрации СРБ после 40-60 ч от начала симптомов в контрольной группе, не получавшей лечение, и после второй процедуры в группе афереза составляли в среднем ~ 55 мг/л и $13,9 \pm 10,9$ мг/л, соответственно. Концентрация мажорных белков плазмы крови за время процедур снижалась незначительно. На основании полученных данных авторы исследования сделали заключение об эффективности и безопасности данного метода удаления СРБ из плазмы крови человека [31].

Удаление СРБ методом терапевтического афереза может быть применимо не только в случае острого ИМ. Учитывая роль воспаления и непосредственного участия СРБ в атерогенезе, перспективным направлением представляется использование терапевтического афереза СРБ как компонента комплексного лечения у пациентов с рефрактерными формами дислипидемий. В данном случае целесообразным представляется сочетанное удаление СРБ и атерогенных липопротеидов, для чего нами недавно был разработан сорбент нового поколения с синтетическим лигандом. Данный сорбент также может применяться для снижения концентраций СРБ в плазме крови при аутоиммунных заболеваниях в случае неэффективности или непереносимости медикаментозной терапии. Кроме того, как отмечалось ранее, уровень СРБ значительно увеличивается при инфекционных заболеваниях, в частности, при COVID-19 [23], и недавно впервые были проведены процедуры афереза СРБ пациентке с тяжелым течением COVID-19. Снижение уровня СРБ достигало 75%. Авторы исследования отмечают, что результаты запланированного рандомизированного пилотного исследования с использованием афереза СРБ у пациентов с SARS-CoV-2 дадут ответ на вопрос о необходимости крупного рандомизированного многоцентрового исследования [32].

Таким образом, все больше данных свидетельствует о том, что СРБ из общепризнанного маркера воспаления начинает рассматриваться как патогенетический

фактор [33], а также проводятся активные исследования возможности коррекции уровней СРБ и влияния его снижения на течение сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Заключение

Появляющиеся новые данные о том, что СРБ является не только удобным, хорошо воспроизводимым в клинической практике биомаркером воспаления, но и играет важную роль в патогенезе ССЗ и ряда других заболеваний, позволили исследователям рассматривать его как возможную мишень для терапевтического воздействия. Так, коррекция его уровня является актуальной задачей и может оказаться перспективным

подходом для снижения частоты и тяжести ССЗ, а также терапии тяжелых инфекционных и аутоиммунных заболеваний.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за ценные комментарии главному научному сотруднику, руководителю лаборатории клеточного гемостаза Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава РФ, д.б.н. Габбасову Зуфару Ахнафовичу.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol*. 2018;233(11):8508-25. doi:10.1002/jcp.26791.
2. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, et al. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2015;142(3):261-8. doi:10.4103/0971-5916.166582.
3. Shah PK. Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):468-72. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.004.
4. Sheriff A, Schindler R, Vogt B, et al. Selective apheresis of C-reactive protein: a new therapeutic option in myocardial infarction? *J Clin Apher*. 2015;30(1):15-21. doi:10.1002/jca.21344.
5. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319-28. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
6. Caprio V, Badimon L, Di Napoli M, et al. pCRP-mCRP Dissociation Mechanisms as Potential Targets for the Development of Small-Molecule Anti-Inflammatory Chemotherapeutics. *Front Immunol*. 2018;9:1089. doi:10.3389/fimmu.2018.01089.
7. McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Front Immunol*. 2018;9:1351. doi:10.3389/fimmu.2018.01351.
8. Trial J, Potempa LA, Entman ML. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives. *Inflamm Cell Signal*. 2016;3(2):e1409.
9. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
10. 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(14):973-9. doi:10.1056/NEJM199704033361401.
11. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:16. doi:10.3389/fcvm.2019.00016.
12. Ridker PM. The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(3):279-85. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.868299.
13. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
14. Melnikov IS, Kozlov SG, Chumachenko PV, et al. Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):56-61. (In Russ.) Мельников И.С., Козлов С.Г., Чумаченко П.В. и др. Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):56-61. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-56-61.
15. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation*. 2014;130(1):35-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124.
16. Singh U, Dasu MR, Yancey PG, et al. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *J Lipid Res*. 2008;49(5):1015-23. doi:10.1194/jlr.M700535-JLR200.
17. Stancel N, Chen CC, Ke LY, et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62(2):320-7. doi:10.1373/clinchem.2015.243923.
18. Li B, Li W, Li X, et al. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2017;23(8):1216-27. doi:10.2174/1381612822666161230142931.
19. Yousef O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):397-408. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.016.
20. Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers YT, et al. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium. *Am J Pathol*. 2003;163(1):269-75. doi:10.1016/S0002-9440(10)63650-4.
21. Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ, et al. Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients With High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.2413.
22. Braig D, Nero TL, Koch HG, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nat Commun*. 2017;8:14188. doi:10.1038/ncomms14188.
23. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):332-4. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007.
24. Hou W, Zhang W, Jin R, et al. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(7):498-505. doi:10.1080/23744235.2020.1759817.
25. Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394-400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
26. Kruglyj LB, Karpov YuA. Improving the prognosis of patients with cardiovascular disease in the presence of an increased level of C-reactive protein: new data on the effects of atorvastatin and rosuvastatin. *Atmosphere*. 2016;2:33-40. (In Russ.) Круглый Л.Б., Карпов Ю.А. Улучшение прогноза больных с сердечно-сосудистой патологией на фоне повышенного уровня С-реактивного белка: новые данные об эффектах atorvastatina и розувастатина. *Атмосфера*. 2016;2:33-40.
27. Šilhavý J, Zidek V, Landa V, et al. Rosuvastatin can block pro-inflammatory actions of transgenic human C-reactive protein without reducing its circulating levels. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(2):59-65. doi:10.1111/1755-5922.12061.
28. Afanasieva OI, Adamova IYu, Pokrovsky SN. Experience and perspectives of using immunosorbents for therapeutic apheresis procedures. *Efferentnaya terapiya*. 2013;19(1):22-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Опыт и перспективы применения иммуносорбентов для процедур терапевтического афереза. *Эфферентная терапия*. 2013;19(1):22-8.
29. Slagman AC, Bock C, Abdel-Aty H, et al. Specific removal of C-reactive protein by apheresis in a porcine cardiac infarction model. *Blood Purif*. 2011;31(1-3):9-17. doi:10.1159/000320763.
30. Ries W, Sheriff A, Heigl F, et al. "First in Man": Case Report of Selective C-Reactive Protein Apheresis in a Patient with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Case Rep Cardiol*. 2018;2018:4767105. doi:10.1155/2018/4767105.
31. Ries W, Heigl F, Garlachs C, et al. Selective C-Reactive Protein-Apheresis in Patients. *Ther Apher Dial*. 2019;23(6):570-4. doi:10.1111/1744-9987.12804.
32. Torzewski J, Heigl F, Zimmermann O, et al. First-in-Man: Case Report of Selective C-Reactive Protein Apheresis in a Patient with SARS-CoV-2 Infection. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925020. doi:10.12659/AJCR.925020.
33. Kunze R. C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death? *Ther Apher Dial*. 2019;23(6):494-6. doi:10.1111/1744-9987.12802.