Реферат на тему:

«**Маркеры воспаления при атеросклерозе**

**и ишемической болезни сердца.**

**Их патогенетическое и прогностическое значение»**

**Маркеры воспаления при атеросклерозе**

**и ишемической болезни сердца.**

**Их патогенетическое и прогностическое значение**

Под влиянием провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-а клетки печени продуцируют белки острой фазы воспаления, из которых наиболее полно изучена патогенетическая и прогности­ческая значимость СРП, 8АА и ФЛА2, хотя несомненно, что в развитии как атеросклероза, так и его клинических проявлений принимают участие и другие белки острой фазы, такие как фиб­риноген, а2-макроглобулин.

Патогенетическая роль хронического системного воспаления в развитии атеросклероза подтверждается высокой прогностичес­кой значимостью содержания в крови маркеров воспаления, преж­де всего СРП. СРП является важнейшим белком острой фазы, наиболее высоко чувствительным и объективным индикатором системного воспалительного процесса. СРП получил свое назва­ние благодаря способности реагировать с С-полисахаридом пнев­мококков; он оказался более информативным для прогнозирова­ния риска развития и тяжести течения ИБС, чем липидные факто­ры риска, и у лиц с уровнем СРП, превышающим 3,8 мг/дл, от­мечено возрастание в 4 раза частоты развития стенокардии на­пряжения. При лечении (3-адреноблокаторами или статинами ча­стота приступов стенокардии напряжения уменьшается па­раллельно со снижением уровня СРП в плазме [19].

СРП синтезируется в печени в течение первых часов после повреждения, и его содержание в крови возрастает при ин­фекционных процессах, при неинфекционном воспалении, некрозе тканей и новообразованиях. Нормальная концентрация СРП в сыворотке не превышает 1 мкг/мл и увеличивается при куре­нии, старении, ожирении, ГТЕ, хронических инфекциях. При 0стР°м воспалении содержание СРП возрастает в 100 и более раз Ропорционально уровню провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ФНО-а в сыворотке.

При развитии атеросклероза уровень СРП особенно выражен-повышается на фоне ГТЕ, тогда как между содержанием в крови СРП, общего ХС, ХС ЛПНП не отмечено зависимости. У пациентов с ГХЕ и выраженными клиническими проявлениями ИБС уровень СРП повышен на 50 % по сравнению с теми, у которых ГХЕ протекает бессимптомно. Статины способствуют существенному снижению уровня СРП в крови, однако этот эф­фект не связан с их влиянием на содержание в плазме общего ХС и ХС ЛПНП.

Наличие прямой связи между содержанием СРП в плазме и ранними признаками атеросклеротического поражения установ­лено в исследовании 79 здоровых детей в возрасте 7—12 лет. ЭЗР плечевой артерии в группе с низким содержанием СРП (менее 0,1 мг/л) составляло 9 % и было снижено при его возрастании до 0,7 мг/л на 13 %, свыше 0,7 мг/л — на 28 %. Показатель ТИМ сонной артерии возрастал пропорционально увеличению содер­жания в плазме СРП. При этом ни в одной из групп детей не было установлено признаков инфекционного процесса и сероположительности к какому-либо из патогенов [128].

При исследовании 103 пациентов со смешанной ГЛЕ лица с клиническими проявлениями ИБС характеризовались более вы­соким содержанием СРП (3,9 мг/л); при сочетании ИБС и СД средний уровень СРП в плазме составлял 5,4 мг/дл, тогда как у лиц без коронарных и метаболических явлений он не превышал 2,5 мг/дл. При этом между тяжестью коронарных событий и уров­нем СРП отмечалась прямая корреляция, но она отсутствовала между содержанием СРП и общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП. При­менение аторвастатина у этих больных в течение 6 и 12 мес соче­талось с уменьшением содержания СРП соответственно на 29 и 43 %, и эти изменения также не коррелировали с изменениями уровня общего ХС и ХС ЛПНП, но прямо зависели от уменьше­ния содержания ТГ [90]. Эти данные подтверждают положение о том, что ГТЕ является более значимым фактором развития сис­темного воспаления, чем ГХЕ.

Возрастание содержания СРП в крови, коррелирующее с тол­щиной интимы и степенью поражения эндотелия, отмечено У значительной части больных с хроническим течением ИБС. При многофакторном анализе, включающем все классические факторы риска возникновения ИБС, уровень СРП в плазме остается ста­тистически достоверным независимым предиктором нарушенной функции эндотелия, тогда как нормализация содержания СР сопровождается постепенным восстановлением выраженности *Э $* на протяжении 3 мес. По данным крупных эпидемиологических исследований, даже небольшое возрастание содержания в плазме СРП у практически здоровых лиц сочетается с повышенным риском развития атеро­склероза и ИБС. Показано, что у мужчин в верхнем квинтиле содержания СРП (более 2,1 мг/л) риск развития ИМ увеличен в 3 раза, мозгового инсульта - в 2 раза по сравнению с лицами в нижнем квинтиле (0,55 мг/л). В проспективном исследовании 144 пациентов, у которых развилось симптоматическое пораже­ние периферических артерий, уровень СРП оказался на 35 % вы­ше, чем у 144 испытуемых, не имевших сосудистых поражений на протяжении 60 мес наблюдения (соответственно 1,34 и 0,99 мг/л). При этом риск развития поражения возрастал прогрессивно в каждом последующем квартиле концентрации СРП [227].

У пациентов в возрасте от 43 до 55 лет без признаков коронар­ной патологии отмечена отчетливая зависимость между уровнем в крови СРП и толщиной стенки сонной артерии, сохраняющаяся после учета традиционных патогенетических факторов атеросклеро­за. Прогностическая значимость СРП подтверждена также резуль­татами крупного эпидемиологического исследования, включавше­го 5742 мужчин и 6605 женщин, не имевших липидных факторов риска. Количество коронарных событий (нестабильная стенокар­дия, ИМ, внезапная смерть) на протяжении одного года наблюде­ния возрастало пропорционально уровню СРП в диапазоне от 0,8 до 3,5 мг/л в размере 21 % на каждый квартиль. Применение лова-статина оказалось высокоэффективным в предупреждении коро­нарных событий даже у лиц с относительно нормальным содержа­нием липидов, но повышенным уровнем СРП [227].

Уровень в крови СРП имеет высокую прогностическую значимость как маркер риска развития коронарного атеросклероза и у женщин. В наблюдении, длившемся 3 года, среднее содержание СРП в группе, где развился коронарный атеросклероз, было по­вышено на 72 %. Особенно велико прогностическое значение СРП при отсутствии других факторов риска, и повышенный его уровень сочетается с увеличением риска развития коронарного атеросклероза в 4 раза у лиц без ГХЕ, в 3 раза - у лиц без гипертензии в 5 раз — без СД и в 6,6 раза — без наличия в анамнезе ^следственного атеросклероза. В исследовании РН5 высокая концентрация в плазме СРП соответствовала возрастанию частоты развития инсульта - в 2 раза, ИМ - в 3 раза и периферических поражений сосудов - в 4 раза Результаты ряда крупных многоцентровых исследований под­твердили, что повышенный уровень СРП в крови сочетается с неблагоприятным кратко- и долговременным прогнозом ИБС, повышенным риском развития коронарных событий. Было уста­новлено, что концентрация СРП в крови у практически здоро­вых лиц и у больных с ИБС коррелирует с риском развития ОКС, инсульта или внезапной смерти и является их достоверным про­гностическим признаком. У больных с нестабильной стенокардией уровень СРП, превышающий 3 мг/л, сочетался с возрастанием более чем в 2 раза риска развития ИМ, и эта зависимость усили­валась при повышении его уровня сверх 10 мг/л. Показано, что повышенный уровень СРП является достоверным предиктором повышенного риска ИМ, инсульта и необходимости коронарной реваскуляризации даже при содержании ХС ЛПНП ниже 130 мг/дл.

При многофакторном анализе и учете других факторов риска (возраст, курение, ожирение, гипертензия, СД) оказалось, что только уровень СРП и отношение общий ХС/ХС ЛПВП имели независимое прогностическое значение для определения риска развития коронарной и церебрососудистой патологии. Данные исследований последних лет убедительно показали, что терапев­тический эффект статинов находился в прямой зависимости от содержания в крови СРП и не коррелировал с изменениями по­казателей обмена ЛП. Это означает, что он в большей степени определяется способностью статинов угнетать системную воспа­лительную реакцию, чем оказывать липидокорригирующее действие [227].

Независимое прогностическое значение уровня СРП в опре­делении риска коронарных событий как у больных с ИБС, так и у практически здоровых лиц показано в результатах ряда много­центровых исследований. У здоровых испытуемых с содержани­ем СРП в верхнем квартиле риск развития ИМ был увеличен в 2,9 раза, и эта зависимость сохранялась на протяжении 6 лет наблю­дения. Риск развития основных кардиальных событий на про­тяжении 8 лет наблюдения у 936 исходно здоровых испытуемых в верхнем квинтиле распределения концентрации СРП был в 3 раза выше, чем у лиц в нижнем квинтиле [227].

Помимо этого, уровень СРП является достоверным показате­лем исхода дестабилизации клинического течения ИБС — леталь ный исход был отмечен соответственно у 2,2; 3,6 и 7,5 % больнь с ОКС случаев в каждом последующем тертиле распределения концентрации в плазме. В другом исследовании на протяжении 8 лет наблюдения у лиц в верхнем квартиле содержания СРП риск развития ИМ был в 2,9, а инсульта — в 1,9 раза больше, чем в нижнем.

Содержание в крови СРП как маркера воспаления у пациен­тов с нестабильной стенокардией является не менее информатив­ным для прогнозирования риска кардиальной смерти, чем содер­жание маркеров некроза миокарда. Показано, что из 173 пациентов с уровнем тропонина Т ниже 0,06 мкг/л летальный исход на протяжении 37 мес наблюдения возникал у 1,2 % больных, из 367 пациентов с его уровнем 0,06—0,6 мкг/л — у 8,7 % больных и из 377 с уровнем тропонина Т, превышающим 0,6 мкг/л, — у 15,4 % больных. У 314 пациентов с уровнем СРП ниже 2 мг/л смертность составила 5,7 %, у 294 пациентов с уровнем СРП 2— 10 мг/л - 7,8 %, у 306 лиц с уровнем СРП выше 10 мг/л - 16,5 %. Среди 314 пациентов с содержанием фибриногена в крови менее 3,4 г/л кардиальную смерть отмечали в 5,4 % случаев, среди 300 па­циентов с его уровнем 3,4—3,9 г/л — в 12 %, у 303 пациентов с уровнем выше 4,0 г/л - в 12,9 %. При этом повышенный риск летального исхода был характерен для увеличенного содержания в крови СРП независимо от уровня тропонина Т. Кроме того, между содержанием в крови СРП и фибриногена, с одной сторо­ны, и тропонина Т — с другой, не отмечалось достоверной зави­симости. Это свидетельствовало о том, что системное воспаление в большей степени можно рассматривать как причину развития острого ИМ, чем как его следствие. В проспективном исследова­нии было установлено, что содержание СРП в плазме у больных с ИБС, у которых развился острый ИМ, было увеличено в 4 раза по сравнению с нормой и в 2 раза - по сравнению с содержанием У лиц с неосложненным течением ИБС [99].

Установлено также наличие корреляции между риском развития тяжелых клинических исходов после проведения коронарной анги­опластики и исходным уровнем СРП: через 30 сут - в нижнем квар­тиле его содержания частота развития осложнений составила 3,9 %, в верхнем — 14,2 %, и отношение между ними составляло 3,69. В то Же время, сама ангиопластика и имплантация стента также приводят к Развитию воспаления и значительному возрастанию содержания в Рови СРП через 48-72 ч после вмешательства [91].

Трансформация стабильной стенокардии в нестабильную остается с повышением уровня СРП, 5АА и ИЛ-6 в плазме, что свидетельствует об активации локального и развитии системного воспалительного процесса [182]. У больных, перенесших неста­бильную стенокардию, повышенный уровень СРП (выше 3 мг/л) является предвестником повторной дестабилизации.

В то же время, несмотря на отмечаемое у большинства боль­ных с ОКС возрастание содержания в крови маркеров воспале­ния и высокую значимость уровня СРП как предиктора кардиаль-ных событий у практически здоровых лиц, лиц высокого риска развития ИБС и пациентов со стабильной стенокардией [227], вопрос о том, в какой степени воспаление является причиной дестабилизации процесса, а в какой — возникает как следствие повреждения миокарда, остается спорным. Некроз миокарда мо­жет быть мощным стимулом для продукции СРП, и потому его уровень в крови рассматривают не только как предвестник, но и как маркер повреждения сердца. Показано, что концентрация СРП возрастает через 4—6 ч после развития ИМ и, удваиваясь каждые 6 ч, увеличивается через 24—96 ч в 100 и более раз [2].

В ряде исследований показано, что уровень СРП в крови коррелирует с высвобождением КФК, размером зоны, а также с рис­ком развития недостаточности ЛЖ и разрывов его стенки. Поми­мо этого, на протяжении года после перенесенного ИМ концен­трация СРП выше 20 мг/л является независимым фактором риска развития аневризмы желудочка, сердечной недостаточности и кардиальной смерти [11].

Однако в других работах установлено, что уровень СРП досто­верно повышен у больных с острым ИМ преимущественно в тех случаях, где его развитию предшествовал достаточно длительный период нестабильной стенокардии, тогда как острое развитие ИМ может не сопровождаться возрастанием содержания в крови СРП. Кроме того, высокий уровень СРП при ОКС отмечен и у пациентов без биохимических признаков некроза миокарда (тропонин-от-рицательных) и потому может быть отражением активации хро­нического воспалительного состояния, характерного для атероск­лероза и предрасполагающего к разрушению атеросклеротической бляшки.

О самостоятельном прогностическом значении СРП при свидетельствуют и данные исследования, в котором у лиц с но без признаков повреждения миокарда и повышения уров тропонина I, содержание СРП ниже 5 мг/л ни в одном случае сопровождалось повторным развитием кардиальных событй выше 5 мг/л — у 11 % больных. Кроме того, у исходно здоровых испытуемых прием аспирина и статинов предупреждал развитие кардиальных событий только при высоких цифрах СРП. Это означает, что повышение его уровня является отражением в боль­шей степени системного воспаления, чем повреждения миокарда; обычно оно сочетается с повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а и имеет худший прогноз.

Помимо этого, выживаемость больных с ОКС максимальна при нормальном уровне СРП и тропонина и минимальна при возрастании уровня обоих, а увеличенное значение каждого из показателей - тропонина, СРП и ИЛ-6 - является достовер­ным предвестником тяжелого исхода. Наибольший риск раз­вития повторных коронарных событий на протяжении 6 мес у лиц с ОКС отмечен при одновременном повышении уровня СРП и тропонина I, тогда как в отсутствие этих изменений повторных кардиальных событий не наблюдали. Эти данные также свидетельствуют о самостоятельном прогностическом значении уровня СРП в крови, не зависящем от наличия не­кроза миокарда.

Несколько отличные выводы были сделаны при сопоставлении характера и динамики воспаления с особенностями клинического течения ИБС. У пациентов со стабильной стенокардией отмечено достоверное повышение уровня СРП и §1САМ-1 как индикаторов системного воспалительного процесса, являющегося одним из инициирующих факторов атеросклероза. Содержание в крови молекул адгезии 8УСАМ-1 оставалось неизмененным при стабиль­ном течении ИБС, но резко возрастало перед развитием острых коронарных событий, независимо от изменений уровня СРП, что свидетельствовало о ведущей роли локального воспалительного процесса в разрушении атеросклеротической бляшки. В то же время, при ОКС уровень СРП повышался пропорционально по­явлению биохимических маркеров некроза миокарда, тогда как Уровень §1САМ-1 оставался таким же, как и у пациентов без некроза. На этом основании авторы пришли к заключению, что Наличие молекул адгезии кУСАМ-1 в крови является индикатором вялотекущего локального воспаления в пределах атеросклероческой бляшки, предшествующего ее разрушению и, возмож-' провоцирующего его. А такие маркеры воспаления, как СРП Го появляются в крови, в основном, как следствие системного воспаления, лежащего в основе развития атеросклероза, у лиц с клиническими симптомами ИБС — и как результат острого пов­реждения миокарда [21].

О возможной значимости уровня СРП как отражения острой фазы ответа на некроз миокарда свидетельствует и установленная в ряде исследований прямая корреляционная связь у больных с ОКС между содержанием в крови тропонина I и СРП, а также появле­ние четкой зависимости между содержанием в крови СРП и ле­тальным исходом только через 24 ч после развития острого ИМ.

Прогностическая значимость уровня СРП в плазме у лиц с ИБС определяется наличием прямой его зависимости от состо­яния атеросклеротической бляшки. Так, при постмортальном ис­следовании 302 случаев внезапной смерти уровень СРП составлял в среднем 3,2 мг/л при остром разрыве бляшки, 2,9 мг/л - при ее эрозии, 2,5 мг/л — при стабильной бляшке и 1,4 мкг/мл — в кон­троле. Состояние бляшки коррелировало с уровнем СРП независ­имо от возраста, пола, курения и индекса массы тела (ИМТ). Интенсивность окрашивания макрофагов атеросклеротических поражений по СРП была достоверно более высокой в случаях увеличенного его содержания в плазме, означая наличие у паци­ентов с ИБС прямой связи содержания СРП в плазме и в атероск­леротической бляшке. Существование этой связи патогенетичес­ки обусловлено тем, что СРП может синтезироваться не только в печени, но и непосредственно в макрофагах в зоне воспаления. Показано что в атеросклеротических бляшках СРП локализуется в пенистых клетках или связан внеклеточно с белками компле­мента [34]. Помимо этого, установлена также способность сосу­дистых ГМК продуцировать и высвобождать СРП при стимуля­ции провоспалительными цитокинами. Так, инкубация ГМК венечной артерии человека с ФНО-а, ЛПС или сочетанием ИЛ-1 и ИЛ-6 на протяжении 48 ч сопровождалась возрастанием про­дукции СРП в 3 раза. В аналогичных условиях продукция СРП гепатоцитами возрастала в 10 раз, а в культуре эндотелиоцитов пупочной вены продукцию СРП не обнаруживали. Эти данные позволили сделать заключение, что усиленное образование *СЩ* сосудистыми ГМК под действием провоспалительных цитокинов может являться одним из факторов прогрессирования атеросклеротического поражения стенки сосуда [38].

Увеличенное содержание СРП в плазме у лиц с ИБС мож определяться наличием у большинства из них избыточной ма тела или ожирения, которое в настоящее время рассматривают как одну из важнейших причин развития системного воспали­тельного процесса. У 83 здоровых женщин с ожирением в усло­виях диеты с низким содержанием жира на протяжении 12 нед отмечали четкую корреляционную зависимость между потерей веса и уменьшением содержания СРП: и при потере веса в сред­нем 8 кг содержание СРП в плазме уменьшилось на 26 % [103]. Повышенная продукция СРП у лиц с ожирением связана с воз­растанием концентрации ИЛ-6 в плазме, одним из основных источников которого являются адипоциты, и потому она про­порциональна жировой массе. Это подтверждается тем, что при уменьшении массы тела первично уменьшается продукция ИЛ-6 и только затем — содержание СРП.

Фундаментальные исследования позволили установить, что СРП является не только маркером, но и медиатором системы воспаления и фактором риска развития атеросклероза и ИБС, не уступающим по значимости содержанию ХС ЛПНП в плазме. Отсутствуя в стенке нормальных венечных артерий, СРП обнару­живается в утолщенной интиме под эндотелием на всех этапах атерогенеза в тесной связи с отложением липидов как внутри-, так и внеклеточно. Локализация СРП в стенке сосуда идентична локализации цероида, а содержание положительно коррелирует с толщиной интимы и отрицательно — с величиной сосудистого просвета.

Показано, что возрастание содержания СРП в плазме сопро­вождается нарушением функции эндотелия, и инкубация эндо­телиоцитов с рекомбинантным СРП человека в концентрации более 5 мг/л в течение 24 ч сопровождалась значительным умень­шением экспрессии мРНК и белка еМО5, угнетением базальной и стимулированной продукции N0. При этом отмечалось также угнетение ангиогенеза, как базального, так и стимулированного VЕСР, в сочетании с активацией апоптоза эндотелиоцитов, возрастанием экспрессии в 10 раз 1САМ-1, УСАМ-1 и Е-селектина. В высокой концентрации (100 мг/л) СРП в 7 раз увеличивал продукцию МСР-1 культурой эндотелиоцитов пупочной вены. Эти эффекты были опосредованы способностью СРП активировать продукцию эндотелиоцитами ЭТ-1 и ИЛ-6 [208] и резко угнетались моноклинальными антителами к ИЛ-6 и бозертаном — блокатором рецепторов ЭТ-1. Динамика и выраженность экспрессии молекул адгезии под действием СРП были аналогичны тако-при действии ИЛ-1Установлено также, что СРП принимает непосредственное участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки, что обус­ловлено его способностью стимулировать продукцию ММР§ вос­палительными клетками. В исследовании, проведенном на гисти­оцитах и макрофагах человека, показано, что их инкубация на протяжении 24 ч в среде, содержащей СРП в концентрации 100мкг/мл, сопровождалась возрастанием в 3—5 раз продукции ММР-1 при том, что продукция Т1МР-1 не изменялась [294].

СРП также играет существенную роль в иммунитете в качестве опсонина; связываясь с полисахаридами микроорганизмов и мем­бранами поврежденных клеток, он способствует их удалению. СРП принимает участие в образовании пенистых клеток, так как .] он способен связываться с апоВ-содержащими липопротеинами (ЛПНП и ЛПОНП), опсонизируя их и делая доступными для I захвата макрофагами через специфические мембранные иммуно-глобулиновые рецепторы СО32. Связываясь с Рс-рецепторами на макрофагах, СРП повышает их активность, стимулирует эксп­рессию ТФ и продукцию радикалов кислорода, способствуя ок­сидации ЛПНП в местах скопления макрофагов [208].

Однако основным механизмом проатерогенного действия СРП является его способность в комплексе с ЛП активировать систему комплемента по классическому пути — через связывание с компо­нентом С1я, так как именно нерегулируемая активация макрофа­гов и системы комплемента лежит в основе повреждения стенки сосуда, накопления в ней липидов и потому является важнейшим механизмом атерогенеза. Показано, что дефицит С6 компонента комплемента, как и уменьшение высвобождения М-С8Р и нару­шение функции макрофагов предупреждают развитие атероскле­роза у мышей и кроликов, находящихся на атерогенной диете [153]. Помимо этого, локализация КМА, С5(3-9 компонентов комплемента в стенке сосуда совпадает с отложениями ХС и предшествует развитию поражения у кроликов с наследственной ГХЕ. При иммунохимическом исследовании ранних атероскле-ротических поражений венечных артерий человека, полученных при аутопсии, также установлена сочетанная локализация СРП с КМА в фиброзномышечных образованиях интимы.

Эти данные свидетельствуют о возможности активации систе­мы комплемента с образованием КМА непосредственно в бляшке. Это осуществляется преимущественно по классическому пут\*1 с участием СРП, который локализуется совместно с компонентами комплемента на мигрировавших в бляшку ГМК, Практически все компоненты классического пути активации комплемента, как и СРП, продуцируются непосредственно в клетках стенки арте­рии, и выраженность их экспрессии в бляшке значительно возра­стает по мере прогрессирования атеросклеротического пораже­ния. Клетки нормальной стенки сосуда продуцируют также ингибиторы комплемента, но их содержание в бляшке в условиях ГХЕ не увеличивается.

Положительное окрашивание по СРП, но изолировано от комплемента, установлено также в пенистых клетках [273], где наличие СРП связано со способностью макрофагов осуществ­лять его синтез [144]. В связи с этим локальная концентрация СРП в атеросклеротических поражениях значительно превыша­ет его уровень в плазме, который только частично отражает выраженность воспалительного процесса в бляшке и склонность ее к разрушению.

Отмечено значительное сходство процессов, протекающих в атеросклеротической бляшке и в ткани мозга при болезни Альцгеймера. Отложения (3-амилоида активируют макрофаги, стиму­лируют усиленную продукцию ими СРП, компонентов компле­мента с его активацией по классическому пути. В результате КМА локализуется на поврежденных нейронах, вызывая их деструкцию. Аналогичным образом при ИМ в сердце синтезируются все ком­поненты комплемента, и КМА повреждает кардиомиоциты не только в инфарктной зоне, но и за ее пределами. При этом также отмечают сочетанную локализацию СРП и КМА Однако мнение о самостоятельном патогенетическом значе­нии СРП в прогрессировании и дестабилизации ИБС разделяют не все исследователи. Так, при наблюдении в течение 5 лет у 1395 мужчин установлена прямая зависимость между содержани­ем в плазме СРП и частотой развития кардиальных событий, пре­имущественно с развитием летального исхода, и отношение их частоты между верхним и нижним квинтилями содержания СРП составило 2,2. В то же время, содержание СРП коррелировало с большим числом факторов риска возникновения ИБС, и после учета таких факторов, как курение и ожирение, связь СРП с ИБС становилась недостоверной. В исследовании, включавшем ] 1008 участников без признаков ИБС, СРП и фибриноген как мар­керы воспаления коррелировали с большим количеством факто­ров риска возникновения атеросклероза такими как ожирение, резистентность к инсулину и его содержание в крови натощак [78], но не имели самостоятельной прогностической ценности. Это дало основание для предположения, что увеличенное содер­жание СРП не имеет патогенетического значения и является только отражением системной воспалительной реакции, прежде всего, повышенной реактивности моноцитов и увеличенной продук­ции провоспалительных цитокинов, включая ФНО-сс, ИЛ-1 и ИЛ-6. Известно, что эти цитокины не только индуцируют об­разование СРП в печени, но и обладают самостоятельным по­вреждающим действием на клетки стенки сосуда.

Помимо этого, на протяжении 12 мес после проведения анги­опластики развитие рестеноза отмечали практически у всех боль­ных, у которых при выписке уровень СРП был повышен, тогда как у пациентов с нормальным его содержанием рестеноз не воз­никал. Однако, по мнению авторов, остается неясным, в какой степени эта зависимость является патогенетическим следствием возрастания концентрации СРП (в 100-1000 раз через 24-48 ч после повреждения стенки сосуда), а в какой — отражает повреж­дающее действие воспалительных цитокинов ИЛ-1(3 и ИЛ-6, ко­торые являются, с одной стороны, активаторами секреции СРП клетками печени, с другой — мощными стимулами клеточной пролиферации, лежащей в основе развития неоинтимы.

**Уровень циркулирующей секретированной фосфолипазы** А2 **(сФЛА)** также является чувствительным и достаточно высоко спе­цифичным индикатором активности атеросклеротического про­цесса и риска развития острых коронарных событий у лиц с ИБС. Циркулирующая сФЛА2 — реактант острой фазы, экспрессирует-ся в стенке артерий при локальном воспалении, наряду с ФНО-а является мощным активатором моноцитов и играет существенную роль в атерогенезе. Способность сФЛА2 вызывать снижение уровня ХС ЛПВП и апоА-1 в плазме является одним из ведущих механиз­мов проатерогенного действия воспаления. У мышей с генетиче кой гиперэкспрессией сФЛА^ ассоциированной с ЛПВП, отмечен' значительное уменьшение содержания в плазме фосфолипиД0 > ХС ЛПВП, апоА-1. ЛПВП этих животных характеризовались меньшим размером, содержали уменьшенное количество фосфолипидов и эфиров ХС, но были обогащены ТГ. Ответ острой фазы, воспроизведенный у этих животных внутрибрюшинным введе­нием ЛПС, сопровождался значительным возрастанием содержа­ния сФЛА2 и 5АА в плазме, а через 12 ч отмечали уменьшение содержания в плазме ХС ЛПВП, апоА-1, фосфолипидов более чем в 2 раза [270].

Провоспалительные цитокины, эндотоксин, окисленные ЛПНП многократно усиливают образование сФЛА2 в моноцитах; высокий ее уровень обнаруживают в атеросклеротической бляш­ке, где она связывается с протеогликанами и обеспечивает, по­добно ЛПЛ, фиксацию ЛПНП к коллагену. Помимо прямого гидролитического действия на фосфолипиды клеточных мембран с образованием СЖК, СФЛА2 также способна взаимодействовать с соответствующими рецепторами на моноцитах и активировать их, что сопровождается возрастанием продукции МСР-1, высвобождением ИЛ-6 и усилением метаболизма арахидоновой кислоты в результате как активации цитозольной ФЛА2 , так и экспрессии ЦОГ-2