

Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта

Ф.Р. Охтова¹, В.Н. Михальченко², М.Ю. Максимова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, Москва, Россия;

²Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Введение. Среди подтипов ишемического инсульта атеротромботический инсульт (АТИ) составляет 34%. Молекулы адгезии представляют собой белки, связанные с базальной мембраной. Под влиянием молекул адгезии происходит усиление процессов адгезии, гиперагрегация клеток крови, нарушение микроциркуляции.

Цель. Исследовать содержание растворимых клеточных молекул адгезии в крови у больных с тяжелым АТИ.

Материалы и методы. В исследование вошел 21 больной (средний возраст 67 [61; 73] лет) с атеротромботическим инсультом в каротидной системе, наблюдавшийся в течение первых 48 часов после развития неврологической симптоматики. На основании суммарного балла по NIHSS пациенты были отнесены к группе тяжелого инсульта (Me 15 [14; 18]). В качестве иммунологических маркеров дисфункции эндотелия исследовали спектр растворимых клеточных молекул адгезии.

Результаты. В начале острого периода АТИ выявлено повышение sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sE-selectin, sVCAM-1. К 21-м сут отмечено снижение sP-selectin, sE-selectin, sVCAM-1, что, по-видимому, обусловлено влиянием антиагрегантной терапии и статинов на клеточную адгезию. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем VCAM-1 в первые 48 часов атеротромботического инсульта и тяжелым неврологическим дефицитом в 21-е сут. В подгруппе пациентов с летальным исходом уровни sICAM-1 и sVCAM-1 были выше по сравнению с пациентами с тяжелой инвалидизацией.

Заключение. Высокая интенсивность экспрессии sVCAM-1 в первые 48 часов атеротромботического инсульта связана с тяжелым неврологическим дефицитом на 21-е сут. Высокий уровень молекул адгезии при поступлении может рассматриваться как фактор риска летального исхода.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт, молекулы адгезии.

Для цитирования: Охтова Ф.Р., Михальченко В.Н., Максимова М.Ю. Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 24–30.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.4

Adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke

Fatima R. Okhtova¹, Vladimir N. Mikhal'chenko², Marina Yu. Maksimova¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Spasokukotskiy Clinical Hospital, Moscow, Russia

Introduction. Atherothrombotic stroke represents 34% of stroke cases among all the subtypes of ischemic stroke. Adhesion molecules are proteins associated with the basal membrane. They contribute to the intensification of adhesion processes, hyperaggregation of blood cells and microcirculation disorders.

Objective. To investigate the blood levels of adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke.

Materials and methods. For the study, we recruited 21 patients (mean age, 67 [61; 73] years) with atherothrombotic stroke in the carotid system who were observed for the initial 48 hours since the development of neurological symptoms. The patients were categorized as severe stroke based on the total NIHSS score (Me 15 [14; 18]) at the time of admission. The spectrum of soluble cellular adhesion molecules as immunological markers of endothelial dysfunction was studied.

Results. Increased levels of sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sE-selectin and sVCAM-1 were revealed at the beginning of the acute period of atherothrombotic stroke. By the day 21, a decrease of sP-selectin, sE-selectin and sVCAM-1 was seen, and this phenomenon was probably caused by effects of blood antiplatelet therapy and statins on cellular adhesion. Positive correlation was established between the VCAM-1 during the first 48 hours of atherothrombotic stroke and the severity of neurologic deficit by the day 21. In the subgroup of patients with lethal outcomes, sICAM-1 and sVCAM-1 levels were higher in comparison with patients with severe disability.

Conclusion. Elevated expression of sVCAM-1 in the first 48 hours of atherothrombotic stroke is associated with severe neurologic deficit by the day 21 of stroke. The high levels of sICAM-1 and sVCAM-1 upon admission may be regarded as risk factors for lethal outcomes.

Keywords: atherothrombotic stroke, adhesion molecules.

For citation: Okhtova F.R., Mikhal'chenko V.N., Maksimova M.Yu. [Adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12(1): p. 24–30. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.4

Введение

Патология сосудов головного мозга при атеросклерозе является наиболее частой причиной развития ишемических нарушений мозгового кровообращения. Среди подтипов ишемического инсульта (ИИ) уточненного генеза атеротромботический инсульт (АТИ) составляет 34% [1].

В последние годы большое внимание уделяют роли хронического воспаления в процессе формирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Полагают, что под влиянием клеточных молекул адгезии (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) прогрессирует дисфункция эндотелия, что ведет к развитию воспаления в сосудистой стенке, инфильтрации ее лейкоцитами и повышает риск кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку [2, 3].

Рядом исследователей показано, что высокая экспрессия ICAM-1 коррелирует с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензией, гиперлипидемией, курением и маркерами дисфункции эндотелия – повышением содержания С-реактивного белка, фибриногена [4]. Высокий уровень ICAM-1 коррелирует с большим объемом инфаркта головного мозга, тяжелой степенью неврологических нарушений и прогрессирующим течением инсульта [5]. Имеются данные о повышении риска развития ИИ у пациентов с полиморфизмами гена Е-селектина (S128R L554F) [6]. Обнаружено повышение Е-селектина при ИИ, обусловленном атеростенозом и атеротромбозом артерий головного мозга [7]. Рядом авторов установлено, что высокий уровень sVCAM-1 является признаком тяжелого течения ишемической болезни сердца [8]. В ранее проведенных исследованиях показано, что атеростеноз внутренней сонной артерии различной степени тяжести протекает в условиях повышенной экспрессии маркеров дисфункции эндотелия (ICAM-1, Р-селектина, PECAM-1) и активации гемостаза [9]. В последние годы получены данные о высокой прогностической значимости маркера активации тромбоцитов sCD40 [10]. Также было показано, что с высоким уровнем sCD40 связано развитие тяжелого исхода после ИИ [11]. Появились данные, свидетельствующие о повышении уровня sCD40L в крови больных с сахарным диабетом. Гипогликемическая терапия у этих больных приводит к снижению уровня sCD40L [12]. Статины, блокирующие ГМК-КоА-редуктазу, способствуют уменьшению экспрессии факторов адгезии на моноцитах, Р-селектина, VCAM-1, ICAM-1 и изменяют течение процесса иммунного воспаления при атеросклерозе и сахарном диабете [13].

Роль воспаления в развитии ишемии головного мозга подтверждена результатами многочисленных исследований. Показано, что при ишемии фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β высвобождаются из нейронов, что вызывает появление клеточных молекул адгезии. ICAM, Р-селектин и Е-селектин способствуют миграции массивного пула лейкоцитов в область ишемии [14].

Ранняя стадия воспаления, которая начинается через несколько часов после развития ишемии головного мозга, характеризуется адгезией лейкоцитов к эндотелию благодаря их взаимодействию с клеточными молекулами адгезии. Таким образом, лейкоциты прилипают к эндотелию и мигрируют из крови в ткань мозга. Клеточные молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 облегчают взаимодействие

между эндотелием и лейкоцитами в качестве первого этапа миграции лейкоцитов из крови в ткань мозга. Они взаимодействуют с β -интегринами, которые в свою очередь экспрессируются на лейкоцитах. Лейкоциты аккумуляруются в капиллярах и затрудняют микроциркуляцию в области ишемии. Блокирование этого взаимодействия посредством антител CD18, CD11 или ICAM-1 уменьшает не только количество лейкоцитов, но и объем инфаркта головного мозга [15, 16].

Нарушение функции эндотелия при инфаркте головного мозга запускает каскад гуморальных (цитокины, факторы роста) и клеточных (адгезия, агрегация) реакций. Сложно взаимодействуя между собой, эти реакции ведут к прогрессированию заболевания. Каждая стадия иммунного воспаления имеет свои маркеры. Таковыми являются клеточные молекулы адгезии, цитокины с воспалительной и противовоспалительной активностью, факторы роста, маркеры системного воспаления (С-реактивный белок и фибриноген), белки системы комплемента, тромбин, белки теплового шока [1, 17, 18].

Цель работы – исследовать содержание растворимых клеточных молекул адгезии у больных с тяжелым АТИ.

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике, протокол № 07-13 от 20.06.13. В исследование включен 21 пациент в остром периоде АТИ в бассейне артерий внутренней сонной артерии, поступивший в первые 48 час с момента развития неврологической симптоматики, 15 (71%) мужчин и 6 (29%) женщин в возрасте от 54 до 80 лет, Ме 67 (61; 73).

Всем пациентам проводилась базисная терапия, включающая гипотензивные средства, антиагреганты, антикоагулянты (при прогрессирующем течении инсульта, для профилактики тромбоза легочной артерии), статины, нейтропротекторы.

У большинства пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (в 71% случаев), постинфарктный кардиосклероз (в 24% случаев), сахарный диабет (в 19% случаев). Сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) наблюдалось в 71% случаев, изолированный атеросклероз – в 39% случаев. Длительность АГ варьировала от 4 до 30 лет, Ме 10 (8; 13).

Чрезмерное употребление алкоголя (алкоголизм и употребление алкоголя более 1–2 порций 2 раза в неделю) было выявлено у 7 (33%) пациентов. Среди пациентов оказалось 17 курильщиков (индекс курения 240), что составило 35% от общего числа. Предшествующие ТИА, инфаркты головного мозга наблюдались у 5 (24%) пациентов.

Гипотензивную терапию до развития ИИ получали 4 пациента, антиагрегантную – 3, гипоглипидемическую – 2, гипогликемическую – 2.

Степень тяжести неврологических нарушений оценивалась по шкале инсульта Национального института здоровья (NIH), повседневная активность пациента – по индексу Бартел в первые 48 час и 21-е сут ИИ. Функциональный прогноз оценивали через 3 нед после инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (mRs).

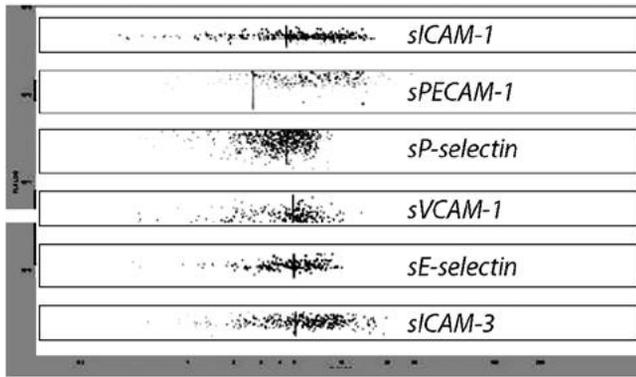


Рис. 1. Гистограммы распределения молекул адгезии
Представлено определение в одном образце сыворотки крови одновременно концентрации нескольких молекул адгезии. sICAM-1 (CD54) – межклеточная молекула адгезии 1-го типа; sPECAM-1 (CD31) – молекула адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам 1-го типа; sP-selectin (CD62P) – тромбоцитарный селектин; sE-selectin (CD62E) – эндотелиальный селектин; sICAM-3 (CD50) – межклеточная молекула адгезии 3-го типа; sVCAM-1 (CD106) – сосудистая молекула адгезии 1-го типа

Fig. 1. Bar charts of adhesion molecules distribution
Simultaneous detection of concentrations of a number of adhesion molecules in one serum sample. sICAM-1 (CD54) – soluble intercellular adhesion molecule-1; sPECAM-1 (CD31) – soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1; sP-selectin (CD62P) – platelet selectin; sE-selectin (CD62E) – endothelial selectin; sICAM-3 (CD50) – soluble intercellular adhesion molecule-3; sVCAM-1 (CD106) – soluble vascular cell adhesion molecule-1

Помимо традиционного клинического обследования каждому больному проводился ряд инструментальных и лабораторных исследований:

- для оценки состояния экстра- и интракраниальных артерий – ультразвуковое дуплексное сканирование и МР-ангиография;
- для уточнения состояния сердечно-сосудистой системы – исследование сердца, включающее ЭКГ и трансторакальную ЭХО-КГ;
- уточнение величины и локализации инфарктов – при МРТ головного мозга в стандартных режимах – T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, T2*-ВИ.

Определение атеротромботического подтипа инсульта проводилось в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НЦН.

В качестве иммунологических маркеров дисфункции эндотелия исследовали спектр растворимых клеточных молекул адгезии: sICAM-1 (CD54) – межклеточная молекула адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule); sPECAM-1 (CD31) – молекула адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам 1-го типа (platelet/endothelial cell adhesion molecule); sP-selectin (CD62P) – тромбоцитарный селектин (platelet selectin); sE-selectin (CD62E) – эндотелиальный селектин; sICAM-3 (CD50) – межклеточная молекула адгезии 3-го типа (intercellular adhesion molecule – 3); sVCAM-1 (CD106) – сосудистая молекула адгезии 1-го типа (vascular cell adhesion molecule).

Содержание растворимых клеточных молекул адгезии определяли методом проточной лазерной цитометрии на цитофлуориметре (Beckman Coulter EPICS XL, USA) с использованием тест-систем Bender-MedSystems. Эти тест-системы дают возможность определять в одном образце

одновременно несколько молекул адгезии. В ходе исследования первоначально по параметрам светорассеяния выделяли 2 популяции микрочастиц и анализировали каждую популяцию по интенсивности флуоресценции (рис. 1). Концентрацию исследуемого вещества вычисляли по калибровочному графику с использованием специального программного обеспечения.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Результаты

При оценке неврологического статуса у всех больных выявлялась общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика. Для инсульта были характерны общемозговые симптомы в виде угнетения сознания (сонливость или возбуждение, оглушение), головной боли, боли в глазных яблоках. При обширных инфарктах мозга выявлялись менингеальные симптомы в виде ригидности мышц затылка и симптома Кернига. Очаговые симптомы доминировали в клинической картине ИИ.

Неврологическая симптоматика была представлена в первую очередь двигательными нарушениями на стороне, противоположной инфаркту, в том числе значительно выраженным гемипарезом или гемиплегией – у 21 (100%) пациента. При этом слабость в руке и в ноге не менее 4 баллов (отсутствие минимальных движений в них) наблюдалась у 17 (81%) пациентов. Снижение уровня бодрствования в момент поступления отмечалось у 13 (62%) пациентов, однако чаще оно носило характер поверхностного оглушения – у 9 (43%) пациентов, реже – глубокого оглушения – у 2 и сопора – у 2 пациентов. Нарушения речи в виде афазии отмечались у 11 (52%) пациентов. В 5 (24%) случаях афазия достигала выраженности тотальной сенсомоторной. Нарушения речи по типу дизартрии наблюдались у 10 (48%) пациентов. Дизартрию тяжелой степени, сопровождавшуюся нарушениями фонации, глотания, выпадением глоточного рефлекса, выявляли у 7 (34%) пациентов. Часто наблюдались также нарушения глазодвигательной функции в виде пареза взора и насильственного поворота глаз и головы в сторону очага – у 12 (57%) пациентов.

Среди другой очаговой неврологической симптоматики у обследованных пациентов отмечались нарушения чувствительности на стороне, противоположной инфаркту мозга, – в 16 (76%) случаях. Значительно выраженные нарушения чувствительности с выпадением как поверхностной чувствительности, так и суставно-мышечного чувства выявлялись у 4 пациентов. Гемипарезы наблюдались у 5 (24%) пациентов. Нарушения иннервации лицевого нерва, приводящие к слабости мимической мускулатуры лица на стороне, противоположной инфаркту мозга, отмечались у 20 (95%) пациентов.

На основании суммарного балла пациенты были отнесены к группе тяжелого инсульта – 14 баллов и более, Me 15 (14; 18). Полная или значительная потеря функциональной независимости (0–49 баллов по индексу Barthel) при поступлении наблюдалась у всех пациентов, медиана индекса Barthel составила 20 (20; 30) баллов.

При проведении ДС МАГ во всех случаях выявлен атеростеноз внутренней сонной артерии (ВСА) более 70%, из них атеротромбоз ВСА наблюдался у 15 пациентов, тан-

Таблица 1. Концентрации растворимых клеточных молекул адгезии у больных с тяжелым АТИ

	Концентрация, нг/мл					
	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут АТИ	657,2**** [540; 1045] n=21	232,5**** [156; 259] n=21	673,4*** [331; 801] n=13	732,3*** [617; 1064] n=11	190,1*** [141; 227] n=15	266,2 [179; 353] n=12
21 сут АТИ	802,7**** [448; 1091] n=21	220,3*** [186; 241] n=21	521,3*** [299; 598] n=13	479,0 [873; 798] n=11	139,7*** [102; 194] n=15	273,4 [158; 415] n=12
Контрольная группа, n=11	253,2 [159,5; 291,5]	157,8 [113,1; 181,5]	246,1 [165; 30,4]	476,9 [342,6; 575]	58,5 [39,8; 71,9]	268,1 [205,1; 365,2]

Примечание: *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ различия статистически значимы при сравнении с контролем.

АТИ – атеротромботический инсульт; sICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1-го типа; sPECAM-1 – растворимые молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1; sVCAM-1 – сосудистая молекула адгезии 1-го типа; sICAM-3 – межклеточная молекула адгезии 3-го типа

Table 1. Soluble cell adhesion molecules concentrations in patients with severe atherothrombotic stroke

	Concentration. ng/ml					
	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
Day 1	657.2**** [540; 1045] n=21	232.5**** [156; 259] n=21	673.4*** [331; 801] n=13	732.3*** [617; 1064] n=11	190.1*** [141; 227] n=15	266.2 [179; 353] n=12
Day 21	802.7**** [448; 1091] n=21	220.3*** [186; 241] n=21	521.3*** [299; 598] n=13	479.0 [873; 798] n=11	139.7*** [102; 194] n=15	273.4 [158; 415] n=12
Control group n=11	253.2 [159.5; 291.5]	157.8 [113.1; 181.5]	246.1 [165; 30.4]	476.9 [342.6; 575]	58.5 [39.8; 71.9]	268.1 [205.1; 365.2]

Notes: *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ differences are statistically significant when compared to the control group.

sICAM-1 – soluble intercellular adhesion molecule-1; sPECAM-1 – soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1; sVCAM-1 – soluble vascular cell adhesion molecule-1; sICAM-3 – soluble intercellular adhesion molecule-3

демный атеростеноз ВСА и средней мозговой артерии – у 6 пациентов. Течение и исход ИИ определялись локализацией и объемом инфаркта, выраженностью отека мозга. Обширный инфаркт головного мозга обнаружен у 14 (67%) пациентов, большой – у 7 (33%).

Геморрагический компонент в области инфаркта мозга, который наблюдался у 5 (24%) пациентов с АТИ, отрицательно не влиял на динамику неврологических нарушений. В то же время геморрагический компонент чаще возникал при более тяжелом течении ИИ, и в итоге исход у этих пациентов был хуже, чем у пациентов без геморрагической трансформации.

На 21 сут суммарный балл по шкале инсульта NIH составил 16 (15; 18) баллов и соответствовал тяжелому инсульту. Индекс Barthel составил 20 (15; 35) баллов, оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 3 (3; 4) балла и соответствовали тяжелым функциональным нарушениям.

Результаты исследования молекул адгезии приведены в табл. 1.

При анализе содержания молекул адгезии при АТИ отмечен однонаправленный характер повышения их уровня, однако к 21 сут выявлен гетерогенный характер изменений клеточных молекул адгезии.

В инициации иммунного ответа участвует межклеточная молекула адгезии 3-го типа (sICAM-3), которая экс-

прессируется в основном на «покоящихся» лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах. Уровень этой молекулы адгезии не отличался от нормальных показателей в течение всего острого периода инсульта.

Уровень растворимой межклеточной молекулы адгезии 1-го типа (sICAM-1), экспрессия которой происходит на эндотелии, был повышен в первые 48 час инсульта в 2,6 раза ($p < 0,05$). На 21 сут отмечено его дальнейшее увеличение ($p < 0,0001$). При оценке корреляционных связей была выявлена положительная связь ($p = 0,49$, $p = 0,02$) между уровнем sICAM-1 в первые 48 час и выраженностью неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH в 21 сут.

Иммунохимическим маркером ангиогенеза считается sPECAM-1 (растворимые молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1). Уровень этой молекулы в течение острого периода инсульта оставался стабильно высоким.

Экспрессия sP-selectin, маркера тромбоцитарной активации, и sE-selectin, маркера эндотелиальной активации, который обеспечивает роллинг нейтрофилов по эндотелию, была высокой в начале острого периода. К 21 сут содержание этих клеточных молекул адгезии снизилось, но не достигло нормальных величин.

В начале острого периода инсульта уровень VCAM-1 превышал в 1,5 раза контрольные значения, к 21 сут выявлено его снижение до нормальных значений.

Уровень клеточных молекул адгезии при поступлении был существенно выше у 3 пациентов, у которых в последующем развились осложнения инсульта (отек мозга, резко увеличивающий его объем и приводящий к сдавлению путей циркуляции цереброспинальной жидкости).

Согласно полученным данным, при АТИ в начале острого периода выявлено повышение уровня sICAM-1, sPECAM-1, sP-селектина, sE-селектина, sVCAM-1. К 21 сут ИИ отмечено снижение sP-selectin, sE-selectin и sVCAM-1, что, по-видимому, обусловлено влиянием применяемой антиагрегантной терапии и статинов на клеточную адгезию.

У пациентов отмечалась значимая корреляционная связь между уровнем VCAM-1 в первые 48 час инсульта и тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале NIH в 21-е сут ($p=0,69$, $p=0,001$).

В подгруппе пациентов с летальным исходом уровни sICAM-1 и sVCAM-1 были статистически значимо выше 724 (316; 1058) и 1070 (935; 1214) по сравнению с пациентами с тяжелой инвалидизацией 584 (312; 876) и 682 (337; 981) соответственно ($p<0,05$).

Ухудшение состояния отмечалось в трех случаях АТИ в связи с развитием отека мозга, резким увеличением его объема. В одном из них к концу 4-х сут тяжесть неврологических нарушений достигла 30 баллов по шкале NIH, пациенту проводилась искусственная вентиляция легких, летальный исход наступил на 24-е сут от начала заболевания. Постепенное нарастание неврологических нарушений к 7-м сут имело место у 2-х пациентов в связи с увеличением отека мозга, увеличением его объема и сдавлением путей циркуляции цереброспинальной жидкости в области ствола мозга.

В качестве примера приводим случай с тяжелым осложненным течением АТИ.

Пациент А., 69 лет. Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения с образованием обширного инфаркта в левом полушарии мозга. Отек головного мозга с увеличением его объема и сдавлением путей циркуляции цереброспинальной жидкости в области ствола мозга. Атеротромбоз левой внутренней сонной артерии. Артериальная гипертензия.

В 1-е сут ИИ степень тяжести неврологических нарушений соответствовала 18 баллам по шкале NIH, к 21 сут – 30 баллов по шкале NIH.

Уровень исследуемого спектра молекул адгезии (sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sVCAM-1, sE-selectin) был максимально высоким в 1 сут заболевания и превышал исходно высокие показатели в 3; 1,5; 2; 4; 1,5 раза соответственно. Состояние больного ухудшилось к 21-м сут, он был переведен в реанимационное отделение, в последующем наступил летальный исход.

Обсуждение

Клеточные молекулы адгезии представляют собой белки, связанные с базальной мембраной. Они обеспечивают взаимодействие эндотелиоцитов и клеток крови, участвуют в реакциях связывания активированных лейкоцитов, вы-

зывая их роллинг («прокатывание» по эндотелию) и проникновение через сосудистую стенку в окружающие ткани. Под влиянием клеточных молекул адгезии происходит гиперагрегация клеток крови, нарушение микроциркуляции [18].

В обычном состоянии экспрессия клеточных молекул адгезии на поверхности эндотелия отсутствует или выражена незначительно.

Полагают, что уровень растворимых форм клеточных молекул адгезии в крови (межклеточной молекулы адгезии 1 (sICAM-1), сосудистой молекулы адгезии 1 (sVCAM-1), pE-селектина и sP-селектина), а также фактора Виллебранда отражает состояние эндотелия [19].

По данным исследования, проведенного в рамках программы Atherosclerosis Risk in Communities Study, при гиперпродукции sICAM-1 наблюдается существенное увеличение риска развития ишемической болезни сердца и атеросклероза внутренних сонных артерий (ОР=5,5), а повышение уровня sE-селектина связано с повышенным риском развития атеросклероза внутренних сонных артерий (ОР=2,03) [20]. По данным других исследований, увеличение уровня sVCAM-1 коррелирует с распространенностью атеросклероза и атеросклеротическим изменением артерий бассейна внутренних сонных артерий [21].

Данные нашего исследования согласуются с работами, в которых обсуждается роль дисфункции эндотелия в развитии АТИ. Однако аспекты взаимосвязи тяжелого течения АТИ с содержанием клеточных молекул адгезии до сих пор остаются мало изученными.

Результаты изучения клинического значения растворимых молекул клеточной адгезии при ИИ весьма противоречивы.

Получены данные об увеличении уровня sICAM, sVCAM-1, sE-селектина и sP-селектина в первые часы и сутки с момента инсульта и влияния на прогноз заболевания [5, 22–24].

Увеличение уровня sICAM, sVCAM при прогрессирующем течении ИИ отмечено многими исследователями [5, 22–25]. В то же время имеются данные об отсутствии влияния гиперпродукции клеточных молекул адгезии на течение и прогноз заболевания [26]. W.M. Clark и соавт. (1993) не выявили повышения уровня ICAM-1 в остром периоде инсульта [27, 28]. В исследовании A. Bitsch (1998) максимально высокий уровень sICAM-1 был обнаружен в первые 24 час с момента появления неврологической симптоматики, в то время как уровень VCAM-1 увеличивался к 5-м сут ИИ [29]. Поэтому результаты, касающиеся клинического значения sICAM и sVCAM-1, остаются противоречивыми. Также противоречивы результаты, касающиеся клинического значения sP-селектина и sE-селектина. В ряде исследований выявлено увеличение sP-селектина и sE-селектина при ИИ, однако не установлено связи между уровнем этих молекул клеточной адгезии и прогнозом у пациентов с различным течением инсульта [28, 30].

Как следует из полученных данных, повышение экспрессии sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sE-selectin, sVCAM-1 у больных в остром периоде АТИ указывает на их важную роль в качестве иммунологических маркеров нарушения функции эндотелия. Выявлено, что увеличение уровня клеточных молекул адгезии в сыворотке крови больных

сочетается с тяжелым течением инсульта и предшествует в некоторых случаях летальному исходу.

Гиперпродукция sVCAM-1 в первые 48 час АТИ коррелирует с тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале инсульта NIH в 21-е сутки ($\rho=0,69$, $p=0,001$).

Уровни sICAM-1 и sVCAM-1 в первые 48 час АТИ были статистически значимо выше в подгруппе пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими. С одной стороны, это согласуется с данными исследования L.S. Rallidis и соавт. (2007), в котором показано, что уровень sICAM-1 и sVCAM-1 в первые 12 час АТИ значительно выше у пациентов с летальным исходом. Уровень sICAM-1 более 322 нг/мл ассоциируется с высокой летальностью в раннем периоде АТИ. Повышение уровня sICAM-1 на 10 нг/мл увеличивает риск летального исхода на 9% [5]. С другой стороны, в исследовании V. Surans и соавт. (2011) не было установлено корреляционной связи между уровнями sICAM-1 и sVCAM-1 и тяжестью инсульта [26].

Список литературы

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с.
2. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170(2): 191–203. PMID: 14612198 DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00097-2.
3. Nuotio K., Lindsberg P.J., Carpen O. et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1890–9. PMID: 12821729 DOI: 10.1212/01.WNL.0000065914.33177.9E.
4. Rodrigues S.F., Granger D.N. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers* 2015; 3(1–2): e978720. PMID: 25838983 DOI: 10.4161/21688370.2014.978720.
5. Rallidis L.S., Zolindaki M.G., Vikelis M. et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels are associated with poor short-term prognosis in middle-aged patients with acute ischaemic stroke. *Int J Cardiol.* 2009; 132(2): 216–20. PMID: 18191248 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.031.
6. Prugger C., Luc G., Haas B., Morange P.E. et al. PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(3): 659–66. PMID: 23329137 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300109.
7. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34(9): 2132–7. PMID: 12907813 DOI: 10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4.
8. Jenny N.S., Arnold A.M., Kuller L.H. et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(1): 107–113. PMID: 16409459. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01678.x.
9. Комелькова Л.В., Ионова В.Г. Молекулы адгезии и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных со стенозами внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2011; 1(45): 53–60.
10. Wang J.H., Zhang Y.W., Zhang P. et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res.* 2013; 35(7): 693–700. PMID: 23561892 DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000190.
11. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J. et al. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2012; 107(2): 346–55. PMID: 22234746 DOI: 10.1160/TH11-05-0345.
12. Lim H.S., Blann A.D., Lip G.Y. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109(21): 2524–8. PMID: 15136493. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129773.70647.94.
13. Seljeflot I., Tonstad S., Hjermann I., Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 179–85. PMID: 11947912. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00696-7.
14. Price C.J., Warburton E.A., Menon D.K. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1476–1484. PMID: 14617701.
15. Frijns C.J., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115–2122. PMID: 12154274.
16. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and fo-

Снижение уровня sP-selectin, sE-selectin и sVCAM-1 к концу острого периода АТИ, возможно, обусловлено применением антиагрегантов и статинов, влияющих на уровень растворимых клеточных молекул адгезии.

Выводы

1. Уровень клеточных молекул адгезии при поступлении был существенно выше у 3 пациентов, у которых в последующем развились осложнения инсульта (отек мозга, резко увеличивающий его объем и приводящий к сдавлению путей циркуляции цереброспинальной жидкости).

2. Высокая интенсивность экспрессии sVCAM-1 в первые 48 час АТИ связана с тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале инсульта NIH в 21-е сут ($\rho=0,69$, $p=0,001$).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika [Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 536 p. (in Russ.)
2. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170(2): 191–203. PMID: 14612198 DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00097-2.
3. Nuotio K., Lindsberg P.J., Carpen O. et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1890–9. PMID: 12821729. DOI: 10.1212/01.WNL.0000065914.33177.9E.
4. Rodrigues S.F., Granger D.N. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2015; 3(1–2): e978720. PMID: 25838983 DOI: 10.4161/21688370.2014.978720.
5. Rallidis L.S., Zolindaki M.G., Vikelis M. et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels are associated with poor short-term prognosis in middle-aged patients with acute ischaemic stroke. *Int J Cardiol.* 2009; 132(2): 216–20. PMID: 18191248 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.031.
6. Prugger C., Luc G., Haas B. et al. PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(3): 659–66. PMID: 23329137 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300109.
7. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34(9): 2132–7. PMID: 12907813 DOI: 10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4.
8. Jenny N.S., Arnold A.M., Kuller L.H. et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(1): 107–113. PMID: 16409459. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01678.x.
9. Komel'kova L.V., Ionova V.G. [Adhesion molecules and platelet-vascular hemostasis in patients with internal carotid artery stenosis of atherosclerotic origin]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2011; 1(45): 53–60. (in Russ.).
10. Wang J.H., Zhang Y.W., Zhang P. et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res.* 2013; 35(7): 693–700. PMID: 23561892 DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000190.
11. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J. et al. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2012; 107(2): 346–55. PMID: 22234746. DOI: 10.1160/TH11-05-0345.
12. Lim H.S., Blann A.D., Lip G.Y. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109(21): 2524–8. PMID: 15136493. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129773.70647.94.
13. Seljeflot I., Tonstad S., Hjermann I., Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 179–85. PMID: 11947912. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00696-7.
14. Price C.J., Warburton E.A., Menon D.K. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1476–1484. PMID: 14617701.
15. Frijns C.J., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115–2122. PMID: 12154274.
16. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and fo-

- cal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006; 66(3): 232–45. PMID: 16935624. DOI:10.1161/01.STR.0000021902.33129.69.
17. Danton G.H., Dietrich W.D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62(2): 127–36. PMID: 12578222. DOI:10.1093/jnen/62.2.127.
18. Wu F., Liu L., Zhou H. Endothelial cell activation in central nervous system inflammation. *J Leukoc Biol.* 2017; 101(5): 1119–1132. PMID:28196850 DOI:10.1189/jlb.3RU0816-352RR.
19. Blann A., Kumar P., Krupinski J. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(5): 277–84. PMID: 10456619.
20. Hwang S.J., Ballantyne C.B., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incidental coronary heart disease cases. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225. PMID: 9416885.
21. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11): 2646–54. PMID: 9409238.
22. Blum A., Khazim K., Merei M. et al. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17(4): 295–8. PMID: 17353165.
23. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. 2: 15–20. PMID: 24662339.
24. Richard S., Lagerstedt L., Burkhard P.R. et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases. *J Inflamm (Lond).* 2015; 12: 61. PMID: 26543408 DOI:10.1186/s12950-015-0106-z.
25. Wang J.Y., Zhou D.H., Li J., Zhang M. et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(1-2): 67–73. PMID: 16330866. DOI: 10.1159/000090005.
26. Supanc V., Biloglav Z., Kes V.B., Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med.* 2011; 31(4): 365–70. PMID: 21808112 DOI:10.4103/0256-4947.83217.
27. Clark W.M., Coull B.M., Briley D.P. et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 levels and neutrophil adhesion in stroke. *J Neuroimmunol.* 1993; 44: 123–25. PMID: 8098717. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90275-4.
28. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: автор. Дис... канд. мед. наук. М., 2009: 29 с.
29. Bitsch A., Kleine W., Murtada L. et al. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 2129–35. PMID: 9756594. DOI: 10.1161/01.STR.29.10.2129.
30. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke – sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 161–8. PMID: 11882328. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00635-9.
- cal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006; 66(3): 232–45. PMID: 16935624. DOI:10.1161/01.STR.0000021902.33129.69.
17. Danton G.H., Dietrich W.D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62(2): 127–36. PMID: 12578222. DOI:10.1093/jnen/62.2.127.
18. Wu F., Liu L., Zhou H. Endothelial cell activation in central nervous system inflammation. *J Leukoc Biol.* 2017; 101(5): 1119–1132. PMID: 28196850 DOI: 10.1189/jlb.3RU0816-352RR.
19. Blann A., Kumar P., Krupinski J. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(5): 277–84. PMID: 10456619.
20. Hwang S.J., Ballantyne C.B., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incidental coronary heart disease cases. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225. PMID: 9416885.
21. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11): 2646–54. PMID: 9409238.
22. Blum A., Khazim K., Merei M. et al. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17(4): 295–8. PMID: 17353165.
23. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. [Factors of intercellular interaction in acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S.S. Korsakova.* 2014; 114(2): 15–20. PMID: 24662339. (In Russ.)
24. Richard S., Lagerstedt L., Burkhard P.R. et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases. *J Inflamm (Lond).* 2015; 12: 61. PMID: 26543408 DOI:10.1186/s12950-015-0106-z.
25. Wang J.Y., Zhou D.H., Li J., Zhang M. et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(1-2): 67–73. PMID: 16330866. DOI: 10.1159/000090005.
26. Supanc V., Biloglav Z., Kes V.B., Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med.* 2011; 31(4): 365–70. PMID: 21808112 DOI:10.4103/0256-4947.83217.
27. Clark W.M., Coull B.M., Briley D.P. et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 levels and neutrophil adhesion in stroke. *J Neuroimmunol.* 1993; 44: 123–25. PMID: 8098717. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90275-4.
28. Shabalina A.A. Gemostaz i biokhimicheskie markery povrezhdeniya tkani mozga pri aтеротромботическом i лакунарном подтипах ишемического инсульта [Hemostasis and biochemical markers of brain tissue damage in atherothrombotic and lacunar subtypes of ischemic stroke] avtor. Dis... kand. med. nauk. Moscow. 2009: 29 p. (In Russ.)
29. Bitsch A., Kleine W., Murtada L. et al. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 2129–35. PMID: 9756594. DOI: 10.1161/01.STR.29.10.2129.
30. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke--sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 161–8. PMID: 11882328. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00635-9.

Информация об авторах: Охтова Фатима Рамазановна – к.м.н., асс. кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

Михальченко В.Н. – зав. нейрореанимационным отделением ГКБ им. Спасокукоцкого, Москва, Россия;

Максимова М.Ю. – д.м.н., проф., проф. кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. 127473 Россия, Москва, Делегатская ул., 20/1, e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Information about the authors: Fatima R. Okhtova, PhD, Assistant Professor, Department of Neurology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Vladimir N. Mikhal'chenko, Head of intensive care unit, Spasokukotskiy Clinical Hospital, Moscow, Russia;

Marina Yu. Maksimova, D.Sci (Med), Prof., Professor of the Neurology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 127473 Russia, Moscow, Delegatskaya ul., 20/1, E-mail: ncnmaximova@mail.ru