

УДК 616.133-004.6:577.112

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ**Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, М.А. Данилова,**

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Байдина Татьяна Витальевна – e-mail: tatiana_baidina@mail.ru

Изучена концентрация ИЛ-6, ИЛ-10 и С-реактивного протеина в сыворотке крови 61 больного с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Произведено сопоставление полученных показателей с морфологическими особенностями атеросклеротических бляшек, полученных в результате проведенной в последующем каротидной эндартерэктомии. Установлена связь изучаемых показателей с различными характеристиками атеросклероза сонных артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, цитокины, С-реактивный протеин.

IL-6, IL-10 and C-reactive protein concentration in blood serum of 61 patients with atherosclerosis of carotid arteries was determined. The results were compared with the morphology of atherosclerotic plaques, obtained during subsequent carotid endarterectomy. The relationship between the studied parameters with different characteristics of carotid artery atherosclerosis was established.

Key words: atherosclerosis, carotid arteries, cytokines, C-reactive protein.

Введение

Атеротромбоз и артерио-артериальная эмболия как причины развития ишемического повреждения мозга сопряжены с наличием так называемых «активных», «нестабильных» или «склонных к разрыву», «ранимых» бляшек [1–6]. Такая бляшка характеризуется комплексом функциональных, а в дальнейшем и морфологических изменений, способствующих повреждению ее фиброзной покрышки, что приводит к высокой опасности тромбообразования [7]. Основными факторами, оказывающими влияние на подверженность бляшки разрыву, являются размер и консистенция липидного ядра, толщина и содержание коллагена в фиброзной покрышке, неоваскуляризация бляшки и особенно воспаление [8]. Независимо от этиологии становление воспаления происходит в форме сочетанной реакции иммунокомпетентных клеток. Макрофаги в очаге воспаления запускают синтез цитокинов, которые активируют функцию всех иммунных клеток, экспрессируют их рецепторы, усиливают синтез эндотелиальными клетками и лейкоцитами молекул адгезии и синтез факторов роста [9]. Исследования цитокинового профиля больных с атеросклеротическим поражением сосудов немногочисленны и посвящены коронарному атеросклерозу [10]. Поскольку в сосудах разных бассейнов имеются различия в плотности и строении рецепторов к основным сигнальным молекулам, в частности, опосредующим процессы воспаления [11], то исследование концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с поражением сонных артерий представляет теоретический интерес, так

как способствует уточнению особенностей воспалительных реакций в атеросклеротических бляшках прецеребральных артерий. Кроме того, цитокиновый профиль может иметь значение для диагностики «нестабильных» бляшек в магистральных артериях головы, что необходимо для оценки текущей и прогностической ситуации для конкретного больного и определения вариантов терапевтической коррекции и профилактики рецидивов имеющейся сосудистой патологии.

Цель исследования: провести сопоставление концентрации провоспалительного цитокина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), и противовоспалительного ИЛ-10 с морфологическими особенностями бляшки у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Материал и методы

Обследован 61 больной (52 мужчины и 9 женщин, в возрасте 46–78 лет, средний возраст – $62,86 \pm 7,71$ лет) с атеросклеротическим поражением сонных артерий перед операцией каротидной эндартерэктомии. Наличие атеросклеротических бляшек и степень стенозирования сонных артерий были установлены методом дуплексного сканирования на ультразвуковом аппарате Vivid-7 (США). «Симптомное» течение каротидного атеросклероза наблюдалось у 23 пациентов (37,7%) (у 19 больных – ишемический инсульт и у 4 – транзиторные ишемические атаки в анамнезе). У 38 пациентов (62,3%) клинические проявления каротидного атеросклероза отсутствовали. Учитывались основные факторы риска инсульта (наследственность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение).

Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения А-8768 фирмы «Вектор Бест». Определена также концентрация С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Контрольную группу составили 23 больных с патологической извитостью сонных артерий без ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения.

Макроскопическая и гистологическая оценка атеросклеротических бляшек у больных основной группы была произведена после их удаления из внутренней сонной артерии при операции каротидной эндартерэктомии. Бляшки расценены как нестабильные при видимых повреждениях фиброзной покрышки, наличии тромботических наложений на поверхности, легком разрушении при попытке удаления в сочетании с гистологически определяемым большим атероматозным ядром (более 40% площади бляшки), тонкой фиброзной покрышкой (65–150 нм) с накоплением в ней внеклеточных липидов с образованием пенистых клеток, повышенным содержанием макрофагов (15% и более), признаками воспаления, уменьшением содержания коллагеновых волокон, васкуляризацией.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Statistica v. 6.0. Использованы методы вариационного и корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде средней арифметической со средним квадратическим отклонением. Оценка достоверности различий (p) между группами проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по количественным признакам. Использовались критерий Манна-Уитни, и коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у больных с каротидным атеросклерозом была достоверно выше ($7,53 \pm 7,08$ пг/мл), чем в группе контроля ($1,33 \pm 1,18$ пг/мл, $p=0,007$). Выявлена прямая корреляционная зависимость ИЛ-6 и выраженности атеросклеротического стеноза, определенного методом дуплексного сканирования ($R=0,57$, $p=0,024$). При этом уровень ИЛ-6 был высоким как у больных с патоморфологическими признаками нестабильности бляшек ($9,41 \pm 6,65$ пг/мл, $r_{\text{контр.}}=0,00005$), так и у пациентов со стабильными бляшками ($6,13 \pm 7,35$ пг/мл, $r_{\text{контр.}}=0,005$), значимо ($p=0,006$) различаясь в группах. Некоторое повышение концентрации провоспалительного цитокина у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе ($9,02 \pm 7,25$ пг/мл) по сравнению с асимптомным течением каротидного атеросклероза ($6,63 \pm 6,92$ пг/мл) не достигло статистической значимости ($p=0,106$). Уровень ИЛ-6 не зависел от наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, гиподинамии. Из всех показателей липидного спектра его концентрация значимо коррелировала только с триглицеридами ($R=0,33$, $p=0,056$). Установлена сопряженность с СРП сыворотки крови: у больных с СРП >3 ммоль/л изучаемый показатель был существенно выше, чем у больных с нормальным СРП ($11,39 \pm 7,98$ и $3,22 \pm 2,26$ пг/мл соответственно, $p=0,0000$). Данная закономерность подтверждена корреляционным анализом ($R=0,64$, $p=0,0000$). Концентрация

ИЛ-6 также прямо коррелировала с фибриногеном сыворотки крови ($R=0,524$, $p=0,0013$).

Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов основной группы была достоверно выше ($3,26$ пг/мл), чем в группе здоровых ($0,18 \pm 0,54$ пг/мл, $p=0,0000$), но не коррелировала со степенью стенозирования магистральных артерий головы ($R=0,19$, $p=0,49$). Концентрация противовоспалительного цитокина не различалась у больных с симптомным и асимптомным течением каротидного атеросклероза ($3,36 \pm 4,39$ и $3,03 \pm 3,68$ пг/мл соответственно, $p=0,372$), а из изучаемых факторов риска была связана только с гиподинамией (при ее наличии – $5,02 \pm 3,73$, при отсутствии – $2,73 \pm 3,88$ пг/мл, $p=0,006$). ИЛ-10 был высоким как у больных со стабильными ($3,03 \pm 4,36$ пг/мл $r_{\text{контр.}}=0,0000$), так и с нестабильными бляшками ($3,56 \pm 3,34$ пг/мл, $r_{\text{контр.}}=0,0000$). Между собой по концентрации ИЛ-10 группы больных со стабильными и нестабильными бляшками не различались ($p=0,15$). Концентрация противовоспалительного цитокина была связана прямой зависимостью с концентрацией СРП сыворотки крови ($R=0,36$, $p=0,003$) и не коррелировала с фибриногеном ($R=0,16$, $p=0,36$). Оба изучаемые цитокина прямо коррелировали между собой ($R=0,65$, $p=0,0000$).

У больных основной группы был повышен сывороточный СРП ($7,47 \pm 3,34$ ммоль/л, при контрольном значении $1,61 \pm 1,25$ ммоль/л, $p=0,005$). Показатель был выше у больных с гистологическими признаками нестабильности бляшки ($10,55 \pm 12,33$ ммоль/л, при стабильных бляшках – $5,27 \pm 6,52$ ммоль/л, $p=0,011$) и у больных с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения сонных артерий ($11,14 \pm 12,54$ ммоль/л, у больных с асимптомным каротидным атеросклерозом – $4,85 \pm 6,12$ ммоль/л, $p=0,014$). С основными факторами риска инсульта связи сывороточного СРП не установлено.

Выводы

Установленное повышение про- и противовоспалительных цитокинов у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий и связь ИЛ-6 со степенью их стенозирования подтверждают роль воспалительных реакций в инициации и прогрессировании атеросклеротического поражения. Выявленное увеличение концентрации ИЛ-6 у больных с патоморфологическими признаками нестабильности бляшек указывает на участие воспаления в формировании бляшек, склонных к разрыву и на возможность использования данного показателя для их диагностики. Высокие значения ИЛ-10 коррелируют с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы, однако неинформативны в отношении течения атеросклероза. На системность воспалительного процесса при каротидном атеросклерозе и, особенно, при нестабильном его течении указывает увеличение концентрации вторичного участника воспаления – белка острой фазы – СРП, выработка которого гепатоцитами, как известно, индуцируется провоспалительными цитокинами.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидопротеидемии: клиника, диагностика, лечение. М.: Рос. госуд. медиц. университет, 2000. 47 с.
2. Шмырев В.И. Архипов С.Л. X Европейская конференция по инсульту. Неврологический журнал. 2002. № 3. С. 58–60.

3. Devuist G, Culsenaire O., Thiran J. Is the thickness of the fibrous cap associated with carotid atheromatous plaque activity. *Cerebrovasc Dis.* 2001. № 11. P. 20–23.
4. Meskauskiene A., Barkauskas E., Gaigalaite V. Carotid artery atherosclerotic stenosis, plaque structure and stroke. *Medicina (Kaunas).* 2005. № 4. P. 335–342.
5. Rothwell P.M., Gibson R. Warlow C.P. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke.* 2000. № 3. P. 615–621.
6. Shakhnovich V.A., Shakhnovich V.A., Lasarev V.A. Neurosonological assessment of an embolic and haemodynamic pathogenesis of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2001. № 11. P. 145–148.
7. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М. 2005. 416 с.
8. Фиши М., Кинг С. В поисках уязвимой бляшки. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2004. № 4. С. 18–22.
9. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии. *Иммунология.* 1998. № 2. С. 9–13.
10. Ridker P., Hennekens C., Buring J. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000. V. 342. P. 836–843.
11. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71st scientific sessions of the American heart Association. *Circulation.* 1999. V. 99. P. 1132–1137.