

А.Е. Березин¹, О.А. Лисовая²

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ:
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА**

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²КП «6-я городская больница», г. Запорожье

Ключові слова: С-реактивний протеїн, кардіоваскулярний ризик, мозковий інсульт, прогноз, клінічні наслідки.

Ключевые слова: С-реактивный протеин, кардиоваскулярный риск, мозговой инсульт, прогноз, клинические исходы.

Key words: C-reactive protein, cardiovascular risk, stroke, prognosis, clinical outcomes.

Обговорюється роль стратифікації пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, у групу високого ризику виникнення повторних атеротромботичних подій. Наводяться дані щодо чутливості, специфічності, прогностичної цінності елевачії С-реактивного протеїну в різні періоди еволюції мозкового інсульту. Обговорюються перспективи використання С-реактивного протеїну як маркера вираженості прозапальної активації та індикатора ризику виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з мозковим ішемічним інсультом у рутинній клінічній практиці.

Обсуждается роль стратификации пациентов, перенесших мозговой инсульт, в группу высокого риска возникновения повторных атеротромботических событий. Приводятся сведения о чувствительности, специфичности, прогностической ценности элевации С-реактивного протеина в различные периоды эволюции мозгового инсульта. Обсуждаются перспективы использования С-реактивного протеина как маркера выраженности провоспалительной активации и индикатора риска наступления кардиоваскулярных событий у пациентов с мозговым ишемическим инсультом в рутинной клинической практике.

This review discusses the role of stratification of patients after stroke, in a group of high risk of recurrent atherothrombotic events. Data on sensitivity, specificity, predictive value of elevation of C-reactive protein in the different periods of the evolution of stroke are given. The prospects of the use of C-reactive protein as a marker of severity of proinflammatory activation, and an indicator of risk of cardiovascular events occurrence in patients with cerebral ischemic stroke in routine clinical practice are discussed.

Потребность в биомаркерной диагностике мозговых инсультов возникла после того, как появились доказательства недостаточной чувствительности, специфичности и позитивной предсказующей ценности большинства рутинно используемых процедур визуализации в ранние часы после манифестации события [12]. В последующем оказалось, что изменения содержания некоторых биологических маркеров, отражающих патогенетическую эволюцию мозгового инсульта (рис. 1), позволяют повысить точность оценки вероятности наступления неблагоприятных клинических исходов и частоту выявления «вторичных конечных точек» (например, геморрагическую трансформацию при ишемическом инсульте или после выполнения процедуры тромболитика), а также стратифицировать больных в группы риска возникновения повторных атеротромботических событий [36,42]. Первые биологические маркеры, изученные именно с этих позиций, представляли собой пептиды или протеины, высвобождаемые клетками глиии или нейронами, проникающими через гематоэнцефалический барьер при травме или ишемическом повреждении ткани мозга [36]. Однако их чувствительность, специфичность и прогностическая ценность отрицательного результата теста явились недостаточно высокими для того, чтобы уверенно дифференцировать повреждения мозговой ткани различной этиологии и оценивать вероятность повторных атеротромботических событий в ближайший год после мозговой катастрофы. Это представлялось особенно важным в связи с тем, что большинство факторов риска

возникновения инсульта и кардиоваскулярных заболеваний являются практически идентичными [42]. К настоящему времени список вероятных биологических маркеров мозгового инсульта существенно расширился (табл. 1).

По мнению большинства исследователей, идеальный биологический маркер инсульта должен соответствовать ряду требований, таких как высокая чувствительность, специфичность и предсказующая ценность в отношении детекции различных вариантов инсульта, дающие возможность проведения дифференциальной диагностики как минимум между геморрагическим и ишемическим видами последних, возможность детекции в первые часы после возникновения церебрального события и мониторингирование в отдаленном периоде, низкая биологическая вариабельность, отсутствие гендерных и возрастных различий, ассоциация с риском наступления клинических событий, включая фатальные, в том числе при краткосрочном наблюдении и в отдаленном периоде, возможность идентификации позитивного ответа на лечение в раннем восстановительном периоде, высокая точность и скорость выполнения теста, надежность измерения, низкая ожидаемая частота аналитических ошибок, благоприятное отношение стоимость/эффективность.

К сожалению, большинство из существующих биомаркеров, рутинно использующихся с диагностической и прогностической целью у пациентов с документированным мозговым инсультом/ТИА, не в полной мере отвечают этим требованиям (табл. 2). Это создает необходимость в поиске

Таблица 1

Биологические маркеры мозгового инсульта (модифицировано из работы Saenger A.K., Christenson R.H. (2010) [34])

Группы маркеров	Представители
Биологические маркеры провоспалительной активации	С-РП
	VCAM-1
	МСР
	Вистафин
	ИЛ-6
Биологические маркеры неангиогенеза и неоваскуляризации	ФНО-альфа
	BDNF
	VEGF
Биологические маркеры тромبوцитарной и коагуляционной активации	ЦПЭ
	D-димер
Биологические маркеры микроваскулярной дисфункции	FvW
	MBP
	NSE
	АроС1
	АроС3
	ADMA
	Циркулирующие предшественники эндотелиоцитов
Биологические маркеры дисфункции гематоэнцефалического барьера	P-селектин
	S100β
	GFAP
Биологические маркеры оксидантного стресса	ММП-9
	Lp-PLA2
	PARK7
Биологические маркеры ишемического повреждения	Билирубин
	NT-pro-MHУП
	FABP
	сТnT
Биологические маркеры интенсивности эксайтотоксичности	NDKA
	Антитела к NMDA-рецепторам

Примечания: VCAM-1 – молекула васкулярной клеточной адгезии (vascular cellular adhesion molecule), МСР – моноцитарный хемоаттрактантный белок (monocyte chemoattractant protein), Аро – аполипопротеин (apolipoprotein), FABP – СЖК-связывающий белок (fatty acid binding protein), BDNF – мозговой (В-тип) нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor), ЦПЭ – циркулирующие предшественники эндотелиоцитов, MBP – основной белок миелина (myelin basic protein), VEGF – васкулярный эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor), FvW – фактор Виллебранда, NSE – димерический гликолитический изоэнзим, сТnТ – циркулирующий тропонин Т, NDKA – нуклеозиддифосфат киназа А (Nucleoside diphosphate kinase A), ADMA – асимметричный диметиларгинин (asymmetric dimethylarginine), ММП – матриксная металлопротеиназа, Lp-PLA2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂ (Lipoprotein-associated phospholipase A₂), NMDA – N-метил-D-аспарагиновая кислота (N-methyl-D-aspartic acid), GFAP – глиальный фибриллярный кислотный белок (Glial fibrillary acidic protein), PARK7 (DJ-1-протеин).

Таблица 2

Чувствительность и специфичность наиболее важных биологических маркеров мозгового инсульта (модифицирована из работы Whiteley W., Tseng M.-C., Sandercoc P. (2008) [46])

Чувствительность >90%	Специфичность >90%	Чувствительность и специфичность >95%
NDKA	PARK7	S100β-протеин
PARK7	UFDP	MBP
UFD-1	NDKA	циркулирующая ДНК
NR2-фрагмент рецептора NMDA	VLP-1	НСЭ
NR2A/B	MBP	тромбомодулин
	АМИ	
	тромбомодулин	
	циркулирующая ДНК	
	циркулирующая РНК	
	NR2A/2B Ab	
	НСЭ	
	FABP	
	S100β-протеин	

Примечание: NMDA – nonsymmetric dimethylarginine, NMDA – N-метил- D-аспарагиновая кислота (N-methyl-D-aspartic acid), MBP – основной белок миелина, NR2A/B – антитела к NMDA-рецепторам, НСЭ – нейрональная специфическая энзолаза (neurone specific enolase – NSE), АМИ – альбумин, модифицированный ишемией, VLP-1 – visin like protein (визиноподобный белок), GFAP – глиальный фибриллярный кислотный белок (Glial fibrillary acidic protein), PARK7 (DJ-1-протеин), NDKA – нуклеозиддифосфат киназа А (Nucleoside diphosphate kinase A).

новых, более надежных индикаторов, которые в перспективе могли бы стать «вторичными» суррогатными конечными точками при стратификации пациентов в группы риска и оценке перспектив стратегии лечения [46].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Суммирование данных о прогностической ценности элевации С-реактивного протеина в различные периоды эволюции мозгового инсульта.

С-реактивный белок (С-РП) представляет собой белок «острой» фазы, относящийся к семейству пентраксиновых белков, детектируемый в избыточном титре при различных острых и хронических воспалительных, онкологических, ревматических и инфекционных заболеваниях, при которых ожидаемая концентрация С-РП может возрастать в 10–100 раз [30,33]. Умеренное увеличение последней часто обнаруживается при ожирении, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, беременности, АГ, асимптомном атеросклерозе, ОКС/ИМ, ишемических инсультах, ТИА, ЛАГ, тромбозах различных локализаций, в том числе ТЭЛА, мигрени, а также у курящих, лиц пожилого и старческого возраста [14,24,25,35,44].



Результаты многочисленных исследований продемонстрировали существование устойчивой ассоциации между величиной кардиоваскулярного риска и уровнем hsC-РП как в общей, так и в ограниченных популяциях [13,32,33]. Основываясь на обнаруженных данных о важной роли С-РП в эволюции кардиоваскулярных заболеваний и учитывая относительную простоту/приемлимую стоимость выполнения этого теста, в январе 2003 года CDC (Centers for Disease Control and Prevention) и АНА (American Heart Association) одобрили мониторинг концентрации последнего как маркера выраженности провоспалительной активации и индикатора риска наступления кардиоваскулярных событий у пациентов в рутинной клинической практике [28,39]. В соответствии с действующими консенсуальными соглашениями, измерение уровня С-РП рекомендовано только для оценки индивидуального риска, но не приемлемо для проведения скрининговых популяционных обследований. Дополнительный анализ содержания С-РП необходим только тем пациентам, у которых ожидаемая величина 10-летнего кардиоваскулярного риска колеблется в пределах 10–20% [28]. Существуют данные о том, что измерение концентрации С-РП имеет особенно потенциально высокое соотношение эффективность/стоимость у пациентов высокого кардиоваскулярного риска без сопутствующей гиперлипидемии [2]. Вместе с тем, роль элевации циркулирующего уровня С-РП как предиктора манифестации цереброваскулярных событий оставалась не вполне понятной.

В остром периоде мозгового ишемического инсульта плазменная концентрация С-РП возрастает в течение первых суток и остается стабильно избыточной на протяжении 2–3 месяцев после мозговой катастрофы [11]. Эти данные повлекли за собой рекомендацию измерять уровень последнего в промежутке между 12 и 24 часом после манифестации инсульта с целью идентификации риска наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий [47]. Вместе с тем, следует отметить, что в периоде восстановления после инсульта уровень С-РП подвергается вариабельному изменению, а причины изменений концентрации последнего не вполне ясны [48]. Рассматриваются различные объяснения этому феномену, включая изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера, прогрессирование атеросклероза, сопутствующие тромботические и инфекционные осложнения, возникающие у больных при длительном постельном режиме [1,11]. Тем не менее, внутригоспитальная смертность оказывается наиболее высокой именно у больных, у которых зарегистрировано повышение уровня С-РП в плазме крови в течение первой недели после возникновения мозгового инсульта [38].

Таким образом, к настоящему времени собрано достаточно большое количество данных, свидетельствующих о существовании позитивной ассоциативной связи между уровнем С-РП в плазме крови и риском возникновения цереброваскулярных событий у различных групп людей, в том числе у женщин, лиц пожилого и старческого возраста [6,8,17], а также среди пациентов с документированными кардиоваскулярными заболеваниями [41]. Сама величина

установленной взаимосвязи очень сильно зависит от возраста и гендерной принадлежности больных, факта курения или злоупотребления алкоголем, уровня АД, наличия сахарного диабета и/или абдоминального ожирения [5,32]. Тем не менее, у различных категорий больных установлена сильная позитивная корреляционная взаимосвязь между концентрацией С-РП, содержанием иных прогностических биологических маркеров, таких как мутация Leiden фактора свертывания крови V и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂, и вероятностью наступления смертельного исхода у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт [10,43]. Кроме того, во многих исследованиях получены данные о негативном влиянии элевации С-РП независимо от других традиционных факторов риска в отношении вероятности возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов с перенесенным инсультом, хотя величина риска у таких больных подвержена весьма значительной вариабельностью [7,37,38]. Однако не все исследователи согласны с тем, что С-РП обладает сопоставимой прогностической ценностью в отношении вероятности наступления первичных и повторных цереброваскулярных событий [8,33]. Так, результаты проспективного исследования Northern Manhattan Study свидетельствуют, что элевация плазменной концентрации С-РП обладает высокой предсказующей ценностью в отношении риска наступления смертельного исхода вследствие кардиоваскулярных причин [9]. Однако этот вывод не распространяется на пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт [9]. Большинство исследователей склоняются к мысли о том, что С-РП является, в принципе, не плохим кандидатом в прогностические биомаркеры мозгового инсульта, однако предсказующая ценность С-РП существенно лимитирована традиционными факторами риска, а соответствующая точка разделения для элевации плазменных концентраций последнего в контексте верификации церебральной ишемии не идентифицирована [7,23].

В целом, к настоящему времени не существует индивидуального биомаркера, который мог бы рассматриваться суррогатным индикатором при диагностическом и прогностическом анализе у пациентов с мозговым инсультом [31]. Попытки повысить прогностическую ценность С-РП в этом отношении привели к созданию мультимаркерных планшетных систем, внедрение которых в рутинную клиническую практику в большей мере оправдано как с диагностических позиций, так и с экономической точки зрения. М.А. Reynolds, Н.Ж. Kirchick, J.R. Dahlen, J.M. Anderberg, P.H. McPherson, К.К. Nakamura et al. (2003) [31] оценили перспективы использования различных сочетаний более 50 биологических маркеров у пациентов с мозговым ишемическим инсультом. Авторы установили, что комбинация из протеина S100β, В-типа нейротрофического фактора, фактора Виллебранда, ММП-9, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 обладает высокой диагностической чувствительностью (91%) и специфичностью (97%) в отношении мозгового ишемического инсульта в первые 12 часов после возникновения клинических признаков неврологического



дефицита. Дополнительное использование С-РП не влияло на позитивную предсказующую ценность мультимаркерной диагностики. Сопоставимые данные получены J.R. Lynch, R. Blessing, W.D. White, H.P. Grocott, M.F. Newman, D.T. Laskowitz (2004) [22]. D.T. Laskowitz, R. Blessing, J. Floyd, W.D. White, J.R. Lynch (2005) [18], оценивая комбинацию биомаркеров, включающую С-РП, D-димер, NT-pro-MНУП, ММП-9 и протеин S100 β , установили, что в первые 6 часов после возникновения первых признаков инсульта диагностическая специфичность и чувствительность последней составляет 81% и 70% соответственно. Попытка применения платформы triage meter point-of-care (Triage Stroke Panel, Biosite Inc., США) для немедленной оценки содержания указанных биомаркеров, исключая С-РП, у пациентов с длительностью существования остро возникшего неврологического дефицита <24 часов показала достаточно высокую диагностическую чувствительность (86%) на фоне крайне низкой специфичности (37%) [19]. Необходимо помнить, что образец крови для измерения уровня hsC-РП должен быть взят у пациента между 12 и 24 часом после появления мозгового инсульта, в крайнем случае – на протяжении первой недели после этого события. В более поздние сроки величина циркулирующего hsC-РП не будет принята во внимание как индикатор негативной эволюции инсульта [5].

ВЫВОДЫ

С-РП не следует рассматривать как высокоспецифичный диагностический и прогностический биомаркер риска наступления и негативной эволюции мозгового инсульта даже в комбинации с другими индикаторами индивидуального кардиоваскулярного риска, несмотря на то, что взаимосвязь между уровнем элевации hsC-РП в плазме крови и вероятностью наступления неблагоприятных клинических исходов при инсультах установлена.

Специфичность, чувствительность и позитивная прогностическая ценность этого теста существенно ограничена традиционными факторами кардиоваскулярного риска

ЛИТЕРАТУРА

1. *Arenillas J.F.* C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease / *Arenillas J.F., Alvarez-Sabin J., Molina C.A. et al.* // *Stroke*. – 2003. – №34. – P. 2463–2468.
2. *Blake G.J.* Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia / *Blake G.J., Ridker P.M., Kuntz K.M.* // *Am. J. Med.* – 2003. – №114. – P. 485–494.
3. *Butterweck V.* The role of interleukin-6 in stress-induced hyperthermia and emotional behaviour in mice / *Butterweck V., Prinz S., Schwaninger M.* // *Behav. Brain Res.* – 2003. – №144. – P. 49–56.
4. *Chang M-K.* From the Cover: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. / *Chang M-K., Binder C.J., Torzewski M., Witztum J.L.* // *PNAS*. – 2002. – №99. – P. 13043–13048.
5. *Cook N.R.* Regarding REGARDS: Does inflammation explain racial and regional differences in cardiovascular disease risk? / *Cook N.R., Albert M.A.* // *Clin. Chem.* – 2009. – №55 (9). – P. 1603–1605.
6. *Curb J.D.* C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. / *Curb J.D., Abbott R.D. et al.* // *Circulation*. – 2003. – №107. – P. 2016–2020.
7. *Di Napoli M.* Editorial comment – C-reactive protein and vascular risk in stroke patients: potential use for the future // *Stroke*. – 2003. – №34. – P. 2468–2470.
8. *Di Napoli M.* Clinical application of C-reactive protein in stroke prevention. The bright and the dark sides of the moon / *Di Napoli M., Papa F.* // *Exp. Rev. Neurother.* – 2004. – №4. – P. 613–622.
9. *Elkind M.S.V.* High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: The Northern Manhattan Study / *Elkind M.S.V., Luna J.M., Moon Y.P. et al.* // *Neurology*. – 2009. – №73 (16). – P. 1300–1307.
10. *Elkind M.S.V.* High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. / *Elkind M.S.V., Tai W., Coates K., Paik M.C., Sacco R.L.* // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – №166 (19). – P. 2073–2080.
11. *Emsley H.C.* An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis / *Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F. et al.* // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – №139. – P. 93–101.
12. *Grysiwicz R.A.* Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors / *Grysiwicz R.A., Thomas K., Pandey D.K.* // *Neurol. Clin.* – 2008. – №26. – P. 871–895.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. // *Lancet*. – 2002. – №360. – P. 7–22.
14. *Hogh A.L.* C-Reactive Protein Predicts Future Arterial and Cardiovascular Events in Patients With Symptomatic Peripheral Arterial Disease / *Hogh A.L., Joensen J., Lindholt J.S. et al.* // *Vascular and Endovascular Surgery*. – 2008. – №42 (4). – P. 341–347.
15. *Jalal I.* C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? / *Jalal I., Devaraj S., Venugopal S.K.* // *Hypertension*. – 2004. – №44. – P. 1–6.
16. *Kimberly M.M.* Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase I: evaluation of secondary reference materials / *Kimberly M.M., Vesper H.W., Caudill S.P. et al.* // *Clin. Chem.* – 2003. – №49. – P. 611–616.
17. *Ladenvall C.* Serum C-Reactive Protein Concentration and Genotype in Relation to Ischemic Stroke Subtype / *Ladenvall C., Jood K., Blomstrand C., Nilsson S. et al.* // *Stroke*. – 2006. – №37 (8). – P. 2018–2023.
18. *Laskowitz D.T.* Panel of biomarkers predicts stroke / *Laskowitz D.T., Blessing R., Floyd J. et al.* // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005. – №1053. – P. 30.
19. *Laskowitz D.T.* Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study. / *Laskowitz D.T., Kasner S.E., Saver J. et al.* // *Stroke*. – 2009. – №40. – P. 77–85.
20. *Ledue T.B.* Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment / *Ledue T.B., Rifai N.* // *Clin. Chem.* – 2003. – №49. – P. 1258–1271.
21. *Libby P.* Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability / *Libby P., Aikawa M.* // *Clin. Cardiol.* – 2003. – №26. – P. I11–I14.
22. *Lynch J.R.* Novel diagnostic test for acute stroke / *Lynch J.R., Blessing R., White W.D. et al.* // *Stroke*. – 2004. – №35. – P. 57–63.
23. *Márk L.* From lipid target values to the JUPITER study. Significance of achieving lipid levels specified by the guidelines and deficiencies in practice / *Márk L., Katona A.* // *Orv. Hetil.* – 2009. – №150 (44). – P. 2012–2018.
24. *Masotti L.* C-Reactive Protein in Elderly Patients With Suspected



- and Confirmed Pulmonary Embolism Clinical and Applied / *Masotti L., Cappelli R.* // *Thrombosis/Hemostasis.* – 2007. – №13 (2). – P. 221–223.
25. *Meaney A.* The Vyorin on Carotid Intima-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR) Study / *Meaney A., Ceballos G., Asbun J. et al.* // *J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – №49 (7). – 838–847.
26. *Nijmeijer R.* C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium / *Nijmeijer R., Lagrand W.K., Lubbers Y.T. et al.* // *Am. J. Pathol.* – 2003. – №163. – P. 269–275.
27. *Paul A.* C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / *Paul A., Ko K.W., Li L. et al.* // *Circulation.* – 2004. – №109. – P. 647–655.
28. *Pearson T.A.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the Am Heart Association. / *Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al.* // *Circulation.* – 2003. – №107. – P. 499–511.
29. *Pepys M.B.* The renaissance of C reactive protein / *Pepys M.B., Berger A.* // *BMJ.* – 2001. – №322. – P. 4–5.
30. *Ramadori G.* Cytokines and the hepatic acute-phase response / *Ramadori G., Christ B.* // *Semin Liver Dis.* – 1999. – №19. – P. 141–155.
31. *Reynolds M.A.* Early biomarkers of stroke / *Reynolds M.A., Kirchick H.J., Dahlen J.R. et al.* // *Clin. Chem.* – 2003. – №49. – P. 1733–1739.
32. *Ridker P.M.* High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / *Ridker P.M.* // *Circulation.* – 2001. №103. – P. 1813–1818.
33. *Ridker P.M.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / *Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.* // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – №342. – P. 836–843.
34. *Saenger A.K.* Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation, and Treatment / *Saenger A.K., Christenson R.H.* // *Clin. Chem.* – 2010. – №56 (1). – P. 21–33.
35. *Sbarra D.A.* Marriage Protects Men from Clinically Meaningful Elevations in C-Reactive Protein: Results from the National Social Life, Health, and Aging Project (NSHAP) / *Sbarra D.A.* // *Psychosom Med.* – 2009. – №71 (8). – P. 828–835.
36. *Silva G.* Biomarkers in neurology / *Silva G., Furie K.* // *Front. Neurol. Neurosci.* – 2009. – №25. – P. 55–61.
37. *Silvestri A.* Plasma levels of inflammatory C-reactive protein and interleukin-6 predict outcome in elderly patients with stroke / *Silvestri A., Vitale C., Ferretti F. et al.* // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2004. – №52. – P. 1586–1587.
38. *Smith C.J.* Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / *Smith C.J., Emsley H.C., Gavin C.M. et al.* // *BMC. Neurol.* – 2004. – №4. – P. 2–6.
39. *Smith S.C.* CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice Report From the Clinical Practice Discussion Group / *Smith S.C., Jr., Anderson J.L., Cannon R.O. et al.* // *Circulation.* – 2004. – №110. – P. e550–e553.
40. *Szalai A.J.* The biological functions of C-reactive protein / *Szalai A.J.* // *Vasc Pharmacol.* – 2002. – №39. – P. 105–107.
41. *Tanne D.* C-Reactive Protein as a Predictor of Incident Ischemic Stroke Among Patients With Preexisting Cardiovascular Disease / *Tanne D., Benderly M., Goldbourt U. et al.* // *Stroke.* – 2006. – №37 (7). – P. 1720–1724.
42. *Thom T.* Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / *Thom T., Haase N., Rosamond W. et al.* // *Circulation.* – 2006. – №113. – P. e85–151.
43. *van Exel E.* Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study / *van Exel E., Gussekloo J., de Craen A.J. et al.* // *Stroke.* – 2002. – №33. – P. 1135–1138.
44. *Vanmolkot F.* Increased C-Reactive Protein in Young Adult Patients with Migraine / *Vanmolkot F., Hoon J.* // *Cephalalgia.* – 2007. – №27 (7). – P. 843–846.
45. *Verma S.* C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation / *Verma S., Yeh E.T.* // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2003. – №285. – P. 1253–1256.
46. *Whiteley W.* Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review / *Whiteley W., Tseng M.-C., Sandercock P.* // *Stroke.* – 2008. – №39. – P. 2902–2909.
47. *Winbeck K.* Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke / *Winbeck K., Poppert H., Etgen T. et al.* // *Stroke.* – 2002. – №33. – P. 2459–2464.
48. *Wright C.B.* Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariosis / *Wright C.B., Moon Y., Paik M.C. et al.* // *Stroke.* – 2009. – №40 (11). – P. 3466–3471.
49. *Zwaka T.P.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / *Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J.* // *Circulation.* – 2001. – №103. – P. 1194–1197.

Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.
Лисовая О.А., КП «6-ая городская больница».

Адрес для переписки:

Лисовая О.А., 69000, г. Запорожье, ул. Днепровские пороги, 19/186.
Тел.: (067) 602 45 64, (061) 272 07 52.
E-mail: Oksana.Lisovaya@gmail.com