

С-реактивный белок в общей клинической практике и в кардиологии

Вельков В.В., ЗАО «ДИАКОН», 2010

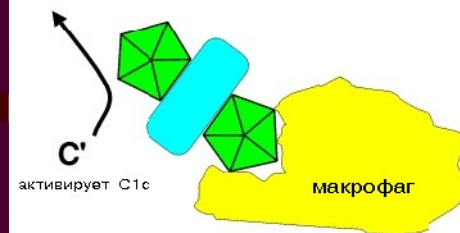
СРБ – центральный компонент неспецифического иммунитета - «опознает врага» и включает механизмы для его уничтожения

СРБ связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, «измененных макромолекул», токсинов, частиц поврежденных и некротизированных тканей

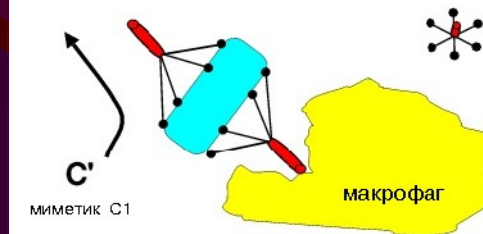
Комплекс «СРБ – чужеродный агент» активируют комплемент по классическому пути, стимулирует процессы фагоцитоза для удаления вредных соединений.

СРБ взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

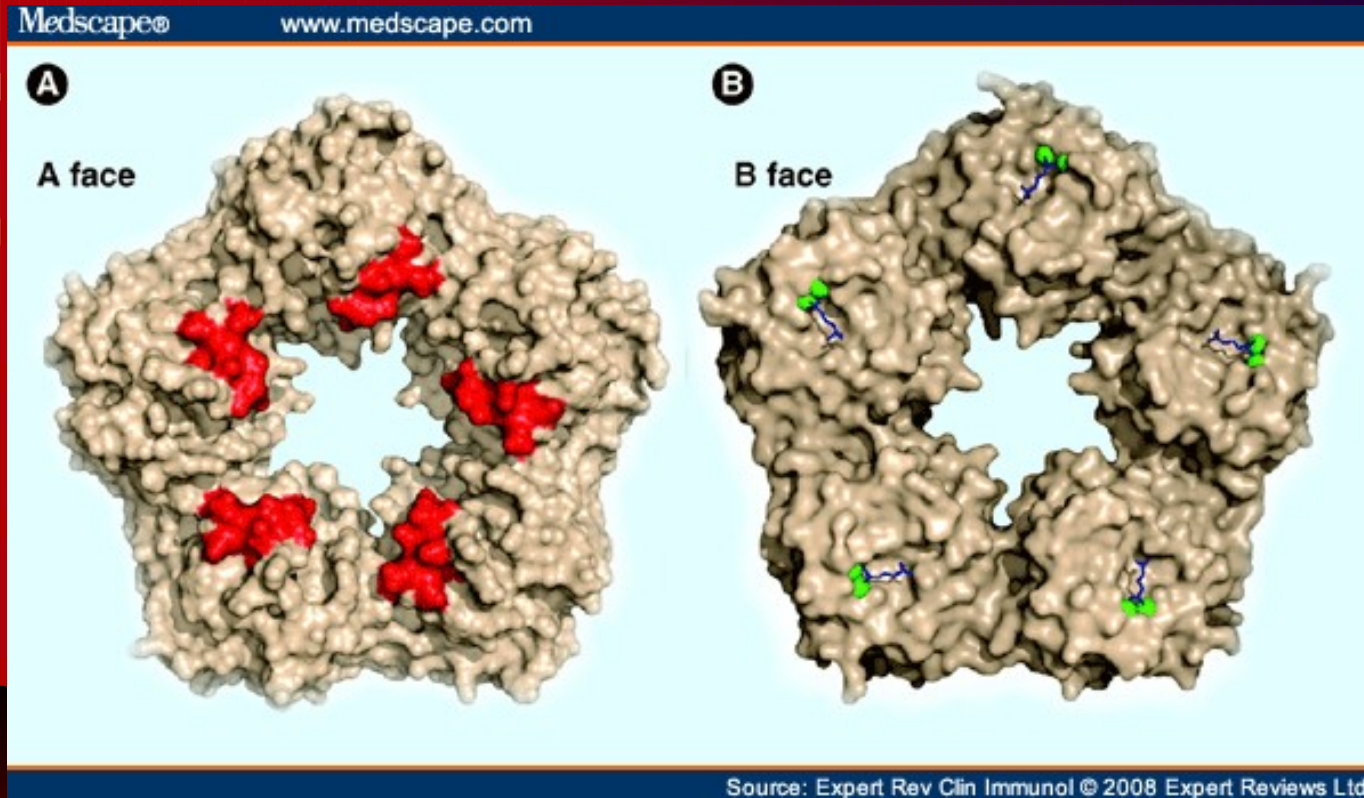
С-реактивный белок распознает только фосфолипиды бактериальной клеточной стенки



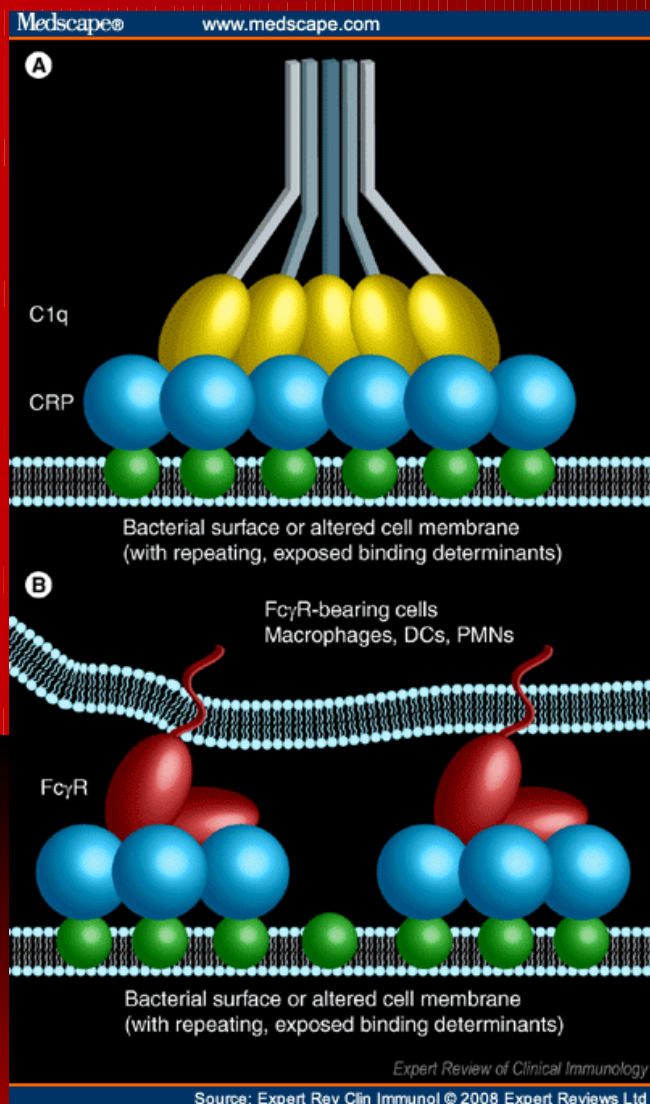
Манноза-связывающий белок распознает только маннозные мостики бактерий



СРБ: в интерфазе между врожденным иммунитетом и воспалением



- A - рецептор для связывания C1q компонента.
- B - рецептор для фосфатидилхолина - синий,
- рецептор для связывания кальция- зеленый



«В» участок СРБ «узнает»:

- поверхность бактерий (фосфохолин);
- измененную поверхность клеток собственного организма
- измененные компоненты собственного организма (частицы некротизированной ткани, окисленный Х-ЛПНП и др.);

после этого

«А» участок связывается:

- с глобулярными субъединицами С1q , что активирует каскад классического комплемента

или

- С FcγR рецептором на поверхности макрофагов,
- дендритных клеток,
- нейтрофилов и активирует их.

Где и как синтезируется СРБ

- После того, как СРБ связывается с чужеродным агентом - его синтез возрастает:
- **В печени** – при острой фазе воспаления,
- **В адипоцитах** – при ожирении,
- **В атеросклеротических бляшках,**
- **В клетках миокарда при ИМ**
- **В других местах**

СРБ: что узнает, что вызывает и как возрастает (мг/л)

Что узнает

Компоненты
бактериальной стенки

Оболочку вирусов

Частицы поврежденной
ткани (травмы, ожоги,
хирургия, ИМ, солидные
опухоли, др. факторы *не*
инфекционной природы)

Окисленный X-ЛПНП

Что вызывает и как возрастает

Воспаление, связанное
с бактериальной инфекцией
сепсис, септический шок (12 -1000)

Воспаление, связанное с вирусной
инфекцией (10-20)

Синдром системного
воспалительного ответа
ССВО (50 - 500...)

Вялотекущее воспаление
в эндотелии (10 – 20)

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах

Резко повышаются через 6-8 ч после начала воспаления и столь же резко снижаются после его окончания

До 10—30 мг/л при

- при вирусных инфекциях, **метастазировании опухолей***, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях,

До 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л) при:

- бактериальных инфекциях,
- обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний и повреждении тканей (хирургия, ОИМ, травмы).

До 300 мг/л и более при

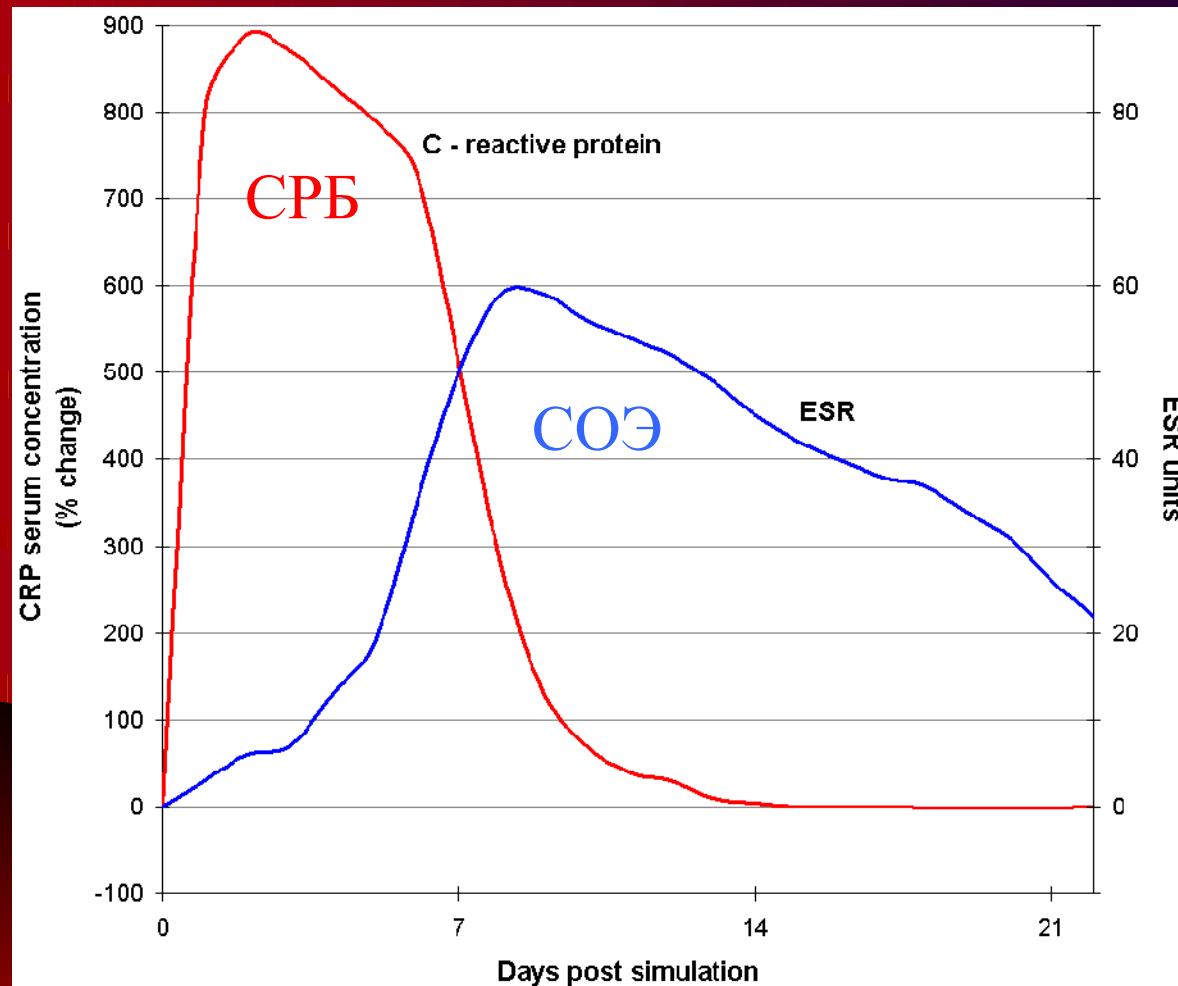
- ожогах, тяжелых генерализованных инфекциях, сепсисе

** Если при высоком уровне СРБ нет признаков воспаления или некроза больного следует обследовать на онкологию*

Динамика СРБ и СОЭ

СРБ
(% повышения)

СОЭ



Дни после начала воспаления

Острофазный ответ при хирургии

(без присоединения инфекции)

Время после хирургии

от 4 до 12 ч

от 24 до 72 ч

от 4 до 15 дней

после 15 дней

Уровень СРБ

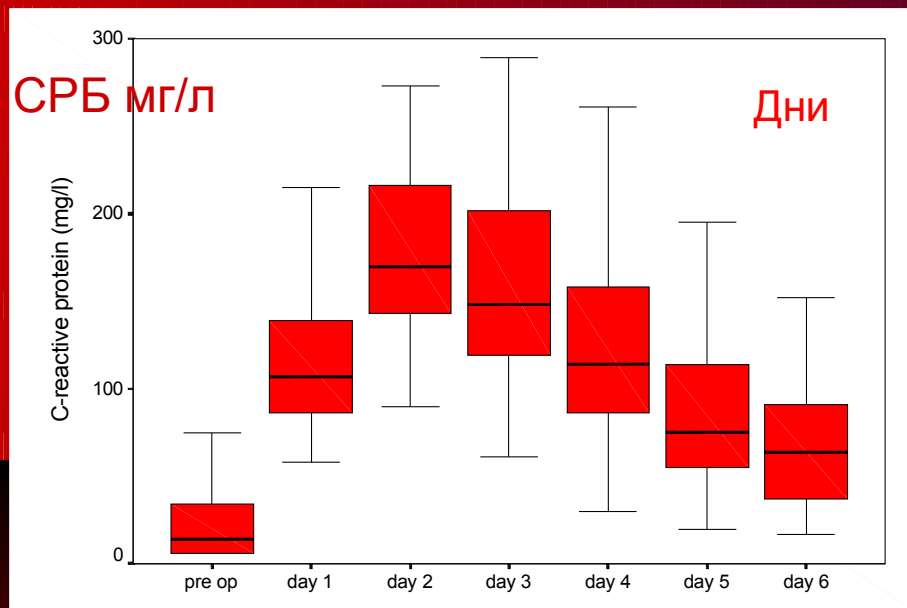
Повышается

Максимальный

Стационарное
состояние

Снижается

СРБ при хирургии по поводу колоректального рака



Crozier et al., 2004

- **СРБ полезен для мониторинга динамики нормализации после хирургии**

[Fischer CI et al,1976;
Gonheim ATM et al, 1982;
Shentag JJ et al,1984,].

- **Степень повышения СРБ связана с тяжестью хирургической травмы**

[Hildebrandt U et al, 2003]

СРБ и ожирение: «чем толще – тем больше...»

Лептин – гормон, снижающий аппетит, синтезируется жировыми клетками.

СРБ , продуцируемый в жировой ткани, связывается с лептином и ингибирует его действие, что с возрастанием ожирения повышает аппетит и стимулирует воспалительный процесс.

Ke Chen et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nature Medicine* 2006, 12, 425 - 432



- **C-реактивный белок
и прокальцитонин:
«кто» лучше?**
- **Взаимоисключают
или взаимодействуют?**

Как быстро и точно отличить друг от друга:

- **локальную инфекцию,**
- **сепсис и септический шок**
- **от синдрома системного
воспалительного ответа,
с инфекциями не связанного?**

ССВО, сепсис,

Инфекция

Травма

Ожог

Хирургия

ССВО

Сепсис

Тяжелый

Сепсис

2-х или более признаков из 4-х:
Лейкоциты > 12000 или
< 4000/мкл или относительное
количество их незрелых
форм - более 10 %;
частота сердечных сокращений
> 90 /мин; частота дыхания
> 20 в мин; T > 38 или < 36 C

ССВО
с подозреваемой или
доказанной инфекцией

ССВО = Синдром Системного
Воспалительного Ответа
Systemic Inflammatory Response Syndrome

Тяжелый сепсис, шок

Инфекция
Травма
Ожог
Хирургия

ССВО

Сепсис

Тяжелый
сепсис

Сепсис с ≥ 1 признаком
органной недостаточности:

- Сердечно-сосудистая (рефракторная гипотензия)
- ренальная
- респираторная
- печеночная
- гематологическая
- ЦНС
- Метаболический ацидоз

Shock

- **У некоторых пациентов инфекционный процесс протекает без клинически выраженных признаков и симптомов.**
- **В других случаях, ССВО клинически внешне сходный с сепсисом, может быть не связан с инфекцией.**
- **Иногда инфекции протекают без очевидных признаков воспаления, а воспаления – без инфекции.**

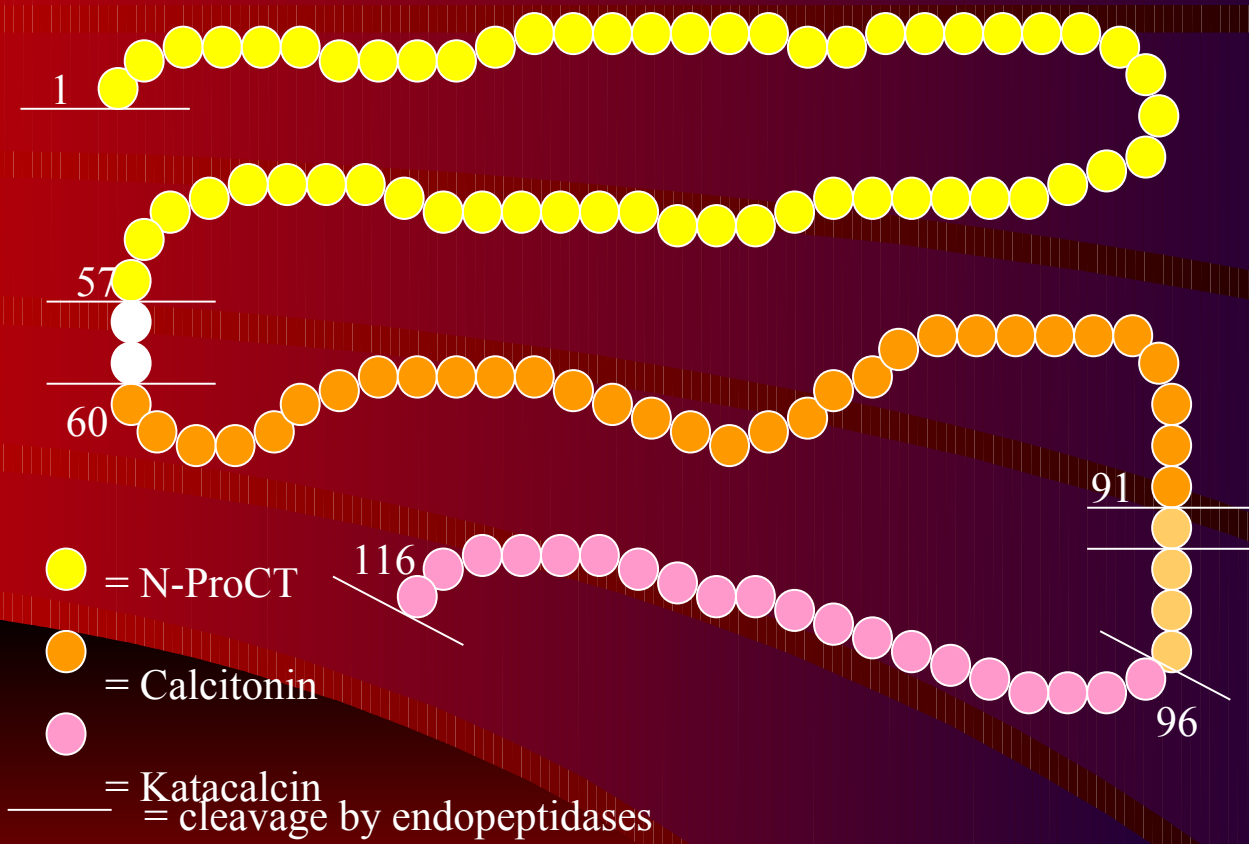
Можно ли диагностировать сепсис с помощью СРБ и других белков острой фазы?

- **Повышение уровней традиционно применяемых для диагностики воспалений маркеров ОФ: СРБ), ИЛ-6, ФНО-альфа и др., происходит не только при инфекциях,**
- **но и при некрозах тканей (ожоги, травмы, панкреатит, ОИМ) и при**
- **некоторых злокачественных опухолях**

Прокальцитонин (ПКТ)

- Предшественник (прогормон) *кальцитонина*. Кальцитонин – *пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы*, обладает гипокальциемическим эффектом .
- *Препрокальцитонин* (ПреПКТ) - исходный белок, из которого путем протеолиза образуются:
 - **ПКТ,**
 - а потом уже из него
 - **кальцитонин**

Прокальцитонин



Где и когда синтезируется ПКТ

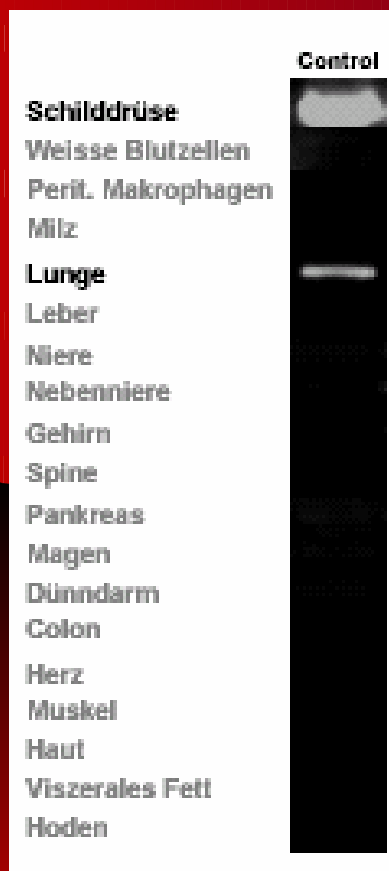
- При инфекциях ПКТ вырабатывается *вне* цитовидной железы, а именно
- а) в различных органах: печени, почках, адипоцитах, мышцах) и, б) разными типами клеток.
- **При воспалении, вызванном бактериями, грибами, простейшими, ПКТ в крови возрастает в течение 6 - 12 ч.**

При этом:

- а) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами, однако,
- б) такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, ИЛ-6 и ФНО-альфа,
- в) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов.

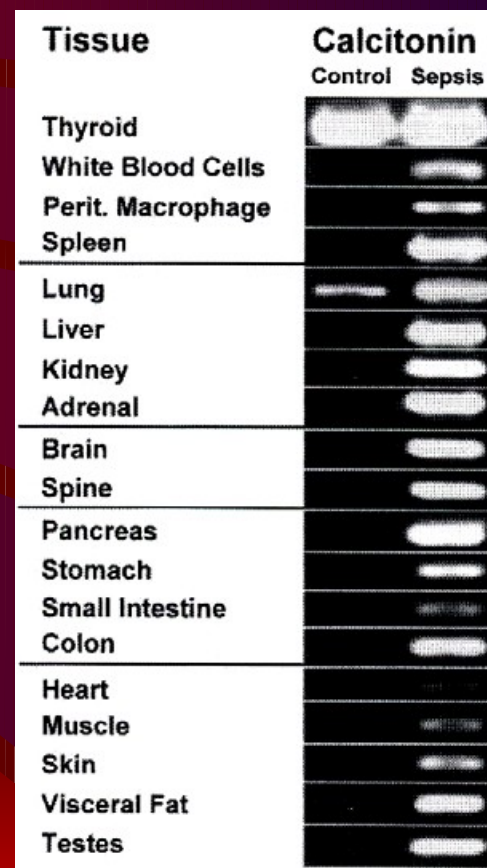
При инфекциях «весь» организм синтезирует ПКТ

Кальцитонин в норме



Кальцитонин

ПКТ при бактериальной инфекции



ПКТ

Повышение концентрации ПКТ

утяжеляет инфекцию

- Полагалось: при инфекции синтез ПКТ направлен на нормализацию нарушенных функции организма.
- Оказалось: повышение уровней ПКТ, идущее параллельно с активацией ОФ, связано с *утяжелением* воспаления.
- Введение здоровым хомякам ПКТ не приводило к негативным последствиям, но
- введение ПКТ животным с уже имеющимся сепсисом, повышало смертность в 2 раза.
- Иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфической антисыворотки повышала выживаемость таких животных.
- *Полагается, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса*

ПКТ – референтные уровни (нг/мл)

Норма	<0.5
Хронические воспалит. процессы и аутоиммунные заболевания	<0.5
Вирусные инфекции	<0.5
Локальные бактериальные инфекции	<0.5
ССВО, множественные травмы, ожоги	0.5 – 2
Тяжелые бакт. инфекции, сепсис, септ. шок, полиорганная недостаточность	>2 (часто 10 – 100)

Уровни ПКТ, нормальные и патологические

При ССВО без инфекции - менее 1 нг/мл.

При локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений 0,3 – 1,5 нг/мл

При тяжелых вирусных инфекциях, или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения - или не увеличивается, или повышается умеренно.

**ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл - «серая зона»,
диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя.
Следует повторить измерения через 6 - 24 часов.**

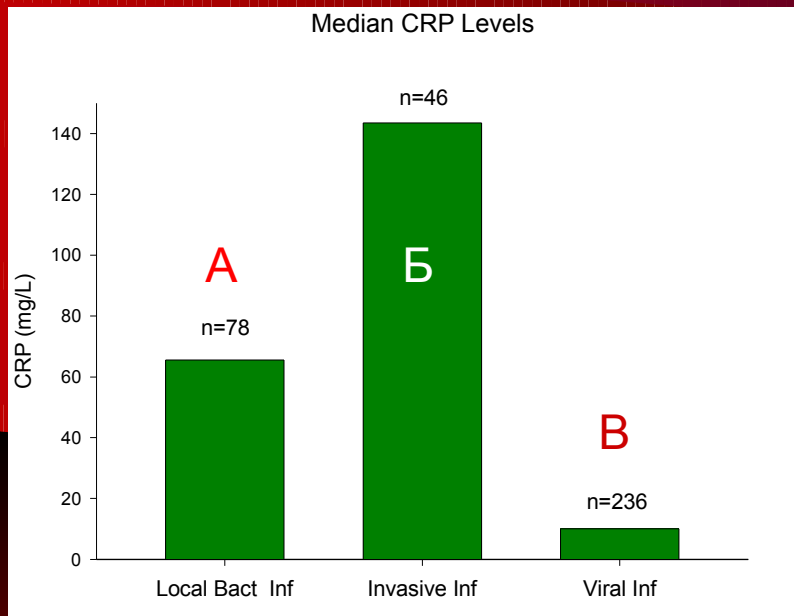
СРБ и ПКТ

при поступлении педиатрических пациентов

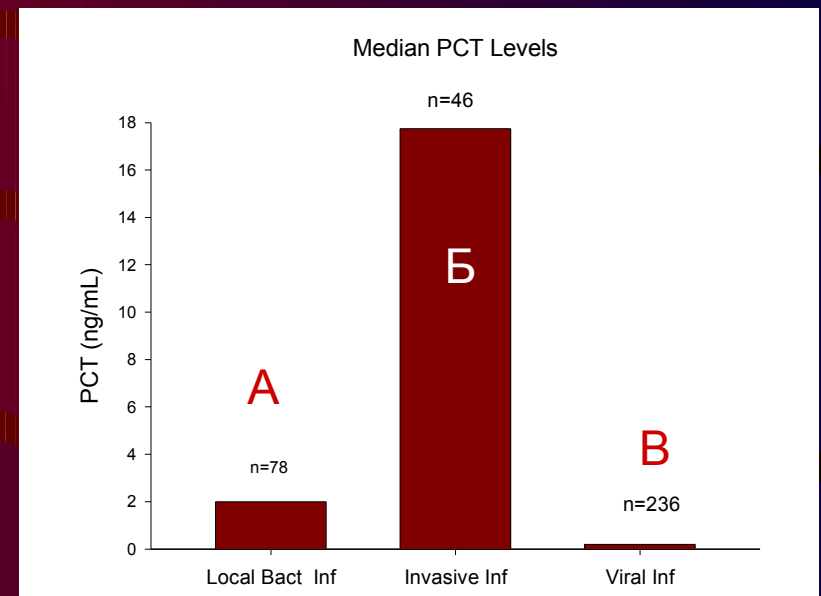
А - с локальными бактериальными инфекциями ,

Б - с инвазивными бактериальными инфекциями и

В - с вирусными инфекциями



СРБ



ПКТ

ПКТ и СРБ при сепсисе

	ПКТ (нг/мл)	СРБ (мг/л)
ССВО без инфекции	0,6 (0,1 – 3,4)	138 (3-488)
Сепсис	5,4 (0,9 - 47,7)	233 (14-266)
Септический шок	73,4 (9,6 – 824,1)	174 (22-341)

«СРБ повышается как при воспалении, так и при инфекции и не может быть хорошим индикатором тяжести инфекции при ССВО.»

ПКТ - хороший индикатор тяжести инфекции и полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым инфекционным ССВО, но не может быть индикатором тяжести неинфекционного ССВО»

Инфекции

Шок/Гипоксия

Системное
воспаление
Синдром
полиорганной
недостаточности

Панкреатит

Травма

Ожог

Инфекционные заболевания,

СРБ - ДА, ПКТ - ДА

Неинфекционные заболевания

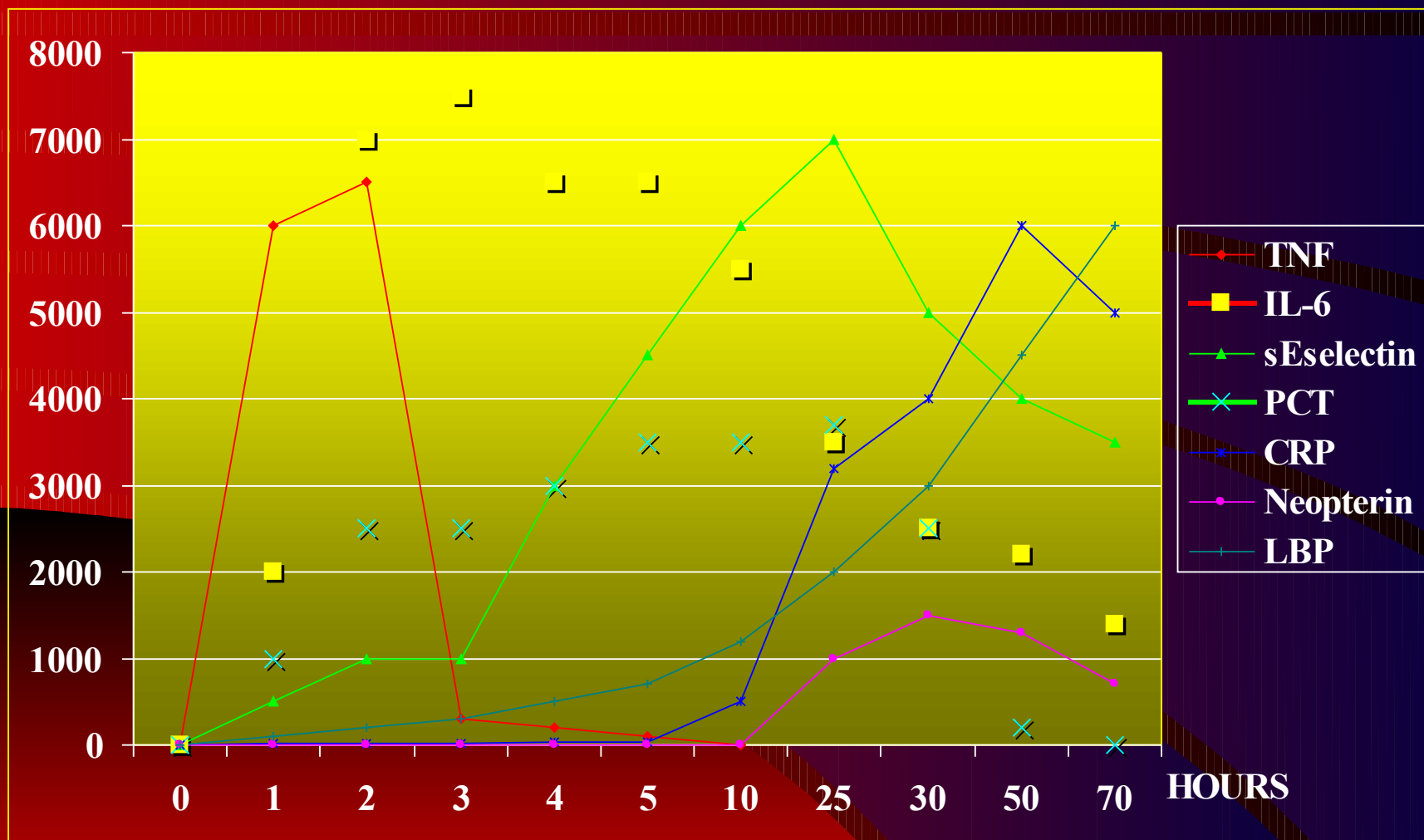
СРБ - ДА, ПКТ - НЕТ

**Высокий ПКТ/высокий СРБ –
системная инфекция.**

**Низкий ПКТ/высокий СРБ –
не инфекционный ССВО или локальные
инфекции в ранах,
но не системная инфекция».**

**«ПКТ наиболее пригоден для различения
между ОФ ответом, и между системными
инфекциями, при этом дополнительное
измерение СРБ повышает специфичность»**

Кинетика цитокинов при системном инфекционном воспалении



ПКТ и СРБ после хирургии

- **Сочетанное послеоперационное измерение уровней ПКТ и СРБ и их последующий мониторинг:**
- **надежно дифференцирует инфекционный и неинфекционный ССВО,**
- **четко отражает динамику тяжести обоих процессов и,**
- **достоверно прогнозирует исход операции**

ПКТ и СРБ при ожогах

- СРБ – эффективный маркер тяжести ССВО,
- ПКТ – эффективный маркер тяжелых инфекционных осложнений,
- ПКТ - 3 нг/мл надежный индикатор бактериальной или грибковой инфекции.
- ПКТ выше 10 нг/мл индикатор летальности из-за системной инфекции.
- Индивидуальная динамика ПКТ у пациента более важный показатель, чем абсолютные значения его уровней ПКТ
- von Heimburg D et al. Procalcitonin--a sepsis parameter in severe burn injuries. Burns. 1998; 24 (8):745-750.

ПКТ и СРБ при травмах

- Ранние уровни ПКТ и СРБ коррелируют с количеством поврежденных тканей и потерянной жидкости.
- При развитии неинфекционного ССВО - **повышение СРБ и снижение ПКТ,**
- Присоединение инфекции резко повышает ПКТ и дополнительно повышает СРБ

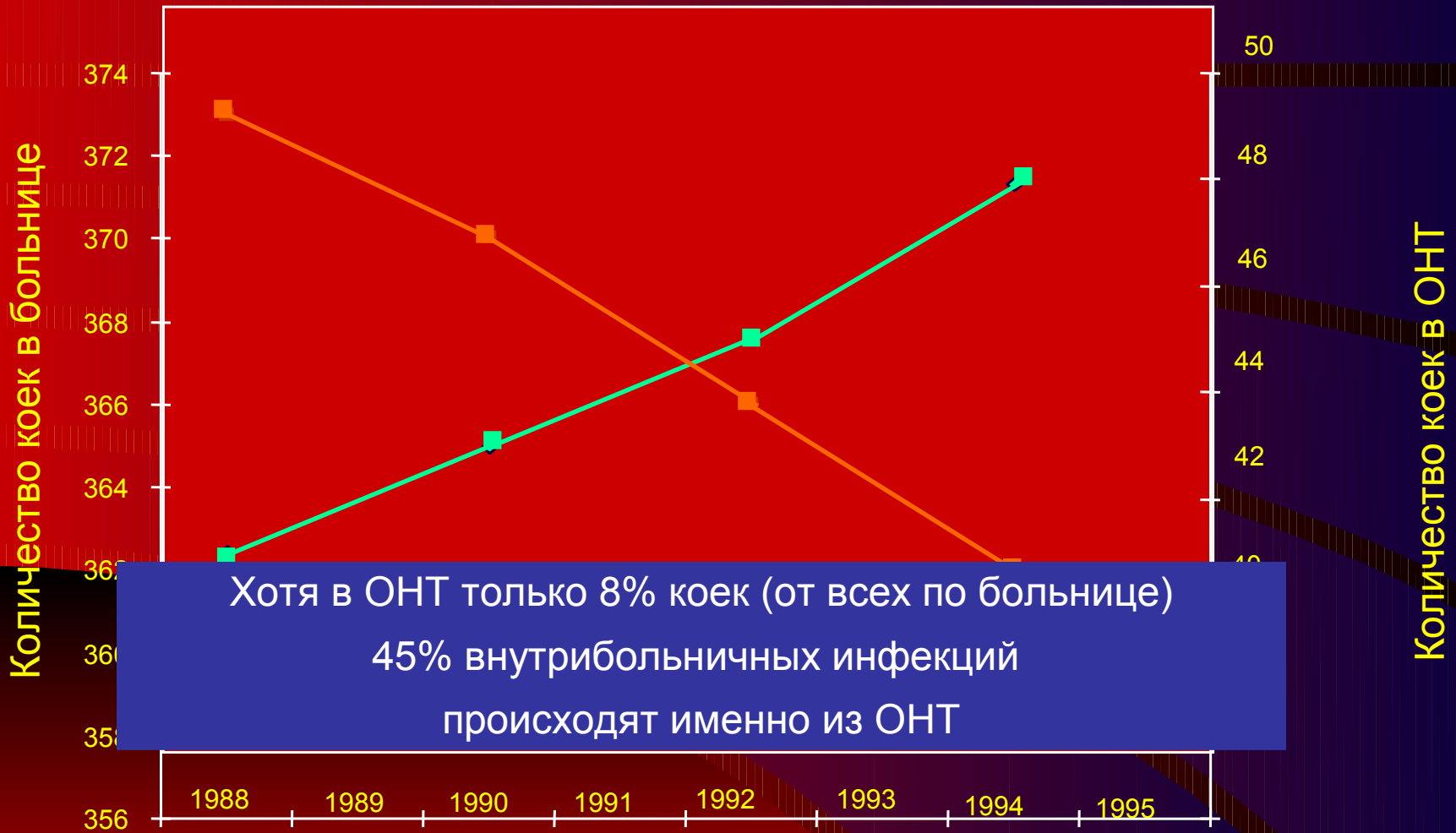
Meisner M, et al. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. Crit Care. 2006; 10(1):R1

Сочетанное измерение ПКТ и СРБ

Динамика ПКТ и СРБ после хирургии, ожогов и травм сходна:

- **сначала - повышение и ПКТ и СРБ,**
- **При развитии:**
- **неинфекционного ССВО –
снижение ПКТ, повышение СРБ,**
- **Сепсиса – повышение ПКТ и СРБ**
- **ПКТ оценивает тяжесть инфекции,**
- **СРБ – острой фазы.**

Как важно сократить «время от двери до иглы» и быстро обнаружить сепсис в ОНТ



Seminars in Respiratory and critical care med 2003,24(1):3-22,

ПКТ в военной медицине



ПКТ в военной медицине

- **Уровни ПКТ коррелируют с раскрытием тяжелых ран**
- **При ПКТ в экссудате $< 0,22$ нг/мл – полное заживление ран**
- **и отрицательный прогноз их спонтанного раскрытия.**
- Forsberg JA et al. Correlation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds.
J Bone Joint Surg Am. 2008 ;90(3):580-588



СРБ - быстрота
CRPv - velocity

Скорость (velocity) повышения СРБ при бактериальном и не бактериальном воспалении

Бактериальное (n = 108)

Длительность

лихорадки* - 36,5 ч

СРБ (мг/л) - 63,77

СРБ - velocity (мг/л/ч) - 3,61

Не бактериальное (n = 70)

Длительность

лихорадки* - 68,7 ч

СРБ (мг/л) - 15,2

СРБ - velocity (мг/л/ч) - 0,41

• СРБ бакт / СРБ не бакт = 4,19

• СРБv бакт / СРБv не бакт = 8,7

***Длительность лихорадки - от ее начала до поступления в ОНТ. Прием антибиотиков до поступления исключает измерение СРБv**

Скорость (velocity) повышения ПКТ и СРБ при бактериальном и не бактериальном воспалении

Бактериальное (n = 31)

ПКТ (нг/мл) - 0,21

СРБ (мг/л) - 99,9

СРБv (мг/л/ч) - 2,67

Не бактериальное (n = 70)

ПКТ (нг/мл) - 0,05

СРБ (мг/л) - 29,0

СРБv (мг/л/ч) - 0,44

- **СРБ бакт / СРБ не бакт = 3,4**
- **ПКТ бакт / ПКТ не бакт = 4,2**
- **СРБv бакт / СРБv не бакт = 6,06**

- Paran Y et al., C-reactive protein velocity to distinguish febrile bacterial infections from non-bacterial febrile illnesses in the emergency department. Crit Care. 2009;13(2):R50.

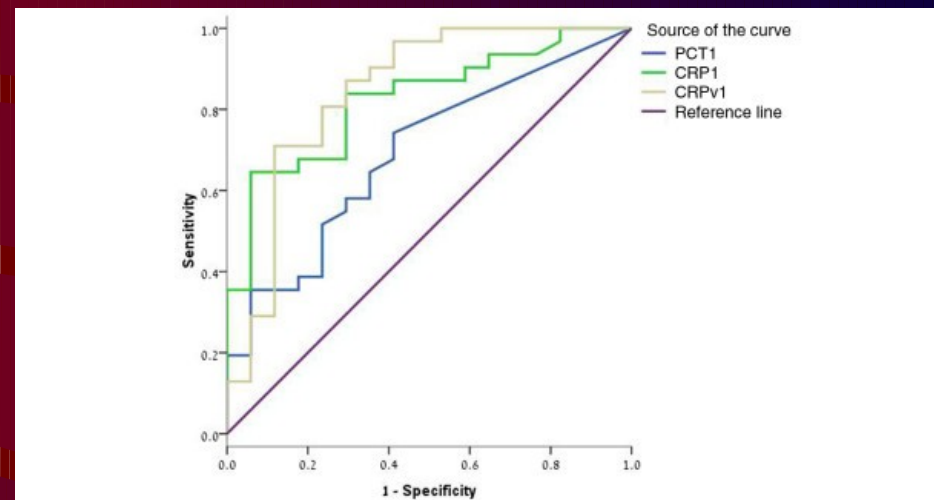
Пограничный уровень СРБv

Для
дифференциальной
диагностики
бактериальных
и не бактериальных
воспалений

1,08 мг/л/ч

чувствительность 88%,
специфичность 70%

Чувствительность и специфичность
СРБv, СРБ и ПКТ
для диагностики
бактериальных воспалений



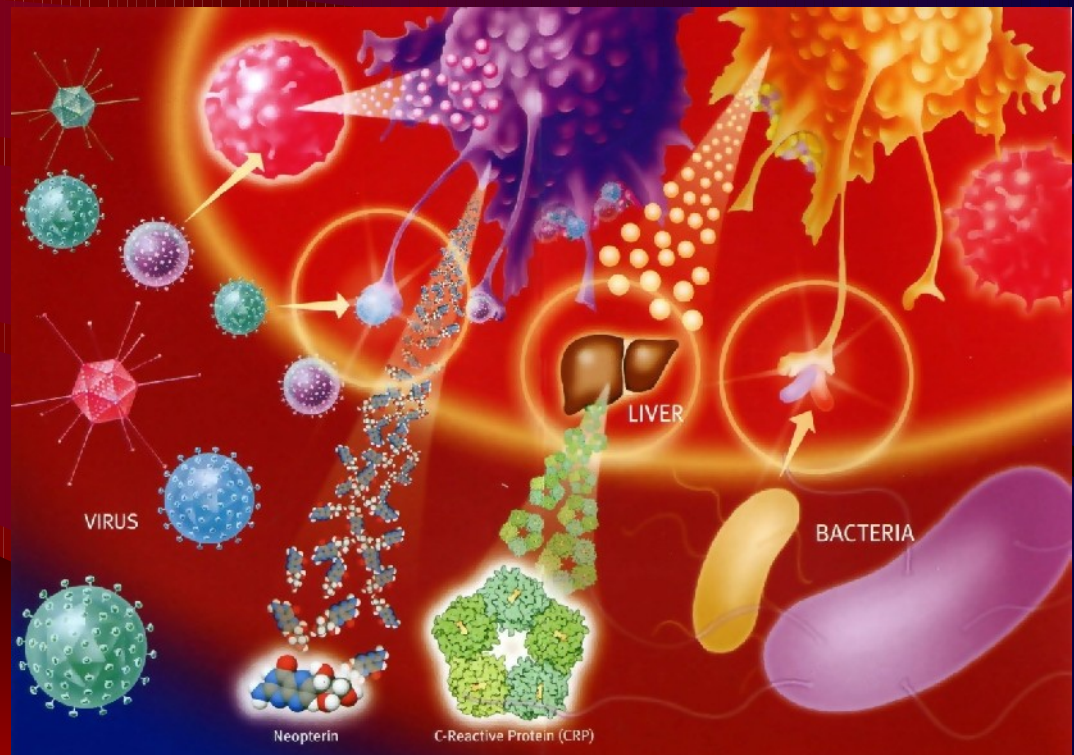
hsСРБ в оценке рисков развития ССЗ

Два диапазона уровней СРБ

Островоспалительный

Острая фаза
воспаления

Более
10,0 мг/л



Два диапазона уровней СРБ

hsСРБ - high sensitive

Высокочувствительный

Вялотекущий
воспалительный процесс

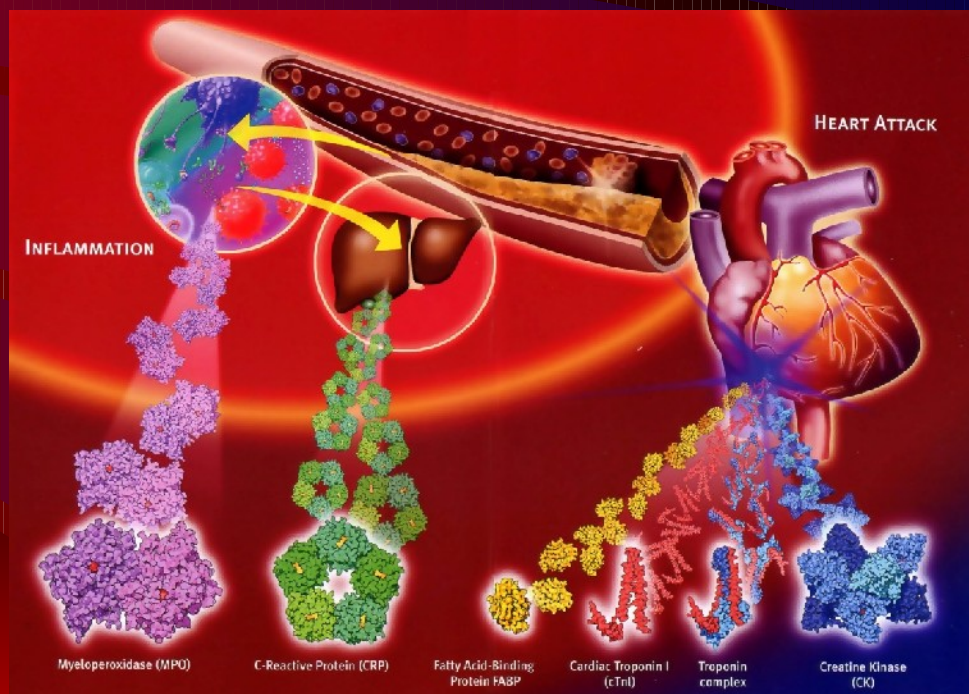
0,05 – 10,0 мг/л

Нормальный уровень hsСРБ

Взрослые – менее 1,0 мг/л

Дети

0,5 мг/л

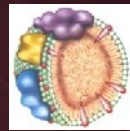


Атерогенез. 1. Окисление ЛПНП и модификация ЛПВП

LUMEN

НАДФН
оксидаза

ЛПНП-ЛП-ФЛА2



ЛПВП

МПО

ЛПНП-ЛП-ФЛА2

INTIMA

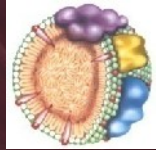
MEDIA



Атерогенез. 2. Инициация воспаления. СРБ узнает окисленный Х-ЛПНП

LUMEN

МПО



Модиф. ЛПВП

Молекулы адгезии

Окси ЛПНП

ЛП-ФЛА2

INTIMA

•СРБ

Лизо-ФХ
Окси ЖК

MEDIA



Атерогенез. 3. СРБ стимулирует фагоцитоз о-Х-ЛПНП и прогрессирование бляшки



СРБ – не такой простой, каким казался

• «Синтез и секреция СРБ в местах атеро - склеротических повреждений, происходящие за счет образования «паракринных/аутокринных» петель, повышает локальные концентрации СРБ гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме, что ведет к:

- - Про - атерогенным,**
- - Про - воспалительным и**
- - Про - когуляционным эффектам.**

• Чем выше СРБ –

• тем глубже дисфункция эндотелия»

• Devaraj S et al. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. Clin Chem. 2009 Feb; 55(2):229-38

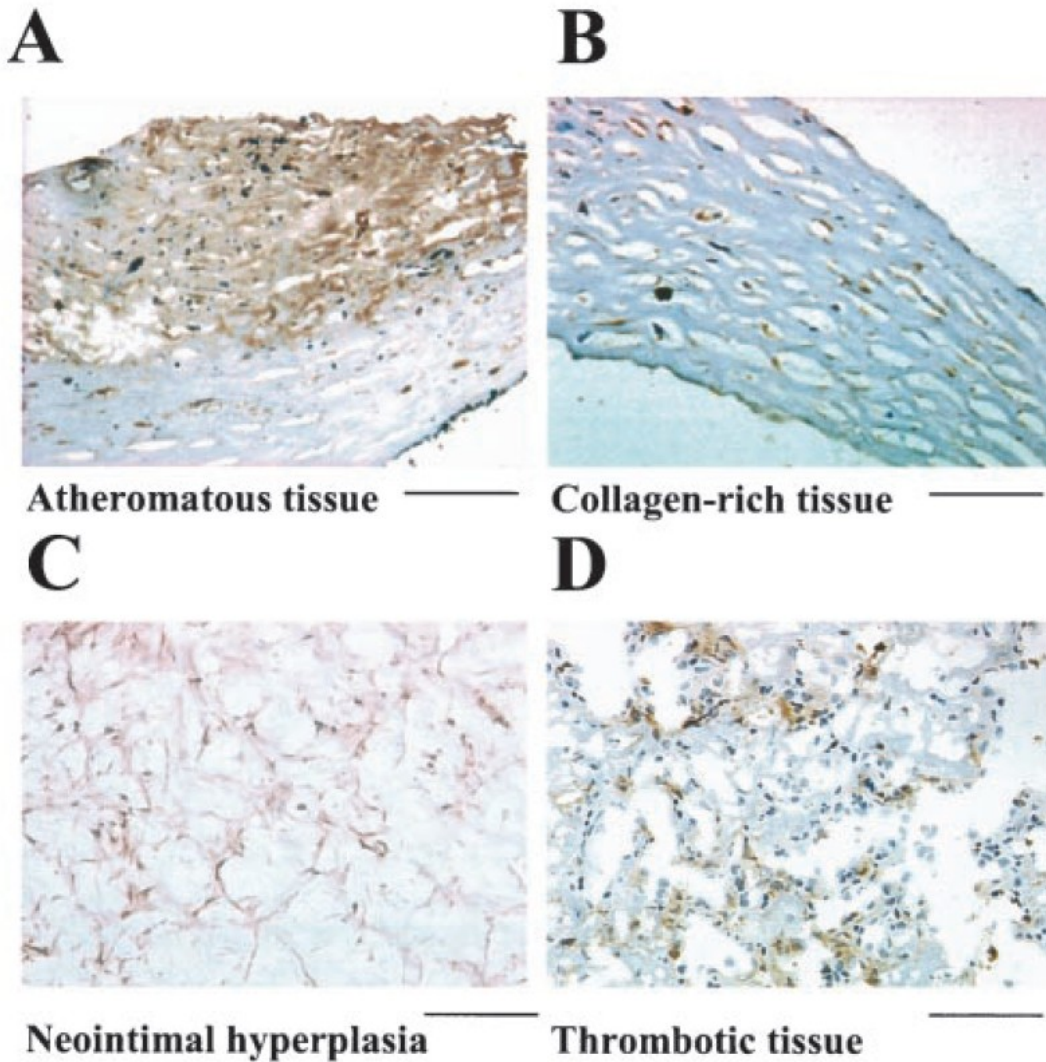


Figure 3. Immunostaining of CRP in DCA specimens. CRP immunopositivity was intensively observed in atheromatous tissue (A). In collagen-rich tissue, the CRP staining was observed only in SMCs contained in collagen tissue (B). In neointimal hyperplasia, CRP expression was observed only in spindle-shaped cells (C). In case of thrombotic tissues, CRP was observed in inflammatory cells (D). Scale bar=10 μ m.

Kobayashi S et al. , Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein.

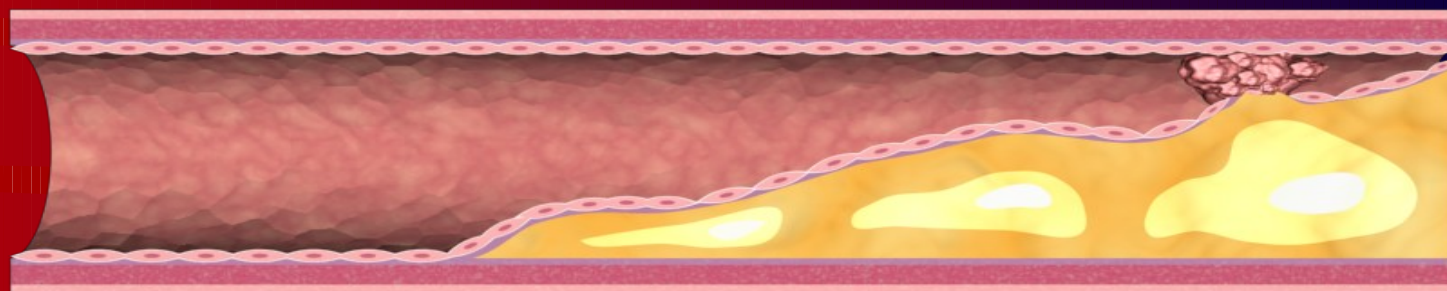
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 ;23 (8): 1398-404.

СРБ в атерогенезе

- Стимулирует поглощение окси ЛПНП (но не нативного ЛПНП) макрофагами, что ведет к образованию и накоплению пенистых клеток
- Повышает синтез молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectin, хемокин MCP-1)
- Активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги,
- Индуцирует секрецию моноцитарного тканевого фактора (monocyte tissue factor - TF)
- Индуцирует выход провоспалительных цитокинов из моноцитов

- **Снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток,**
- **Активирует гладкомышечные клетки, что повышает нестабильность бляшки,**
- **Блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия,**
- **Повышает синтез АФК,**
- **Стимулирует синтез ММП в бляшке и активность колагеназы в моноцитах -макрофагах, что ведет к нестабильности бляшки,**
- **Стимулирует тромбоз за счет подавления ингибитора активатора плазминогена PAI – I и тканевого активатора плазминогена (tPA)**

СРБ во всех стадиях прогрессирования атеросклероза



Роль
СРБ

Дисфункция
эндотелия
↓ Вазодилатация
↓ NO

↑
Активация
эндотелия
↑ Адгезия
моноцитов
↑ Предшественники
клеток эндотелия

↑
Прогрессир.
бляшки
↑ Миграция
моноцитов
↑ Пролиферация
↑ VSMC

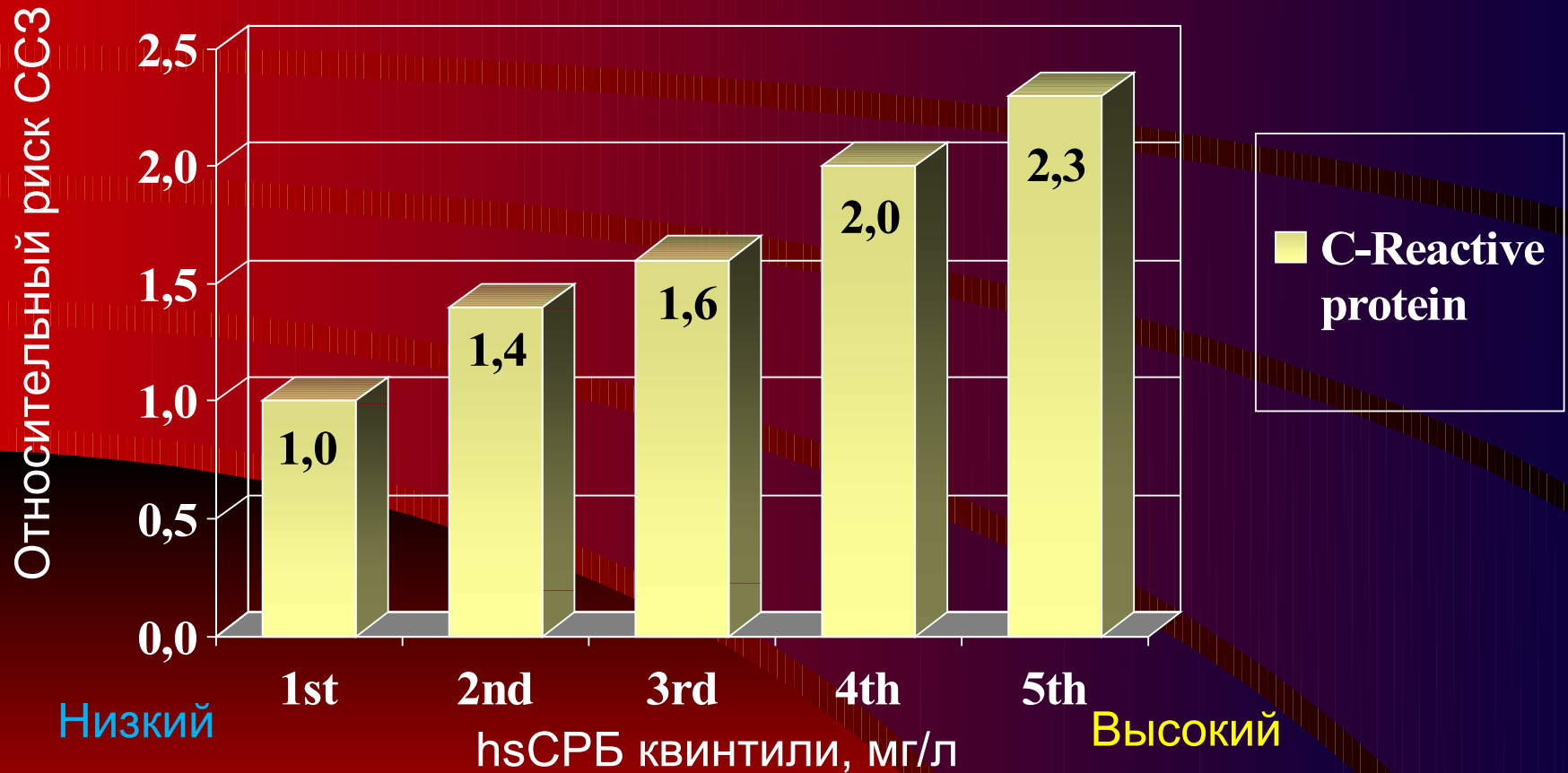
↑
Разрыв бляшки
/Тромбоз
↑ Утоньшение
↑ шляпки
↑ TF секрция
↓ Фибринолиз

Прогрессирование атеросклероза

VSMC: Vascular Smooth Muscle Cell, гладкомышечные клетки
TF: Tissue factor - тканевой фактор

Bisoendial RJ, Kastelein JJP, Stroes ESG. Atherosclerosis 2007; 195:e10-18
Packard RRS, Libby P. Clin Chem 2008; 54:24-38

hsCRP и риск ССЗ



NEJM Nov. 14, 2002

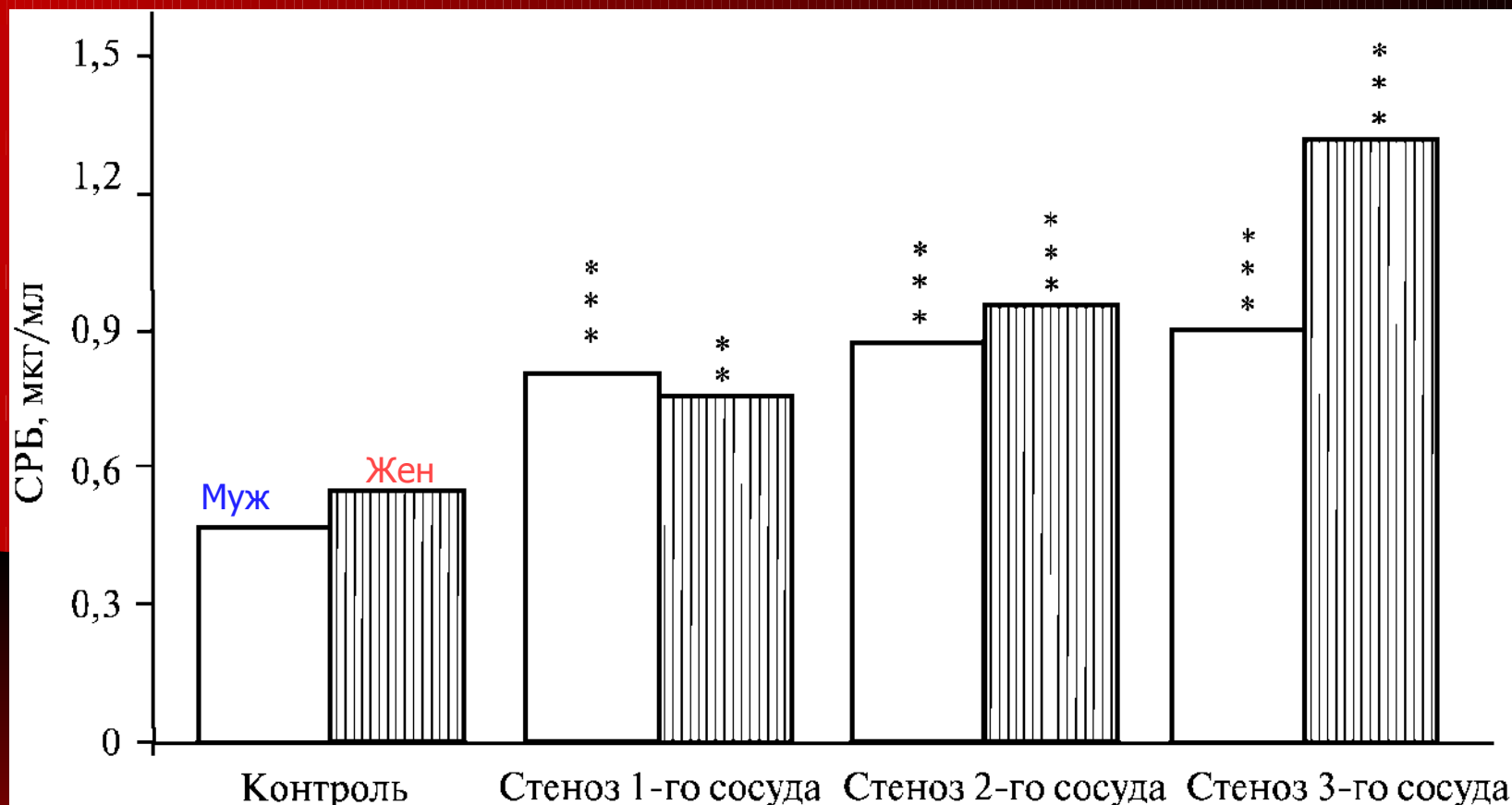
hsCRP и заболевания коронарных артерий у исходно здоровых мужчин: *MONICA–Augsburg Cohort*



hsCRP – предиктор множественности бляшек в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией

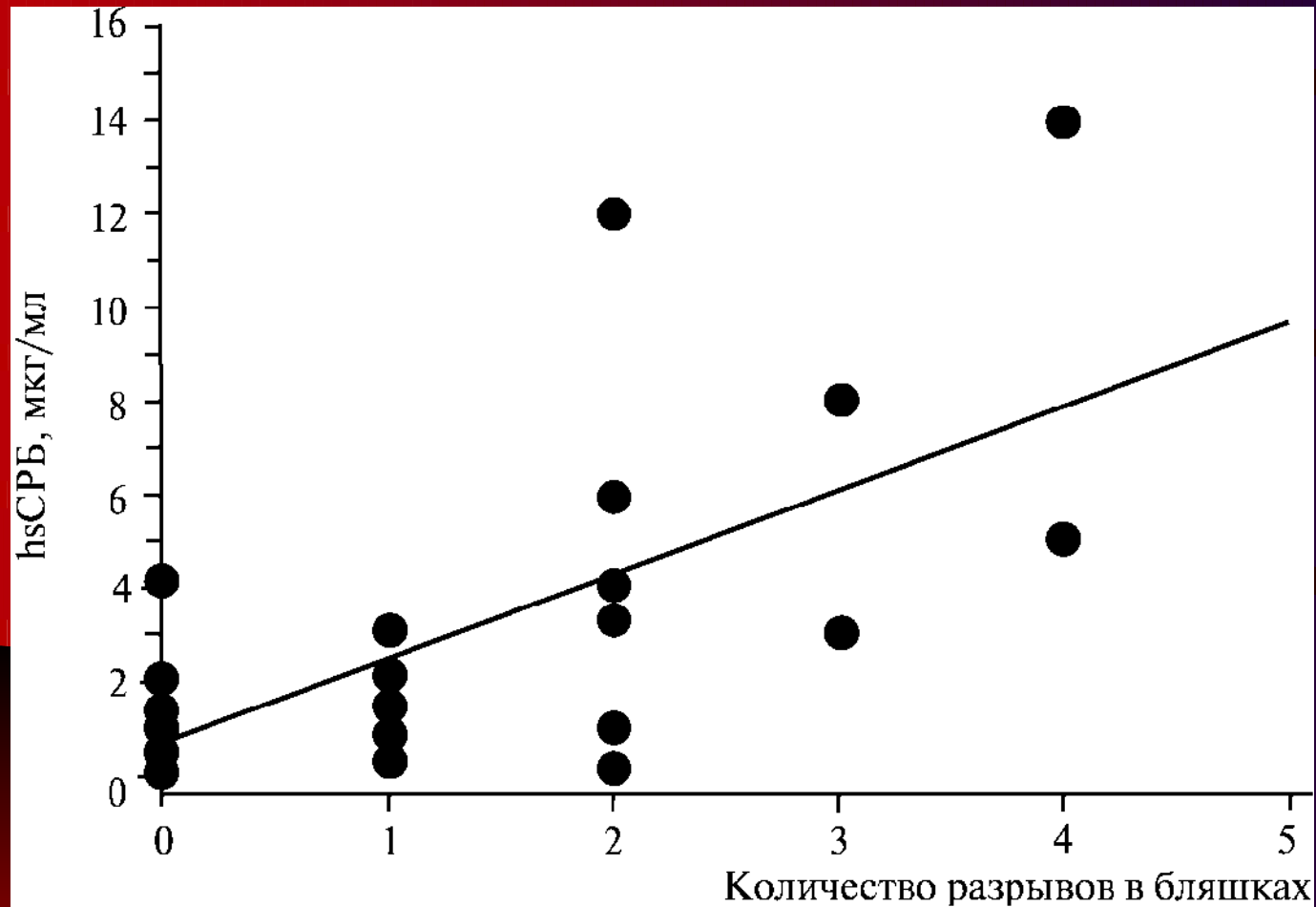


hsCRP и количество стенозов в коронарных сосудах



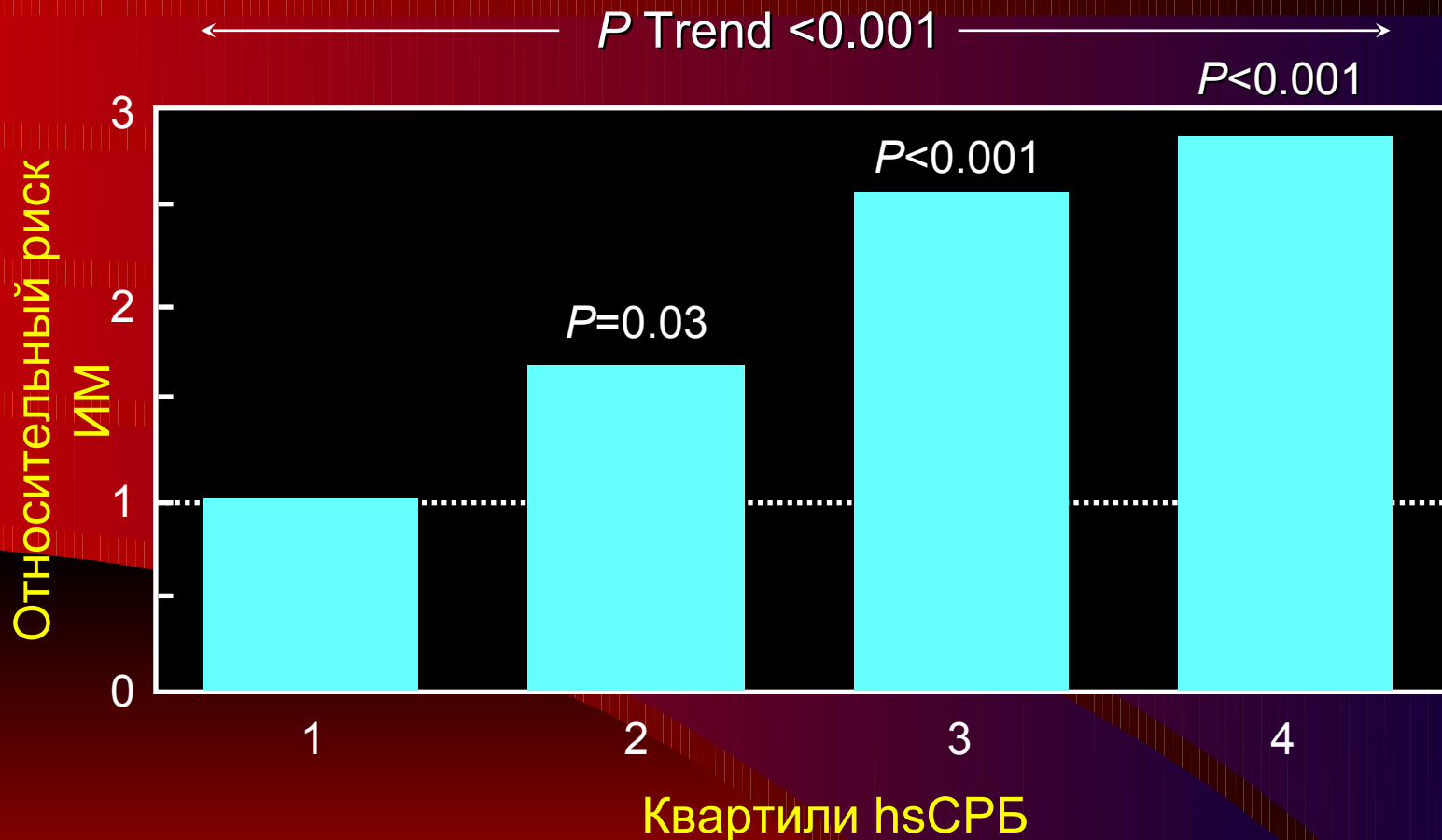
Tataru MC et al, C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. Eur Heart J. 2000;21(12):958-60.

hsCRP и количество разрывов бляшек

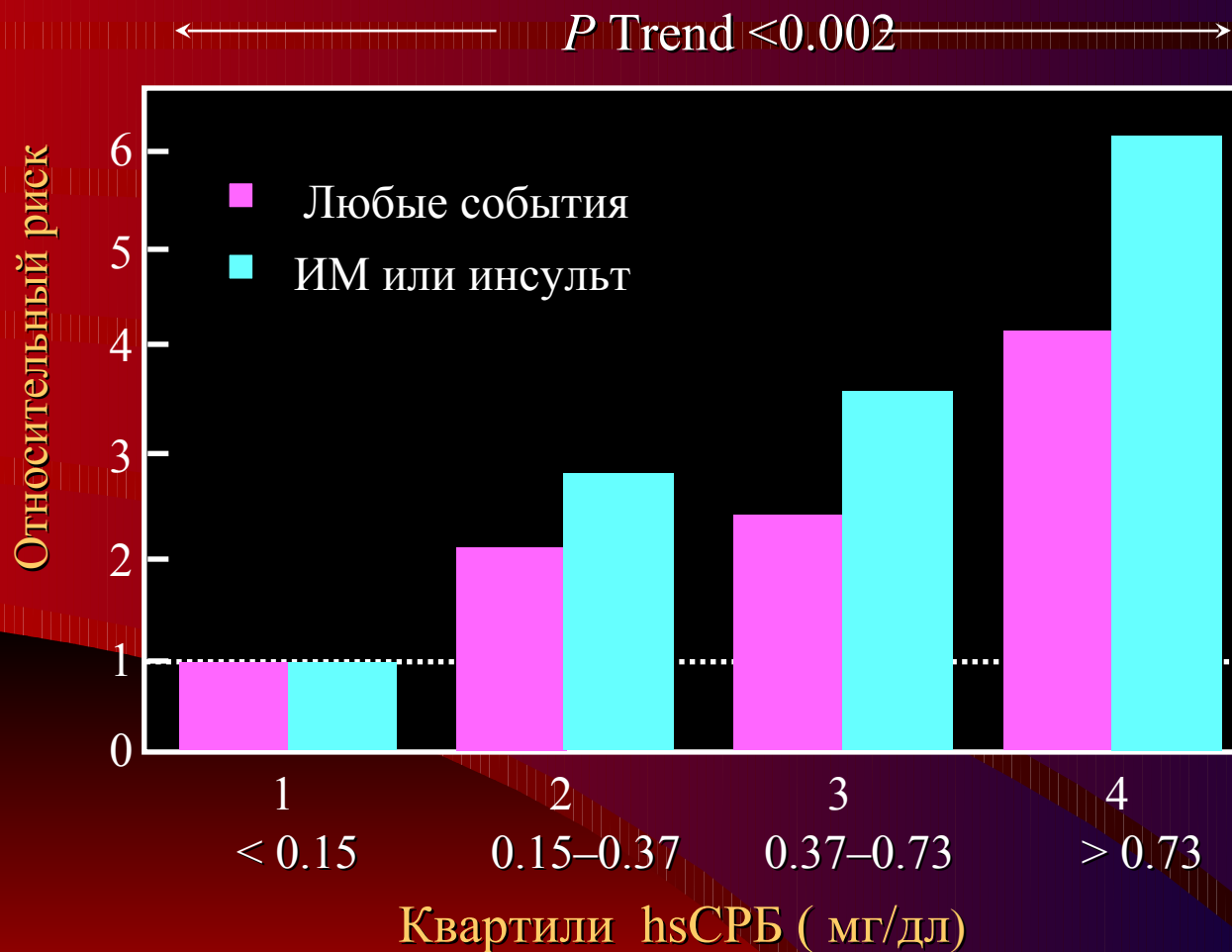


Tanaka, A. et al. Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction
J Am Coll Cardiol 2005;45:1594-1599

hsCRP и риск будущих ИМ у практически здоровых мужчин



hsCRP и риск будущих сердечно-сосудистых событий у практически здоровых женщин



hsCRP и риск будущих сердечно-сосудистых событий у практически здоровых женщин:

Подгруппы с низким риском (*Low-Risk Subgroups*)



hsCRP и риск будущих ИМ с учетом статуса курения

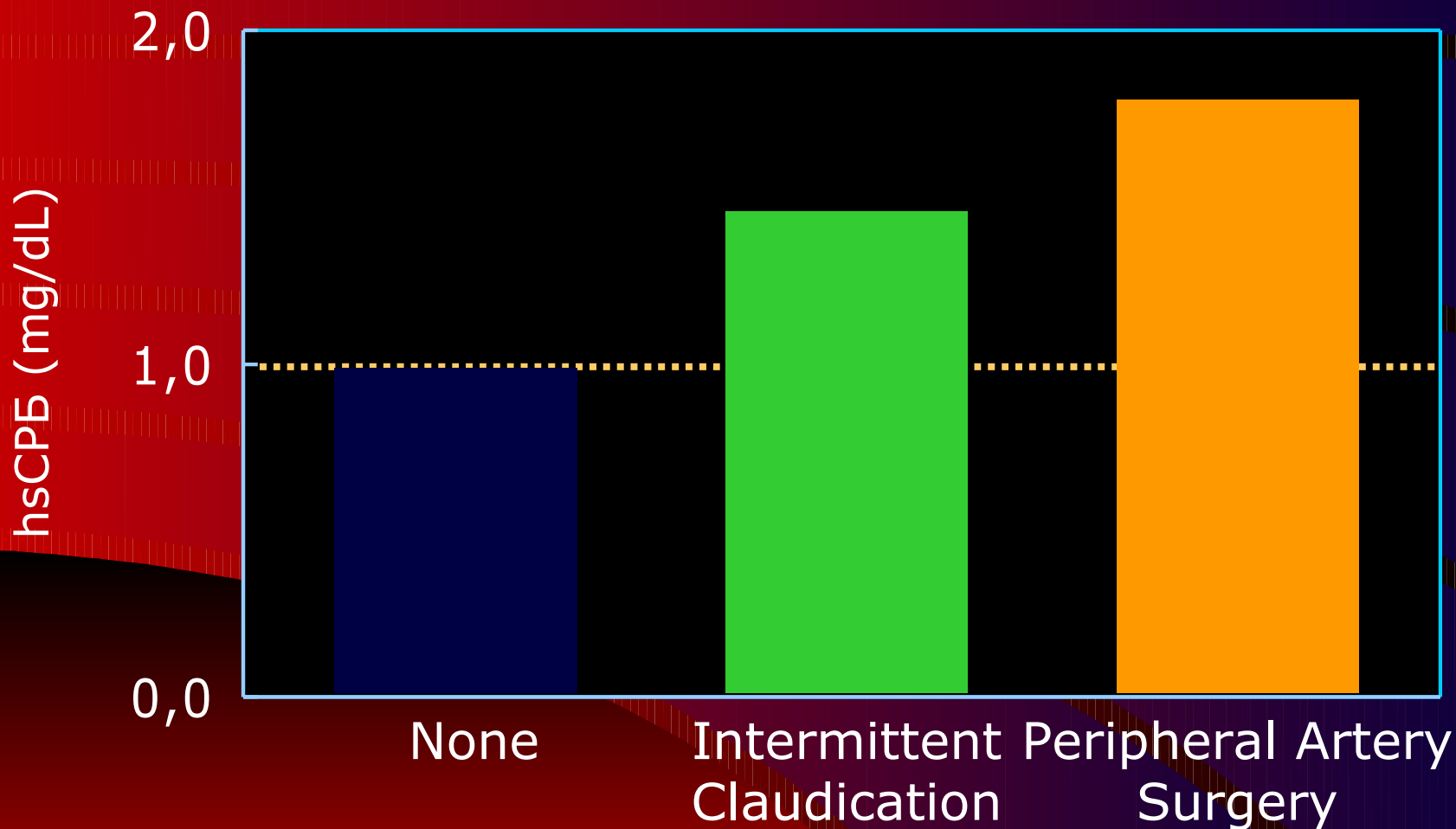


Ridker PM et al. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.

hsCRP и риск будущих инсультов у практически здоровых мужчин

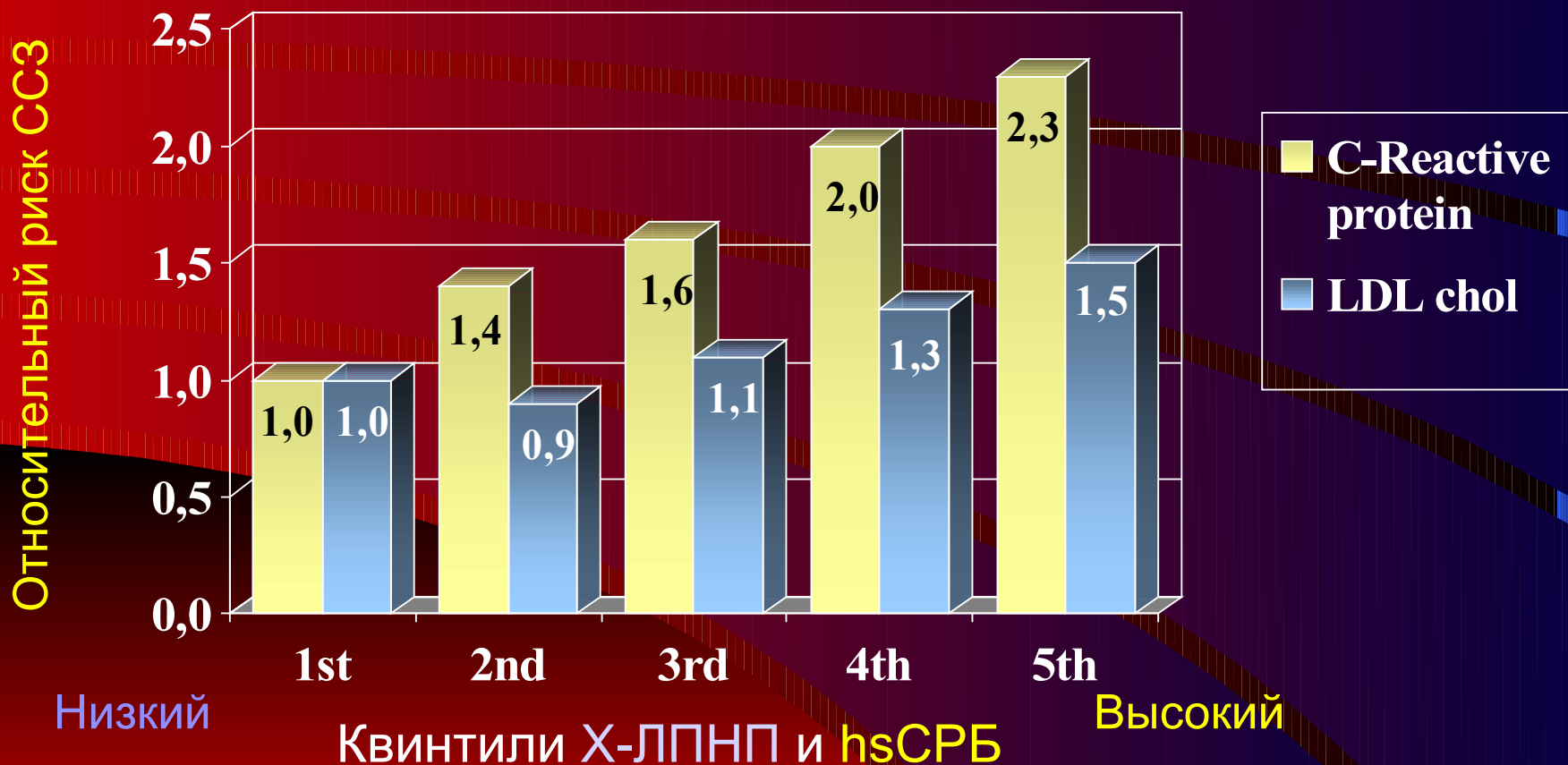


hsCRP и риск развития заболеваний периферических сосудов у практически здоровых мужчин

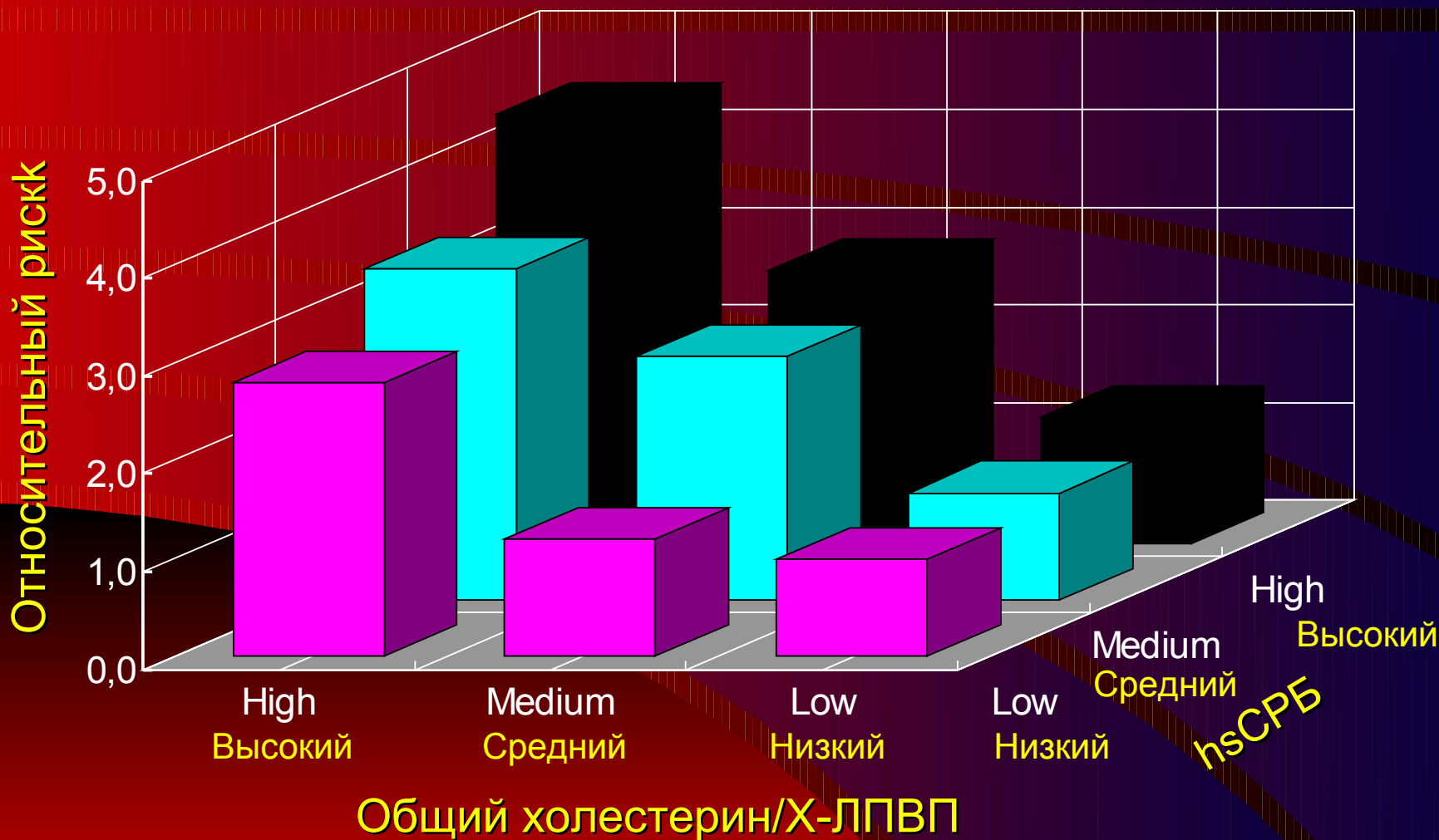


Ridker PM et al. *Circulation* 1998;97:425-428.

Х-ЛПНП, hsCRP и риск ССЗ

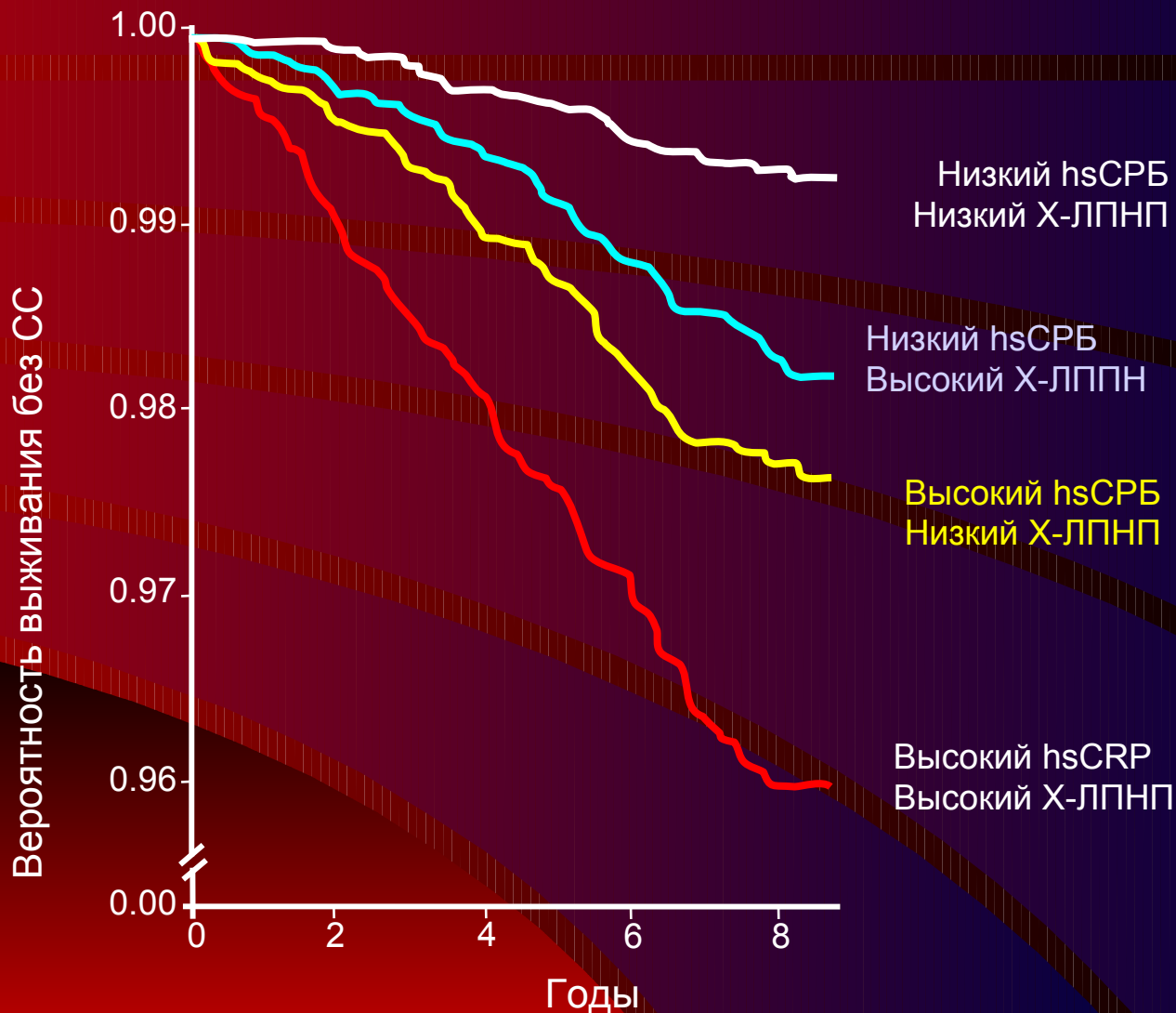


hsCRP повышает предиктивные значения ОХ/Х-ЛПВП при оценке риска первого ИМ



Вероятность выживания без сердечно-сосудистых событий в зависимости от hsCRP и X-ЛПНП

Медианные уровни
X-ЛПНП 124 мг/дл
3,24 ммоль/л
hsCRP 1,5 мг/л



Факторы риска будущих сердечно-сосудистых событий: *WHS*

ЛП(а)

Гомоцистеин

ИЛ-6

О-ХС

Х-ЛПНП

sICAM-1

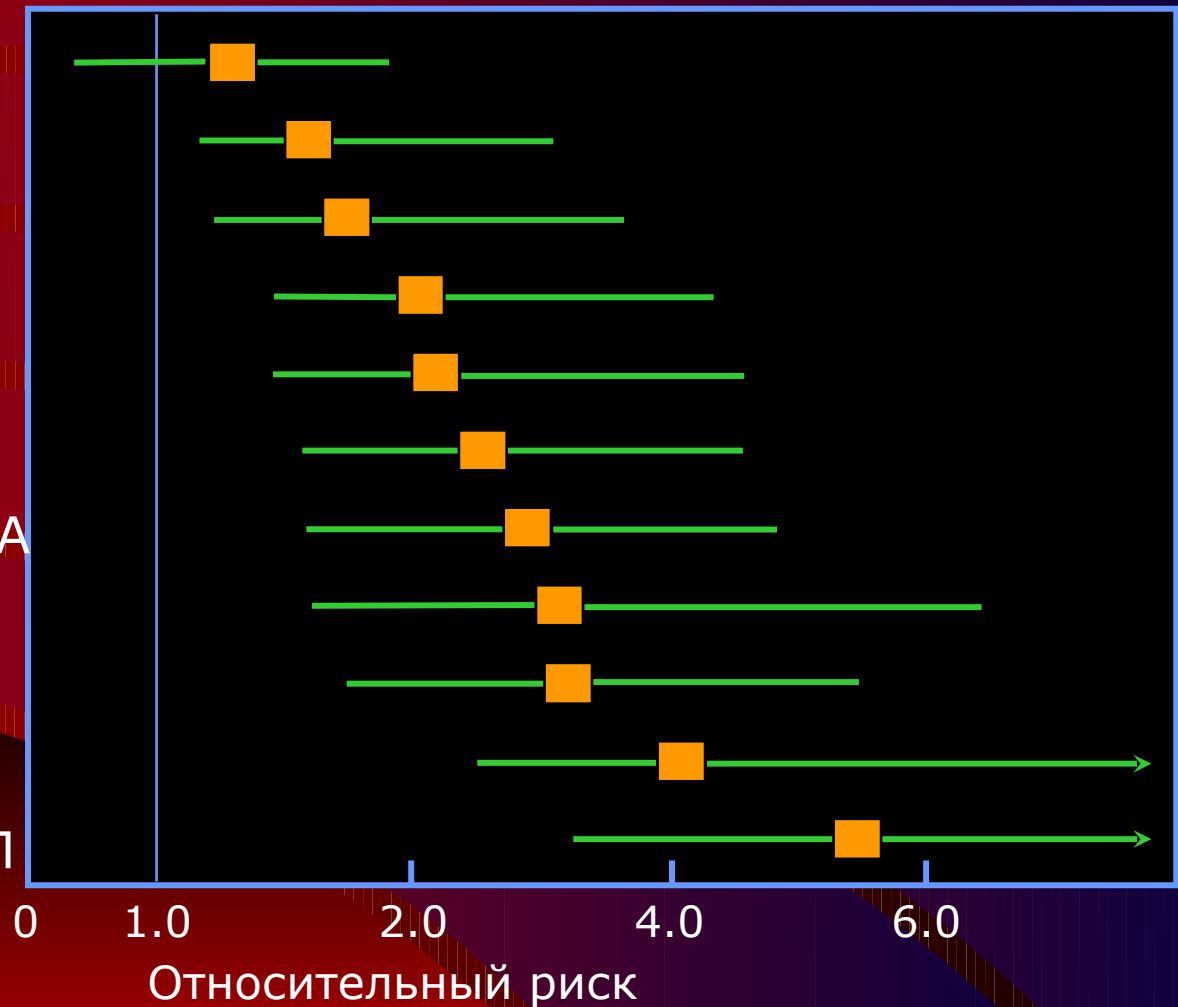
Сыв. Амил. белок А

Апо В

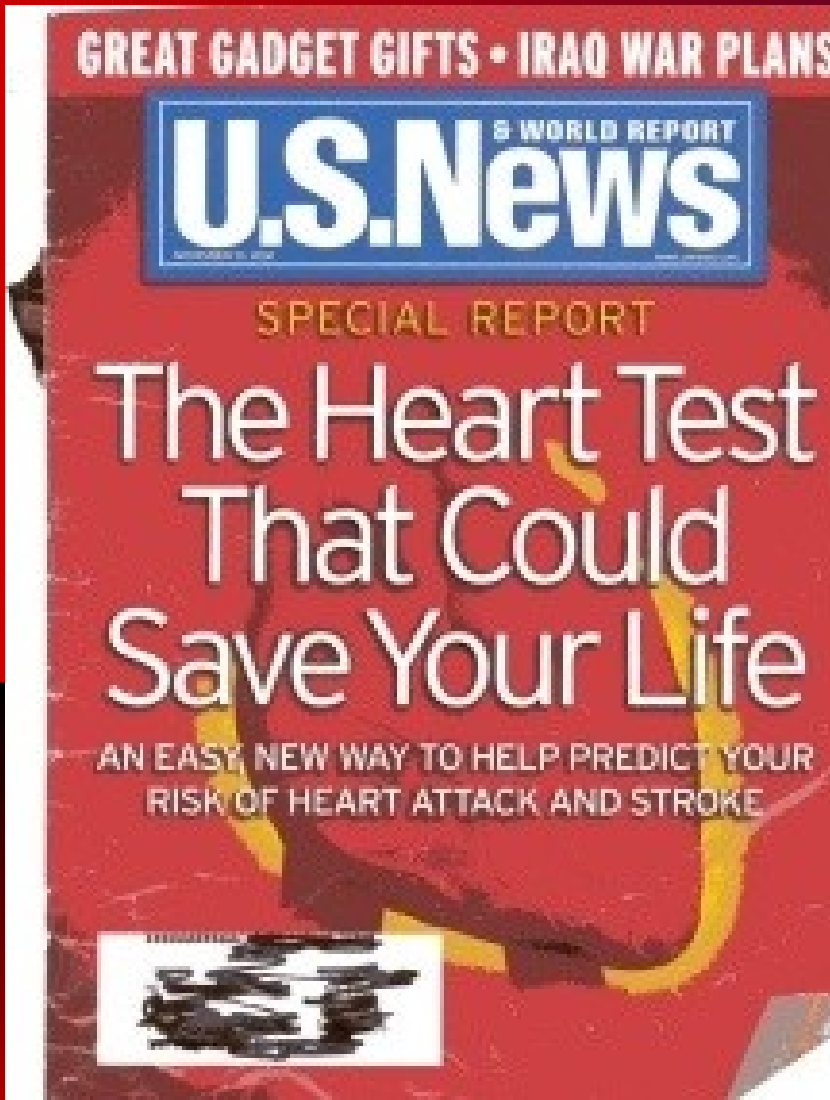
О-ХС:Х-ЛПВП

hsCRP

hsCRP+ОХ:Х-ЛПВП



Тест, который может спасти жизнь



**U.S. News & World Report
NOVEMBER 25, 2002**

A Message from the Heart

***A new test could save the
lives of millions who don't
even know they're in
danger***

By Avery Comarow

hsCRP и кардиориски у практически здоровых лиц

- | • CRP (мг/л) | Риск |
|--------------|--|
| • < 1 | ОИМ, ишемический инсульт
минимальный |
| • 1,1 – 1,9 | низкий |
| • 2,0 – 2,9 | умеренный |
| • 3,0 – 5,0 | высокий |
| • > 5,0 | очень высокий |
- Результаты более 20 проспективных исследований

Метаболический синдром: «смертельный квинтет»

5 компонентов МС:

1. Высокие триглицериды
> 1.69 ммоль/л,
2. Низкий Х-ЛПВП
1.29 ммоль/л для женщин;
1.03 ммоль/л для мужчин;
3. Гипертензия
от 130/85 мм и выше;
4. Высокая глюкоза
от 6.1 ммоль/л и выше;
5. Объем талии –
более 88 см для женщин
более 102 см для мужчин.

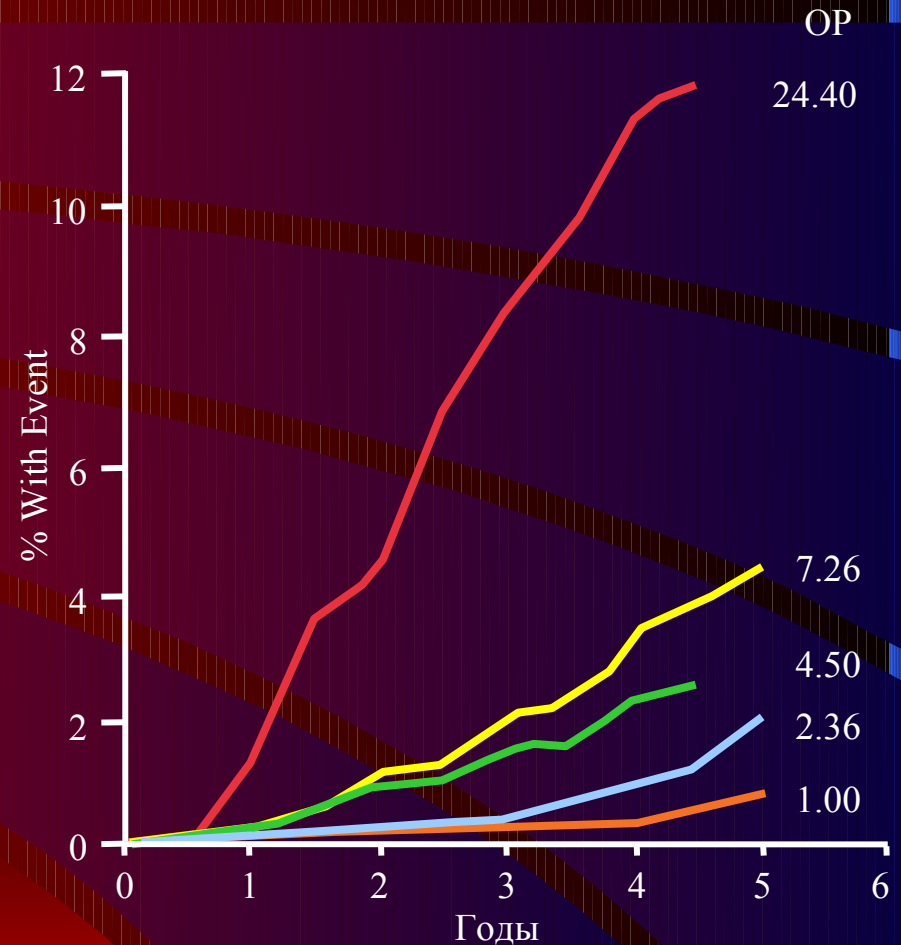
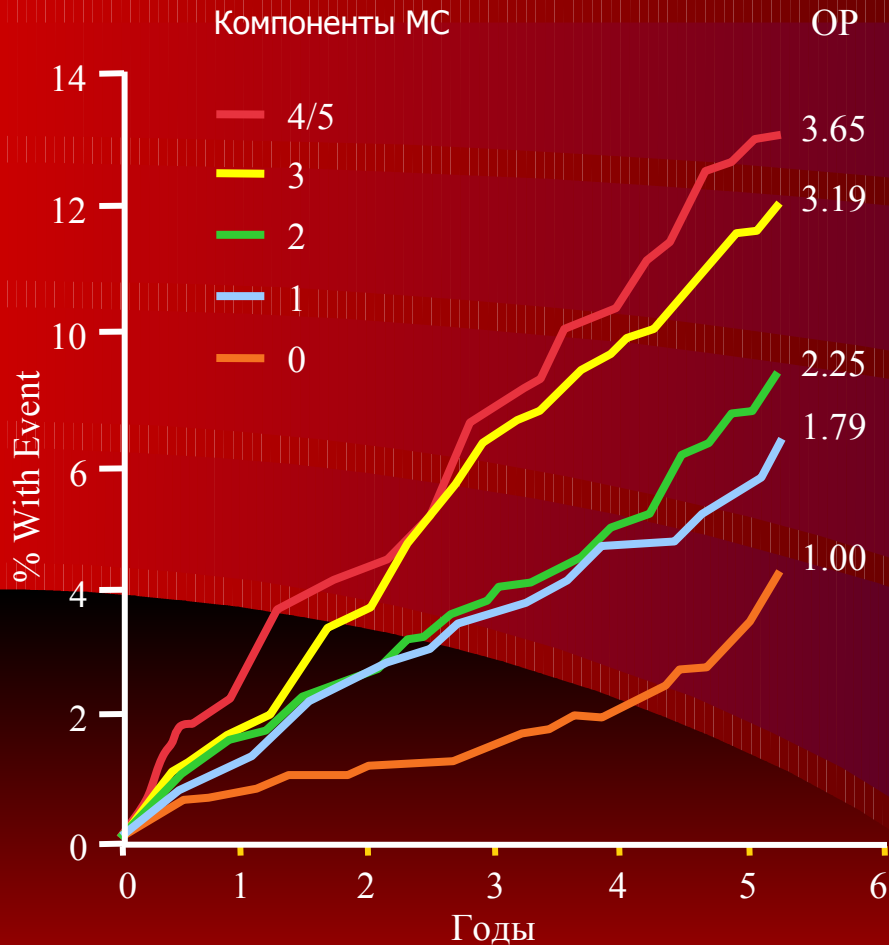


МС — предиктор ССЗ и СД, больше компонентов МС — выше риск

WOSCOPS (5974 мужчины)

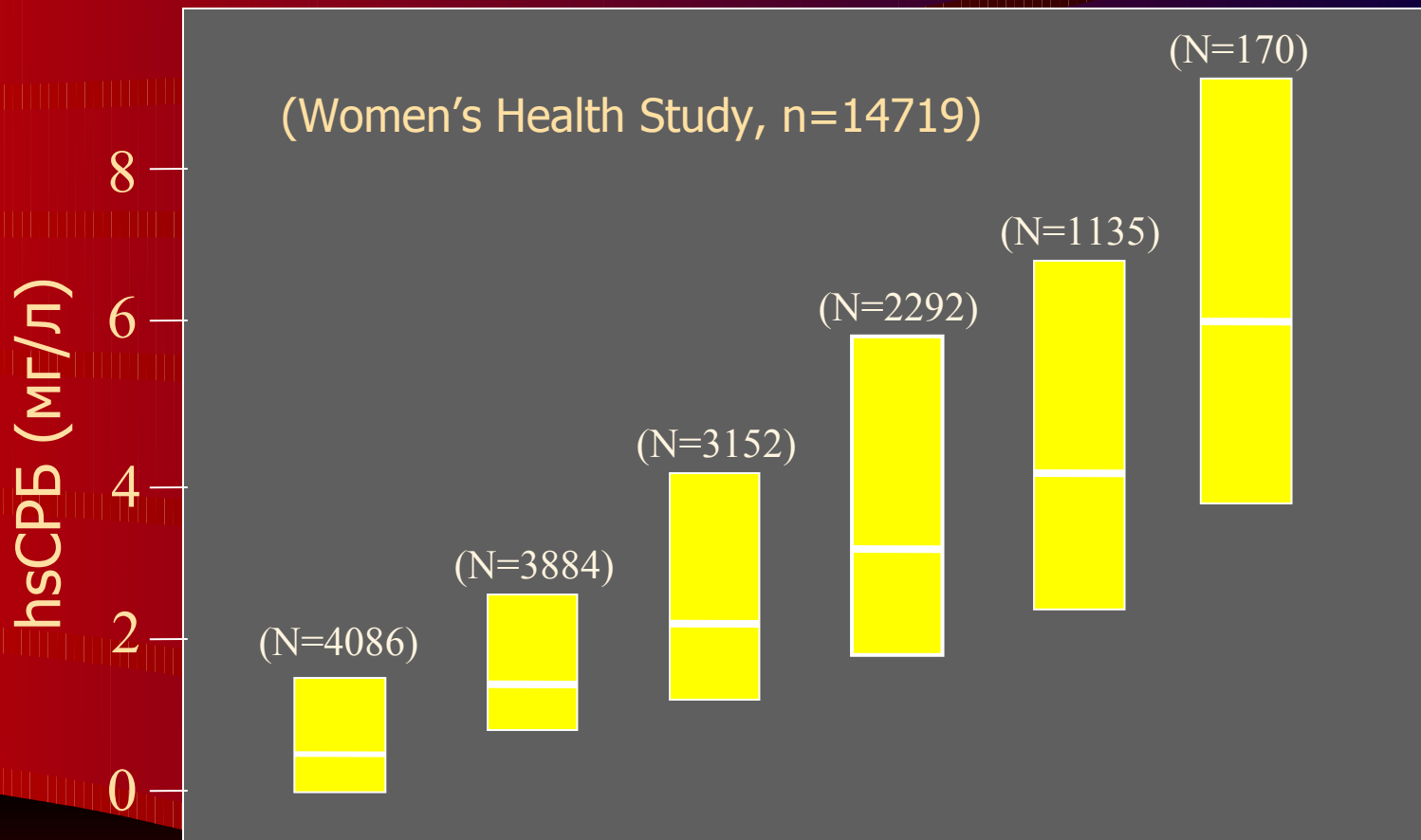
ССЗ смерть/Нефатальные ИМ

Возникновение СД



SBCO0076 031102 Gheorghiadu

hsCRP и компоненты МС



Инс.резист./СД

-

+

+

+

+

+

Висцеральн.ожир.

-

-

+

+

+

+

Гипертензия

-

-

-

+

+

+

Гипер.триглицеридемия

-

-

-

-

+

+

Низкий Х-ЛПВП

-

-

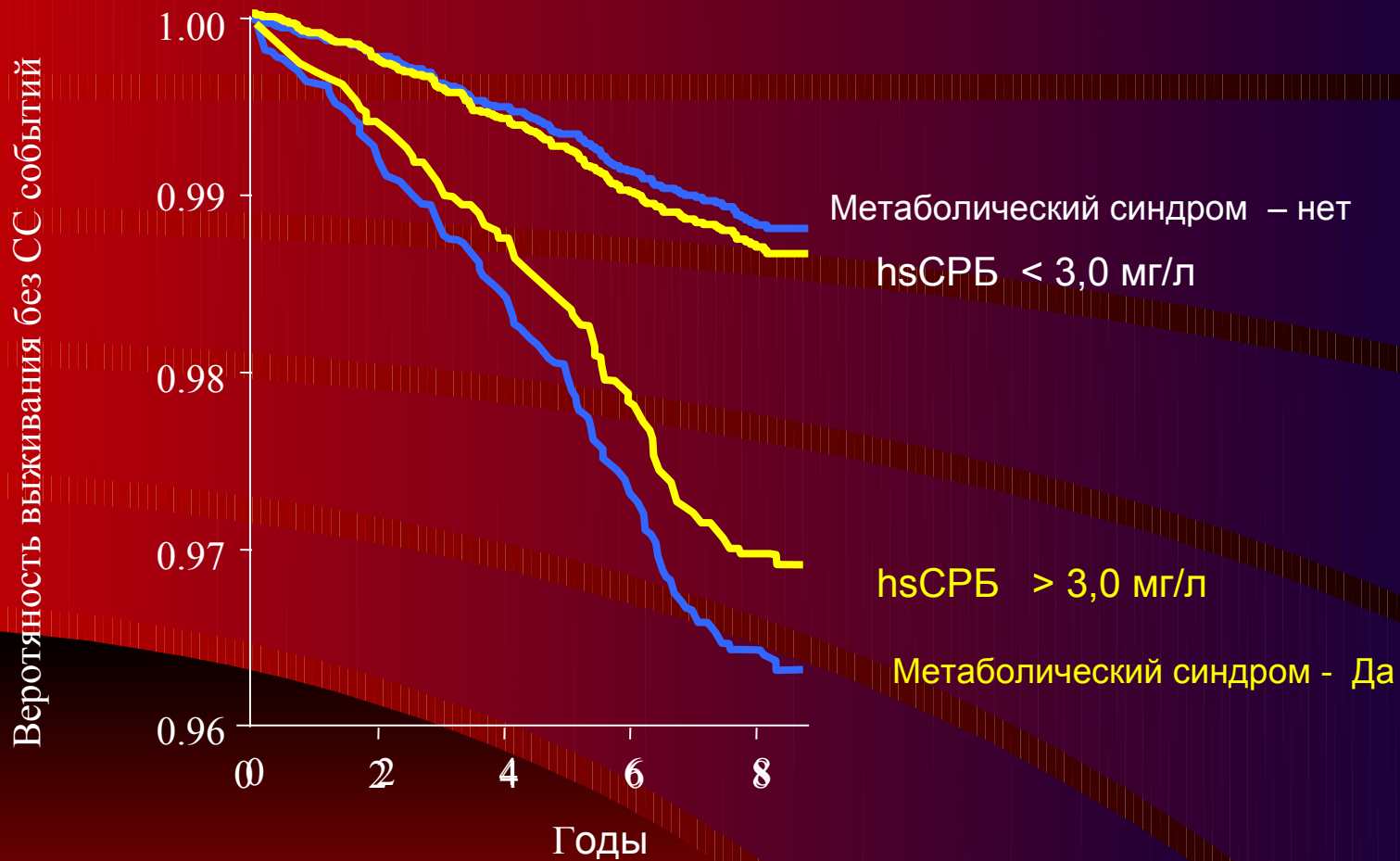
-

-

-

+

hsCRP, метаболический синдром и будущие сердечно-сосудистые события (N=14,719)



CRP, C-reactive protein; CV, cardiovascular.
Ridker PM, et al. Circulation. 2003;107:391-397.

hsCRP при гемодиализе

При гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровней CRP и провоспалительных цитокинов.

Причина такого воспаления не ясна; возможно:

- образование комплемента при контакте белков плазмы с мембраной,
- обратная фильтрация контаминированного диализата в кровоток,
- непосредственный контакт клеток крови с диализной мембраной.

Повышение CRP во время гемодиализа

- на 1 мг/л - повышает риск летальности на 9%.
- на 3 мг/л - повышает риск летальности на 30%

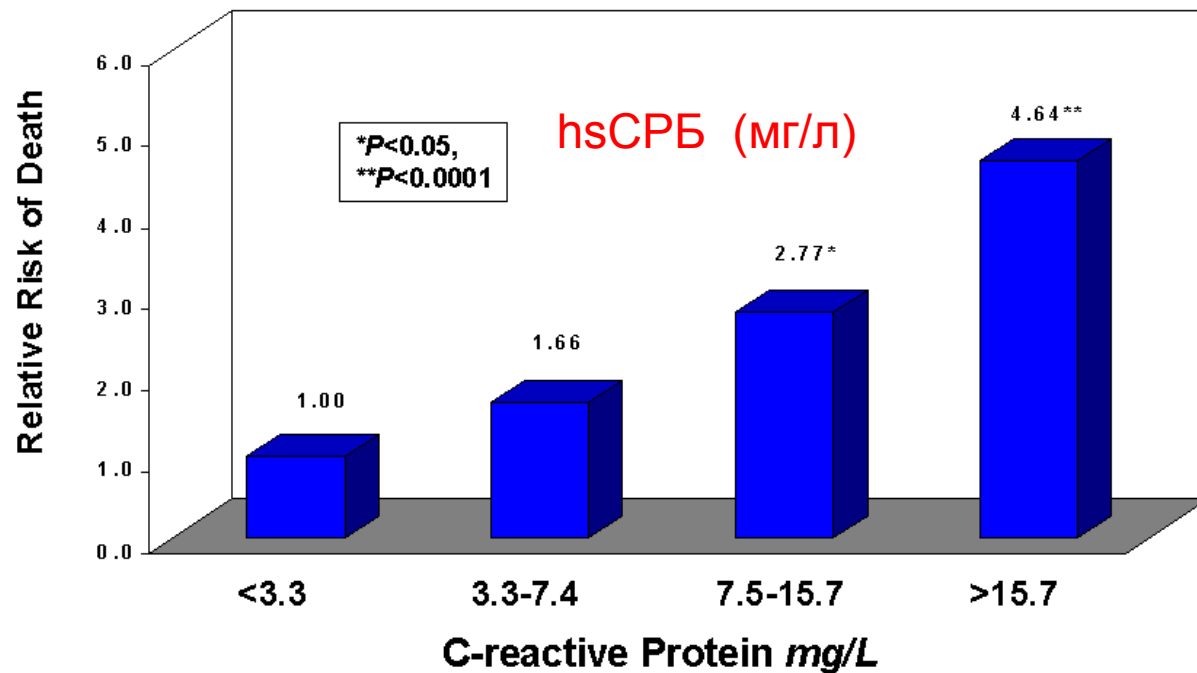
Если после диализа CRP не снижается – это плохой прогноз!

Korevaar JC et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. Am Soc Nephrol. 2004; 15 (11): 2916 - 2922



hsCRP и риск смертности при гемодиализе

C-Reactive Protein and Mortality Risk in Hemodialysis

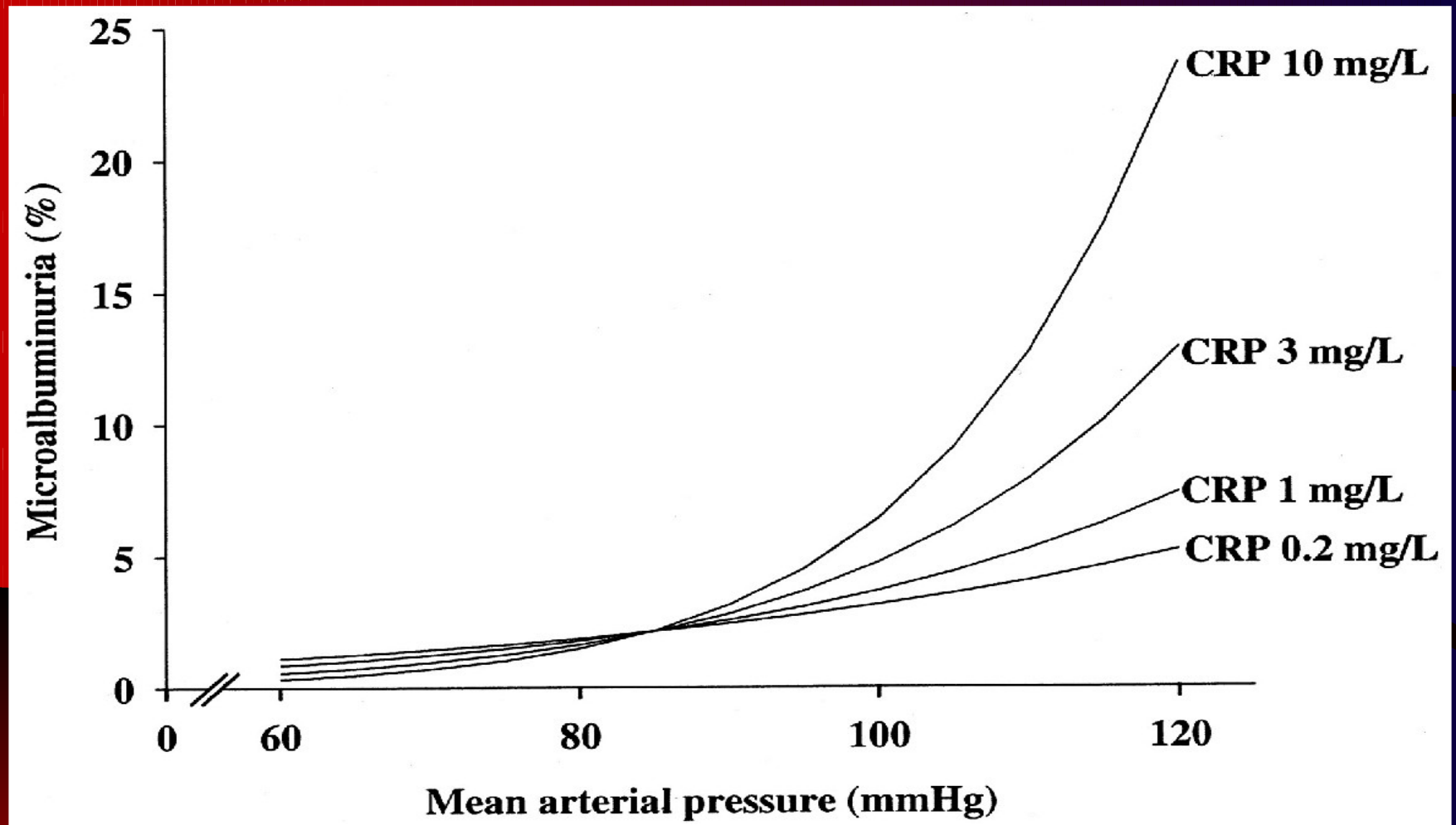


Slide 11.

Zimmerman *et al*: Kidney Int 1999, 648-658

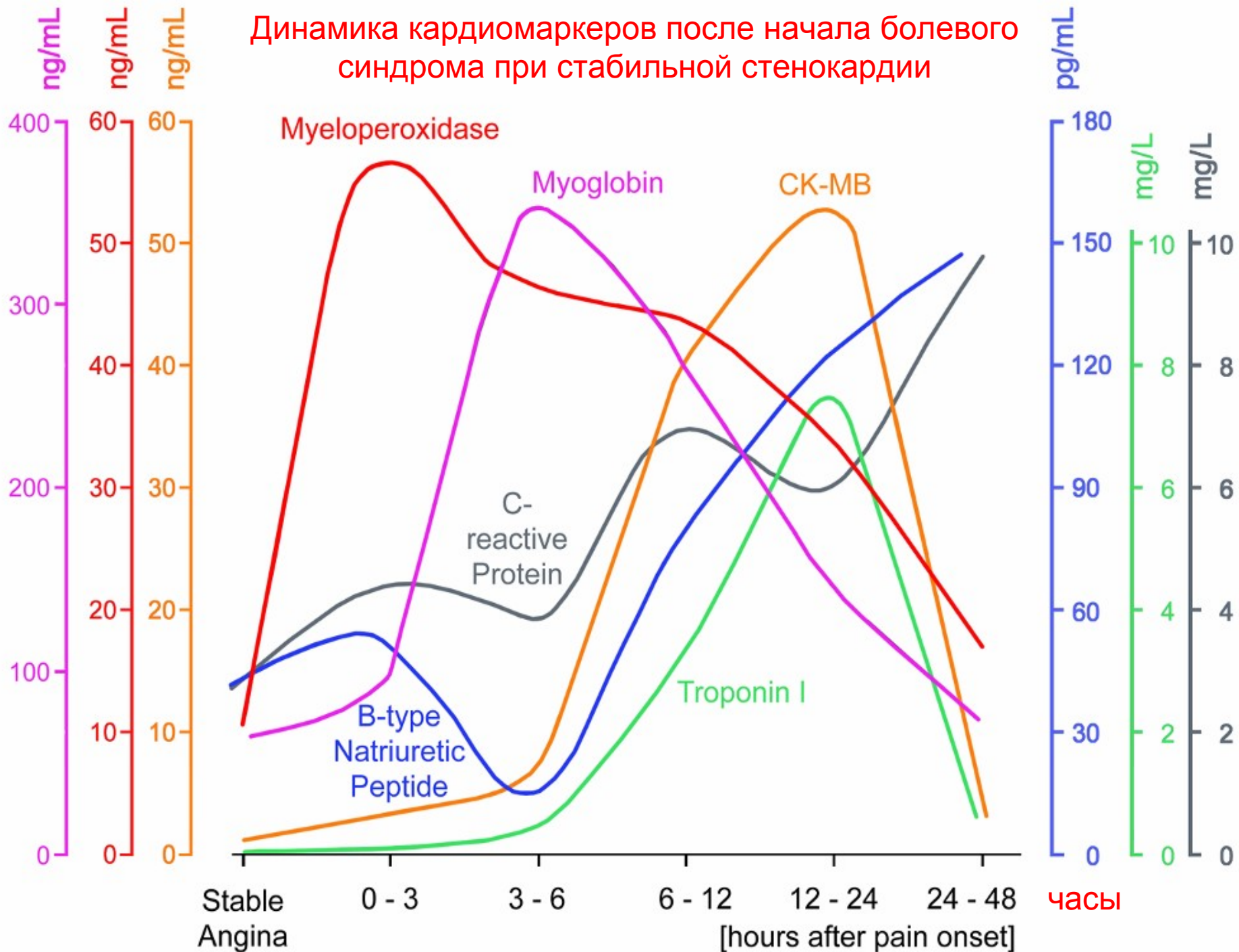
Относительный
риск смерти

Артериальное давление, hsCRP и микроальбуминурия

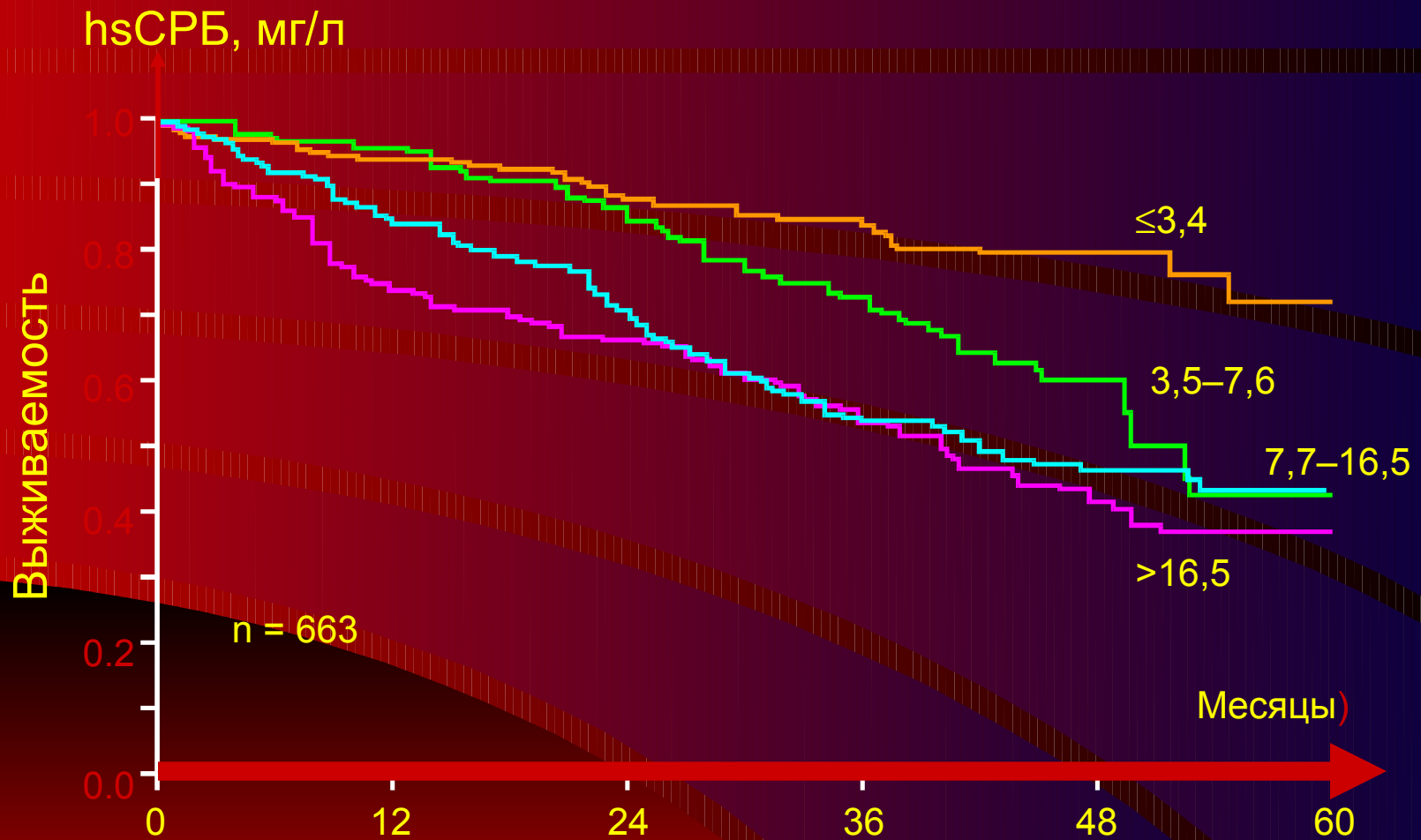


**СРБ при оценке тяжести
ОКС и ИМ и
прогнозировании их
последствий**

Динамика кардиомаркеров после начала болевого синдрома при стабильной стенокардии



Уровни hsCRP и выживаемость после ОКС



hsCRP и острый коронарный синдром

Пациенты с ОКС

hs CRP >7,44 мг/л

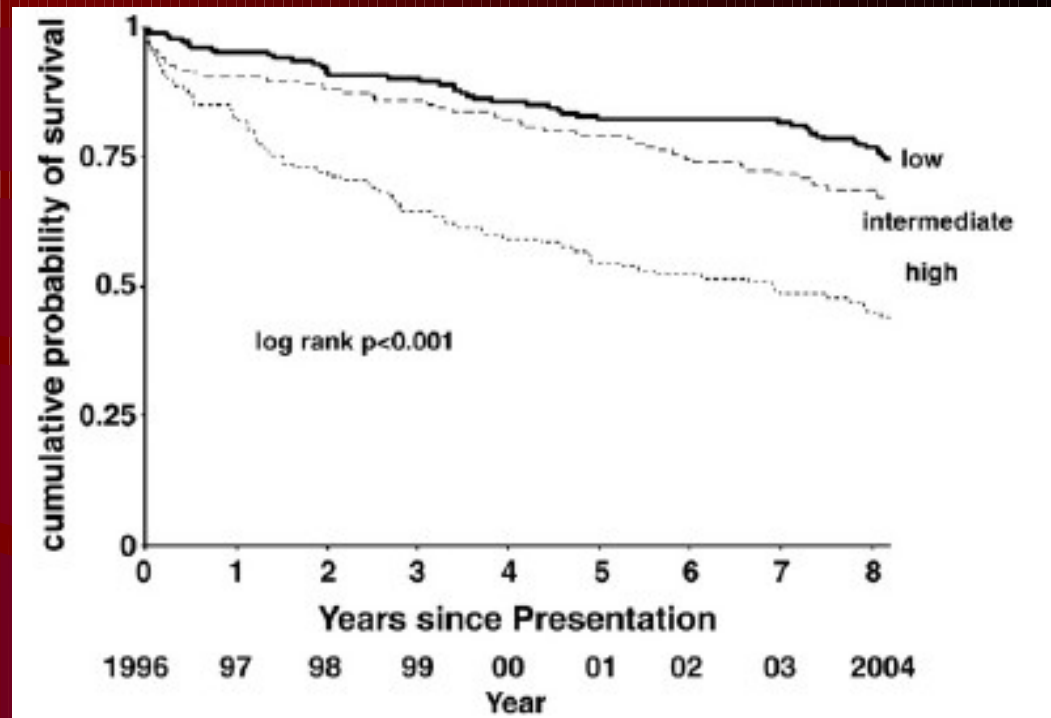
при поступлении
имеют повышенный
риск летальности
через 5 лет

Уровни CRP

низкий <3,00 мг/л

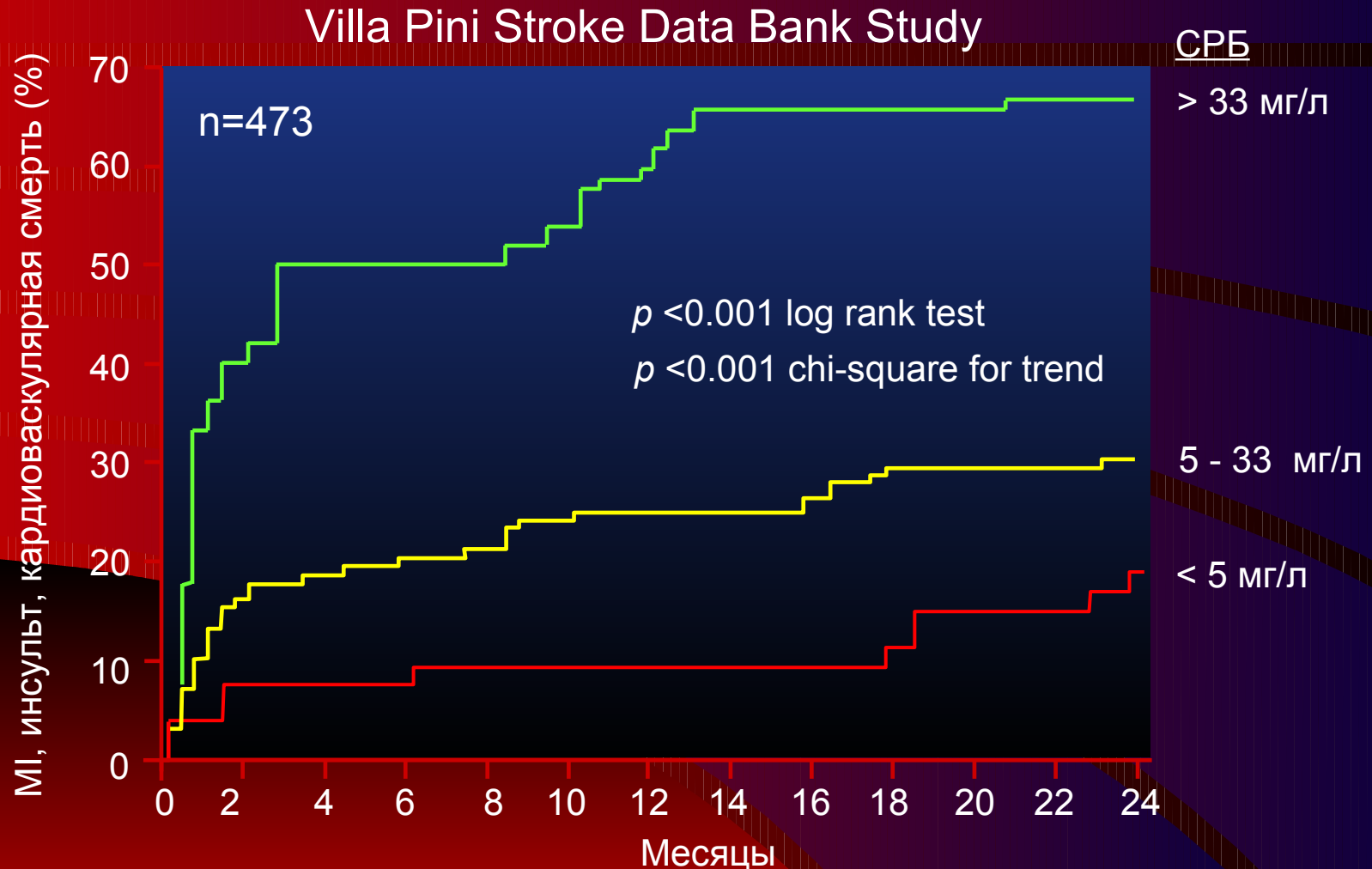
средний 3.00–7.44

высокий >7.44



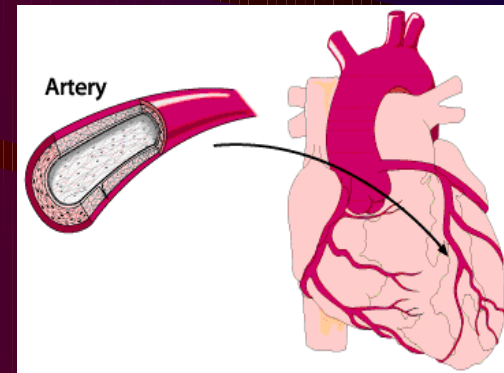
Kavsak PA, et al. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. Clin Biochem. 2007;40(5-6):326-329

СРБ предсказывает риск сердечно-сосудистых событий после первого инсульта



СРБ при ОИМ

- Некроз тканей при ОИМ вызывает сильный острофазный ответ
- Уровень СРБ прямо связан с обширностью ИМ и тяжестью его последствий



Anzai T et al et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction.

Circulation. 1997; 96:778–84

СРБ после ОИМ

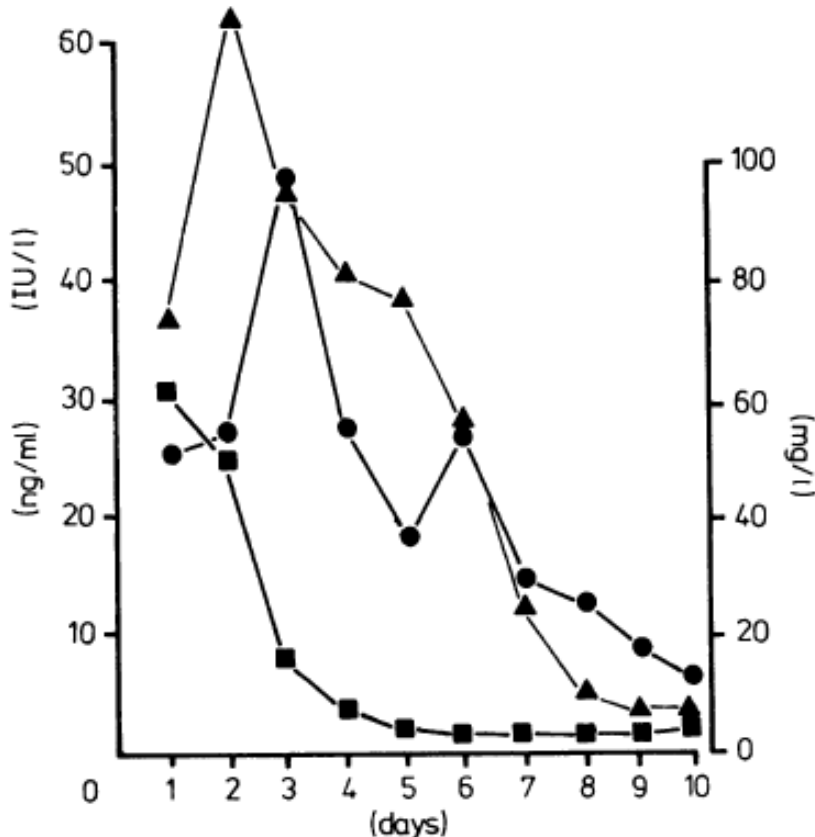


Fig. 2 Daily median values for C-reactive protein (●) in mg/l, creatine kinase MB (■) in IU/l, and cardiac troponin (▲) in ng/ml after myocardial infarction in the same 17 patients as in Fig. 1.

СРБ достигает максимума на 3-ий день после ИМ и затем снижается, параллельно с уровнями других кардиальных белков.

Мониторинг СРБ после ИМ – свидетельствует о его размере ИМ и о тяжести его грядущих осложнений

VOULGARI, Fet al Serum levels of acute phase and cardiac proteins after myocardial infarction, surgery, and infection
BrHeartj 1982; 48: 352-6

СРБ и КК МБ после ОИМ

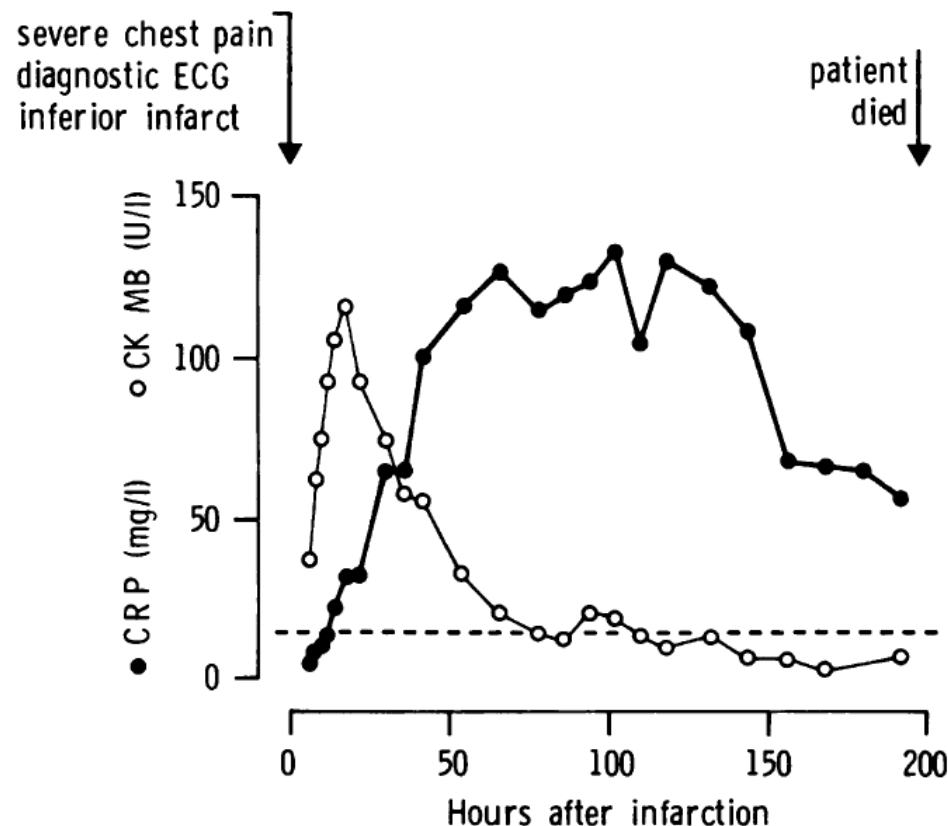
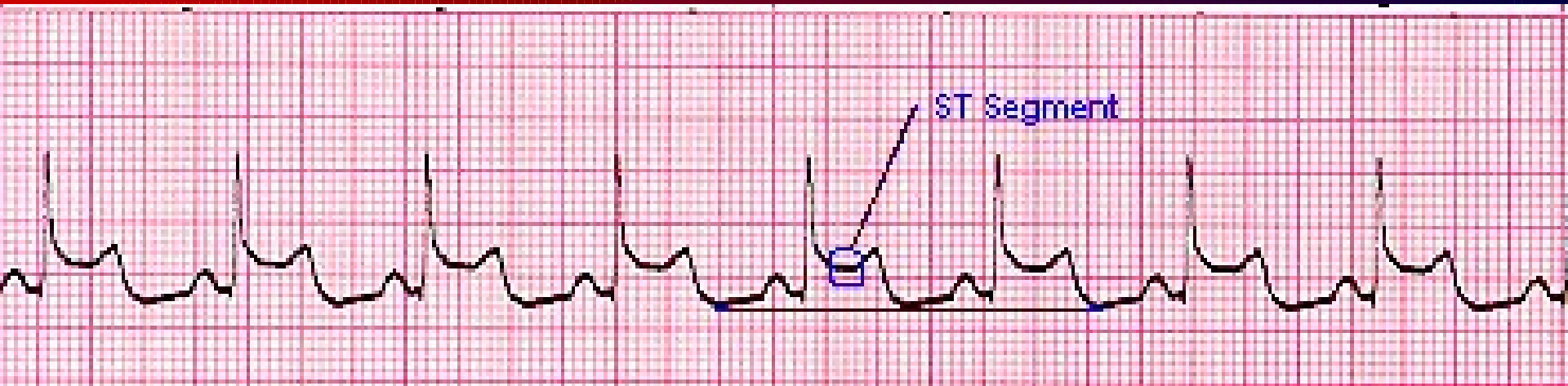


Fig. 3 Serial CRP and CK MB values in a 50-year-old man who had previously recovered from an anterior myocardial infarct but then suffered fresh inferior infarction. He remained unwell thereafter with a low output state and died 200 hours after the onset of pain. — —, upper limit of normal for CK MB.

De Beer FC et al., Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. Br Heart J 1982; 47: 239-43

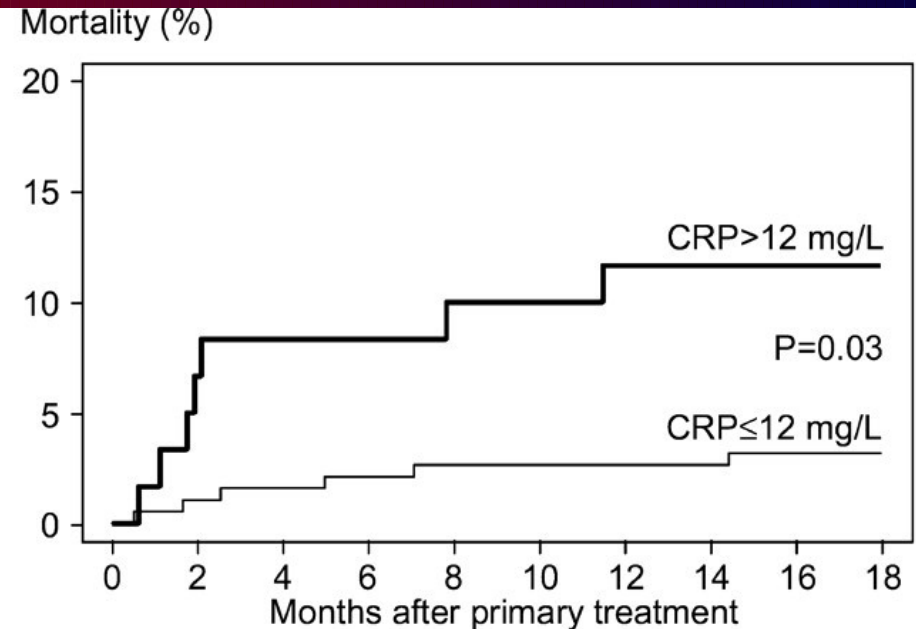
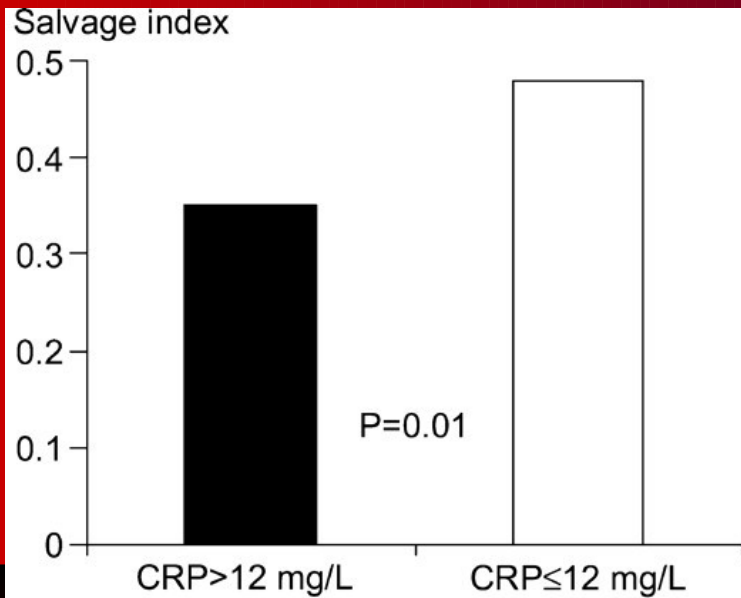
СРБ и ИМ с подъемом интервала ST



У пациентов с ИМ и перенесших
чрезкожные коронарные процедуры,
измеренный при поступлении СРБ,
предсказывает летальность
и позволяет стратифицировать больных
согласно степени коронарного риска

При СРБ $\geq 31,0$ мг/л риск наибольший

Выживаемость, летальность и уровни СРБ, измеренные при поступлении пациентов с ОИМ



Dibra A. Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment *European Heart Journal* 2003 24(12):1128-1133

СРБ – показатель рисков после ОИМ

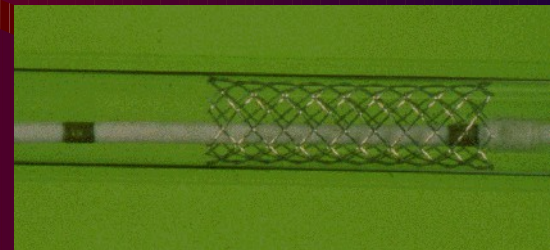
При динамическом обследовании 220 больных ОИМ максимальный уровень СРБ был выше у пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность ЛЖ и разрыв миокарда, чем у больных без этих осложнений.

Повышение СРБ более 20 мг/л – независимый фактор риска аневризмы ЛЖ, СН и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ.

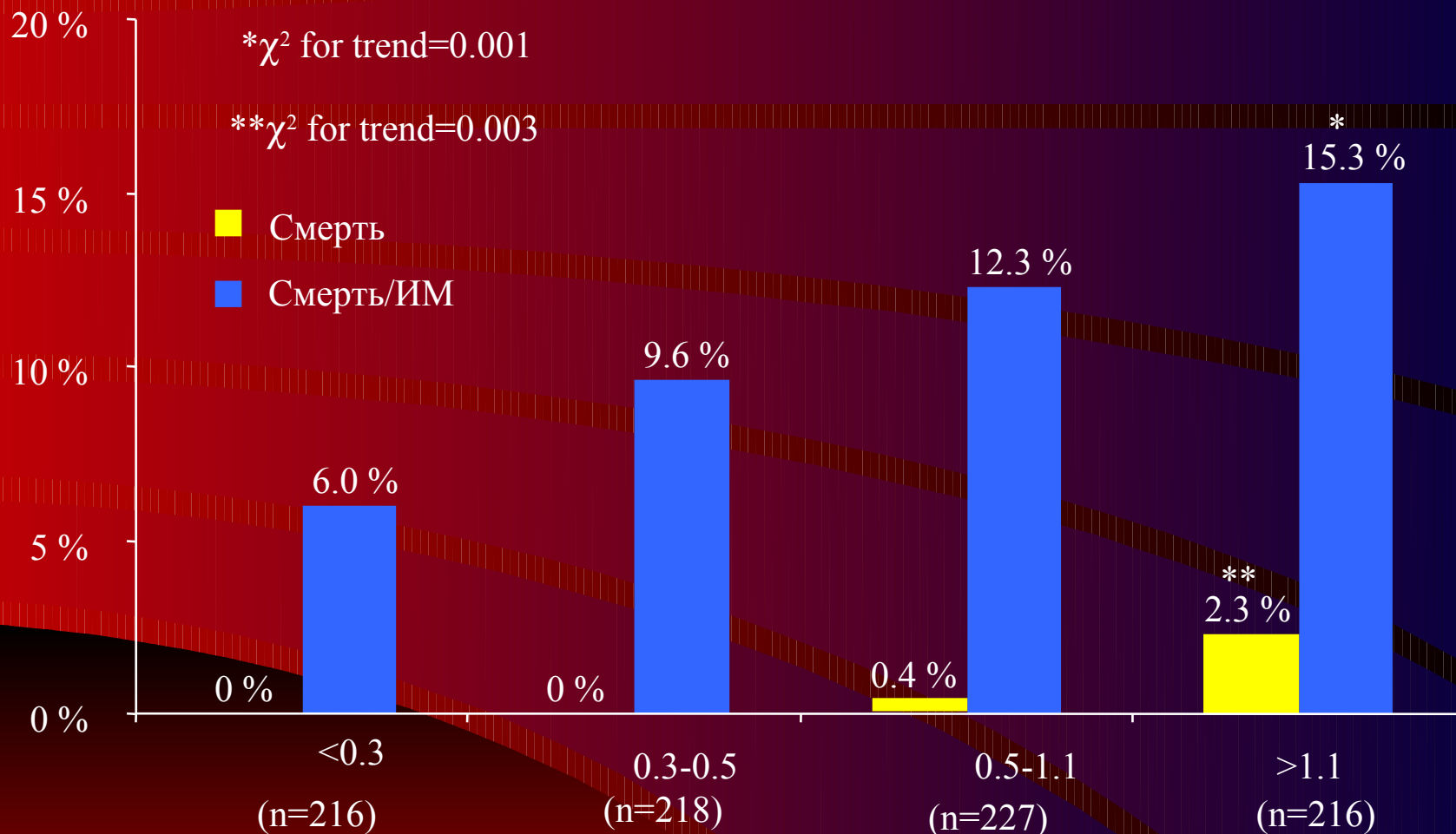
- Anzai T, et al Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction.
- Chest. 2004;125(2):384-389

hsCRP и стентирование с атериоэктомией

Предоперационные уровни hsCRP 3,95 (2,2-5,7) против 2 (1,3-3,3) мг/л предсказывают коронарные события после коронарного стентирования, несмотря на уменьшение количества бляшек за счет направленной атериоэктомии



СРБ и исходы у стентированных пациентов



Chew DP, et al. Circulation. 2001;104:974-975.

СРБ; Квартили (мг/дл)

hs СРБ и чрезкожное коронарное стентирование

- Чрескожное коронарное стентирование
- связано с индукцией воспаления в стенках артерий
- У 73 пациентов с исходным уровнем hsСРБ - $1,36 \pm 0,93$ мг/л
- через 24 ч $4,34 \pm 3,3$
- Через 12 ч
- При стентировании 1-го сосуда $2,69 \pm 2,48$
- нескольких сосудов $4,15 \pm 3,17$
- Через 24 ч 1-го сосуда $3,76 \pm 3,13$
- нескольких сосудов $5,69 \pm 3,38$
- Kralisz P et al Changes in C-reactive protein levels following coronary stent implantation
- Depend on the extent of periprocedural arterial injury.
- Kardiologia Pol. 2006;64(4):364-371;

hsCRP

и аортокоронарное шунтирование

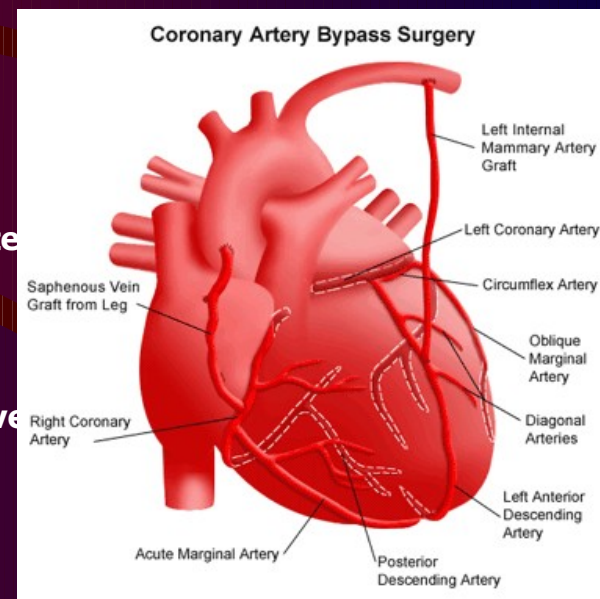
**Повышенные
предоперационные уровни hsCRP
2,22 (1,11 – 4,47) мг/л
против 1,23 (0,71 – 2, 27) мг/л
предсказывают
раннюю окклюзию
шунтированных артерий
после АКШ**

- Hedman A, et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events?
- Int J Cardiol. 2007;120(1):108-114

hsCRP и аортокоронарное шунтирование

- **Повышенный**
- **перед первичным АКШ с ИК (on-pump)**
- **уровень hsCRP = или > 10 мг/л –**
- **независимый предиктор**
- **летальности**
- **после шунтирования**
- **коронарных артерий**

- **Biancari F et al Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery.**
- **Ann Thorac Surg. 2003; 76(6):2007-2012.**
- **Kangasniemi OP et al Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery**
- **Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29(6):983-985.**



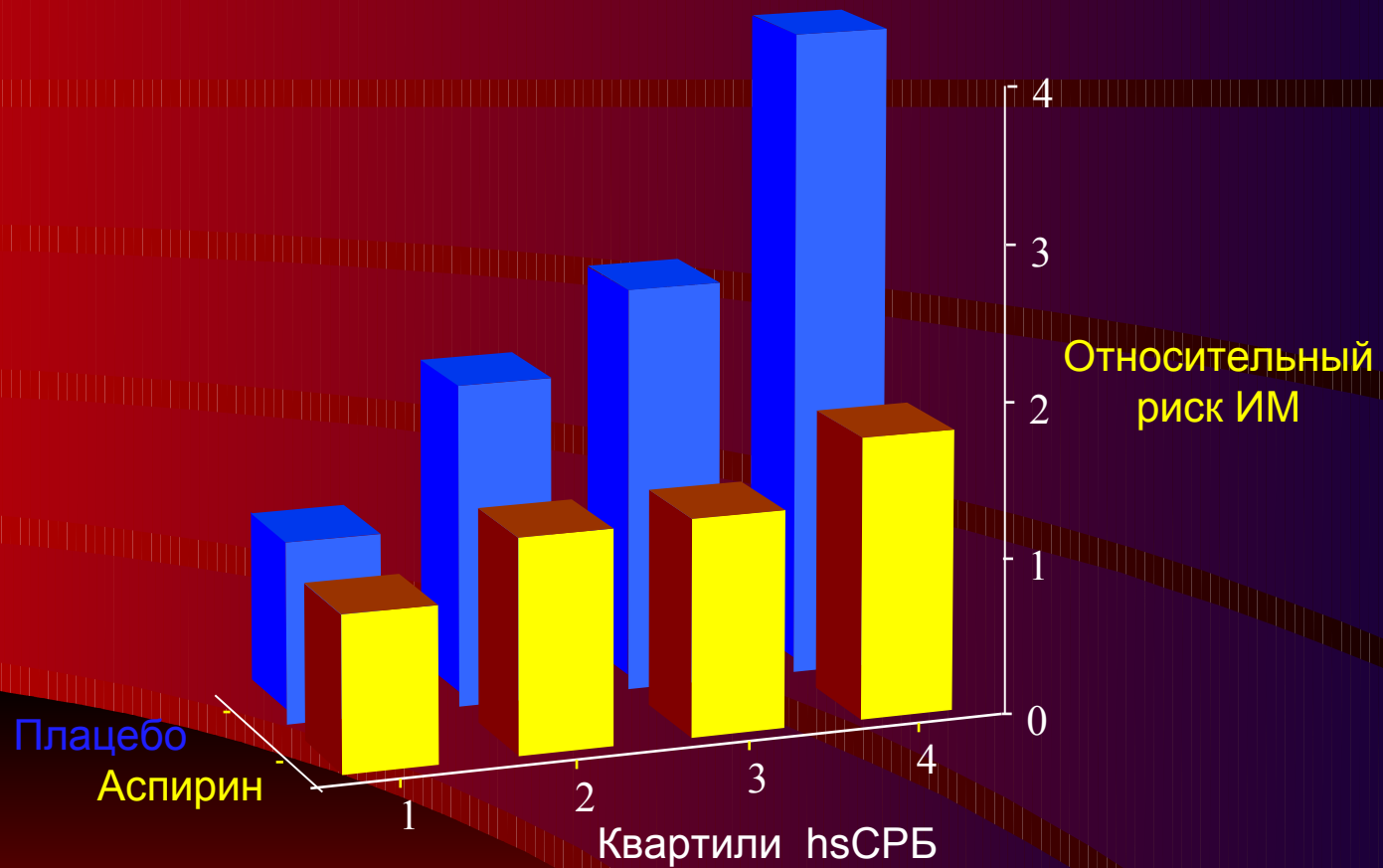
Снижение hsCRP — цель первичной профилактики ССЗ



Плейотропный эффект статинов

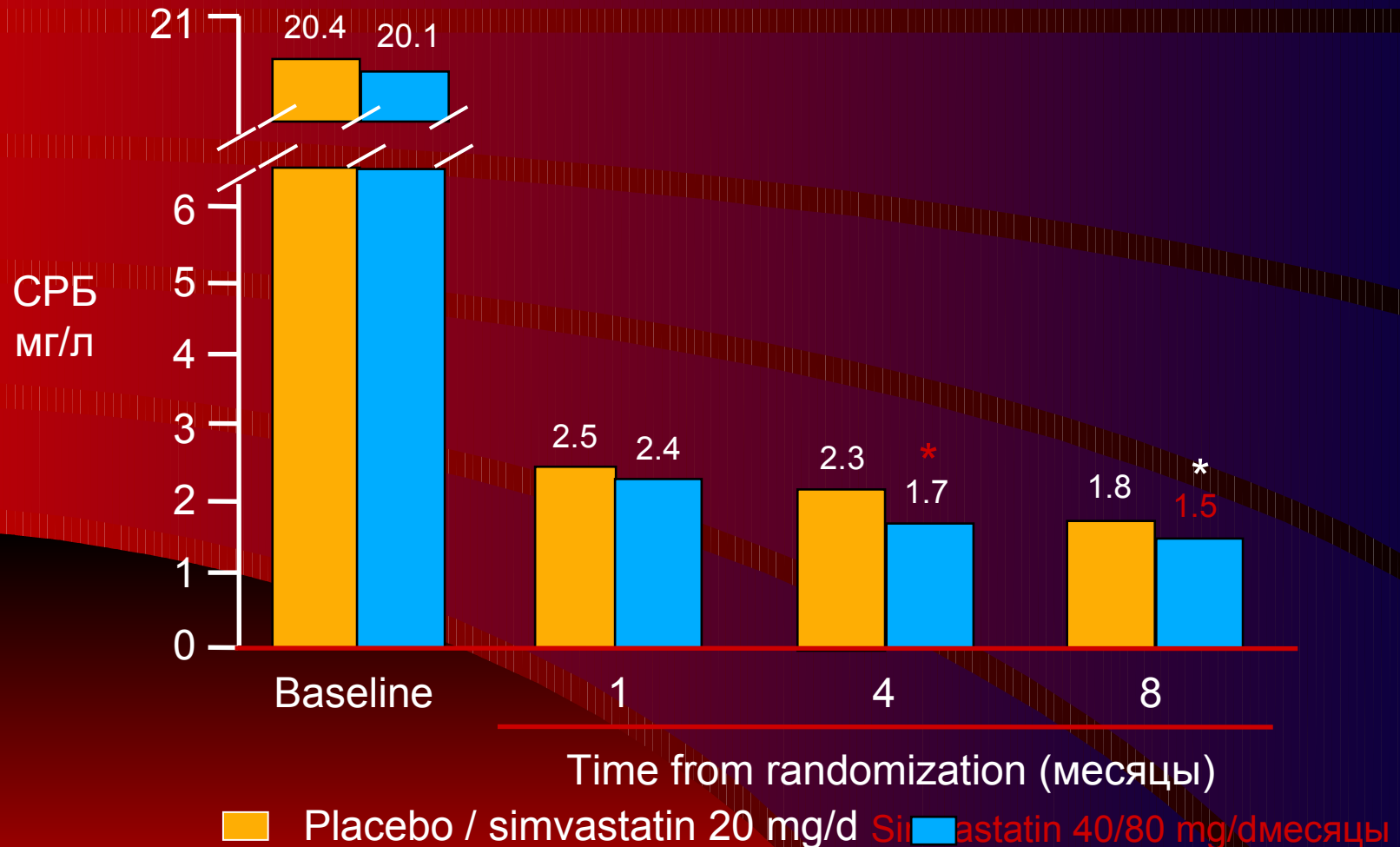


hs-CRP, Аспирин и риск будущих ИМ



Статины и СРБ

Atorvastatin to Zocor
N = 4497 пациентов с ОКС (with ACS)



*P < 0.001 vs placebo/simvastatin 20 mg

de Lemos JA et al. JAMA. 2004;292:1307-16.

Что дает для профилактики и терапии включение hsCRP в липидную панель?

Table 1. Association of hsCRP with cardiovascular disease in primary prevention populations.*

Study ^b	Population	Adjusted for	Endpoint	Comparison	RR ^c or OR (95% CI)
Studies that show a significant association after multivariate adjustment (<i>P</i> < 0.05)					
AFCAPS/TeXCAPS	Men, women	Age, sex, smoking, HTN, parental history of CAD, lipid levels	MI, CHD death, UA	Quartiles (per 1-quartile increase)	1.17 (1.03–1.33)
ARIC	Men, women	Age, sex, race, smoking, HTN, DM, LDL, HDL	Incident CHD	Tertiles (3 vs 1)	1.72 (1.24–2.39)
BRHS	Men	Age, town, smoking, BP, TC, HDL, TG, BMI, occupation, housing tenure, marital status, car ownership, childhood socioeconomic factors	MI, CHD death	Tertiles (3 vs 1)	2.13 (1.38–3.28)
Caerphilly Speedwell	Men	Age, area, smoking, BMI, DBP, TC, evidence of ischemia at baseline	MI, CHD death	Quintiles (5 vs 1)	1.77 (1.14–2.58)
CHS	Men, women > age 65	Age, sex, race, field center, HTN, DM, smoking, BMI, waist circumference, TC, HDL, aspirin use	MI, CHD death	CRP, >3.0 mg/L vs <1.0 mg/L	1.45 (1.14–1.86)
Edinburgh	Men, women	Age, sex, subclinical disease (ABI), pack-years smoking, DM, BMI, TC/HDL ratio, physical activity	MI, stroke, revascularization	Tertiles (3 vs 1)	1.62 (1.11–2.38)
EPIC-Norfolk	Men, women	Age, sex, smoking, DM, BMI, SBP, LDL, HDL	CAD	Quartiles (4 vs 1)	1.66 (1.31–2.12)
FHS (hsCRP assay)	Men, women	Age, sex, smoking, TC/HDL ratio, DM, SBP, use of antihypertensives	CVD	hsCRP, >3.0 mg/L vs <1.0 mg/L	1.74 (1.15–2.63)
Honolulu	Men	Age, smoking, alcohol, TC, HTN, DM, BMI, physical activity index	MI	Quartiles (4 vs 1)	1.6 (1.1–2.2)
HPFHS	Men	Age, smoking, month of blood sampling, parental history of CHD, alcohol, physical activity, TC/HDL ratio, BMI, DM, HTN	MI, CHD death	Quintiles (5 vs 1)	2.55 (1.40–4.65)
Kuopio	Men	Age, year of exam, smoking, LDL, HDL, SBP, use of antihypertensives, diet, fasting insulin, fasting glucose, waist girth, exercise, alcohol, socioeconomic status	CVD death	Tertiles (3 vs 1)	1.71 (1.16–2.54)
MONICA Augsburg	Men	Age, survey, BMI, smoking, alcohol, physical activity, SBP, TC/HDL ratio, parental history of MI, history of DM	MI, CHD death	Tertiles (3 vs 1)	1.89 (1.28–2.77)
PHS	Men	Age, BMI, DM, history of HTN, family history of CAD	MI	Quartiles (4 vs 1)	2.6 (1.6–4.4)
PRIME	Men	Age, smoking, DM, HTN, LDL, HDL, TG	MI, CHD death	Tertiles (3 vs 1)	2.16 (1.26–3.72)
PROSPER	Men, women >70 years	Age, sex, randomized treatment, country, current and past smoking, SBP, DBP, use of antihypertensives, LDL, HDL, TG, DM, BMI	MI, CHD death, stroke	Tertiles (3 vs 1)	1.51 (1.17–1.95)
Reykjavik	Men, women	Age, sex, year of enrollment, smoking, SBP, TC, TG, BMI, FEV ₁ , DM, socioeconomic status	MI, CHD death	Tertiles (3 vs 1)	1.45 (1.25–1.68)
SOF	Women >65 years	Age, HTN, LDL, HDL, DM, smoking, BMI, estrogen use, education level, clinical site	CVD death	Quartiles (4 vs 1)	8.0 (2.2–29)

Continued on page 227

Table 1. Association of hsCRP with cardiovascular disease in primary prevention populations.* (Continued from page 221)

Study ^b	Population	Adjusted for	Endpoint	Comparison	RR ^c or OR (95% CI)
WHI	Women	Age, ethnicity, smoking, length of follow-up, TC/HDL ratio, BMI, history of HTN, family history of premature CAD, DM, exercise frequency, alcohol, use of HRT	MI, CHD death	Quartiles (4 vs 1)	2.1 (1.1–4.1)
WHIS	Women	Age, smoking, DM, BP, use of HRT	MI, ischemic stroke, coronary revascularization, CVD death	Quintiles (5 vs 1)	2.3 (1.6–3.4)
WOSCOPS	Men	Age, statin treatment, DM, HTN, angina, BMI, SBP, TC, LDL, HDL, TG	MI, CHD death, revascularization	Quintiles (5 vs 1)	1.49 (1.00–2.22)
Studies that do not show a significant association after multivariate adjustment (<i>P</i> > 0.05)					
FHS (non-hsCRP assay)	Men, women	Age, sex, smoking, TC/HDL ratio, DM, SBP, use of antihypertensives	MI, CHD death	CRP, >3.0 mg/L vs <3.0 mg/L	1.22 (0.81–1.84)
MONICA Augsburg	Women	Age, survey, BMI, smoking, alcohol, physical activity, SBP, TC/HDL ratio, parental history of MI, history of DM	MI, CHD death	Tertiles (3 vs 1)	1.35 (0.64–2.84)
MRFIT	Men	Age, cigarettes smoked, DBP, HDL, LDL, TG	MI, CHD death	Quartiles (4 vs 1)	1.54 (0.96–2.50)
Health ABC	Men, women >70 years	Age, sex, race, smoking, DM, HTN, BMI, HDL, TG, albumin	Incident CHD	Tertiles (3 vs 1)	1.20 (0.83–1.75)
Hoom	Men, women	Age, sex, impaired glucose tolerance, DM, HTN, smoking, TC, HDL, TG, HDL, PAD, obesity	CVD death	Tertiles (3 vs 1)	1.32 (0.52–3.35)
Iowa 65+	Men, women >65 years	Age, sex, prevalent CVD, smoking, DM, BMI	CVD death	Quartiles (4 vs 1)	1.8 (0.9–3.6)
NHS	Women	Age, smoking, month of blood sampling, fasting status, parental history of CHD, alcohol, physical activity, TC/HDL ratio, BMI, DM, HTN, use of HRT	MI, CHD death	Quintiles (5 vs 1)	1.61 (0.84–3.07)
Quebec	Men	Age, smoking, history of DM, SBP, medication use at baseline, BMI, LDL, HDL, TC/HDL ratio	MI, CHD death, angina, coronary insufficiency	Ilaves (2 vs 1)	1.1 (0.7–1.6)
Rotterdam	Men, women >55 years	Age, sex, current smoking, BMI, HTN, DM, family history of early MI, TC, HDL	MI	Quartiles (4 vs 1)	1.2 (0.6–2.2)
SMILE	Men	Age, smoking, alcohol, DM, obesity, SBP, DBP, TC, HDL, TG	MI	Quintiles (5 vs 1)	1.4 (0.9–2.1)

* Adapted with permission from Muramatsu et al. [9].
^b Studies: AFCAPS/TeXCAPS: ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; BRHS, British Regional Heart Study; Caerphilly, Caerphilly Heart Study; Speedwell, Speedwell Prospective Study; CHS, Cardiovascular Health Study; Edinburgh, Edinburgh Artery Study; EPIC-Norfolk, European Prospective Investigation into Cancer Norfolk Study; FHS, Framingham Heart Study; Honolulu, Honolulu Heart Study; HPFHS, Health Professionals Follow Up Study; Kuopio, Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study; MONICA Augsburg, Monitoring Cardiovascular Disease Augsburg Cohort Study; PHS, Physicians' Health Study; PRIME, PRIME (étude prospective du l'infarctus myocarde) Study; PROSPER, Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; Reykjavik, Reykjavik Study; SOF, Study of Osteoporotic Fractures; WHI, Women's Health Initiative; WHIS, Women's Health Study; WOSCOPS, MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; Health ABC, Dynamics of Health, Aging, and Body Composition Study; Hoom, Hoom Study; Iowa 65+, Iowa 65+ Rural Health Study; NHS, Nurses' Health Study; Quebec, Quebec Cardiovascular Study; Rotterdam, Rotterdam Study; SMILE, Study of Myocardial Infarctions Leiden.
^c RR, risk ratio; OR, odds ratio; HTN, hypertension; CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; CHD, coronary heart disease; UA, unstable angina; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; TC, total cholesterol; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; TG, triglycerides; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; HRT, hormone-replacement therapy; IHD, ischemic heart disease; PAD, peripheral arterial disease.

Обобщены результаты 30 проспективных исследований

Что дало включение hsCRP в липидную панель

• «Присоединение hsCRP к традиционному тестированию липидов у асимптомных индивидов, относящихся к высокому риску, **снижает**:

- на 44% сердечно-сосудистые события
- на 20% смертность от всех причин и
- **увеличивает** длительность терапии статинами при первичной профилактике ССЗ.

Правила для практикующих врачей могут включать тестирование hsCRP у асимптомных индивидов (мужчины 50 лет, женщины 60) в случаях, когда ЛПНП не повышен и когда показания к назначению статинов неопределенны»

JUPITER

Justification for the
Use of statins in Prevention: an
Intervention
Trial Evaluating
Rosuvastatin



JUPITER
ACC March 30, 2009



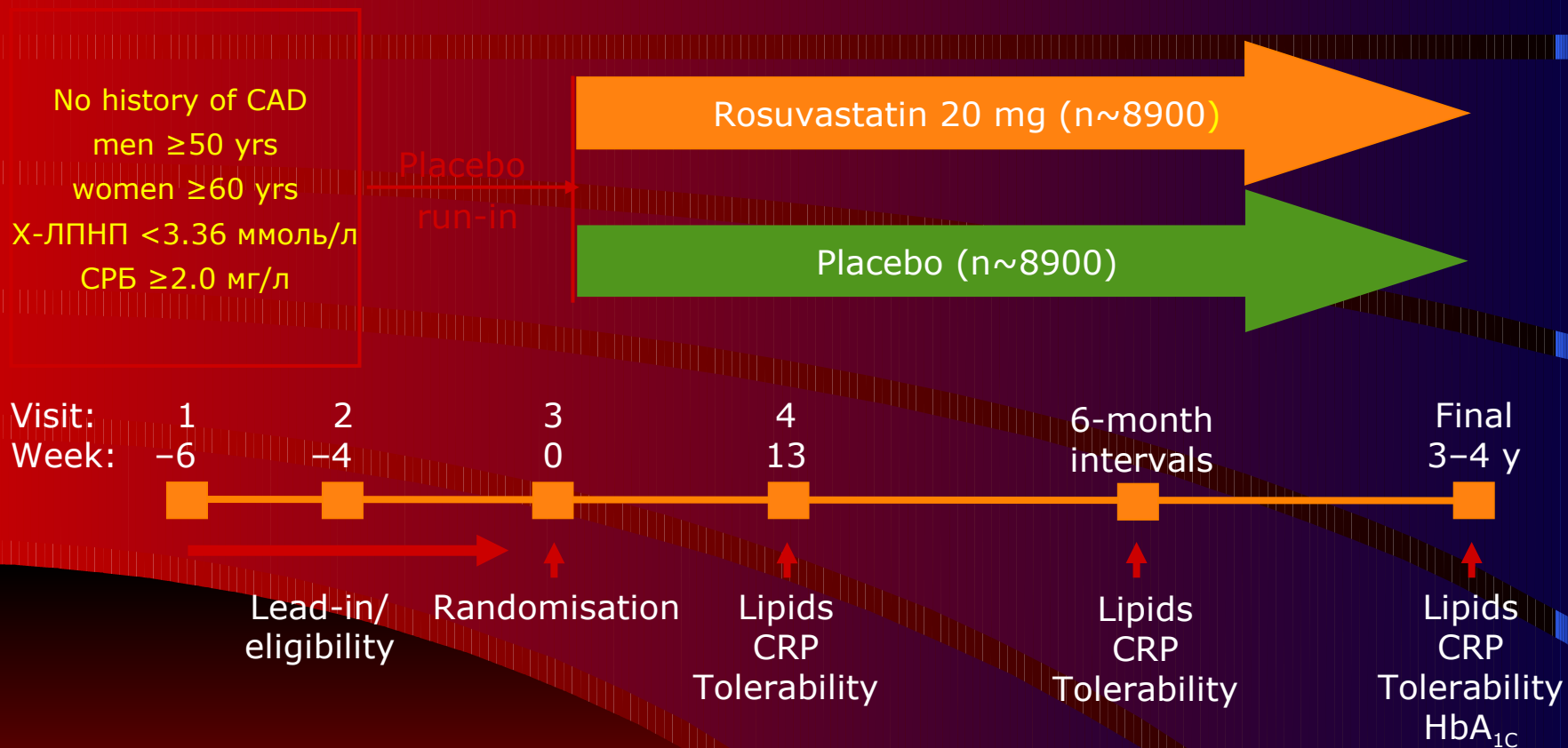
CRP Reduction, LDL Reduction, and Cardiovascular Event Rates After Initiation of Rosuvastatin: The JUPITER Trial

**Paul Ridker*, Eleanor Danielson, Francisco Fonseca*, Jacques Genest*,
Antonio Gotto*, John Kastelein*, Wolfgang Koenig*, Peter Libby*,
Alberto Lorenzatti*, Jean MacFadyen, Borge Nordestgaard*,
James Shepherd*, James Willerson, and Robert Glynn***
on behalf of the JUPITER Trial Study Group

An Investigator Initiated Trial Funded by AstraZeneca, USA

** These authors have received research grant support and/or consultation fees from one or more statin manufacturers, including Astra-Zeneca. Dr Ridker is a co-inventor on patents held by the Brigham and Women's Hospital that relate to the use of inflammatory biomarkers in cardiovascular disease that have been licensed to Dade-Behring and AstraZeneca.*

JUPITER – study design



CAD=coronary artery disease; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; CRP=C-reactive protein; HbA_{1c}=glycated haemoglobin

Ridker PM. *Circulation* 2003; 108: 2292–2297. Ridker PM. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1659–1664.

Снижение hsCRP – цель первичной профилактики

17802 практически

здоровых лиц

Повышенный hs CRP

> 2мг/л,

Низкий X-ЛПНП

2,72 ммоль/л,

Для профилактики ССЗ

получали розувастатин

- 20 мг/день

или плацебо.

4 года наблюдений

У получавших розувастатин, снизились:

- на 54% количество ИМ,
 - на 48% количество инсультов,
 - на 46% необходимость реваскуляризации артерий,
 - на 43% тромбоэмболия вен,
 - на 20% смертность от всех причин.
- Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. Curr Atheroscler Rep. 2009; 11(4):249-256.

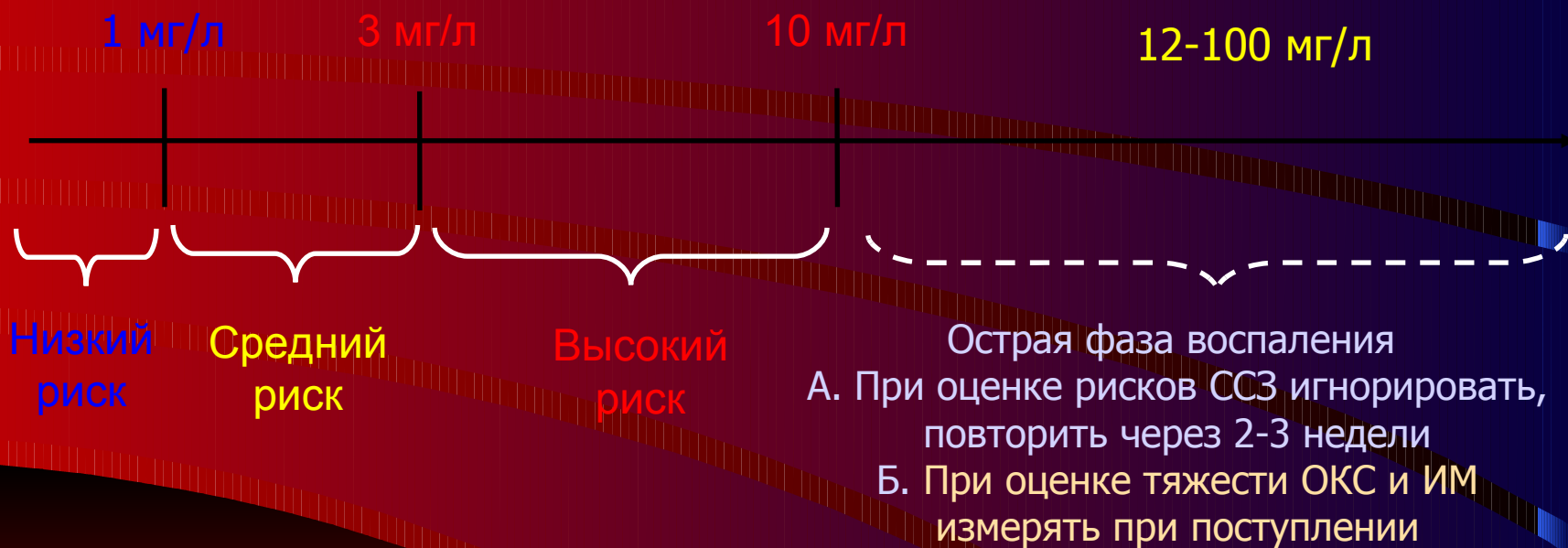
Снижение hsCRP – цель первичной профилактики

15548 практически
здоровых лиц,
При
Х-ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л
hsCRP ≥ 2 мг/л
Розувастатин снижал
количество
сосудистых событий
на 55%

При
Х-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л
hsCRP < 2 мг/л
Розувастатин снижал
количество
сосудистых событий
на 62%

- Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider.
- Curr Atheroscler Rep. 2009; 11(4):249-256.

Применение СРБ для оценки рисков ССЗ и тяжести ОКС и ИМ



Who Has More Cardiovascular Risk Factors?

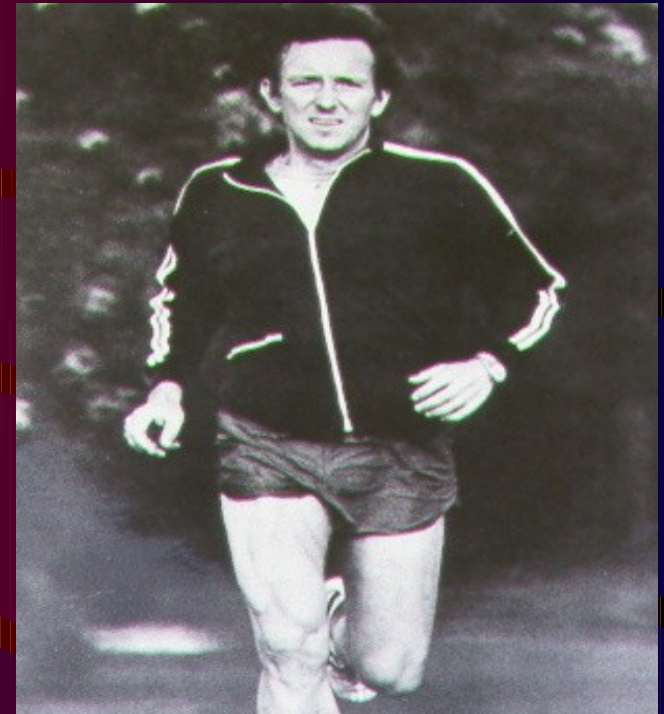
Проблема N 1. Как оценить индивидуальный кардиориск?

Sir Winston Churchill, 91 †



- Overweight
- Not Fit
- Heavy Smoker

Jim Fixx, 53 † ♥



- Not Overweight
- Very Fit
- Non-Smoker

Проблема N 2. Как проводить мониторинг индивидуального ответа на кардиотерапию?

WHO IS NOT RESPONDING TO THERAPY AND HAS HIGH RESIDUAL RISK?

Tim Russert

Provided with current standard of care

- Statin
- Aspirin
- ACE Inhibitors
- Reached target lipid profile




FAMOUS POLITICAL JOURNALIST
DIED OF SUDDEN HEART ATTACK
AT HIS DESK

Что понижает базовые уровни СРБ?

- Снижение веса
- Повышенная физическая активность
- Умеренное потребление алкоголя
- Лекарственная терапия
 - - статины
 - - фибраты
 - - ниацин
 - - бета-блокаторы
 - - метформин,
 - - тамоксифен в малых дозах
 - - чрезкожный нитроглицерин







**Следует ли включать
высокочувствительное измерение
С-реактивного белка
в липидную панель?**

ДИАКОН

**Мы работаем
больше,**

**чтобы вы
сомневались
меньше**



142290, Пушкино, МО, пр. Науки 5.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679

117452, Москва,
Внутренний проезд, д. 8, строение 9,
Тел. (499) 788-7810, 788-7811,
Факс . (499) 788-7812

- **E-mail:**
- **sale@diakon-diagnostics.ru**
- **www.diakon-diagnostics.ru**