

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ**Петрик Н.А.***Днепропетровская государственная медицинская академия*

В настоящее время атеросклероз рассматривают не только как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов, но и как длительное, вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки. В связи с этим все более активно изучаются маркеры острой фазы воспаления, к которым, относятся С-реактивный белок (С-РБ), сывороточный белок амилоида А, фибриноген и лейкоциты.

Данные многочисленных эпидемиологических исследований указывают на то, что некоторые из маркеров воспаления являются дополнительными и независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий. Однако с учетом возможности и готовности их использования для рутинного определения хронического вялотекущего сосудистого воспаления оптимальным является С-РБ. На сегодняшний день лучше всего изучен С-РБ, который рассматривают как основной маркер и участник воспаления при атеросклерозе [2,4,6,7,13]. С-РБ получил свое название за счет способности связываться с С-полисахаридом клеточной стенки пневмококка в присутствии ионов кальция. С-РБ также способен связываться с фосфолипидами разрушенных клеток, активируя комплемент и последующий их фагоцитоз. Белок синтезируется в печени, главным образом под влиянием основного регулятора воспалительного ответа — интерлейкина-6 (ИЛ-6).

С-РБ является одним из самых чувствительных белков острой фазы — его уровень в плазме быстро изменяется даже при обычной простуде; его синтез в печени не имеет суточных колебаний, как содержание ИЛ-6, он не разрушается в замороженной плазме [1]. Уровень С-РБ существенно повышается уже через 6—8 ч после повреждения ткани, достигает максимума через 48 ч и затем снижается в период полувыведения, составляющий 48 ч, при том что время полужизни самого С-РБ составляет 19 ч [2]. У здоровых С-РБ присутствует в следовых количествах, в среднем 1 мг/л, в острой фазе воспаления его содержание может достигать 400 мг/л [2]. При рутинном измерении С-РБ обнаруживают в плазме, когда его уровень превышает 5—10 мг/л, а при атеросклерозе имеет место слабовыраженное воспаление, при котором уровень С-РБ значительно более низкий [1]. В настоящее время существует 2 метода определения С-РБ: низко- и высокочувствительный (high sensitive — hs). У первого метода нижний предел нормы составляет 10 мг/л, и С-РБ обнаруживают при повышении его уровня в сотни и тысячи раз в зависимости от выраженности процесса, как

правило, инфекционного. У высокочувствительного метода значение 10 мг/л является его верхней границей, а нижняя составляет 0,5 мг/л. Таким образом, значения С-РБ при высокочувствительном методе находятся в пределах «нормы» низкочувствительного метода. В основе высокочувствительного теста лежит метод иммунотурбодиметрии с латексным усилением [3].

Уровень С-РБ имеет широкий диапазон при разных заболеваниях: от 0,3 мг/дл при стабильной стенокардии (СС) до 20 мг/дл при ИМ [7]. У больных СС и нестабильной стенокардией (НС) плазменный уровень С-РБ коррелирует со степенью и тяжестью АС, а также с гемостатическими, липидными и инфекционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. В случае ИМ уровень С-РБ коррелирует не только с факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС), но и с размером участка некроза [2]. В многочисленных исследованиях показано, что повышенный базальный уровень С-РБ у здоровых и у больных ИБС при отсутствии острого воспалительного процесса и/или вне обострения ИБС является независимым сердечно-сосудистым фактором риска [4,8,10]. Также известно, что базальный уровень С-РБ коррелирует с риском рестеноза у больных с ангиопластикой коронарных артерий, сердечнососудистым риском после операции коронарного шунтирования [5]. Определение hsС-РБ на сегодняшний день по информационной ценности при оценке степени риска развития будущих тромбоваскулярных событий занимает ведущее место.

По данным мета-анализа [7], где оценивалась связь между изменением уровня маркеров острой фазы воспаления (фибриноген, С-реактивный белок и альбумин в крови, число лейкоцитов) и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) установлено, что высокий исходный уровень фибриногена и С-реактивного белка, низкий исходный уровень альбумина и высокое исходное число лейкоцитов были связаны с повышенным риском развития ИБС ($p < 0,001$; см. таблицу 1).

На сегодняшний день неясно, можно ли с помощью вмешательств, нормализующих вышеперечисленные показатели, снизить риск развития ИБС. В ходе рандомизированного испытания Physician's Health Study было показано, что у мужчин с высоким исходным уровнем С-реактивного белка прием низких доз аспирина снижает риск развития инфаркта миокарда на 56%. Эти данные впечатляют, однако их нужно подтвердить в дальнейших исследованиях. Оценивать такие показатели, как уровень С-реактивного белка, полезно в ряде случаев (на-

пример, при нестабильной стенокардии), но было бы преждевременным рекомендовать определение маркеров воспаления у всех больных и широкое применение противовоспалительной терапии при ИБС; сначала следует провести рандомизированные клинические испытания.

Таблица 1. Исходный уровень маркеров острой фазы воспаления и относительный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС)

Показатель	Среднее значение в группе самого низкого риска развития ИБС	Среднее значение в группе самого высокого риска развития ИБС	Средневзвешенный относительный риск развития ИБС(95% ДИ)
Уровень фибриногена в крови	7,4 мкмоль/л (0,25 г%)	10,3 мкмоль/л (0,35 г%)	1,8 (от 1,6 до 2,0)
Уровень С-реактивного белка в крови	1,0 мг/л	2,4 мг/л	1,7 (от 1,4 до 2,1)
Уровень альбумина в крови	42 г/л	38 г/л	1,5 (от 1,3 до 1,7)
Количество лейкоцитов	5,6 · 10 ⁹ /л	8,4 · 10 ⁹ /л	1,4 (от 1,3 до 1,5)

Dr. J. Danesh, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Harkness Building, Oxford OX2 6XE, England, UK

Высококчувствительный метод определения содержания СРБ дает в руки клиницистам новые диагностические возможности. В исследовании CARE было показано, что среди лиц с высоким содержанием hsСРБ в постинфарктном периоде относительный риск повторных коронарных событий был на 75% выше в сравнении с больными, имеющими более низкий его уровень. По данным ряда авторов, уровень hsСРБ также коррелирован с риском внезапной смерти. В недавно завершеном исследовании JUPITER [15], включающем лиц с практически оптимальным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и повышенным содержанием hsСРБ, впервые было показано, что снижение СРБ ассоциируется с существенным снижением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время вопрос о практическом применении высококчувствительного теста С-РБ в клинической практике однозначно не решен. Ниже приведены рекомендации Американской ассоциации кардиологов по применению высококчувствительного С-РБ в клинической практике и здравоохранении [11,12].

1. Лабораторная практика. При определении уровня С-РБ характеристики метода (теста) могут существенно влиять на применение этого параметра в практике.

- Кровь для исследования С-РБ может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов;
- Определение С-РБ проводят в дублях, желателно повторное исследование через 2 недели;
- Если уровень С-РБ > 10 мг/л, определение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний;
- Концентрация С-РБ должна быть указана в мг/л.

2. Клиническая практика. Определение С-РБ как независимого фактора риска может быть использовано для оценки риска развития сер-

дечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых взрослых лиц и для выделения пациентов, которым необходимо профилактическое лечение. При оценке результатов определения уровня С-РБ следует придерживаться следующих рекомендаций СРБ < 1 мг/л — риск низкий, СРБ 1—3 мг/л — риск средний, СРБ > 3 мг/л — риск высокий. Пациенты, у которых при повторных исследованиях определяют стабильно повышенные уровни С-РБ (более 10 мг/л) без явных причин этого повышения, должны быть обследованы для выявления патологии, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов со стенокардией напряжения или ОКС определение С-РБ позволит оценить риск смерти, повторного ИМ, рестеноза после ангиопластики.

Цель и задачи работы – изучить показатели уровня высококчувствительного С-РБ у пациентов с ИБС в отдаленные сроки после стентирования коронарных сосудов (КА), оценить эффективность приема профилактической дозы омега 3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии пациентов с ИБС после стентирования КА.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с ИБС после стентирования одного и более коронарных сосудов и давностью события более 6 месяцев назад. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа включала пациентов, которые получали стандартную терапию, предусмотренную для ведения пациентов перенесших стентирование КА. Вторая – исследуемая, получала в дополнение к стандартной терапии профилактическую дозу (1 грамм) омега 3 ПНЖК в течении 6 месяцев.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основному демографическим и клиническим характеристикам. Пациенты мужского пола преобладали в контрольной и исследуемой группах соответственно - 78,18% (43) и 86,96 % (40). Более подробная характеристика представлена в таблице № 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп

Характеристики	Контрольная группа	Исследуемая группа
Количество пациентов	55	46
Возраст, годы	60,98 ± 9,03	59,61 ± 8,85
Мужской пол	78,18 % (43)	86,95% (40)
ИМ в анамнезе	43,6 % (24)	71,7% (33)
Более одного ИМ в анамнезе	0,09 % (5)	8,7 % (4)
СД 2 типа / нарушение толерантности к глюкозе	21,8 % (10/2)	21,7 % (10/0)
Нарушения ритма	24,45 % (14)	19,56 % (9)
Более одной ангиопластики КА в анамнезе	16,36 % (9)	19,56 % (9)
ГБ I степени	9,1 % (5)	8,7 % (4)
ГБ II степени	63,63 % (35)	58,7 % (27)
ГБ III степени	18,18 % (10)	32,6 % (15)
СН I	40 % (22)	43,49 % (20)
СН II	60 % (33)	56,52 % (26)
Стенокардия напряжения I	7,2 % (4)	4,3 % (2)
Стенокардия напряжения II	70,9 % (39)	82,6 % (38)
Стенокардия напряжения III	21,8 % (12)	13,04 % (6)
ФВ ЛЖ, %	62,55 ± 7,60	62,35 ± 10,36

Основными критериями включение в исследование были: давность перенесенного ИМ и стентирования КА более 6 месяцев назад, отсутствие признаков острых воспалительных процессов, онкологических, соединительно-тканых заболеваний.

Забор лабораторных образцов крови проводился строго натощак, после 12 часового голодания с локтевой вены. После 30 минутного отстаивания для образования сгустка, образцы цельной крови подвергались центрифугированию и отделению сыворотки. Всем пациентам обеих групп определялся уровень С-реактивного

протеина иммунотурбодиметрическим методом, с использованием диагностического набора ИМУ-ЛА-ТЕСТ (PLIVA – Lahema, Москва), на базе Диагностического центра медицинской академии (г. Днепропетровск). Определение С-РБ иммунотурбодиметрическим методом основано на взаимодействии этого белка со специфическими антителами с образованием иммунных комплексов, преципитация которых приводит к мутности раствора при 340 нм пропорционально концентрации С-РБ в образце. Нормально значение меньше 5 мг/л. Полученные результаты представлены ниже в таблице № 3

Таблица 3. Динамика уровня С-реактивного белка у пациентов контрольной и исследуемой групп

	Количество пациентов, n	Стартовое значение, мг/л	Количество пациентов, n	В конце наблюдения, мг/л	P, достоверность отличий
Контрольная группа	55	6,19 ± 2,70	55	6,39 ± 2,34	p-0,261
Исследуемая группа	46	5,64 ± 2,08	46	5,76 ± 1,62	p-0,592
Контрольная группа (значение менее 5 мг/л)	18	3,54 ± 0,83	15	3,45 ± 1,2	p-0,264
Исследуемая группа (значение менее 5 мг/л)	18	3,42 ± 0,8	14	3,85 ± 0,65	P-0,389

Как видим из таблицы 3, среднее значение уровня С-РБ как в контрольной так и в исследуемой группе больше нормального значения 5 мг/л. Следует отметить, что у 18 пациентов контрольной и исследуемой групп уровень С-РБ находился в пределах нормальных значений в начале наблюдения, тогда как в конце наблюдения количество этих пациентов

уменьшилось до 15 и 14 соответственно.

Как говорилось ранее, уровень С-РБ коррелирует со степенью и тяжестью атеросклероза, участка некроза при ИМ. Мы решили проанализировать возможную связь уровня С-РБ и количества пораженных коронарных артерий у пациентов исследуемых групп. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Уровень С-реактивного белка у пациентов исследуемой и контрольной групп в зависимости от количества пораженных артерий

	Количество пораженных (стентированных) коронарных артерий	Количество пациентов, % (n)	Уровень С-РБ, мг/л		P
			Исходный	В конце наблюдения	
Исследуемая группа (стандартная терапия + омега 3 ПНЖК в дозе 1 г /сутки)	1 коронарная артерия	30,43% (14)	6,13 ± 2,40	6,36 ± 1,97	P-0,261
	2 коронарная артерия	36,13 % (18)	5,97 ± 2,44	6,14 ± 2,05	
	3 и более коронарных артерии	30,43 % (14)	5,81 ± 2,67	5,94 ± 2,15	
Контрольная группа	1 коронарная артерия	49,9 % (27)	6,19 ± 2,67	6,16 ± 2,34	P-0,592
	2 коронарная артерия	25,45 % (14)	6,13 ± 2,67	6,09 ± 2,35	
	3 и более коронарных артерии	25,45 % (14)	6,07 ± 2,66	6,03 ± 2,36	

Мы не получили достоверных отличий базального уровня С-РБ от количества пораженных

коронарных артерий у пациентов обеих групп. Также мы видим, что уровень С-РБ не меняется у

пациентов на фоне дополнительного приема профилактической дозы омега 3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии пациентов с ИБС после стентирования коронарных сосудов.

Выводы: - определение уровня С-РБ иммунотурбидиметрическим методом без латексного усиления не позволяет достоверно судить об эффективности проводимой терапии и дальнейшей оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений - профилактическая доза

омега -3 ПНЖК (1 г) в дополнение к стандартной терапии пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, не оказывает достаточного противовоспалительного эффекта.

Рекомендации: С учетом полученных данных и данных других исследователей, вероятнее, что определение уровня С-РБ иммунотурбидиметрическим методом без латексного усиления является менее достоверным лабораторным показателем, чем высокочувствительный С-РБ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Насонов Е. Л., Пашокова Е. В., Александрова Е. Н.** С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. - 2002. - № 7. - С. 53—62.
2. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы. По материалам читательской конференции // Рус. мед. журн. - 2001. - № 9. - 12 с.
3. **Шевченко О. П.** Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в клинической практике // Лаб. мед. - 2003. - № 6. - 12 с.
4. **Blake G. J., Ridker P. M.** Novel clinical markers of vascular wall inflammation // Circ. Res. - 2001. - Vol. 89. - P. 763—771.
5. **Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L. M.** Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 34. - P. 1512-1520.
6. **Danesh J., Collins R., Appleby P.** Association of fibrinogen, Creactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. J. A. M. A. - 1998. - Vol. 279. - P. 1477-1482.
7. **Danesh J., Whincup P.** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // Br. Med.J. - 2000. - Vol. 321. - P. 199-204.
8. **Gordon D. O., John W. G.** C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the speedwell study // Arterioscler., Thromb., Vase. Biol. - 2001. - Vol. 23. - P. 603.
9. **Haverkate F., Thompson S., Pyke S.** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 462-466.
10. **Lagrand W. K., Visser C. A.** C-reactive protein as a cardiovascular risk factor // Circulation. - 1999. - Vol. 100. - P. 96—102.
11. **Peason, T.** Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention / T. Peason // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 499—511.
12. **Pearson, T. A.** CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice / T. A. Pearson, Y. Hong, S. C. Smith // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 543—544.
13. **Pepys M.** The renaissance of C reactive protein // Br. Med. J. - 2001. - Vol. 322. - P. 4-5.
14. **Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H.** Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N Engl J Med. - 1997. - Vol. 336. P. 973—9.
15. **Ridker, P. M.** Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C- reactive protein / Ridker P.M. [et al.] // JUPITER Study group. - 2008. - Vol. 359.

Петрик Н.А. Значение уровня С-реактивного белка у пациентов с ибс в отдаленные сроки после стентирования коронарных сосудов // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 3. - С. 124-127.

В статье обсуждается значение уровня С-реактивного белка как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, эффективность различных методов определения С-реативного белка. Проанализирован эффект дополнительного приема омега-3 ПНЖК к стандартной терапии пациентов, перенесших стентирование КА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, С-реактивный белок, хроническое воспаление, стентирование коронарных артерий, сердечно-сосудистые осложнения.

Петрик Н.А. Значення рівня С-реактивного білка у пацієнтів з ІХС у віддалений термін після стентування коронарних судин // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 3. - С. 124-127.

У статті обговорюється значення рівня С-реактивного білка як фактора ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ефективність різних методів визначення С-реативного білка. Проаналізовано ефект додаткового прийому омега-3 ПНЖК до стандартної терапії пацієнтів, які перенесли стентування КА.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, С-реактивний білок, хронічне запалення, стентування коронарних артерій, серцево-судинні ускладнення.

Petryk NA Significance level C-reactive protein in patients with coronary artery disease in the late periods after coronary artery stenting // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 3. - С. 124-127.

The article discusses the importance of the level of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular complications, the effectiveness of different methods for determining the C-reactivnogo protein. The effects of supplementation of omega-3 PUFAs to standard therapy, patients who underwent stenting of the spacecraft.

Key words: ischemic heart disease, C-reactive protein, a chronic inflammation of coronary stenting Heart Disease, cardiovascular complications.

Надійшла 13.02.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак