

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ И ТЯЖЕСТИ ДЕПРЕССИИ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**С. Чернова**, кандидат медицинских наук<sup>1</sup>,

**Е. Аверин**, кандидат медицинских наук<sup>2</sup>,

**М. Зборовская**, доктор медицинских наук, профессор<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Волгоградский государственный педагогический университет

**E-mail:** sichernova@yandex.ru

*У больных артериальной гипертензией выявлена зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов, антител к коллагену, тяжестью депрессивных расстройств и количественными характеристиками атеросклеротического поражения магистральных артерий шеи.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, каротидный атеросклероз, провоспалительные цитокины, антитела к коллагену, депрессия.

Выявление стенозирующих поражений каротидных артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) имеет большое значение, поскольку изменения артерий шеи отражают общее состояние артериального русла и могут являться предвестниками сосудистых катастроф. Не менее важна оценка эмоциональных нарушений и личностная тревожность, а также депрессивные расстройства и сопутствующий им стресс являются существенными звеньями прогрессирования как АГ, так и атеросклероза, во многом определяя прогноз этих заболеваний [1, 2, 4]. В многочисленных исследованиях последних лет доказано, что негативное влияние депрессии на течение сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено гиперактивацией иммуновоспалительных медиаторов, в первую очередь – гиперсекрецией провоспалительных цитокинов [2, 4].

Провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) являются ключевыми в системе иммунных и воспалительных реакций в очаге атеросклеротического поражения и оказывают мощное деструктивное воздействие на эндотелий и соединительнотканые структуры сосудов [6, 9]. Межклеточный матрикс играет фундаментальную роль в регуляции нормальных и патологических процессов в сосудистой стенке [5]. Гиперцитокинемия возбуждает пролиферативную активность коллагенсинтезирующих клеток. Пролiferация фибробластов и гладкомышечных клеток с последующим увеличением синтеза коллагена – основной механизм развития патогмоничных для атеросклероза соединительнотканых изменений сосудистой стенки. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, кроме того, способствует возникновению вторичных иммунологических нарушений и появлению аутоантител к компонентам внеклеточного матрикса. Коллагены составляют до 1/3 общего белка организма, но их доступность для иммунокомпетентных клеток

невелика. У здоровых людей количество антител к коллагену невелико [7]. Ситуация резко меняется при патологии. В условиях воспаления, даже при отсутствии нарушения целостности соединительнотканной капсулы бляшки, возникает деструкция интерстиция, обусловленная активированием металлопротеиназ и других протеолитических ферментов. Ферментное разрушение тройной спирали приводит к потере гидрофобности коллагеновой молекулы, и растворимый коллаген приобретает выраженную иммунологическую активность. Проникновение протеаз в цитоплазму фибробластов способствует образованию патологических коллагеновых структур – глобулярных и микрофибриллярных, которые, в отличие от нативных молекул, высокоиммуногенны [8, 10, 11]. Изучение антител к I и II изоформам коллагена позволяет судить о нарушении метаболизма этого белка у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, в основе развития атеросклероза и депрессивных расстройств лежат схожие патофизиологические феномены, связанные с гиперактивацией цитокиневой системы организма. Хорошо известны взаимосвязь между этими состояниями и взаимное их потенцирование [3]. Атеросклеротические поражения долгое время остаются бессимптомными. Манифестирующие формы заболевания – такие, как хроническая ИБС или острый инфаркт миокарда, в большинстве случаев связаны со значительными изменениями сосудистой стенки и требуют пожизненной терапии. Поэтому крайне важно оценивать атеросклероз на ранних, потенциально обратимых стадиях заболевания. Поиск предвестников тяжелого течения атеросклероза остается весьма актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было изучение профиля цитокинов, уровня антител к коллагену, а также распространенности и выраженности депрессии у больных с асимптомным стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий, взаимосвязи этих показателей с клинико-лабораторными и количественными характеристиками атеросклеротического процесса.

Обследован 131 больной АГ. У 67 из них было атеросклеротическое поражение магистральных артерий шеи. Критерием исключения из исследования было наличие симптоматической АГ и острого нарушения мозгового кровообращения в последние 6 мес. Для выявления изменений артериальной стенки, связанных с процессами атеросклероза, использован метод УЗИ экстракраниальных артерий на аппарате Acuson 128XP фирмы Acuson (США), линейным датчиком с частотой 5–7 МГц в режиме дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием потоков. Уровень цитокинов и антител к коллагену исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Психологический статус пациента фиксировали на специально разработанных картах пациента. Использовали также госпитальную Шкалу тревоги и депрессии (the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [12]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica for Windows STATGRAPHICS 3.0.

В группе больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий было 37 (55,2%) мужчин и 30 (44,8%) женщин; средний возраст – 51 $\pm$ 3,1 года. У 9 (13,4%) пациентов выявлено нарушение толерантности к углеводам, у 24 (35,8%) имелись ожирение II–III степени или сочетанные об-

менные нарушения. Среди лиц с неизменными артериями было 26 (41%) мужчин и 38 (59%) женщин; средний возраст – 48±4,7 года. Метаболические нарушения выявлены у 44 (68,7%) больных, из них у 2 – сахарный диабет типа 2, у 6 (9,3%) – нарушение толерантности к углеводам, у 38 (59,3%) – ожирение II–III степени или сочетанные обменные нарушения.

В группе больных с атеросклерозом повышенный уровень ИЛ1β выявлен у 51 (76,1%), ИЛ6 – у 53 (79,1%), ФНОα – у 50 (74,6%), а в группе с неизменными каротидными артериями – соответственно у 11 (17,8%), 6 (9,3%) и 9 (14,1%) обследованных. Средние значения уровня ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα в группе больных с поражением артерий шеи составили 12,9±1,35; 14,3±1,18 и 19,7±2,26 пг/мл, что было достоверно выше (p<0,001), чем в контроле (как и содержание антител к коллагену I и III); средние значения экстинкции составили соответственно 0,264±0,065 и 0,275±0,142.

Распространенность депрессивных расстройств у больных с асимптомным поражением каротидных артерий достигала 23,8%, а средний уровень депрессии – 21,8±2,1 балла. В группе без атеросклеротических изменений соответствующие показатели расстройств составили 4,4% и 19,7±1,4 балла. Таким образом, у больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий распространенность и тяжесть депрессивных расстройств оказались достоверно выше (p<0,001).

Изучена взаимосвязь липидных показателей, уровня провоспалительных цитокинов, а также распространенности и тяжести депрессии с количественными характеристиками атеросклеротического процесса, определенными при дуплексном исследовании брахиоцефальных артерий. Учитывали максимальную для каждого больного толщину слоя интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии с любой стороны. Помимо общих сонных артерий изучали внутренние сонные артерии, подключичные и позвоночные артерии в начальных отделах, оценивали УЗ-морфологию

атеросклеротической бляшки по классификации Gray-Wealle. Величину стеноза выражали в процентах по отношению к диаметру сосуда.

Для количественной оценки атеросклеротического поражения и статистической обработки учитывали следующие показатели:

- общая суммарная площадь стенотического поражения, определяемая как простая сумма процентных величин всех стенозов по всем исследуемым артериям;
- средняя величина стеноза – отношение суммарной площади стенотического поражения к количеству исследуемых артерий;
- максимальная величина стеноза – максимальный, гемодинамически наиболее значимый стеноз у данного больного по любой из исследуемых артерий (в %);
- количество стенозов – общее количество пораженных артерий.

Взаимосвязь атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий с клинико-лабораторными показателями приведена в таблице.

При изучении взаимосвязи между выраженностью стенотического поражения и гиперцитокинемией наиболее высокий уровень ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα обнаружен у больных с гемодинамически значимым стенозом – соответственно 12,48±1,25; 17,64±1,96 и 22,49±1,36 пг/мл. Но в целом по группе больных с атеросклерозом корреляционной зависимости между максимальной величиной стеноза и содержанием цитокинов не выявлено. Антитела к коллагену также достоверно чаще определялись у пациентов с гемодинамически значимым стенозом; значения экстинкции составили 0,318±0,024 и 0,304±0,021.

При изучении взаимосвязи между выраженностью стенотического поражения и распространенностью и тяжестью депрессии обнаружено, что у больных с гемодинамически значимым стенозом распространенность депрессии была более чем в 2 раза выше, чем у больных с гемодинамически незначимым стенозом (p<0,001) при одинаковом уровне депрессии.

Для анализа зависимости содержания цитокинов от количества стенозов всех пациентов с атеросклерозом разделили на 2 группы: 1-я – с поражением 1 сосуда; 2-я – с поражением 2 и более сосудов. Поражение 2 и более сосудов ассоциировалось с достоверным увеличением частоты выявления гиперцитокинемии. Во 2-й группе ИЛ1β выявляли на 26,4%, ИЛ6 – на 25,5%, ФНОα – на 41,5% чаще, чем в группе с атеросклеротическими изменениями одного сосуда (p<0,001). В 1-й группе содержание ИЛ1β составило 9,26±1,16 пг/мл, ИЛ6 – 10,41±1,66 пг/мл, ФНОα – 12,56±1,49 пг/мл, во 2-й – соответственно 14,39±1,87; 14,64±1,53 и 16,26±2,24 пг/мл (p<0,001). Содержание антител к коллагену у больных с поражением 2 и более сосудов составило 0,278±0,014 и 0,298±0,058. Взаимосвязь количества

**Корреляционная зависимость (r) между клинико-лабораторными показателями и количественными характеристиками атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий**

Показатель	Суммарная площадь атеросклеротического поражения	Максимальная величина стеноза	Количество стенозов	ТИМ
Возраст	0,38	0,19	0,36	0,09
Длительность заболевания	0,18	0,07	0,14	0,42
Уровень депрессии	0,38	0,26	0,21	0,14
ИМТ	0,21	0,13	0,43	0,22
Глюкоза крови	0,39	0,16	0,24	0,20
ОХС	0,63	0,11	0,11	0,21
ТГ	0,07	0,12	0,16	0,03
ХС ЛПНП	0,59	0,22	0,51	0,24
ХС ЛПВП	0,08	0,06	0,11	0,09
КА	0,38	0,14	0,23	0,17

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; ОХС – содержание общего холестерина; ХС ЛПНП – содержание холестерина липопротеидов низкой, ХС ЛПВП – высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности.



из практики

стенозов и выраженности депрессивных расстройств была статистически недостоверной.

Таким образом, исследование продемонстрировало, что у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий содержание провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ФНОαи ИЛ6 и антител к коллагену, а также распространенность и выраженность депрессивных расстройств достоверно выше, чем у больных с неизменными артериями. Выявленные зависимости между содержанием иммуновоспалительных медиаторов, эмоциональными нарушениями и количественными характеристиками атеросклеротического поражения указывают на наличие взаимосвязи между этими процессами. Больные с асимптомным поражением каротидных артерий и депрессивными нарушениями при повышенном содержании провоспалительных цитокинов при наличии даже гемодинамически незначимых форм каротидного атеросклероза должны быть отнесены к группе высокого риска прогрессирования атеросклеротического процесса. Они нуждаются не только в патогенетически обоснованном применении препаратов с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, но и в социально-психологической реабилитации. Изучение иммунологических и эмоциональных нарушений у больных с асимптомными атеросклеротическими изменениями магистральных артерий шеи имеет большое значение для профилактики инсульта и внезапной кардиальной смерти.

#### Литература

1. Смулевич А. Б. Депрессии в общемедицинской практике. – М., 2000. – С. 131–133.
2. Boldoueva S., Shabrov A., Trofimova O. et al. The influence of psychological factors on heart rate variability after myocardial infarction // *Europ. Heart. J.* – 2003; 24: 947.
3. Bush D., Ziegelstein R., Tayback M. et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2001; 88: 337–341.
4. Carney R., Freedland K., Rich M. et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease // *Am. J. Med.* – 1993; 95: 23–28.
5. Hansson G. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *J. Thromb. Haemost.* – 2009; 7: 328–331.
6. Hansson G., Robertson A., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis // *Ann. Rev. Pathol.* – 2006: 297–329.
7. Ingber D. Mechanical signaling and cellular response to extracellular matrix in angiogenesis and cardiovascular physiology // *Circ. Res.* – 2002; 15: 91 (10): 877–887.
8. Pasqui A., Bova G., Maffei S. et al. Immune factors in atherosclerosis // *Ann. Ital. Med. Int.* – 2005; 20 (2): 81–89.
9. Reiner Z., Tedeschi-Reiner E. New information on the pathophysiology of atherosclerosis // *Lijec. Vjesn.* – 2001; 123 (1–2): 26–31.
10. Stoll G., Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization // *Stroke.* – 2006; 37 (7): 1923–1932.
11. Takahashi K., Takeya M., Sakashita N. Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals // *Med. Electron. Microsc.* – 2002; 35 (4): 179–203.
12. Zigmond A., Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Psychiatr. Scand.* – 1983; 67: 361–370.

#### RELATIONSHIP OF INFLAMMATORY MEDIATORS AND SEVERITY OF DEPRESSION TO ATHEROSCLEROTIC LESIONS IN HYPERTENSION

**S. Chernova**, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; **E. Averin**, Candidate of Medical Sciences<sup>2</sup>, Professor **M. Zborovskya**, MD<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Volgograd State Medical University; <sup>2</sup>Volgograd State Pedagogical University

*Patients with arterial hypertension showed a relationship between the content of proinflammatory cytokines, collagen antibodies, the severity of depressive disorders, and the quantitative characteristics of atherosclerotic lesions of the great arteries of the neck.*

**Key words:** arterial hypertension, carotid atherosclerosis, proinflammatory cytokines, collagen antibodies, depression.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ МОЗЖЕЧКА

**И. Переверзев**

Центральная клиническая больница с поликлиникой  
Управления делами Президента РФ, Москва  
E-mail: piv1978@mail.ru

У 95,8% больных, перенесших инсульт мозжечка, выявлены метаболические нарушения не только в мозжечке, но и в коре больших полушарий головного мозга и подкорковых ядрах.

**Ключевые слова:** инсульт мозжечка, метаболизм, позитронно-эмиссионная томография, диашиз.

**И**нсульт мозжечка – относительно редкая цереброваскулярная патология. На долю инфаркта мозжечка приходится от 1,5 до 2,3% всех острых нарушений мозгового кровообращения, а на долю геморрагического инсульта мозжечка – около 10% всех геморрагических инсультов [1, 10]. Основные симптомы инсульта мозжечка – головная боль, головокружение, тошнота, рвота, атаксия, дизартрия, нистагм.

Диагноз этой патологии подтверждается данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ). В последние годы в практику активно внедряются такие методы, как функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная томография, которые позволяют оценивать изменения кровотока и клеточного метаболизма в головном мозге [4]. При нарушении мозгового кровообращения метаболические изменения выявляются не только в области инсульта, но и в структурно не измененных областях мозга, расположенных в отдалении от очага, но функционально связанных с ним. Причинами этого феномена, называемого *диашизом*, являются трансневральная метаболическая депрессия и подавление активности в синаптически связанных с очагом зонах мозга [6]. Наиболее изучен перекрестный мозжечковый диашиз (ПМД), который представляет собой угнетение кровотока и метаболизма в гемисфере мозжечка, контралатеральной по отношению к очагу в большом полушарии. Наличие мозжечкового диашиза зависит от объема пораженной нервной ткани и тяжести инсульта. Наиболее выражен ПМД при поражениях лобной коры, теменной коры, таламуса, базальных ганглиев и внутренней капсулы.

ПМД посвящено много исследований, главным образом – зарубежных. Он описан у больных с опухолями больших полушарий, с нейродегенеративными заболеваниями [6, 7]. Значительно меньше работ посвящено изменению кровотока и метаболизма в мозге при инсульте мозжечка. В 1987 г. Broich и соавт. описали дефицит перфузии контралатерального полушария большого мозга, больше выраженный в премоторной области, у больного с инсультом правого полушария мозжечка. Авторы назвали этот феномен перекрестным полушарным диашизом.

Целью нашего исследования было выявление участков метаболических нарушений в больших полушариях голов-