

*L.V.Vyunytska***Lipoprotein-associated fosfolipaza A2 - a marker of atherosclerotic plaque instability****Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Summary.** Our research is been analyzing the possibility of using for reclassification risk in patients of groups with moderate and high risk of cardiovascular events new inflammatory biomarker lipoprotein-associated phospholipase A2 specific regarding vascular inflammation and informing about the inflammation in atherosclerotic plaque and its degree of stability.

**Key words:** fosfolipaza A2, marker instability, atherosclerotic plaque.

**Відомості про автора:**

**Вюницька Людмила Василівна** – доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Відпочинку, 11.

УДК 616-07:061.62

© Л.В.ВЮНИЦЬКА, Г.Г.ЛУНЬОВА, 2014

*Л.В.Вюницька, Г.Г.Луньова*

**С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ Й ОЦІНЦІ РИЗИКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л.Шупика

**Резюме.** Узагальнені дані літератури щодо доцільності одно маркерної стратифікації ризику атеросклерозу за допомогою визначення рівня високо-чутливого С-реактивного білка навіть при наявності цільових рівнів загального холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності.

**Ключові слова:** атеросклероз, С-реактивний білок, запалення, ліпопротеїди низької щільності.

**ВСТУП**

Відповідно до сучасних концепцій атерогенезу, атеросклероз - це послідовність клітинних і молекулярних реакцій, в основі яких лежить запалення, від початку - етапу появи ліпідних плям, до кінцевого етапу - руйнування атеросклеротичної бляшки й розвитку інфаркту міокарда. Жодна з робіт, присвячених вивченню як патогенезу, так і клінічних проявів атеросклерозу, не обходиться без констатації цього факту. На сьогодні питання про роль системного запалення в прогресуванні атеросклерозу та дестабілізації процесу перебуває в центрі уваги [2]. Якщо раніше вважалось, що ССЗ обумовлені порушеннями метаболізму та транспорту ліпідів, то зараз стало загальноновизнаним - більшу роль в атерогенезі, включаючи ініціацію, розвиток ушкодження судинної стінки, нестабільність атеросклерозу й виникнення тромботичних ускладнень, відіграє в'яло протікаюче запалення в стінках судин. Це робить зрозумілим зв'язок між медіаторами запалення й факторами ризику розвитку атеросклерозу.

**Мета.** Вивчити значення С-реактивного білка у лабораторній діагностиці та оцінці ризику атеросклерозу.

**ОСНОВНА ЧАСТИНА**

Зв'язок атеросклерозу й запалення є темою наукової дискусії протягом більше 150 років. Останні дослідження в області молекулярної біології, генетичні дослідження на тваринах дозволили одержати переконливі докази запальної теорії атеросклерозу (активна взаємодія запальних клітин, цитокинів та хемокинів).

Запальні реакції включають адгезію лейкоцитів до ендотелію, міграцію усередину судинної стінки з наступною їхньою активацією й перетворенням у піністі клітини, які у свою чергу стимулюють міграцію й проліферацію гладкомязевих клітин та формування атеросклеротичної бляшки [11].

Відповідно до сучасних уявлень, основний механізм атерогенезу та атеротромбозу - це оксидативний стрес, ініційований активацією неспецифічного імунітету, що викликає запальний процес у стінках судин, і як результат, прогресування ендотеліальної дисфункції, що кульмінується розвитком ішемії й/або тромбоутворенням.

C-Реактивний білок (СРБ) перебуває як би на перехресті між уродженим імунітетом і запальним процесом. Саме СРБ, будучи ключовим компонентом уродженого імунітету, після його ініціації включає запальний процес.

СРБ - це багатофункціональний білок гострої фази запального процесу, що грає важливу роль при запаленнях, при захисті від чужорідних агентів, при некрозах і, що істотно, в аутоімунних процесах. СРБ належить до еволюційно древнього, життєво важливого сімейства білків [7].

Синтез і секреція СРБ у місцях атеросклеротичних ушкоджень, що відбуваються за рахунок утворення «паракринних/аутокринних» петель, підвищують локальні концентрації СРБ набагато вище тих його рівнів, які виявляються в плазмі. А це веде до проатерогенних, прозапальних та прокоагуляційних ефектів. У цілому, чим вище СРБ (у високочутливому діапазоні), тим глибше дисфункція ендотелію [18, 19].

У людини гостра фаза (ГФ) запального процесу характеризується в основному: підвищенням температури, зміною проникності судин, зміною біосинтетичного й метаболічного профілю багатьох органів. У розвитку ГФ беруть участь системи всього організму: імунна, центральна нервова, ендокринна, серцево-судинна [20]. Один із центральних учасників ГФ - це СРБ. При запаленні концентрація СРБ у плазмі крові збільшується в 10-100 разів, і є прямий зв'язок між зміною рівня СРБ, тяжкістю й динамікою клінічних проявів запалення. Вище рівень СРБ - вище тяжкість запального процесу, і навпаки. Тому СРБ є найбільш чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення. Вимір концентрації СРБ широко застосовується для моніторингу й контролю ефективності терапії бактеріальних і вірусних інфекцій, хронічних запальних захворювань, опіків, онкологічних захворювань, ускладнень у хірургії й гінекології й ін. Різні причини запальних процесів по-різному підвищують рівні СРБ [13, 10].

Результати численних клінічних досліджень свідчать, що СРБ є незалежним чинником високого кардіоваскулярного ризику, включаючи ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту й раптової серцевої смерті [22, 17, 14]. Залежність між цими факторами фактично лінійна.

Класичні методи визначення концентрації СРБ у плазмі/сироватці крові - це радіальна імунодиффузія, імунотурбидиметрія й нефелометрія.

## ОГЛЯДИ

---

Підвищені концентрації СРБ, які визначаються при патології, перебувають в інтервалі 5-500 мг/л і більше, тобто лежать у межах діапазону концентрацій, що визначаються зазначеними методами. Досить довго діагностичне значення СРБ співвідносили саме з показниками, що перевищують 5 мг/л, а при концентрації СРБ менше 5 мг/л констатували відсутність системної запальної відповіді й думали, що в нормі СРБ взагалі відсутній. І точне визначення концентрації СРБ не вважали клінічно значимим [15, 12].

Для підвищення чутливості методу антитіла до СРБ іммобілізували на частинках латексу. Це збільшило чутливість визначення СРБ приблизно в 10 разів [1]. Метод був названий високочутливою імунотурбідиметрією з латексним посиленням. Коротко: високочутливий вимір СРБ - «hsСРБ» (hs - high sensitive). Нижня межа такого визначення - 0,05 мг/л. Несподівано було виявлено, що в нормальній плазмі завжди присутні так звані базові концентрації СРБ [28].

Базова концентрація СРБ - це той його рівень, що стабільно виявляється в практично здорових осіб, а також у пацієнтів при відсутності гострого запального процесу або поза загостренням захворювання. На підставі численних досліджень закономірних змін базового рівня СРБ були зроблені принципи відкриття в області механізмів патогенезу серцево-судинних захворювань, діабету, метаболічного синдрому та деяких ренальних патологій. У результаті цього прориву в рутинну лабораторну практику були широко впроваджені набори для високочутливого визначення hsСРБ для визначення базових рівнів СРБ у діапазоні від 0,05 до 10 мг/л [5].

У цілому, метод hsСРБ [4]:

- простий і може бути застосований навіть в амбулаторних умовах;
- результати визначення hsСРБ в свіжій, у такій що зберігалася й у замороженій плазмах практично не відрізняються;
- на відміну від короткоживучих цитокінів (для яких характерні добові коливання концентрацій) рівні hsСРБ досить стабільні;
- метод hsСРБ стандартизований. Є стандарти, атестовані ВООЗ, та надійні контрольні матеріали.

Широке застосування високочутливого визначення базових рівнів СРБ, проведене в рамках проспективних досліджень, привело до принципово нових подань про механізми виникнення й розвитку серцево-судинних захворювань [9].

Таким чином, якщо раніше вважалося, що серцево-судинні захворювання обумовлені порушеннями метаболізму й транспорту ліпідів, то зараз стало загальноновизнаним - значну роль в атерогенезі, включаючи ініціацію, розвиток ушкодження судинної стінки, нестабільність атероми й виникнення тромботичних ускладнень, грає в'яло протікаюче запалення в стінках судин. Відповідно до нової концепції атерогенезу, атеросклероз - це тривале, в'яло протікаюче хронічне запалення в інтимі судини. Це робить зрозумілим зв'язок між медіаторами запалення й факторами ризику розвитку атеросклерозу [27].

Численними й багаторазово підтвердженими дослідженнями переконливо показано, що в'яло протікаюче запалення, що виявляється по підвищенню рівнів hsСРБ, пов'язане з початковими стадіями розвитку атеросклерозу й прогнозує ризик [26]:

- гострого інфаркту міокарда,

- мозкового інсульту,  
- раптової серцевої смерті в осіб, що не страждають серцево-судинними захворюваннями.

Референтні значення [21]:

- при hscrb <1 мг/л - ризик низький;
- при hscrb 1-3 мг/л - ризик середній;
- при hscrb >3 мг/л - ризик високий.

Перед високочутливим визначенням hsCRP спочатку проводять визначення CRP в гостро запальному діапазоні (рівні < 10 мг/л), щоб з'ясувати, чи немає в пацієнта гострих запальних процесів. Якщо рівень CRP вище 10 мг/л, проводять обстеження пацієнта для виявлення інфекційних і запальних захворювань [3]. Якщо нижче 10 мг/л - проводять високочутливий вимір.

Кров може бути взята як натще, так і після їжі в метаболічно стабільних пацієнтів. Визначення hsCRP проводять у дублях, бажано повторне визначення через два тижні.

У цілому, базовий рівень hsCRP несе самостійну прогностичну інформацію й доповнює дані традиційних факторів ризику атерогенезу. Дослідники схильні стратифікувати хворих з високими рівнями CRP у групи високого ризику навіть при наявності цільових рівнів ХС ЛПНП у крові [16].

У цілому, на думку американських кардіологів, необхідно включати тестування hsCRP у асимптомних індивідів (чоловіки 50 років, жінки - 60) у випадках, коли ХС ЛПНЩ не підвищений і коли показання до призначення статинів невизначені [28]. Але чи варто брати до уваги підвищення hsCRP у осіб, що не мають традиційних факторів серцево-судинних ризиків? Вважається, що треба. Дійсно, hsCRP широко застосовується в клінічній практиці як незалежний показник кардіоваскулярного ризику в практично здорових осіб і навіть тоді, коли рівень ХС ЛПНП низький.

В літературі є дані, що приблизно в половині випадків розвиток атеросклерозу має місце при нормальних рівнях ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПВЩ. Відповідно до недавно проведеного широкомасштабного аналізу результатів дослідження, проведеного серед 27 тис. здорових жінок США, 77% наступних коронарних подій виникло в тих, у кого вихідний рівень ХС ЛПНП не перевищував 4,14 ммоль/л, а в 45% випадків відзначалися навіть при більш низьких значеннях цього показника (менш 3,36 ммоль/л) [22]. Більш того, наявність традиційних факторів ризику атеросклерозу визначало його розвиток не більш ніж в 50% випадків [26].

Моніторинг плазменного пулу CRP істотно підвищує прогностичну цінність не тільки ХС ЛПНЩ, але й всіх інших показників Фремінгемської шкали ризику [17]. Алгоритм додавання оцінки hsCRP у Фремінгемську шкалу ризику сприяє більш точній оцінці ризику в більш ніж 50% випадків у осіб, раніше віднесених до когорти пацієнтів з низьким ризиком. У цьому зв'язку настійно рекомендують рутинно використовувати рівень CRP як маркер кардіоваскулярного ризику [24], особливо в осіб без клінічних ознак кардіоваскулярних захворювань або з розрахованою проміжною величиною ризику.

Незважаючи на те, що hscrb є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань і ускладнень, аналіз великої кількості даних виявив кореляції між рівнем hsCRP і рядом класичних факторів ризику (таких як паління, ожиріння, інсулін резистентність і ін.). При відмові від паління,

регулярному фізичному навантаженні, помірному споживанні алкоголю (30-40 мл міцного напою в день або еквівалентного по концентрації етанолу будь-якого іншого напою), лікуванні ожиріння знижуються як hsCRP, так і коронарний ризик. Прийом аспірину та статинів для профілактики судинних ускладнень ефективний тільки для осіб з початково підвищеним рівнем hsCRP [6].

Рівень CRP у сироватці може сильно змінюватися у відповідь на зміни стану людини, серед яких ожиріння в сполученні з інсулін резистентністю, інфекція, ревматологічні та інші загальні порушення.

У цілому, hsCRP - це незалежний і сильний предиктор атеросклерозу в практично здорових осіб середнього віку як чоловіків так і жінок, а також у літніх пацієнтів. Підвищені базові концентрації hsCRP вірогідно пророкують атеротромботичні події й вказують на ключову роль hsCRP у запальних процесах, що приводять до атеросклерозу. Показано, що CRP здатний специфічно зв'язуватися із ЛПНЩ, з модифікованими (окисленими) частками ЛПН, а зв'язаний CRP здатний активувати комплемент. Більше того, CRP виявляється в атеромі, у бляшках і в місцях ушкоджень при гострих інфарктах міокарда. CRP бере активну участь у процесах закупорки артерій і, отже, у виникненні інсульту й серцевих нападів. Підкреслюється, що чим вище рівень hsCRP, тим більша ймовірність серцево-судинної катастрофи. Все це говорить про участь CRP у патогенезі атеросклерозу [8, 30].

### ЗАКЛЮЧЕННЯ

Відповідно до сучасної концепції атерогенеза, атеросклероз - це тривале, в'яло протікаюче хронічне запалення, що робить зрозумілим зв'язок між медіаторами запалення й факторами ризику розвитку атеросклерозу. Одним із центральних учасників запалення являється CRP, зміна концентрації якого є чутливим клініко-лабораторним індикатором запального процесу. Вяло протікаюче запалення, що виявляється при високочутливому вимірі CRP - «hscrb», пов'язане з початковими стадіями розвитку атеросклерозу й прогнозує ризик гострого інфаркту міокарда, мозкового інсульту, раптової серцевої смерті в осіб, що не страждають вираженими серцево-судинними захворюваннями.

### Література

1. Александрова Е. Н. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы) / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Е. Л. Насонов // Клини. лаб. диагностика. – 2004. – № 11. – С. 16–18.
2. Братусь В. В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В. В. Братусь, Т. В. Талалаева // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 1. – С. 90–96.
3. Вельков В. В. С-реактивный белок - "золотой маркер", многозначительный и незаменимый / Вельков В. В. // Кардиолог. – 2006. – № 2. – С. 69–80.
4. Вельков В. В. С-реактивный білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології / В.В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 4. – С. 53–68.
5. Вельков В. В. С-реактивный белок - в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консиліум. – 2008. – № 2. – С. 37–48.
6. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2. – С. 76–83.

7. Глушко Л. В. С-реактивный белок: диагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л. В. Глушко, Н. М. Коваль, Н. М. Повелко // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 7. – С. 58–61.

8. Массад Х. Роль С-реактивного белка в кардиологической практике / Х. Массад // Медицина. – 2005. – № 1. – С. 33–37.

9. Милютин О. В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О. В. Милютин, Е. Н. Чичерина // Рос. кардиол. журнал. – 2011. – № 1. – С. 71–73.

10. С-реактивный белок / А. В. Наумов, Л. Т. Арцименя, Е. Ю. Биндич, Н. В. Наумова // Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 3–11.

11. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В. Н. Титов // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3–10.

12. Титов В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 6. – С. 3–10.

13. Угличев А. П. С-реактивный белок в диагностике различных заболеваний / А. П. Угличев // Поликлиника. – 2007. – № 6. – С. 64–65.

14. Фомин В. В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В. В. Фомин, Л. В. Козловская // Consilium medicum. – 2003. – № 5. – С. 247–250.

15. Шостакович-Корецкая Л. Р. Диагностическое значение определения С-реактивного белка в сыворотке крови / Л. Р. Шостакович-Корецкая, В. В. Маврутенков // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 1. – С. 125–128.

16. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker, N. Rifai, L. Rose [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347, № 20. - P. 1557-1565.

17. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany / W. Koenig, H. Löwel, J. Baumert, C. Meisinger // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 11. – P. 1349–1353.

18. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation / A. Peisajovich, L. Marnell, C. Mold, T. W. Du Clos // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 379–390.

19. Devaraj S. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 229–238.

20. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation / I. Gonçalves, A. Edsfieldt, N. Y. Ko [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1505–1512.

21. Habersberger J. C-reactive protein measurement and cardiovascular disease / J. Habersberger, S. Eisenhardt, K. Peter // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1078.

22. Relevance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease / U. N. Khot, M. B. Khot, C. T. Bajzer [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290, № 7. – P. 898–904.

23. Ridker P. M. C-reactive protein and coronary heart disease / P. M. Ridker, W. Koenig, V. Fuster // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, № 3. – P. 295–298.

24. 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 and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 499–511.

25. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events / P. Greenland, M. D. Knoll, J. Stamler [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 7. – P. 891–897.

26. Mora S. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines / S. Mora, K. Musunuru, R. S. Blumenthal // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 219–228.

27. Thelle D. S. CRP level as risk marker of cardiovascular disease? / D. S. Thelle, E. Arnesen // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2010. – Vol. 130, № 5. – P. 512–514.

28. Torres J. L. High sensitivity C-reactive protein in clinical practice / J. L. Torres, P. M. Ridker // *Am. Heart Hosp. J.* – 2003. – Vol. 1, № 3. – P. 207–211.

29. Utility of C-reactive protein measurement in risk stratification during primary cardiovascular disease prevention / R. L. Bard, M. Rubenfire, K. Eagle [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, № 11. – P. 1378–1379.

30. Yoshida M. High sensitive CRP: hsCRP / M. Yoshida // *Nihon Rinsho*. – 2011. – Vol. 69, suppl. 1. – P. 503–506.

**Л.В.Вьюницкая, Г.Г.Лунева**

### **С-Реактивный белок в лабораторной диагностике и оценке риска атеросклероза**

**Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика**

**Резюме.** Обобщены данные литературы относительно целесообразности одно маркерной стратификации риска атеросклероза при помощи определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка даже при наличии целевых уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

**Ключовые слова:** атеросклероз, С-реактивный белок, воспаление, липопротеиды низкой плотности.

**L.V.Vyunytska, H.H.Lunova**

### **C-reactive protein in laboratory diagnosis and the estimation of risk of atherosclerosis**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Summary.** Generalized data about the expediency of one-marker of atherosclerosis risk stratification using the definition of high-sensitivity C-reactive protein even in the presence of target levels of total cholesterol and low-density lipoprotein.

**Key words:** atherosclerosis, C- reactive protein, inflammation, low-density lipoprotein.

**Відомості про авторів:**

**Луњева Ганна Генадіївна** –професор, зав. кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Відпочинку, 11.

**Вьюницкая Людмила Васильевна** – доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Відпочинку, 11, тел.: (044) 432-24-52.