

УДК 616.831-005:616.133.33-004.6-005.6

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОДТИПА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ

Н. В. ОВСЯННИКОВА

*Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», Харьков*

**Рассмотрена взаимосвязь основных характеристик ишемического инсульта и маркера воспаления высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП). Выявлено повышение уровня вчСРП у всех больных, перенесших ишемический инсульт, при этом более высокие значения вчСРП характерны для больных с атеротромботическим инсультом. Показано, что концентрация вчСРП коррелирует с основными структурно-функциональными характеристиками атеросклеротического поражения сонных артерий. Предложено проведение более активных мер по вторичной профилактике церебро-васкулярных заболеваний в группе повышенного риска.**

*Ключевые слова: ишемический инсульт, атеротромботический инсульт, атеросклероз, воспаление, высокочувствительный С-реактивный протеин.*

Существенным достижением современной ангионеврологии стала разработка концепции патогенетической гетерогенности инсульта, в рамках которой он предстает как клинический синдром острого сосудистого поражения мозга, являясь исходом различных по характеру патологических состояний. Общими для различных типов и подтипов инсульта становятся лишь территории и структуры мозга, в которых разворачиваются финальные деструктивные процессы [1–5]. Установлено многообразие этиологических и патогенетических механизмов его развития, которое с 1993 г. по настоящее время рубрифицируется согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) на подтипы, являющиеся следствием атеросклеротического поражения крупных

артерий, кардиогенной эмболии, окклюзии мелких артерий и неустановленной этиологии [5–8].

Острые нарушения мозгового кровообращения, развившиеся вследствие атеросклеротического поражения сосудов головы, составляют наибольшее количество среди ишемических инсультов. На долю атеротромботических инсультов приходится по некоторым данным от 34% до 75% [1,6].

Взаимоотношение атеросклероза и воспаления являются темой научной дискуссии на протяжении более 150 лет. В 1825 г. связь атеросклероза и воспаления отметил Raye; несколько десятилетий спустя Вирхов положил этот принцип в основу теории атеросклероза [9]. Представления о системном воспалении приобрели законченную форму только в недавнее время, хотя вопрос о механизмах

инициации атеросклероза до сих пор остается предметом дискуссии. Последние исследования в области молекулярной биологии, генетические исследования на животных позволили получить убедительные доказательства воспалительной теории атеросклероза (активное взаимодействие воспалительных клеток, цитокинов и хемокинов).

Воспалительные реакции включают адгезию лейкоцитов к эндотелию, миграцию внутрь сосудистой стенки с последующей их активацией и превращением в пенистые клетки, которые в свою очередь стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) [4, 6].

Предположение о связи обострения воспалительных процессов в области АСБ с тяжелыми сосудистыми осложнениями (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз крупных периферических артерий) приобретает все больше сторонников.

Гипотеза о том, что воспаление — не просто одна из реакций на атеросклеротический процесс, а его неотъемлемая составная часть, получает многочисленных подтверждений в экспериментальных и клинических исследованиях. Например, установлено, что температура поверхности АСБ в коронарных артериях значительно больше температуры неповрежденного эндотелия [2–4]. К настоящему времени имеются все основания полагать, что хроническое субклиническое воспаление сосудистого эндотелия, маркером которого является повышение уровня белков острой фазы, играет весьма существенную роль в развитии атеросклероза — главной причины таких заболеваний, как ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и перемежающаяся хромота.

В практике активность воспалительной реакции оценивают по уровню в плазме С-реактивного протеина (СРП), который относится к острофазовым белкам и является самым чувствительным маркером воспаления. Было доказано, что СРП способен непосредственно ускорять активацию моноцитов путем стимуляции высвобождения цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) и мощного вазоконстриктора эндотелина-1. Обнаружены участки повышенной концентрации СРП в интима артерий в области формирующихся АСБ, причем аккумуляция СРП в стенке сосудов на самых ранних этапах опережает даже появление моноцитарной инфильтрации субэндотелиального слоя. Не стоит забывать и о давно известной способности СРП активировать систему комплемента — важное аутоиммунное звено атерогенеза [7, 8].

Открытие высокочувствительных методов определения СРП позволило выявлять следовые количества этого белка в сыворотке крови (до 10 мг/л). Использование этих методов в проспективных исследованиях продемонстрировало устойчивую связь исходного уровня

высокочувствительного СРП (вЧСРП) с развивающимися впоследствии кардиоваскулярными событиями [7, 8, 10]. Однако прогностическая значимость этого маркера воспаления в проведении вторичной профилактики ишемического инсульта остается малоизученной.

В связи с этим целью нашей работы явилась оценка взаимосвязи уровня вЧСРП с подтипом инсульта, а также с такими показателями структурно-функционального состояния стенки магистральных артерий головы (МАГ), как толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сосуда и наличие АСБ.

Было обследовано 98 больных (основная группа) в возрасте от 49 до 80 лет (средний возраст  $65,95 \pm 7,48$  лет), перенесших ишемический мозговой инсульт в бассейне сонных или вертебробазиллярных артерий, и 22 человека того же возраста без клинических проявлений атеросклероза (контрольная группа). В основной группе по типу инсульта выделены 2 группы: первая — с атеротромботическим инсультом ( $n = 52$ ) и вторая — с инсультом, вызванным другими механизмами ( $n = 46$ ). Обследование проводилось на базе специализированного отделения сосудистой патологии головного мозга Центральной клинической больницы «Укрзалізниці», г. Харьков.

Диагноз инсульта и определение его подтипа проводились с помощью следующих методов исследования: клиничко-неврологического, компьютерной томографии головного мозга, ультразвукового исследования сосудов головы и шеи. У всех пациентов было проведено изучение вЧСРП. Концентрация СРП в сыворотке крови определялась высокочувствительным иммуноферментным методом ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays — «иммуносорбентная ферментсвязывающая диагностика») набором фирмы «BIOMERICA», США. Исследование проводилось в динамике (в остром периоде, в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта).

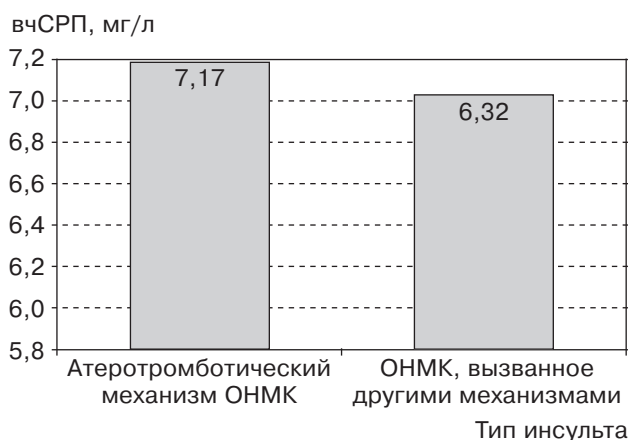


Рис. 1. Уровень вЧСРП у больных с атеротромботическим инсультом и инсультом, вызванным другими механизмами (острый период заболевания)

В работе проведено сравнение уровней вчСРП в первой и второй группах больных с различным механизмом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Было выявлено существенное повышение уровня вчСРП у всех пациентов, однако в первой группе средний уровень вчСРП был выше, чем во второй (соответственно  $7,17 \pm 3,68$  мг/л и  $6,32 \pm 2,15$  мг/л,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Необходимо отметить, что данная тенденция сохранялась в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта. Концентрация вчСРП у пациентов с атеротромботическим инсультом и инсультом, вызванным другими механизмами, через 3–6 мес была:  $6,12 \pm 2,27$  мг/л и  $5,16 \pm 3,31$  мг/л соответственно. Исследование, проведенное через год, продемонстрировало, что средние значения вчСРП равны  $4,36 \pm 2,44$  мг/л в первой группе пациентов и  $2,43 \pm 1,02$  мг/л ( $p < 0,05$ ) во второй. Таким образом, отмечается четкая взаимосвязь более высоких значений вчСРП с атеротромботическим подтипом инсульта.

Как показывают результаты многочисленных исследований, ведущим фактором развития атеротромботического инсульта является структурно-функциональное состояние стенки МАГ [10–13]. Основными показателями, характеризующими это состояние, являются толщина КИМ сосуда и наличие нестабильных «активных» АСБ. Известная роль СРП как катализатора процессов дестабилизации АСБ и активизации атеросклеротического процесса предполагает исследование зависимости уровня этого белка от различных параметров МАГ [8, 11, 13].

В то же время больные основной группы (с любым подтипом инсульта) были разделены на две подгруппы: первая ( $n = 76$ ) — с наличием и вторая ( $n = 22$ ) — с отсутствием АСБ в церебральных артериях. В первой подгруппе в остром периоде инсульта уровень вчСРП был ниже ( $6,57 \pm 5,36$  мг/л), чем во второй ( $9,17 \pm 1,18$  мг/л).

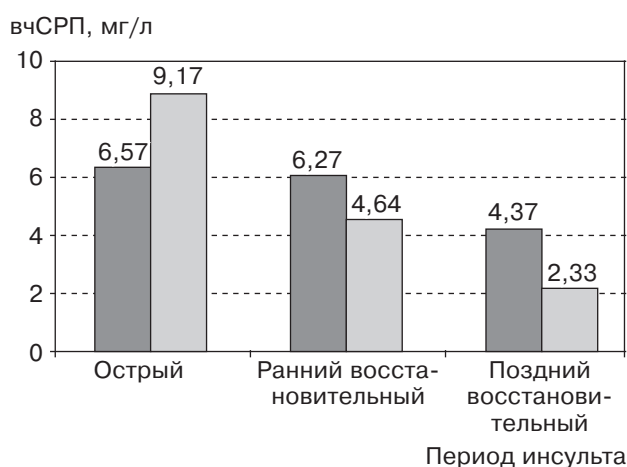


Рис. 2. Уровень вчСРП у пациентов с наличием и отсутствием АСБ в церебральных артериях в различные сроки инсульта

Однако в раннем и позднем восстановительных периодах показатели вчСРП в подгруппе пациентов с наличием бляшек в церебральных артериях были выше, чем в подгруппе больных, где эти изменения отсутствовали. Так, в раннем восстановительном периоде инсульта уровень вчСРП в первой подгруппе пациентов равнялся  $6,27 \pm 4,26$  мг/л, в то время как в подгруппе пациентов, у которых не было обнаружено АСБ, этот показатель соответствовал  $4,64 \pm 3,43$  мг/л. В позднем восстановительном периоде уровень вчСРП в первой подгруппе был  $4,37 \pm 2,04$  мг/л, а во второй подгруппе этот показатель равнялся  $2,33 \pm 1,63$  мг/л (рис. 2). Выявленные различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении (по данным доплероскопии) значений вчСРП у больных с одной АСБ в сонных артериях и у больных со множественными АСБ (две и более) оказалось, что в первом случае вчСРП было существенно ниже ( $5,39 \pm 1,96$  мг/л,  $p < 0,05$ ), чем во втором ( $8,82 \pm 4,67$  мг/л) (рис. 3).

При сравнении средних показателей вчСРП в подгруппах с одиночными и множественными АСБ в церебральных артериях выявлены некоторые закономерности, характерные и для группы обследованных больных в целом. Так, в каждой подгруппе уровень вчСРП был выше среди мужчин более молодого возраста (от 49 до 59 лет). Однако более высокие значения этого показателя по всем анализируемым параметрам зафиксированы в подгруппе со множественными АСБ (табл. 1).

В ходе работы было проведено исследование корреляционной зависимости между наличием стенозирующего поражения церебральных артерий, наличием стабильных и нестабильных бляшек в МАГ и уровнем вчСРП. Определение наличия и тесноты связи между данными характеристиками проведено путем вычисления коэффициента

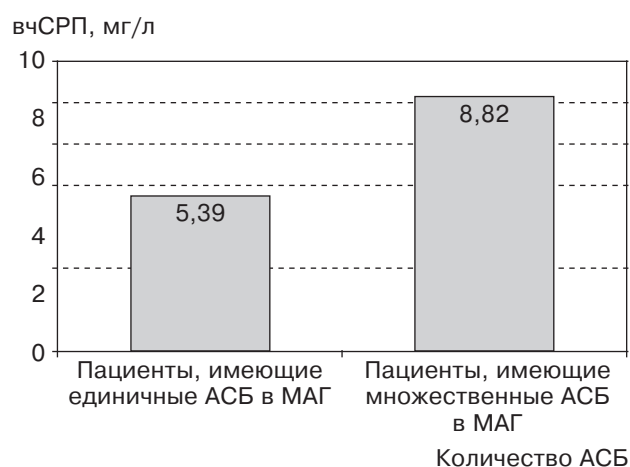


Рис. 3. Уровень вчСРП в зависимости от количества АСБ в сонных артериях

Таблица 1

**Уровень вчСРП в зависимости от количества АСБ в сонных артериях с учетом возраста и пола больных**

Пол, возраст пациентов	Количество АСБ в МАГ			
	одна		более одной	
	СРП, мг/л	s	СРП, мг/л	s
Мужчины всех возрастов	5,98	2,43	9,28	4,17
Женщины всех возрастов	4,75	2,26	7,36	2,02
Мужчины и женщины в возрасте от 49 до 59 лет	6,74	2,88	9,93	3,53
Мужчины и женщины в возрасте от 60 до 69 лет	3,63	2,28	7,73	3,61
Мужчины и женщины в возрасте от 70 лет и более	3,81	2,93	8,51	3,79
Мужчины и женщины всех возрастов	5,39	1,96	8,82	4,67

Примечание. s — среднее квадратическое отклонение.

У больных, перенесших ишемический инсульт, отмечается повышенный уровень вчСРП, более высокие значения которого характерны для больных с атеротромботическим инсультом.

Концентрация вчСРП коррелирует с такими показателями структурно-функционального состояния стенки МАГ, как величина КИМ и количество нестабильных атеросклеротических бляшек.

Комплексная оценка уровня вчСРП и данных доплероскопии в постинсультном периоде позволит выявлять группы повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (возможно, для проведения более активной (в плане дозировки) терапии статинами).

ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). При использовании данного коэффициента теснота связи между признаками ( $p$ ) считается слабой, если  $R < 0,3$ ; значения  $R > 0,3$  и  $< 0,7$  являются показателями умеренной тесноты связи, а значения  $R \geq 0,7$  считаются показателями высокой тесноты связи между исследуемыми признаками.

В табл. 2 и 3 представлены результаты корреляционного анализа уровня вчСРП с основными количественными характеристиками выраженности атеросклеротического поражения МАГ.

Важным критерием выраженности атеросклеротического процесса является величина КИМ сосуда. Проведена оценка корреляционной зависимости уровня вчСРП и толщины КИМ. В остром периоде инсульта имеется умеренная связь между этими показателями ( $n = 98$ ,  $R = 0,238$ ,  $p > 0,07$ ). Высокая корреляционная зависимость отмечается в позднем восстановительном периоде ( $n = 88$ ,  $R = 0,387$ ,  $p < 0,01$ ).

В остром периоде инсульта прослеживается высокая связь между уровнем вчСРП и наличием нестабильных бляшек в церебральных артериях ( $n = 53$ ,  $R = 0,063$ ,  $p > 0,7$ ). В позднем восстановительном периоде отмечается умеренная корреляция этих показателей ( $n = 48$ ,  $R = 0,351$ ,  $p < 0,01$ ).

В группе больных со стенозирующими процессами внутренней сонной артерии отмечена аналогичная зависимость. В остром периоде инсульта имеется высокая корреляция показателей стеноза и уровня вчСРП ( $n = 69$ ,  $R = 0,049$ ,  $p > 0,7$ ). В позднем восстановительном периоде эта связь умеренная ( $n = 48$ ,  $R = 0,370$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, корреляционный анализ показал, что уровень вчСРП соотносится со всеми основными количественными характеристиками атеросклеротического поражения МАГ. Можно ориентироваться на изменения уровня вчСРП как на вероятный фактор риска и прогноза активности атеросклеротического процесса в церебральных артериях.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

Таблица 2

**Результаты корреляционного анализа связи уровня вчСРП с выраженностью каротидного атеросклероза (острый период инсульта)**

Признаки	$n$	$R$	$t(n-2)$	$p$ -level
СРП и КИМ	98	0,238	1,745	0,086
СРП и нестабильные бляшки	53	0,063	0,452	0,753
СРП и стеноз	69	0,049	0,349	0,729
СРП и количество пораженных артерий	76	-0,063	-0,449	0,656

Примечание. В табл. 2 и 3  $n$  — количество парных наблюдений;  $R$  — коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 3

**Результаты корреляционного анализа связи уровня вчСРП с выраженностью каротидного атеросклероза (поздний восстановительный период инсульта)**

Признаки	$n$	$R$	$t(n-2)$	$p$ -level
СРП и КИМ	88	0,387	2,845	0,007
СРП и нестабильные бляшки	48	0,351	2,546	0,004
СРП и стеноз	48	0,370	2,704	0,009
СРП и количество пораженных артерий	76	0,299	2,053	0,046

## Литература

1. Структура факторів ризику мозкового інсульту в деяких регіонах України за даними реєстру інсульту / Т. С. Міщенко, Л. А. Лапшина, І. В. Реміняк та ін. // Укр. вісн. психоневрології.— 2007.— Т. 15 (50), додаток.— С. 87.
2. Ваулин Е. Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология.— 1999.— № 2.— С. 81–86.
3. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію / Т. І. Гавриленко, О. М. Ломаковський, О. М. Корніліна та ін. // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 5.— С. 25–26.
4. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия.— 2000.— № 4.— С. 3–10.
5. Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.— 2003.— Вып. 9 (Инсульт).— С. 8–9.
6. Perttu J. Lindsberg, Armin J. Grau. Inflammation and as risk factors for ischemic stroke // Atherosclerosis.— 2006.— Vol. 34.— P. 2518–2532.
7. Juan F. Arenillas, Carlos A. Molina, Pilar Chacon. C-reactive proteine further ishemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 2463–2470.
8. Gill R., Kemp J. A., Sabin C. A. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size middle cerebral artery occlusion in adult rats // J. Cereb. Blood Flow. Metab.— 2004.— Vol. 24.— P. 1214–1218.
9. Вурхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии: Пер. с нем.— 2-е изд.— СПб., 1871.— 388 с.
10. Бучакчійська Н. М., Зозуля І. С. Системний підхід до корекції цереброваскулярної недостатності, обумовленої патологією магістральних артерій голови // Актуальні питання медичної науки та практики.— Запоріжжя.— 2004.— С. 11–17.
11. Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis // Cerebrovasc. Dis.— 2004.— Vol. 17 (3).— P. 1413–2354.
12. Derdeyn C. P. Conventional angiography remains an important tool for measurement of carotid artery stenosis // Radiology.— 2005.— Vol. 235, № 2.— P. 712–713.
13. Is the thickness of the fibrous cap associated with carotid atheromatous plaque activity / G. Devuist, O. Culsenaire, J. Thiran et al. // Cerebrovasc. Dis.— 2004.— Vol. 11.— P. 20.

**ЗМІНА РІВНЯ ВИСОКОЧУТЛИВОГО С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ  
ЗАЛЕЖНО ВІД ПІДТИПУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ТЯЖКОСТІ УРАЖЕННЯ  
МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ГОЛОВИ**

Н. В. ОВСЯННИКОВА

Розглянуто взаємозв'язок основних характеристик ішемічного інсульту та маркера запалення високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП). Виявлено підвищення рівня вчСРП у всіх хворих, що перенесли ішемічний інсульт, при цьому найвищі значення вчСРП характерні для хворих на атеротромботичний інсульт. Показано, що концентрація вчСРП корелює з основними структурно-функціональними характеристиками атеросклеротичного ураження сонних артерій. Запропоновано проведення більш активних заходів щодо вторинної профілактики церебро-васкулярних захворювань у групі підвищеного ризику.

*Ключові слова:* ішемічний інсульт, атеротромботичний інсульт, атеросклероз, запалення, високочутливий С-реактивний протеїн.

**THE CHANGES IN THE LEVEL OF HIGHLY SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN  
DEPENDING ON THE SUB-TYPE OF ISCHEMIC STROKE AND SEVERITY  
OF INVOLVEMENT OF THE LARGE ARTERIES OF THE HEAD**

N. V. OVSIANNIKOVA

The association of main characteristics of ischemic stroke and inflammation marker, highly sensitive C-reactive protein (HSCRП), are discussed. Increased level of HSCRП was revealed in all patients after ischemic stroke, higher indices of HSCRП being characteristic for those with atherothrombotic stroke. It was shown, that HSCRП concentration correlated with main structural and functional characteristics of the atherosclerotic involvement of the carotid arteries. More active measures of secondary prevention of cerebrovascular diseases in the high-risk group were suggested.

*Key words:* ischemic stroke, atherothrombotic stroke, atherosclerosis, inflammation, highly sensitive C-reactive protein.

Поступила 27.04.2010