

Таблица 1
Цитокиновый профиль у пациентов наблюдаемой и контрольной группы

Показатель	Контроль	МЗГ
ИЛ-1 β	34,8 $\pm$ 27	154 $\pm$ 63
ФНО α	15,7 $\pm$ 10,3	129,8 $\pm$ 85*

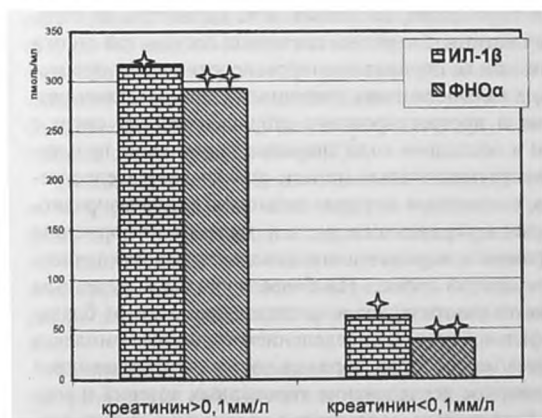
* - различия достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 2
Зависимость цитокинового профиля от уровня протеинурии

Показатель	Протеинурия > 2г/сут	Протеинурия < 2г/сут
ИЛ-1 β	161 $\pm$ 96	146 $\pm$ 90
ФНО α	218 $\pm$ 170	41,5 $\pm$ 11

Как видно из табл.2, достоверных различий между уровнем протеинурии и показателями цитокинового профиля не выявлено ($p > 0,05$).

На рис.1 представлена зависимость показателей цитокинового профиля от функционального состояния почек.



✦ достоверное повышение уровня ИЛ-1 β у пациентов с нарушенной функцией почек ($p < 0,05$),

✦✦ недостоверное повышение уровня ФНО α у пациентов с нарушенной функцией почек ($p > 0,05$)

Рис. 1. Зависимость цитокинового профиля от функционального состояния почек:

В литературе описаны ситуации, когда у пациентов с МЗГ наблюдается как нормальный, так и повышенный уровень ФНО α в сыворотке крови [7]. Так, D. Maksic с соавторами в своих исследованиях [5] показал зависимость изменений повышенного уровня ФНО α в сыворотке крови больных IgA-нефропатией от экскреции белка и клиренса креатинина. В других литературных источниках [1] отмечается повышенный уровень ФНО α при мезангиальной пролиферации в нефробиоптатах с IgA и без IgA-депозитов.

В нашей работе при исследовании уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с МЗГ по сравнению с контрольной группой было выявлено достоверное повышение ФНО α . Наблюдалось также увеличение ИЛ-1 β в изучаемой группе по сравнению с

контрольной, хотя различия статистически недостоверны. Кроме того, нами было отмечено, что у пациентов с нарушенной функцией почек наблюдалось достоверное увеличение ИЛ-1 β , в то же время повышение уровня ФНО α оказалось недостоверным. Результаты наших исследований также выявили, что показатели цитокинового профиля у больных МЗГ не зависели от уровня суточной протеинурии.

Вывод

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины играют важную роль в иммунопатогенезе и МЗГ. Их дальнейшее изучение является необходимым условием для разработки более эффективных методов лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вашурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. – 2002. – Вып. 4. – № 4. – С.171-176.
2. Тареева И.Е. (ред.) и др. Гломерулонефриты. Нефрология. – М.: Медицина, 2000. – 242с.
3. Gesualdo L., Di Palma A.M. et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kid.Int. 2004;66;890-894.
4. Heaf J. The Danish Renal Biopsy Register. Kid.Int. 2004;66;895-897.
5. Maksic D.J., Dimitrijevic J., Spasic P. et.al. Correlation of inflammatory cytokines in the urine and serum with clinico-laboratory and pathohistologic features in patients with IgA nephropathy. Srp Arp Celok Lek 1996;124;1:37-40.
6. Rivera F., Lopez-Gomez J.M. et.al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. Kid.Int. 2004;66;898-904.
7. Suzuki J., Tomizawa S., Arai H. et al. Purification of two types of TNF inhibitors in the urine of the patient with chronic glomerulonephritis. Nephron 1994;66;4;386-390.

О.Г. Смоленская, Д.М. Зенин,
В.Л. Макарова, С.А. Суслов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Уральская государственная медицинская академия,
Городская клиническая больница № 41

Неуклонный рост сердечно-сосудистой смертности во всех развитых странах мира, и в России в том числе, вызывает насущную необходимость совершенствовать методы диагностики и лечения болезней сердечно-сосудистой системы, в основе которых, в большинстве случаев, лежит атеросклероз. По данным ВОЗ, в мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2002 г. составила более 1/3 общей смертности и равнялась около 17 000 000 человек. К 2020 г. ожидается, что смертность от острого инфаркта миокарда и инсульта станет ведущей причиной в мире и составит около

20000000 человек в год, а к 2030 г. возрастет до 24000000 человек в год [1].

Еще в 1913 г. крупнейший русский патолог Н.А. Аничков [2] выдвинул идею о ведущей роли холестерина в развитии атеросклероза. С тех пор прошло много лет, и взгляды на причины и механизмы развития атеросклероза значительно дополнились.

В результате Фрамингемского исследования [3] было сформулировано понятие о факторах риска развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, и выделены эти факторы риска: возраст, мужской пол, отягощенная наследственность, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, избыточный вес, гиподинамия и др. Атеросклероз начал рассматриваться как полиэтиологическое заболевание. В исследовании MRFIT с участием 316099 пациентов была выявлена значительная ступенчатая зависимость между показателями общего холестерина, уровнем АД и смертностью от сердечно-сосудистой патологии. Показатель смертности у мужчин с уровнем общего холестерина сыворотки крови более 6,3 ммоль/л и систолическим АД более 140 мм рт. ст. был в 11 раз выше, чем в группе людей с общим холестерином менее 4,7 ммоль/л и систолическим АД менее 118 мм рт. ст. того же возраста. В настоящее время оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, является неотъемлемой частью диагностического процесса, а воздействие на эти факторы – важным разделом лечебных мероприятий.

Большое значение в ранней и более специфической диагностике атеросклероза имеет исследование липидного спектра сыворотки крови как одного из наиболее важных факторов риска. Выявлена и подтверждена многочисленными исследованиями важная роль липопротеидов низкой плотности в формировании атеросклеротических изменений сосудистой стенки. В последние десятилетия наблюдается совершенно отчетливая тенденция ужесточения целевых показателей липидов крови. По рекомендациям NCEP ATP III от 2003 г. [4] целевой уровень ХС ЛПНП при коронарном риске 10-20% составлял 3,4 ммоль/л, а при коронарном риске более 20% - 2,6 ммоль/л. В 2004 г/ эти рекомендации были дополнены, и целевой уровень ХС ЛПНП при коронарном риске 10-20% обозначен 2,6 ммоль/л, а при коронарном риске более 20% - 1,8 ммоль/л [5]. До сих пор не установлено того минимального значения общего холестерина и холестерина ЛПНП, при котором сердечно-сосудистая смертность начала бы возрастать [6]. Вероятно это связано с тем, что у многих человекообразных приматов и новорожденных детей уровень общего холестерина составляет всего 1,5 ммоль/л, что значительно меньше, чем общепринятый нормальный показатель 5,2 ммоль/л.

Для оценки липидного спектра здоровых людей без факторов риска удобно использовать правило 1-2-3-4-5, согласно которому ХС ЛПВП > 1, триглицериды < 2, ХС ЛПНП < 3, коэффициент атерогенности < 4, общий холестерин < 5.

Большое значение в формировании атеросклеротических изменений сосудов наряду с дислипидемией имеют процессы воспаления, которые свя-

заны с повреждением интимы сосудов окисленными липопротеидами низкой плотности. В результате активного фагоцитоза этих липопротеидов макрофаги выделяют большое количество провоспалительных цитокинов (СРП, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и др.), индуцирующих воспаление в сосудистой стенке, разрушение эндотелиальных клеток и ослабление фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки [7]. В связи с этим определение уровня высокочувствительного СРП (hs CRP) стало вторым по важности показателем, характеризующим состояние и стабильность атеросклеротической бляшки. В исследовании WHS (около 15000 женщин) и HPS (20536 больных) показано, что повышение hs CRP является достоверным предиктором сердечно-сосудистых событий (ИМ и инсульт). Низкий риск сердечно-сосудистых событий (менее 10%) соответствует уровню hs CRP менее 1 мг/л, средний риск (10-20%) – уровню 1-3 мг/л, высокий риск (более 20%) – уровню более 3 мг/л. Hs CRP более 10 мг/л свидетельствует о системном воспалении, вызванном инфекцией или аутоиммунным процессом, и не имеет прогностического значения для сердечно-сосудистых событий [7].

К сожалению, биохимические параметры не отражают истинной картины состояния сосудистой стенки и степени ее поражения атеросклеротическим процессом, а являются лишь косвенными показателями развития и прогрессирования атеросклероза. В связи с этим в последние годы широкое применение получили инструментальные методы диагностики атеросклероза, с помощью которых возможно визуализировать просвет артериального русла и получить информацию о степени и выраженности изменений, происходящих в сосудистой стенке. Наиболее простым и рутинным является ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефальной зоны с определением толщины комплекса интима/медиа, трансторакальное и чрепизшеводное двухмерное исследование коронарных артерий и аорты. Установлена достоверная корреляция между степенью изменения брахиоцефальных сосудов с коронарными и почечными артериями. Нарастание толщины комплекса интима/медиа соответствует прогрессированию атеросклероза и артериальной гипертензии. Детальная диагностика состояния коронарных артерий ультразвуком из трансторакального и чрепизшеводного доступа имеет ряд погрешностей и не дает большой степени достоверности.

Огромным прорывом в диагностике атеросклероза было введение в клиническую практику в 1958 г. рентгеноконтрастной ангиографии, что позволило с большой достоверностью оценить состояние просвета сосудов артериального русла. Именно этот метод вывел диагностику атеросклероза коронарных, почечных и других сосудов на качественно новый уровень и дал возможность количественно оценить степень сужения сосуда и точную локализацию стеноза. В настоящее время результаты ангиографии являются «золотым» диагностическим стандартом для кардиохирургов при планировании хирургических вмешательств на сосудах.

Следующим шагом визуализации атеросклеротических изменений было использование внутрисосуди-

стого ультразвука. Эта инвазивная ультразвуковая методика во многом изменила наши традиционные взгляды на патогенез атеросклероза, которые были сформулированы Н.А. Аничковым, и дала возможность ранней диагностики патологического процесса в сосудистой стенке. Согласно старой модели, атеросклеротическое изменение сосудистой стенки начинается с формирования липидного пятна в эндотелии, затем оно превращается в липидную полоску и постепенно начинает в виде атеросклеротического бугорка выпячиваться в просвет сосуда, формируя стеноз артерии за счет атеросклеротической бляшки. Таков механизм появления стабильной стенокардии и части инфарктов миокарда, которые развиваются в области стеноза. Непонятными и необъяснимыми оставались случаи возникновения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии при нестенозированной инфарктзависимой артерии. Оказалось, что, согласно новой модели атеросклероза, атеросклеротическое пятно формируется под интимой сосуда и в большинстве случаев по началу растет в сторону медиа, приводя к утолщению артериальной стенки, а не к стенозированию просвета сосуда. Лишь увеличив толщину комплекса интима/медиа до 40%, атеросклеротическая бляшка начинает изменять величину просвета сосуда, что можно обнаружить с помощью ангиографии. Оказалось, что именно ранние, так называемые «мягкие» атеросклеротические бляшки без стенозов в большинстве случаев обуславливают клинику нестабильной стенокардии и ОИМ [8].

Использование внутрисосудистого ультразвукового исследования дает возможность проводить раннюю, часто доклиническую диагностику атеросклероза, оценить состояние стенки артерии, контролировать эффект ангиопластики и определить коронарный резерв по скорости потока крови в коронарных сосудах.

Последним достижением в диагностике атеросклероза стало использование компьютерной ангиографии (КТ АГ), которая сочетает в себе элементы классической ангиографии и внутрисосудистого ультразвука и дает детальную информацию как о состоянии артериальной стенки с количественной оценкой отложения кальция, так и о наличии стенотических изменений просвета артерии. КТ АГ дает возможность диагноза атеросклероза на ранних доклинических стадиях и в далеко зашедших случаях. Являясь неинвазивной методикой КТ АГ может выполняться амбулаторно и пригодна для скрининговой диагностики атеросклероза в больших группах больных с различной локализацией процесса.

На базе ГКБ № 41 в течении 2005 г. обследовано 280 больных по поводу сердечно-болевого синдрома в рамках профилактического осмотра населения. КТ коронарография проводилась на 16-линейном компьютерном томографе Somaton Sensation 16, Siemens с использованием омнипака в качестве рентгеноконтрастного вещества. Средний возраст больных $51,4 \pm 4,8$ года, 87,2% составили мужчины, 12,8% - женщины. При исследовании липидного спектра сыворотки крови атерогенные дислипидемии (IIa, IIb и IV тип по Фридриксону) были обнаружены у 134 больных (47,8%), положительная ВЭМ проба (критерий диаг-

ностики ишемии – депрессия интервала ST более 2 мм от изолинии или появление загрудинной боли) установлена у 70 больных (25%). По результатам КТ КГ атеросклеротические изменения выявлены у 175 человек (62,5%), причем в 28,2% случаев (79 больных) стеноз составлял более 50% линейного просвета сосуда. Наиболее выраженные и часто встречающиеся изменения относились к передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), что соответствует результатам классической коронароангиографии. Повышение содержания кальция в коронарных артериях обнаружено у 127 больных (45,3%), причем количество кальция (показатель Агатстона) сильнее коррелирует с возрастом больных ($r = 0,64$, $p < 0,05$), чем со степенью стеноза ПМЖА ($r = 0,28$, $p < 0,05$), что подтверждает возможность роста атеросклеротической бляшки и в стенку сосуда, и в просвет сосуда.

Полученные данные позволяют сделать выводы, что существует значительное несоответствие между клиническими (жалобы, ЭКГ, ВЭМ), биохимическими (ЛС, hsCRP) и инструментальными (КАГ, УЗИ, КТ АГ) методами диагностики атеросклероза. КТ АГ может эффективно использоваться для скрининговых обследований населения и ранней диагностики атеросклероза, часто (в 60% случаев по нашим данным) на доклинической стадии.

Для получения наиболее полной диагностической информации при выявлении атеросклероза на современном этапе развития медицинской науки врач должен располагать данными липидного спектра сыворотки крови, уровня hs CRP, величины коэффициента коронарного риска, результатами УЗИ брахиоцефальных сосудов (или сосудов другой зоны) и КТ АГ. При наличии клинических проявлений атеросклероза к этим исследованиям необходимо добавить результаты инвазивных методик (КАГ и внутрисосудистый ультразвук) определенного клинически артериального бассейна.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. The World Health Report 2002.
2. Antischkow N. Beitr.Path. Anat.Allg. Path. 1913; 56:379-404.
3. Casteli W.P. Am. J. Med., 1984;76:4-12.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K *et al.* Eur Heart J 2003;24:1601-1610.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB *et al.* Circulation 2004;110:227-239.
6. Davidson MH. Am J Cardiol 2002;89(Suppl 5A): 1C-2C.
7. Koenig W. Eur Heart J Supplements 1999;1:T19-26.
8. Ross R. Nature 1993;362:801-809.