

## Лабораторные критерии риска развития ишемического инсульта у больных с тяжелым атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии

Л.Н. СОЛОВЬЕВА<sup>1,4\*</sup>, А.А. ШМОНИН<sup>1,2,4</sup>, Ю.В. ЭМАНУЭЛЬ<sup>1</sup>, М.С. СТОЛЯРОВ<sup>3</sup>, Е.А. БОНДАРЕВА<sup>1</sup>, А.В. МАЗИНГ<sup>1</sup>, Н.М. ЛАЗАРЕВА<sup>1</sup>, И.В. ХОЛОПОВА<sup>1</sup>, Т.В. БЛИНОВА<sup>1</sup>, С.В. ЛАПИН<sup>1</sup>, В.Л. ЭМАНУЭЛЬ<sup>1</sup>, Е.В. МЕЛЬНИКОВА<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; <sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Санкт-Петербургский клинический комплекс; <sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время нет установленных лабораторных критериев высокого риска инсульта у больных с тяжелым атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии (ВСА). **Цель** — изучить информативность лабораторных показателей у пациентов с тяжелым атеросклеротическим стенозом ВСА в прогнозе развития атеротромботического инсульта. **Материал и методы.** Проведено проспективное срезовое исследование биомаркеров атеросклероза, маркеров повреждения головного мозга и маркеров эндогенной нейтропротекции в сыворотке крови трех групп пациентов в возрасте 50—80 лет: 30 пациентов в остром периоде атеротромботического инсульта/транзиторной ишемической атаки (1-я группа), 51 пациент со стабильными стенозами ВСА 50—99%, не переносивших инсульт в течение 1 мес до включения (2-я группа), и 16 здоровых добровольцев (3-я группа). **Результаты.** Сывороточные уровни высокочувствительного С-реактивного белка (всCRP) и асимметричного диметиларгинина (ADMA) были значительно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). Уровни белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста-3 (IGFBP-3) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), были значительно выше у пациентов с асимптомными стенозами по сравнению с симптомными стенозами ВСА ( $p < 0,05$ ). Сывороточная концентрация фосфорилированного нейрофиламента Н (PNF-H) во 2-й группе была значительно меньше, чем в 1-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ), уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) был значительно выше в 1-й и 2-й группах по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ). Для асимптомных стенозов ВСА по сравнению с симптомными сформулировано правило: содержание ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A) в сыворотке крови составило 0,326 мкг/мл и менее, а PNF-H — 94,528 пг/мл и менее с точностью классификатора кросс-валидатора  $85 \pm 14\%$ . **Вывод.** Сывороточные уровни ADMA, всCRP и CNTF значимо увеличиваются, а PNF-H уменьшается в остром периоде атеротромботического инсульта. Низкий уровень IGF-1 и IGFBP-3 у пациентов со значимым стенозом ВСА может быть ассоциирован с дополнительным риском инсульта. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить, связаны ли уровни PAPP-A 94,528 пг/мл и менее и PNF-H 0,326 мкг/мл и менее с симптомной трансформацией стеноза ВСА.

**Ключевые слова:** инсульт, транзиторная ишемическая атака, атеросклероз, стеноз сонной артерии, высокочувствительный С-реактивный белок, асимметричный диметиларгинин, инсулиноподобный фактор роста.

### Laboratory criteria of the risk of ischemic stroke in patients with severe atherosclerotic stenosis of the internal carotid artery

L.N. SOLOV'eva<sup>1,4,\*</sup>, A.A. SHMONIN<sup>1,2,4</sup>, YU.V. EMANUEL<sup>1</sup>, M.S. STOLYAROV<sup>3</sup>, E.A. BONDAREVA<sup>1</sup>, A.V. MAZING<sup>1</sup>, N.M. LAZAREVA<sup>1</sup>, I.V. KHOLOPOVA<sup>1</sup>, T.V. BLINOVA<sup>1</sup>, S.V. LAPIN<sup>1</sup>, V.L. EMANUEL<sup>1</sup>, E.V. MELNIKOVA<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>First Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>The Northwestern Federal Medical Research Center, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>The National Pirogov Medical Surgical Center, 198103, Saint-Petersburg; <sup>4</sup>Saint-Petersburg City Hospital №26, 196247, Saint-Petersburg, Russia

Background: Nowadays there are no established laboratory criteria of the high stroke risk in patients with severe atherosclerotic carotid stenosis (ACAS). Aim: to study the information value of laboratory markers in patients with severe atherosclerotic stenosis of the internal carotid artery in the forecast for the development of atherothrombotic stroke. Material and methods. Prospective sampling of atherosclerosis, brain damage and endogenous neuroprotection biomarkers serum levels was performed in 30 patients with acute atherothrombotic stroke/transient ischemic attack and 50—99% ACAS (group 1), 51 patients with severe ACAS without history of vascular events during one month before enrollment (group 2), and 16 healthy volunteers (aged 50—80 years). Results. High-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) serum levels were significantly higher in group 1 vs. group 2 and group 3 ( $p < 0,05$ ). Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) serum levels were significantly higher in asymptomatic vs. symptomatic stenosis ( $p < 0,05$ ). Phosphorylated Axonal Neurofilament (PNF-H) serum level in group 2 was significantly smaller vs. group 3 and group 1 ( $p < 0,05$ ), Ciliary neurotrophic factor (CNTF) serum level was significantly higher in group 1 and 3 vs. healthy controls ( $p < 0,05$ ). For asymptomatic internal carotid artery stenosis pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) serum level was  $\leq 0,326 \mu\text{g/mL}$  and PNF-H serum level was  $\leq 94,528 \text{ pg/ml}$  with classifier cross-validation accuracy  $85 \pm 14\%$ . Conclusion. ADMA, hsCRP and CNTF serum levels increase and PNF-H level decreases at the atherothrombotic stroke acute phase. Low IGF-1 and IGFBP-3 levels in ACAS patients might indicate an additional stroke risk. Further studies are needed to clarify, whether PAPP-A  $\leq 0,326 \mu\text{g/mL}$  and PNF-H  $\leq 94,528 \text{ pg/ml}$  levels are associated with the conversion of asymptomatic stenosis into symptomatic.

**Keywords:** TIA, atherosclerosis, carotid artery stenosis, ischemic stroke, high-sensitive C-reactive protein, asymmetric Dimethylarginine, Insulin-like Growth Factor.

В настоящее время в комплекс обследования пациентов с инсультом входят лишь исследования уровней холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности [1, 2], а также С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина и генетических полиморфизмов [3, 4], которые не позволяют адекватно прогнозировать риск инсульта [5, 6] и, следовательно, сохраняется неопределенность показаний к хирургическому лечению больных с умеренным стенозом сонной артерии (50—69%). Так, пациентам с недавними транзиторной ишемической атакой (ТИА) или ишемическим инсультом на фоне умеренного (50—69%) ипсилатерального стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) каротидная эндартерэктомия (КЭА) рекомендуется индивидуально в зависимости от ряда факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания и в случае, если риск периоперационной смертности составляет менее 6% [2, 7]. Тем не менее, умеренный (50—75%) стеноз сонной артерии может быть связан с риском инсульта как у пациентов с асимптомными стенозами (3,4%), так и у пациентов с симптомными стенозами ВСА (22,2%) [6] и ТИА (4,0% у пациентов с асимптомным каротидным стенозом) [8]. Прогрессирование умеренного стеноза может приводить к увеличению риска атеротромботического инсульта [9, 10]. Поиск и внедрение более чувствительных и специфичных маркеров риска атеротромботического инсульта и/или ТИА позволит индивидуализировать терапию и проводить целенаправленную профилактику инсульта, т.е. оптимизировать лечебную стратегию у данных пациентов.

В нашем исследовании формирование информативного диагностического алгоритма базировалось на выявлении комбинации биомаркеров, совокупность которых позволяла выявить несоответствие защитных и повреждающих факторов, приводящих к симптомной трансформации атеросклеротической бляшки, и, следовательно, определить пациентов с асимптомными стенозами ВСА, которым предпочтительно проведение хирургического вмешательства.

Целью исследования было изучение информативности лабораторных показателей (биомаркеров атеросклероза, маркеров повреждения головного мозга и маркеров эндогенной нейтропротекции в сыворотке крови) у пациентов с тяжелым атеросклеротическим стенозом ВСА в прогнозе развития атеротромботического инсульта.

## Материал и методы

Проведено одинарное слепое срезное исследование лабораторных биомаркеров атеросклероза, маркеров повреждения головного мозга и маркеров эндогенной нейтропротекции у пациентов с атеросклеротическими стенозами ВСА 50—99% и у

здоровых добровольцев без атеросклероза брахицефальных артерий (БЦА).

Методы маскировки: специалисты по лабораторной диагностике и по статистике не владели информацией о принадлежности биоматериалов пациента к одной из обследуемых групп.

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Базы проведения исследования: кафедра неврологии и нейрохирургии, клиника неврологии, клиника факультетской хирургии, кафедра клинической лабораторной диагностики, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; клиника сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМЦ им. Н.И. Пирогова»; РСЦ для больных с ОНМК СПб ГБУЗ «Городская больница №26». Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02450721).

### *Группы пациентов (возраст от 50 до 80 лет):*

*1-я группа.* Пациенты с одно- или двусторонним стенозом ВСА 50—99% в острейшем периоде ишемического атеротромботического острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или ТИА (до 3 сут от сосудистого события до включения в исследование).

*2-я группа.* Пациенты со стабильным атеросклеротическим стенозом ВСА 50—99%, в том числе подгруппа пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА, не имеющих в анамнезе ОНМК и/или клинических проявлений, соответствующих ипсилатеральному стенозу бассейна мозгового кровообращения, и подгруппа пациентов с «симптомными» стенозами, в том числе перенесших ОНМК или имеющих резидуальный неврологический дефицит (последствия симптомных и «немых инсультов») или ТИА в сроки более 30 дней до включения в исследование.

*3-я группа.* Здоровые добровольцы без критериев невключения, не имеющие атеросклероза ВСА (комплекс интима—медиа менее 1,0 мм), без инсультов и ТИА в анамнезе.

Критерии невключения: факторы риска неатеротромботического инсульта в соответствии с критериями TOAST [29], злокачественное онкологическое заболевание, декомпенсированные хронические заболевания, инфекции, острые заболевания сердечно-сосудистой системы (чтобы свети к минимуму искажающий эффект временного повышения биомаркеров на фоне ишемического события), серьезная операция в течение 1 мес до включения в исследование, применение ноотропных препаратов в течение 1 нед до включения в исследование.

Объем обследования всех пациентов: сбор анамнеза, оценка неврологического статуса, нейровизуализация (магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, дуплексное сканирование БЦА, электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи. Степень стеноза 50% и более определялась с помощью дуплексного сканирования БЦА (ультразвуковой сканер General Electric Vivid S6).

Выбор биомаркеров базировался на патофизиологических механизмах атеротромботического инсульта: биомаркеры атеросклероза (липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2), высокочувствительный СРБ (вЧСРБ), липопротеин (а), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А), асимметричный диметиларгинин (АДМА) и другие биомаркеры), биомаркеры повреждения головного мозга (фосфорилированный нейрофиламент Н (РНФ-Н) и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)) и биомаркеры эндогенной нейропротекции (инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF-2), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 (IGFBP-3), эритропоэтин (ЕРО), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)).

Забор венозной крови производили натощак с 7 до 9 часов утра из локтевой вены. Образцы сыворотки центрифугировали при 2000 g (при 20 °C в течение 10 мин), аликвоты хранили при -20 °C. Сывороточный уровень биомаркеров измеряли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Bio-Tek (США) с использованием следующих наборов: Lp-PL-A2 ELISA-Kit («Cloud-Clone Corp.», США); PAPP-A ELISA-Kit («IBL», Германия); Lp (a) ELISA-Kit («AssayPro», США), АДМА ELISA-Kit («ImmunDiagnostik», Германия); hsCRP ELISA-Kit («Biomerica», Германия); ЕРО ELISA-Kit («Biomerica, Inc.», США); CNTF ELISA-Kit («R&D Systems», США, Canada); BDNF ELISA-Kit («R&D Systems», США, Canada); IGF-I ELISA-Kit («Immunodiagnostic systems», Int.); IGF-II ELISA («Mediagnost», Германия); IGFBP-3 ELISA-Kit («Mediagnost», Германия); GFAP ELISA-Kit («BioVendor», Int.); pNF-H ELISA-Kit («BioVendor», Int.).

Статистический анализ данных производили с помощью пакета SPSS (версия 12). С учетом небольшого размера выборки и ненормального распределения статистическую обработку результатов производили с использованием непараметрических критериев Манна—Уитни для двух независимых

**Таблица 1. Распределение пациентов по группам**

Группа	Скрининг	Включены
1	134	30
2	185	51
3	37	16
Всего	356	97

выборок и Крускала—Уоллиса для трех независимых выборок и более. Описательная статистика в статье дана в виде медианы и квартилей: медиана [25-й; 75-й процентиль]. Для обнаружения новых знаний в базе данных также применялся метод компьютерного моделирования — технология «добычи данных» (дерево решений) с помощью программы Rapid Miner (интеллектуальный анализ данных). Все тесты были двусторонними, а уровень значимости был определен как  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованы 356 больных: распределение пациентов по группам приведено в **табл. 1**.

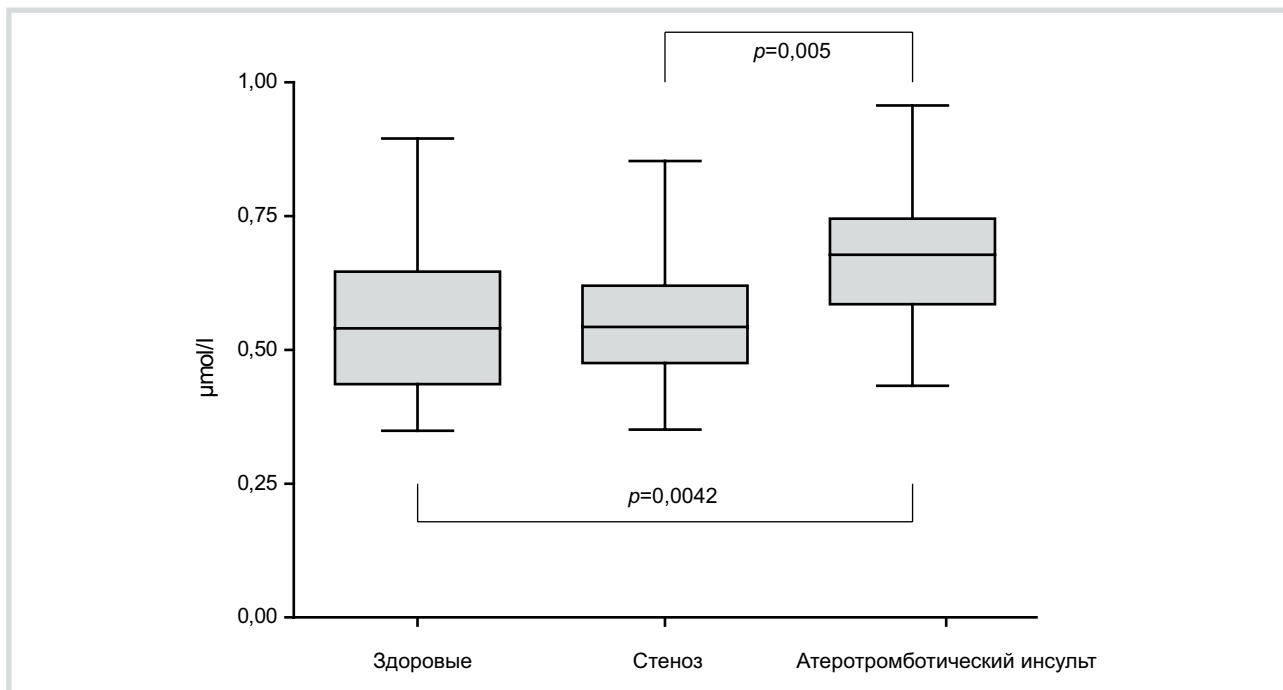
Уровни АДМА (**рис. 1**) и вЧСРБ (**рис. 2**) в сыворотке крови были значительно выше в группе острого инсульта, чем в группе стабильных стенозов и группе здоровых добровольцев. При этом концентрация РНФ-Н в группе стабильных стенозов была значительно меньше, чем в контрольной группе и группе пациентов с острым инсультом. Не было существенного различия в уровне РНФ-Н между 1-й и 2-й группами (**рис. 3**).

Концентрация CNTF в сыворотке крови была значительно выше у пациентов со стабильными стенозами ВСА и во время острой фазы атеротромботического инсульта по сравнению со здоровыми добровольцами (**рис. 4**). В **табл. 2** показано распределение факторов риска развития инсульта в группах. Уровень IGFBP-3 продемонстрировал отчетливо меньшие значения во 2-й группе по сравнению с группой контроля (**табл. 3**).

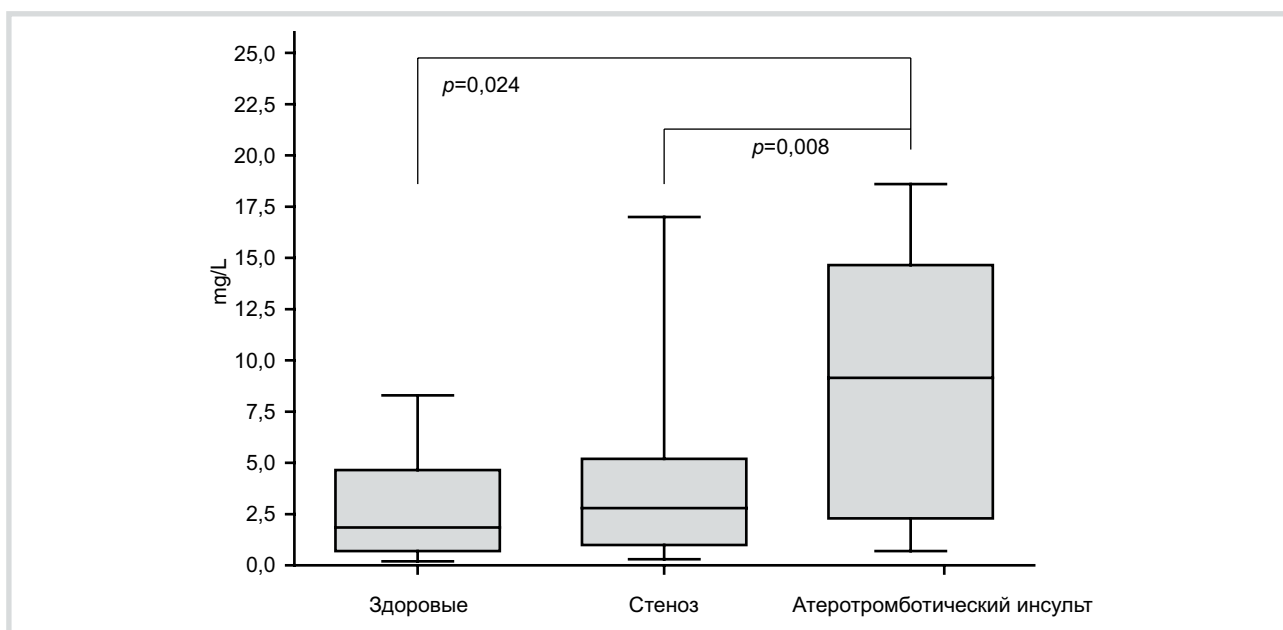
При сравнении уровня IGFBP-3 и ИФР-1 в подгруппах пациентов с «симптомными» и «асимптомными» стенозами ВСА выявлены достоверные отличия (**рис. 5, 6**). При этом концентрация IGF-2 не отличалась в подгруппах пациентов с симптомными и асимптомными стенозами ( $p=0,0554$ ).

При сравнении других биомаркеров атеросклероза (ЛП ФЛА 2, липидный профиль крови и липопротеин (а)) и биомаркеров «эндогенный нейропротекции» (эритропоэтин, GCSF и BDNF) в сыворотке крови не было найдено статистически значимых различий между группами.

Используя метод интеллектуального анализа данных, мы разработали экспертную систему, в которой в качестве класса для технологии «добычи данных» были выбраны следующие критерии: наличие сосудистого события в анамнезе; резидуальный



**Рис. 1.** Сравнение уровня ADMA в сыворотке крови здоровых пациентов, пациентов со стабильными стенозами ВСА и пациентов со стенозами ВСА в остром периоде атеротромботического инсульта ( $U, p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Сравнение уровня вчСРБ в сыворотке крови здоровых добровольцев, пациентов со стабильными стенозами ВСА и пациентов со стенозами ВСА в остром периоде атеротромботического инсульта ( $U, p < 0,05$ ).

неврологический дефицит; симптомность стеноза без учета «острый» или «не острый» инсульт; показания к хирургическому лечению; сывороточная концентрация вчСРБ (1-я группа — вчСРБ  $\geq 2$  мг/л; 2-я группа 2 — вчСРБ  $< 2$  мг/л); стабильность атеросклеротической бляшки по данным дуплексного сканирования. На основании проведенного анализа для асимптомных стенозов ВСА по сравнению

с симптомными стенозами справедливо правило: сывороточная концентрация А (РАРР-А) мкг/мл  $\leq 0,326$ ; сывороточная концентрация РNF-Н пг/мл  $\leq 94,528$  (точность классификатора согласно кросс-валидации составила  $85,00 \pm 13,92\%$ ). Не удалось построить систему с точностью более чем 80% классификатора для других критериев, что обусловлено небольшим размером выборки.

## Обсуждение

В оценке информативности «новых» биомаркеров атеросклероза некоторые исследования показали, что они связаны с эрозией, разрывом и тромбозом атеросклеротической каротидной бляшки и могут быть вовлечены в ее симптомную трансформацию [6, 9, 11–16, 25], хотя результаты ряда других исследований были противоположными [6,

11, 13, 17–26]. Мы предполагаем, что высокие сывороточные концентрации АДМА и вчСРБ могут быть связаны с нестабильностью атеросклеротической бляшки, ведущей к атеротромботическим событиям. PNF-H и GFAP можно рассматривать как маркеры повреждения нервной ткани. Их уровень увеличивается во время острой или хронической ишемии. GFAP является одним из самых ранних биомаркеров ишемического инсульта [27]. Наши

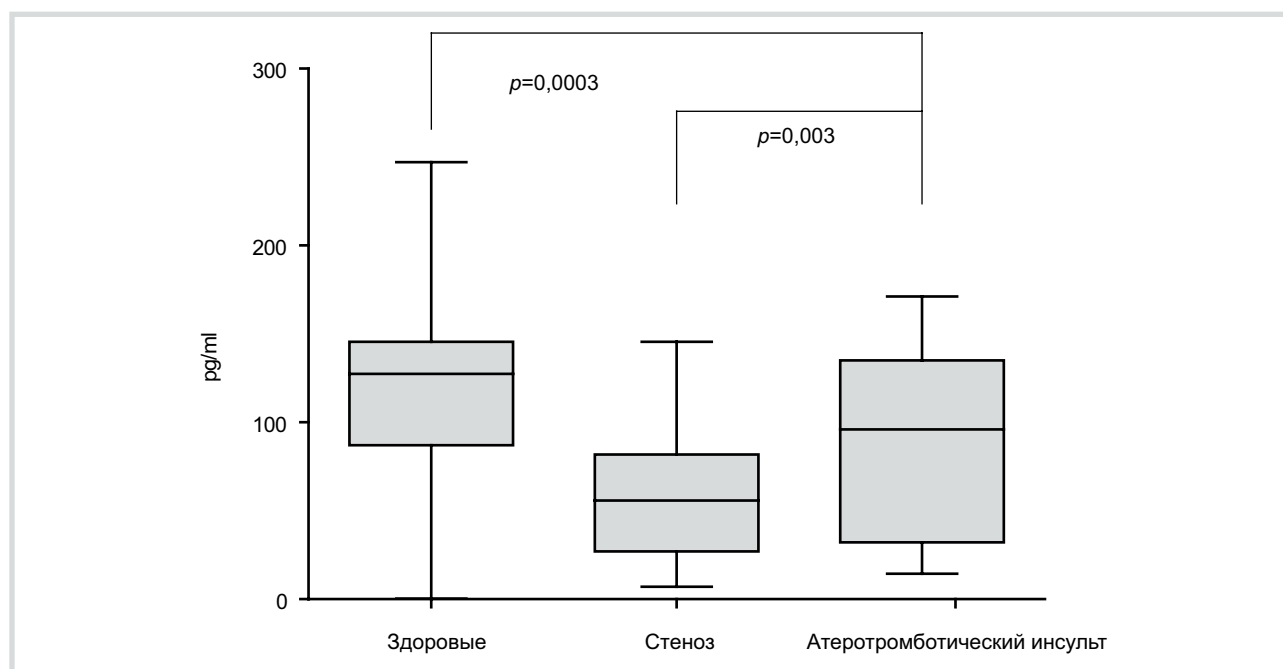


Рис. 3. Сравнение уровня PNF-H в сыворотке крови здоровых пациентов, пациентов со стабильными стенозами ВСА и пациентов со стенозами ВСА в остром периоде атеротромботического инсульта (U,  $p < 0,05$ ).

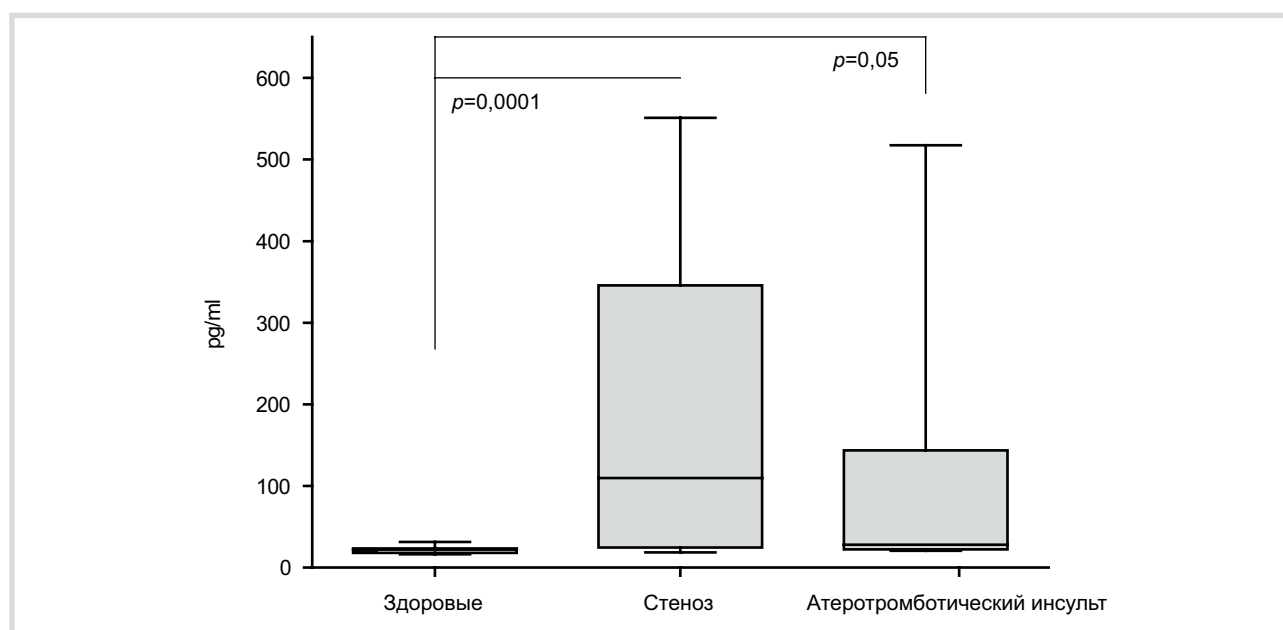


Рис. 4. Сравнение уровня CNTF в сыворотке крови здоровых пациентов, пациентов со стабильными стенозами ВСА и пациентов со стенозами ВСА в остром периоде атеротромботического инсульта (U,  $p < 0,05$ ).

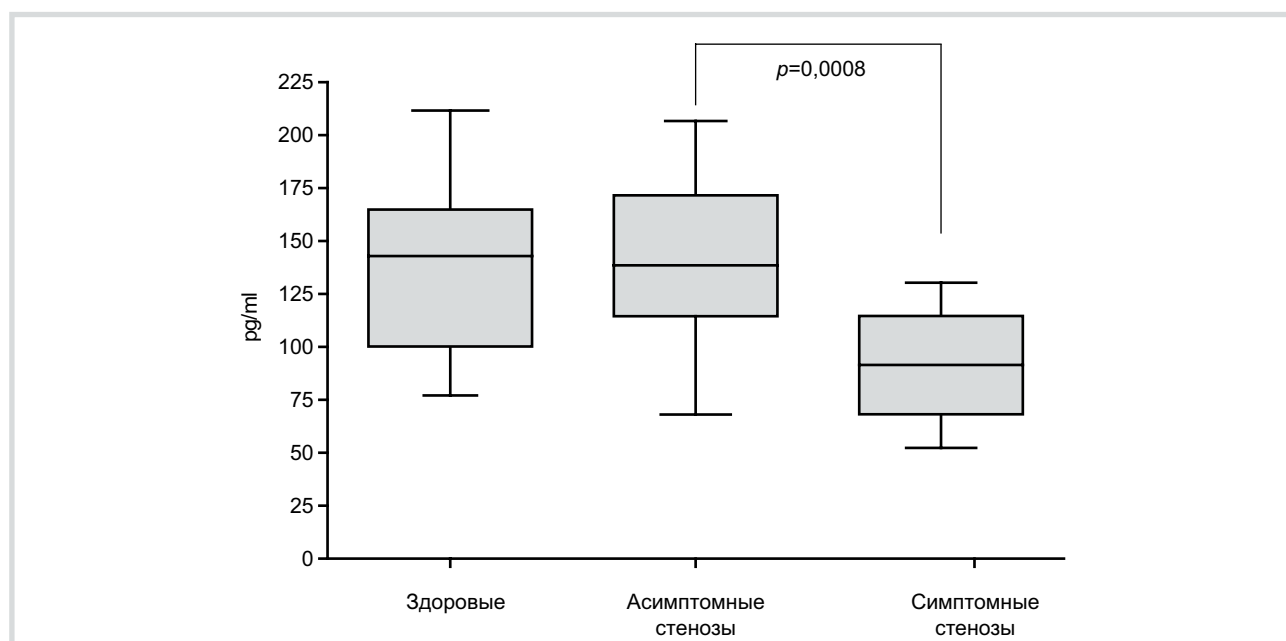
**Таблица 2. Распределение факторов риска развития инсульта в группах**

Показатель	3-я группа, здоровые добровольцы (n=16)	2-я группа, стабильные стенозы ВСА (n=51)	1-я группа, атеротромботический инсульт (n=30)	Тест Крускала—Уоллиса (p)	Тест Манна—Уитни, p<0,05		
					здоровые vs. стабильные стенозы	здоровые vs. инсульт	стабильные стенозы vs. инсульт
Возраст, годы	60 (53; 66)	64 (59; 74)	66 (57; 70)	0,1226	Не определялось		
ГБ в анамнезе, %	20	92	41	0,00001	0,000001		
САД, мм рт.ст.	130 (110; 146)	190 (160; 210)	170 (150; 190)	0,00001	0,000001		
ДАД, мм рт.ст.	80 (71; 95)	100 (90; 107)	90 (90; 100)	0,00001	0,000001		
Курение	31	46	25	0,2	0,5		

*Примечание.* ГБ — гипертоническая болезнь, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Таблица 3. Распределение белков системы инсулиноподобного фактора роста в группах**

Показатель	3-я группа, здоровые добровольцы (n=16)	2-я группа, стабильные стенозы ВСА (n=51)	1-я группа, атеротромботический инсульт (n=30)	Тест Крускала—Уоллиса (p)	Тест Манна—Уитни, p<0,05		
					здоровые vs. стабильные стенозы	здоровые vs. инсульт	стабильные стенозы vs. инсульт
IGF-1, µg/L	149 (97; 188)	116 (90; 164)	100 (68; 123)	0,0686	Не определялось		
IGF-2, ng/ml	1168 (933; 1534)	978 (693; 1288)	964 (860; 1046)	0,5032	Не определялось		
IGFBP-1, ng/ml	7,67 (1,8; 9,9)	5,6 (2,7; 10)	5,4 (3,5; 15)	0,4817	Не определялось		
IGFBP-3, ng/ml	4110 (3339; 5684)	3188 (2668; 3791)	3578 (2916; 4766)	0,0057	0,0007	0,13	0,09



**Рис. 5. Сравнение уровня ИФР-1 в сыворотке крови у здоровых пациентов, асимптомных и симптомных пациентов со значительными стабильными стенозами ВСА (U, p<0,05).**

данные о снижении сывороточного уровня PNF-H у больных со стабильными стенозами по сравнению с группой здоровых добровольцев и группы атеротромботического инсульта мы рассматриваем в качестве защитной реакции у пациентов со значительным, но стабильным стенозом ВСА.

Систему инсулиноподобного фактора роста можно считать одним из самых перспективных маркеров эндогенной нейропротекции. Так, было показано, что низкие концентрации ИФР-1 и -2

связаны с высоким сердечно-сосудистым риском (инсульт и инфаркт миокарда) [28]. Таким образом, высокие концентрации инсулиноподобного фактора роста ввиду нейропротективных свойств обеспечивает защиту головного мозга даже у пациентов со значительным риском сосудистых осложнений (например, со значимыми стенозами сонных артерий). При этом мы считаем, что снижение IGFBP-3 и IGF-1 в сыворотке крови является проявлением дисфункции системы эндогенной защиты, что в

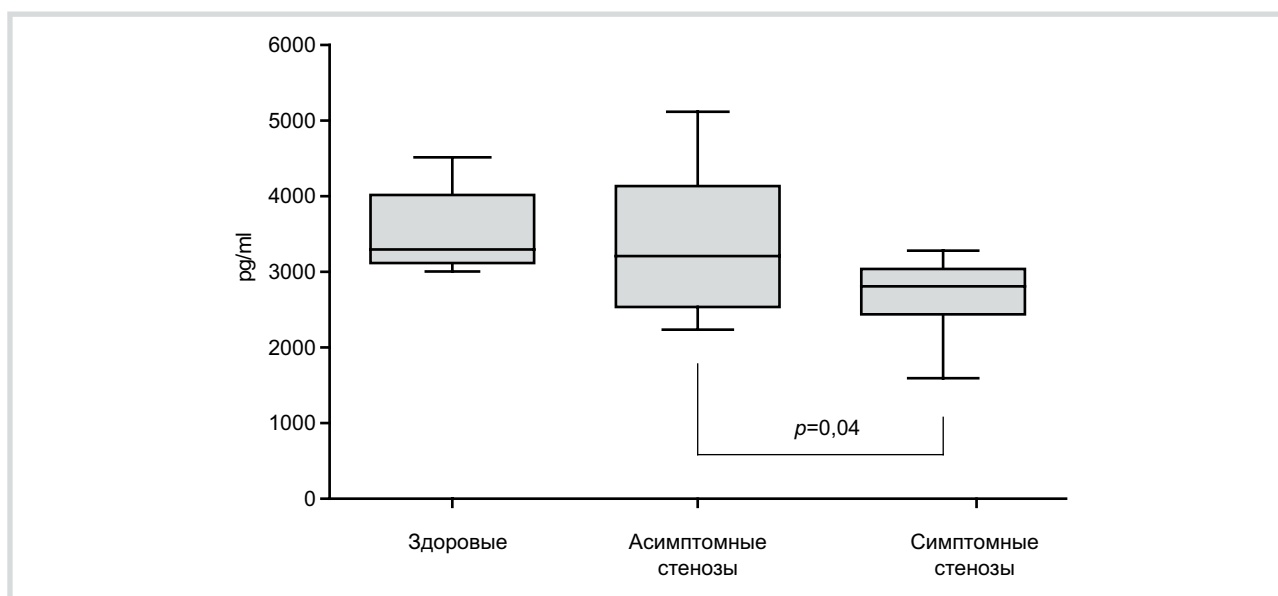


Рис. 6. Сравнение уровня IGFBP-3 в сыворотке крови у здоровых пациентов, асимптомных и симптомных пациентов со значительными стабильными стенозами ВСА ( $U, p < 0,05$ ).

свою очередь может привести к инсульту и/или прогрессированию атеросклеротических бляшек и эндотелиальной дисфункции.

Высокий уровень CNTF у пациентов со стабильными стенозами ВСА и пациентов с инсультами по сравнению со здоровыми добровольцами мы рассматриваем как проявление защиты на повреждение мозга, вызванного стенозом или ишемическим инсультом, т.е. как маркер активации эндогенной нейропротекции. Полученные нами данные о сывороточных уровнях PAPP-A и PNF-H у пациентов с асимптомными и симптомными стенозами ВСА требуют проведения дальнейших проспективных исследований для верификации риска атеротромботического инсульта.

Повышение концентраций биомаркеров атеросклероза (ADMA, вЧСРБ и PAPP-A) в сочетании со снижением сывороточных уровней маркеров эндогенной нейропротекции (IGF-1 и IGFBP-3) можно рассматривать как факторы, приводящие к дестабилизации атеросклеротической бляшки и повышению риска атеротромботического инсульта у пациентов со стенозами ВСА. Иначе говоря, измерение вЧСРБ, АДМА, PAPP-A, PNF-H, IGF-1, IGFBP-3 и CTNF в сыворотке крови больных со стенозами ВСА может быть полезным при выявлении асимптомных пациентов высокого риска атеротромботического инсульта, которые выиграют от хирургического лечения.

## Выводы

1. Сывороточные уровни АДМА и вЧСРБ значительно увеличиваются во время острой фазы ате-

ротромботического инсульта. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы исследовать потенциальную роль ADMA и вЧСРБ как скрининга нестабильности атеросклеротической бляшки и риска инсульта у пациентов со стенозами ВСА.

2. Низкие концентрации IGF-1 и IGFBP-3 у пациентов со стенозами ВСА могут быть рассмотрены как дополнительные факторы риска инсульта.

3. Отмечается снижение уровня PNF-H и увеличение уровня СТЕА у больных со стенозами ВСА во время острой фазы атеротромботического инсульта.

4. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить, связаны ли уровни PAPP-A  $\geq 0,326$  мкг/мл и PNF-H  $\geq 94,528$  пг/мл с нестабильностью атеросклеротической бляшки и симптомной трансформацией атеросклеротической бляшки.

*Благодарность.* За помощь в подготовке и проведении данного исследования авторы выражают глубокую благодарность к.б.н., руководителю отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Вербицкой Елене Владимировне, ведущему научному сотруднику НИЦ, д.м.н. Токаревич Кире Константиновне, профессору кафедры факультетской хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н. Вавилову Валерию Николаевичу и ведущему научному сотруднику, д.м.н. Лапиной Валентине Михайловне.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Источник финансирования:** госзаказ по НИР ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России №928н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». Ссылка активна на 25.01.2016. Доступно по: <http://www.rosmed.info/orders/index.php?id=59&action=order>
2. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-2236. doi:10.1161/STR.0000000000000024
3. Ringleb PA, G Bousser, Ford G, P Bath, Brainin M, Caso V, Cervera Á, Chamorro A, Charlotte Cordonnier, Csiba L, Davalos A, Diener H, Ferro J, W Hacke, Hennerici M, Kaste M, Langhorne P, Lees K, Leys D, Lodder J, Markus HS, Mas J L, Mattle HP, Muir K, Norrving B, Obach V, Paolucci S, Ringelstein EB, Schellinger PD, Sivenius J, Skvortsova V, Stibrant K, Sunnerhagen, Thomassen L, Toni D, Rr von Kummer, Gunnar Wahlgren, Walker MF, Wardlaw J. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *European Handbook of Neurological Management*. Vol. 1, 2<sup>nd</sup> ed. Edited by Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M. Blackwell Publishing Ltd.; 2011:113. ISBN: 978-1-405-18533-2.
4. EFNS 2011 Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. Link active on 25.01.2016. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444328394.ch9/summary>
5. Li C, Engström G, Berglund G, Janzon L, Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(3):297. doi:10.1159/000149577
6. Gorelick PB. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *AM J Cardiol*. 2008;101(12A):34-40. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.017
7. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация флебологов России. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий. М.; 2013. Ссылка активна на 25.01.2016. Доступно по: [http://xn----9sdbexj7bdduahu3a5d.xn--p1ai/upload/brachiocephalic\\_artery.pdf](http://xn----9sdbexj7bdduahu3a5d.xn--p1ai/upload/brachiocephalic_artery.pdf)
8. Rajamani K, Chaturvedi S. Stroke prevention-surgical and interventional approaches to carotid stenosis. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):503-514. doi:10.1007/s13311-011-0052-2
9. Moussa ID, Rundek T, Mohr JP. *Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Primer on Risk Stratification and Management*. Informa UK Ltd.; 2007:141-148.
10. Balestrini S, Lupidi F, Balucani C, Altamura C, Vernieri F, Provinciali L, Silvestrini M. One-year progression of moderate asymptomatic carotid stenosis predicts the risk of vascular events. *Stroke*. 2013;44(3):792-794. doi:10.1161/STROKEAHA.112.671461
11. Musialek P, Tracz W, Tekieli L, Pieniazek P, Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Stepień E, Kapusta P, Motyl R, Stepniowski J, Undas A, Podolec P. Multimarker approach in discriminating patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery stenosis. *J Clin Neurol*. 2013;9(3):165-175. doi:10.3988/jcn.2013.9.3.165
12. Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Каминная В.И., Власик Т.Н., Сергиенко И.В.. Липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 — новая позиция в системе стратификации риска? *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1:41-47.
13. Соловьева Л.Н., Шмонин А.А., Эмануэль Ю.В., Столяров М.С., Бондарева Е.А., Мазинг А.В., Лазарева Н.М., Холопова И.В., Блинова Т.В., Харитоновна Т.В., Лапин С.В., Эмануэль В.Л., Мельникова Е.В. Клинико-лабораторные маркеры атеросклероза у пациентов с атеротромботическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;10(10-15):12-16.
14. Zhang F, Li X, Dong Q, Wang Y, Zhang H. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(9):2225-2232. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.001
15. Zhou Y, Han W, Gong D, Man C, Fan Y. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2016;453:21-27. doi:10.1016/j.cca.2015.11.027
16. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, Steinhagen-Thiessen E, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):496-503. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
17. Van Lammeren GW, Moll FL, De Borst GJ, De Kleijn DPV, De Vries JPM, Pasterkamp G. Atherosclerotic plaque biomarkers: beyond the horizon of the vulnerable plaque. *Current Cardiology Reviews*. 2011;7(1):22-27. doi:10.2174/157340311795677680
18. Elkind MSV, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2073-2079. doi:10.1001/archinte.166.19.2073
19. Oei HS, Van der Meer IV, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MMB, Witteman JCM. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2005;111(5):570-575. doi:10.1161/01.CIR.0000154553.12214
20. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-1565. doi:10.1056/NEJMoa021993
21. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP pooling project members. *Stroke*. 2005;36(6):1316-1329. doi:10.1161/01.STR.0000165929.78756.ed
22. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007;38(6):1959-1966. doi:10.1161/STROKEAHA.106.480657
23. Christogiannis L, Milionis HJ, Elisaf M. Lipoprotein (a) and stroke: an overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(6):498.
24. Fialová L, Pilecková N, Bauer J, Soukupová J, Kalousová M, Malbohan I et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases—a pilot study. *Prague Med Rep*. 2006;107(1):37-45.
25. Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, Dong Q, Kielstein JT, Weissenborn K et al. Asymmetric dimethylarginine as marker and mediator in ischemic stroke. *Review. Int J Mol Sci*. 2012;13(12):15983-16004. doi:10.3390/ijms131215983



26. Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, MacKenzie L, Taylor RA, Pacelli J et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. *Stroke*. 2009;40(7):2332-2336.  
doi:10.1161/STROKEAHA.109.553545
27. England TJ, Abaei M, Auer DP, Lowe J, Jones DR, Sare G, Walker M, Bath PM. Granulocyte-colony stimulating factor for mobilizing bone marrow stem cells in subacute stroke: the stem cell trial of recovery enhancement after stroke 2 randomized controlled trial. *Stroke*. 2012;43(2):405-411.  
doi:10.1161/STROKEAHA.111.636449
28. Johnsen SP, Hundborg HH, Sørensen HT, Orskov H, Tjønneland A, Overvad K, Jørgensen JO. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5937-5941.
29. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.  
doi:10.1161/01.STR.24.1.35