

УДК 616.13–004.6–039.11–07

РАННЄ ВИЯВЛЕННЯ ПРИХОВАНОГО МАРКЕРА ПРОГРЕСУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

О. Г. Яворський, З. І. Країнська

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Клінічна лікарня Львівської залізниці, Львів

Ключові слова: С-реактивний білок, фізичне навантаження, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця.

Провідною серед усіх теорій атеросклерозу залишається холестеринова теорія, згідно з якою ушкоджується ендотелій судин (або без такого), в інтимі судин відкладаються ліпопротеїди, моноцити мігрують в зону ураження з трансформацією їх у макрофаги, утворюються «пінисті» клітини, зростає атеросклеротична бляшка, формується сполучнотканинна капсула тощо [3]. Нагромадження у фагоцитах поліненасичених жирних кислот (переважно лінолевої (18:2) та арахідонової (20:4)) призводить до деструкції лізосом, автолізу і некрозу клітин судинного ендотелію. Фагоцити синтезують цитокіни, що спричиняє синдром запалення. При цьому вогнище асептичного запалення формується навколо кожної «пінистої» клітини [5].

Серед чинників, що зумовлюють зміни в організмі під час запалення, значну роль відіграють так звані реактанти гострої фази. До них належить і С-реактивний білок (СРБ). Більшість реактантів гострої фази синтезується макрофагами або гепатоцитами [15, 16]. Гострофазова відповідь організму спрямована на відновлення гомеостазу шляхом відмежування зони ураження та резорбції некротичних тканин, зв'язування і елімінації надлишку тканинних протеаз, створення умов для репарації. Термін «гострофазова відповідь» відбиває передусім те, що концентрація реактантів швидко зростає до залучення імунних механізмів і різко знижується (або вони зникають) після усунення чинників зростання. У разі тривалої деструкції тканин або інфекційного процесу ці реактанти можуть тривалий час персистувати в організмі.

Останніми роками з'явилося багато повідомлень про те, що СРБ не лише відображає тяжкість системного запалення, а й має важливе значення для процесів атерогенезу. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що СРБ, зв'язуючись із ліпопротеїдами низької густини, нагромаджується в місцях атеросклеротичного

ураження артерій [7]. Доведено, що хронічне запалення з повільним перебігом сприяє розвитку атеросклерозу, а висока концентрація СРБ може асоціюватися зі значним ризиком виникнення й прогресування коронарної хвороби, прогресуванням атеросклерозу [5].

СРБ бере участь у зв'язуванні ліпідів і ліпопротеїдів низької густини, взаємодії Т- і В-лімфоцитів [2]. Він є одним з медіаторів транспортних білків, імуномодуляторів. На відміну від усіх інших гострофазових білків, СРБ є негліколізованим білком, тобто не містить вуглеводного компонента. Він так само активно, як і антитіла класу G, активує систему комплементу і тому може спричинити запальні, літичні, опсонічні ефекти комплементу. СРБ виконує також захисну функцію, блокуючи вироблення медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран [8], а також активує моноцити, регулює функцію нейтрофілів, посилює фагоцитоз. На ранній стадії запалення він є елементом механізму активації макрофагів, індуюючи хемотаксис і синтез супероксидази. СРБ сприяє елімінації фрагментів ушкоджених клітин і продуктів їхнього розпаду завдяки зв'язуванню з ліпопротеїдами низької і дуже низької густини [18].

Прямий зв'язок між наявністю СРБ і чинниками ризику виникнення серцево-судинних захворювань можна вважати доведеним. Масштабне дослідження у цьому напрямку здійснили американські медики. Упродовж 5 років вони вивчали показники крові 22 тисяч своїх колег. Для дослідження відібрали осіб, що дотримувалися здорового способу життя і в яких не виявили жодних чинників ризику серцево-судинних захворювань. Але 543 особи серед учасників експерименту перенесли впродовж 5 років до нього інфаркт міокарда чи інсульт. Саме в них відзначили наявність у плазмі крові СРБ [21].

У крові хворих на нестабільну стенокардію також виявляють СРБ [11, 19].

Дослідження І. А. Алексєєвої і співавт. засвідчили, що СРБ може бути важливою прогностичною ознакою у пацієнтів зі стенокардією після ангіопластики. Вчені дійшли висновку: групи хворих із рецидивом стенокардії після коронарної ангіопластики і без нього мали подібний клініко-інструментальний статус до процедури, проте рівень СРБ у пацієнтів як до процедури, так і на другу добу після неї був незалежним провісником рецидиву стенокардії після успішної коронарної ангіопластики [1].

О. Vazzino та співавт. виявили, що у пацієнтів із нестабільною стенокардією, які добре піддавалися лікуванню, підвищення концентрації СРБ може бути важливішою прогностичною ознакою, ніж тест із фізичним навантаженням для визначення підвищеного ризику нестабільності атеросклеротичної бляшки. Поєднання підвищеного рівня СРБ та ішемічних змін на підставі електрокардіограми у разі фізичного навантаження має, на думку авторів, особливо цінне значення. Пацієнти, у яких не було ішемічних змін у міокарді за дозованого фізичного навантаження та підвищеним був рівень СРБ, мали вищий ризик серцево-судинних розладів порівняно з СРБ-негативними пацієнтами [12].

Виявлено негативну кореляцію між зростанням концентрації СРБ у крові й активними та регулярними фізичними навантаженнями у здорових чоловіків. Водночас підвищення рівня СРБ у плазмі крові позитивно корелює з такими чинниками, як похилий вік, куріння тютюну, надмірна маса тіла, підвищений артеріальний тиск, високий рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів, аполіпропротеїду-В, антигену активатора тканинного плазміногена, загального гомоцистеїну і фібриногену ($p < 0,05$). У здорових чоловіків підвищення концентрації СРБ може бути маркером серцево-судинної патології на її доклінічному етапі. У цих чоловіків зростає ризик інфаркту міокарда чи інсульту в майбутньому, причому незалежно від наявності звичайних специфічних серцево-судинних чинників ризику. Підвищення рівня СРБ не можна було пояснити наявністю некрозу міокарда, бо воно спостерігалось у пацієнтів з нормальним вмістом у крові креатинінази й тропоніну [14].

Крім того, наявність СРБ може свідчити про проблеми периферійної артеріальної оклюзії [21].

D. Geffken і співавт. вивчали залежність між здатністю виконувати фізичне навантаження і показниками запальних реакцій у здорових людей і хворих на ішемічну хворобу серця. Особи з найвищою здатністю виконувати фізичне навантаження мали на 19 % нижчий рівень СРБ, ніж люди з найнижчим рівнем фізичного навантаження

[6]. Те, що рівень реактантів гострої фази, зокрема СРБ, не однакоий у тренуваних та нетренуваних людей, зазначають й інші автори. З'ясувалося, що спортсмени (обстежували плавців та веслярів) мають значно нижчу концентрацію СРБ, ніж особи нетренованої контрольної групи [13].

У дослідженнях В. К. Pedersen, Н. Bruunsgaard et al. надмірне фізичне навантаження зумовлювало появу в плазмі крові людей похилого віку чинника некрозу пухлин, який лінійно корелював з ІЛ-6 і СРБ [8]. Регулярні помірні фізичні вправи (навантаження) сприяють призупиненню запальних проявів (гострофазових білків, зокрема СРБ) [20].

Адаптація м'язів до фізичних вправ у здорових осіб відбувається без ознак запалення. Не виявлено жодного зв'язку між концентрацією СРБ і лейкоцитарною інфільтрацією у скелетних м'язах [17]. Проте надмірні фізичні навантаження, наприклад марафонський біг чи триатлон, зумовлюють метаболічні зміни, які є подібними, однак не тотожними до гострофазової відповіді: концентрації СРБ, фібриногену плазми крові у спортсменів були підвищеними впродовж 24 і 48 годин після марафону [22]. Рівень СРБ у спортсменів-триатлоністів зростав на 300 % через 24 години після змагань. У цих осіб поява СРБ мала «м'язове» походження [10].

Метою нашого дослідження було вивчити та порівняти вплив фізичного навантаження (ФН) на рівень СРБ у здорових осіб та у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) й ішемічну хворобу серця.

Матеріали і методи

Всього обстежено 85 осіб. Перша група складалася з 26 практично здорових чоловіків віком від 33 до 40 років. Із 59 хворих чоловіків віком від 33 до 60 років 11 хворіли на АГ І ст. (2 група), 12 — на нестабільну стенокардію (3 група), 18 — на стабільну стенокардію І ФК (4 група). П'яту групу утворили 18 хворих на АГ й постінфарктний кардіосклероз. Діагноз встановлювали на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Функціональний клас стабільної стенокардії визначали відповідно до рекомендації Канадської асоціації кардіологів. Супровідної патології в обстежених пацієнтів не виявлено.

Особам усіх груп визначали рівень СРБ у венозній крові якісним методом за допомогою латексного серологічного тесту для визначення С-реактивного білка (AVITEX-CRP-тест (кат. № OD023) — тестовий набір для проведення швидкої латексної реакції аглютинації для виявлення С-реактивного білка у сироватці крові людини).

Відомо, що у здорових людей концентрація СРБ у крові, визначена кількісним методом, не перевищує 6 мг/л, при цьому якісний метод констатує відсутність СРБ [9].

Мінімальна концентрація СРБ, яку виявляє AVITEX-CRP-тест, — 6 мг/л. Результат тестування є позитивним, коли концентрація СРБ в сироватці перевищує 6 мг/л, негативним, якщо концентрація є нижчою за 6 мг/л.

Після забору для дослідження 1 мл крові з ліктьової вени пацієнти одержували велоергометричне навантаження (ВЕМН) двох ступенів — на рівні 50 і 75 від максимального споживання кисню, по 5 хвилин кожного ступеня з трихвилинним відпочинком між ними. Фізичне навантаження припиняли у разі появи болю в ділянці серця або ознак ішемії на електрокардіограмі. Після ВЕМН у пацієнтів повторно брали 1 мл крові з ліктьової вени для визначення показника СРБ.

Статистичне опрацювання результатів провели за допомогою програми SPSS із визначенням *t*-критерію Стьюдента для незалежних вибірок [4].

Результати та обговорення

До фізичного навантаження результат визначення СРБ у крові був негативним у всіх обстежених.

Кількість і відсоток обстежених осіб кожної групи, у яких після ВЕМН виявлено СРБ:

Здорові особи (1 група, $n=26$) 0 . . 0 %
 Хворі:
 артеріальна гіпертензія (2 група, $n=11$) . . . 0 . . 0 %,
 нестабільна стенокардія (3 група, $n=12$) . . 8 . . (66,7 ± 13,6) %,
 стабільна стенокардія (4 група, $n=18$) . . . 2 . . (11,1 ± 7,4) %,
 артеріальна гіпертензія та постінфарктний
 кардіосклероз (5 група, $n=18$) 6 . . (33,3 ± 11,1) %.

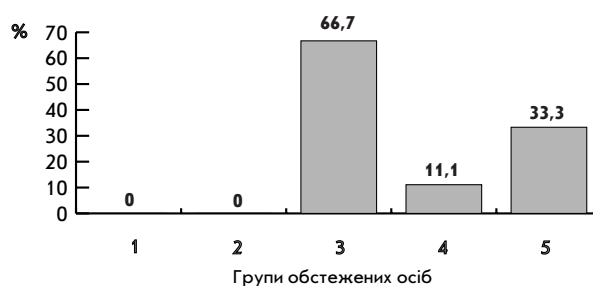
Показник СРБ у хворих на нестабільну стенокардію є достовірно вищим, ніж такий у хворих 1, 2 та 4-ї груп.

Отже, у здорових людей і у хворих на артеріальну гіпертензію якісний тест не виявив СРБ у крові ні до, ні після фізичного навантаження.

В осіб, хворих на нестабільну стенокардію, показник СРБ після навантаження змінився з негативного на позитивний у 8 з 12 хворих.

У пацієнтів із стабільною стенокардією відзначили появу СРБ під впливом фізичного навантаження у двох з 18 осіб, а в осіб, хворих на АГ та постінфарктний кардіосклероз, появу маркера запалення констатували в 6 із 18.

Результати дослідження ілюструє діаграма (мал. 1).



Мал. 1. Відсоток осіб, у котрих з'явився в крові СРБ після фізичного навантаження

Висновки

Діагностична цінність виявлення СРБ як маркера запального процесу судин у разі їхнього атеросклеротичного ураження зростає за умови застосування дозованого фізичного навантаження й визначення наявності СРБ у крові двічі — до і після навантаження.

Для вивчення механізму появи СРБ у крові після фізичного навантаження потрібні подальші дослідження.

Цитована література

1. Белки острой фазы и рецидив стенокардии после успешной коронарной ангиопластики / И. А. Алексева, А. А. Лякишев, В. А. Ткачук и др. // Тер. архив.— 2002.— Т. 74, № 4.— С. 42–45.
2. Доценко В. Л. Белки плазмы крови в острой фазе воспаления (Лекция).— М.: ЦОЛИУВ, 1985.— 23 с.
3. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Рук. для врачей / А. Н. Климов, Н. Г. Никольцева.— 3-е изд., перераб. и доп.— СПб. и др.: Питер, 1999.— 504 с.
4. Сопін Є. Ф. Основи біохімічних методів дослідження / Є. Ф. Сопін, Р. П. Виноградова.— К.: Вища школа, 1975.— С. 232–233.
5. Титов В. Н. Апопротеин Е в транспорте и рецепторном поглощении клетками насыщенных жирных кислот: факты и гипотезы (обзор литературы) / В. Н. Титов, М. Г. Творогова // Клини. лаб. диагностика.— 2001.— № 2.— С. 3–10.
6. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population / D. Geffken, M. Cushman, G. Burke et al. // Am. J. Epidemiol.— 2001.— Vol. 153.— P. 242–250.

7. Bentzon J. Coronary plaques calling for action – why, where and how many? / J. Bentzon, E. Falk // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 3, Suppl. 1.— P. 13–19.
8. Cytokines in aging and exercise / B. Pedersen, H. Bruunsgaard, K. Ostrowski et al. // Int. J. Sports Med.— 2000.— Vol. 21, Suppl. 1.— P. 4–9.
9. Bienvenu J. Marker proteins in inflammation.— New York, 1982.— Vol. 1.— P. 139–158.
10. Comparison of serum cardiac specific troponin-I with creatine kinase, creatine kinase-MB isoenzyme, tropomyosin, myoglobin and C-reactive protein release in marathon runners: cardiac or skeletal muscle trauma? / P. Cummins, A. Young, M. L. Auckland et al. // Eur. J. Clin. Invest.— 1987.— Vol. 17, N 4.— P. 317–324.
11. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation / S. Bhakdi, M. Torzewski, M. Klouche, M. Hemmes // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1999.— Vol. 19.— P. 2348–2354.
12. C-reactive protein and the Stress Tests for the Risk Stratification of Patients Recovering from Unstable Angina Pectoris / O. Bazzino, E. R. Ferreiros, R. Pizarro, G. Corrado // Am. J. Cardiol.— 2001.— Vol. 87, N 1.— P. 1235–1239.
13. C-reactive protein serum concentrations in well-trained athletes / B. Dufaux, U. Order, H. Geyer, W. Hollmann // Int. J. Sports Med.— 1984.— Vol. 5.— P. 102–106.
14. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death / Z. Mallat, C. Heymes, J. Ohan et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1999.— Vol. 19.— P. 611–616.
15. Fleck A. Marker proteins inflammation / A. Fleck, M. A. Myers, Y. V. Nagendram.— Berlin, 1986.— Vol. 3.— P. 37–40.
16. Glibetic M. D. Influence of chronic inflammation on the level of mRNA for acute-phase reactants in the mouse liver / M. D. Glibetic, H. Baumann // J. Immunol.— 1986.— Vol. 137.— P. 1616–1622.
17. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies / C. Malm, P. Nyberg, M. Engstrom et al. // J. Physiol.— 2000.— N. 15.— P. 243–262.
18. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction / F. C. de Beer, C. R. K. Hind, K. M. Fox et al. // Br. Heart J.— 1982.— Vol. 47.— P. 239–243.
19. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial / C. Heeschen, C. W. Hamm, J. Bruemmer, M. L. Simoons // J. Amer. Coll. Cardiology.— 2000.— Vol. 35.— P. 1535–1542.
20. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training / F. Mat-tusch, B. Dufaux, O. Heine et al. // Int. J. Sports Med.— 2000.— Vol. 21.— P. 21–24.
21. Rohde L. E. Survey of C-reactive protein and Cardiovascular Risk Factors in Apparently Healthy Men / L. E. Rohde, C. H. Hennekens, P. M. Ridker // The American Journal of Cardiology.— 1999.— Vol. 84.— P. 1018–1022.
22. Weight L. M. Strenuous exercise: analogous to the acute-phase response? / L. M. Weight, D. Alexander, P. Jacobs // Clin. Sci.— 1991.— Vol. 81.— P. 677–683.

Раннее выявление скрытого маркера прогрессирования атеросклеротического процесса

О. Г. Яворский, З. И. Краинская

Изучали влияние физической нагрузки на уровень С-реактивного белка (СРБ) у здоровых людей и у пациентов с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов. Обнаружено, что после физической нагрузки у пациентов с клиническими проявлениями прогрессирования атеросклеротического процесса уровень СРБ в крови превышает исходные показатели, а у практически здоровых людей и лиц с артериальной гипертензией уровень СРБ в крови после такой же физической нагрузки не изменяется.

Early detection of latent marker of atherosclerosis progression

O. H. Yavorskyi, Z. I. Krains'ka

We investigated the influence of physical exercise (PE) on C-reactive protein (CRP) in healthy individuals and patients with clinical symptoms of the atherosclerotic injury of vessels. It was found that after PE, the blood CRP level exceeds the baseline values in patients with clinical symptoms of atherosclerosis progression, whereas in practically healthy individuals, the CRP levels did not change after the same PE.