

*Н. В. Овсянникова, заочный аспирант ГУ «ИНПН АМН Украины»,
врач-ординатор отделения сосудистой патологии головного
мозга ЦКБ Укрзалізниці*

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»,
Центральная клиническая больница Укрзалізниці (г. Харьков)*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА С ОСНОВНЫМ МАРКЕРОМ ВОСПАЛЕНИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ С-РЕАКТИВНЫМ ПРОТЕИНОМ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Изучалась взаимосвязь факторов риска ишемического инсульта и маркера воспаления высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП). Обследовано 98 больных с инсультом и 22 человека без клинических проявлений атеросклероза в возрасте от 49 до 80 лет (средний возраст — $65,95 \pm 7,48$ лет). Выявлена взаимосвязь вчСРП с основными факторами риска инсульта. Также выявлена взаимосвязь вчСРП с суммарным количеством факторов риска у одного больного. Оценена значимость вчСРП для первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, высокочувствительный С-реактивный протеин, атеросклероз, факторы риска, воспаление.

В структуре всех мозговых инсультов ишемические инсульты занимают лидирующее положение, т. к. они встречаются в 4—5 раз чаще, чем геморрагические инсульты.

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—8]. Многие аспекты церебрального атеросклероза до сих пор не исследованы, существующие пробелы в знаниях не могут быть восполнены простым переносом данных, полученных в отношении коронарного атеросклероза, на патологию церебральных артерий, и нуждаются в дальнейшем изучении [2, 3, 7, 9].

Гипотеза о том, что воспаление — не просто одна из реакций на атеросклеротический процесс, а его неотъемлемая составная часть — получает многочисленные подтверждения в экспериментальных и клинических исследованиях [3, 4, 7]. В практике активность воспалительной реакции оценивают по уровню в плазме С-реактивного протеина, который относится к острофазовым белкам и является самым чувствительным маркером воспаления. Анализируя механизм атеросклероза и учитывая данные многочисленных исследований, можно предположить, что именно СРП вызывает дозозависимую экспрессию молекул адгезии и белка-хемоаттрактанта моноцитов, улучшает поглощение нативных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами, что является важнейшими этапами формирования пенных клеток и образования первичных жировых полосок на стенках артерий [3—6]. Кроме того, СРП способен непосредственно ускорять активацию моноцитов путем стимуляции высвобождения цитокинов (интерлейкин-1 β ,

интерлейкин-6, фактор некроза опухоли) и мощного вазоконстриктора эндотелина-1. Обнаружены участки повышенной концентрации СРП в интима артерий в области формирующихся атеросклеротических бляшек, 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 [3, 4, 7].

Однако до сих пор вопрос о роли этого маркера воспаления и активности атеросклеротического процесса в первичной и вторичной профилактике мозгового инсульта остается малоизученным и спорным.

В связи с этим целью нашей работы было изучение влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших ишемический инсульт, на уровень высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП) и оценка значимости этого белка острой фазы для прогноза мозгового инсульта.

Было обследовано в динамике 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 цереброваскулярных заболеваний (контрольная группа). Обследование проводилось на базе специализированного отделения сосудистой патологии головного мозга Центральной клинической больницы Укрзалізниці, г. Харьков.

Диагноз инсульта и определение его подтипа проводили с помощью следующих методов исследования: клиничко-неврологического, компьютерной томографии головного мозга, ультразвукового исследования сосудов головы и шеи. У всех пациентов было проведено изучение высокочувствительного С-реактивного протеина и сопоставление его с факторами риска ишемического инсульта. Концентрацию СРП в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays* — «иммуносорбентная ферментсвязывающая диагностика») набором фирмы «BIOMER1CA», США. Исследование вчСРП проводилось в динамике (в остром периоде, в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта).

В работе прицельное внимание уделено и таким факторам риска мозгового инсульта как артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, наследственный анамнез.

Взаимосвязь уровня высокочувствительного СРП с факторами риска инсульта у обследованных больных

Наше исследование выявило значительное превышение среднего уровня вЧСРП у обследованных больных по сравнению с нормальными значениями этого показателя (3 мг/л — верхняя граница нормы). В основной группе среднее значение (уровень) вЧСРП составило $6,81 \pm 3,67$ мг/л в остром периоде инсульта, через 3 месяца — $5,84 \pm 2,69$ мг/л, в позднем восстановительном периоде — $3,12 \pm 1,52$ мг/л. Наблюдалась четкая тенденция к снижению уровня вЧСРП в более поздние сроки инсульта (через 1 год), однако, средние его значения все же были выше нормы. В контрольной группе этот показатель был равен $2,82 \pm 1,75$ мг/л. При сравнении уровня вЧСРП в различных возрастных группах наиболее высокое его среднее значение было выявлено в возрастной группе от 49 до 59 лет ($8,13 \pm 5,56$ мг/л). Для сравнения, в группе больных от 60 до 69 лет уровень вЧСРП в остром периоде был равен $5,78 \pm 2,96$ мг/л, а в возрастной группе от 70 лет и старше этот показатель соответствовал $6,85 \pm 3,85$ мг/л. Данные по контрольной группе свидетельствуют о некотором повышении уровня вЧСРП в возрастной группе от 60 до 69 лет ($3,5 \pm 1,76$ мг/л), наиболее высоких значениях вЧСРП в старшей возрастной группе (от 70 лет и старше) — $4,8 \pm 2,63$ мг/л, и нормальном уровне этого белка острой фазы в группе от 49 до 59 лет ($1,48 \pm 0,33$ мг/л). Таким образом, не было выявлено прямой корреляции между уровнем вЧСРП и возрастом у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Показатели вЧСРП у обследованных больных в зависимости от возраста представлены на рис. 1.

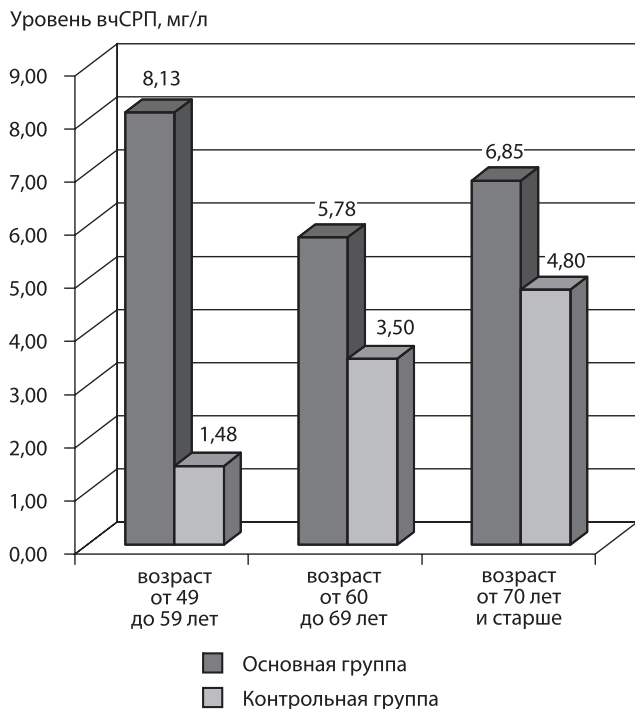


Рис. 1. Уровень вЧСРП у больных различных возрастных групп в остром периоде инсульта

Проведен анализ влияния традиционных факторов риска на уровень вЧСРП. Исследуемый показатель был повышен как у пациентов с артериальной гипертензией (однако не зависел от ее длительности), так и у пациентов без гипертензивной болезни (средние значения вЧСРП у пациентов с гипертензивной болезнью $7,42 \pm 2,24$ мг/л, а при ее отсутствии — $6,49 \pm 3,85$ мг/л), различия статистически не достоверны (рис. 2).

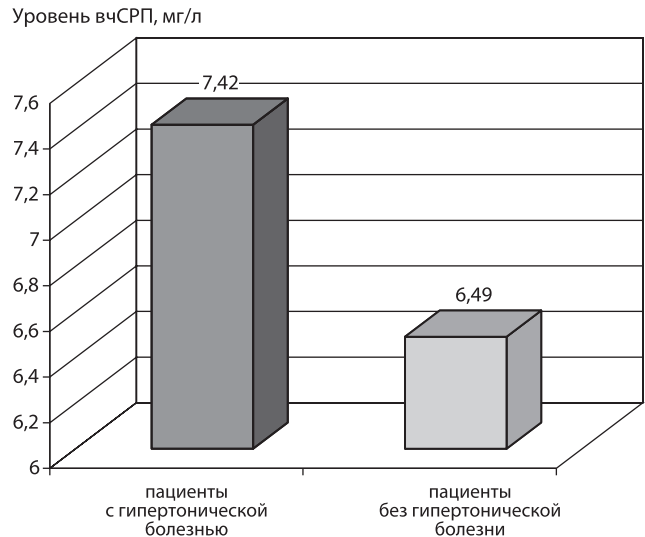


Рис. 2. Уровень вЧСРП у пациентов с гипертензивной болезнью и без нее

Нам представлялось интересным проследить связь гиперхолестеринемии с уровнем вЧСРП. У пациентов с повышенным уровнем холестерина выявлено повышение уровня вЧСРП в 83,55 % случаев, в то время как при отсутствии гиперхолестеринемии показатели вЧСРП были повышенными у 47,46 % больных (рис. 3).

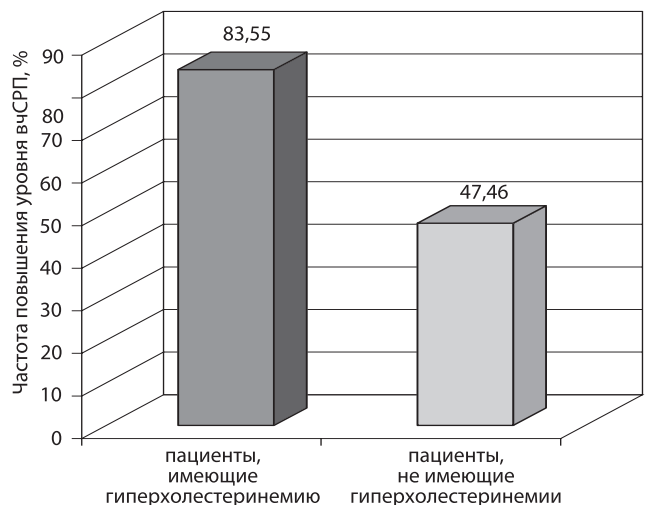


Рис. 3. Частота повышения уровня вЧСРП у пациентов с наличием и отсутствием гиперхолестеринемии

В результате исследования выявлена существенная связь курения с повышением уровня белка острой фазы. В основной группе у курильщиков уровень вчСРП был выше ($8,36 \pm 6,64$ мг/л), чем у некурящих ($4,75 \pm 3,57$ мг/л), $p = 0,023$. Для сравнения, у курящих пациентов контрольной группы средний уровень вчСРП равен $3,57 \pm 2,01$ мг/л, а у некурящих — $2,47 \pm 1,74$ мг/л (рис. 4). Длительность курения коррелировала с уровнем этого показателя ($R = 0,362$). Зависимости его от индекса курильщика не установлено.

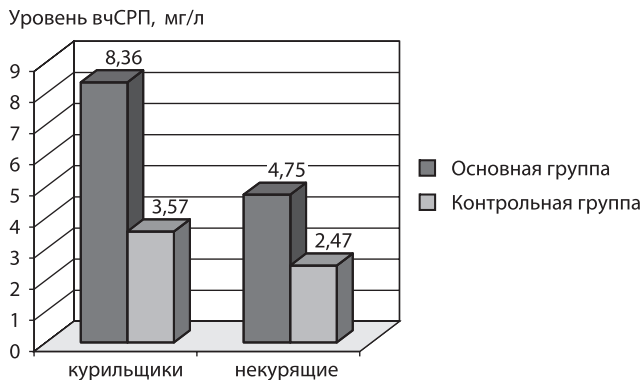


Рис. 4. Уровень вчСРП у курящих и некурящих обследованных

Проведенный статистический анализ, не выявил корреляции между перенесенным ранее инфарктом миокарда и повышением уровня вчСРП в остром периоде инсульта. Представляет интерес выявленная обратная зависимость: у больных, имевших в анамнезе инфаркт миокарда, средние значения вчСРП были ниже, чем у больных, не перенесших это заболевание ($5,19 \pm 2,56$ мг/л и $7,03 \pm 4,72$ мг/л соответственно). Эти различия статистически значимы ($U = 158,5, p < 0,01$). Такое соотношение, вероятно, можно объяснить тем, что все пациенты, перенесшие ранее коронарное сосудистое событие (инфаркт миокарда), в реабилитационном периоде получали терапию статинами, которые оказали влияние на уровень СРП [2]. Однако показатели вчСРП в обеих подгруппах были значительно повышены: у пациентов, имевших в анамнезе ИБС (без инфаркта миокарда), уровень вчСРП был $7,03 \pm 4,04$ мг/л, в группе пациентов без ИБС уровень вчСРП несколько ниже и равен $6,37 \pm 4,74$ мг/л. Различия статистически не достоверны (рис. 5).

В ходе исследования выявлена зависимость между показателями вчСРП и наличием сахарного диабета II типа у обследованных больных. Так, уровень вчСРП у больных с сахарным диабетом в среднем равен $8,91 \pm 3,92$ мг/л, а у пациентов без этого заболевания показатель вчСРП в среднем соответствовал $5,23 \pm 4,65$ мг/л, $p > 0,05$ (рис. 6).

Проведенный статистический анализ продемонстрировал, что у пациентов, имеющих низкую двигательную активность, уровень вчСРП был ниже, чем у больных без этого фактора риска ($4,25 \pm 3,74$ мг/л и $5,33 \pm 3,67$ мг/л соответственно). Это соотношение — отрицательное влияние физической активности на уровень вчСРП — вряд ли отражает прямую взаимосвязь явлений и, вероятно, обусловлено другими

особенностями сравниваемых групп, а, возможно, и субъективным характером оценки степени физической активности самими пациентами.

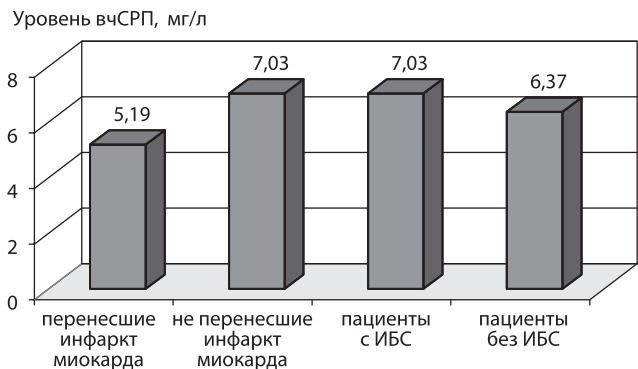


Рис. 5. Уровень вчСРП у пациентов, имеющих в анамнезе ИБС и инфаркт миокарда и не страдающих этими заболеваниями

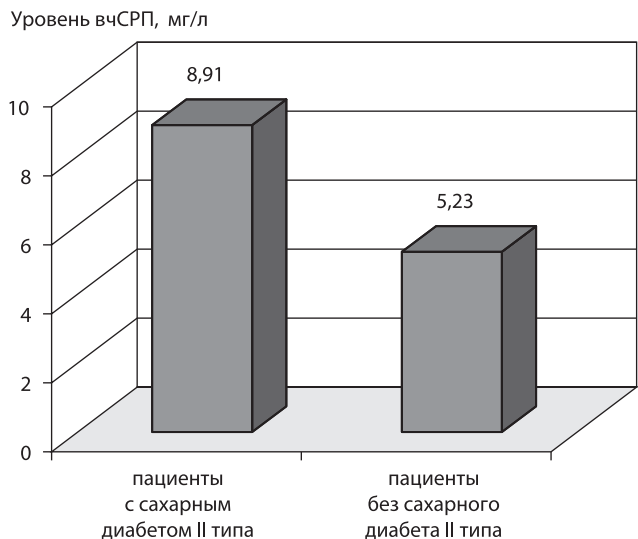


Рис. 6. Уровень вчСРП у пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета II типа

В ходе нашего исследования у пациентов основной группы не выявлено существенных различий между уровнем вчСРП ($p < 0,01$) у больных с нормальной ($5,41 \pm 3,29$ мг/л) и избыточной ($5,54 \pm 3,39$ мг/л) массой тела. Для сравнения, в контрольной группе у пациентов, не имеющих лишнего веса, уровень вчСРП равен $2,13 \pm 0,63$ мг/л, у пациентов с избыточной массой тела этот показатель равен $3,67 \pm 1,14$ мг/л, таким образом, у пациентов без клинических проявлений атеросклероза этот фактор риска имеет связь с повышением уровня вчСРП ($p < 0,05$) (рис. 7).

Статистически значимые различия уровня вчСРП выявлены между пациентами, злоупотребляющими алкоголем ($9,87 \pm 7,81$ мг/л), и пациентами, не употребляющими алкоголь ($5,26 \pm 3,73$ мг/л), $p < 0,05$ (рис. 8). Эта тенденция прослеживалась и в раннем восстановительном периоде инсульта ($8,18 \pm 5,83$ мг/л и $5,12 \pm 3,53$ мг/л соответственно).

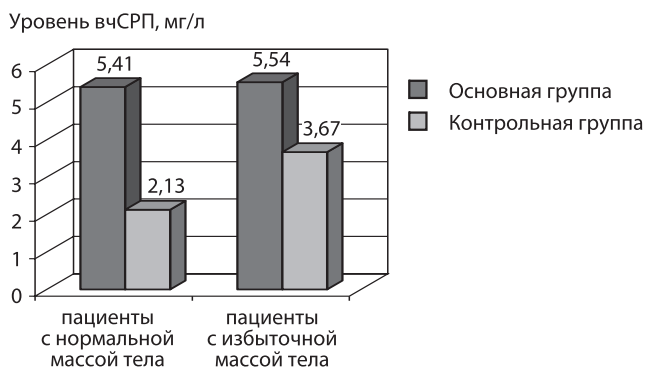


Рис. 7. Уровень вчСРП у пациентов с нормальной и избыточной массой тела

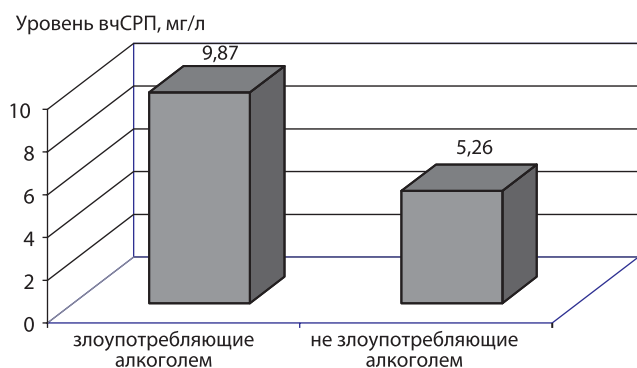


Рис. 8. Уровень вчСРП у пациентов, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем

Кроме основных факторов риска, на уровень вчСРП у наших исследуемых влиял показатель наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Так, у пациентов с наследственной отягощенностью по сердечно-сосудистым заболеваниям уровень вчСРП был равен $5,84 \pm 3,91$ мг/л, а у больных без данного фактора риска этот показатель соответствовал $3,10 \pm 1,52$ мг/л ($p < 0,05$). Для сравнения, в контрольной группе у пациентов, не имеющих наследственной отягощенности по ССЗ, уровень вчСРП был $1,35 \pm 0,17$ мг/л, а у пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ уровень вчСРП равен $2,97 \pm 0,64$ мг/л ($p < 0,05$) (рис. 9).

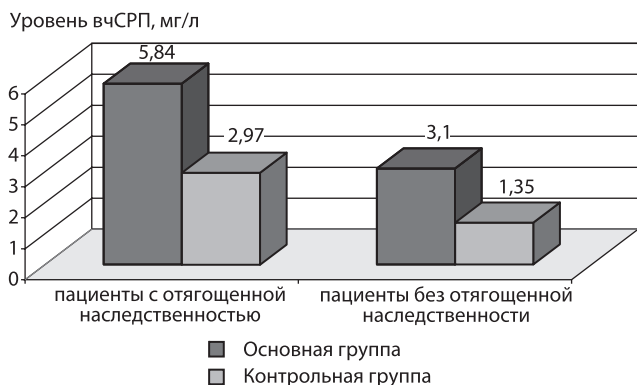


Рис. 9. Уровень СРП у больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям

В ходе статистического анализа обнаружена взаимосвязь уровня вчСРП и суммарного количества вышеперечисленных факторов риска у обследованных больных: при индексе риска 0—1 средний уровень вчСРП равнялся $6,56 \pm 1,89$ мг/л, при индексе риска 2—4 показатель вчСРП был равен $7,85 \pm 4,37$ мг/л, при сочетании 5 факторов риска у одного больного уровень вчСРП достигал $8,85 \pm 6,17$ мг/л ($p \leq 0,05$) (рис. 10).

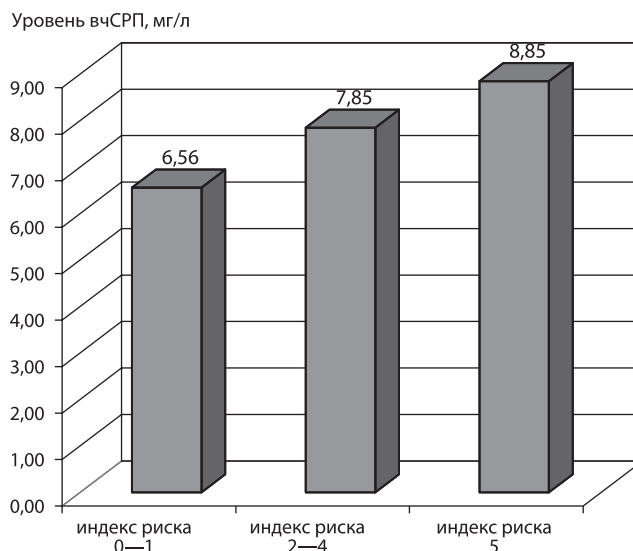


Рис. 10. Уровень вчСРП у больных при различных индексах риска

Таким образом, выявлены достоверные прямые корреляции уровня вчСРП в плазме крови с такими факторами сердечно-сосудистого риска как сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия, курение, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, злоупотребление алкоголем и суммарное количество факторов риска. Этот факт представляет немалый интерес, если учесть прямую связь уровня вчСРП с активностью атеросклеротического процесса. Таким образом, можно рассматривать уровень вчСРП как индикатор для назначения пациентам более активной противовоспалительной терапии (с применением статинов) с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные нами данные перекликаются с результатами проспективных исследований, проведенных в этой области [5—7]. Они также представляют интерес в плане дальнейшего изучения значимости вчСРП, как предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, мозгового инсульта. Необходимо учитывать тот факт, что более высокие значения этого маркера атеросклеротического процесса у клинически здоровых лиц коррелируют с возрастом, курением и наличием отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, что может явиться поводом для проведения более активных мер по первичной профилактике (с применением статинов).

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы.

- У всех больных в остром периоде ишемического инсульта определяется повышенное содержание вчСРП в плазме крови;

- уровень вЧСРП имеет тенденцию к снижению в раннем и позднем восстановительных периодах ишемического инсульта;
- выявлена прямая корреляция между уровнем вЧСРП и такими факторами риска мозгового инсульта как сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия, курение, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, злоупотребление спиртными напитками, а также суммарным количеством факторов риска;
- не выявлено достоверной связи между уровнем вЧСРП и такими факторами риска ишемического инсульта как артериальная гипертензия, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, избыточной массой тела и интенсивностью физической нагрузки пациента;
- повышенные значения вЧСРП у клинически здоровых лиц коррелируют с возрастом, курением, избыточной массой тела и наличием отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Наличие повышенного уровня вЧСРП в сочетании с одним или несколькими из перечисленных факторов риска является косвенным свидетельством активности атеросклеротического процесса, и может быть показанием для назначения статинов, обладающих противовоспалительным эффектом, с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний;
- стабильно высокие значения вЧСРП в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта должны служить показанием к проведению более активных мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (назначению более высоких доз статинов).

Н. В. Овсянникова

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці (м. Харків)

Взаємозв'язок чинників ризику з основним маркером запалення високочутливим С-реактивним протеїном у хворих на ішемічний інсульт

Вивчався взаємозв'язок чинників ризику ішемічного інсульту і маркера запалення високочутливого С-реактивного протеїну (вЧСРП). Було обстежено 98 хворих з інсультом і 22 людини без клінічних проявів атеросклерозу у віці від 49 до 80 років (середній вік — 65,95 ± 7,48).

Було виявлено взаємозв'язок вЧСРП з основними чинниками ризику ішемічного інсульту. Також виявлений взаємозв'язок вЧСРП з сумарною кількістю чинників ризику в одного хворого. Зроблена оцінка важливості вЧСРП для первинної та вторинної профілактики мозкового інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, високочутливий С-реактивний протеїн, атеросклероз, чинники ризику, запалення.

Список литературы

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.] // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15 (50), додаток. — 2007. — С. 87.
2. Аронов, Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 85 — 94.
3. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / [Лутай М. И., Голикова И. П., Деяк С. И., Слободский В. А.] // Український медичний часопис. — 2006. — № 2 (52). — III—IV. — С. 80—83.
4. Насонов, Е. Л. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е. Л. Насонов, Е. В. Панюкова, Е. Н. Александрова // Кардиология. — 2002. — № 7. — С. 53—62.
5. Perttu J. Inflammation and as Risk Factors for Ischemic Stroke / [Perttu J. Lindsberg, Armin J. Grau] // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 34. — P. 2518—2532.
6. Juan F. Arenillas. C-Reactive Proteine Further Ischemic Events in First-Ever Transient Ischemic Attack or Stroke Patients / [Juan F. Arenillas, Carlos A. Molina, Pilar Chacon] // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2463—2470.
7. Gill, R. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size middle cerebral artery occlusion in adult rats / Gill R., Kemp J. A., Sabin C. A. // J. Cereb Blood Flow Metab. — 2004, 24. — P. 1214—1218.
8. Chamorro, A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis / A. Chamorro // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — P. 1413—2354.
9. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictor of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects / [Jager A., Kostence P. J., Rune H. G. et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 19. — P. 617—624.

Надійшла до редакції 06.05.2010 р.

N. V. Ovsyannikova

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine", Central Clinical Hospital of Railway (Kharkiv)

Interrelation of risk of ischemic stroke and basic marker of inflammation of highly sensitive C-reactive protein factors

Interaction of risk of ischemic stroke and marker of inflammation of hsCRP factors was studied. 98 patients with a stroke and 22 persons without the clinical displays of atherosclerosis in age from 49 to 80 years (middle age — 65,95 ± 7,48) were inspected. Interaction of hsCRP is educed with basic risk of stroke factors. Interaction of hsCRP is also educed with a total amount of risk factors of each patient. Meaningfulness of hsCRP is appraised for the primary and second prophylaxis of cerebral stroke.

Keywords: ischemic stroke, highly sensitive S-reactive protein, atherosclerosis, risk factors, inflammation.