УДК 616.12-008.331.1-02:616.13-018.74-002-022.61.7-07

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ИЗМЕНЕНИИ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Шаврин А.П., Ховаева Я.Б.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера», Пермь, e-mail: ashavrin1@mail.ru

Проведено исследование латентных внутриклеточных инфекций, сосудистого микровоспаления и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии у лиц с артериальной гипертензией. С использованием многомерных методов статистического анализа выявлена тесная взаимосвязь толщины КИМ с уровнем систолического и диастолического артериального давления. Установлено, что патологическое утолщение КИМ при артериальной гипертензии связано не только с повышением кровяного давления в сосуде, но и с персистенцией хронических внутриклеточных инфекций (CMV и C.pneumoniae) тропных к эндотелию сосудов, а также с выраженностью внутрисосудистого микровоспаления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, толщина комплекса интима-медиа, внутриклеточные инфекции, воспаление

THE ROLE OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY FACTORS IN CHANGING OF INTIMA-MEDIA COMPLEX THICKNESS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Shavrin A.P., Khovaeva Y.B.

State Academy of Medicine n. a. Acad. E.A. Wagner, Perm, e-mail:ashavrin1@mail.ru

Investigation of latent intracellular infections, vascular micro inflammation and intima-media complex (IMC) thickness of carotid artery was fulfilled in persons with arterial hypertension. Close connection between IMC thickness and the level of systolic and diastolic arterial pressure was revealed with the use of multivariate methods of statistic analysis. It was established that pathological IMC thickness in arterial hypertension is connected not only with the increase of vascular blood pressure but with persistence of chronic intracellular infections (CMV and C. pneumonia) of vessels located preferably in vascular endothelium and expressed intravascular micro inflammation.

Keywords: arterial hypertension, intima-media complex thickness, intracellular infections, inflammation

Артериальная гипертензия является одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем, определяющих структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В связи с чем не ослабевает интерес к изучению основ патогенеза и возможных путей фармакотерапии этой патологии. В последние годы внимание исследователей привлекает нарушение функции сосудистой стенки и в частности состояние комплекса интима-мадиа (КИМ). Выявлено, что толщина КИМ увеличивается под влиянием различных факторов – возраста [7], курения сигарет [9], нарушения липидного обмена [5] и др. Изменения толщины КИМ могут быть обусловлены воздействием на сосудистую стенку пульсаций кровяного давления [10, 8] и указывается на роль сосудистого воспаления [6]. Однако до настоящего времени условия процесса утолщения КИМ изучены недостаточно. Не установлена роль хронических латентных инфекций, тропных к эндотелию сосудов в инициации сосудистого воспаления и процессе утолщения КИМ при артериальной гипертензии.

Целью работы являлось изучение инфицированности латентными внутриклеточными инфекциями, выраженности сосудистого микровоспаления и состояния комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования

Обследовано 184 человека, из них 83 мужчины и 101 женщина, средний возраст 42,9 ± 0,5 лет. Это были практически здоровые лица в возрасте от 18 до 60 лет, у которых отсутствовали какие-либо острые и хронические заболевания органов и систем, а также лица с впервые выявленной не леченной артериальной гипертензией. Из исследования исключались лица с наличием, по данным клинического обследования, поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний, наличием в анамнезе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью любого функционального класса, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, ожирения, острых и обострения хронических заболеваний органов и систем, беременность.

Исследование включало в себя клиническое обследование с определением антропометрических параметров и уровня АД методом Короткова согласно рекомендациям ВНОК [2], лабораторные исследования – общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, мочевой кислоты, липидного спектра. Общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли энзиматическим методом на автоанализаторе «Техникон». ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП рассчитывали по формулам [3]. Наличие и выраженность воспаления оценивали по количеству С-реактивного белка

(CRP) и цитокинов: – фактор некроза опухолей альфа (TNFα), интерферон гамма (INFγ), интерлейкинов (IL) 1, 4, 8. CRP определяли иммуноферментным методом (ИФМ) тест-системами SeroELISA «Diagnostic Systems Laboratories» (США). Цитокины – ИФМ с помощью отечественных тест-систем ООО «Цитокин» (СПб).

ИФМ реактивами SeroELISA выявляли инфицированность вирусом простого герпеса 1 типа (HSV-1), цитомегаловирусом (CMV), хламидиями пневмонии (C.pneumoniae). Для выявления антител к хеликобактеру пилори (Hp) и бета-гемолитическому стрептококку группы А (стрептококк-β) использовали тест-системы фирмы «Вектор» (Россия). В каждой группе определяли процент инфицированных лиц и высчитывали индекс инфекционной нагрузки (ИИН) – сумма инфицированных лиц исследуемыми инфекциями, отнесенная к 100 %.

Ультразвуковое сканирование брахеоцефальных сосудов проводилось на аппарате Aloka 5000 для визуализации атеросклеротических бляшек и определения толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета «Статистика» версия 6.2, с определением числовых характеристик переменных – средней арифметической (*M*), средней ошибки выборки (*m*) и определением достоверности различий (*p*). Результаты исследования были подвергнуты математической обработке с использованием кластерного и регрессионного анализа [1]. Массив данных был стандартизирован согласно рекомендациям разработчиков программы Statistica-6.2. Процесс кластеризации проводился с использованием метода К-средних и метода одиночной связи, определяющего первичный кластер, к которому в дальнейшем последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу «ближайшего соседа». Критерием объединения является величина евклидового расстояния (d). Также проведен множественный регрессионный анализ, являющийся инструментом исследования влияния независимых переменных на зависимую переменную, и использован метод описания зависимостей в трехмерной геометрической модели.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку в литературе имеются указания на взаимосвязь толщины КИМ с уровнем АД [10], нами были использованы возможности кластерного анализа. В процессе кластеризации с использованием метода К-средних по показателю толщины КИМ программа Statistica-6.2 разделила объекты наблюдения на 2 кластера (группы) (рис. 1).

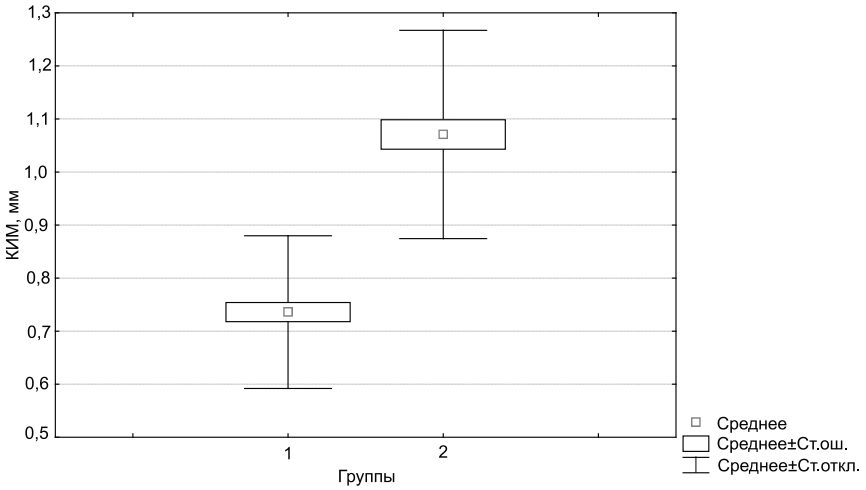

Рис. 1. Показатели толщины КИМ в группах, сформированных в процессе кластеризации обследуемых

Половозрастной состав лиц в этих группах был одинаков. Первую группу образовали 106 человек, из них 45 мужчин и 48 женщин, средний возраст 42,1 ± 0,8 года. Вторую группу составили 78 человек (43 мужчины, 35 женщин), средний возраст 43,5 ± 0,9 года ($p = 0,32$).

При анализе лиц, вошедших в кластеры, выяснилось, что первую группу составили пациенты с уровнем систолического артериального давления (САД) от 105 до 168 мм рт. ст., и диастолического артериального давления (ДАД) от 60 до 102 мм рт. ст. Средний уровень САД в группе был 144,2 ± 3,9 мм рт. ст., ДАД 82,8 ± 2,5 мм рт. ст. Вторую группу образовали лица с уровнем САД от 126 до 170 мм рт. ст. и ДАД от 80 до 115 мм рт. ст., средний уровень САД был 152,4 ± 4,1 мм рт. ст. ($p = 0,01$), ДАД 96,4 ± 3,4 мм рт. ст. ($p = 0,001$).

Показатель толщины КИМ в первой группе в среднем составил 0,73 ± 0,02 мм, во второй – 1,08 ± 0,03 мм ($p = 0,0001$). Отмечались различия и по пульсовому индексу (PI), который указывает на жесткость артерий, величина PI во второй группе была больше, чем в первой, и составила

1,96 ± 0,12 усл. ед., против 1,72 ± 0,1 усл. ед. в первом (p = 0,03). Диаметр ОСА во второй группе достигал 7,8 ± 0,4 мм, в то время как в первой группе он составил в среднем 6,4 ± 0,2 мм (p = 0,01).

Корреляционный анализ между САД и толщиной КИМ в первой группе выявил прямую взаимосвязь на уровне r = 0,72 (p < 0,05), во второй – r = 0,83 (p < 0,05). В первой группе эти корреляционные взаимоотношения отмечаются во всём диапазоне наблюдаемых величин САД (рис. 2).

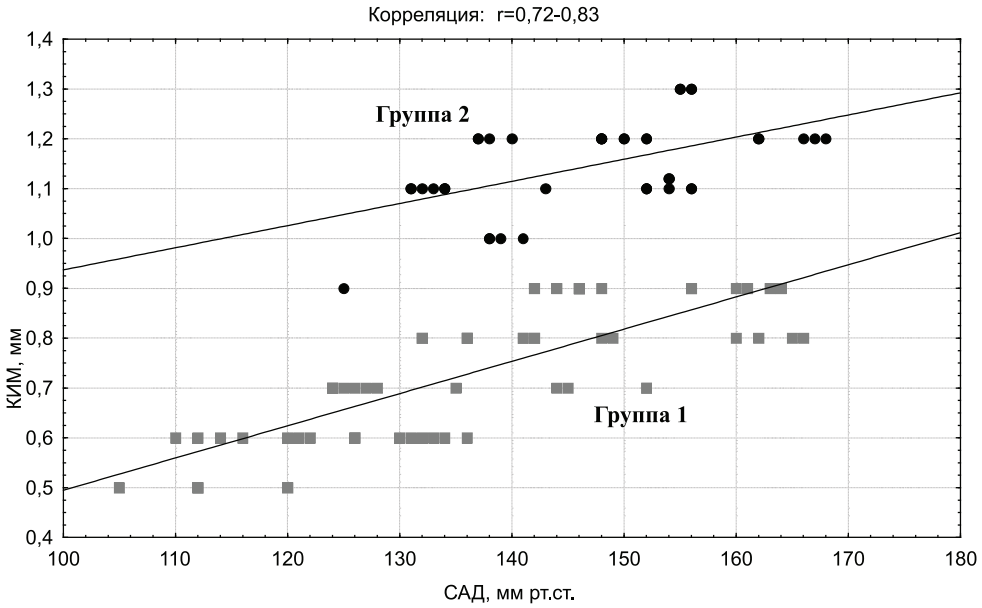

Рис. 2. Регрессионный анализ зависимости двух переменных (КИМ и САД) в первом (нижняя линия тренда и объекты наблюдения, помеченные кубиками) и втором кластере (верхняя линия тренда с объектами наблюдения, помеченными кружками)

Во второй группе корреляционные связи захватывали показатели САД, начиная с величин 130 мм рт. ст., то есть сюда вошли лица с высоким нормальным АД и лица с АГ. Такие же закономерности взаимосвязи наблюдаются между толщиной КИМ и ДАД. В первой группе корреляции составили: r = 0,70 (p < 0,05), во второй группе корреляции составили: r = 0,73 (p < 0,05).

Следует отметить, что во второй группе инфекционная нагрузка была в два раза выше, чем в первой (таблица). Увеличение показателя ИИН происходит за счет увеличения числа инфицированных C.pneumoniae, процент инфицированности составил 50% во второй группе и 17% в первой (p = 0,03), увеличения инфицированности H.pylori до 86%, против 36% (p = 0,02), но без повышения титра антител классов IgG, титр которых составил 49,1 ± 8,5 и 41,8 ± 10,5 усл.ед. соответственно (p = 0,81), и повышения количества антител JgG к CMV до 149,1 ± 18,5 UE/мл во второй группе, по сравнению с первой – 40,8 ± 10,1 UE/мл (p = 0,01).

На ряду с этим, у лиц второй группы более выражен воспалительный процесс, оцениваемый по количеству растворимых факторов сосудистого микровоспаления – CRP, IL-1, IL-8, TNFα (табл. 1). Корреляционный анализ также выявил, только у лиц второй группы, взаимосвязь между толщиной КИМ и маркерами сосудистого воспаления – CRP (r = 0,45, p < 0,05), IL-8 (r = 0,63, p < 0,05) и TNFα (r = 0,66, p < 0,05).

Поскольку, по данным литературы, нарушение липидного обмена часто сочетается с утолщением КИМ при атеросклерозе [9, 10] и с артериальной гипертензией [4], нами были проанализированы показатели липидного спектра в исследуемых группах. Выяснилось, что между первой и второй группами нет достоверных различий по уровню атерогенных фракций липидов, хотя надо отметить, что имелась тенденция к их увеличению во второй группе. Уровню ОХС в первой группе составил 5,1 ± 0,4 ммоль/л, во второй 5,8 ± 0,3 ммоль/л (p = 0,41), ХС-ЛПНП – 2,5 ± 0,4 и 3,1 ± 0,3 ммоль/л соответственно (p = 0,11), ТГ – 1,7 ± 0,1 и 1,5 ± 0,3 ммоль/л соответственно (p = 0,19). Но уровень ХС-ЛПВП в первой группе был достоверно выше, чем во второй (1,7 ± 0,1 и 1,3 ± 0,1 ммоль/л соответственно, p = 0,03). При этом только у лиц первой группы

имелась отрицательная корреляционная связь между КИМ и ХС-ЛПВП ($r = –0,40$, $p = 0,03$), во второй группе этой взаимосвязи не было.

Некоторые особенности взаимоотношения изучаемых показателей с толщиной КИМ во второй группе раскрывает кластерный анализ, выполненный методом одиночной связи, определяющим первичный кластер, к которому последовательно присоединяется наиболее близкий показатель (рис. 3). На рисунке видно, что КИМ образует кластер с показателем, отражающим величину инфекционной нагрузки на организм – ИИН. Этот кластер образуется на расстоянии $d = 8,9$ усл.ед. и находится в тесной линейной связи с первичным кластером, объединяющим САД и ДАД ($d = 6,4$ усл. ед.). Таким образом, эти данные подчеркивают, что именно инфекционная нагрузка на организм в сочетании с уровнем артериального давления (САД и ДАД) являются наиболее значимыми факторами изменения толщины КИМ. Если рассматривать увеличение толщины КИМ как результат внутрисосудистого воспаления, который более выражен во второй группе, то понятно, почему эти линейные взаимоотношения завершает показатель воспаления – CRP, который формирует с этими показателями конгломерат всего на уровне $d = 11,5$ усл. ед.

Показатели инфицированности, воспалительного процесса и липидного обмена в двух кластерах ($M \pm m$)

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	***p*** **=**
ИИН усл.ед.	2,0 ± 0,1	3,5 ± 0,2	0,0002
CRP, мкг/мл	0,85 ± 0,2	5,7 ± 0,8	0,001
IL-1, pg/мл	2,7 ± 0,3	18,2 ± 0,4	0,005
IL-8, pg/мл	11,1 ± 1,7	40,4 ± 2,3	0,01
TNFa, pg/мл	5,8 ± 1,3	39,1 ± 5,1	0,02
ОХС	5,1 ± 0,4	5,8 ± 0,3	0,41
ХС-ЛПВП	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,03
ХС-ЛПНП	2,5 ± 0,4	3,1 ± 0,3	0,11
ТГ	1,7 ± 0,1	1,5 ± 0,3	0,19

Обозначения: ИИН – индекс инфекционной нагрузки, CRP – С-реактивный белок, IL – интерлейкины 1,8, TNFα – фактор некроза опухоли альфа, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липипротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липипротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды.

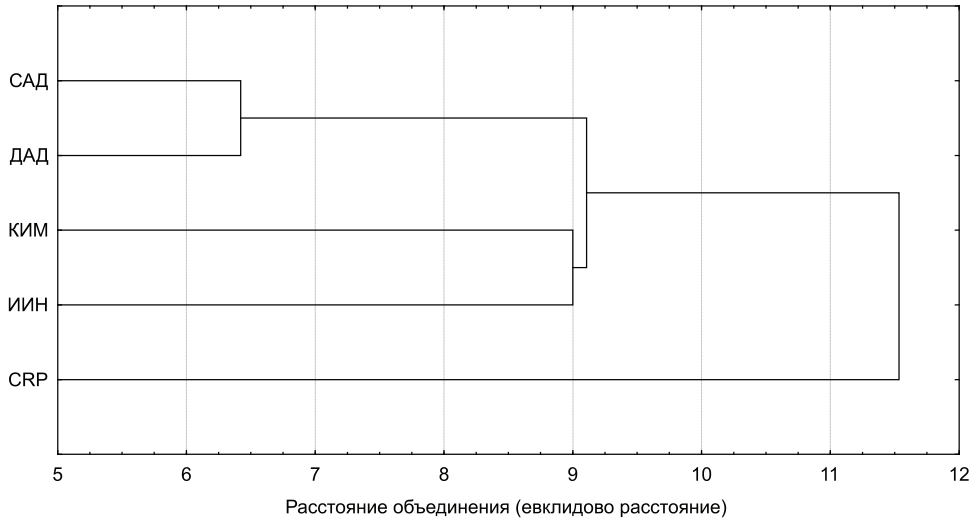

Рис. 3. Дендрограмма кластеров исследуемых показателей (метод одиночной связи). Обозначения: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, ИИН – индекс инфекционной нагрузки, CRP – С-реактивный белок

Вышесказанное подтверждается и другой математической моделью (рис. 4). Так, при построении логистической модели зависимости трех показателей (толщина КИМ, уровень АД и величина ИНН) в пространстве куба выявляется, что наибольшие величины КИМ регистрируются при наличии в организме трёх и более латентных внутриклеточных инфекций и при повышении САД более 130 мм рт. ст. и ДАД более 85 мм рт. ст. Следует отметить, что таких взаимоотношений между этими тремя показателями у лиц первой группы выявлено не было.

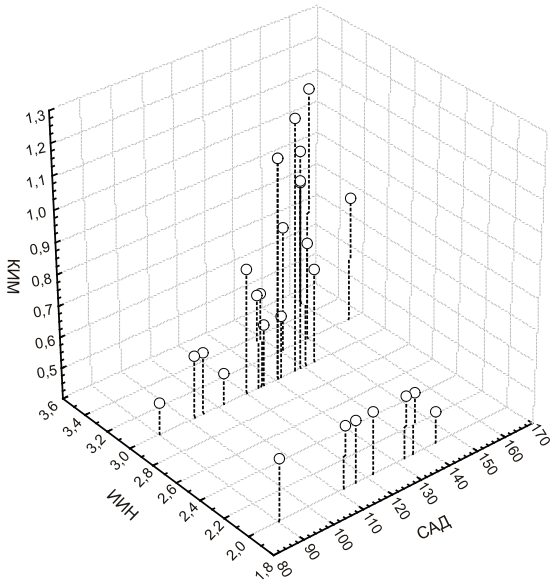

Рис. 4. Трехмерный график зависимости между толщиной КИМ, индексом инфекционной нагрузки и уровнем САД у лиц второй группы. Обозначения: КИМ – толщина комплекса интима-медиа, ИИН – индекс инфекционной нагрузки, САД – систолическое артериальное давление

Заключение

Проведенное исследование показало, что толщина КИМ стенки сосуда связана с уровнем как систолического, так и диастолического АД. Однако в условиях отсутствия признаков выраженного сосудистого воспаления и слабой инфицированности организма (ИИН менее 3,0) толщина КИМ увеличивается от 0,5 до 0,9 мм только пропорционально уровню САД и ДАД. Увеличение толщины КИМ более 0,9 мм отмечается при уровне САД более 130 мм рт. ст., и ДАД более 85 мм рт. ст. и в условиях высокой инфекционной нагрузки и выраженного внутрисосудистого воспаления. Зависимость этих трех показателей друг от друга в логистической модели в пространстве куба, указывает на их очень тесные взаимосвязи, и свидетельствует о важной роли хронических латентных инфекций и развития сосудистого микровоспаления в процессе утолщения толщины КИМ и повышении уровня артериального давления.

Таким образом, патологическое утолщение КИМ при артериальной гипертензии связано не только с повышением кровяного давления в сосуде, но и с персистенцией хронических внутриклеточных инфекций (CMV и C.pneumoniae), тропных к эндотелию сосудов, а также с выраженностью внутрисосудистого микровоспаления.

Список литературы

1. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. – М.: Форум, 2004. – 464 с.

2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №6. – Приложение 2.

3. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов / В.В. Долгов, В.Н. Титов, М.Г. Творогова и др. – Тверь: Губернская медицина, 1999. – 54 с.

4. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X / М.В. Мельник, Т.Е. Рыбкина, М.В. Чубаров, и др. // РМЖ. – 2003. – Т.11, №21. – С. 1145–1149.

5. Amarenco P., Labreuche J., Touboul P.J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 489–496.

6. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J.P. Halcox, W.H. Shenke, G. Zalos et. al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 6. – P. 653–658.

7. Homma S., Hirose N., Ishida H. et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians // Stroke. – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 830–835.

8. Salonen R., Salonen J.T. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study //Ann Med. – 1991. – Vol. 23, № 1. – P. 23–27.

9. Salonen R., Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study // Atherosclerosis. – 1990. – Vol. 81, № 1. – P. 33–40.

10. Sever P.S., Dahluf B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361, № 9364. – P. 1149–1158.

Рецензенты:

Аминова А.И., д.м.н., зав. клиникой ФГУН «Федеральный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Владимирский Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и традиционных методов лечения ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 08.06.2011.