

Предсказуемая ценность С-реактивного протеина у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного мозгового ишемического инсульта

А.Е. Березин¹, О.А. Лисовая²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² КП «Городская клиническая больница № 6», Запорожье

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокочувствительный С-реактивный протеин, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, клинические исходы, прогноз

Высокочувствительный С-реактивный протеин (ВЧ-СРП) рассматривают в качестве чувствительного индикатора интенсивности системного воспаления и мультифункционального медиатора атерогенеза, обладающего достаточно высокой предсказуемой ценностью относительно новых и повторных атеротромботических событий [6, 7, 13]. Формирование мозгового ишемического инсульта сопряжено с возникновением локального и системного воспалительного ответа, в значительной мере опосредующего как тяжесть нейронального повреждения и проницаемость гематоэнцефалического барьера, так и нарушение механических качеств покрышки атеромы и структуры липидного ядра [4]. Все это играет важную роль в манифестации атеротромботических событий, в том числе в иных сосудистых бассейнах [6]. Несмотря на значительное количество исследований, демонстрирующих непосредственную взаимосвязь между концентрацией ВЧ-СРП и сердечно-сосудистым риском, роль первого в модуляции отсроченных клинических событий остается противоречивой [12, 16]. Установлено, что концентрация ВЧ-СРП прогрессивно возрастает в первые 48 ч после возникновения инсульта, а затем снижается на протяжении 2–3 нед наблюдения, демонстрируя выраженную зависимость от вида и локализации очага поражения [9, 12, 15, 16]. При этом именно пиковая концентрация ВЧ-СРП тесно ассоциируется с клиническими исходами, зависимыми от тяжести инсульта [3, 11, 18]. С другой стороны, концентрация

ВЧ-СРП, сохраняющая свою предсказуемую ценность как индикатор повторных сердечно-сосудистых событий на протяжении одного года наблюдения для больных артериальной гипертензией (АГ), перенесших мозговой инсульт, не установлена.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между уровнем высокочувствительного С-реактивного протеина плазмы крови и риском наступления повторных коронарных и церебральных ишемических событий у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы

В исследование включили 102 пациентов с гипертонической болезнью III стадии, АГ легкой и умеренной степени тяжести через 3 нед после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Инициальную тяжесть мозгового инсульта верифицировали с помощью шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [10]. Тип ишемического инсульта классифицировали на основании критериев TOAST [2]. Функциональную способность больных оценивали с помощью шкалы Бартел [5] и модифицированной шкалы Рэнкина [8]. Функциональные исходы оценивали при поступлении пациента в стационар и через 3 нед лечения до включения в исследования. Всем больным выполняли контрастную спиральную компьютерную томографию на аппарате Somatom Spirit (Siemens, Германия) по традици-

онной методике с использованием неионного контраста Omnipak (Amersham Health, Ирландия).

Критериями включения в исследования были мягкая или умеренная АГ, перенесенный ишемический инсульт не ранее 21 сут до включения в исследование, ритм на ЭКГ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инфаркт миокарда с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса, тяжелая или неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, фракция выброса менее 39 %, декомпенсированный сахарный диабет (СД), необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 нед до момента скринирования пациента, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 мес до включения в исследования, критические стенозы/окклюзии уязвимых участков венечных артерий, включая ствол левой и правой венечной артерии, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/(мин · м²), а также другие состояния, которые, по мнению исследователей, затрудняли участие больного в исследовании.

Образцы крови для последующего определения уровня ВЧ-СРП отбирали непосредственно после верификации диагноза в утренние часы (7:00–8:00), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5 % раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6000 оборотов в 1 мин в течение 15 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не более –35 °С. Содержание ВЧ-СРП измеряли с помощью нефелометрической техники на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group).

Для верификации клинически значимых сердечно-сосудистых событий использовали метод интервью с интервалом 1 мес, а также ревьюирование доступной медицинской документации на протяжении 1 года наблюдения. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосуди-

стые исходы: повторный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, ишемическую болезнь сердца – ИБС (внезапная сердечная смерть, острый коронарный синдром / инфаркт миокарда, впервые возникшая стенокардия), СД, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность и потребность в госпитализации по этим причинам. Впервые возникшие случаи ИБС, сосудистых событий, сердечной недостаточности, а также СД верифицировали с учетом действующих клинических соглашений [1, 14, 17]. Все данные о возникших сердечно-сосудистых событиях представляли как кумулятивные. Исследование являло собой открытое, когортное испытание.

После подписания информированного согласия всем пациентам провели общеклиническое исследование, оценку неврологической симптоматики и сосудистых факторов риска, тяжести АГ, выполнили электрокардиографию, эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию, а также взятие образцов крови.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательством Украины.

Полученные данные анализировали с использованием программы SPSS for Windows v. 17.0 (США). Все данные представлены в виде среднего значения (M), 95 % доверительного интервала (ДИ), медианы, а также квартилей (Q) или перцентилей. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от типа распределений анализируемых показателей использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2 × 2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или Chi² тест. Потенциальные факторы (возраст, пол, тип

инсульта, индексы по шкалам Бартел и Рэнкина, латерализация поражения, тяжесть АГ, сосудистые факторы риска, наличие СД, гиперлипидемия и уровень ВЧ-СРП), которые могли бы ассоциироваться с наступлением кумулятивных клинических событий, идентифицированы с помощью унивариантного анализа (ANOVA). В последующем в мультивариантной пропорциональной модели Кокса верифицированы предикторы сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года наблюдения. С помощью ROC (Receiver operating characteristic) анализа установлены

концентрации ВЧ-СРП с наиболее оптимальной предсказующей ценностью в отношении кумулятивной клинической точки. Кривые выживаемости Каплана – Мейера построены для групп пациентов с различными концентрациями ВЧ-СРП в пределах квартилей. Различия считали достоверными при значениях $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика больных, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Величина показателя и частота выявления
Возраст, годы	58,38 (95 % ДИ 54–72)
Мужской пол, n (%)	67 (65,7 %)
АД при поступлении	
Систолическое АД, мм рт. ст., $M \pm m$	189,6 \pm 2,91
Диастолическое АД, мм рт. ст., $M \pm m$	103,2 \pm 1,28
АД на 21-е сутки госпитализации перед включением в исследование	
Систолическое АД, мм рт. ст., $M \pm m$	137,9 \pm 1,82
Диастолическое АД, мм рт. ст., $M \pm m$	80,3 \pm 1,06
Локализация очага ишемического поражения	
Левосторонний инсульт, n (%)	35 (34,3 %)
Правосторонний инсульт, n (%)	65 (63,7 %)
Двустороннее поражение, n (%)	2 (2 %)
Тип ишемического инсульта	
Атеротромботический инсульт, n (%)	2 (2 %)
Лакунарный инсульт, n (%)	88 (86,3 %)
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	12 (11,7 %)
Индекс NIHSS, Ме (Q1–Q4)	10 (7–18)
Индекс Бартел, Ме (Q1–Q4)	65 (40–85)
Индекс Рэнкина, Ме (Q1–Q4)	4 (2–5)
Курение	43 (42,2 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,8 \pm 3,45
Гиперлипидемия, n (%)	46 (45,1 %)
СД 2-го типа, n (%)	15 (14,7 %)
ВЧ-СРП, мг/л	5,91 (95 % ДИ 2,90–10,55)
Креатинин, мкмоль/л	96,8 (95 % ДИ 61–138)
Триглицериды, ммоль/л	1,57 (95 % ДИ 0,92–2,22)
Общий холестерин, ммоль/л	5,28 (95 % ДИ 3,82–6,74)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,26 (95 % ДИ 2,14–4,38)
Глюкоза, ммоль/л	5,61 (95 % ДИ 4,23–6,99)
Ингибиторы АПФ, n (%)	101 (99 %)
Ацетилсалициловая кислота до госпитализации, n (%)	87 (85,3 %)
Другие антиагреганты до госпитализации, n (%)	11 (10,9 %)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	54 (52,9 %)
Диуретики, n (%)	77 (75,5 %)
Статины, n (%)	71 (69,6 %)
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n (%)	78 (76,5 %)

Примечание. Ме (Q1–Q4) – медиана (межквартильный интервал)/ АД – артериальное давление.

Пациенти с преимущественно правосторонним расположением очага поражения лакунарного типа при включении в исследование имели контролируемую АГ. Тяжесть инсульта и функциональных нарушений расценивали как умеренную. Такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, гиперлипидемия и СД, отмечали соответственно в 42,2; 45,1 и 14,7 % случаев. Все больные получали адекватную терапию с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов медленных кальциевых каналов, антиагрегантов (до госпитализации) и статинов. В день включения в исследование все отобранные пациенты были гемодинамически стабильными, не имели каких-либо кардио- и цереброваскулярных событий, наступивших после даты возникновения мозгового инсульта.

Средняя концентрация ВЧ-СРП составляла 5,91 мг/л (95 % ДИ 2,90–10,55). Достоверных различий между содержанием ВЧ-СРП у пациентов в зависимости от возраста, гендерной принадлежности, типа ишемического инсульта, тяжести АГ и величины АД при включении в исследование, а также в зависимости от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, индексов NIHSS, Бартел и Рэнкина не обнаружено. Для последующего анализа содержание ВЧ-СРП представлено в виде квартилей (рис. 1).

Анализ полученных данных показал, что после подписания информированного согласия на протяжении всего периода наблюдения зарегистрировано 60 сердечно-сосудистых событий, среди которых 4 смертельных исхода,

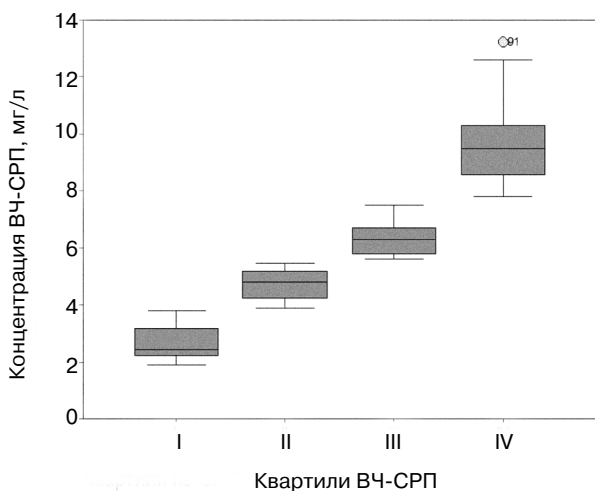


Рис. 1. Распределение содержания ВЧ-СРП по квартилям у обследованных лиц.

6 клинически значимых эпизодов аритмий (фибрилляция предсердий), 17 впервые выявленных случаев ИБС (стенокардии напряжения низких функциональных классов), 9 повторных инсультов (5 лакунарных и 2 кардиоэмболических), 10 новых случаев СД 2-го типа, 4 впервые возникших случая хронической сердечной недостаточности и 7 повторных госпитализаций. При проведении унивариантного анализа установлено, что содержание ВЧ-СРП достоверно и тесно ассоциируется с общей частотой возникновения сердечно-сосудистых событий ($P=0,012$), уровнем общего холестерина в плазме крови ($P=0,044$), наличием СД 2-го типа ($P=0,002$). Кроме того, повышение уровня ВЧ-СРП выше нижнего лимита второго квартиля ($\eta^2=0,863$; $P=0,06$) по сравнению с концентрацией общего холестерина плазмы крови ($\eta^2=0,266$; $P=0,06$) и СД 2-го типа ($\eta^2=0,434$; $P=0,05$) оказывает наибольшее влияние на возникновение кумулятивной клинической точки.

Корригированная величина отношения шансов (ОШ) для кумулятивного показателя сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и различными концентрациями ВЧ-СРП при длительном наблюдении представлена в табл. 2. Оказалось, что у больных с концентрациями ВЧ-СРП в пределах верхних квартилей количество зарегистрированных сердечно-сосудистых событий было достоверно выше по сравнению с лицами, у которых уровень ВЧ-СРП соответствовал нижним квартилям (ОШ 7,46; 95 % ДИ 1,55–19,6; $P=0,001$).

С помощью ROC-анализа удалось установить, что наиболее оптимальной в отношении предсказующей ценности является точка разделения ВЧ-СРП, равная 5,58 мг/л (площадь под

Таблица 2

Корригированная величина отношения шансов для кумулятивного показателя сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и различными концентрациями ВЧ-СРП при длительном наблюдении (результаты мультивариантного анализа)

Квартили ВЧ-СРП	Концентрации ВЧ-СРП, мг/л	ОШ	95 % ДИ	P
Q1	3,9–5,57	1	–	–
Q2	5,58–7,60	1,99	0,28–4,16	0,22
Q3	7,63–10,55	3,67	1,02–9,50	0,06
Q4	10,57–12,90	7,46	1,55–19,6	0,001

Примечание. ОШ – отношение шансов, корригированное по возрасту, полу, типу ишемического инсульта, индексам Бартел, Рэнкина, латерализации поражения и традиционным факторам сердечно-сосудистого риска.

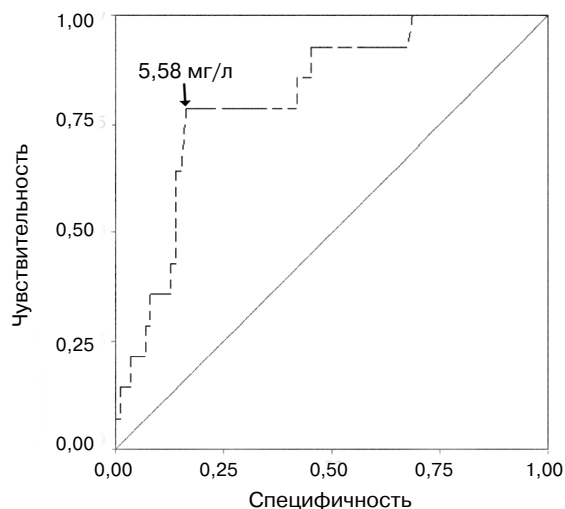


Рис. 2. Точка разделения концентрации ВЧ-СРП, обладающей оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивной клинической точки (результаты ROC-анализа).

ROC-кривой $0,814 \pm 0,057$; 95 % ДИ $0,702-0,925$; чувствительность – 76,7 %; специфичность – 80,3 %), которая и была использована в дальнейшем для анализа в мультивариантной модели (рис. 2). После коррекции полученных данных с учетом возраста, гендерной принадлежности, типа мозгового ишемического инсульта, индексов Бартел и Рэнкина, латерализации поражения, наличия коморбидных состояний и сосудистых факторов риска, в регрессионной модели Кокса подтверждена независимость прогностического потенциала элевации циркулирующего уровня ВЧ-СРП выше точки разделения 5,58 мг/л как предиктора сердечно-сосудистых событий (ОР 7,14; 95 % ДИ 1,15–12,6; $P=0,009$). При построении кривых Каплана – Мейера (рис. 3) подтверждено, что у пациентов с содержанием ВЧ-СРП в пределах нижнего квартиля накопление ожидаемых суммарных сердечно-сосудистых событий достоверно меньше, чем у лиц с более высоким содержанием ВЧ-СРП ($P=0,012$). В целом, последующий анализ продемонстрировал существование устойчивой тенденции в повышении общего количества сердечно-сосудистых событий у больных с уровнем ВЧ-СРП в пределах второго и третьего квартилей.

Таким образом, полученные нами данные позволили установить тот факт, что в когорте больных гипертонической болезнью III стадии с контролируемой АГ независимо от типа перенесенного мозгового инсульта, его тяжести и

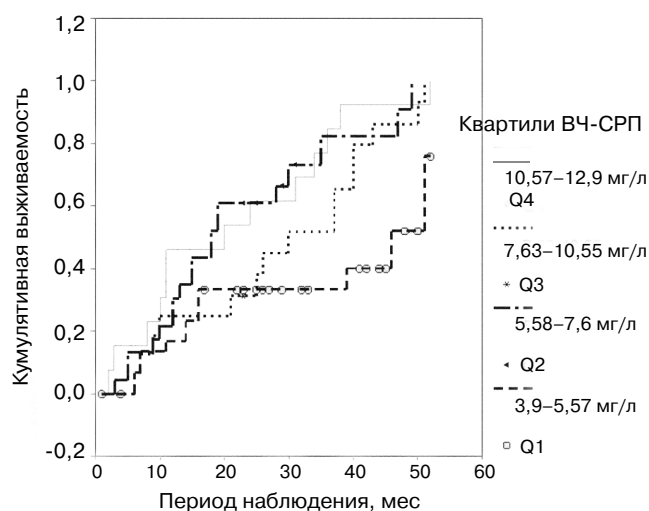


Рис. 3. Анализ вероятности возникновения кумулятивной клинической точки: сердечно-сосудистые события у пациентов с АГ на протяжении 1 года наблюдения (метод Каплана – Мейера).

наличия иных сердечно-сосудистых факторов риска, уровень ВЧ-СРП, оцененный на 21-е сутки после мозговой катастрофы, обладает высокой предсказующей ценностью относительно возникновения любых сердечно-сосудистых событий. Напротив, в ряде исследований предикторный потенциал ВЧ-СРП установлен только для пиковых концентраций последнего [12, 15, 16]. Тем не менее полученные нами сведения поддерживают гипотезу о том, что ВЧ-СРП – это независимый предиктор возникновения сердечно-сосудистых исходов, включая атеротромботические, на протяжении как минимум 1 года после серьезного ишемического события. Необходимо отметить, что особенностью нашего наблюдения является включение пациентов только с контролируемой АГ с высокими перспективами восстановления функциональных возможностей после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Мы полагаем, что невысокая экономическая затратность на проведение подобных измерений в лонгитюде создает возможность для биомаркерной идентификации больных с высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий на протяжении периода восстановления.

Выводы

1. Уровень высокочувствительного С-реактивного протеина является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых

исходов, включая атеротромботические, на протяжении как минимум 1 года после серьезного церебрального ишемического события.

2. У пациентов с концентрациями высокочувствительного С-реактивного протеина в пределах верхних квартилей количество зарегистрированных сердечно-сосудистых событий было достоверно выше по сравнению с лицами, у которых уровень высокочувствительного С-реактивного протеина соответствовал нижним квартилям (отношение шансов 7,46; 95 % доверительный интервал 1,55–19,6; $P=0,001$).

3. Наиболее оптимальной для предсказуемой ценности относительно будущих кардиоваскулярных событий является точка разделения уровня высокочувствительного С-реактивного протеина, равная 5,58 мг/л (площадь под ROC-кривой $0,814 \pm 0,057$; 95 % доверительный интервал $0,702-0,925$; чувствительность 76,7 %, специфичность 80,3 %).

Література

1. ACCF/AHA Writing Committee. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // *J. Neurointerv. Surg.*– 2011.– Vol. 3 (2).– P. 100–130.
2. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. 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.– Vol. 24.– P. 35–41.
3. Arenillas J.F., Alvarez-Sabín J., Molina C.A. et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke.*– 2003.– Vol. 34 (10).– P. 2463–2468.
4. Castillo J., Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice // *Cerebrovasc. Dis.*– 2004.– Vol. 17 (Suppl. 1).– P. 7–18.
5. Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study // *Int. Disabil. Stud.*– 1988.– Vol. 10.– P. 61–63.
6. Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A. et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review // *Expert. Rev. Cardiovasc Ther.*– 2011.– Vol. 9 (12).– P. 1565–1584.
7. Di Napoli M., Papa F., Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor // *Stroke.*– 2001.– Vol. 32.– P. 917–924.
8. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet.*– 1998.– Vol. 352.– P. 1245–1251.
9. Luo Y., Wang Z., Li J., Xu Y. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes // *Can. J. Neurol. Sci.*– 2012.– Vol. 39 (1).– P. 69–73.
10. Lyden P.D., Lu M., Levine S. et al. A modified National Institutes of Health stroke scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity // *Stroke.*– 2001.– Vol. 32.– P. 1310–1317.
11. Montaner J., Fernandez-Cadenas I., Molina C.A. et al. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis // *Stroke.*– 2006.– Vol. 37 (5).– P. 1205–1210.
12. Muir K.W., Weir C.J., Alwan W. et al. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke // *Stroke.*– 1999.– Vol. 30.– P. 981–985.
13. Rost N.S., Wolf P.A., Kase C.S. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study // *Stroke.*– 2001.– Vol. 32.– P. 2575–2579.
14. Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus // *Clin. Chem.*– 2011.– Vol. 57 (6).– P. 1–47.
15. Seo W.K., Seok H.Y., Kim J.H. et al. C-Reactive protein is a predictor of early neurologic deterioration in acute ischemic stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2012.– Jan 24. [Epub ahead of print].
16. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes // *Curr. Pharm Des.*– 2012.– Feb 29. [Epub ahead of print].
17. Williams S.V., Fihn S.D., Gibbons R.J. American College of Cardiology.– American Heart Association.– American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification // *Ann. Intern. Med.*– 2001.– Vol. 135 (7).– P. 530–547.
18. Yeh K.H., Tsai T.H., Chai H.T. et al. Comparison of acute versus convalescent stage high-sensitivity C-reactive protein level in predicting clinical outcome after acute ischemic stroke and impact of erythropoietin // *J. Transl. Med.*– 2012.– Vol. 10.– P. 6.

Поступила 27.02.2013 г.

Прогностична цінність С-реактивного протеїну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією після перенесеного мозкового ішемічного інсульту

О.Є. Березін¹, О.О. Лісова²

¹ Запорізький державний медичний університет

² КП «Міська клінічна лікарня № 6», Запоріжжя

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між вмістом високочутливого С-реактивного протеїну (ВЧ-СРП) у плазмі крові та ризиком настання повторних коронарних і церебральних ішемічних подій у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли ішемічний інсульт.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 102 пацієнти з гіпертонічною хворобою III стадії, артеріальною гіпертензією легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тиж після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Період спостереження – 12 міс з 3-місячними інтервалами. Рівень ВЧ-СРП оцінювали одноразово на початку дослідження. Клінічне інтерв'ю проводили кожні 3 міс протягом 1 року після отримання зразків крові. Як

клінічні точки враховували всі серцево-судинні події: повторний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, всі випадки ішемічної хвороби серця, раптову смерть, цукровий діабет, серцево-судинні події, зокрема хронічну серцеву недостатність і потребу в госпіталізації з цих причин.

Результати. У пацієнтів з рівнем ВЧ-СРП у верхньому квартилі скориговане відношення шансів (ВШ) для клінічних результатів було достовірно вищим порівняно з хворими, у яких вміст ВЧ-СРП був у межах першого квартиля (ВШ 7,46; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,55–19,6; $P=0,001$). Точка поділу ВЧ-СРП на ROC-кривій відповідала 5,58 мг/л (площа під ROC-кривою $0,814\pm 0,057$; 95 % ДІ $0,702-0,925$; чутливість 76,7 %; специфічність 80,3 %) і була використана як змінна в багатовимірній моделі. Після поправки на вік, стать, тип ішемічного інсульту, індекс Бартел і Ренкіна, латералізацію осередку ураження, наявність коморбідних станів модель регресії Кокса дозволила визначити рівень ВЧ-СРП вище 5,58 мг/л як незалежний предиктор серцево-судинних подій протягом 12 міс спостереження (ВШ 7,14; 95 % ДІ 1,15–12,6; $P=0,009$).

Висновки. Підвищення рівня ВЧ-СРП понад 5,58 мг/л має високу прогностичну цінність щодо кумулятивного ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії після перенесеного мозкового ішемічного інсульту протягом одного року.

Ключові слова: високочутливий С-реактивний протеїн, ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, клінічні наслідки, прогноз.

Predictive value of high-sensitive C-reactive protein in patients with arterial hypertension after ischemic stroke

A.E. Berezin¹, O.A. Lisovaya²

¹ Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

² Zaporizhzhia City Clinical Hospital # 6, Ukraine

The aim – to evaluate the relationship between high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) plasma level and risk of recurrent coronary and cerebral ischemic events in arterial hypertension patients after ischemic stroke.

Material and methods. 102 mild-to-moderate arterial hypertension patients were enrolled to the study 3 weeks after ischemic stroke and were studied prospectively during following 12 months. Serum high-sensitivity CRP level was determined only at study entry. Clinical interviews were performed every 3 months during 1 year after blood sampling. Clinical events included the following: certainly diagnosed ischemic stroke or transient ischemic attack; coronary ischemic events, sudden death, diabetes mellitus, and all cardiovascular events including chronic heart failure and hospitalizations.

Results. Patients in the highest quartile of hs-CRP level had a significantly higher adjusted odds ratio for clinical events when compared to those in the first quartile (odds ratio = 7.46; 95 % CI = 1.55–19.6; $P=0.001$). A ROC curve detected a cutoff point of hs-CRP level of 5.58 mg/L (AUC= 0.814 ± 0.057 ; 95 % CI= $0.702-0.925$; 76.7 % sensitivity, 80.3 % specificity), which was used to include the variable into the multivariate model. After adjustment for age, sex, types of ischemic stroke, Barthel Index score and Rankin Scale at admission, a Cox regression model identified hs-CRP level higher than 5.58 mg/L an independent predictor of further cardiovascular events (HR=7.14; 95 % CI=1.15–12.6; $P=0.009$).

Conclusions. We suggested that increasing of hs-CRP levels more than 5.58 mg/L strongly predicts the risk for cumulative clinical cardiovascular events in hypertensive patients after ischemic stroke.

Key words: high sensitive C-reactive protein, ischemic stroke, arterial hypertension, adverse events, prognosis.