
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 161.13.002.2-004.6

МАРКЁРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

А. А. Тарасов, Е. А. Резникова, О. А. Захарьина, М. А. Гордеева, С. И. Давыдов, А. Р. Бабаева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии*

В статье оценена возможность использования лабораторных маркёров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления для ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического и диабетического генеза. С помощью ROC-анализа подтверждена прогностическая эффективность и диагностическая чувствительность метода.

Ключевые слова: сосудистая стенка, повреждение, маркёры, иммунное воспаление, эндотелиальная дисфункция, диабетическая ангиопатия, острый коронарный синдром

VASCULAR LESION MARKERS IN EARLY CARDIOVASCULAR DISEASE DIAGNOSTICS

A. A. Tarasov, E. A. Reznikova, O. A. Zakharina, M. A. Gordeeva, S. I. Davydov, A. R. Babaeva

The article analyzes laboratory markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation in diabetic and atherosclerotic angiopathy and the possibility of their use for early diagnosis of vascular lesions. It demonstrates their predictive efficiency and diagnostic sensitivity.

Key words: vascular wall, lesion, markers, systemic inflammation, endothelial dysfunction, diabetic angiopathy, acute coronary syndrome.

В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы в России являются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [8, 9, 11]. Наиболее значимым патологическим процессом, лежащим в основе сердечно-сосудистой патологии, является атеросклероз, развитие которого тесно связано с артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) [8, 11]. В XXI в. продолжается рост заболеваемости и смертности от заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, в том числе на фоне или вследствие СД [7, 8]. Поражение стенки крупных и средних артерий при СД имеет общие патогенетические механизмы с атеросклеротическим процессом [2, 5, 11, 12]. Как показывает клиническая практика, манифестация острых сосудистых осложнений, в том числе фатальных, у четверти госпитализированных больных происходит в течение первого года от постановки диагноза ИБС или СД, при этом у каждого пятого из этой категории пациентов ранее не было никаких клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии [3]. Эти данные свидетельствуют о чрезвычайной важности своевременной доклинической диагнос-

тики сосудистых поражений атеросклеротического и диабетического генеза для адекватной оценки степени сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время наиболее информативной является инструментальная диагностика атеросклероза сосудов, которая имеет ряд преимуществ перед лабораторными тестами: чувствительность и специфичность инструментальных методов выше и, по различным данным, составляет от 86 % и 97 % для коронарной ангиографии, до 95 % и 100 % соответственно для ультразвукового исследования периферических артерий [8]. Но эти методы малоэффективны на ранних доклинических стадиях развития атеросклероза и диабетической ангиопатии (ДАГ) и показывают высокую диагностическую эффективность, в основном, при значительно выраженных изменениях в стенке сосудов. Кроме этого, указанные инструментальные методы не применяются для скрининга, являются достаточно затратными, требуют соответствующего оснащения и подготовки специалистов.

Вместе с тем, установлено, что для диагностики сосудистых поражений могут быть использованы ла-

бораторные и инструментальные маркёры эндотелиальной дисфункции, а также медиаторы системного воспаления. Эндотелиальная дисфункция и системное воспаление низкой активности (low-grade inflammation) в настоящее время признаны основными патогенетическими механизмами развития атеросклероза и макроангиопатий при СД [1, 2, 6, 10, 13, 14]. Высокая диагностическая чувствительность является основным требованием к методам, применяемым для диагностики ангиопатий в их начальных стадиях, то есть при наличии ангиопатии тесты в большинстве случаев должны давать положительный результат, при этом отрицательный результат обычно позволяет врачу с высокой долей вероятности исключать наличие данной патологии.

На кафедре факультетской терапии ГОУ ВПО ВолгГМУ в течение последних 10 лет проводятся исследования информативности лабораторных патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных бессимптомными формами атеросклероза, ИБС и СД. Нами исследованы содержание антител к компонентам соединительной ткани атеросклеротических бляшек (коллагену, хондроитин-сульфату и гиалуронату), уровни маркёров системного воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α), а также биохимические маркёры эндотелиальной дисфункции (фактор фон Виллебранда (фФВ), эндотелин-1 и эндотелиальная NO-синтаза, eNOs) в крови при бессимптомном атеросклерозе, при хронических формах ИБС и при остром коронарном синдроме (ОКС). Для исключения неспецифических реакций мы не включали в исследования больных с состояниями, сопровождающимися провоспалительными изменениями в цитокиновой панели, с эндотелиальной дисфункцией иного генеза и состояниями, сопровождающимися деструкцией соединительнотканых компонентов, не обусловленной атеросклеротическим процессом.

Для диагностики атеросклероза, хронической ИБС, СД и диабетических ангиопатий, а также острых форм ИБС мы пользовались рекомендациями ВНОК [4], РКО [8] и Эндокринологического научного центра МЗ РФ [7]. Для выявления бессимптомного

атеросклероза нами использовались такие методы, как определение индекса жесткости сосудистой стенки фотоплетизмометрическим датчиком, исследование скорости распространения пульсовой волны, оценка толщины комплекса интима-медия сонных артерий, а также ультразвуковое исследование аорты и особенностей кровотока в периферических сосудах. Для оценки сывороточного уровня аутоантител к компонентам соединительной ткани, уровня провоспалительных цитокинов и биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции нами использовался метод твердофазного иммуоферментного анализа. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS 16.0.

В проведенное исследование был включен 541 человек, из которых было 198 пациентов с бессимптомным атеросклерозом (БА), 112 пациентов с хронической ИБС (ХИБС), 135 пациентов с ОКС, 94 пациента с доказанной ДАП и 92 человека контрольной группы без признаков сердечно-сосудистой патологии. По демографической и антропометрической характеристике группы обследованных больных достоверных различий не имели. Результаты определения содержания антител к компонентам соединительной ткани в крови у лиц контрольной группы (условно-здоровые доноры), при бессимптомном атеросклерозе, при ДАП, при различных формах хронической ИБС и при острых коронарных синдромах в первые сутки от их клинического дебюта представлены в табл. 1.

Результаты определения содержания провоспалительных цитокинов в крови у лиц контрольной группы (условно-здоровые доноры), при бессимптомном атеросклерозе, при ДАП, при различных формах хронической ИБС и при острых коронарных синдромах в первые сутки их клинического дебюта представлены в табл. 2.

Результаты определения биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции у лиц контрольной группы (условно-здоровые доноры), при бессимптомном атеросклерозе, при диабетических ангиопатиях (ДАП), при различных формах хронической ИБС представлены в табл. 3.

Таблица 1

Содержание антител к компонентам соединительной ткани у больных в различных клинических группах, ед. оп. пл., Ме (межквартильный интервал)

Антитела	Контрольная группа (n = 92)	Бессимптомный атеросклероз (n = 108)	Хронические формы ИБС (n = 112)	ДАП (n = 94)	ОКС (n = 135)
Анти-коллаген	1,27 (0,81; 1,98)	1,36 (0,75; 1,52)	1,87 (1,23; 2,21)*	1,98 (1,05; 2,48)**	2,75 (1,96; 3,38) ^x
Анти-ХС	1,76 (1,14; 2,27)	1,93 (1,37; 2,28)	1,96 (1,35; 2,78)	2,04 (1,54; 2,96)**	2,47 (2,31; 3,61) ^x
Анти-ГК	1,14 (0,54; 1,57)	1,51 (1,14; 2,73) ^{xx}	1,80 (1,21; 2,62)	2,17 (1,41; 2,84)**	2,97 (2,43; 3,87) ^x

* $p < 0,05$ в сравнении с бессимптомным атеросклерозом;

** $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

^x $p < 0,05$ в сравнении с хронической ИБС;

^{xx} $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов у больных в различных клинических группах, пг/мл, Ме (межквартильный интервал)

Цитокины	Контрольная группа (n = 92)	Бессимптомный атеросклероз (n = 108)	Хронические формы ИБС (n = 112)	ДАП (n = 94)	ОКС (n = 135)
ИЛ-1	36,6 (20,8; 47,1)	52,7 (22, 5;88,4) ^{xx}	97,5 (53,8; 133,7)*	182,4 (104,8; 197,5)**	265,8 (134,5; 303,9) ^x
ФНО- α	9,2 (1,9; 15,3)	18,3 (2,4; 24,8)	18,0 (7,6; 47,5)*	39,6 (20,1; 41,9)**	76,3 (45,1; 98,1) ^x
ИЛ-6	8,8 (4,5; 13,8)	18,5 (3,4; 27,8) ^{xx}	16,6 (5,0; 22,5)*	31,5 (14,3; 35,7)**	46,8 (21,1; 86,4) ^x

^{xx}p < 0,05 в сравнении с контрольной группой;
^{*}p < 0,05 в сравнении с бессимптомным атеросклерозом;
^{**}p < 0,05 в сравнении с контрольной группой;
^{*}p < 0,05 в сравнении с хронической ИБС.

Таблица 3

Содержание биохимических маркёров эндотелиальной дисфункции, Ме (межквартильный интервал)

Маркёры	Контрольная группа (n = 92)	Бессимптомный атеросклероз (n = 108)	Хронические формы ИБС (n = 112)	ДАП (n = 94)
Эндотелин-1, fmol/ml	0,53 (0,17; 0,73)	1,42 (0,91; 2,21)*	4,35 (1,05; 5,75)**	1,85 (1,48; 2,54)?
ффВ, U/ml	1,44 (0,91; 2,21)	2,73 (0,38; 5,11)	3,7(2,2; 5,3)**	5,38 (2,94; 9,87)?
eNOs, пг/мл	381,0 (279,0; 427,7)	295,5 (206,5; 367,5)	221 (185,3;265,4)**	226,0 (127,0; 271,5)

^{*}p < 0,05 в сравнении с контрольной группой;
^{**}p < 0,05 в сравнении с бессимптомным атеросклерозом;
^{*}p < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

Как следует из представленных данных, нами обнаружено повышение уровня аутоиммунных воспалительных маркёров, маркёров системного воспаления, эндотелина-1 и прокоагулянтных факторов (ффВ) как на фоне манифестных заболеваний (клинически выраженной ИБС, при диабетических ангиопатиях, ОКС), так и у больных с бессимптомным атеросклерозом. Следует отметить, что при манифестных формах сердечно-сосудистой патологии повышение уровня биохимических показателей носило достоверный характер, а при бессимптомном атеросклерозе достоверные различия по сравнению с контролем выявлены нами по содержанию антител к гиалуроновой кислоте, ИЛ-1, ИЛ-6 и эндотелина-1. Значительное снижение концентрации eNOs наблюдалось при диабетической ангиопатии и ХИБС, носившее в последнем случае достоверный характер. Наиболее выраженные изменения уровней маркёров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и продукции аутоантител обнаружено при тяжелых и неблагоприятных формах ангиопатии у больных СД, а также в группе ОКС.

Установленные нами закономерности отражают патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции, аутоиммунных процессов и системных воспалительных реакций в развитии и прогрессировании поражения сосудистой стенки при атеросклеротическом процессе и при СД.

При помощи ROC-анализа была оценена возможность использования исследованных нами показателей для ранней диагностики различных форм патологии сосудистой стенки. Путем построения ROC-кривых (про-

грамма SPSS 16.0) мы вычисляли площадь под кривой (Area Under Curve), которая характеризует прогностическую эффективность того или иного маркёра. Для выбора лучшего из группы маркёра учитывали пороговое значение исследованного показателя как точку на ROC-кривой, расположенную ближе всего к ее верхнему левому углу (рис.) и отражающую наилучшее соотношение чувствительности и специфичности.

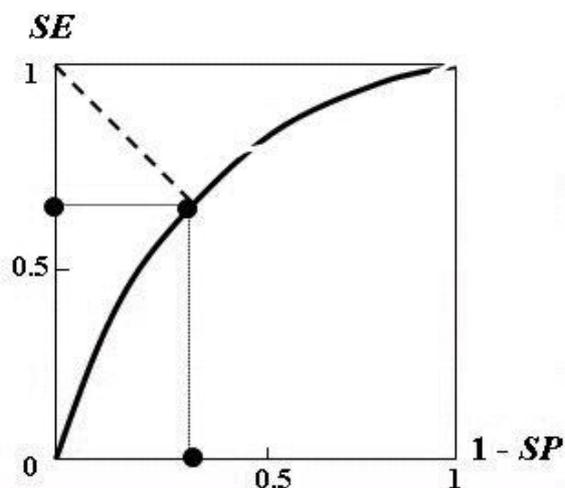


Рис. Методика выбора порогового значения показателя с использованием ROC-кривой

В табл. 4 приведены наиболее эффективные показатели маркёров аутоиммунного воспаления, их про-

Таблица 4

Основные характеристики определения маркёров аутоиммунного воспаления при сосудистых заболеваниях

Заболевание	Показатель	AUC	reference	SE, %
Бессимптомный атеросклероз	Анти-ГК	0,68*	1,3 ед. оп. пл.	65,1
Хроническая ИБС	Анти-коллаген	0,77*	1,6 ед. оп. пл.	73,9
ДАП	Анти-коллаген	0,72*	1,5 ед. оп. пл.	78,8
ОКС	Анти-ХС	0,65*	2,4 ед. оп. пл.	65,9

* $p < 0,05$.

гностическая эффективность (AUC), пороговые значения и соответствующие им значения диагностической чувствительности (SE).

В табл. 5 представлены наиболее эффективные показатели цитокиновой панели, их прогностическая эффективность (AUC), пороговые значения и соответствующие им значения диагностической чувствительности (SE).

В табл. 6 приведены наиболее эффективные маркёры эндотелиальной дисфункции, их прогностическая эффективность (AUC), пороговые значения и соответствующие им значения диагностической чувствительности (SE).

Как следует из приведенных результатов, для оценки риска наличия бессимптомного атеросклероза наиболее информативно определение сывороточного уровня аутоантител к гиалуроновой кислоте, уровня ИЛ-1 и эндотелина-1. При ХИБС наибольшую прогностическую эффективность имеет уровень аутоантител к коллагену, уровень ИЛ-6 и определение концентрации eNOs. Для оценки риска наличия ангиопатии при СД информативно определение аутоантител к коллагену, уровня ИЛ-1 и ффВ. Вероятность наличия ОКС можно наиболее достоверно оценить, определяя сывороточные уровни аутоантител к хондроитин-сульфату и ФНО- α .

Таким образом, в результате проведенных нами исследований были выявлены достаточно чувствитель-

ные лабораторные маркёры повреждения сосудистой стенки, отражающие различные звенья патогенеза данного патологического процесса: неспецифическое системное воспаление, аутоиммунный воспалительный компонент и дисфункцию эндотелия. Их определение экономически эффективно, быстро выполнимо, так как предполагает использование метода твердофазного ИФА и доступно практически во всех учреждениях здравоохранения первичного звена.

При использовании предложенных нами тестов необходимо учитывать возможность наличия у больного других заболеваний, сопровождающихся аналогичными изменениями, поэтому перед скринингом необходимо исключить клинические ситуации, снижающие специфичность данных обследований.

В результате проведенного исследования нами были предложены следующие практические рекомендации.

Для ранней лабораторной диагностики бессимптомного атеросклероза в клинической практике может быть рекомендовано определение антител к гиалуроновой кислоте, уровня ИЛ-1 и концентрации эндотелина-1. С повышенным риском наличия данного патологического состояния ассоциирован уровень аутоантител к гиалуроновой кислоте более 1,3 ед. оп. пл., уровень ИЛ-1 выше 42 пг/мл и концентрация эндотелина-1, превышающая 1,1 fmol/ml.

Таблица 5

Основные характеристики определения маркёров системного воспаления при сосудистых заболеваниях

Заболевание	Показатель	AUC	reference	SE, %
Бессимптомный атеросклероз	ИЛ-1	0,62*	42 пг/мл	62,5
Хроническая ИБС	ИЛ-6	0,67*	10,3 пг/мл	69,7
ДАП	ИЛ-1	0,70*	115 пг/мл	70,2
ОКС	ФНО- α	0,64*	52,7 пг/мл	72,1

* $p < 0,05$.

Таблица 6

Основные характеристики определения маркёров эндотелиальной дисфункции при сосудистых заболеваниях

Заболевание	Показатель	AUC	reference	SE, %
Бессимптомный атеросклероз	Эндотелин-1	0,64*	Более 1,1 fmol/ml	73,1
Хроническая ИБС	eNOs	0,62*	Менее 250 пг/мл	62,8
ДАП	ффВ	0,74*	Более 3,8 U/ml	79,5

* $p < 0,05$.

Для ранней лабораторной диагностики хронических форм ИБС может быть рекомендовано определение уровня аутоантител к коллагену, уровня ИЛ-6 и концентрации eNOs. С повышенным риском наличия хронической ИБС ассоциирован уровень аутоантител к коллагену более 1,6 ед. оп. пл., уровень ИЛ-6 выше 10,3 пг/мл и концентрация eNOs в сыворотке менее 250 пг/мл.

Для ранней лабораторной диагностики ангиопатий при СД может быть рекомендовано определение уровня аутоантител к коллагену, уровня ИЛ-1 и концентрация ффВ. С повышенным риском наличия диабетической ангиопатии ассоциирован уровень аутоантител к коллагену более 1,5 ед. оп. пл., уровень ИЛ-1 выше 115 пг/мл и концентрация ффВ более 3,8 U/ml.

Для оценки вероятности наличия у больного ОКС может быть использовано определение уровня аутоантител к хондроитин-сульфату и концентрация ФНО- α . Для ОКС характерно повышение уровня антител к хондроитин-сульфату выше 2,4 ед. оп. пл. и уровень ФНО- α выше 52,7 пг/мл.

В соответствии с предлагаемым нами алгоритмом вначале выполняется исследование биохимических маркеров повреждения сосудистой стенки, имеющих при правильном выборе показаний достаточно высокую чувствительность. Выбор конкретного теста определяется тем заболеванием и клиническим состоянием, которое предполагается у больного. При превышении референсного значения дальнейшее обследование продолжается с применением методик, имеющих высокую специфичность.

Предложенный нами подход позволяет оптимизировать обследование больных с повышенным сердечно-сосудистым риском, снижать экономические затраты на их обследование, а также выявлять у них различные формы поражения сосудистой стенки на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А. Р., Тарасов А. А., Безбородова Т. А. и др. // Вестник ВолГМУ, Волгоград. — 2010. — № 1 (33). — С. 3—8.

2. Бабаева А. Р., Тарасов А. А., Давыдов С. И. и др. // Вестник ВолГМУ. — 2006. — № 3 (19). — С. 18—23.

3. Бабаева А. Р., Тарасов А. А., Лекарева И. В. Состояние диагностики и гликемического контроля сахарного диабета при неотложных состояниях // Вопросы неотложной кардиологии-2012. — М., 2012. — С. 24—25.

4. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. — М., 2009.

5. Давыдов С. И., Тарасов А. А., Емельянова А. Л. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 11 (1). — С. 49—53.

6. Давыдов С. И., Тарасов А. А., Киселева М. А. и др. // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 25 (2). — С. 118—119.

7. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. Выпуск 6 / Дедов И. И., Шестакова М. В., Александров А. А. и др. — М., 2013.

8. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 10 (6). — Прил. 2.

9. Оганов Р. Г., Калинина А. М., Поздняков Ю. М. Профилактическая кардиология: руководство для врачей. — М., 2007.

10. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Власов Т. Д. и др. // Клинико-лабораторный консилиум. — СПб., 2007. — № 18. — С. 31—36.

11. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Под ред. академика Е. И. Чазова и др. — М., 2007.

12. Тарасов А. А., Давыдов С. И., Безбородова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — № 7 (5). — С. 574—578.

13. Goldberg R. // J Clin Endocrinol Metab. — 2009. — Vol. 94 (9). — P. 3171—3182.

14. Hartge M. M., Unger T., Kintscher U. // Diab. Vasc. Dis Res. — 2011. — Vol. 4 (2). — P. 84—88.

Контактная информация

Бабаева Аида Руфатовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: arbabaeva@list.ru