

ОСОБЛИВОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ПОРІВНЯННІ З КОНЦЕНТРАЦІЄЮ У КРОВІ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА СТРУКТУРОЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ

I.I. Кополовець³, В.І. Русин³, Н. Торма², В. Сіготські¹, Г.Ю. Кополовець²,
М. Франковічова¹

¹ Клініка судинної хірургії, Східнославацький інститут серцево-судинних захворювань (VUSCH), університет П.Й. Шафарика, м. Кошице, Словацька республіка

² Судинний центр "ІМЕА СС", м. Кошице, Словацька республіка

Ужгородський національний університет

³ Кафедра хірургічних хвороб (зав. - проф. П.О. Болдіжар)

Реферат

На сьогодні все частіше трапляються роботи, де вивчається вплив запальних протеїнів на патогенез виникнення нестабільності атеросклеротичної бляшки у хворих зі стенозом сонних артерій.

Мета. Вивчити рівень маркерів запалення у пацієнтів із атеросклеротичним стенозом сонних артерій та оцінити їх зв'язок із морфологічною структурою атеросклеротичної бляшки.

Матеріал і методи. У праці представлено аналіз маркерів запалення у 78 пацієнтів із атеросклеротичним стенозом сонних артерій та порівняння їх із ультразвуковими критеріями атеросклеротичної бляшки.

Результати та обговорення. Виявлено підвищення концентрації фактору ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂) у пацієнтів із наростанням ступеню стенозу внутрішньої сонної артерії, із нестабільними атеросклеротичними бляшками, атеросклеротичними бляшками із елементами виразкування та у пацієнтів із симптоматичним стенозом внутрішньої сонної артерії.

Висновки. Виконання порівняльних характеристик між показниками маркерів запалення та ультразвуковими особливостями атеросклеротичної бляшки може бути прогностичним критерієм можливого розвитку атеросклеротичних ускладнень. Підвищення рівня Lp-PLA₂ у хворих зі стенозом сонних артерій є свідченням нестабільності атеросклеротичної бляшки незалежно від ультразвукових знахідок і вимагає не тільки хірургічного лікування, але і фармакологічної корекції у процесі диспансерного нагляду за хворим.

Ключові слова: атеросклероз сонних артерій, протеїнові маркери запалення, нестабільна атеросклеротична бляшка

Abstract

FEATURES OF ATHEROSCLEROTIC CAROTID DISEASE AND ITS CORRELATION TO BLOOD INFLAMMATORY MARKERS AND STRUCTURE OF THE PLAQUE

I. I. KOPOLOVETS³, V. I. RUSIN³, N. TORMA²,
V. SIHOTSKY¹, G. Ju. KOPOLOVETS²,
M. FRANKOVICOVA¹

¹ Clinic Vascular Surgery, East Slovak Cardiovascular

Institute (VUSCH), University P.Y. Safarik, School of Medicine, Kosice, Slovak Republic

² Vascular Centrum "IMEA CC", Kosice, Slovak Republic

³ National University in Uzhhorod

Today there is an increasing number of scientific works examining the impact of inflammatory proteins in the pathogenesis of atherosclerotic plaque instability in patients with carotid stenosis.

Aim. To measure the levels of inflammatory markers in patients with atherosclerotic carotid stenosis and to evaluate their relationship to morphological structure of atherosclerotic plaque.

Material and Methods. The paper presents an analysis of inflammatory markers in 78 patients with atherosclerotic carotid stenosis and their comparison with the ultrasound criteria atherosclerotic plaque.

Results and Discussion. We found an increased concentration of a factor of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) in patients with a higher degree of internal carotid artery stenosis, with unstable plaque, and with AS plaque with ulcerations.

Conclusion. Comparative indicators characteristics between inflammatory markers and ultrasound features of atherosclerotic plaque may serve as prognostic criteria of possible development of atherosclerotic complications. The increased level of Lp-PLA₂ in patients with carotid stenosis is evidence of atherosclerotic plaque instability, regardless of ultrasound findings and requires not only surgery, but also pharmacological correction in the clinical supervision of patients.

Key words: carotid atherosclerosis, protein markers of inflammation, unstable atherosclerotic plaque

Вступ

Незважаючи на сучасні досягнення у медицині, атеросклероз та його основні ускладнення (інсульт, інфаркт міокарда) залишаються основною проблемою захворюваності та смертності серед дорослого населення [1, 7]. Окрім основних факторів ризику, які сприяють розвитку та наростанню атеросклерозу (метаболічні порушення, куріння, цукровий діабет) на сьогодні, важливу роль у патогенезі атеросклерозу приділяють ендоте-

Таблиця 1

Визначення рівня стенозу сонних артерій

Рівень стенозу (%)	Основні критерії		Додаткові критерії	
	(PSV) максимальна систолічна швидкість ВСА (см/с)	Зменшення діаметру ВСА (%)	ВСА/ЗСА (співвідношення швидкостей)	ВСА (швидкість у кінці діастолі) (см/с)
-	<125	ні	<2	<40
<50	<125	<50	<2,0	<40
50-69	125-230	≥50	2,0-4,0	40-100
≥70	>230	≥50	>4,0	>100
Майже оклюзія	висока, низька, або не вимірюється	наявний	мінлива	мінлива
Повна оклюзія	не вимірюється	-	-	-

лійній дисфункції, яка виникає на тлі хронічного запалення стінки судини [2]. Внаслідок запальної реакції відбувається відкладання ліпідів у зоні ураження, що призводить до звуження судини та обмеження притоку крові [2, 7]. У механізмі розвитку атеросклеротичних ускладнень важливу роль відводять якісним характеристикам атеросклеротичної бляшки (м'яка, деструкційна, слабо фіксована, із елементами виразкування, нестабільна) [3, 8].

При аналізі джерел літератури все частіше трапляються праці, де вивчається вплив запальних протеїнів на патогенез виникнення нестабільності атеросклеротичної бляшки [4, 7, 8]. Серед найрозповсюдженіших запальних протеїнів, які вивчають, є фактор ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂), С-реактивний білок, гемоцистеїн, трансгелін [1, 5].

Ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза A₂ інтенсивно синтезується у місцях атеросклеротичного ураження і виходить у циркуляційне русло. Raichlin E. та співавтори відмічають, що знаючи концентрацію Lp-PLA₂ можна оцінити стан атеросклеротичної бляшки [6]. "Золотим стандартом" оцінки стану атеросклеротичної бляшки є ультразвукове дослідження (УЗД) [3]. Широке впровадження на етапі діагностики атеросклерозу УЗД дозволяє оцінити морфологічні особливості атеросклеротичної бляшки (структура, щільність, рівень фіксації до судинної стінки та ін.) [7, 8]. Однак, цього замало для повноцінного прогнозування подальшого наростання атеросклерозу та розвитку можливих судинних ускладнень.

Тому, є актуальним питання опрацювання комплексу порівняльних характеристик, які б допомогли прогнозувати вірогідність розвитку судинних ускладнень.

Мета дослідження - вивчити рівень маркерів запалення у пацієнтів із атеросклеротичним стенозом сонних артерій та оцінити їх зв'язок із морфологічною структурою атеросклеротичної бляшки.

Матеріал і методи

Обстежено 78 пацієнтів чоловічої статі із атеросклеротичним стенозом сонних артерій. Середній вік пацієнтів - 62,5±7,4. Критерієм відбору хворих був верифікований за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) стеноз внутрішньої сонної артерії (ВСА) 50% і більше. Рівень стенозу оцінювали за критеріями "Consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis" (табл. 1).

Окрім стенозу ВСА оцінювали структуру, щільність та стан цілісності атеросклеротичної бляшки (АСБ), площу атеросклеротичного ураження за класифікацією Geroulaka (табл. 2).

Критеріями виключення були пацієнти із явищами запального процесу будь-якої локалізації та онкологічні хворі. Із-поміж обстежуваних пацієнтів симптоматичний стеноз ВСА був у 24 осіб (30,8%). Характеристику хворих подано у табл. 3.

Усім пацієнтам, окрім УЗД, виконано клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Серед лабораторних показників оцінювали маркери запалення: фактор ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂) та С-реактивний білок (СРБ). Дослідження Lp-PLA₂ виконували за допомогою імуноферментного аналізу, СРБ - імунотурбодиметричним методом.

Залежно від концентрації у крові Lp-PLA₂ хворих поділено на 2 групи:

1 група (31 хворий) - Lp-PLA₂ > 250 нг/мл;

Класифікація Geroulaka

Структура атеросклеротичної бляшки	Поверхня	Біфуркація	Деформація	Площа ураження	Якість зображення
Ехогенна	гладка	нормальна	мінімальна	<1 см	слабка
Гіпоехогенна	нерівна	висока	середня	1-2 см	добра
Змішана	не визначається	низька	виражена	>2 см	відмінна

2 група (47 пацієнтів) - Lp-PLA₂ < 250 нг/мл.

Для порівняння показників С-реактивного білка, пацієнтів також поділено на 2 групи:

1 група (26 хворих) - СРБ > 3,4 мг/л;

2 група (52 пацієнти) - СРБ < 3,4 мг/л.

Статистичне опрацювання виконували у програмі Statistika, серія 6,0 (StatSoft, 2003).

Результати й обговорення

Підвищення концентрації Lp-PLA₂ більше 250 нг/мл виявлено у 31 (39,7%) пацієнта із атеросклеротичним стенозом ВСА. Підвищення концентрації С-реактивного білка більше 3,4 мг/л виявлено у 26 хворих (33,4%).

У табл. 4 подано результати ультразвукового обстеження хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій із підвищеним вмістом Lp-PLA₂.

Підвищення показників Lp-PLA₂ спостерігали у пацієнтів із наростанням ступеню стенозу ВСА, із нестабільними атеросклеротичними бляшками, АСБ із елементами виразкування та у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА.

Аналізуючи результати показників СРБ не виявлено взаємозв'язку між наростанням стенозу ВСА та підвищенням концентрації СРБ у хворих із атеросклеротичним стенозом ВСА.

За джерелами літератури одним із потенційних маркерів нестабільності атеросклеротичної бляшки є Lp-PLA₂ [3]. У плазмі 80% Lp-PLA₂ зв'язано із ліпопротеїдами низької щільності, і тільки 20% зв'язані з ліпопротеїдами високої щільності та ліпопротеїдами дуже низької щільності

[7]. При окисленні в ендотелії ліпопротеїдів низької щільності в атеросклеротичних бляшках продукується Lp-PLA₂ і гідролізує окислені фосфоліпіди, у результаті чого утворюються медіатори запалення та атерогенезу: лізофосфатидилхолін, окислені жирні кислоти. Атерогенні ліпопротеїди проникають у субендотеліний простір і під впливом складних ферментаційних механізмів відбувається поетапний ріст атеросклеротичної бляшки та формування ліпідного ядра. Під впливом хронічного запалення формується некротичне ядро атеросклеротичної бляшки, що підвищує вірогідність виникнення спонтанного розриву бляшки із можливим формуванням пристінкового тромбу та оклюзії артерії [2, 7].

Згідно досліджень зарубіжних авторів, виявлений позитивний зв'язок між підвищенням показників маркерів запалення та збільшенням ступеню стенозу ВСА [9]. Інші автори відмічають, що підвищення рівня Lp-PLA₂ у хворих із атеросклерозом, дозволяє використовувати цей маркер, як індикатор активності та наростання атеросклеротичного процесу [4]. Перевагою Lp-PLA₂ є те, що не залежить від гострого запального захворювання (вірусний процес, бактерійна інфекція), що характерно для С-реактивного білка [1]. Інтерпретація рівня Lp-PLA₂ у сироватці крові відбувається за наступною шкалою: низький ступінь ризику: <200 нг/мл; середній ступінь ризику: 200-235 нг/мл; високий ступінь ризику: >250 нг/мл. Рівень Lp-PLA₂ більше 250 нг/мл має дуже високу кореляцію із ендотелією дисфункцією, яка в свою чергу тісно пов'язана із процесом атеросклерозу [7].

Таблиця 3

Клінічна характеристика хворих (n=78)

Критерії	Кількість	%
Ішемічний інсульт в анамнезі	24	30,8
Артеріальна гіпертензія	47	60,3
Ішемічна хвороба серця	31	39,7
Інфаркт міокарда в анамнезі	19	24,3
Цукровий діабет, 2-тип	15	19,2
Куріння	41	52,6
Метаболічний синдром	27	34,6
Локалізація атеросклеротичної бляшки більше як в одному басейні кровообігу	34	43,4

Таблиця 4

Ультразвукова характеристика атеросклеротичного стенозу ВСА у хворих із підвищеною концентрацією Lp-PLA₂

Показник	I група (n=31)	II група (n=47)	P
	Концентрація Lp-PLA ₂ > 250 нг/мл	Концентрація Lp-PLA ₂ < 250 нг/мл	
Стеноз ВСА < 70%	12	28	p>0,05
Стеноз ВСА > 70%	19	17	p<0,05
Білатеральний стеноз ВСА більше 50%	4	2	p>0,05
Симптоматичний стеноз ВСА	15	9	p<0,05
Нестабільна АСБ (м'яка)	11	7	p<0,05
Стабільна АСБ (кальцифікована)	13	28	p>0,05
АСБ із елементами виразкування	7	2	p<0,05

У нашому дослідженні рівень Lp-PLA₂ більше 250 нг/мл виявлено у 31 пацієнта (39,7%). Підвищення показників Lp-PLA₂ спостерігали у пацієнтів із нестабільною атеросклеротичною бляшкою. Таким чином, підвищення показників Lp-PLA₂ та наявність ультразвукових критеріїв "небезпечної" атеросклеротичної бляшки може свідчити про високоембологенний потенціал у цієї групи хворих.

Висновки

1. Виконання порівняльних характеристик між показниками маркерів запалення та ультразвуковими особливостями атеросклеротичної бляшки може бути прогностичним критерієм можливого розвитку атеросклеротичних ускладнень.
2. Підвищення рівня Lp-PLA₂ є свідченням нестабільності атеросклеротичної бляшки незалежно від ультразвукових знахідок і вимагає не тільки хірургічного лікування, але й фармакологічної корекції у процесі диспансерного нагляду за хворим.

Література

1. Cucchiara B.L., Messe S.R., Sansing L., MacKenzie L., Taylor R.A., Pacelli Ja., Shah Q., Kasner S.E.: Lipoprotein-associated A₂ and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. *Stroke* 2009; 40: 2332 - 2336.
2. Goncalves I., Edsfeldt A., Ko NY, Grufman H, Berg K., Bjorkbacka H., Nitulescu M, Persson A, Nilsson M, Prehn C, Adamski J, Nilsson J. Evidence supporting a key role of Lp-PLA₂-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(6): 1505-1512.
3. Graebe M, Pedersen SF, Hojgaard L, Kjaer A, Sillesen H. 18FDG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(3) : 289-295.
4. Khawaja FJ, Kullo IJ. Novel markers of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2009; 14: 381 - 392.
5. Kopitsa N.P., Gileva Ya.V., Belaya N.V. Inflammation and atherogenesis. Prognostic significance of vascular inflammation marker Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ in Acute Coronary Syndrome. The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine 2012; 23 (998): 65-77. Russian (Копица М.П., Гилева Я.В., Белая Н.В. Воспаление и атерогенез. Прогностическое значение маркера сосудистого воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ при остром коронарном синдроме // Вестник ХНУ В.Н. Каразина. Серия "Медицина" 2012; 23(998): 65 - 77.
6. Mannheim D, Herrmann J, Versari D, Gossel M, Meyer FB, McConnell JP, Lerman LO, Lerman A. Enhanced expression of Lp-PLA₂ and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2008; 39(5): 1448 - 1455.
7. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Gulevskaja T.S., Maksyutkina L.N., Raskurazhev A.A.: Progressing cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects. *Annals of clinical and experimental neurology* 2013, 7(4): 4-10. Russian (Танашян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С., Максюткина Л.М., Раскуражев А.А. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013, 7 (4): 4 - 10.
8. Nozadze D.N., Semenova A.E., Kaminaya V.I., Vlasik T.N., Sergienko I.V. Lipoprotein - associated phospholipase A₂ - a new position in the risk stratification? *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2011; 1: 41-47. Russian (Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Каминная В.И. Липопротеин ассоциированная фосфолипаза A₂ - новая позиция в системе стратификации риска? *Атеросклероз и дислипидемии* 2011; 1: 41 - 47.