

Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления

А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева, Б.В. Головской

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Шаврин А.П. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера; Ховаева Я.Б. — заведующая кафедрой терапии и семейной медицины ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера; Головской Б.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера», ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, Россия, 614000. Тел./факс: 8 (342) 236–58–87. E-mail: ashavrin1@mail.ru (Шаврин Андрей Петрович).

Резюме

Цель исследования — оценить состояние комплекса интима-медиа сонных артерий, выраженность сосудистого микровоспаления у лиц с разным уровнем артериального давления (АД). **Материалы и методы.** У 194 человек (средний возраст $42,1 \pm 0,5$ года), разделенных на 5 групп по уровню АД согласно классификации ВОЗ 2004, проведено комплексное обследование, включавшее ультразвуковое исследование сосудов на аппарате Aloka 5000 с измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ), исследование липидного спектра, определение в плазме крови количества С-реактивного белка (CRP) и цитокинов — $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-8, IL-4, специфических антител IgG к CMV, HCV-1, Cl. pneumoniae, H. pylori и β -стрептококку (АСЛО). **Результаты.** Проведенное исследование показало, что толщина КИМ стенки сосуда связана с уровнем систолического и диастолического АД. Характер этой связи различен. При отсутствии признаков сосудистого воспаления и низкой инфицированности организма толщина КИМ увеличивается только пропорционально уровню АД и не более чем до 0,9 мм. Если имеется высокая инфекционная нагрузка и признаки воспаления в сосудах, то толщина КИМ увеличивается более 0,9 мм. Изменения сосудистой стенки, выраженность воспалительного процесса являются практически идентичными у лиц с высоким нормальным АД и у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа, внутриклеточные инфекции, воспаление, артериальное давление.

Relationship between carotid intima-media complex thickness, vascular microinflammation, and blood pressure level

A.P. Shavrin, Y.B. Khovaeva, B.V. Golovskoy

Perm State Medical Academy named after Academician E.A. Vagner, Perm, Russia

Corresponding author: Perm State Medical Academy, 26 Petropavlovskaya st., Perm, Russia, 614000. Phone/fax: 8 (342) 236–58–87. E-mail: ashavrin1@mail.ru (Andrei P. Shavrin, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Diseases and Family Medicine at Perm State Medical Academy named after Academician E.A. Vagner).

Abstract

Objective. To assess the carotid artery intima-media complex thickness (IMT) and vascular microinflammation in subjects with different level of blood pressure (BP). **Design and methods.** 194 subjects (mean age $42,1 \pm 0,5$ years) were divided into 5 groups according to the BP level (WHO classification, 2004). Following methods were performed: ultrasound examination of carotid arteries by means of Aloka 5000 with IMT measurement, lipid spectrum investigation, C-reactive protein (CRP) quantitative analysis and serum levels of cytokines ($\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-8, IL-4), as well as specific antibodies IgG to CMV, HCV-1, Cl. pneumoniae, H. pylori and β -streptococci (ASLO). **Results.** IMT is related to the level of systolic and diastolic BP in a different way. In the absence of vascular inflammation and low infection contamination level IMT is increased up to 0,9 mm in proportion to BP. In case of high contamination and in presence of vascular inflammation IMT is more than 0,9 mm. The vascular wall changes and inflammation level are almost identical in subjects with high normal BP and in hypertensive subjects.

Key words: intima-media thickness, intracellular infections, inflammation, blood pressure.

Статья поступила в редакцию: 15.03.11. и принята к печати: 30.03.11.

Введение

В настоящее время большое значение придается состоянию сосудистой стенки в развитии патологии сердечно-сосудистой системы. Благодаря широкому внедрению в практическое здравоохранение ультразвукового метода исследования сосудов, врач получает различные сведения о состоянии внутренних слоев сосудов, в частности комплекса интима-медиа (КИМ). Толщина КИМ определяет не только функциональные возможности артерии, но и развитие атеросклеротического процесса [1]. Выявлена взаимосвязь утолщения КИМ общей сонной артерии (ОСА) с возрастом [2]. Толщина КИМ возрастает у курящих пациентов [3], у больных, имеющих нарушения липидного обмена [4], у больных гипертонической болезнью [5]. Однако до настоящего времени условия развития процесса утолщения КИМ изучены не достаточно. Высказывается мнение, что определенную роль в процессе утолщения КИМ играет воспаление, и толщина КИМ находится в зависимости от активности системных факторов сосудистого воспаления [6].

Целью исследования явилась оценка состояния КИМ сонных артерий, выраженность сосудистого микровоспаления у лиц с разным уровнем артериального давления (АД).

Материалы и методы

Обследовано 194 человека (93 мужчины и 101 женщина). В зависимости от уровня АД обследованные лица были разделены на пять групп. Первую группу составили лица с систолическим АД (САД) менее 110 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) менее 70 мм рт. ст. Таких было 23 человека (8 мужчин и 15 женщин), средний возраст составил $41,8 \pm 2,5$ года. Вторую группу образовали лица с уровнем АД от 110/70 до 119/79 мм рт. ст. (оптимальное АД). Такое АД выявлено у 18 человек, из них 7 мужчин и 11 женщин, средний возраст в группе — $39,6 \pm 1,5$ года. В третью группу вошли лица с нормальными значениями АД — от 120/80 до 129/84 мм рт. ст. Эту группу составили 30 человек, из них 18 мужчин и 12 женщин. Средний возраст — $43,6 \pm 1,4$ года. Четвертую группу составили 31 человек, 22 мужчины и 9 женщин, средний возраст — $42,1 \pm 1,8$ года, у которых регистрировалось высокое нормальное АД в пределах от 130/85 до 139/89 мм рт. ст. Пятую группу образовали 92 человека, из них 38 мужчин и 54 женщины, средний возраст $44,3 \pm 1,2$ года, у которых АД было выше 140/90 мм рт. ст.

Критерии включения: практически здоровые мужчины и женщины старше 18 лет, отсутствие каких-либо острых и хронических заболеваний органов и систем, а также лица с впервые выявленной, нелеченой артериальной гипертензией. Критерии исключения: наличие по данным клинического обследования поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (в том числе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, сердечной недостаточности любого функционального класса), сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ожирение, острые 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 [7], лабораторные исследования — клинический анализ крови и общий анализ 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». Холестерин липопротеинов очень низкой (ХС-ЛПОНП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности рассчитывали по формулам [8]. Наличие и выраженность воспаления оценивали по количеству С-реактивного белка (CRP) и цитокинов — фактора некроза опухолей альфа (TNF α), интерферона гамма (INF γ), интерлейкинов (IL) 1, 4, 8. CRP определяли иммуноферментным методом (ИФМ) тест-системами SeroELISA «Diagnostic Systems Laboratories» (США); цитокины — также ИФМ с помощью отечественных тест-систем ООО «Цитокин» (СПб). ИФМ реактивами SeroELISA выявляли инфицированность вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV-1), цитомегаловирусом (CMV), хламидиями пневмонии (*C. pneumoniae*). Для выявления антител к хеликобактеру пилори (Hр) 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) как сумму инфицированных лиц исследуемыми инфекциями, выраженную в процентах.

Пациентам проводилось стандартное электрокардиографическое (ЭКГ) обследование. Дуплексное исследование брахиоцефальных сосудов проводилось на аппарате Aloka 5000, линейным датчиком 7–19 МГц в В- и PW-режиме. Толщину КИМ определяли в диастоле в максимальном разрезе по задней стенке в ОСА на уровне 1,5–2 см до бифуркации. Исследование проводили синхронно с записью электрокардиограммы. Измерение КИМ проводили от внутренней стенки интимы до наружной стенки меди, не включая размер адвентиции. В ходе исследования автоматически рассчитывались показатели индекса резистентности сосуда (IR) и пульсового индекса (PI).

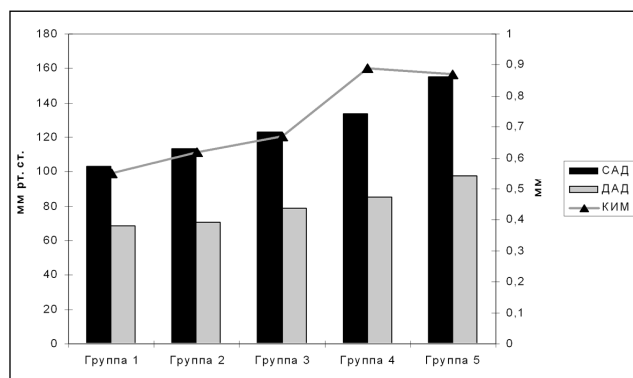
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета «Статистика», версия 6.2, с определением числовых характеристик переменных — средней арифметической (М), средней ошибки выборки (m), и определением достоверности различий (р). Для анализа различий применялись парный критерий Стьюдента (t) и непараметрические методы (критерий Вилкоксона и Манна-Уитни). Результаты исследования были подвергнуты математической обработке с использованием кластерного и регрессионного анализов [9]. 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 по-

казатель по принципу «ближайшего соседа». Критерием объединения является величина евклидова расстояния (d). С использованием программы Statistica-6.2 проведен множественный регрессионный анализ, являющийся инструментом исследования влияния независимых переменных на зависимую переменную, и применен метод описания зависимостей в трехмерной геометрической модели [10].

Результаты и обсуждение

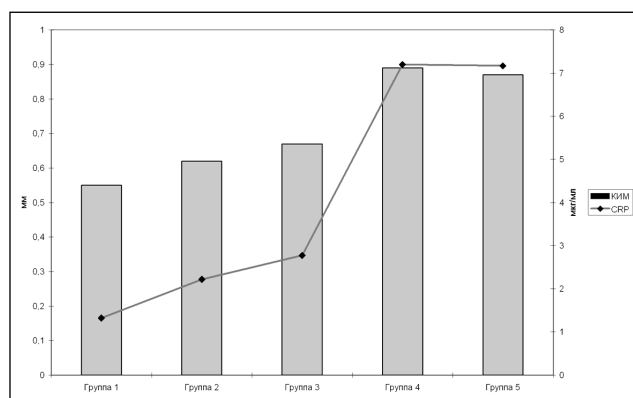
Сравнение показателей толщины КИМ в изучаемых группах показывает, что его величина увеличивается с повышением АД (рис. 1). Причем в первых трех группах это увеличение статистически не значимо и находится в пределах от $0,55 \pm 0,02$ мм в первой группе до $0,66 \pm 0,03$ мм в третьей группе. В четвертой группе с АД в пределах от 130/85 до 139/89 мм рт. ст. толщина КИМ значительно увеличивается и в среднем составляет $0,89 \pm 0,01$ мм ($p = 0,01$). В пятой группе толщина КИМ также была достоверно больше, чем в первых трех группах ($p = 0,01$), и составила примерно такой же уровень, как в четвертой группе — $0,87 \pm 0,02$ мм.

Рисунок 1. Толщина комплекса интима-медиа в исследуемых группах



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; КИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Рисунок 2. Величины толщины комплекса интима-медиа и уровня С-реактивного белка в исследуемых группах



Примечание: КИМ — толщина комплекса интима-медиа; CRP — С-реактивный белок.

Взаимосвязь величины КИМ и уровня АД подтверждается также данными корреляционного анализа. Коэффициент корреляции между САД и КИМ в группах составил: в первой группе $r = 0,29$, во второй — $r = 0,32$, в третьей — $r = 0,36$, в четвертой и пятой группах корреляция была более высокой — $r = 0,56–0,63$, (во всех случаях $p = 0,01–0,04$). Корреляционная взаимосвязь между ДАД и КИМ в группах выражалась следующими показателями: в первой — $r = 0,36$, во второй и третьей — $r = 0,41$ ($p = 0,04$). В четвертой и пятой группах эта взаимосвязь выражалась $r = 0,54$ и $0,58$ ($p = 0,02$).

При исследовании CRP было выявлено различное его количество у пациентов с разным уровнем АД (рис. 2). Минимальное количество CRP выявлено в первой группе — $1,32 \pm 0,8$ мкг/мл. В группах лиц с оптимальным и нормальным АД количество CRP было соответственно $2,22 \pm 0,7$ и $2,7 \pm 1,3$ мкг/мл ($p > 0,05$). Наибольшие величины CRP, причем практически одинаковые, выявлены в группе пациентов с высоким нормальным АД ($7,2 \pm 1,2$ мкг/мл) и у лиц с АГ ($7,17 \pm 1,3$ мкг/мл), что достоверно больше, чем в первой, второй и третьей группах ($p = 0,0001$).

Поскольку CRP является характерным лабораторным признаком воспалительного процесса [11, 12], то увеличение его количества у лиц четвертой и пятой групп следует рассматривать как показатель наличия воспаления. Необходимо подчеркнуть, что при проведении парного корреляционного анализа в четвертой и пятой группах, то есть там, где наблюдается значительное возрастание и величины КИМ, и количества CRP, между ними коэффициент корреляции составил $0,64–0,72$ ($p = 0,01$).

Особенности воспалительного процесса характеризуются не только уровнем CRP, но и уровнем провоспалительных цитокинов — IL-6, IL-1 и TNF, которые регулируют выработку CRP [11, 13, 14]. Из таблицы 1 видно, что показатели этих цитокинов значительно отличаются в четвертой и пятой группах ($p = 0,1–0,04$). Одновременно с этим отмечается уменьшение противовоспалительного цитокина IL-4.

Цитокин IL-1 является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на повреждение тканей, и он необходим для развития воспаления [14, 15]. Повышение количества IL-1 в крови может влиять на уровень АД, поскольку IL-1 способен модулировать уровень продукции нейромедиаторов и стимулировать симпатoadреналовую систему. Однако в нашем исследовании четкой корреляционной зависимости между АД и количеством IL-1 в 1-й, 2-й и 3-й группах не выявлено. В то же время в 4-й и 5-й группах имеется умеренная, но статистически значимая корреляция между толщиной КИМ и уровнем IL-1 ($r = 0,36–0,44$, $p = 0,03$), что может рассматриваться как признак внутрисосудистого микровоспаления [16].

На развитие воспалительного процесса при повышении АД указывают и провоспалительные цитокины IL-8 и TNF α , количество которых в нашем исследовании увеличивается по мере повышения АД. Уровень IL-8, основного хемоаттрактанта лейкоцитов [11, 14], значительно возрастает у лиц с высоким нормальным АД и у лиц с АГ.

Таблица 1

ЦИТОКИНЫ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (М ± м)

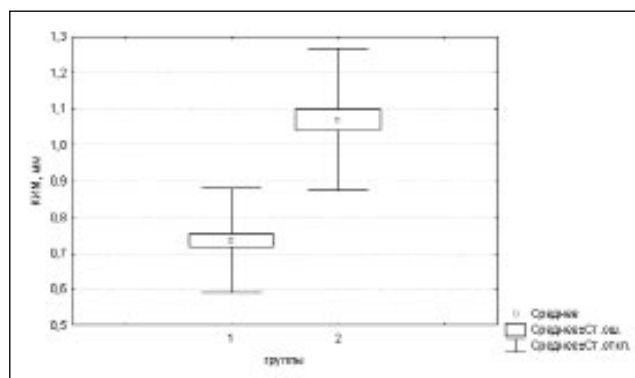
Показатель	Уровень артериального давления САД/ДАД, мм рт. ст.				
	< 110/70	110/70–119/79	120/80–129/84	130/85–139/89	> 140/90
IL1, пг/мл	2,4 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,5	15,6 ± 1,0* ¹	11,1 ± 0,9* ¹
IL4, пг/мл	6,3 ± 1,3	10,9 ± 1,7	4,8 ± 1,1	4,2 ± 1,9	3,3 ± 0,8* ²
IL8, пг/мл	5,6 ± 1,5	12,3 ± 1,1	19,6 ± 1,4* ¹	51,6 ± 3,5* ^{1,2}	78,9 ± 4,1* ^{1,2}
TNFα, пг/мл	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,4	3,3 ± 0,5	8,1 ± 1,3* ^{1,2}	7,2 ± 0,8* ^{1,2}

Примечание: САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; IL — интерлейкины; TNFα — фактор некроза опухоли альфа; * — p = 0,01–0,04.

В этих группах его количество достигает значений, которые характеризуют системную воспалительную реакцию [13], причем в этих случаях имеется прямая корреляция между IL-8 и толщиной КИМ ($r = 0,36$, $p = 0,04$). Количество TNFα также значительно увеличивается в 4-й и 5-й группах, при этом достигая степени достоверности ($p = 0,03–0,01$). Повышение уровня TNFα рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов. Так, S.D. Katz и соавторы (1994) показали наличие связи между титром TNFα и NO-зависимой релаксацией плечевой артерии [17]. TNFα способствует повышению генерации свободных радикалов и может явиться причиной интенсификации процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота. Все эти процессы ослабляют эндотелий зависимую релаксацию сосудов [15]. Кроме регуляции воспалительной реакции, IL-1, IL-8 и TNFα стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, привлекают в очаг воспаления клетки крови, усиливают синтез коллагена фибробластами [11, 13]. Это ведет при развитии воспаления в сосудах к изменению структуры их стенки и может играть патогенетическую роль в повышении АД.

Эффекты IL-4 называют противовоспалительными, так как этот цитокин подавляет продукцию TNFα и стимулирует образование антител [14]. В нашем исследовании выявлена тенденция к уменьшению количества IL-4 по мере повышения АД, что, вероятно, ведет к снижению противовоспалительной активности в сосудах.

Рисунок 3. Показатели толщины комплекса интима-медиа в группах, сформированных в процессе кластеризации обследуемых



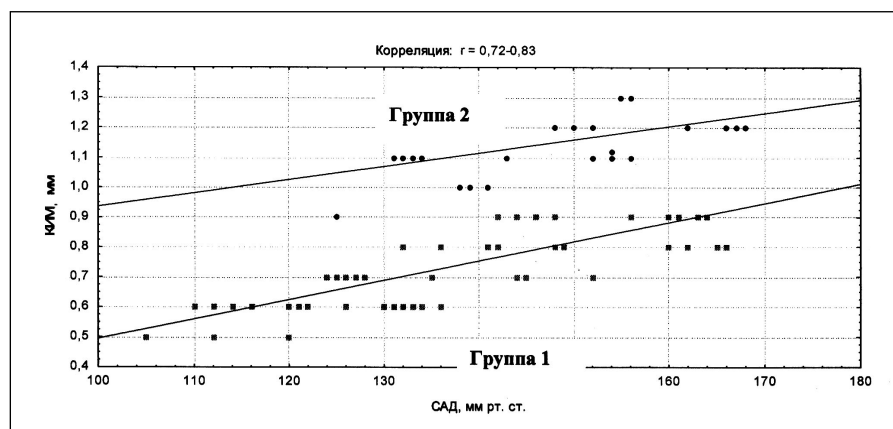
Примечание: КИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Для понимания особенностей увеличения толщины КИМ нами были использованы возможности кластерного анализа [10]. В процессе кластеризации с использованием метода К-средних по показателю толщины КИМ программа Statistica-6.2 разделила объекты наблюдения на 2 кластера (группы) (рис. 3).

Средний показатель толщины КИМ в первом кластере составил $0,73 \pm 0,02$ мм, во втором — $1,08 \pm 0,03$ мм ($p = 0,0001$). Также отмечались различия по пульсовому индексу (PI), который указывает на жесткость артерий, величина PI во втором кластере была больше, чем в первом, и составила $1,96 \pm 0,12$ против $1,72 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно ($p = 0,03$). У лиц с большей толщиной КИМ оказался большим диаметр ОСА. Он достигал $7,8 \pm 0,4$ мм, в то время как во втором кластере диаметр ОСА в среднем составил $6,4 \pm 0,2$ мм ($p = 0,002$). Корреляционный анализ между САД и толщиной КИМ в первом кластере выявил прямую взаимосвязь на уровне $r = 0,72$ ($p = 0,01$), во втором — $r = 0,83$ ($p = 0,01$). В первом кластере эти корреляционные взаимоотношения отмечаются во всем диапазоне наблюдаемых величин САД: от 105 до 166 мм рт. ст. (рис. 4). Во втором кластере корреляционные связи захватывали показатели САД с величин 130 мм рт. ст., то есть сюда вошли лица четвертой и пятой групп (лица с высоким нормальным АД и больные АГ). Такие же закономерности взаимосвязи наблюдаются между толщиной КИМ и ДАД. В первом кластере корреляции ($r = 0,70$, $p = 0,01$) захватывали весь диапазон уровня ДАД от 60 до 110 мм рт. ст. Во втором кластере корреляции ($r = 0,73$, $p = 0,01$) объединили величины ДАД с 85 до 110 мм рт. ст.

Следует отметить, что во втором кластере инфекционная нагрузка была в два раза выше, чем в первом (табл. 2). Увеличение показателя ИИН происходит за счет увеличения числа инфицированных *S. pneumoniae*, процент инфицированности составил 50 % во втором кластере и 17 % в первом ($p = 0,03$), за счет увеличения инфицированности *H. pylori* до 86 против 36 % ($p = 0,02$) и повышения количества антител IgG к CMV до $102,6 \pm 8,5$ UE/мл во втором кластере, по сравнению с первым — $40,8 \pm 10,1$ UE/мл ($p = 0,02$). Наряду с этим, у лиц второго кластера более выражен воспалительный процесс, оцениваемый по уровню растворимых факторов сосудистого микровоспаления — CRP, IL-1, IL-8, TNFα (табл. 2). Значение этих факторов в процессе утолщения КИМ подтверждается корреляционным анализом, который выявил у лиц второго кластера взаимосвязь между

Рисунок 4. Регрессионный анализ зависимости переменных в первом и втором кластерах



Примечание: КИМ — толщина комплекса интима-медиа; САД — систолическое артериальное давление. Первый кластер — нижняя линия тренда и объекты наблюдения, помеченные кубиками; второй кластер — верхняя линия тренда с объектами наблюдения, помеченными кружками.

КИМ и уровнем CRP ($r = 0,45$, $p = 0,04$) и IL-8 ($r = 0,63$, $p = 0,02$) и TNF α ($r = 0,66$, $p = 0,02$).

При сравнении этих кластеров по показателям, характеризующим липидный обмен, выяснилось, что между этими группами нет различий по уровню ОХС ($5,1 \pm 0,4$ и $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, $p = 0,41$), ХС-ЛПНП ($2,5 \pm 0,4$ и $3,1 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, $p = 0,11$) и ТГ ($1,7 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, $p = 0,19$). При этом уровень ХС-ЛПВП в первом кластере был выше, чем во втором ($1,7 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, $p = 0,03$), и между КИМ и ХС-ЛПВП имеется отрицательная корреляционная связь ($r = -0,40$, $p = 0,03$).

Некоторые особенности взаимоотношения изучаемых показателей с толщиной КИМ раскрывает кластерный анализ, выполненный методом одиночной связи, определяющим первичный кластер, к которому последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу «ближайшего соседа» (рис. 5). 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 АД (САД и ДАД) являются наиболее значимыми факторами изменения толщины КИМ. Если рассматривать увеличение толщины КИМ как результат внутрисосудистого воспаления, то понятно, почему эти линейные взаимоотношения завершает показатель воспаления — CRP, который формирует с этими показателями конгломерат всего на уровне $d = 11,5$ усл. ед.

Вышесказанное подтверждается и другой математической моделью. Так, при построении логистической модели зависимости трех показателей (толщина КИМ, уровень АД и величина ИИН) в пространстве куба выявляется, что наибольшие величины КИМ регистрируются при наличии в организме трех и более латентных внутриклеточных инфекций и при повышении САД более 130 мм рт. ст. и ДАД более 85 мм рт. ст. (рис. 6).

Заключение

Проведенное исследование показало, что толщина КИМ стенки сосуда связана с уровнем как САД, так и

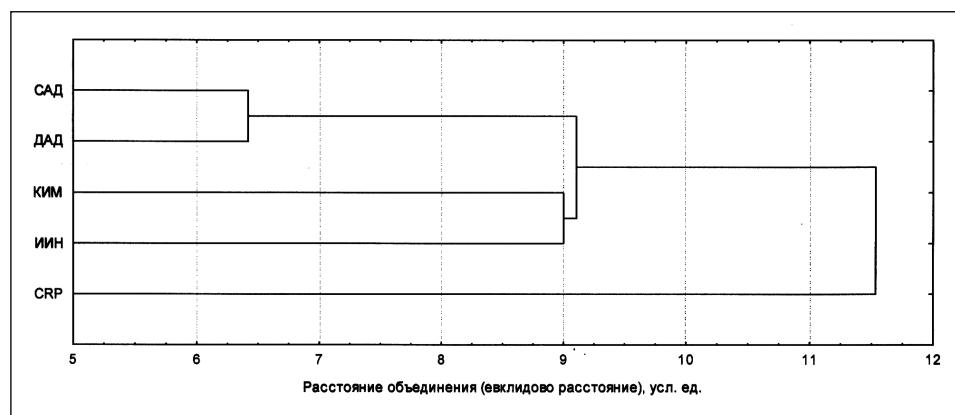
ПОКАЗАТЕЛИ ИНФИЦИРОВАННОСТИ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ДВУХ КЛАСТЕРАХ ($M \pm m$)

Таблица 2

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	p
ИИН, усл. ед.	$2,0 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,2$	0,0002
CRP, мкг/мл	$0,85 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,8$	0,001
IL-1, пг/мл	$2,7 \pm 0,3$	$18,2 \pm 0,4$	0,005
IL-8, пг/мл	$11,1 \pm 1,7$	$40,4 \pm 2,3$	0,01
TNF α , пг/мл	$5,8 \pm 1,3$	$39,1 \pm 5,1$	0,02
ОХС, ммоль/л	$5,1 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	0,41
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,7 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,03
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$2,5 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	0,11
ТГ, ммоль/л	$1,7 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	0,19

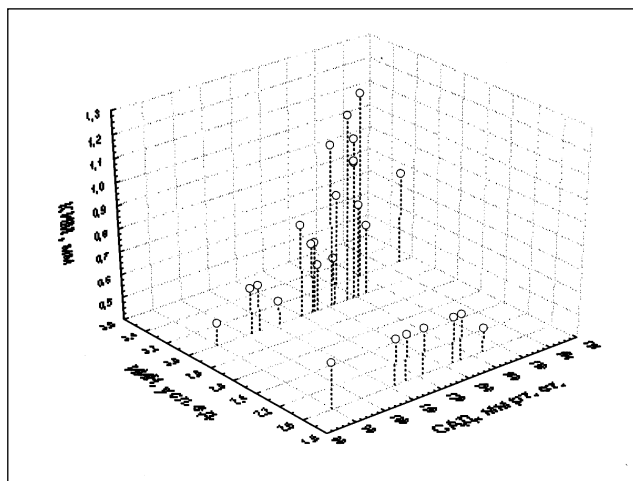
Примечание: ИИН — индекс инфекционной нагрузки; CRP — С-реактивный белок; IL — интерлейкины; TNF α — фактор некроза опухоли альфа; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Рисунок 5. Дендрограмма кластеров исследуемых показателей (метод одиночной связи)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; КИМ — толщина комплекса интима-медиа; ИИН — индекс инфекционной нагрузки; СРР — С-реактивный белок.

Рисунок 6. Трехмерный график зависимости между толщиной комплекса интима-медиа, индексом инфекционной нагрузки и уровнем систолического артериального давления



Примечание: КИМ — толщина комплекса интима-медиа; ИИН — индекс инфекционной нагрузки; САД — систолическое артериальное давление.

ДАД. Характер этой связи различен в зависимости от действия дополнительных факторов. В условиях отсутствия признаков выраженного сосудистого воспаления и слабой инфицированности организма (ИИН менее 3,0) толщина КИМ увеличивается только пропорционально уровню САД от 105 до 166 мм рт. ст. и ДАД — от 60 до 110 мм рт. ст. В этом случае увеличение толщины КИМ происходит от 0,5 до 0,9 мм. Если у лиц с САД выше 130 мм рт. ст. и ДАД выше 85 мм рт. ст. толщина КИМ находится в пределах от 0,9 до 1,3 мм, то эти лица характеризуются высокой инфекционной нагрузкой, выраженными признаками внутрисосудистого воспаления в сосудах. По данным кластерного анализа и логистической модели зависимости трех показателей, толщина КИМ отражает совместное воздействие инфекционного фактора и уровня САД и ДАД. Можно предположить, что АД как механический фактор может вызывать утолщение КИМ, но только в пределах ее нормальных значений (до 0,9 мм). Дальнейшее увеличение толщины стенки сосуда происходит при условии развития внутрисосудистого

воспаления в ответ на латентные внутриклеточные инфекции, тропные к эндотелию сосудов.

Качественные изменения состояния сосудистой стенки и интенсивности воспалительного процесса отмечаются у лиц с нормальным высоким уровнем АД (130/85–139/89 мм рт. ст.), эти изменения практически идентичны происходящим у лиц с АГ, что и объединяет их.

В проведенном исследовании роль липидного обмена в процессе утолщения КИМ не прослеживается, за исключением снижения уровня антиатерогенного ХС-ЛПВП.

Литература

1. Touboul P., Hernandez-Hernandez R., Kucukoglu S. et al. PARC-AALA Investigators. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study // *Int. J. Cardiovasc. Imag.* — 2007. — Vol. 23, № 5. — P. 557–567.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Пономарева С.В. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. ... дис. к. м. н. — М.: ГОУ ВПО Росс. гос. мед. ун-та, 2004. — 114 с.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. — 2008. — Т. 7, № 6, прил. 2. — 31 с.
8. Долгов В.В., Титов В.Н., Творогова М.Г. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. — Тверь: Губернская медицина, 1999. — 54 с.
9. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. — М.: Форум, 2004. — 464 с.

10. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. — СПб.: Речь, 2004. — 392 с.
11. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
12. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероза: значение С-реактивного белка // Кардиология. — 1999. — № 2. — С. 81–85.
13. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 361–368.
14. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9–16.
15. De Keulenaer G.W., Alexander R.W., Ushio-Fukai M. et al. Tumor necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle // Biochem. J. — 1998. — Vol. 329, № 1. — P. 653–657.
16. Флизер Д. Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа у пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2010. — Т. 9, № 7. — С. 14–20.
17. Katz S.D., Rao R., Berman J. et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation // Circulation. — 1994. — Vol. 90, № 1. — P. 12–16.