



**В.Ю. Михайличенко, М.А. Белоцерковская, Н.В. Яснопольская**

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ СОННЫХ АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ**

*Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины,  
83045, Украина, Донецкая область, Донецк, пр. Ленинский, 47. E-mail: pancreas1978@mail.ru*

Цель: провести параллели между данными УЗИ и уровня цитокинов и липидов в крови, гистологической картины в атеросклеротических бляшках различных типов при поражении внутренней сонной артерии.

Материалы и методы: работа основана на результатах обследования и лечения 130 больных, которые были разделены на две группы: со стабильными (73 пациента) и нестабильными (57 пациентов) бляшками.

Результаты: наибольшую значимость имеют атеросклеротические бляшки около 3 мм и более, а также бляшки с изъязвлением. Деструкция атеросклеротической бляшки сопровождается более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-6 и СРБ и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. У всех пациентов, наблюдалось повышение показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

Выводы: дестабилизация атеросклеротической бляшки сопровождается повышением концентрации ФНО  $15,9 \pm 1,91$  пг/мл, ИЛ-6  $16,3 \pm 1,8$  пг/мл, ИЛ-10  $4,92 \pm 0,82$  пг/мл и СРБ  $8,42 \pm 1,21$  пг/мл. Установлена сильная корреляционная связь между подтвержденным наличием у больного нестабильной атеросклеротической бляшки, данными УЗДГ и гистологического исследования.

**Ключевые слова:** атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, воспаление, цитокины, липидограмма.

**V.Yu. Mikhailichenko, M.A. Belocerkovskay, N.V. Yasnopolskay**

## **PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INFLAMMATORY REACTION IN DIFFERENT TYPES OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES OF CAROTID ARTERIES**

*Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak, NAMS of Ukraine,  
47 pr. Leninsky, Donetsk region, Donetsk, Ukraine, 83045. E-mail: pancreas1978@mail.ru*

Purpose: to compare between the ultrasound investigation data and cytokines level, lipids in blood, histologic pattern in the atherosclerotic plaques of different types in injury of inner carotid artery.

Materials and methods: this work is grounded on study results and treatment of 130 patients, which were divided into two groups: with stable plaques (73 patients) and unstable plaques (57 patients).

Results: by comparing the ultrasound imaging results and clinical pattern it was established that the most significant are atherosclerotic plaques near 3 mm and more and plaques with ulceration as well. Atherosclerotic plaque destruction is accompanied by the higher levels of anti-inflammatory cytokines, such as TNF, IL-6, CRP and anti-inflammatory cytokine IL-10. All the patients experienced an index increase of total cholesterol, HDLP, LDLP, VLDLP and triglycerides.

Summary: atherosclerotic plaque destabilization is accompanied by TNF concentration increase  $15,9 \pm 1,91$  pg/ml, IL-6  $16,3 \pm 1,8$  pg/ml, IL-10  $4,92 \pm 0,82$  pg/ml and CRP  $8,42 \pm 1,21$  pg/ml. It was established a strong correlation connection between the confirmed presence of unstable atherosclerotic plaque in patient, ultrasound imaging data as well as histologic investigation.

**Key words:** atherosclerotic plaque, carotid arteries, inflammation, cytokines, lipidogram.



Церебральный инсульт является не только медицинской, но и социальной проблемой. Каждый год во всем мире более 6 млн людей переносят ишемический инсульт. По данным Национального регистра, заболеваемость ишемическим инсультом в Украине составляет 3,45 на 1000 населения в год, а смертность — 1,32 [1] и эта цифра повышается год от года. Высокий уровень стойкой инвалидизации больных, перенесших инсульт, низкий процент восстановления трудоспособности (60% и 10% соответственно) побуждают рассматривать эту проблему как общегосударственную [2].

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме профилактики ишемического инсульта. Стратегической задачей является выявление заболевания на ранних стадиях и определение тактики последующего лечения, в том числе и хирургического.

Пусковым механизмом тромбообразования на поверхности атеросклеротической бляшки, приводящего к окклюзии артерии, является нарушение целостности эндотелия на участке деструкции покрышки нестабильной или «уязвимой» атеросклеротической бляшки со склонностью к изъязвлению и разрыву [3,4,5]. Доказано, что важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки играет воспалительный процесс [2,6]. Характерной чертой нестабильной бляшки является повышенное отложение липидов в поверхностных отделах ее покрышки, причем как в виде диффузных, внеклеточных, так и внутриклеточных отложений с образованием слоев пенистых клеток. В нестабильной бляшке часто наблюдается уменьшение содержания гладкомышечных клеток, разрыхление соединительной ткани покрышки в результате деструкции коллагенового каркаса и скопления пенистых клеток. Нестабильная бляшка также характеризуется инфильтрацией ее покрышки и участков интимы, соседствующих с атероматозным ядром мононуклеарными клетками, среди которых преобладают моноциты/макрофаги и лимфоциты [7]. Они секретируют провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-1-бета (ИЛ-1-бета), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и другие [8].

Цель исследования — провести параллели между данными УЗИ и уровня цитокинов и липидов в крови, гистологической картины в атеросклеротических бляшках различных типов при поражении внутренней сонной артерии.

### Материалы и методы

Данная работа основана на результатах обследования и лечения 130 больных, которые находились в отделе неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака НАМНУ» в период с 2009 по 2012 гг. Все пациенты, вошедшие в группу исследуемых, имели поражение брахиоцефальных сосудов, а также у большинства из них имелись клинические проявления поражения другого сосудистого бассейна (мужчины — 104 (80%), женщины — 26 (20%)). Средний возраст пациентов —  $61,2 \pm 7,4$  лет. Люди работоспособного возраста — 49 (38%), женщины от 16 до 54

лет — 8 (30,7%), мужчины от 16 до 59 лет — 41 (39,4%). Наибольшее число пациентов с ХСМН IV — 68, что составило 52,3%, далее по убывающей с ХСМН III — 40 (30,7%), ХСМН I — 13 (10%) и ХСМН II — 9 (7%). Наиболее частыми и характерными жалобами были снижение памяти и внимания (100%), шум в ушах (92,3%), головная боль (87,7%), мозжечковые нарушения (69,2%) и мелькание «точек» перед глазами (58,5%). У меньшего количества пациентов встречались атаксические симптомы (49,2%), пирамидные нарушения (43,1%), нарушение чувствительности (36,9%), синкопальные состояния (11,5%) и головокружения (6,45%). Наиболее часто встречались гемипарезы (63,2%) и афатические расстройства (44,1%), паретические симптомы в виде гемипарезов и монопарезов встречались в 19,1%, ампароз — 13,2%.

«Качество» атеросклеротической бляшки, ее эмбоопасность (форма бляшки, ее структура, характер поверхности) определялись путем ультразвуковой диагностики. Исследование производилось на аппарате Toshiba Aplio XG (производства Японии) с линейным датчиком с частотой 7,5 Гц.

С целью описания морфологии бляшек использовали широко распространенную классификацию W.J. Zweibel [7]:

Однородная бляшка (низкой, средней и высокой экзогенности).

Неоднородная бляшка:

- без нарушения целостности покрышки;
- с нарушением целостности покрышки.

Неоднородная бляшка с изъязвлением.

Проанализирована корреляционная связь между данными УЗИ, гистологическим исследованием и цитокиновым профилем в отношении диагностики нестабильности бляшки. Качественные показатели («да, нестабильная бляшка») переведены в количественный коэффициент «1», его отсутствие по данным изучаемых методов исследования — «0». Повышение их показателей свидетельствует о нестабильности бляшки и отмечен как «1».

Статистическую обработку данных результатов экспериментального исследования проводили с помощью лицензионного пакета программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений при вероятности ошибки I рода  $p=0,05$ . Для корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию по Спирману.

### Результаты и их обсуждение

Для достижения поставленной цели исследования уровни основных маркеров воспаления и липидов крови. Для этого пациенты условно были разделены две группы в зависимости от состояния атеросклеротической бляшки по данным триплексного сканиро-



вания (ТС). В группу с нестабильными атеросклеротическими бляшками отнесены такие ультразвуковые характеристики бляшек как: неоднородные бляшки с нарушением целостности покрышки — 32 (25%) и атеросклеротические бляшки с эхо-признаками их изъязвления — 41 (32%), всего — 73 (56%). К стабильным атеросклеротическим бляшкам отнесены однородные бляшки — 37 (28,4%) и неоднородные бляшки без нарушения целостности покрышки — 20 (15,3%), общим количеством 57 (44%).

Наибольшую группу составили пациенты со стенозом ВСА (внутренней сонной артерии) более 80% - 62 пациента. Таким образом, наибольшее число пациентов с симптомными стенозами наблюдаются при сужении более 60%.

При изучении основных показателей гемодинамики по данным УЗДГ выделено три группы: выраженный стеноз — сужение сосуда до 60%, тяжелый — 60-79%, критический — более 80% (табл.1).

Таблица 1

Гемодинамические показатели в зависимости от степени стеноза ВСА

| Показ.<br>Степ.стено-за | Vps, см/с  | Ved, см/с  | Отношение скоростей |                   | PI        | SD       | RI        |
|-------------------------|------------|------------|---------------------|-------------------|-----------|----------|-----------|
|                         |            |            | VpsBCA/<br>VpsOCA   | VedBCA/<br>VedOCA |           |          |           |
| До 60%                  | 150±14,7   | 45,4±1,5   | 1,7±0,3             | 2,1±0,5           | 1,34±0,18 | 3,2±0,42 | 0,64±0,04 |
| 60-79%                  | 193,4±15,4 | 56,3±2,2   | 2,8±0,4             | 3,3±0,3           | 1,8±0,15  | 4,3±0,35 | 0,77±0,05 |
| Более 80%               | 500±29,8   | 136,8±26,9 | 4,2±0,5             | 6,9±0,8           | 2,2±0,12  | 5,4±0,44 | 0,89±0,05 |

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость кровотока;  
Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;  
PI – пульсаторный индекс (индекс Гослинга);  
SD – систолическое отношение;  
RI – индекс резистентности (индекс Пурсело).

Пиковая систолическая скорость кровотока при стенозе до 60% составила 150±14,7 см/с, причем с увеличением степени стеноза она также увеличивалась. При 50-79% она равнялась 193,4±15,4 см/с, что на 44 выше, чем при стенозе до 60%, при  $t=2,04$  и  $p\leq 0,05$ . При стенозе более 80% она также увеличилась на 307 см/с и равнялась 500±29,8 см/с, при  $t=9,14$  и  $p\leq 0,001$ . Подобная картина наблюдается и при изучении показателей максимальной конечной диастолической скорости кровотока. Так, при стенозе до 60% она равнялась 45,4±1,5 см/с, при стенозе 60-79% она увеличивается до 56,3±2,2, при  $t=4,09$  и  $p\leq 0,01$ , а при стенозе более 80% до 136,8±26,9 см/с при  $t=2,98$  и  $p\leq 0,01$ . Соответственно, нарушение систолических и диастолических показателей гемодинамики крови в сонных артериях отразилось и на интегральных показателях скорости движения крови. Так, отношение VpsBCA/VpsOCA при стенозе до 60% равнялось 1,7±0,3, при 60-79% увеличивалось до 2,8±0,4, при  $t=2,2$  и  $p\leq 0,01$ , а при стенозе более 80% увеличивалось до 4,2±0,5, при  $t=2,19$  и  $p\leq 0,01$ . Аналогичная тенденция обнаружена и при изучении диастолического скоростного показателя; так, при стенозе до 60% она равнялась 2,1±0,5, при 60-79% — увеличивалась до 3,3±0,3, при  $t=2,06$  и  $p\leq 0,05$ , и при стенозе более 80% — до 6,9±0,8 при  $t=4,2$  и  $p\leq 0,001$ . Интегральный показатель скорости движения крови в систолу и диастолу, оцениваемых коэффициентов SD, продемонстрировал, что при стенозе до 60% она равнялась 3,2±0,42, при 60-79% увеличивалась до 4,3±0,35, при  $t=2,01$  и  $p\leq 0,05$ , и при стенозе более 80% — до 5,4±0,44, при  $t=1,96$  и  $p\leq 0,05$ . Развитие стеноза сонных артерий сопровождалось увеличением скоростных показателей течения крови в сосудах, соответственно воз-

растали показатели сосудистого сопротивления. Так, при стенозе до 60% она равнялась 1,34±0,18, при 60-79% увеличивалась до 1,8±0,15, при  $t=1,96$  и  $p\leq 0,05$ , и при стенозе более 80% — до 2,2±0,12, при  $t=2,08$  и  $p\leq 0,05$ . При стенозе до 60% она равнялась 0,64±0,11, при 60-79% увеличивалась до 0,77±0,05, при  $t=2,03$  и  $p\leq 0,05$ , и при стенозе более 80% — до 0,85±0,05, при  $t=2,06$  и  $p\leq 0,05$ .

При изучении морфологического субстрата бляшки ВСА по данным УЗДГ получены следующие данные. Из 130 пациентов локальная бляшка с распространением на устье ВСА 2-3 мм наблюдалась у 50 пациентов, что составило 38,4%, продленная бляшка более 3 мм была у 80 пациентов (62%), однородная бляшка — 37 (28,4%), неоднородная бляшка без нарушения целостности покрышки — 20 (15,3%), неоднородная бляшка с нарушением целостности покрышки — 32 (25%) и неоднородная бляшка с изъязвлением — 41 (32%). Таким образом, наибольшую значимость имеют атеросклеротические бляшки около 3 мм и более, а также бляшки с изъязвлением.

У пациентов с нестабильной атеросклеротической бляшкой, по сравнению с группой пациентов со стабильной атеросклеротической бляшкой, выявлены повышение уровня таких провоспалительных агентов, как фактор некроза опухоли 15,9±1,91 пг/мл, по сравнению с 11,03±1,6 пг/мл, при  $t=1,96$  и  $p<0,05$ , интерлейкина 6 — 16,3±1,8 пг/мл, по сравнению с 11,25±1,6 пг/мл, при  $t=2,09$  и  $p<0,05$ , интерлейкина 10 — 4,92±0,82 пг/мл, по сравнению с 2,68±0,78 пг/мл, при  $t=1,99$  и  $p<0,05$ , СРБ8 — 42±1,21 пг/мл, по сравнению с 5,14±1,1 пг/мл при  $t=2,0$  и  $p<0,05$  (табл.2).



Таблица 2

Данные цитокинов и состояния атеросклеротической бляшки

| Показатель   | Атеросклеротическая бляшка без нарушения целостности (стабильная) | Нестабильная атеросклеротическая бляшка |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| ФНО, пг/мл   | 11,03±1,6                                                         | 15,9±1,91*                              |
| ИЛ-6, пг/мл  | 11,25±1,6                                                         | 16,3±1,8*                               |
| ИЛ-10, пг/мл | 2,68±0,78                                                         | 4,92±0,82*                              |
| СРБ, пг/мл   | 5,14±1,1                                                          | 8,42±1,21*                              |

Примечание. \* - разница между сравниваемым показателем и предыдущим  $p < 0,05$ ; ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок.

Было выполнено патогистологическое исследование атеросклеротических бляшек с частью стенки артерии, удаленной во время операции каротидной эндартеректомии: 10 бляшек с признаками деструкции, которые по данным ТС были расценены как нестабильные, и 10 бляшек без деструкции, которые отнесены в группу стабильных. После чего был проведен корреляционный анализ между данными УЗДГ, гистологического исследования и цитокинового профиля.

Наиболее сильная связь была между правильным диагнозом и гистологическим исследованием  $r=1,0$  и  $St. Dev.=0$ . Это естественно, т.к. гистологическое заключение явилось точкой опоры. Метод УЗДГ имеет сильную корреляционную связь при постановки диагноза  $r=0,9$  и  $St. Dev.=0,32$ . Данные цитокинового профиля имеют наименее выраженную связь между изучаемыми параметрами, при  $r=0,8$  и  $St. Dev.=0,42$ . 100-процентный диагноз можно установить только по данным гистологического исследования, дальше наиболее диагностически значимым являются данные УЗДГ и, наконец, затем цитокинового профиля. Таким образом, между изучаемыми методами диагностики существует сильная корреляционная связь, т.к. коэффициент корреляции выше 0,7, что говорит о более 50% от общей доли дисперсии.

При атеросклеротическом поражении каротидных сосудов происходит повышение про- и противовоспалительных цитокинов. Так, четко прослеживается, что деструкция атеросклеротической бляшки сопровождается более высокими уровнями провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-6 и СРБ, параллельно с этим происходит повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Необходимо подчеркнуть, что ИЛ-6 в определенных ситуациях может выполнять роль про-, а иногда и противовоспалительного фактора, поэтому его роль в патогенезе атеросклероза не до конца изучена.

У всех 130 пациентов наблюдалось нарушение липидного обмена в виде повышения показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

Результаты исследования показали, что общий холестерин при нестабильности бляшки повышается с  $5,73 \pm 0,5$  до  $6,88 \pm 0,3$  ммоль/л при  $t=2,02$  и  $p < 0,05$ , ЛПНП с  $3,68 \pm 0,22$  до  $4,32 \pm 0,13$  ммоль/л при  $t=2,5$  и  $p < 0,05$ , ЛПОНП с  $1,51 \pm 0,07$  до  $1,92 \pm 0,04$  ммоль/л при  $t=5,08$  и  $p < 0,001$  и триглицериды с  $3,56 \pm 0,12$  до  $3,94 \pm 0,15$  ммоль/л при  $t=1,99$  и  $p < 0,05$ . При этом в обоих случаях наблюдалось повышенное содержание ЛПВП, но существенного различия в группах не было (табл.3).

Таблица 3

Липидограмма у больных с атеросклеротическим повреждением сонных артерий

| Показатель       | Норма            | Стабильная атеросклеротическая бляшка | Нестабильная атеросклеротическая бляшка |
|------------------|------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| Общий холестерин | 3-5,2 ммоль/л    | 5,73±0,5                              | 6,88±0,3*                               |
| ЛПВП             | 0,9-1,45 ммоль/л | 1,61±0,12                             | 1,57±0,11                               |
| ЛПНП             | До 3,36 ммоль/л  | 3,68±0,22                             | 4,32±0,13*                              |
| ЛПОНП            | До 1,0 ммоль/л   | 1,51±0,07                             | 1,92±0,04**                             |
| Триглицериды     | 0,11-2,3 ммоль/л | 3,56±0,12                             | 3,94±0,15*                              |

Примечание: \* - разница между сравниваемым показателем и предыдущим  $p < 0,05$ ; \*\* - разница между сравниваемым показателем и предыдущим  $p < 0,001$ ; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.



### Выводы

Дестабилизация атеросклеротической бляшки сопровождается повышением концентрации ФНО  $15,9 \pm 1,91$  пг/мл, ИЛ-6  $16,3 \pm 1,8$  пг/мл, ИЛ-10  $4,92 \pm 0,82$  пг/мл и СРБ  $8,42 \pm 1,21$  пг/мл. Установлена сильная корреляционная связь между подтвержденным наличием у больного не-

стабильной атеросклеротической бляшки, данными УЗДГ и гистологического исследования, и повышенным уровнем цитокинов. Коэффициент корреляции выше 0,7. У всех пациентов наблюдалось нарушение липидного обмена в виде повышения показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта/ Т.С. Мищенко / Журн. практ. лікаря. – 2005. – № 2. – С. 8-17.
2. Гуреш Т. Нема кого послати у Декрет!: Демографічна криза в Україні і в світі / Укр. слово. - 2000. - 18-24 трав. - С. 15.
3. Ambrose J.A. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events / J.A.Ambrose, S.Srikanth / Am. J.Med. – 2010. – 123. – С.10-16.
4. Holschermann H. Pathophysiology of acute coronary syndrome / H. Holschermann, H. Tillmanns, C. Bode / Hamostaseologie. – 2006. – №26. – Р. 99-103.
5. Pathology of the vulnerable plaque / R.Virmani, A.P. Burke, A. Farb [et al] / J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. –Vol.47 (8 Suppl). – P.13-18
6. Пигаревский П.В. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты / П. В. Пигаревский, С. В. Мальцева, В. А. Снегова / Цитокины и воспаление. -2013. -№ 1.-С.8-13.
7. Shmelev V.V. The dynamics of the state of higher mental functions after surgical reconstruction of carotid stenosis using different types of anesthesia / V.V. Shmelev, M.I. Neimark / Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. – 2013. – Vol.113.-N4. – P.30-34. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] / Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. - № 1.-С.14-19.
8. Shah P.K., Sharifi B. Insights into the Molecular Mechanisms of Plaque Rupture and Thrombosis / Biochemistry of Atherosclerosis, edited by S.K. Cheema, Springer, New York, 2006. – P.455-563.

ПОСТУПИЛА: 28.06.2015