

Характер действия метаболических и инфекционных факторов на различных стадиях развития атеросклеротического процесса

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

ГОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава» отделение терапии и семейной медицины

Резюме

В статье приведены результаты исследования связи метаболических, инфекционных факторов и показателей иммунной системы с изменением сосудистой стенки на разных этапах формирования атеросклеротического процесса по данным кластерного и корреляционного анализов. Во всех исследуемых группах выявлено наличие устойчивых кластеров, состоящих из показателей стенки артерий, инфицированности организма, иммунной системы и метаболических факторов. На основе выявленных закономерностей предлагается определять метаболический синдром как инфекционно-метаболический, что позволит определить новые подходы к его профилактике и лечению.

Ключевые слова: метаболический синдром, латентные внутриклеточные инфекции, иммунная система, кластеры.

Impact of metabolic factors and infection at different stages of atherosclerotic process

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

Perm Vagner State Medical Academy, Therapy and Family Medicine Department

Resume

The results of the study of metabolic and infectious factors and immune system parameters connections with vascular wall changes at different stages of atherosclerotic process are presented in the article. The data are based on the results of cluster and correlation analyses. Stable clusters consisted of artery wall parameters, organism contamination, immune system characteristics and metabolic factors were present in all of the examined groups. On the basis of the revealed conformities it is suggested to determine the metabolic syndrome as an infectious-metabolic one which would allow to find new ways of its prophylaxis and treatment.

Keywords: metabolic syndrome, latent intracellular infections, immune system, clusters.

Статья поступила в редакцию: 15.05.08. и принята к печати: 16.06.08.

Введение

Многие исследователи сходятся во мнении, что рост патологии сердечно-сосудистой системы тесно связан со значительным увеличением таких нарушений, как дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперинсулинемия [1, 2]. Эти факторы и ряд других, объединенные в понятие метаболический синдром, рассматриваются с разных позиций, что ведет к появлению разночтения их значимости [3]. Одно из мнений о сути метаболического синдрома рассматривает его как кластер факторов, ассоциированных с частотой атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета [4]. Упорядочивание представлений о метаболическом синдроме и его роли в развитии патологии возможно только на основе понимания тесноты взаимоотношений между теми или иными факторами риска и событиями, которые происходят при наличии их в виде одиночных факторов или их комбинации.

Немаловажную роль здесь может сыграть применение методов анализа, которые предназначены

для выявления тесноты связи и последовательности включения в иерархическую классификацию исследуемых показателей. Эти возможности может предоставить такой вариант статистического анализа, как кластерный анализ [5].

Целью настоящей работы является выявление связи между компонентами метаболического синдрома, показателями инфицированности организма, показателями иммунной системы и состоянием сосудистой стенки крупных артерий.

Материал и методы

Под наблюдением было 99 человек, у которых была исключена явная сердечно-сосудистая патология, кроме артериальной гипертензии АГ. Все лица были разделены на три группы. Группа 1 включала 21 человек (10 мужчин и 11 женщин). Она характеризовалась отсутствием основных факторов риска. Атеросклеротические изменения в сосудах шеи отсутствовали. Средний возраст обследованных $43,9 \pm 1,7$ лет. Группа 2 состояла из 49

человек (19 мужчин и 30 женщин), у которых выявлялись основные факторы риска (АГ, избыточная масса тела, дислипидемия, курение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии), но атеросклеротических изменений в сосудах не было. Возраст в среднем составил $43,6 \pm 0,9$ года. Группа 3 состояла из 29 человек (18 мужчин, 11 женщин) с факторами риска ССЗ. Кроме того, у всех лиц выявлялись единичные гемодинамически не значимые атеросклеротические бляшки (процент стеноза сосуда $23,6 \pm 5,3$). Средний возраст был $44,2 \pm 1,7$ лет.

У всех лиц изучалось 143 показателя, которые характеризовали особенности отложения жировой ткани, липидный, углеводный, минеральный обмены, наличие и выраженность воспаления, состояние врожденного и приобретенного иммунитета. Фактор инфицированности организма исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), для которого использовались реактивы фирмы «Diagnostic Systems Laboratories» (США). Выявляли инфицированность вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), хламидиями пневмонии (*C. pneumoniae*), геликобактером пилори (*H. Pylori*), бета-гемолитическим стрептококком группы А (стрептококк-β). Состояние сосудистой стенки брахиоцефальных артерий оценивали по данным дуплексного сканирования на аппарате «АЛОКА 5000».

Для выяснения особенностей взаимодействия изучаемых признаков был использован кластерный анализ. Применен метод одиночной связи, определяющий первичный кластер, к которому последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу «ближайшего соседа». Критерий объединения — величина евклидова расстояния (d) [5, 6]. Кроме того, проводилась традиционная статистическая обработка (рассчитывались средние показатели, корреляционные отношения по Пирсону для количественных и по Спирмену для порядковых признаков). Для анализа учитывались данные при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистических расчетов была использована программа Statistica-6.2.

Результаты и обсуждение

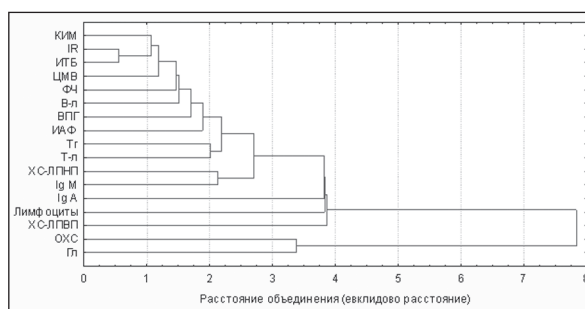
Включение в кластерный анализ всех исследуемых показателей выявило, что они объединяются в общий кластер на евклидовом расстоянии $d = 49500,0$ усл. ед. Для повышения точности предположений о наличии тесной связи между показателями в работе взят уровень $d = 12$ усл. ед. В этом диапазоне объединяются основные показатели, характеризующие состояние сосудов, иммунной системы, инфицированности организма, особенности отложения жировой ткани, а также показатели липидного обмена и глюкозы.

Лица, включенные в первую группу, характеризовались нормальными показателями липидного обмена и воспаления. У них не было избыточного веса (индекс массы тела (ИМТ) = $23,3 \pm 0,5$ кг/м²), отложение жировой ткани имело нормальное распределение (индекс талия/бедро (ИТБ) был равен $0,82 \pm 0,04$). Артериальное давление (АД) в среднем составляло: систолическое (САД) $116,8 \pm 2,5$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД) $71,6 \pm 2,1$ мм рт.ст. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии была $0,58 \pm 0,04$ мм, индекс резистентности

сосудов (IR) — $0,84 \pm 0,10$ ед. Показатели врожденного и приобретенного иммунитета были в пределах нормы. Одновременно с этим было установлено, что у всех обследованных лиц выявлялись антитела к изучаемым микроорганизмам. Частота выявления антител к ЦМВ была 93%, к ВПГ — 67%. У 56% лиц выявлены антитела к *H. pylori* и у 35% — к стрептококку-β. Антитела к *C. pneumoniae* у лиц этой группы не выявлялись.

При проведении кластерного анализа у этих лиц были выявлены следующие особенности (рис.1). Первую агломерацию образует кластер, при шаге равном $d = 0,55$ усл.ед, состоящий из показателя состояния стенки сосуда — IR и ИТБ. К данному кластеру на втором шаге кластеризации ($d = 1,2$ усл. ед.) присоединяется показатель толщины КИМ.

Рис.1. Дендрограмма агломерации исследуемых показателей в группе лиц без факторов риска (метод одиночной связи)



Обозначения: КИМ — толщина комплекса интима-медиа, IR — индекс резистентности сосудов, ИТБ — индекс талия/бедро, ЦМВ — цитомегаловирусы, ВПГ — вирус простого герпеса 1 типа, ФЧ — фагоцитарное число, ИАФ — индекс активности фагоцитов, IgM — иммуноглобулин класса M, IgA — иммуноглобулин класса A, Вл — В-лимфоциты, Тл — Т-лимфоциты, ОХС — общий холестерин сыворотки, ХС-ЛПНП холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, Тг — триглицериды, Гл — глюкоза.

На уровне $d = 1,2$ усл.ед. к этому кластеру присоединяется показатель цитомегаловирусной инфекции, а на уровне $d = 1,73$ усл.ед. — показатель вируса простого герпеса. Некоторые показатели иммунной системы (фагоцитарное число (ФЧ), индекс активности фагоцитов (ИАФ), В-лимфоциты) на уровне $d = 1,48 - 1,92$ усл.ед. также входят в этот кластер. Необходимо подчеркнуть, что перечисленные показатели входят в комбинированный кластер на условиях очень близкого объединения, евклидово расстояние которого в общей сложности не превышает 2 усл.ед. В этой агломерации выявляется высокая корреляция между КИМ и ИТБ ($r = 0,71$, $p = 0,04$), то есть толщина стенки артерий и характер отложения жировой ткани очень тесно связаны. Одновременно с этим имеется достоверная связь между толщиной КИМ и вирусной инфицированностью — ЦМВ ($r = 0,71$, $p = 0,04$) и ВПГ ($r = 0,41$, $p = 0,04$). Наличие взаимосвязи между толщиной КИМ и показателями вирусной инфицированности, а также линейная близость этих показателей, по данным кластерного анализа, является подтверждением высокой тропности этих вирусов к эндотелию сосудов [7]. Учитывая, что в этом кластере находятся показатели врожденного и приобретенного (абсолютное количество В-лимфоцитов) иммунитета, то это объеди-

нение можно рассматривать как факт эффективного контроля со стороны иммунной системы организма [8]. Это подтверждается данными корреляционного анализа, при котором выявлена связь между ЦМВ и ФЧ ($r=0,51$, $p=0,01$), а также ВПГ с ФЧ и ИАФ (соответственно $r=0,45$ и $r=0,62$, $p=0,01$).

Вторая агломерация, представляющая интерес, объединяет ХС–ЛПВП, ХС–ЛПНП, триглицериды и ряд показателей иммунной системы (рис. 1). Эта агломерация формируется на уровне $d=4,78$ усл. ед. Показатели, вошедшие в агломерацию, не имеют корреляционных связей с показателями первой агломерации. Последнее объединение образовано величинами общего холестерина сыворотки (ОХС) и глюкозы сыворотки ($d=3,3$ усл. ед.) с двумя предыдущими агломерациями. Этот кластер объединяется на расстоянии $d=7,81$ усл. ед.

Полученные данные позволяют прийти к мнению, что в условиях отсутствия основных ФР ССЗ сосуды испытывают влияние инфекционных факторов, которые находятся под контролем иммунной системы. При этом в условиях отсутствия триггерных влияний факторов риска сосудистая стенка сохраняет свои функциональные возможности. При нормальных показателях липидного обмена, несмотря на высокую линейную связь с показателями сосудистой стенки, патологические воздействия той или иной составляющей липидного обмена отсутствуют.

Группа лиц с наличием факторов риска характеризуется следующими показателями. Дислипидемия имела у 51% лиц, избыточный вес у 45%, ИМТ составил $26,8 \pm 0,3$ м/кг². Курили в этой группе 39,2% лиц. Отложение жировой ткани в основном формируется по абдоминальному типу, в связи с чем ИТБ составил $0,89 \pm 0,005$. Повышенное АД выявлялось у 37% лиц. Толщина КИМ увеличилась до $0,75 \pm 0,01$ мм ($p=0,01$). Инфицированность обследованных лиц характеризовалась следующими показателями. Антитела к ЦМВ были выявлены у 96% обследованных лиц, увеличилось число инфицированных ВПГ до 94% ($p=0,03$). У 27% лиц выявилась инфицированность *S. pneumoniae*. Инфицированность *H. pylori* и стрептококком- β увеличилась до 50% и 51% соответственно. Хотя средние показатели врожденного и приобретенного иммунитета находились в пределах нормальных значений, были выявлены следующие особенности. У лиц, инфицированных *S. pneumoniae*, количество В-лимфоцитов было ниже, чем у неинфицированных (соответственно $0,16 \pm 0,01 \times 10^9$ /л и $0,25 \pm 0,01 \times 10^9$ /л, $p=0,02$). Было отмечено снижение количества противовоспалительного цитокина — интерлейкина-4 (ИЛ-4) — в 6 раз ($1,4 \pm 0,8$ пг/мл, против $9,7 \pm 1,2$ пг/мл в группе сравнения ($p=0,01$)). Этот цитокин ответственен за развитие гуморального иммунитета и образование антител к чужеродным агентам [10, 11]. Фактически у лиц второй группы имеется ослабление иммунного контроля за инфекционным фактором [9, 12]. В пользу этого свидетельствует и нарастание частоты встречаемости антител к другим микроорганизмам.

Показатели кластерного анализа практически идентичны первой группе, что подчеркивает существенную стабильность линейной зависимости рассматриваемых показателей друг от друга. Особенностью этой агломерации является включение в нее показателей

неблагоприятной наследственности по ССЗ на уровне $d=3,6$ усл. ед. Значимость этого показателя подтверждается достоверной корреляцией с толщиной КИМ ($r=0,61$, $p=0,035$). К описанной агломерации в последующем присоединяются отдельные кластеры, отражающие состояние иммунной системы и липидного обмена (на евклидовом расстоянии от 4,23 до 10,3 усл. ед.). Показатели уровня глюкозы входят в агломерацию описанных показателей только на расстоянии $d=26,9$ усл. ед.

Таким образом, у лиц с факторами риска состояние стенки артерий, так же как и в первой группе, связано с инфекционными факторами. При этом наблюдается несомненное усиление влияния инфекционных факторов. Это происходит на фоне ослабления иммунной системы и генетической предрасположенности по ССЗ. Сохраняется взаимосвязь между показателями КИМ и ИТБ, причем у лиц этой группы более четко формируются признаки абдоминального типа ожирения.

В группе лиц с выявленными атеросклеротическими бляшками частота встречаемости факторов риска практически такая же, как и в предыдущей группе. Из особенностей этой группы можно отметить дальнейшее увеличение толщины КИМ ($0,98 \pm 0,03$ мм, $p=0,01$). Уровень АД был на более высоких цифрах (в среднем САД — 139,7 мм рт. ст., ДАД — 87,8 мм рт. ст., $p=0,01$). Показатели липидного обмена были более высокими ($p=0,01–0,04$), кроме ХС ЛПВП, уровень которого снижался. Увеличилась частота встречаемости антител к *S. pneumoniae* до 56% и к *H. pylori* до 83%. Это происходит на фоне снижения показателей адаптивного иммунитета. Отмечается уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов до $1,01 \pm 0,01 \times 10^9$ /л и $0,15 \pm 0,01 \times 10^9$ /л (различие с первой группой $p=0,03$). В этой группе дендрограмма агломерации исследуемых показателей сохраняла те же закономерности, что и в предыдущих группах. Отличительной чертой было включение в нее показателя абдоминального типа ожирения (окружность талии — ОТ) и провоспалительных цитокинов — ИЛ-8, ИЛ-1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α). Нужно отметить, что абсолютные показатели цитокинов были выше, чем в других группах ($p=0,03–0,01$). В этой группе были и самые высокие показатели С-реактивного белка (CRP) — 10,5 мкг/мл, в первой группе его уровень был 0,58 мкг/мл ($p=0,001$). Таким образом, у лиц с выявленными атеросклеротическими бляшками, при сохранении закономерностей предыдущих групп, наблюдается активация воспалительного процесса. Эти изменения являются основной отличительной чертой этой группы.

Заключение

Полученные данные показывают, что у всех обследованных лиц выявлялись антитела к инфекционным факторам, среди которых на первом месте стоят ЦМВ и ВПГ. Выявляется зависимость частоты встречаемости и титра антител к инфекциям от наличия факторов риска и выявления атеросклеротических бляшек. Именно при наличии этих факторов у половины обследованных с атеросклеротическими бляшками определяются антитела к *S. pneumoniae*. На связь атеросклероза с *S. pneumoniae* указывали и другие исследователи [13, 14]. Нарастание встречаемости инфекционного фактора

происходит в условиях ослабления адаптивного иммунитета. По результатам кластерного и корреляционного анализов можно говорить о высокой степени связи инфекционных факторов с состоянием стенки артерии, в частности с величиной толщины КИМ. Эта связь сохраняется во всех обследованных группах. Высокую тропность к артериальным сосудам проявляют ЦМВ, ВПГ, *C.pneumoniae*. Взаимодействие инфекционного фактора со стенкой артерии происходит в сочетании с другими факторами, в частности с нарушениями липидного обмена. Эти показатели, а также некоторые показатели врожденного и приобретенного иммунитета формируют агломерацию очень высокой линейной связи между собой. Примечательным является то, что в кластер на условиях минимального евклидова расстояния входит показатель, отражающий особенности отложения жировой ткани по абдоминальному типу ожирения. Из полученных данных следует, что стенка крупных артерий находится в тесной линейной связи с комплексом метаболических факторов, иммунных показателей, показателей инфицированности организма и некоторых других факторов. При этом инфекционный фактор (ЦМВ, ВПГ, *C.pneumoniae*) необходимо поставить на первое место, поскольку он выявляется у всех обследованных в условиях отсутствия факторов риска и наличия атеросклеротических бляшек. Необходимо отметить, что на процесс изменения артерий брахиоцефальной области существенное влияние оказывает отягощенная наследственность по ССЗ.

Показатели глюкозы плазмы крови входят в общий кластер на более отдаленном расстоянии (в изучаемых группах d составляло 7,8–26,9 усл.ед.). Поскольку практически все обследованные лица имели нормальные показатели углеводного обмена, то для уточнения места углеводного обмена в сосудистых изменениях необходимо провести исследования у лиц с его нарушениями. Обращают на себя внимание маркеры воспаления и показатели АД. Несмотря на то, что активность маркеров воспаления (CRP и др.) увеличивается у лиц с наличием факторов риска, особенно при наличии атеросклеротических бляшек, этот показатель не входит в выше описанную агломерацию. Показатели АД формируют связь с первичной агломерацией также на отдаленном расстоянии ($d=125,3–154,6$ усл.ед.). Это позволяет предположить, что показатели АД менее значимы в развитии изменений в сосудистой стенке по отношению к вышеперечисленным факторам.

Выявленная взаимосвязь между показателями метаболизма, инфицированности организма и состояния иммунной системы на доклинических этапах развития атеросклеротического процесса ставит вопрос о целесообразности изменения трактовки синдрома, определенного как метаболический. Этот синдром, по нашему мнению, следует определять как инфекционно-метаболический. Должны быть скорректированы диагностические подходы к нему и направление исследовательских работ, которые необходимо проводить с учетом выявления латентной инфекции и оценки состояния врожденного и приобретенного иммунитета.

Выявление облигатности инфекционного фактора при метаболическом синдроме объясняет резкое нарастание его частоты в современной популяции

людей. С этих позиций необходимо определить новые подходы к его профилактике и лечению.

Литература

1. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 among men. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:555–563.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, et al. INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640–1649.
3. Константинов В.О., Сайфулина Я.Р. Метаболический синдром — болезнь или случайный набор риск-факторов? // Артериальная гипертензия. -2007. -Т.13. -№3. -С.195–196.
4. Грунди М.С. Медикаментозная терапия метаболического синдрома: минимизация развивающегося процесса полипрагмазии. // Обзоры Клинической кардиологии. -2007. -№11. -С.2–25.
5. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. / — СПб.: Речь, 2004. — 392 с.
6. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. / -М.: Форум-Инфра-М, -2004. -464с.
7. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. / -М.:Мед. книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 88 с.
8. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г. и др. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты // Клиническая медицина. -1998. -№12. -С.19–25.
9. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. / -СПб.:Наука, 2006. — 261 с.
10. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. / -СПб.:Наука, 2001. — 423 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. // Цитокины и Воспаление. — 2004. — Т.3. — №2. — С.16–22.
12. Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Мальцева С.В. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке. // Вестн. Росс. акад. наук. — 2000. — № 10. — С.45–50.
13. Сумароков А.Б., Панкратова В.Н., Лякишев А.А. и др. Изучение *Chlamydia pneumoniae* при атеросклерозе. // Клиническая медицина -1999. -№10. -С.4-7.
14. Попонина Т.М., Кавешников В.С., Марков В.А. и др. *Chlamydia pneumoniae*: связь с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. // Кардиология. -2001. -№9. -С.65–68.