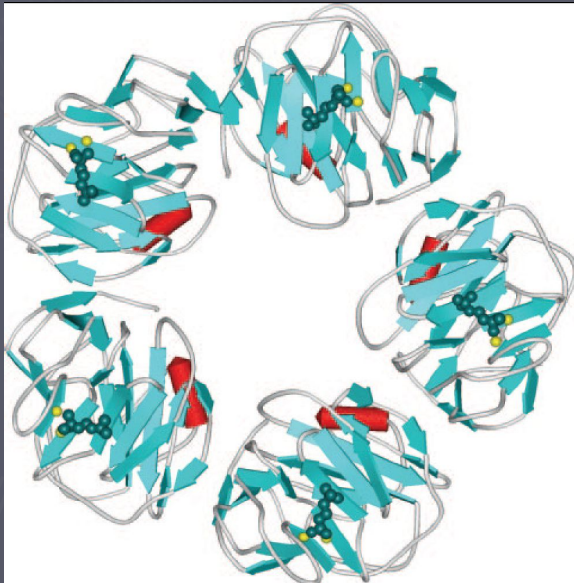


C-реактивный белок



Строение, экспрессия, биологическая роль, связь с воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Общие сведения

В 1930 г. в крови больных с инфекцией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, был обнаружен белок, способный вызывать преципитацию полисахарида "С" клеточной стенки пневмококков. За эту способность его назвали **С-реактивным белком (СРБ)**.

СРБ - филогенетически очень консервативный по аминокислотной последовательности белок, гомологи которого встречаются у позвоночных и беспозвоночных и участвуют в развитии системной воспалительной реакции.

Концентрация **СРБ** белка в плазме крови, не превышающая у здоровых взрослых людей 3-5 мг/л, резко возрастает при появлении в организме очага воспаления (в 1000 раз и более) в результате синтеза этого белка клетками печени.

Состояния, сопровождающиеся увеличением **СРБ** в плазме крови:

- воспаление
- бактериальная инфекция
- некроз ткани
- опухолевый рост
- хирургическое вмешательство
- ожоги
- другие причины

Индукция синтеза **СРБ** является частью общей реакции печени на воспаление («ответ острой фазы»), заключающейся в экспрессии генов многих белков плазмы крови и сопровождающейся увеличением содержания в плазме крови белков острой фазы.

К острофазовым белкам относят около 40 белков на основании увеличения их содержания в плазме крови не менее чем на 25% при появлении очага воспаления. В эту группу входят белки свертывающей системы крови, фибринолиза, белки системы комплемента, антипротеазы и транспортные белки.

Белки острой фазы

Белки острой фазы

	Позитивные реактанты острой фазы	Негативные реактанты острой фазы
Ингибиторы протеаз	альфа-1-антитрипсин, альфа-1-антихимотрипсин, альфа-2-макроглобулин, антитромбин	Интер-альфа-антитрипсин
Белки свертывающей системы и фибринолиза	Фибриноген, протромбин, фактор VII, плазминоген	
Белки системы комплемента	C _{1s} , C ₂ , B, C ₄ , C ₅ , C ₁ INH	Пропердин
Транспортные белки	Гаптоглобины, гемопексины, церулоплазмин	
Белки с различными функциями	C-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибронектин, Gc глобулин	Альбумины, транстретин, ЛПВП, ЛПНП

Диагностическая значимость определения белков острой фазы

Особенностью большинства белков ОФ является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. Это выгодно отличает белки ОФ от других широко используемых маркеров воспаления, таких как СОЭ, количество лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В связи с этим ценность тестов на белки ОФ для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения весьма велика. В то же время диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, может быть ограниченной.

К «главным» белкам острой фазы у человека относят **С-реактивный белок** и **сывороточный амилоид А**. Уровень этих белков возрастает при повреждении очень быстро (в первые 6-8 часов) и значительно (в 20-100 раз, в отдельных случаях - в 1000 и более раз).

Изменение концентрации различных белков в условиях повреждения и воспаления варьирует в широких пределах. По степени увеличения в плазме крови при физической травме белки острой фазы можно классифицировать на несколько групп.

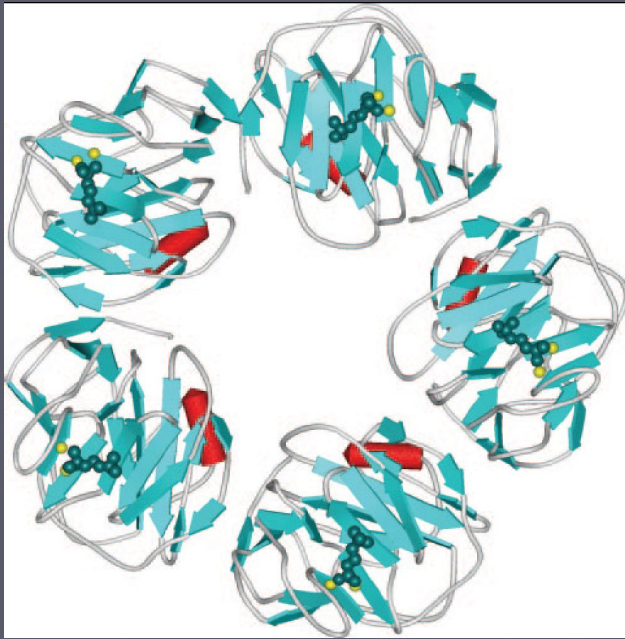
Экспрессия, строение и основные эффекты

Регуляция экспрессии **СРБ**.

Ген СРБ локализован в коротком плече хромосомы 1 и содержит только один интрон, отделяющий участок ДНК, кодирующий сигнальный пептид, от участка, кодирующего зрелый белок. Индукция синтеза **СРБ** в гепатоцитах регулируется на уровне транскрипции цитокином ИЛ-6. Эффект ИЛ-6 усиливается ИЛ-1 β .

ИЛ-6 и ИЛ-1 β контролируют экспрессию многих других белков острой фазы, активируя транскрипционные факторы STAT3, C/EBP семейств и Rel-белки (NF- κ B).

Экстрапеченочный синтез **СРБ** установлен в нейронах, атеросклеротических бляшках, моноцитах и лимфоцитах.



Кристаллическая структура комплекса **СРБ** с фосфохолином. Ионы Ca^{2+} выделены желтым цветом, фосфохолин – зеленым. Согласно Банку Данных Белков (PDB) Brookhaven (вход 1B09).

СРБ состоит из 5 идентичных нековалентно связанных промотеров с молекулярной массой 23 кДа, расположенных симметрично вокруг центральной поры. Семейство белков аналогичного строения получило название пентраксинов. На одной стороне промотера расположен центр связывания лигандов (фосфохолина), образованный остатками Фен-66 (связывает гидрофобные радикалы метила) и Глу-81 (связывает положительно заряженный атом азота). Противоположная эффекторная поверхность пентамера связывает C1q компонент комплемента и Fc γ рецепторы. В связывании C1q компонента комплемента участвуют остатки Асп-112 и Тир-175.

Эффекты СРБ in vitro

Понимание биологических функций основывается на выявлении молекул лигандов и эффекторов, с которыми СРБ взаимодействует.

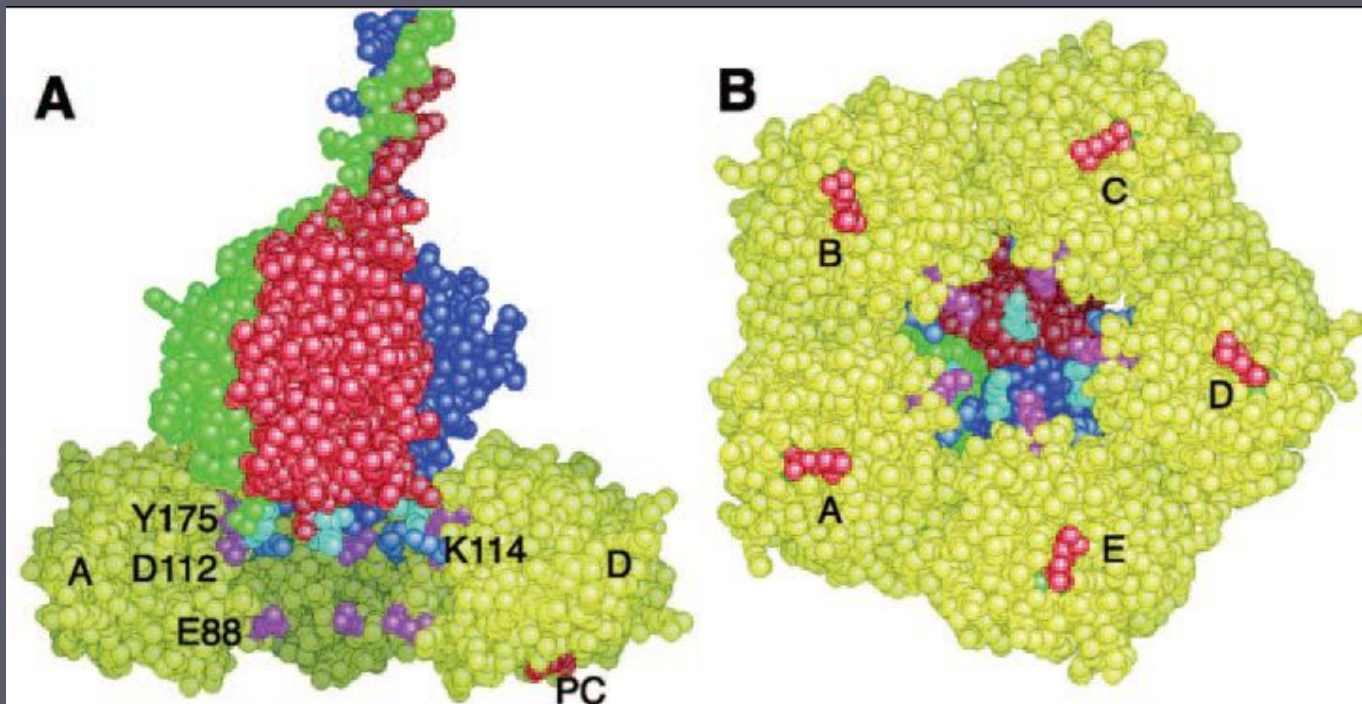
Лиганды СРБ:

- ▶ Фосфохолин
(фосфатидилхолин и сфингомиелин);
- ▶ Фосфатидилэтаноламин;
- ▶ Хроматин;
- ▶ гистоны,
- ▶ фибронектин;
- ▶ рибонуклеопротеиды

Эффекторы СРБ:

- ▶ Комплемент (C1q белок);
- ▶ Иммуноглобулиновые рецепторы фагоцитирующих клеток (FcRI и FcRII)

Связанный с лигандами или агрегированный **СРБ** активирует систему комплемента посредством прямого взаимодействия с C1q белком. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что **СРБ** может взаимодействовать с иммуноглобулиновыми рецепторами, расположенными на поверхности фагоцитирующих клеток и вызывать ответ со стороны этих клеток. Способность **СРБ** узнавать патогены и активировать вслед за этим систему комплемента и фагоцитирующие клетки составляет важное звено в первой линии защиты организма от повреждающих факторов.



Взаимодействие **СРБ** с С1q компонентом комплемента.

А- вид сбоку. В – вид снизу.

Модули А, В и С субъединицы С1q окрашены в синий, зеленым и красным цветом, соответственно. А-Е обозначают 5 промотеров **СРБ**. Лиганд фосфохолина окрашен красным цветом, ионы Ca^{2+} - зеленым.

СРБ, подобно многим медиаторам воспаления, оказывает плеотропное действие, вызывая как «провоспалительные» так и «антивоспалительные» эффекты. В частности, вызывает экспрессию рецепторов антагонистов ИЛ-1, способствует высвобождению «антивоспалительного» цитокина – ИЛ-10 и подавляет синтез γ -интерферона. Активация комплемента и фагоцитоза лежит в основе «провоспалительных» эффектов **СРБ**.

СРБ вызывает экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках и подавляет экспрессию NO-синтетазы в эндотелии аорты, стимулирует высвобождение ИЛ-8 из нескольких типов клеток, влияет на экспрессию и активность регуляторов плазминогена, увеличивает высвобождение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α . В зависимости от обстоятельств **СРБ** может как стимулировать, так и подавлять развитие воспалительной реакции.

СРБ и система комплемента

Важная роль в защите организма от инфекционных агентов и развитии воспаления принадлежит системе комплемента, включающей около 30 белков. Известны 3 пути активации комплемента:

- классический,
- альтернативный
- опосредованный лектинами.

В классическом каскаде главная роль принадлежит C1–C9 белкам. Обычно классический путь запускается связыванием иммунных комплексов с C1q белком. В ходе начальной стадии образуются продукты распада C3 и C4 белков, оказывающие действие, подобное опсонидам. Завершающая стадия классического каскада активации комплемента задействованы C5–C9 белки, обладающие сильно выраженным «провоспалительным» действием. В результате атаки происходит лизис бактерий или клеток, на которых садятся бактерии.

Комплексообразование связанного с лигандами **СРБ** с C1q белком сопровождается образованием конвертазы C3 белка подобно тому как это происходит при активации комплемента комплексами антиген-антитело. Различие в том, что **СРБ**-опосредованная активация ограничивается начальной стадией, включающей C1–C4 белки, и малым вовлечением в процесс C5–C9 белков на заключительной стадии, что характерно для активации комплемента комплексами антиген-антитело. Различие обусловлено взаимодействием **СРБ** с фактором H, сопровождающимся ингибированием образования C5 конвертазы. В результате отсутствует «провоспалительный» эффект, связанный с C5a белком и атакой белками C5–C9 мембран бактерий и клеток организма. **СРБ** участвует в защитных механизмах организма-хозяина и в то же время ограничивает потенциально опасный «провоспалительный» эффект, характерный для заключительной стадии классического пути активации комплемента.

Рецепторы СРБ

СРБ связывается на поверхности фагоцитирующих клеток рецепторами IgG, FcγRI and FcγRII. Два класса FcγRs: *стимулирующие рецепторы*, их АМК последовательность включает cytoplasmic immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) и *ингибирующий рецептор*, АМК последовательность которого включает immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM). Биологические эффекты, опосредуемые ITAM-содержащими FcγRs, включают фагоцитоз, «респираторный взрыв» и секрецию цитокинов. Связывание лиганда с ITIM-содержащими FcγRs блокирует проведение сигнала ITAM-содержащими FcγRs. **СРБ** связывается как с ITAM-так и с ITIM-содержащими рецепторами, включая рецепторы к FcγRI, FcγRII и возможно FcγRs. Фагоцитоз опсонизированных частиц и апоптозных клеток опосредован FcγRI. **СРБ** проводит сигнал в в гранулоциты через FcγRIIa - ITAM-содержащий рецептор. Активация комплемента сопровождается усилением фагоцитарной активности лейкоцитов, но и в отсутствие комплемента **СРБ** в условиях in vitro усиливает захват лейкоцитами нескольких видов микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella aerogenes*. Стимуляция фагоцитоза **СРБ** предположительно опосредована взаимодействием **СРБ** с FcγRs.

Эффекты СРБ in vivo

В опытах на мышах установлено противовоспалительное действие СРБ. СРБ защищает мышей от:

- бактериальной инфекции;
- воспалительной реакции, вызываемой бактериальным липополисахаридом (эндотоксином) и различными провоспалительными цитокинами;
- предотвращает или замедляет развитие у мышей экспериментального аллергического энцефаломиелита (экспериментальная модель рассеянного склероза) и альвеолита, вызываемого хемотаксическим фактором;
- оказывает защитное действие при экспериментальной системной красной волчанке. У людей с генетически предрасположенной сниженной способностью к экспрессии СРБ значительно чаще встречаются аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку.
- СРБ, присутствующий в составе некротических масс, апоптозных клеток, различных отложений узнается фагоцитами и тем самым способствует очищению клеток от ненужного балласта.

Модифицированный СРБ

Денатурированный или агрегированный СРБ (нео-СРБ или модифицированный СРБ) обладает мощным провоспалительным действием. Модифицированный СРБ образуется локально и разительно отличается по своим свойствам от нативного СРБ. Модифицированный СРБ вызывает высвобождение провоспалительных медиаторов моноцитов – хемоаттрактантного белка-1, ИЛ-8 и способствует экспрессии ICAM-1 в эндотелиальных клетках.

Минорная экспрессия СРБ

Уровень СРБ плазмы крови у двух третей населения США не превышает 3 мг/л. Исторически величины СРБ в плазме крови до 10 мг/л рассматривались как незначительные. В большом количестве исследований, проведенных в последние годы установлена прямая зависимость между умеренным увеличением СРБ в плазме крови (3-10 мг/л) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и рака толстого кишечника. Перечисленные и многие другие заболевания протекают на фоне хронического воспаления, проявляющегося умеренным увеличением СРБ плазмы крови. Умеренное увеличение СРБ также сопутствует многим болезням, не связанным с воспалением, а также генетическому полиморфизму СРБ, этническим вариациям, ожирению и может явиться результатом изменения характера питания.

СРБ и атеросклероз

СРБ и атеросклероз

В последнее десятилетие накопился обширный материал, указывающий на участие СРБ в патогенезе атеросклероза. СРБ связывается с фосфолином окислительно-модифицированных ЛПНП, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, ингибирует экспрессию NO-синтетазы в эндотелии аорты, вызывает экспрессию и повышает активность плазминоген активатора ингибитора-1. В опытах с линией мышей с трансгенным СРБ и дефицитной по апо-Е показано ускоренное развитие атеросклероза аорты у самцов, с повышенным содержанием СРБ, а также большая частота окклюзии артерий при повреждении сосудов.

Атеросклероз и воспаление

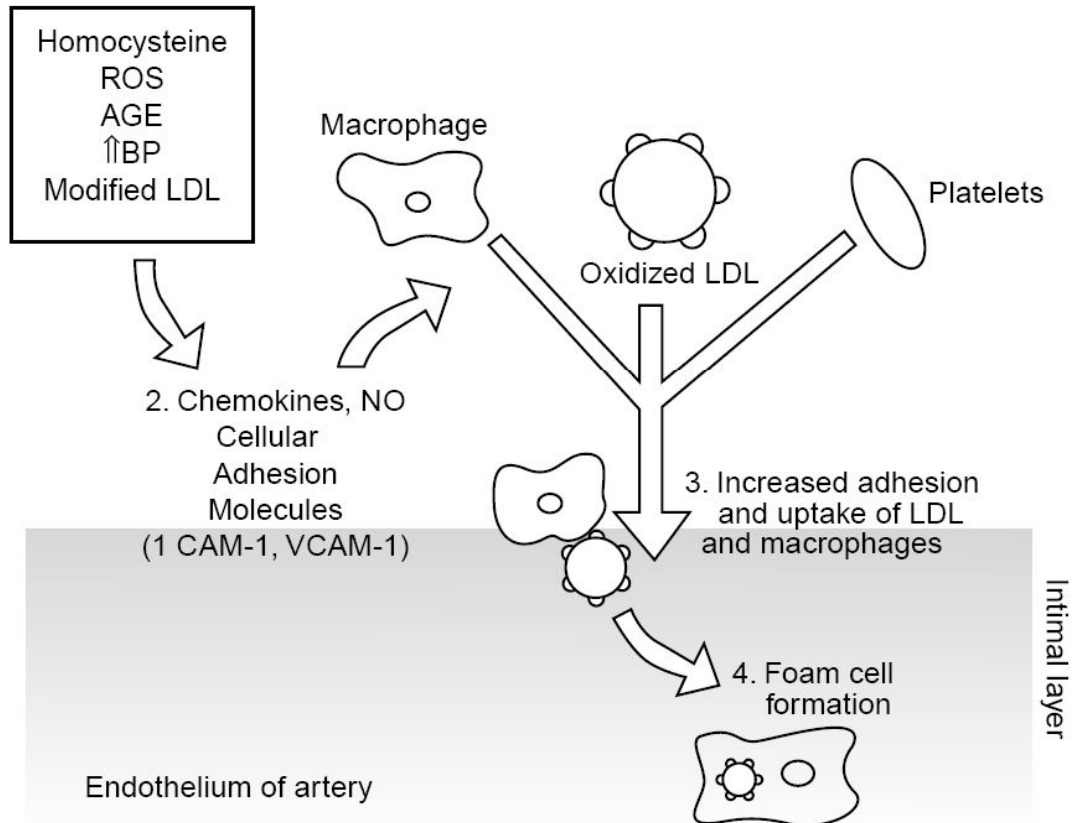
В развитии атеросклеротического поражения кровеносных сосудов этиологическая роль отводится воспалительному процессу в стенке артерий. Этот процесс запускается повреждением или изменением эндотелия артерий, вызываемыми перестройкой интимы, сопровождающейся увеличением адгезии ЛПНП, лейкоцитов и тромбоцитов на эндотелии.

Возможные причины «дисфункции» эндотелия:

- ▶ повреждение свободными радикалами;
- ▶ гипертензия, сопровождающаяся возрастанием активности липоксигеназы в гладкомышечных клетках и образованием АФОК;
- ▶ токсическое действие гомоцитстеина;
- ▶ хламидийная и герпес-вирусная инфекция;
- ▶ действие гликозилированных белков.

Figure 1. Endothelial Dysfunction Caused by Injury and Subsequent Attraction and Adhesion of Damaged LDL and Macrophages.

1. Endothelial injury

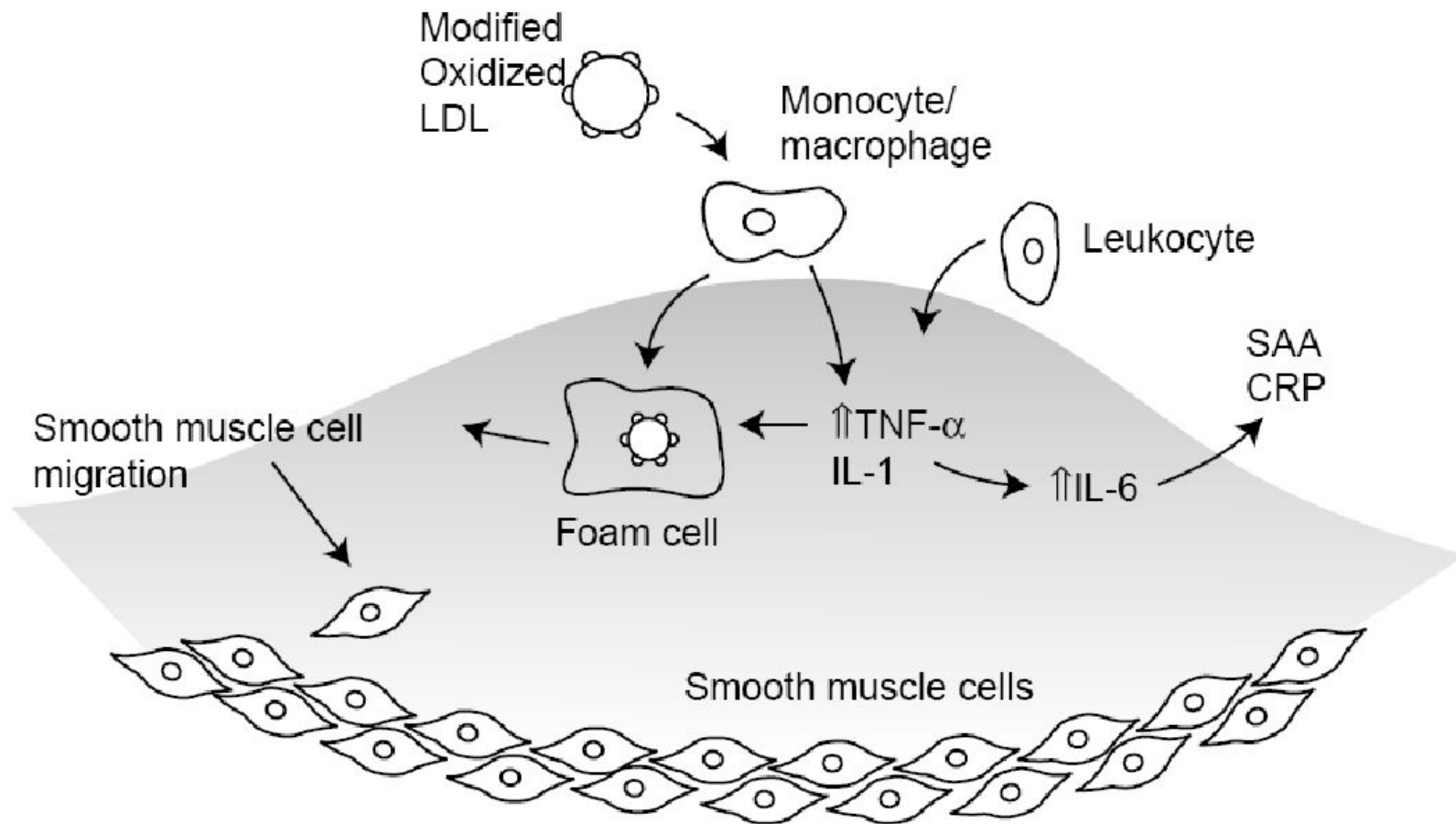


KEY:

LDL= low density lipoprotein, BP=Hypertension, AGE=advanced glycosylated end products
ICAM-1= intracellular adhesion molecule 1, NO= Nitric oxide
VCAM-1= Vascular adhesion molecule 1

В повреждении эндотелия сосудов важная роль принадлежит модифицированным ЛПНП: окисленным, гликозилированным, агрегированным или образовавшим комплексы с аутоантителами к ЛПНП. Окислительно-модифицированные ЛПНП представляют опасность и поэтому захватываются макрофагами, что представляет врожденный механизм иммунной защиты и относится к быстрым механизмам первой линии защиты от повреждения тканей. Модифицированные ЛПНП продолжают атаковываться АФОК в просвете артерий и вызывают повреждение стенки артерий с помощью различных механизмов. В результате экспрессии факторов роста и хемотаксических белков, усиливающих воспалительный ответ, происходит репликация моноцитов и увеличение популяции макрофагов. Провоспалительные медиаторы ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6, макрофагов колонии стимулирующий фактор и др. способствуют адгезии ЛПНП на эндотелии сосудов и вызывают дальнейшее усиление воспалительного ответа. Макрофагальная реакция направлена на удаление окислительно-модифицированных ЛПНП путем связывания с ними, поглощения ЛПНП и трансформации макрофагов в пенные клетки. Слияние пенных клеток приводит к образованию жировых полосок – первого морфологического проявления атеросклеротического поражения сосудов.

Figure 2. Formation of the Fatty Streak.



Inflammatory monocytes and leukocytes enter intima. Modified or oxidized LDL is engulfed by macrophages and forms a foam cell. Immune activation leads to increased production of pro-inflammatory cytokines (TNF- α =tumor necrosis factor alpha, IL-1=interleukin 1) These cytokines stimulate production of IL-6 (interleukin-6) that leads to hepatic production of acute phase proteins CRP (C-reactive protein) and SAA (serum amyloid A).

Увеличение жесткости эндотелиальной стенки приводит к увеличению ее проницаемости и облегчает миграцию в стенку артерий лейкоцитов, макрофагов и ЛПНП. В стенку сосуда входят все большие количества модифицированных ЛПНП, моноцитов и Т-клеток. Воспалительный процесс в приводит к увеличению в артериальной стенке количества макрофагов и лимфоцитов, усиленной продукции ферментов, цитокинов и факторов роста. Гладкомышечные клетки мигрируют в жировые полосы и в конечном счете происходит повреждение артериальной стенки и образование некротических масс. Область повреждения отграничивается фиброзной шапочкой. Просвет артерии вначале расширяется, но затем сужается. К участкам повреждения прикрепляются тромбоциты. Их активация сопровождается образованием и секрецией тромбоксана A_2 и лейкотриенов, усиливающих воспалительный ответ.

Действие металлопротеиназ макрофагов на коллаген и эластин фиброзной шапочки может приводить к ее истончению. В местах разрывов атеросклеротических бляшек образуются тромбы, способные вызвать окклюзию сосуда и привести к развитию осложнений (инфаркт миокарда). Аккумуляция макрофагов в области образования атеросклеротических бляшек сочетается с увеличением содержания в плазме крови фибриногена и **СРБ**. Описанная картина идентична таковой при самых различных заболеваниях воспалительной природы: ревматоидном артрите, гломерулонефрите, хроническом панкреатите, циррозе печени, фиброзе легких. Начиная с определенного момента функционирование компонентов иммунной системы, особенно моноцитов, вносит вклад не столько в защитные иммунные механизмы, сколько в патологические воспалительные. С учетом важной роли воспаления в патогенезе атеросклероза предпринимаются попытки создания лекарственных средств для лечения атеросклероза на основе препаратов, способных регулировать образование провоспалительных цитокинов.

Острофазовая реакция и сердечно-сосудистые заболевания

Острофазовая реакция предшествует развитию иммунной защитной реакции и развивается в ответ на нарушение гомеостаза при повреждениях, травме, злокачественном росте и нарушениях в иммунной системе. Местная реакция приводит к активации цитокинов (ИЛ-1, TNF- α , ИЛ-6 и интерферонов), опосредующих системный ответ, проявляющийся лейкоцитозом, секрецией глюкокортикоидов, возрастанием СОЭ, повышением температуры, активацией системы комплемента и свертывания крови, увеличением содержания в крови белков острой фазы. **СРБ** - один наиболее значимых реактантов острой фазы у человека. Уровень **СРБ** в плазме крови быстро нарастает при травмах и инфекции. Синтезируемый в печени и откладывающийся в поврежденной ткани **СРБ** обнаруживается в больших количествах в биологических жидкостях рядом с очагом воспаления, а также в интиме пораженных атеросклеротическим процессом артерий и в пенистых клетках. **СРБ** является ключевым медиатором многих проявлений воспалительного ответа, усиливающего прогрессирование атеросклероза. **СРБ** стимулирует высвобождение мононуклеарными клетками тканевого фактора, которому принадлежит центральная роль в активации свертывания крови, системы комплемента и ФАТа. Взятые вместе, перечисленные реакции вызывают реакцию со стороны тромбоцитов.

CRP как маркер воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний

Увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и фибриногена выявляется у больных с нестабильной стенокардией и коррелирует с риском развития первичного и recurrent инфаркта миокарда и летального исхода. В случае воспалительных или инфекционных заболеваний эти медиаторы обычно повышены лишь в острый период. У больных ИБС их уровень в крови сохраняется стабильно высоким на протяжении многих лет, свидетельствуя о повышенном риске развития осложнений ИБС. Наиболее убедительно связь между воспалительным ответом и изменениями в кровеносных сосудах демонстрируется при сопоставлении результатов определения содержания в крови CRP с характером течения сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень CRP является индикатором высокой степени риска смертельных исходов от инфаркта миокарда у больных со стенокардией, в 2 раза увеличивает риск развития инсульта у больных с гипертонической болезнью и заболеваний периферических артерий, в 3 раза увеличивает риск развития в будущем возрастной катаракты. Уровень CRP повышен у курильщиков, лиц с увеличенным индексом массы тела, хроническими асимптоматическими инфекциями, у пожилых людей.

В большом эпидемиологическом исследовании, выполненном на протяжении 2,5 лет на пожилых людях, установлено, что у лиц с повышенным уровнем **СРБ** увеличен риск развития осложнений (инфаркт миокарда, летальный исход), причем риск среди женщин в два раза выше чем среди мужчин – в 4,5 и 2,7 раза, соответственно.

При исследовании эффективности применения аспирина и бета-каротина в лечении ИБС выявлено, что у лиц с наиболее высоким уровнем **СРБ** в 2 раза увеличен риск инсульта, в 3 раза инфаркта миокарда и в 2-4 раза болезней периферических артерий. Из различных показателей только отношение общих ХС:ЛПВП-ХС было сопоставимо с повышенным **СРБ** в отношении способности предсказывать характер течения ИБС. В обоих случаях курение не влияло на значимость увеличенного **СРБ**, как маркера осложнений ИБС.

При наблюдении за 936 мужчинами в Аусбурге (Германия) на протяжении 8 лет показано, что у лиц с высоким **СРБ** в 2.6 раза выше частота инфаркта миокарда или внезапной остановки сердца.

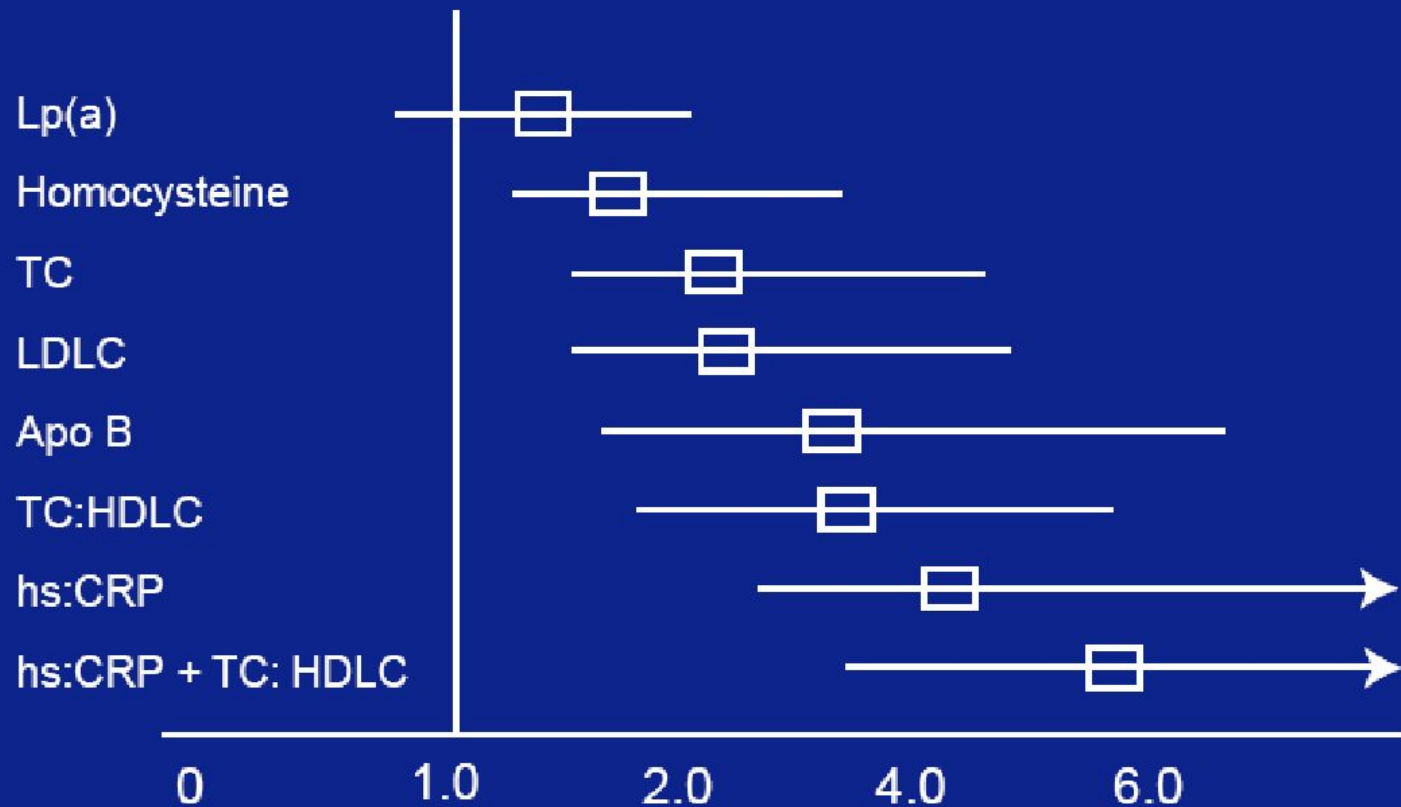
В исследовании на лицах с гиперхолестеринемией, проведенном в Хельсинки, установлено, что у не курящих мужчин с увеличенным **СРБ** частота инфаркта миокарда и или внезапной остановки сердца в 2.3 раза выше, чем у лиц с неизменным **СРБ**, а у курильщиков в 8.7 раза.

Наиболее убедительные данные о роли повышенного **СРБ** как маркера осложнений ИБС получены в исследовании на женщинах, принимающих аспирин и витамин Е. Среди 12 анализируемых показателей увеличенный уровень **СРБ** оказался наиболее чувствительным маркером осложнений ИБС: летального исхода, инфаркта миокарда. У женщин с наиболее высоким **СРБ** частота этих осложнений была в 4.4 раза выше чем у женщин с низкими значениями **СРБ** и эта тенденция выявлялась даже у лиц с низкими значениями холестерина крови (<130 мг/дл). Только высокое отношение ОбщийХС:ЛПВП-ХС также эффективно предсказывало вероятность развития осложнений ИБС (в 3.4 раза чаще). Наиболее эффективным было использование сразу двух индексов - повышенного **СРБ** и отношения ОбщийХС:ЛПВП-ХС. В этом случае вероятность развития осложнений возрастала в 6 раз. Использование этого объединенного маркера другими авторами показало, что у лиц с наиболее высокими значениями обоих показателей частота возникновения осложнений ИБС выше в 8.7 раза.

Частота риска развития осложнений ИБС у женщин в зависимости от содержания в плазме крови маркеров воспаления и липидов

Маркер	Относительный риск	P
СРБ	4.4	<0.001
Сывороточный амилоид А	3.0	0.002
Растворимая внутриклеточная молекула адгезии-1	2.6	0.004
ИЛ-6	2.2	0.02
Общий холестерин	2.4	0.003
ЛПНП-холестерин	2.4	0.001
ЛПВП-холестерин	0.3	0.001
АпоА-1	0.8	0.1
Апо В	3.4	<0.001
ЛП(а)	1.3	0.4
Общий ХС/ЛПВП-ХС	3.4	<0.001
Гомоцистеин	2.0	0.02

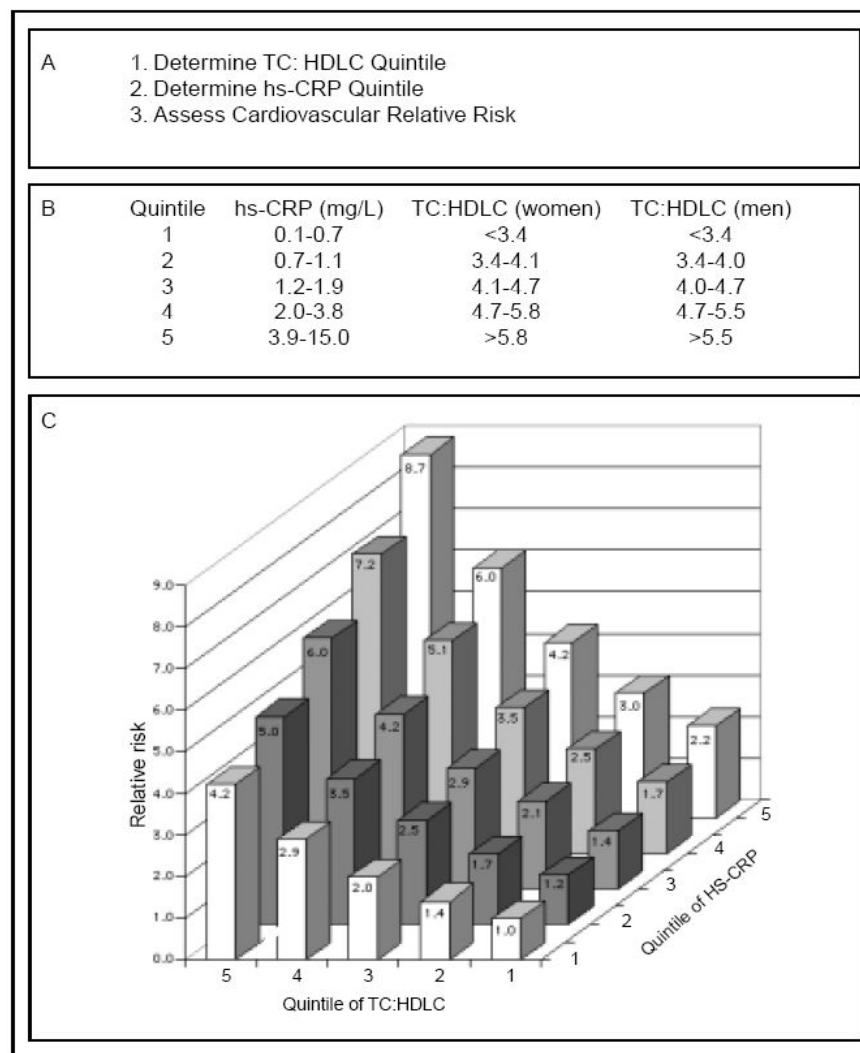
Зависимость частоты риска развития осложнений ИБС у женщин от содержания в плазме крови маркеров воспаления и липидов



Based on baseline values of Lp(a), homocysteine, LDL-cholesterol (LDLC), apolipoprotein B (ApoB), hs:CRP, and TC:HDL-C ratio.

For consistency, risk estimates and 95% CIs are computed for those in the top compared with the bottom quartile for each marker. Reprinted with permission of author.

Figure 4. Proposed Cardiovascular Risk Assessment Tool Using hs-CRP and Lipid Screening⁸



(A), steps in risk assessment. (B), hs-CRP and TC:HDL-C quintiles used for the risk assessment. (C), three-dimensional column plot showing RR for future cardiovascular events based on quintile of hs-CRP and quintile of TC:HDL-C ratio. The distribution of hs-CRP was derived from ongoing population-based surveys. The lipid cutpoints and risk estimates for incident cardiovascular disease were derived from studies by Ridker and co-workers. Reprinted with permission of the author.

СРБ и гормонозаместительная терапия

В исследовании проведенном на 493 женщинах, показано, что гормонозамещающая терапия (эстрогены или эстрогены+прогестерон) у женщин в постменопаузальном периоде в 1.5 раза увеличивает риск развития осложнений ИБС и сопровождается 2-кратным возрастанием средних значений содержания в крови СРБ в указанных группах с 1.4 до 2.7 мг/л. Уровень СРБ повышен даже при отсутствии традиционных факторов риска: (гипертензия, гиперлипидемия, диабет, ожирение, курение, наследственная предрасположенность).

В другом исследовании, охватывающем 365 женщин, терапия эстрогенами или эстрогенами и прогестинами сопровождалась 85% увеличением содержания СРБ по сравнению с контрольной группой. Наряду с СРБ в крови возрастало содержание фибриногена, свидетельствуя о провоспалительном эффекте гормонозамещающей терапии.

Аргументы в пользу инфекционной этиологии атеросклероза

Инфекция инициирует острофазовую реакцию. Первые работы об инфекционной этиологии атеросклероза появились более 100 лет назад. Недавно появились указания на связь сердечно-сосудистых заболеваний с хламидийной, гелиобактерной, цитомегаловирусной, герпесвирусной инфекцией и периодонтитом. Предполагается, что персистирующая инфекция приводит к хронической стимуляции воспалительного ответа.

Более или менее убедительные эпидемиологические, клинические, патологические и экспериментальные (in vitro и in vivo) доказательства получены только для *Chlamydia Pneumoniae*. В большинстве исследований этот возбудитель обнаруживается в атеросклеротических бляшках и редко обнаруживается в стенке неизмененных артерий. У кроликов с хламидийной инфекцией экспериментальный атеросклероз при скармливании холестерина развивается быстрее.

Доказательства связи инфекционного процесса с атеросклерозом и ИБС

Condition	Strength of Evidence
Peptic ulcers	strong
Gastritis	strong
Non-ulcer Dyspepsia	weak
Gastric Cancer	moderate
Hypochlorhydria	strong
Malabsorption (esp. iron, B12)	moderate
Coronary Heart Disease	weak

Использование антибиотиков в лечении ИБС

Если применение антибиотиков для лечения хламидийной инфекции будет способствовать предупреждению осложнений ИБС это будет важным аргументом в пользу инфекционной теории атеросклероза. Применение тертациклинов и хинолонов позволило снизить частоту инфаркта миокарда у больных ИБС. Однако эритромицины, к которым особенно чувствительна *Clamylia Pnevmonie*, оказались неэффективны. В публикации в журнале Lancet сообщалось о снижении в 4 раза инфарктов миокарда и летальных исходов у 202 больных с нестабильной стенокардией после 30 дней терапии рокситромицином, но последующее 6-месячное наблюдение не подтвердило эти результаты. В целом, результаты исследования эффективности антибиотиков в лечении атеросклероза и ИБС противоречивы, большинство работ методически не совершенны и не позволяют сделать однозначные выводы.

Антибиотики макролиды оказывают 2 эффекта: антимикробный и противовоспалительный. Поэтому эффективность этого класса антибиотиков в лечении атеросклероза и ИБС (уменьшение частоты осложнений, снижение содержания в крови провоспалительных медиаторов и цитокинов **СРБ**, TNF-α, ИЛ-1, ИЛ-6) может быть следствием второго эффекта и не иметь никакого отношения к влиянию на инфекционный процесс. Является ли *Clamylia Pnevmonie* причинным агентом в формировании атеросклеротических бляшек или просто присутствует в них остается неясным.

Уменьшая воспаление: эффекты ингибиторов ОМГ-КоА редуктазы (статинов) и антиоксидантов (альфа-токоферол и полифенолы)

Ингибиторы ОМГ-КоА редуктазы (статины)

Ингибиторы ОМГ-КоА редуктазы (правастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, цервистатин) снижают на 15-60% содержание холестерина в крови и на 30-35% уменьшают риск осложнений и смертность от ИБС. Клинический эффект от применения статинов развивается раньше, чем этого следовало бы ожидать от снижения холестерина и ЛПНП. Поэтому предполагаются и другие механизмы действия статинов: подавление синтеза холестерина макрофагами в стенке артерий, предупреждение дисфункции эндотелия сосудов, противовоспалительное действие (снижение содержания **СРБ** и фибриногена) и антиоксидантное действие (уменьшение окисления ЛПНП), уменьшение образования тромбоксанов и агрегации тромбоцитов. Длительные курсы применения правастатина позволяют снизить содержание в крови **СРБ** на 22%, а в случае аторвастатина и симвастатина на 35%. Эффект от применения статинов сильнее выражен у лиц с повышенным **СРБ**.

Побочные эффекты статинов

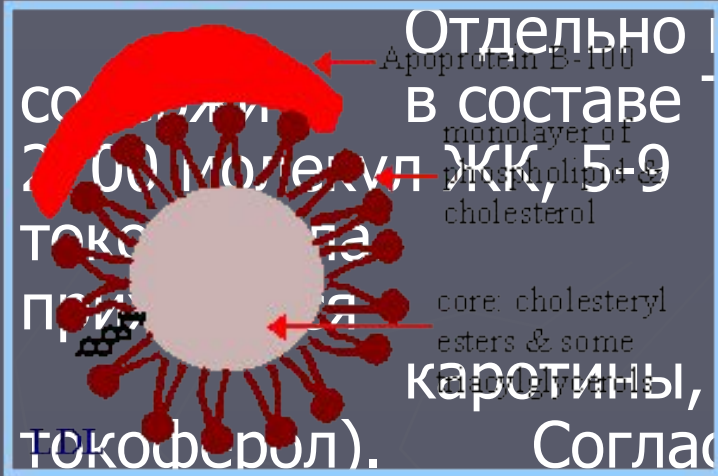
1. Эффекты на желудочно-кишечный тракт: тошнота, диспепсия, запоры, диаррея, метеоризм.
2. Эффекты на ЦНС: головная боль, головокружения, нарушения сна, сыпи.
3. Гепатотоксичность. Увеличение в крови активности АЛТ и АСТ почти всегда сопутствует терапии статинами. Значительная дисфункция печени отмечается уже на 2-5 месяц лечения и если печеночные пробы более чем в 3 раза превышают нормальные значения статины следует отменить.
4. Эффекты на мышечную систему: миозиты, миалгии, утомляемость мышц, рабдомиолиз. Возможно обусловлены снижением содержания коэнзима Q10. Сильнее выражены у лиц с гипотиреозом, печеночной и почечной недостаточностью.
5. Иммуносупрессорное действие вследствие ингибирования активации Т-лимфоцитов антигенами главного комплекса тканевой совместимости класса II.

Ферментированный рис – мягкий статин?

Торговая война между производителем мевакора (ловостатин) компанией Мерк (США), U.S. FDA и производителем продукта китайской национальной кухни - ферментированного красными дрожжами риса, содержащего природный ловастатин, пролила свет на возможность использования природных ингибиторов ОМГ-КоА редуктазы, в диетотерапии атеросклероза и ИБС. Указанный ферментированный продукт приготавливается из риса с участием ферментов красных дрожжей и в течение многих веков используется в Китае как средство для «улучшения кровообращения». В красных дрожжах содержатся 9 ингибиторов ОМГ-КоА редуктазы, из семейства монаколинов, в частности монаколин К (мевинолин, ловастатин). Компания Мерк посчитала продажу продукта в США, как продукта, нормализующего содержание холестерина в крови, ущемлением ее прав, как обладателя патента на лекарственное средство гипохолестеринемического действия - мевакор.

Содержание ловастатина в продукте составляет 0,2% и ежедневный прием 2,4г продукта означает поступление в организм 4,8 мг ловастатина. Прием в течение 2 месяцев продукта (1,2г ежедневно) 324 лицами с повышенным общим ХС (>230мг/дл), ЛПНП-ХС (>130мг/дл) и сниженным ЛПВП-ХС (<40мг/дл) сопровождался снижением Общего ХС на 23%, ЛПНП-ХС на 31%, триглицеридов на 34% и увеличением содержания ЛПВП-ХС на 20%. Терапевтическая доза ловастатина составляет 20-40мг/день. По видимому, гипохолестеринемический эффект от приема продукта обусловлен не только ловастатином, но и входящими в состав продукта другими монаколинами, растительными стеринами (бета-систостерин, кампестерин, стигмастерин) и изофлавоноидами. Отсутствие у пищевого продукта собственных мевакору побочных эффектов и несопоставимость цены позволяет первому успешно конкурировать с фармацевтическим препаратом в качестве гиполипидемического средства, что и явилось причиной судебной тяжбы между производителями.

Витамин Е (альфа-токоферол)



Отдельно взятая частица ЛПНП

в составе ТГ, ФЛ и

ЖК, 5-9

молекул

Молекулы

каротины,

коэнзим Q,

гамма-

токоферол).

Согласно

воспалительной

теории

атеросклероза

окисление

ЖК ЛПНП

делает их

атерогенными

и инициирует

активацию макрофагов и

вход в стенку артерии

эфиров ХС

Молекулы

Менее 1 молекулы

на другие антиоксиданты (бета-

ликопен, коэнзим Q, гамма-

токоферол).

Согласно

воспалительной

теории

атеросклероза

окисление

ЖК ЛПНП

делает их

атерогенными

и инициирует

активацию макрофагов и

вход в стенку артерии

окислительно-модифицированных

ЛПНП. В экспериментах, выполненных на животных,

антиоксиданты уменьшают размеры «жировых полосок» и

размеры атеросклеротических повреждений. Витамин Е in

vitro и in vivo уменьшает окисляемость ЛПНП

пропорционально его содержанию в плазме крови,

уменьшает прогрессирование атеромы и стабилизирует

бляшки, удваивает эффекты статинов.

Антивоспалительные эффекты витамина Е и статинов

Function	Vitamin E	HMG CoA-reductase inhibitor
Preserves endothelial function	+	+
Decreases LDL oxidation	+	+
Prevents plaque rupture	+	+
Inhibits platelet adhesion and aggregation	+	+
Inhibits smooth muscle cell proliferation	+	+
Decreases endothelial adhesion by monocytes	+	+
Decreases cytokine expression	+	+
Reduces leukotriene synthesis	+	?
Represses MHC-II mediated T-cell activation	-	+
Decreases plasma C-reactive protein levels	+	+

В экспериментах, выполненных на культуре тканей, альфа-токоферол в дозе 1200 МЕ стабилизирует и защищает эндотелиоциты, уменьшает вызываемое моноцитами воспаление, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов, экспрессию **СРБ** и провоспалительных цитокинов.

Результаты рендомизированных клинических исследований способности витамина Е предупреждать инфаркт миокарда, инсульт и смертельные исходы при ИБС противоречивы, что отчасти можно объяснить различной дозировкой препарата. Ежедневной терапевтической дозой следует считать 1200 МЕ альфа-токоферола.

Использование одного альфа-токоферола недостаточно для предупреждения окисления ЛПНП. В регенерации активного альфа-токоферола (восстановленная форма витамина) из неактивной (окисленной) формы участвует аскорбиновая кислота и последнюю следует назначать одновременно с альфа-токоферолом.

Оливковое масло, красное вино и полифенолы

Несмотря на обильное потребление насыщенных жиров населением средиземноморских стран смертность от ИБС в этих странах значительно ниже, что получило название средиземноморского парадокса. Причина парадокса заключается в одновременном употреблении оливкового масла и красного вина, исключительно богатых полифенолами. Полифенолы растений представлены четырьмя основными классами: фенольными кислотами, флавоноидами, стильбенами и лигнанами, обладающими сильными антиоксидантными свойствами. Употребление в пищу оливкового масла способствует снижению артериального давления. При употреблении других растительных масел, например подсолнечного, гипотензивный эффект не отмечается. Очистка оливкового масла приводит к существенному снижению содержания в нем полифенолов и поэтому с точки зрения содержания антиоксидантов нерафинированное масло представляется более предпочтительным.

Заключение

Наше понимание этиологии и патогенеза атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, методов их лечения и профилактики претерпевает решительные изменения. Простота проведения скрининга широких слоев населения с использованием стандартизованного ВОЗ высокочувствительно метода определения **СРБ** позволяет использовать уровень **СРБ** в плазме крови как один из важнейших критериев риска атеросклероза ИБС, наряду с традиционными липидными показателями. Проведение широкомасштабных исследований эффективности антибиотиков в профилактике осложнений ИБС позволит ответить на вопрос о возможной инфекционной этиологии. Выяснение противовоспалительных свойств статинов позволит более широко использовать эти препараты в терапии ИБС, не только как средства гиполипидемического действия. Перспективным представляется использование в диетотерапии и диетопрофилактике ИБС и ее осложнений пищевых продуктов, содержащих природные ингибиторы ОМГ-КоА редуктазы, токоферолы и полифенольные соединения.

The End