

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ В КРОВИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-12 У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ПОДВЕРГШИХСЯ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ**А.В. Фролов^{1, 2}, О.Л. Барбараш^{1, 2}**¹ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

В исследование включены 54 пациента, подвергшихся каротидной эндартерэктомии. В зависимости от отдаленного годовичного прогноза пациенты разделены на группы с неблагоприятным (34 пациента – 62,9 %) и благоприятным (20 пациентов – 37,1 %) прогнозом. У всех пациентов в предоперационном периоде в сыворотке венозной крови определялась концентрация интерлейкина-12. Доказано, что пациенты с развитием таких сердечно-сосудистых событий, как инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), инфаркт миокарда (ИМ), смерть, а также с увеличением или появлением впервые клинических проявлений ишемии любого сосудистого бассейна в течение года после перенесенного вмешательства в предоперационном периоде имеют достоверно более высокие уровни ИЛ-12 в сыворотке венозной крови.

Ключевые слова: интерлейкин-12, мультифокальный атеросклероз, каротидная эндартерэктомия.

В последнее десятилетие появились данные о том, что предоперационный уровень воспаления, оцениваемый по таким биологическим маркерам, как интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок и другим, может иметь высокую прогностическую ценность в качестве фактора развития сердечно-сосудистых событий в виде инсульта, инфаркта, тромбоза шунта после выполнения чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [1]. Особенно хорошо изучена такая роль у С-реактивного белка и ИЛ-6, при этом доказано, что даже небольшое увеличение их концентрации в крови отражает воспаление сосудистой стенки уже на ранней стадии, что инициирует дальнейшее развитие процесса и влияет на результаты

реконструктивных вмешательств [2, 3]. Наряду с широко известными прогностическими маркерами, существует ряд других, менее изученных, в том числе такой провоспалительный цитокин, как ИЛ-12. Показано, что ИЛ-12 активно продуцируется и включается в оксидативный каскад в ответ на окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке, участвуя тем самым в развитии атеросклеротического процесса и его прогрессировании в различных артериальных бассейнах [4]. Не смотря на это, отсутствуют данные о том, насколько ИЛ-12 может быть маркером осложненного течения послеоперационного периода у пациентов с МФА, подвергшихся каротидной эндартерэктомии (КЭЭ).

Цель исследования – определить возможную клиническую и прогностическую роль пред-

Фролов Алексей Витальевич – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: kjerne@yandex.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: barbol@cardio.kem.ru

операционной оценки концентрации в крови ИЛ-12 у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в течение года после каротидной эндартерэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 54 пациента мужского пола, поступивших в клинику ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН (Кемерово) с МФА для проведения КЭЭ в связи с атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий. Все больные подписали добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение настоящего исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН. Средний возраст больных составил $62,8 \pm 6,16$ года (от 50 до 75). Среди обследованных I класс сосудисто-мозговой недостаточности (СМН) по классификации Покровского–Фонтейна выявлен у 22 (40,7 %), II – у 2 (3,7 %), III – у 14 (26 %) и IV – у 16 (29,6 %) пациентов. У всех 54 больных имелись гемодинамически значимые стенозы внутренней и общей сонных артерий более 50 %. В качестве хирургической коррекции использовали классическую или эверсионную методику каротидной эндартерэктомии.

Схема обследования до операции включала сбор жалоб, анамнеза и клинический осмотр врачом-кардиологом и сосудистым хирургом, определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), оценку липидограммы, коагулограммы, проведение ультразвукового исследования каротидного бассейна и бассейна периферических артерий («Алока», Япония), эхокардиографического исследования («Алока», Япония), коронарной ангиографии («Innova 3100», Германия). ИЛ-12 определялся за 2–3 дня до операции в сыворотке венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа («Invitrogen Human IL-12 p40/p70, ELISA», Австрия).

Состояние всех исследуемых пациентов оценивалось исходно как тяжелое в связи с большим количеством факторов риска, а также мультифокальным поражением артериального русла. Сахарный диабет (СД) 2 типа был выявлен у 14 (26 %) обследованных, перенесенный ИМ – у 24 (44,4 %) пациентов, перенесенный ишемический инсульт – у 16 (29,6 %), стенокардия напряжения различного функционального класса (ФК) наблюдалась у 48 (88,8 %), а проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечены у 48 (88,8 %) больных. Все 54 (100 %) пациента имели артериальную

гипертензию (АГ), кроме этого у 24 (44,4 %) из них имела место хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК). Большая часть обследуемых – 43 (79,6 %) пациента являлись курильщиками. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям определялась у 41 (75,9 %) больного. Избыточная масса тела в предоперационном периоде выявлялась у 32 (59,2 %), дислипидемия – у 46 (85,1 %) больных. Кроме этого учитывали показатели ЛПИ и толщину комплекса интима-медия (КИМ). Патологическим показателем ЛПИ считали цифры менее 0,9, которые определялись у 38 (70,3 %) человек, для толщины КИМ – более 0,9 мм, что выявлено у всех 54 (100 %) больных.

У 45 (83,3 %) пациентов в ходе коронарной ангиографии выявлено гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, у 15 (27,7 %) пациентов в связи с наличием коронарного атеросклероза в качестве первого этапа хирургического лечения выбрана коронарная реваскуляризация, на втором этапе – вмешательство на артериях каротидного бассейна.

Во время оперативного вмешательства оценивали протяженность атеросклеротической бляшки (АСБ), ее морфологическую структуру. У 13 (24 %) пациентов АСБ была протяженностью 0,5–2,0 см, у 30 (55,5 %) – 2,0–4,0 см, у 11 (20,3 %) – более 4 см. Атероматозная АСБ определялась у 29 (53,7 %) пациентов, с кровоизлиянием – у 6 (11,1 %), с изъязвлением – у 4 (7,4 %), кальцинированная АСБ – у 9 (16,6 %), АСБ с тромботическими наложениями – у 3 (5,5 %) и фиброзная АСБ – у 3 (5,5 %) больных.

Через год оценивали течение отдаленного послеоперационного периода. При этом учитывали возникновение таких осложнений, как инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ИМ, смерть пациента, а также ухудшение течения МФА в каком-либо артериальном регионе в виде появления впервые ХИНК, стенокардии или увеличения их класса, а также увеличение степени хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

В до- и послеоперационный периоды больные получали лекарственную терапию в виде антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ), статинов. Статистически значимых различий по приему препаратов у больных с развитием неблагоприятных исходов и с неосложненным течением заболевания не отмечено.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программ STATISTICA (версии 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc) и PASW Statistics (версии 18.0.0 компании SPSS, Inc). Две

независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, а также критерия χ^2 по Пирсону. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости $p < 0,05$. Три и более независимые группы сравнивались с помощью рангового анализа вариаций по Н-критерию Крускала–Уоллиса. Проверка чувствительности и специфичности метода определения уровня ИЛ-12 в сыворотке венозной крови для построения прогноза после проведенной КЭО осуществлялась с помощью С-статистики в виде построения ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия либо отсутствия в отдаленном послеоперационном периоде конечных точек, определяющих неблагоприятный прогноз. Первая группа включила 34 (62,9 %) больных, имевших в послеоперационном периоде сердечно-сосудистые события. Вторую группу составили 20 (37,1 %) пациентов с неосложненным течением заболевания. В первой группе инсульт развился у 7 (12,9 %) обследуемых, ТИА – у 1 (1,8 %), ИМ – у 3 (5,5 %), умерли от острых сердечно-сосудистых катастроф 3 (5,5 %) человека, у 17 (31,4 %) больных отмечено повышение класса ХИНК, а у 6 (11,1 %) – появление

ХИНК впервые. Повышение класса стенокардии напряжения выявлено у 10 (18,5 %) больных, а появление ее впервые – у 2 (3,7 %), увеличение степени ХИГМ отмечено у 8 (14,8 %) пациентов. Среди больных группы с неблагоприятным прогнозом четверо (11,7 %) имели три конечные точки, 14 (41,1 %) – две и 16 (47 %) – одну.

У пациентов с благоприятным и неблагоприятным годовым прогнозом проанализированы различия по основным клинико-анамнестическим и инструментальным показателям, оцененным в дооперационном периоде (табл. 1). Не выявлено различий по исходной выраженности СМН и ХИГМ, а также по таким характеристикам, как возраст, частота выявления АГ, курение и ожирение. Однако пациенты с неблагоприятным прогнозом отличались большей частотой выявления дислипидемии и фактора отягощенной наследственности. Кроме этого более низкие значения ЛПИ достоверно чаще имели пациенты группы с неблагоприятным прогнозом, чем с благоприятным ($0,89 \pm 0,13$ и $0,92 \pm 0,11$ соответственно; $p = 0,0004$). Пациенты с неблагоприятным прогнозом имели достоверно более высокие значения толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) ($1,31 \pm 0,11$ и $1,21 \pm 0,11$ мм соответственно; $p = 0,003$).

При определении в предоперационном периоде уровня ИЛ-12 в венозной крови выяснилось, что средний показатель указанного

Таблица 1

Основные характеристики групп больных в зависимости от прогноза ($M \pm \sigma$, n , (%))

Показатель	I группа – больные с неблагоприятным прогнозом, $n = 34$ (62,9 %)	II группа – больные с благоприятным прогнозом, $n = 20$ (37,1 %)	p
Средний возраст, лет	62,85±6,61	62,75±5,71	>0,05
Курение, n (%)	28 (82,01)	15 (75)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (100)	20 (100)	–
Дислипидемия, n (%)	34 (100)	12 (60)	0,00005
СД, n (%)	11 (32,35)	3 (15)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,35±3,76	27,95±4,19	>0,05
Наследственность, n (%)	29 (85,29)	12 (60)	0,03
ИБС, n (%)	31 (90,13)	17 (85)	>0,05
ПИКС, n (%)	14 (40,09)	10 (50)	>0,05
Инсульт, n (%)	11 (32,35)	5 (20)	>0,05
ТИА, n (%)	2 (5,88)	0 (0)	>0,05
ХИНК, n (%)	17 (50)	7 (35)	>0,05
ЛПИ	0,89±0,13	0,92±0,11	0,0004
КИМ ОСА, (мм)	1,31±0,11	1,21±0,11	0,003

Примечания: n – количество больных; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОСА – общая сонная артерия.

Таблица 2

Морфологические показатели АСБ пациентов в зависимости от прогноза ($M \pm \sigma$, n , (%))

Показатель	I группа – больные с неблагоприятным прогнозом, $n = 34$ (62,9 %)	II группа – больные с благоприятным прогнозом, $n = 20$ (37,1 %)	p
Протяженность АСБ			
менее 2 см, n (%)	3 (8,82)	10 (50)	0,009
2–4 см, n (%)	21 (61,7)	9 (45)	>0,05
4 см и более, n (%)	10 (29,5)	1 (5)	0,01
Состав АСБ:			
атероматозная, n (%)	18 (52,9)	11 (55)	>0,05
с кровоизлиянием, n (%)	6 (17,6)	0 (0)	0,04
с изъязвлением, n (%)	3 (8,8)	1 (5)	>0,05
кальцинированная, n (%)	5 (14,7)	4 (20)	>0,05
с тромбоналожениями, n (%)	2 (5,8)	1 (5)	>0,05
фиброзная, n (%)	0 (0)	3 (15)	0,04

маркера воспаления в первой группе (с неблагоприятным прогнозом) оказался достоверно в 1,5 раза выше и составил $140,32 \pm 85,30$ пг/мл, во второй группе (с благоприятным прогнозом) – $86,73 \pm 51,13$ пг/мл ($p = 0,01$).

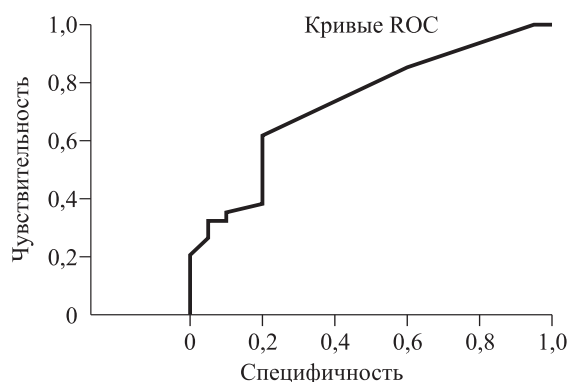
Далее был проведен анализ связи морфологической характеристики АСБ, определяемой в интраоперационном периоде, с концентрацией ИЛ-12 в сыворотке венозной крови. Оказалось, что уровень ИЛ-12 был достоверно выше у пациентов, имеющих АСБ с кровоизлиянием, где он составил $137,01 \pm 43,50$ пг/мл ($p = 0,03$), а также в группе пациентов с АСБ, имевших изъязвления, где он составил $172,22 \pm 72,13$ пг/мл ($p = 0,003$) соответственно.

Показано, что наибольшие концентрации ИЛ-12 отмечаются у больных с АСБ максимальной протяженности 4 см и более – $147,78 \pm 81,2$ пг/мл ($p = 0,01$), а при размерах от 2–4 см

и менее 2 см уровень ИЛ-12 составил $128,12 \pm 85,94$ и $79,74 \pm 43,48$ пг/мл соответственно.

Важно отметить, что именно такие характеристики АСБ, как изъязвление и кровоизлияние, а также большая их протяженность, достоверно чаще встречались у пациентов с неблагоприятным течением послеоперационного периода, подвергшихся КЭЭ (табл. 2).

В ходе настоящего исследования с целью проверки пригодности метода предоперационного определения уровня ИЛ-12 в сыворотке венозной крови для оценки годового прогноза после проведенной КЭЭ была построена ROC-кривая, которая показала, что при прогностическом уровне ИЛ-12 более 102,15 пг/мл чувствительность метода составляет 70,6 %, специфичность – 80 %, а площадь под кривой – 0,747, что является хорошим результатом и может использоваться в клинической практике (см. рисунок).



Характеристическая ROC-кривая биомаркера ИЛ-12 в определении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после проведенной КЭЭ. Площадь под кривой равна 0,747 (95 %, доверительный интервал – 0,605–0,889).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что атеросклероз связан с иммунопатологическим механизмом, в основе которого лежит дисбаланс между активностью Th1- и Th2-иммунокомпетентных клеток с преобладанием реакции клеток Th1-типа. Известно, что для прогрессирующей, язвистой и нестабильной АСБ иммунная реакция Th1-типа характерна в еще большей степени, и она регулируется преимущественно за счет активности ИЛ-12, что, вероятнее всего, и определяет менее благоприятное течение атеросклероза и развитие сосудистых катастроф в виде ИМ, инсульта и тромбоза периферических артерий [5, 6]. A.D. Haueg с соавторами в 2005 г. показали, что функциональная блокада эндогенного ИЛ-12 в течение шести недель сопровож-

далась снижением на 68,5 % ($p < 0,01$) уровня холестерина ЛПНП, уменьшением на 57,8 % степени стеноза сонных артерий ($p < 0,01$) и на 66,7 % — толщины КИМ ($p < 0,01$) [7]. Доказано, что ИЛ-12 в комбинациях с ИЛ-18 являются мощным индуктором синтеза ИФН- γ и ФНО- α , которые ускоряют прогрессирование атеросклероза [8]. В работе В.А. Козлова с соавт. была представлена информация о различных вакцинах, блокирующих действие провоспалительных факторов, участвующих в Th-1 иммунном ответе (ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ). Установлено, что их использование сопровождается развитием положительных эффектов в отношении замедления прогрессирования или даже полной редукции атеросклеротического процесса [9].

Вместе с этими многочисленными фундаментальными исследованиями, касающимися иммунопатологии, существует определенный недостаток клинического анализа роли цитокинов при МФА и реконструктивных вмешательствах на сосудистых бассейнах. Исходя из вышеперечисленных работ следует, что участие ИЛ-12 в развитии и прогрессировании атеросклероза чрезвычайно важно. Еще в 2001 г. в одной из первых публикаций, касающейся диагностической ценности определения уровня ИЛ-12 у больных с ишемической болезнью сердца, было показано, что его уровень в крови достоверно повышался при развитии острого инфаркта миокарда. При этом предполагалось рассматривать данный маркер в качестве инфаркт-связанного цитокина, так как при других формах ишемической болезни сердца уровень ИЛ-12 был в норме [10]. Данные одного из последних исследований по изучению влияния ИЛ-12 на сосудистую стенку при атеросклерозе свидетельствуют о том, что уровень этого цитокина в крови у практически здоровых людей может ассоциироваться с развитием атеросклероза даже на субклиническом уровне, что ранее доказано только на моделях животных [11]. Вместе с тем нет ни одного исследования, которое бы демонстрировало важность оценки уровня ИЛ-12 для пациентов после реконструктивных вмешательств на сосудах при атеросклеротическом их поражении. Результаты проведенного исследования демонстрируют важность оценки концентрации ИЛ-12 у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Высокие его значения в предоперационном периоде КЭЭ являются интегральным маркером сердечно-сосудистого риска, а также отражением морфологически нестабильной атеросклеротической бляшки в сонных артериях. Кроме того, доказано, что риск развития в течение года после операции новых сердечно-

сосудистых событий повышается по мере увеличения в предоперационном периоде уровня в сыворотке крови ИЛ-12.

ВЫВОДЫ

Доказано, что концентрация ИЛ-12 в венозной крови является важным критерием оценки тяжести атеросклеротического процесса в сонных артериях и маркером неблагоприятного прогноза у пациентов, подвергшихся КЭЭ. Уровень ИЛ-12 более 102,15 пг/мл может рассматриваться в качестве прогностического критерия для определения высокого риска развития в течение года после операции сердечно-сосудистых событий в виде инсульта, ТИА, ИМ, кардио-васкулярной смерти, а также ухудшение течения МФА в каком-либо артериальном регионе. Вместе с тем полученные данные требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Кочетов С.В.** Прогнозирование результатов реконструкций и вероятности прогрессирования атеросклероза на основании уровня плазменных цитокинов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010. Т. 16, № 3. С. 146–151.
2. **Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C. et al.** Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007. Vol. 31. P. 685–690.
3. **Stoner L., Lucero A.A., Palmer B.R. et al.** Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease // *Clin. Biochem.* 2013. Vol. 46. P. 1353–1371.
4. **Залесский В.Н., Гавриленко Т.И.** Аутоиммунные и иммунновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопрфилактика и терапия. Киев: Віпол, 2008. 592 с.
5. **Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Говорин А.В. и др.** Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2009. № 1. С. 49–63.
6. **Tedgui A., Mallat Z.** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 515–581.
7. **Bui Q.T., Premph M., Wilensky R.L.** Atherosclerotic plaque development // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009. Vol. 41, N 11. P. 2109–2123.
8. **Packard R.R.S., Libby P.** Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. P. 24–38.
9. **Козлов В.А., Душкин М.И., Верещагин Е.И.** Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития // *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7, № 1. С. 8–14.

10. Zhou R.H., Shi Q., Gao H.Q. et al. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population // J. Atheroscler. Thromb. 2001. Vol. 8. P. 30–32.
11. Yong K., Dogra G., Boudville N. et al. Interleukin-12 is associated with arterial stiffness in healthy individuals // Am. J. Hypertens. 2013. Vol. 26. P. 159–162.

CLINICAL AND PROGNOSTIC IMPORTANCE OF ASSESSMENT OF INTERLEUKIN-12 BLOOD CONCENTRATION IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

A.V. Frolov^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,2}

¹*Scientific-Research Institute for Complex Studying of Cardiovascular Diseases of SB RAMS
650022, Kemerovo, Sosnovyi bulvar, 6*

²*Kemerovo State Medical Academy
650029, Kemerovo, Voroshylov str., 22a*

54 patients, who were in the surgical department for subsequent carotid endarterectomy, were analyzed. Depending on long-term one-year prognosis all patients have been divided into two groups: with unfavorable (34 individuals – 62.9 %) and favorable (20 individuals – 37.1 %) prognosis. Interleukin-12 in serum was investigated in all patients in preoperative period. It was proved that patients who had such cardiovascular events as stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, death, and courses deterioration of multifocal atherosclerosis in any arterial region, increase or clinical presentations onset of ischemia in any organ during the first year after surgical procedure had significantly higher level of interleukin-12 in serum.

Keywords: prognosis, interleukin-12, multifocal atherosclerosis, carotid endarterectomy.

Статья поступила 30 марта 2014 г.