

Медведева Е.А., Селезнёв Е.И., Шукин Ю.В., Вачёв А.Н.

Особенности и коррекция эндогенного воспаления у больных атеросклерозом при реконструктивных сосудистых операциях

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара

Medvedeva E.A., Seleznev E.I., Shchukin Y.V., Vachev A.N.

The features and correction of inflammation in patients with atherosclerosis, undergoing vascular operations

Резюме

С целью оценки эндогенного воспаления и его коррекции при сосудистых реконструкциях на аортоподвздошном сегменте было обследовано 130 больных атеросклерозом. Воспалительные маркеры плазмы крови исследовались до и после лечения, а также в раннем послеоперационном периоде. Показано преимущество высокодозовой терапии аторвастатином в коррекции процессов эндогенного воспаления в пред- и послеоперационном периодах.

Ключевые слова: атеросклероз, эндогенное воспаление, аторвастатин, сосудистые операции

Summary

130 patients with atherosclerosis were examined in order to estimate inflammation and its correction during vascular operations on aorto-ileac segment. Plasma markers of inflammation were investigated before and after treatment, in early postoperative period. There was demonstrated the advantage of atorvastatin at high dose for correction of inflammation in pre- and postoperative periods.

Key words: atherosclerosis, inflammation, atorvastatin, vascular operations

Введение

Современные исследования, посвящённые этиопатогенезу атеросклероза, акцентированы на воспалительной концепции. Показано значение СРБ в патогенезе атеросклероза: участие в модификации ЛПНП, стимулировании экспрессии цитокинов и молекул адгезии, связывании бактериального эндотоксина [4, 8]. В многочисленных клинических исследованиях, мета-анализе проспективных исследований установлено, что высокий уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) достоверно сопряжён с увеличением в 2-3 раза риска развития сердечно-сосудистых осложнений как у здоровых лиц, так и у больных с атеросклерозом [7]. В ряде работ доказано, что активация эндогенного воспаления ухудшает прогноз после реконструктивных сосудистых операций [1]. Таким образом, для снижения частоты послеоперационных осложнений особую актуальность приобретает поиск путей ингибирования процесса воспаления. Наиболее широко изучается противовоспалительный эффект статинов, однако до конца не исследованы механизмы такого воздействия, в том числе и при сосудистых вмешательствах.

Цель – оценить особенности эндогенного воспаления и его коррекцию аторвастатином у больных атеросклерозом при реконструктивных сосудистых операциях

Материалы и методы

В работу включено 130 больных атеросклерозом с окклюзирующим поражением брюшной аорты и аортоподвздошного сегмента, которым планировалось выполнение аортобедренного бифуркационного шунтирования (протезирования) - АБШ (П). Среди них мужчин было 122 (93,8%), женщин – 8 (6,2%), средний возраст обследуемых составил $57,5 \pm 2,5$ года. II Б степень ишемии по классификации Фонтена зарегистрирована у 30 больных (23%), III-IV ст. – у 92 (70,8%), аневризма брюшного отдела – у 8 пациентов (6,2%). В зависимости от особенностей медикаментозной предоперационной подготовки обследуемые были разделены на 2 равнозначные группы. В I группу было включено 64 пациента, получавших стандартную терапию (β -блокаторы, антиагреганты, ингибиторы АПФ и нитраты по показаниям), в том числе аторвастатин в дозе 10 мг в сутки, во 2 группу - 66 больных, получавших наряду со стандартной терапией аторвастатин в высокой дозе – 60 мг в сутки в течение 12 дней перед оперативным лечением. Контрольную группу составили 36 человек (средний возраст $54 \pm 2,2$) без клинико-инструментальных признаков атеросклероза.

В плазме крови иммуноферментным методом определяли следующие биомаркеры воспаления: вч-СРБ, секроторную ФЛА2 типа IIA (сек ФЛА2-IIA), ИЛ-6. Наблю-

дение и оценка указанных показателей осуществлялись исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства. Для статистического анализа полученных данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. Для обследуемых групп условие нормальности распределения не выполнялось, поэтому применялись непараметрические методы. Совокупность данных представляли в виде медианы и процентилей (25-го и 75-го). Критерий Манна-Уитни применяли для сравнения показателей между группами, критерий Вилкоксона - для сравнения данных до и после лечения, критерий Фридмана - для динамической оценки показателей в разные временные сроки (на 1-е, 5-е, 15-е сутки после операции).

Результаты и обсуждение

Исходный уровень СРБ у больных атеросклерозом в группах был сопоставим (табл.1) и достоверно превышал показатель контроля ($p < 0,01$). Высокодозовая предоперационная терапия аторвастатином у больных 2 группы сопровождалась значительным снижением (на 34%, $p < 0,01$) содержания вч-СРБ относительно его исходного уровня. Тогда как у пациентов 1 группы с низкодозовым лечением наблюдалась лишь недостоверная тенденция к снижению данного показателя. Таким образом, предоперационный уровень вч-СРБ у больных 2 группы был на 28,6% ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов 1 группы. В 1 сутки послеоперационного периода в обеих группах наблюдалась выражен-

ная активация реакций эндогенного воспаления, при этом его интенсивность у обследуемых 1 группы была на 42% ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов 2 группы.

В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп отмечалось снижение активности воспаления, но в 1 группе это реализовывалось медленнее. Так, на 14-15 сутки после операции показатель в 1 группе достоверно превышал таковой во 2 на 27,8%.

При исследовании уровень ИЛ-6 в контрольной группе составил 5,6 пг/мл. У больных атеросклерозом отмечалось исходное достоверное увеличение содержания ИЛ-6 на 51,8% по сравнению с контролем. После лечения у больных обеих групп отмечалось снижение концентрации ИЛ-6, однако только во 2 группе оно носило достоверный характер (табл. 2).

Такое влияние на ИЛ-6 и на вч-СРБ показало значимое развитие плейотропного противовоспалительного эффекта только в случае использования высокодозовой статинотерапии. В 1 сутки после операции отмечалось увеличение содержания ИЛ-6, как и вч-СРБ, что подтверждало значимую активацию эндогенного воспаления в данный период наблюдения (табл.2). При проведении множественных сравнений было установлено, что во 2 группе содержание ИЛ-6 на 5-6 сутки после операции достигало исходного уровня, а на 14-15 сутки достоверно не отличалось от предоперационного. В 1 группе данный показатель даже на 14-15 сутки после операции превышал исходный.

Таблица 1. Содержание вч-СРБ (мг/л) у больных атеросклерозом до операции и в раннем послеоперационном периоде

Показатели Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P _{1,2}
	1 группа (n=64) M (25-75 квартили)	2 группа (n=66) M (25-75 квартили)	
Исходный уровень	3,9 (3,45-4,3)*	3,8 (3,25-4)*	0,42
После лечения	3,5 (3-4)*	2,5 (2-3)* **	<0,01
P	0,069	0,000001	-
1 сутки после операции	10 (9,25-11)* **^	6,1 (5,5-6,75)* ** ^	<0,01
5-6 сутки после операции	7 (6,5-8)* **^	4 (3,5-5)*	<0,01
14-15 сутки после операции	4,5 (4-5,25)* **	3,25 (2,65-3,5)*	<0,01

Примечание (здесь и далее): M- медиана, *- наличие достоверности различий с показателями контрольной группы, ** - наличие достоверности различий с исходным уровнем, ^ - наличие достоверности различий с предоперационным уровнем, P - различие между показателями до и после лечения, P1-2 - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

Таблица 2. Динамика содержания ИЛ-6 (пг/мл) в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Показатели Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P _{1,2}
	1 группа (n=64) M (25-75 квартили)	2 группа (n=66) M (25-75 квартили)	
Исходный уровень	8,25 (7,5-9)*	8,5 (7,25-9,5)*	0,26
После лечения	7,9 (7,25-8,5)*	6,5 (6-7,5)* **	<0,01
P	0,062	0,00001	-
1 сутки после операции	12,5 (10,5-13,5)* **^	10 (9-10,75)* **^	<0,01
5-6 сутки после операции	10,5 (9-11,5)* **^	8 (7,7-9)* ^	<0,01
14-15 сутки после операции	8,5 (8-9,5)* ^	7 (6-7,5)* **	<0,01

Таблица 3. Динамика активности секФЛА2-IIA (пг/мл) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Показатели Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P _{1,2}
	1 группа (n=64) М (25-75 квартили)	2 группа (n=66) М (25-75 квартили)	
Исходный уровень	850 (750-900)*	890 (750-905)*	0,074
После лечения	800 (700-900)*	750 (650-800)* **	<0,01
P	0,24	0,00001	-
1 сутки после операции	1000 (850-1035)* ***^	920 (800-975)* *** ^	<0,05
5-6 сутки после операции	950 (850-1000)* ***^	860 (810-900)*^	<0,01
14-15 сутки после операции	870 (800-900)*^	800 (750-875)* ^	<0,01

У больных мультифокальным атеросклерозом отмечалась также значимая активация секФЛА2-IIA по сравнению с контрольным уровнем. Лечение аторвастатином сопровождалось достоверным снижением данного показателя только во 2 группе (табл. 3).

Значения активности секФЛА2-IIA при межгрупповом сравнении достоверно отличались на протяжении всего послеоперационного периода. На 14-15 сутки показатель во 2 группе был на 8% меньше, чем в 1 (p<0,01).

Обсуждение. Изучение процессов эндогенного воспаления у больных атеросклерозом представляет интерес по ряду причин: выявление механизмов атерогенеза, возможностей их коррекции, прогнозирование осложнений. На современном этапе наибольшую актуальность приобретает мультимаркерная тенденция исследования воспаления с целью, как диагностики, так и риск-стратификации [1]. В проведённом исследовании у больных мультифокальным атеросклерозом регистрировалась достоверная активация процесса воспаления: повышение содержания вч-СРБ на 225% (p<0,01), ИЛ-6 на 51,8% (p<0,01), секФЛА2 на 73,6% (p<0,01) по сравнению с группой контроля. Отдельно необходимо отметить, что медиана, 25-й и 75-й квартили концентрации вч-СРБ у обследуемых больных превышали 3 мг/л, что согласно рекомендациям American Heart Association and the Centers for Disease Control and Prevention ассоциировано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Исходное повышенное содержание СРБ отражает системное воспаление в сосудистой стенке при мультифокальном атеросклерозе, в свою очередь выявленное значимое увеличение его уровня в 1 сутки после операции, а также дальнейшая динамика в послеоперационном периоде характеризует патогенетическую активацию сосудистого воспаления в ответ на хирургический стресс.

Высокая прогностическая значимость данного маркера обусловлена его многомерным участием в атерогенезе. Известно, что синтез СРБ гепатоцитами стимулируют цитокины (ИЛ-6), это приводит к его повышению и реализации провоспалительных функций при атеросклерозе [8]. Также последние исследования показали, что и поражённая сосудистая ткань локально способна

продуцировать СРБ, это подтверждает роль данного белка в прогрессировании атеросклеротической бляшки [5]. Наряду с вч-СРБ, секФЛА2-IIA также является одним из чувствительных маркеров эндогенного воспаления в сосудистой стенке: стимулирует освобождение липидных медиаторов – ННЖК, окННЖК, лизофосфолипидов; вызывает модификацию apoB100-липопротеинов в более атерогенную форму, способствует аккумуляции липопротеинов в интиме [4] и что имеет особое значение для обследуемой нами когорты больных, принимает участие в прогрессии аневризмы [3].

При выполнении работы было установлено снижение вч-СРБ на 34% (p<0,01), ИЛ-6 на 23,5% (p<0,01), секФЛА2-IIA на 15,7% (p<0,01) под влиянием высокодозовой предоперационной статинотерапии и не отмечалось достоверных изменений указанных показателей в группе больных, получавших низкую дозу аторвастатина. Дозозависимость плейотропного противовоспалительного влияния статинов была ранее продемонстрирована в ряде исследований [2,7]. Однако в нашей работе впервые оценен этот эффект как в пред-, так и в послеоперационном периоде реконструктивных сосудистых операций. Актуальность изучения данного аспекта подтверждается и аналитическим обзором авторов, согласно которому у больных с исходно высоким уровнем цитокинов и СРБ увеличивается риск осложнений после сосудистых операций [1]. Полученные нами результаты показали выраженную активацию воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде АБШ (П), однако различие между группами в его интенсивности прослеживалось на протяжении всего срока наблюдения. Так, в 1 сутки после операции уровень вч-СРБ во 2 группе был на 42% ниже, чем в 1, на 14-15 сутки на 27,8% (p<0,01). По концентрации секФЛА2-IIA, ИЛ-6 в послеоперационном периоде также отмечались достоверные различия.

Выводы

Таким образом, установлена исходная активация эндогенного воспаления у больных с распространённым атеросклерозом, характеризующаяся достоверным значимым повышением в крови всего комплекса исследуемых

ных биомаркеров: вч-СРБ, ИЛ-6, секФЛА2-ПА. Показано, что плейотропный противовоспалительный эффект статинов достоверно реализовывался только во 2 группе больных с использованием высокодозовой статинотерапии. Наиболее выраженное воздействие аторвастатина, по нашим данным, наблюдалось в отношении вч-СРБ. Ещё одним важным моментом являлось определение степени активности эндогенного воспаления в послеоперационном периоде, сопряжённом с риском развития кардиальных осложнений. Полученные результаты подтвердили меньшую выраженность воспаления в послеоперационном периоде при предшествующей терапии высокими дозами аторвастатина.■

Медведева Е.А., ассистент кафедры пропедевтической терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравообразования России, г. Самара; Селезнёв Е.И., к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравообразования России, г. Самара; Шукин Ю.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравообразования России, г. Самара; Вацёв А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравообразования России, г. Самара; Автор, ответственный за переписку - Медведева Е.А., 4443111, Самара Московское шоссе 91-20; тел. 89047104468, e-mail: elena5583@mail.ru

Литература:

1. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Кочетов С.В. Прогнозирование результатов артериальных реконструкций и вероятности прогрессирования атеросклероза на основании уровня плазменных цитокинов. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2010; 16(3): 146-151.
2. Тутунов В.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и соавт. Сравнительная оценка противовоспалительного действия низко- и высокодозовых вариантов применения аторвастатина при ишемической болезни сердца и ревматоидном артрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; -7: 43-8.
3. Federici M., Menghini R. s-PLA2: linking atherosclerosis to aneurism progression. *Atherosclerosis* 2011; 214: 41-2.
4. Holvoet P., Keyzer D. De, Jacobs D.R. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipidol.* 2008; 3(6): 637-649.
5. Kajinami K., Kawai Y. C-reactive protein; new evidence for another inflammatory biomarker predicting cardiovascular disease risk. *Atherosclerosis* 2011; 214: 39-40.
6. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice—a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
7. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20-8.
8. Vainas T., Stassen F.R.M., Graaf R. de et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J. Vasc. Surg.* 2005; 42: 243-251.