



М.И. Нажева, И.А. Демидов

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БАЗОВЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренних болезней № 2
Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский 29.
E-mail: alald@inbox.ru, demidova-66@yandex.ru*

Цель: определить диагностическое значение одновременного определения базовых концентраций С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 в крови у пациентов как дополнительных факторов оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при скрининге за счет уточнения интенсивности воспаления.

Материалы и методы: скрининг по определению сердечно-сосудистого риска и концентрации в крови СРБ и интерлейкина-6 проводили у 304 пациентов городской популяции в рамках диспансерного поликлинического осмотра и обследования.

Результаты: установлено сопряжение между возрастанием риска по шкале SCORE и концентрацией в крови СРБ. Диагностический уровень СРБ в крови для разделения риска ССЗ на низкий и высокий составил 3 мг/л. Более тесная связь была установлена между числом факторов риска и изучаемым маркером воспаления.

Заключение: при скрининге определение риска ССЗ необходимо проводить в комплексе с количественным измерением базовой концентрации СРБ в крови.

Ключевые слова: скрининг, сердечно-сосудистый риск, маркеры воспаления, диагностическая значимость.

M.I. Nazheva, I.A. Demidov

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF BASELINE CONCENTRATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN-6 IN BLOOD TO ASSESS THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE

*Rostov state medical university,
Faculty of internal medicine № 2
29 Nahichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: alald@inbox.ru, demidova-66@yandex.ru*

Purpose: to identify the diagnostic value of simultaneous determination of baseline concentrations of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 levels in the blood in patients as additional factors in assessing the risk of cardiovascular disease by screening by specifying the intensity of inflammation.

Materials and methods: screening to identify cardiovascular risk and the concentration in the blood CRP and interleukin-6 in 304 patients urban populations in the outpatient polyclinic inspection and survey.

Results: set pairing between the increased risk on a scale SCORE, and the concentration of CRP in the blood. Diagnostic level of CRP in the blood to separate the risk of cardiovascular disease at the lowest and the highest was 3 mg/l. a closer link was established between the number of risk factors and the studied marker of inflammation.

Summary: when screening risk assessment should be carried out in the cardiovascular disease with quantitative measurement of CRP in the blood concentrations of the base.

Keywords: screening, cardiovascular risk, markers of inflammation, diagnostic significance.



Введение

В последнее время факт участия воспаления в атерогенезе является доказанным [1]. Как известно, атеросклеротическая бляшка теряет свою стабильность из-за нарушения целостности фиброзной покрышки под действием активированных макрофагов с обнажением детрита липидной сердцевины и присоединением тромбоза. При риске заболеваний, связанных с атеротромботическими событиями, С-реактивный белок (СРБ) может выполнять роль маркера воспаления, а следовательно, и фактора сердечно-сосудистого риска [2]. Кроме того, СРБ и сам может участвовать в патогенезе атеросклероза. Так, СРБ способен специфически связываться с ЛПНП, модифицированными ЛПНП, поврежденными и слущенными клетками эндотелия, связанный СРБ способен активировать комплемент [3]. Более того, СРБ обнаруживается в атероме, бляшках и в местах повреждений при острых коронарных событиях. В 2005 г. опубликованы результаты работы двух независимых исследовательских групп, которые пришли к выводу о том, что СРБ принимает активное участие в процессах закупорки артерий и, следовательно, в возникновении инсульта и острого инфаркта миокарда. Авторы подчеркивают, что чем выше содержание СРБ, тем больше вероятность сердечно-сосудистой катастрофы [4,5]. По решению Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, АНА) СРБ рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии [6]. В течение многих лет диагностическое значение СРБ соотносили с показателями, превышающими 5 мг/л, констатируя отсутствие системного воспалительного ответа при концентрации СРБ менее 5 мг/л [7]. Точное определение концентрации СРБ в широкой клинической практике не считали клинически значимым. Иммунизация антител к СРБ на частицах латекса увеличило чувствительность определения белка примерно в 10 раз. Нижняя граница

области определения СРБ при использовании высокочувствительной (hs – highsensitive) иммунотурбидиметрии с латексным усилением составляет примерно 0,5 мг/л [3]. В результате, в лаборатории были внедрены наборы, позволяющие определять концентрации СРБ, которые раньше считались «нормальными», «следовыми» или просто «фоновыми». Сейчас такие концентрации называют базовыми. В клинической практике сведения о диагностической значимости базовых величин СРБ в сопряжении с сердечно-сосудистым риском мало численны, что обеспечивает актуальность проведения исследований в этом направлении. Сведения о диагностической значимости одновременного определения двух маркеров воспаления – базового СРБ и интерлейкина-6 в крови – в рамках уточнения величины сердечно-сосудистого риска практически отсутствуют, что стало предметом изучения в настоящем исследовании.

Целью исследования - определить диагностическое значение одновременного определения базовых концентраций СРБ и интерлейкина-6 в крови у пациентов как дополнительных факторов оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний при скрининге за счет уточнения интенсивности воспаления.

Материалы и методы

Скрининг по определению сердечно-сосудистого риска и концентрации в крови СРБ и интерлейкина-6 проводили у 304 пациентов городской популяции (г. Ростов-на-Дону) в рамках диспансерного поликлинического осмотра и обследования. Число мужчин было 104 (34,2%), женщин – 200 (65,8%). Возраст пациентов колебался от 23 до 91 года, в среднем составив $51,2 \pm 0,76$ года. Гистограмма распределения больных в зависимости от возраста пациентов представлена на рис. 1. Количество обследованных было наибольшим в возрастном диапазоне от 50 до 60 лет ($n=83$; 27,3%) и от 40 до 49 лет ($n=78$; 25,7%).

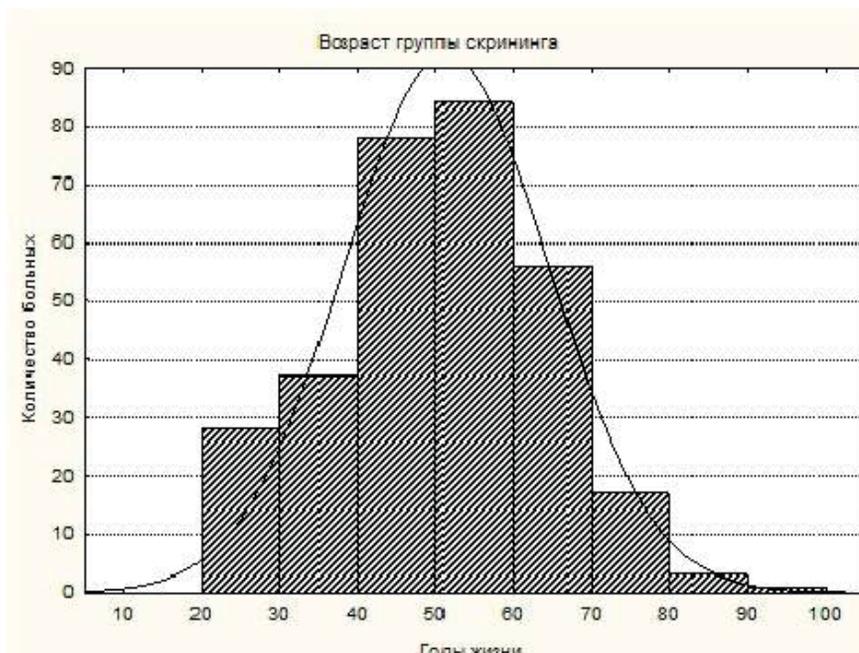


Рис. 1. Гистограмма распределения больных в зависимости от возраста пациентов.



Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний оценивали по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая даёт возможность определить 10-летний риск возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий. За высокий риск принята цифра 5% и более, низкий риск – 1-4%. Риск определяли с использованием специальной таблицы для стран с высоким его риском.

СРБ определяли методом латексной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе BIOCHEM VA. Количественное определение ИЛ-6 проводилось с применением набора реактивов «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г.Новосибирск). Нормальный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей обычно составляет 10 пг/мл.

Статистическую обработку проводили с использованием описательной статистики, ROC-анализа, общепринятых принципов доказательной медицины к оценке скрининговых методов с применением возможностей программы STATISTICA 10.

Результаты и их обсуждение

Риск SCORE изменялся в диспансерной группе от

0 до 20%, в среднем составив $3,31 \pm 0,26$ баллов. Низкий риск (1-4%) был установлен у 230 (75,7%) человек и высокий (5% и более) – у 74 (24,3%) человек. Полученные результаты позволяют прийти к заключению, что существует достаточно серьезная эпидемиологическая ситуация распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска в городской популяции города Ростова-на-Дону, позволяющая отнести 24,3% населения в возрасте 23-91 лет к категории высокого риска.

Известно, что модификация факторов риска приносит, прежде всего, пользу лицам с высоким исходным риском [8]. Тем не менее, на популяционном уровне большинство смертей приходится на группы с низким и невысоким кардиоваскулярным риском, так как они гораздо более многочисленны (так называемый парадокс Роуза) [9]. Следовательно, наряду с профилактическими вмешательствами в группах высокого риска необходимы мероприятия по коррекции отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции. Сведения о факторах риска и о протективных характеристиках (соблюдение диеты, достаточная физическая активность) отражены в табл. 1.

Таблица 1.

Характеристика факторов риска в скрининговой группе

Показатели	M±m	Медиана	Межквартильный диапазон
Систолическое АД, мм рт.ст.	125,4±1,0	127	119-138
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,3±0,6	76	72-84
Частота сокращений сердца, в мин.	72,1±0,5	74	70-78
Рост, см	168,5±0,6	172	164-175
Вес, кг	79,2±1,1	81	76-85
Глюкоза крови, ммоль/л	5,7±0,1	5,9	5,3-6,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±0,2	6,0	5,4-6,3
Курение, абс. (%)		185 (60,9%)	
Абдоминальное ожирение, абс. (%)		92 (30,3%)	
Соблюдение диеты, абс. (%)		89 (29,3%)	
Достаточная физическая активность, абс. (%)		92 (30,3%)	

В группе скрининга средние величины и медиана ряда с межквартильным диапазоном величин систолического и диастолического артериального давления, частоты сокращений сердца находились в пределах нормы. Обращает на себя внимание избыточный вес больных, частота абдоминального ожирения и курения в трети наблюдений, повышенные уровни общего холестерина в крови. Однако протективные факторы (соблюдение диеты, физическая активность) также встречались в трети случаев.

Далее мы проанализировали число факторов риска, наблюдающихся у пациентов. Оценка общего суммарного кардиоваскулярного риска имеет ключевое значение для выбора профилактической стратегии у пациентов, которые, как правило, имеют сочетание нескольких факторов риска. В скрининговой группе факторы риска отсутствовали у 43 (14,1%) пациентов, 1 фактор риска встречался у 71 (23,3%), 2 – у 95 (31,3%), 3 – у 64 (21,1%), 4 – у 28 (9,2%) и 5 – у 3 (1%) человек.

Далее были выделены подгруппы по возрасту и числу факторов риска. 1А подгруппа – пациенты до 65 лет включительно, у которых отсутствуют либо встречается один фактор риска (n=70, 23%). 1Б подгруппа – пациенты до 65 лет включительно, у которых число факторов риска два и более (n=40, 13,2%). 2А подгруппа – пациенты после 65 лет, у которых отсутствуют либо встречается один фактор риска (n=44, 14,5%). 2Б подгруппа – пациенты после 65 лет, у которых число факторов риска два и более (n=150, 49,3%).

В целом, по группе скрининга концентрация в крови СРБ составила $4,12 \pm 0,38$ мг/л, а интерлейкина-6 – $4,92 \pm 0,59$ мг/л. В подгруппе пациентов с низким риском SCORE концентрация СРБ в крови составила $3,62 \pm 0,43$ мг/л, а при высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE возрастала в 1,6 раза ($p < 0,05$) и соответствовала $5,66 \pm 0,84$ мг/л (табл. 2). Содержание интерлейкина-6 в крови достоверно не изменялось в зависимости от риска по шкале SCORE (табл. 2).



Уровни концентрации СРБ и интерлейкина-6 в крови в группе скрининга в зависимости от риска SCORE и числа факторов риска

Группа	Концентрация СРБ в крови, мг/л	Интерлейкин-6, пг/мл
Риск SCORE: низкий	3,62±0,43	5,15±0,72
высокий	5,66±0,84	4,25±0,93
р	p<0,05	p>0,05
Число факторов риска: 0-1	2,87±0,68	5,31±1,09
2 и более	5,78±0,46	4,71±0,70
р	p<0,05	p>0,05
Группа риска: 1А	2,27±0,47	5,09±1,37
1Б	3,90±0,76	5,76±1,83
2А	4,59±0,72	4,94±1,01
2Б	4,97±0,59	4,56±0,95
Критерий Фишера; р	F=2,58; p=0,05	F=0,13; p=0,94

Содержание СРБ в крови в большей мере изменялось в зависимости от числа факторов риска у пациентов скрининговой группы. Если факторы риска отсутствовали или встречались в единственном числе, то концентрация СРБ в крови составила 2,87±0,68 мг/л. При наличии у больных двух и более факторов риска содержание СРБ в крови возрастало в 2 раза (p<0,05) и соответствовало 5,78±0,46 мг/л. В группах риска, выделенных в зависимости от возраста пациентов и числа факторов риска, содержание СРБ статистически значимо изменялось. Так, по результатам дисперсионного анализа критерий Фишера составил F=2,58 с доверительной вероятностью p=0,05.

По результатам корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена была установлена достоверная связь между СРБ и риском по шкале SCORE (r=0,28; p=0,0001). Связь между уровнем СРБ и числом факторов риска была более тесной (r=0,43; p<0,001). Достоверная связь между концентрацией интерлейкина-6 в крови и

Таким образом, обнаружено сопряжение между возрастанием риска по шкале SCORE и концентрацией в крови СРБ. Более тесная связь была установлена между числом факторов риска и изучаемым маркером воспаления. Сопряжения между риском сердечно-сосудистых заболеваний и концентрацией интерлейкина-6 в крови при скрининге не установлено.

Для уточнения диагностической значимости концентрации СРБ в крови при определении риска сердечно-сосудистых заболеваний был предпринят ROC-анализ. Диагностический уровень СРБ в крови для разделения риска сердечно-сосудистых заболеваний на низкий и высокий составил 3 мг/л. При содержании СРБ в сыворотке крови 3 мг/л чувствительность и специфичность метода были наибольшими и составили, соответственно, 57% и 71% (рис. 2). Площадь под соответствующей ROC-кривой (AUC, Area Under Curve) имела высокое значение (AUC=0,721±0,0187) со статистической значимостью p<0,05, что подтверждало прогностическую значимость теста для оценки риска.

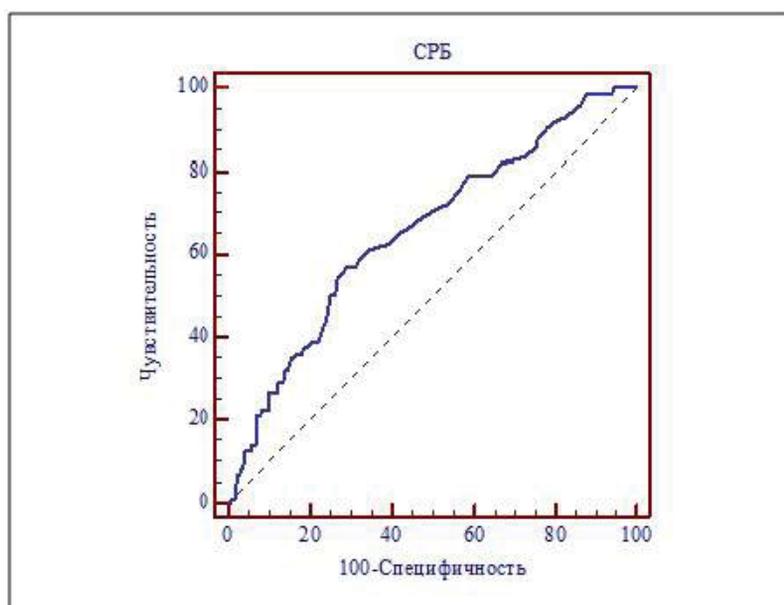


Рис. 2. ROC-кривая уровня СРБ в крови для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний при скрининге.



Концентрация СРБ в крови в большей мере была сопряжена с числом факторов риска при скрининге. На рис.3 отражена ROC-кривая, характеризующая соот-

ношение чувствительности и специфичности метода определения СРБ в крови в отношении числа факторов риска.

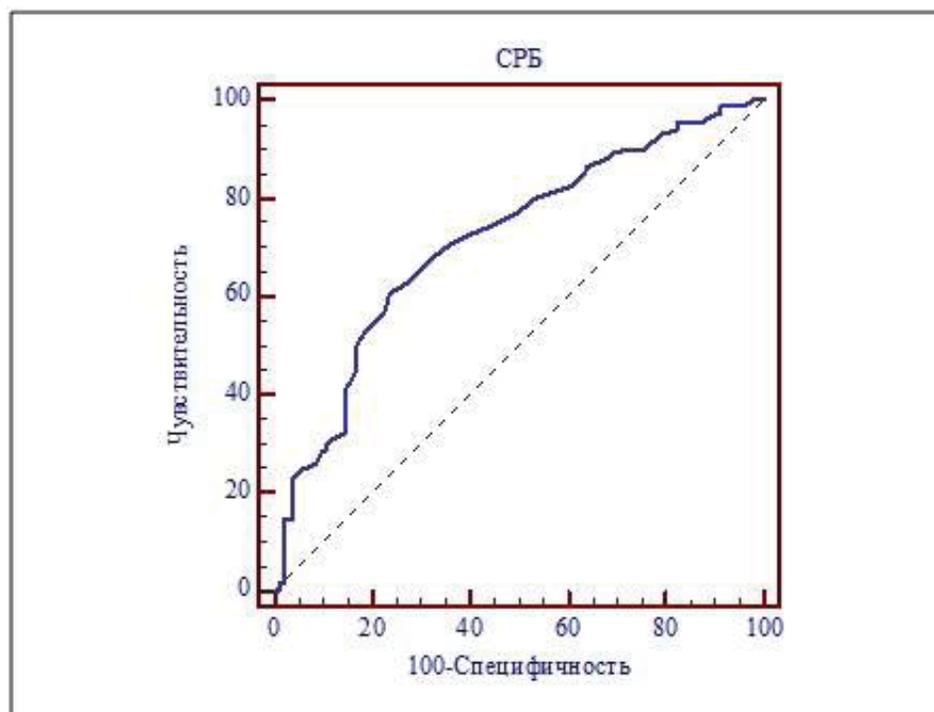


Рис. 3. ROC-кривая уровня СРБ в крови для определения числа факторов риска при скрининге

Изучение ROC-кривой показало, что диагностической точкой разделения СРБ, при превышении концентрации которой повышается риск увеличения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, была базовая концентрация 2,4 мг/л. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 61%, а специфичность – 76%. Площадь под ROC-кривой имела величину $0,861 \pm 0,032$ ($p < 0,001$) и достоверно превышала аналогичный показатель в предыдущем сопряжении между СРБ и риском по SCORE. Следовательно, от уровня СРБ в крови в большей мере зависело число факторов риска, способствующих повышению вероятности развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет.

Выводы

1. Определение при скрининге риска сердечно-сосудистых заболеваний необходимо проводить в комплексе с количественным измерением базовой концентрации СРБ в крови, поскольку при превышении уровня в 3 мг/л создаются условия для трансформации низкого риска в высокий.
2. Определение интерлейкина-6 в крови при скрининге на предмет уточнения риска сердечно-сосудистых заболеваний не имеет диагностической значимости.
3. Повышение в крови концентрации СРБ как маркера интенсивности системного воспаления в большей мере сопряжено с числом факторов риска нежели с самим количественным уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В., Каличенко Н.А. с соавт. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования // Кардиология, 2013.-N 6.-С.40-45.
2. Макоева М.Х., Федорова М.М., Автандилов А.Г., Семитко С.П., Долгов В.В., Ройтман А.П. Динамика и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка при остром инфаркте миокарда в зависимости от тактики лечения // Клиническая лабораторная диагностика. -2014.-N2.-С.23-26.
3. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. // Уральский медицинский журнал, 2014.-N 1.-С.113-121.
4. Nissen S., Tuzcu E., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // N. Engl. J. Med. -2005. -Vol.352. -P29-38.
5. Ridker P., Cannon C., Morrow D. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT- TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med. -2005.-Vol.352.-P20-28.
6. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. -2010.Oct. -Vol.17.-N5.-P530-540.
7. Андреевская Е.М., Минушкина Л.О. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в перименопаузе: значение определения высокочувствительного С-реактивного белка // Российский медицинский журнал, 2014.-N1.-С.22-26.



8. Качковский М.А., Симерзин В.В., Рубаненко О.А., Кириченко Н.А. Гемостазиологические, липидемические и гемодинамические показатели, ассоциированные с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов из группы высокого

и очень высокого риска по шкале SCORE // Терапевтический архив. -2014.-№3.-С.59-64.
9. Rose G. The strategy of preventive medicine. // Oxford: Oxford University Press.-1992. -278 p.

ПОСТУПИЛА: 18.09.2014

УДК 612.017.1-053.31

**Ан.А. Сависько¹, М.П. Костинов², Г.Г. Харсеева¹, А.А. Сависько¹,
А.В. Шмитко², Н.Е. Ястребова², И.В. Подгорный¹**

ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ БАКТЕРИЯМ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

*¹Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра пропедевтики детских болезней, кафедра микробиологии и вирусологии №2,
кафедра акушерства и гинекологии №2.*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: Annsav@mail.ru

*²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,
Лаборатория вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.
Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5а.*

Цель: оценка показателей трансплацентарного адаптивного иммунитета к условно-патогенным бактериям у новорожденных детей.

Материалы и методы: обследовано 682 новорожденных ребенка, рожденных женщинами 18-40 лет с отягощенным (I гр. – 77,9%) и благоприятным (II гр. – 22,1%) инфекционным анамнезом во время беременности. Материал для исследования - пуповинная кровь, в которой с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли IgG-антитела к 8 УПБ: S.aureus, S.epidermidis, S.pneumoniae, P.aeruginosa, E.coli, P.vulgaris, H.influenzae и K.pneumoniae.

Результаты: диапазон средних значений антител к УПБ составил 36,5-60,6 у.е. у всех обследованных новорожденных. При этом у детей I группы их значения были ниже (41,3-57,2 у.е.), чем во II (50,3-64,7 у.е.). В I группе новорожденных с неблагоприятным инфекционным анамнезом отмечались более низкие значения IgG-антитела к S. pneumoniae и H. influenzae вне зависимости от локализации инфекционного процесса у их матерей во время беременности, по сравнению с детьми II группы ($p < 0,05$), особенно рожденных женщинами в возрасте старше 25 лет ($p < 0,05$).

Выводы: наличие инфекционных заболеваний у женщин старше 25 лет во время беременности, может рассматриваться как фактор риска, что диктует необходимость проведения комплекса лечебно-диагностических и профилактических мероприятий с целью предупреждения развития инфекционных заболеваний, вызванных УПБ у их детей.

Ключевые слова: новорожденные; беременные; инфекционные заболевания; трансплацентарный адаптивный иммунитет; антитела.

**An.A. Savisko¹, M.P. Kostinov², G.G. Harseeva¹, A.A. Savisko¹, A.D. Shmitko²,
N.E. Yastrebova², I.V. Podgorniy¹**

INDICATORS OF ADAPTIVE IMMUNITY TO OPPORTUNISTIC BACTERIA IN NEWBORNS

*¹Rostov State Medical University,
The Department propaedeutics childhood diseases,
Department of Microbiology and Virology №2,
Department of Obstetrics and Gynecology, №2.*

29 lane Nakhichevan, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: Annsav@mail.ru