

Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией

Полупанов А. Г.¹, Залова Т. Б.², Гелесханова Ю. Н.², Сарыбаев А. Ш.¹, Романова Т. А.¹, Джумагулова А. С.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. М. Миррахимова. Бишкек;

²Кыргызско-Российский славянский университет им. Б. Н. Ельцина. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель. Изучение ассоциации ультразвуковых характеристик атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий с концентрацией фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных эссенциальной гипертензией.

Материал и методы. Обследованы 117 больных с эссенциальной гипертензией в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст 55,8±7,5 лет), в т.ч. 42 женщины и 75 мужчин. Всем больным были проведены исследования: сбор антропометрических показателей (измерение роста, веса, индекса массы тела, окружности талии), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, определение биохимических показателей крови (уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации формуле СКД-EPI, липидного спектра), ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, а также определение концентрации ФНО-α и ИЛ-10 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы "ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ", г. Новосибирск (Россия).

Результаты. По результатам дуплексного сканирования сонных артерий выделяли 3 группы пациентов. В 1 группу были включены 48 пациентов с однородными гиперэхогенными АСБ, во 2 — 56 больных с преимущественно гиперэхогенными АСБ (>50% участков), в 3 группу вошли 13 пациентов с анэхогенными, низкой ультразвуковой плотности нестабильными АСБ. Оказалось, что концентрация ФНО-α у пациентов 3 группы с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, составив 10,51±2,23 пг/мл, была значительно выше, чем у пациентов 1 группы — 7,26±0,64 пг/мл (p<0,001)

и 2-й группы — 8,93±0,98 пг/мл (p<0,001). Аналогичные результаты получены в отношении ИЛ-10. Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что концентрация ФНО-α является независимым фактором, ассоциированным с наличием нестабильных АСБ — относительный риск 2,72; 95% доверительный интервал 1,44-5,15 (p<0,02), причем уровень ФНО-α >10 пг/мл в ~8 раз повышал риск их нестабильности.

Заключение. Повышение уровня ФНО-α >10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием "ранимых" нестабильных АСБ в сонных артериях.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, фактор некроза опухоли-альфа, ультразвук, нестабильные атеросклеротические бляшки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/11-2019

Получена рецензия 22/11-2019

Принята к публикации 06/08-2020



Для цитирования: Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Гелесханова Ю. Н., Сарыбаев А. Ш., Романова Т. А., Джумагулова А. С. Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2287. doi:10.15829/1728-8800-2020-2287

Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 levels with ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques in patients with essential hypertension

Polupanov A. G.¹, Zalova T. B.², Geleskhanova Yu. N.², Sarybaev A. Sh.¹, Romanova T. A.¹, Dzhumagulova A. S.¹

¹M. M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy. Bishkek; ²B. N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To study the association of ultrasound characteristics of carotid atherosclerotic plaques (ASPs) with the concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNFα) and interleukin-10 (IL-10) in patients with essential hypertension.

Material and methods. The study included 117 patients (men, 75; women, 42) with essential hypertension aged 40 to 75 years (mean age, 55,8±7,5 years). All patients underwent anthropometric measurements (height, weight, body mass index, waist circumference), assessment of

blood pressure and heart rate, blood tests (levels of glucose, creatinine with the calculation of glomerular filtration rate using CKD-EPI equation, lipid profile), duplex ultrasound of the carotid arteries. Also, the blood concentration of TNFα and IL-10 by the enzyme-linked immunosorbent assay using CYTOKIN-STIMUL-BEST (Novosibirsk, Russia) kit was determined.

Results. According to the results of carotid duplex ultrasound, 3 groups of patients were identified. Group 1 included 48 patients with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: polupanov_72@mail.ru

Тел.: +996 550-554-598

[Полупанов А. Г. — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4621-3939, Залова Т. Б. — ассистент кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0003-0311-6810, Гелесханова Ю. Н. — к.м.н., ассистент кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0003-0633-0249, Сарыбаев А. Ш. — д.м.н., профессор, зав. отделением горной медицины, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Романова Т. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3788-9168, Джумагулова А. С. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-7533-211X].

homogeneous hyperechoic ASPs; group 2 — 56 patients with dominant hyperechoic ASPs (>50% of areas); group 3 — 13 patients with anechoic, unstable, low-density ASPs. TNF α concentration in group 3 patients, amounting to 10,51 \pm 2.23 pg/ml, was significantly higher than in patients of group 1 (7,26 \pm 0,64 pg/ml ($p < 0,001$)) and group 2 (8,93 \pm 0,98 pg/ml ($p < 0,001$)). Similar results were obtained for IL-10. The logistic regression showed that the TNF α concentration is an independent factor associated with unstable ASsP (relative risk, 2,72; 95% confidence interval 1,44-5,15 ($p < 0,02$)). It was also revealed that TNF α >10 pg/ml increased the risk of ASP instability by ~8 times.

Conclusion. An increase in TNF α >10 pg/ml with a high specificity (95%) was associated with vulnerable unstable carotid ASPs.

Key words: essential hypertension, tumor necrosis factor- α , ultrasound, unstable atherosclerotic plaques.

Relationships and Activities: none.

Polupanov A. G.* ORCID: 0000-0002-4621-3939, Zalova T. B. ORCID: 0000-0003-0311-6810, Geleskhanova Yu. N. ORCID: 0000-0003-0633-

0249, Sarybaev A. Sh. ORCID: 0000-0003-2172-9776, Romanova T. A. ORCID: 0000-0003-3788-9168, Dzhumagulova A. S. ORCID: 0000-0002-7533-211X.

*Corresponding author:
polupanov_72@mail.ru

Received: 13/11-2019

Revision Received: 22/11-2019

Accepted: 06/08-2020

For citation: Polupanov A. G., Zalova T. B., Geleskhanova Yu. N., Sarybaev A. Sh., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S. Association of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 levels with ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2287. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2287

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ОСА — общая сонная артерия, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

В настоящее время доказано, что вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий главным образом обусловлена наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). Очень часто такие АСБ являются бессимптомными до того момента, когда они становятся причиной инфаркта миокарда, либо инсульта, т.к. не вызывают гемодинамически значимого сужения просвета сосуда [1]. Исследования последних двух десятилетий свидетельствуют о том, что не степень стеноза, а структура АСБ является более важным триггером тромбоэмболических осложнений [2]. При этом увеличиваются свидетельства того, что воспалительные процессы играют важную роль в развитии нестабильных атеросклеротических поражений и связанных с ними осложнений [3]. Субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке, характерный для атеросклероза и опосредуемый цитокинами, в частности, фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкином-10 (ИЛ-10), дестабилизирует АСБ и способствует ее разрыву путем активации протеолитических ферментов (матричных металлопротеиназ), которые вызывают дегградацию коллагеновых структур сосудистой стенки. Поэтому в дополнение к оценке морфологических характеристик АСБ в последних исследованиях особое внимание уделяется изучению воспалительной активности АСБ, в частности, уровня сывороточных цитокинов, что помогает выявлять нестабильные атеросклеротические поражения и идентифицировать “уязвимых пациентов” [4].

Выявление потенциально опасных нестабильных АСБ является непростой задачей. В частно-

сти, признанный “золотой стандарт” диагностики ишемической болезни сердца и оценки состояния сосудов — коронароангиография — не позволяет охарактеризовать консистенцию АСБ, толщину и прочность ее покрышки, что значительно снижает прогностическую ценность исследования. Поэтому ведутся исследования по изучению возможности использования различных инструментальных и лабораторных методов и их комбинаций для оценки стабильности АСБ. Перспективными, однако очень затратными и трудоемкими признаются радионуклидные методы диагностики, внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Ультразвук высокого разрешения является одним из неинвазивных методов диагностики атеросклероза, а также позволяет оценить морфологию атеросклеротических поражений [5]. Однако по данным доплерографического исследования сложно судить о выраженности интимального воспаления и метаболическом статусе АСБ.

Поэтому изучение взаимосвязи морфологических изменений АСБ, определяемых неинвазивно (ультразвук высокого разрешения, позитронно-эмиссионная томография и др.) с уровнем системных про- и противовоспалительных цитокинов представляется очень актуальным, при этом следует отметить, что исследования по данному вопросу крайне немногочисленны.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации ультразвуковых характеристик АСБ сонных артерий с концентрацией ФНО- α и ИЛ-10 у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ).

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели были обследованы 117 больных ЭГ в возрасте 40-75 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,5$ лет), в т.ч. 42 женщины и 75 мужчин. В исследование не включали пациентов с вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт или эпизод нестабильной стенокардии за <6 мес. до включения в исследование, больных с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности (III функциональный класс и выше), имеющих печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания, а также острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед. до включения в исследование.

Всем больным были проведены общеклинические исследования: измерение роста и веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений; определение биохимических показателей крови — уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом его почечного клиренса по формуле СКД-ЕРІ, фибриногена, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛВП, соответственно) и триглицеридов (ТГ); ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, а также определение концентрации ФНО- α и ИЛ-10 сыворотки крови.

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (Всемирная организация здравоохранения, 1986). Для определения наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах с последующим расчетом ИМТ по Кетле: вес (кг)/рост (m^2). Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли ОТ на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены в положении пациента сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, креатинина, ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA (“Beckman”, США); концентрацию ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedewald [6]: $ХС\ ЛНП = ОХС - (ТГ/2,2) - ХС\ ЛВП$. Уровень фибриногена определялся методом Клаусса.

Для определения концентрации ФНО- α и ИЛ-10 проводилась пункция локтевой вены в положении сидя утром натощак. После чего в течение первых 4 ч после пункции выполнялось центрифугирование полученной крови с отделением сыворотки. Выделенная сыворотка в количестве 1 мл разливалась в пробирки “Erpendorf”. Собранные образцы, согласно инструкции, в течении 24 ч при температуре +6° С находились в холодильнике, после чего перемещались в морозильный шкаф “GDF — 6385” (Германия), где хранились при температуре -86° С до проведения лабораторной процедуры тестирования.

Определение концентрации ФНО- α и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем

фирмы “ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ”, г. Новосибирск (Россия).

Состояние сонных артерий исследовали на ультразвуковом сканере Philips iE33 xMatrix (США). Общую сонную артерию (ОСА) сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц, изображение синхронизировалось с зубцом R на электрокардиограмме. При дуплексном сканировании каротидного бассейна определяли бифуркацию брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы ОСА, бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней сонной и наружной сонной артерий с обеих сторон.

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) измерялась в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от АСБ, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения максимальная ТИМ составляла поперечный размер АСБ, ТИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. АСБ считалось локальное увеличение ТИМ >1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии, согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов [7]. Степень стенозирования сосуда определялась исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру “референтного” сегмента сосуда, в качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр сонной артерии на уровне максимального сужения (использовались критерии рандомизированного исследования European Carotid Surgery Trialists) [8].

Для описания структурных характеристик АСБ использовалась классификация Gray-Weale AC, et al. [9], согласно которой выделяется 5 типов АСБ: I — анэхогенные, низкой ультразвуковой плотности АСБ; II — преимущественно гипоехогенные, средней плотности АСБ (>50% участков средней плотности); III — преимущественно эхогенные (>50% участков); IV — однородные гиперэхогенные АСБ; V — неклассифицированные бляшки, АСБ с кальцинозом.

При оценке эхогенности структурных компонентов АСБ за условный эталон принималась эхогенность просвета сосуда и эхогенность адвентиции. Гипоехогенный компонент АСБ считался сопоставимым с эхогенностью просвета сосуда, компонент средней плотности — с эхогенностью прилежащих мышечных тканей, гиперэхогенный компонент — превосходил адвентицию по плотности.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального Центра Кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка

Клинико-биохимическая характеристика больных ЭГ с различными типами АСБ (дисперсионный анализ ANOVA)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
n	48	56	13	-
Возраст, лет	58,2±8,0	57,9±6,1	60,6±3,4	нд
Пол, м (%)	33 (68,7%)	37 (66,0%)	5 (38,4%)	1,2-3<0,05
САД, мм рт.ст.	166±21	167±31	157±21	нд
ДАД, мм рт.ст.	100±11	97±14	94±9	нд
ИМТ, кг/м ²	30,4±4,9	30,3±4,6	30,4±3,8	нд
Ожирение, п (%)	28 (58,3%)	27 (48,2%)	6 (46,1%)	нд
ОТ, см	102±11	103±10	101±7	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,03±0,85	5,27±1,12	5,93±2,83	нд
ОХС, ммоль/л	5,12±1,05	5,05±1,20	6,11±1,08	1,2-3<0,01
ТГ, ммоль/л	1,91±0,73	1,86±0,61	3,67±1,65	1,2-3<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,84±0,12	0,89±0,15	0,93±0,33	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,36±0,91	3,39±1,02	3,48±1,24	нд
Фибриноген, мг/л	4232±1286	4355±1218	4662±1270	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79±22	96±30	79±22	нд
КБС, п (%)	24 (50%)	29 (51,7%)	6 (46,1%)	нд

Примечание: p — значимость различий, нд — недостоверно; ДАД — диастолическое артериальное давление, КБС — коронарная болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

и Лилефорса. Для оценки различий между 3-мя группами использовался дисперсионный анализ ANOVA с последующим *post-hoc* анализом и попарным сравнением групп с помощью LSD-теста. Для оценки прогностической значимости метаболических, гемодинамических факторов и цитокинов в развитии нестабильности АСБ использовался метод логистической регрессии. Различия считались значимыми при достижении вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Для описания структурных характеристик АСБ и определения локальных гемодинамических дефектов использовали общепринятую классификацию Gray-Weale AC, et al. [9]. При этом выделяли 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 48 пациентов с однородными гиперэхогенными бляшками (IV тип по Gray-Weale), во 2-ю — 56 больных с преимущественно гиперэхогенными АСБ (III тип по Gray-Weale), в 3-ю группу вошли 13 пациентов с анэхогенными, низкой ультразвуковой плотности АСБ или с преимущественно гипоэхогенными средней плотности АСБ (I и II тип по Gray-Weale). Кальцинированные бляшки (V тип по Gray-Weale) были выявлены у 3 пациентов, однако ввиду малочисленности группы они не были включены в исследование.

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты выделенных групп значимо не различались между собой по возрасту, уровню систолического и диастолического АД, ИМТ, ОТ и частоте ожирения ($p > 0,05$). Следует отметить, что в 1-ой и 2-ой группах преобладали мужчины, а в 3-й группе — женщины

($p < 0,05$). При анализе биохимических показателей в сравниваемых группах оказалось, что у пациентов 3-й группы регистрировались значимо более высокие уровни ОХС ($p < 0,01$) и ТГ ($p < 0,001$). По содержанию фибриногена, уровню скорости клубочковой фильтрации, а также частоте коронарной болезни сердца выделенные группы оказались сопоставимыми ($p > 0,05$) (таблица 1).

При анализе взаимосвязи уровней цитокинов с ультразвуковыми характеристиками АСБ были получены следующие результаты. Концентрация ФНО- α у пациентов 3-й группы, имеющих ультразвуковые признаки нестабильности АСБ, составив $10,51 \pm 2,23$ пг/мл, была значимо выше, чем у пациентов 1-й группы ($7,26 \pm 0,64$ пг/мл, $p < 0,001$) и 2-й группы ($8,93 \pm 0,98$ пг/мл, $p < 0,001$), т.е. больных без ультразвуковых признаков нестабильности АСБ. Аналогичные результаты получены в отношении ИЛ-10: уровень ИЛ-10 у больных 3-й группы составил $17,1 \pm 5,3$ пг/мл, и оказался значимо выше в сравнении с пациентами 1-й ($14,7 \pm 3,5$ пг/мл, $p < 0,025$) и 2-й групп ($14,4 \pm 2,7$ пг/мл, $p < 0,017$) (рисунки 1).

Для обнаружения независимых предикторов, ассоциирующихся с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, был проведен логистический регрессионный анализ. Для этого была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной использовалось наличие ультразвуковых признаков нестабильности АСБ (т.е. принадлежность к 3-й группе), а в качестве независимых переменных тестировались известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. пол

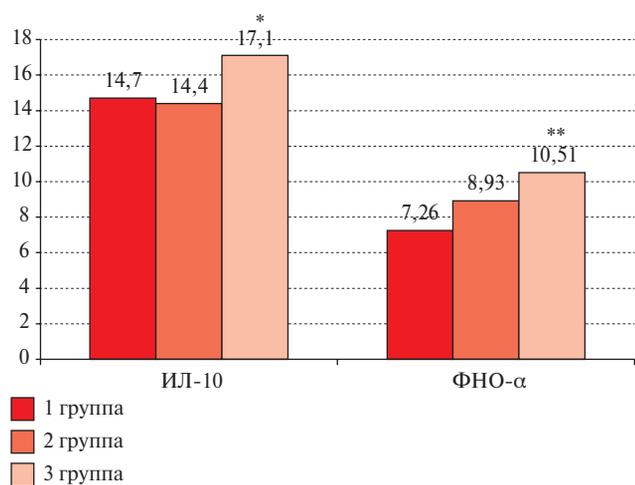


Рис. 1 Концентрация цитокинов у пациентов с различными типами АСБ.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ (по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп).

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ

Показатели	ОР	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,20	1,03-1,38	<0,02
Пол, жен	0,31	0,05-2,09	нд
САД, мм рт.ст.	0,97	0,92-1,04	нд
ДАД, мм рт.ст.	1,03	0,91-1,17	нд
ИМТ, кг/м ²	0,98	0,72-1,35	нд
ОТ, см	0,92	0,80-1,06	нд
Глюкоза, ммоль/л	1,19	0,67-2,10	нд
ОХС, ммоль/л	1,84	0,77-4,37	нд
ТГ, ммоль/л	4,05	1,90-8,64	<0,001
ФНО-α, пг/мл	2,72	1,44-5,15	<0,002
ИЛ-10, пг/мл	0,97	0,76-1,24	нд

Примечание: p — значимость различий, нд — недостаточно; ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Предсказательная способность концентрации ФНО-α в отношении нестабильности АСБ

Показатель	ФНО-α >10 пг/мл n=20	ФНО-α <10 пг/мл n=97	ОШ, 95% ДИ
Нестабильная АСБ	7 (35%)	6 (6,2%)	7,82 (2,37-25,8)
Стабильная АСБ	13 (65%)	91 (93,8%)	p<0,001
Se, %	54	-	
Sp, %	87	-	
PV(+), %	35	-	
PV(-), %	94	-	

Примечание: ОШ — отношение шансов, Se — чувствительность, Sp — специфичность, PV(+) — прогностическая значимость положительного результата, PV(-) — прогностическая значимость отрицательного результата.

и возраст, а также концентрация ФНО-α и ИЛ-10 (таблица 2).

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциированными с наличием ультразвуковых признаков нестабильности АСБ у больных ЭГ, являются: возраст — относительный риск (ОР) 1,20; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,38 ($p < 0,02$), концентрация ТГ — ОР 4,05; 95% ДИ 1,90-8,64 ($p < 0,001$) и концентрация ФНО-α — ОР 2,72; 95% ДИ 1,44-5,15 ($p < 0,02$). Влияние других факторов на изучаемый параметр было менее значимым ($p > 0,05$).

Учитывая полученные результаты, представляется важным определить пороговый уровень концентрации ФНО-α, выше которого возрастает риск выявления нестабильных АСБ. Медиана этого показателя в 3-й группе составила 10 пг/мл. Поэтому в качестве отрезной точки для прогнозирования нестабильности АСБ было взято значение ФНО-α >10 пг/мл. Полученные результаты представлены в таблице 3.

У пациентов с уровнем ФНО-α >10 пг/мл, частота выявления ультразвуковых признаков неста-

бильности АСБ составляла 35%, а у больных с уровнем ФНО-α <10 пг/мл — 6,2%. И, напротив, у пациентов с уровнем ФНО-α >10 пг/мл стабильные АСБ встречались реже, чем у пациентов с уровнем ФНО-α <10 пг/мл — 65 vs 93,8% ($p < 0,001$). Проведенный статистический анализ продемонстрировал, что при концентрации ФНО-α >10 пг/мл вероятность выявления нестабильных АСБ при ультразвуковом исследовании возрастает в ~8 раз — отношение шансов 7,82; 95% ДИ 2,37-25,8. При этом специфичность этого теста составляла 87% при высокой прогностической значимости отрицательного результата теста (94%).

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что концентрация ФНО-α и ИЛ-10 у пациентов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ была значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими ультразвуковых признаков нестабильности АСБ.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли ФНО-α в патофизиологии атеро-

склероза и его осложнений. Показано, что ФНО- α изменяет функциональную активность эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, определяет взаимодействие эндотелия с клетками крови, а также способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и инициированию воспалительного каскада внутри стенки артерий. ФНО- α участвует в альтерации сосудистой стенки, в повышении экспрессии скавенджер-рецепторов и функциональной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки и индуцирует макрофаги к захвату окисленных ЛНП. Доказанным считается факт того, что ФНО- α вызывает генерацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота, усиливая процессы окислительного стресса в эндотелиальных клетках сосудов [10]. В исследовании Esmon СТ [11] продемонстрировано торможение антитромботических свойств эндотелия под влиянием ФНО- α , а повышенная экспрессия цитокина у больных с инфарктом миокарда является предиктором высокого риска сосудистых осложнений.

Особая роль в атерогенезе принадлежит ИЛ-10, поскольку установлена его способность тормозить повреждение и тромбоз АСБ за счет подавления активации макрофагов, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии тканевых факторов роста. В экспериментальных исследованиях было показано, что ИЛ-10 уменьшает атерогенез посредством ингибирования LDL/Ох-LDL-зависимого моноцит-эндотелиального взаимодействия [12]. Доказана способность ИЛ-10 оказывать благоприятное влияние на стабильность течения атеросклеротического процесса [13], а также оказывать защитную роль в отношении разрыва АСБ [14]. Напротив, дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации АСБ [15].

Несмотря на изученность роли ФНО- α и ИЛ-10 в патогенезе атеросклероза, исследования, посвященные анализу взаимосвязи морфологических изменений АСБ с уровнем системных про- и противовоспалительных цитокинов, крайне немногочисленны, а их результаты довольно противоречивы.

При изучении [16] (2012) концентрации воспалительно-деструктивных биомаркеров сыворотки крови в сопоставлении с гистологическими критериями нестабильности гомогенатов АСБ, полученных интраоперационно при эндоатерэктомии из коронарных артерий, не выявили ассоциации между уровнем ФНО- α сыворотки крови и гистологическими признаками нестабильности АСБ. Однако этим же коллективом авторов установлено, что концентрация ФНО- α в сыворотке крови значимо коррелирует с уровнем желатиназы (матриксная металлопротеиназа-9) в АСБ — одним из основных ферментов, вызывающих деградацию внеклеточно-

го матрикса и нестабильность АСБ [17], а повышенная концентрация этого цитокина ассоциируется с неблагоприятным течением коронарного атеросклероза после операции аортокоронарного шунтирования в процессе 5-летнего проспективного наблюдения [18]. Взаимосвязь концентрации ИЛ-10 с гистологическими признаками нестабильности АСБ авторами не изучалась.

В исследовании [4] была изучена взаимосвязь между уровнем циркулирующих воспалительных маркеров и выраженностью воспаления АСБ, оцененных по поглощению 18-фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии. При этом авторами была выявлена положительная взаимосвязь между накоплением 18F-FDG и большинством системных воспалительных маркеров: высокочувствительным С-реактивным белком (СРБ) ($r=0,417$, $p=0,010$), ИЛ-6 ($r=0,603$, $p<0,001$) и ФНО- α ($r=0,374$, $p=0,023$). Взаимосвязь 18-фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии с концентрацией ИЛ-10 в данном исследовании не изучалась.

Авторы [19] изучали взаимосвязь между морфологией АСБ, оцененной методом дуплексного сканирования, и концентрацией отдельных маркеров воспаления. За ультразвуковые признаки нестабильности АСБ принимали наличие изъязвлений поверхности бляшки, а также ее гипоехогенную (или преимущественно гипоехогенную) структуру. При этом оказалось, что у пациентов с нестабильной структурой АСБ определялись более высокие концентрации ФНО- α , ИЛ-6, фибриногена и высокочувствительного СРБ по сравнению с пациентами со стабильными АСБ. Однако авторам не удалось выявить существенных различий в концентрации ИЛ-10 между сравниваемыми группами. В другом исследовании [20] было продемонстрировано, что у пациентов с неблагоприятной динамикой морфологии АСБ в течение 6 мес. наблюдения отмечалось увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-10.

Аналогичные результаты были получены в представленном исследовании. Оказалось, что концентрация ФНО- α и ИЛ-10 у пациентов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ была значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими ультразвуковых признаков нестабильности АСБ. Проведение логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст и основные факторы риска ССЗ подтвердил независимость ассоциации уровня ФНО- α с наличием ультразвуковых признаков нестабильности АСБ у больных ЭГ. В то же время повышение уровня ИЛ-10 имеет, по-видимому, компенсаторный характер, направленный на ограничение биологической активности провоспалительных цитокинов. Об этом же свидетельствуют данные логистического анализа, кото-

рый не подтвердил самостоятельной ассоциации концентрации ИЛ-10 с признаками нестабильности АСБ.

Заключение

У больных ЭГ продемонстрирована независимая от других основных факторов риска ССЗ ассоциация концентрации ФНО- α с ультразвуковыми

признаками нестабильности АСБ. При этом повышение уровня ФНО- α >10 пг/мл с высокой специфичностью (87%) ассоциировалось с наличием “ранимых” АСБ в сонных артериях.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation*. 1995;92(8):2033-5. doi:10.1161/01.CIR.92.8.2033.
- Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, Falk E. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(4):705-13. doi:10.1161/01.ATV.0000261709.34878.20.
- Buko IV, Polonetsky IZ, Moiseenok AG. Erythrocyte glutathione and parameters of oxidative stress and inflammation in acute coronary syndrome. “Arterial'naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2014;20(3):172-81. (In Russ.) Буко И.В., Полонецкий Л.З., Мойсеенко А.Г. Глутатион эритроцитов, показатели окислительного стресса и воспаления при острых коронарных синдромах. *Артериальная гипертония*. 2014;20(3):173-81. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-172-181.
- Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):39-46. doi:10.5551/jat.34884.
- Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36(12):2764-72. doi:10.1161/01.STR.0000190895.51934.43.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
- Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988;29(6):676-81.
- Schulz R, Post H, Sakka S, et al. Intraischemic preconditioning. Increased tolerance to sustained low-flow ischemia by a brief episode of no-flow ischemia without intermittent reperfusion. *Circ Res*. 1995;76(6):942-50. doi:10.1161/01.RES.76.6.942.
- Esmon CT. Interactions between the innate immune and blood coagulation systems. *Trends Immunol*. 2004;25(10):536-42. doi:10.1016/j.it.2004.08.003.
- Caligiuri G, Stahl D, Kaveri S, et al. Autoreactive antibody repertoire is perturbed in atherosclerotic patients. *Lab Invest*. 2003;83(7):939-47. doi:10.1097/01.LAB.0000077010.90550.FF.
- Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J*. 2002;144(5):811-7. doi:10.1067/mhj.2002.124831.
- George J, Schwartzberg S, Medvedovsky D, et al. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):519-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.016.
- Halvorsen B, Waehre T, Scholz H, et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms. *J Lipid Res*. 2005;46(2):211-9. doi:10.1194/jlr.M400324-JLR200.
- Ragino Yul, Chernjavski AM, Polonskaya YaV, et al. Inflammation-destructive biomarkers of atherosclerotic plaques instability: study of arterial wall and blood. *Kardiologiya*. 2012;5(52):37-41. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови. *Кардиология*. 2012;5(52):37-41.
- Polonskaya YaV, Chernyavski AM, Volkov AM, et al. Correlations of inflammatory and destructive biomarkers in blood and in vascular wall in men with coronary atherosclerosis. *Bulletin of SB of the RAMS*. 2011;5:25-31. (In Russ.) Полонская Я.В., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Корреляции биомаркеров воспаления и деструкции в крови и в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;5:25-31.
- Ragino Yul, Chernjavski AM, Tsimbal SYu, et al. Relationship of blood levels of inflammatory and destructive biomarkers in coronary atherosclerosis with long-term results of surgical revascularization. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;155(3):314-7. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю. и др. Связь уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе с отдаленными результатами хирургической реваскуляризации миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;3(155):289-93. doi:10.1007/s10517-013-2142-0.
- Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, et al. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):254-60. doi:10.5114/aoms.2013.34533.
- Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008.