

*А.В. Борисов, А.Е. Семак, Я.М. Мотузова, Т.В. Лурье*  
**Уровень с-реактивного белка у пациентов с инсультом**  
*Белорусский государственный медицинский университет*

Воспалительный процесс играет важную роль в прогрессировании атеросклероза сосудов головного мозга и возникновении его осложнений, в том числе инсульта. Среди лабораторных признаков воспалительных процессов особенно большое клиническое значение придается С-реактивному белку (СРБ). Изучено содержание СРБ в плазме крови у пациентов с инсультом в динамике. Установлено, что СРБ является важным фактором риска инсульта, как ишемического, так и геморрагического. Высокий уровень данного показателя коррелирует с выраженным угнетением сознания и неврологическим дефицитом и, таким образом, является фактором, по которому можно прогнозировать клиническое течение и исход ОНМК. Ключевые слова: инфаркт мозга, атеросклероз, инфекционная теория, С-реактивный белок.

Инсульт является одной из наиболее актуальных проблем медицины, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации при этом заболевании. Однако механизмы развития атеросклероза сосудов головного мозга, имеющего большое значение в возникновении острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) остаются недостаточно изученными. Атеросклероз является одной из важнейших причин развития инфаркта мозга (ИМ) – известно, что в 50-75% случаях данный тип инсульта связан с атеротромботическим поражением сосудов головного мозга [2]. Кроме того, атеросклероз, приводя к повреждению сосудов и, таким образом уменьшая их прочность, по видимому является фактором риска (ФР) и для геморрагического инсульта (ГИ).

В начале XX века У. Ослером была выдвинута инфекционная теория атеросклероза, которая базировалась на обнаружении в пораженных сосудах гистологических изменений, характерных для хронического воспаления. Однако до настоящего времени эта теория не находила широкого применения из-за сложности выделения и изоляции инфекционных факторов в атеросклеротических бляшках [4]. Эпидемиологические, экспериментальные и клинические исследования, проведенные в последнее десятилетие, позволяют предположить роль хронической бактериальной (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*) и вирусной (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) инфекции в возникновении и прогрессировании атеросклероза сосудов [11, 13].

Предполагается, что инфекционный агент, вызывает повреждение эндотелия механическим путем или посредством эндотоксина и приводит к отложению липидов в стенке сосуда с последующим формированием атеросклеротической бляшки. При этом сама бляшка может инициировать развитие локальных и системных воспалительных реакций. Воспалительный процесс, характеризующийся активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, образованием цитокинов и факторов роста, активацией и отложением компонентов комплемента, образованием других противовоспалительных медиаторов, таких как окисленные липопротеиды

низкой плотности, играет важную роль в прогрессировании атеросклероза сосудов головного мозга и возникновении его осложнений, в том числе инсульта [7, 8].

Вероятно, наличие инфекционного компонента имеет большое значение в процессе перехода стабильной атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние, что значительно увеличивает риск образования тромба [3]. Патологоанатомические исследования атероматозных бляшек внутренней сонной артерии после проведенной каротидной эндартерэктомии показали, что при асимптомном течении атеросклероза в полученном биоптате наблюдались явления фиброза и кальцификации. В бляшках помимо выраженного атероматоза и некроза отмечалась клеточная реакция, характерная для воспалительного процесса [3, 4].

Следовательно, существует вероятность того, что “активация” атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом в ряде случаев связана с обострением инфекционного процесса. Косвенным подтверждением этого может служить увеличение числа случаев ИМ в холодное время года и развитие его на фоне катаральных явлений с незначительным повышением температуры тела или вскоре после перенесенного простудного заболевания. Так, в исследованиях, проведенных в Белорусском государственном медицинском университете, в 43% случаев ИМ развился при оговоренных обстоятельствах [7]. Характерным лабораторным признаком воспалительных и инфекционных заболеваний, а также многих других инфекционных процессов, ведущих к повреждению тканей, является увеличение концентрации белков плазмы, которые получили название “острофазовые белки”. Среди них особенно большое клиническое значение придают С-реактивному белку (СРБ) [1, 6, 9, 14, 15].

В сыворотке крови здоровых людей СРБ отсутствует либо имеется в очень низких концентрациях (около 0,8 мкг/мл). Однако на фоне воспаления или тканевого повреждения концентрация СРБ может увеличиваться в 100 раз и более, удваиваясь каждые 6 часов после активации его синтеза. Повышение концентрации СРБ наблюдается уже через 4-6 часов после повреждения ткани, максимальный его уровень достигается через 24-96 часов [1, 10].

СРБ может циркулировать в нескольких структурных формах. Важную роль в процессе воспаления играют модифицированные формы СРБ способные вызывать: агрегацию тромбоцитов и активацию секреции ими серотонина, модификацию метаболитов арахидоновой эссенциальной полиеновой жирной кислоты, активацию нейтрофилов в стенке респираторного тракта и действие на моноциты, циркулирующие в крови [9].

В настоящее время изучается значение СРБ не только как лабораторного маркера, но и как важного медиатора, модулирующего развитие воспаления. Имеются данные о способности СРБ активировать систему комплемента по классическому пути и вызывать локальную активацию комплемента в зоне ишемии. Кроме того, СРБ обладает способностью стимулировать продукцию тканевого фактора моноцитов, связываться с мембраной нейтрофилов, подавлять агрегацию тромбоцитов, стимулировать синтез антагониста Ил-1 рецептора, наконец, модулировать высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления.

Следовательно, СРБ обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным потенциалом [5, 6].

Известно, что наличие и возникновение в организме очагов деструкции обуславливает появление маркеров воспаления в крови. Однако информативность их выше при преходящих нарушениях мозгового кровообращения, чем при ИМ, где в первом случае практически отсутствует некроз мозговой ткани, а во втором он налично. То же самое имеет место и при субарахноидальных кровоизлияниях, где разрушение мозговой ткани выражено гораздо меньше или вообще отсутствует, чем при ИМ и внутримозговых кровоизлияниях [7]. На основании этого можно предположить, что увеличение СРБ при ОНМК свидетельствует, прежде всего, о выраженности воспалительного процесса, а не о массивности некроза ткани мозга.

Определением СРБ не исчерпываются возможности выявления субклинического воспаления у больных с атеросклеротическим поражением сосудов. В настоящее время внимание исследователей привлечено к изучению растворимых молекул адгезии, неоптерина, цитокинов и их растворимых рецепторов, различных молекул, отражающих нарушение гемостаза, и др. Однако определение СРБ имеет очевидные преимущества: стабильность концентрации СРБ во времени, четкая связь между повышением его уровня и развитием воспаления, корреляция с развитием сердечно-сосудистой патологии независимо от других ФР, аддитивный эффект с другими факторами атеросклеротического поражения сосудов, возможность определения с помощью относительно простых количественных стандартизованных (стандарты ВОЗ) методов [6]. Таким образом, изучение СРБ у пациентов с инсультом позволит изучить причины и механизмы развития ОНМК

Целью исследования явилось изучение количественного содержания СРБ в плазме крови больных с различными типами инсульта в динамике и определение прогностического значения СРБ.

Исследование проводилось на базе отделения патологии сосудов головного мозга 9 ГКБ г.Минска. В экспериментальную группу входило 152 пациента (79 мужчин и 73 женщины) в остром периоде инсульта. Из них – 134 с ИМ, 18 с ГИ. Средний возраст составлял  $65,8 \pm 5,7$  лет. Тип инсульта был верифицирован с помощью КТ головного мозга. Контрольную группу составили 149 пациентов, не имевших ОНМК в анамнезе. Критерием исключения из исследования было наличие у пациентов воспалительных процессов и онкологических заболеваний. Состояние сознания оценивалось по шкале комы Глазго, неврологический дефицит по шкале NIH, социальная дезадаптация по шкале Rankin. Лабораторные исследования включали количественное определение содержания СРБ в плазме крови на первые и десятые сутки заболевания с помощью биохимического анализатора фирмы «Konelab».

В таблице 1 представлены данные о содержании СРБ у пациентов с различными типами инсульта.

Таблица 1

Содержание СРБ в плазме крови у больных в остром периоде инсульта

СРБ, мг/л	Тип инсульта			
	ишемический		геморрагический	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
< 1	7 (5,2%)	25 (18,6%)	2 (11,1%)	6 (33,3%)
1 – 3	41 (30,6%)*	38 (28,4%)*	3 (16,7%)*	3 (16,7%)*
> 3	86 (64,2%)*	71 (53%)*	13 (72,2%)*	9 (50,0%)*
Всего	134 (100%)	134 (100%)	18 (100%)	18 (100%)

Примечание. \*-достоверные различия между экспериментальной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, количественное содержание СРБ в плазме у больных с инсультом оказалось достоверно выше, чем у пациентов, не имевших данного заболевания. Кроме того, уровень данного показателя у лиц с ишемическим типом инсульта был несколько выше, чем у пациентов с геморрагическим типом, хотя статистически достоверной разницы выявлено не было. На 10-й день заболевания в большинстве случаев отмечалось снижение СРБ (67,8%).

В таблице 2 показано состояние сознания пациентов с инсультом, имеющих различный уровень СРБ.

Таблица 2

Степень угнетения сознания у пациентов с различным уровнем СРБ по шкале Глазго

Степень угнетения сознания	СРБ, мг/л					
	< 1		1 – 3		> 3	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
Нормальное сознание	7	30	21	28	60	48
Оглушение	2	1	15	9	21	17
Сопор	-	-	5	3	10	7
Кома	-	-	3	1	8	8
Всего	9	31	44	41	99	80

Как видно из таблицы у пациентов с нормальным уровнем СРБ выраженного угнетения сознания (сопор, кома) не отмечалось и лишь у одного пациента наблюдалось оглушение. У всех пациентов в сопоре или коме содержание СРБ в плазме крови было умеренно повышенным (1 – 3 мг/л) или высоким (>3 мг/л). Была выявлена прямая и выраженная корреляция между высоким уровнем СРБ и выраженной степенью угнетения сознания ( $r=0,8$ ). Причем у пациентов с прогрессирующим угнетением сознания в большинстве случаев отмечалось нарастание СРБ.

В таблице 3 показано распределение больных с ОНМК по уровню СРБ и выраженности неврологической симптоматики по шкале NIH. Наблюдалась сильная степень зависимости ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ) между неврологическим дефицитом и уровнем СРБ.

Таблица 3

Распределение пациентов по уровню СРБ и выраженности неврологической симптоматики по шкале NIH

Неврологический дефицит, баллы	СРБ, мг/л					
	< 1		1 – 3		> 3	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
0 – 6	6	19	11	25	39	22
7 – 15	1	8	20	9	34	39
16 – 25	2	4	6	5	16	13
26 – 36	-	-	7	2	10	6
Всего	9	31	44	41	99	80

Была произведена оценка социальной дезадаптации пациентов, перенесших инсульт, и имевших различную динамику СРБ в плазме крови (см. таб. 4).

Таблица 4

Выраженность социальной дезадаптации пациентов при различной динамике СРБ

СРБ	Шкала Rankin					Всего
	1	2	3	4	5	
Повышение	7 (14,3%)	4 (8,2%)	11 (22,4%)	19 (38,8%)	8 (16,3%)	49 (100%)
Понижение/остался на том же уровне	43 (41,7%)	25 (24,3%)	23 (22,3%)	7 (6,8%)	5 (4,9%)	103 (100%)

Таким образом, в значительном большинстве случаев (66,0%) понижение СРБ либо отсутствие изменения данного показателя ассоциировалось с легким или умеренным нарушением жизнедеятельности. Больные, у которых отмечалось повышение СРБ, напротив чаще имели выраженное или грубое нарушение жизнедеятельности (55,1%). Следовательно, содержание СРБ в плазме крови является важным прогностическим фактором, по которому можно оценивать возможность восстановления пациентов, прогнозировать перспективы их социальной адаптации.

Таким образом, уровень СРБ является важным ФР инсульта, как ишемического, так и геморрагического, что подтверждает предположение о том, что воспалительные изменения сосудов могут служить причиной развития ОНМК по различному типу. У пациентов с инсультом в большинстве случаев имеет место снижение содержания СРБ в плазме крови. Высокий уровень данного показателя коррелирует с выраженным угнетением сознания и неврологическим дефицитом и, таким образом, является фактором, по которому можно прогнозировать клиническое течение и исход ОНМК. Кроме того, повышение СРБ в динамике является неблагоприятной предпосылкой для восстановления жизнедеятельности пациентов.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли острофазовых белков в этиологии и патогенезе инсульта, выявления причин, приводящих к развитию воспалительного процесса в сосудах головного мозга и разработке методов воздействия на вышеуказанные факторы.

1. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г., Алешкина Т.Н. Белки острой фазы воспаления и их клиническое значение. Клиническая медицина.-1988.-№6.-С.39-48.

2. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., Гейн Ж., Ханкин П. А. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных.-С.-П., Политехника.-1998. – с. – 629.

3. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Верещагин Н.В. Неврологический журнал.-1999.-№2.-С.12-17.
  4. Мрочек А.Г. Будем ли мы лечить атеросклероз антибиотиками? Здоровоохранение.-2001.-№9.-С.38-42.
  5. Насонов Е.Л. Современные иммунологические концепции в кардиологии. Терапевтический архив.-1986.-№10.-С.7-14.
  6. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного протеина. Кардиология.-1999.-№2.-С.81-85.
  7. Семак А.Е., Борисов А.В., Карнацевич Ю.С., Жегалик А.В., Амельченко А.А. Маркеры воспаления как факторы риска инсульта. Медицинские новости.-2003.-№5.-С.11-15.
  8. Семак А.Е., Борисов А.В., Карнацевич Ю.С., Петрович И.А., Цитович Н.О. Инфекции как фактор риска мозговых инсультов // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь – Минск, 2003. – С. 57 – 59.
  9. Титов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления. Клиническая лабораторная диагностика. – 2004.-№7. – С.3-11.
  10. Ballou S.P., Kushner I.C. C-reactive protein and the acute phase response. Adv Intern Med J.-1992.-№37.-P.313-336.
  11. Cook P.J., Lip G.Y.// Q J Med.-1996.-№89.-P.727-735.
  12. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D. et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation. 1997; 96:404-407.
  13. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. Circulation. 1997; 96:409-410.
  14. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. – 1997.-№336.-P.973-979.
  15. Ridker P., Glynn R.J., Hennekens C.N. C-reactive protein adds to predict value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation. – 1998.-№97. – P.1997-2011.
- Исследование выполнено на средства, выделенные по гранту Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.