

**А.П. ШАВРИН, Я.Б. ХОВАЕВА**

612.143

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

## Взаимосвязь сосудистого микровоспаления с толщиной комплекса интима-медиа и уровнем артериального давления

**Шаврин Андрей Петрович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины

614045, г. Пермь, ул. Пушкина д. 114, кв. 1, тел/факс: (342) 236-58-87, 8-912-885-99-10, e-mail: ashavrin1@mail.ru

У 214 человек (средний возраст  $43,2 \pm 0,5$  лет), разделенных на 5 групп по уровню артериального давления (АД), согласно классификации ВОЗ (2004), проведено комплексное обследование, включавшее измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), определение в плазме крови маркеров воспаления (CRP, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-4). Выявлено, что уровень систолического и диастолического АД связан с повышением концентрации в крови растворимых факторов сосудистого микровоспаления и сопровождается увеличением толщины КИМ сосуда. Изменения сосудистой стенки, выраженность воспалительного процесса являются практически идентичными у лиц с высоким нормальным АД и у гипертоников.

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

**A.P. SHAVRIN, Y.B. KHOVAEVA**

Perm State Medical Academy. of n. a. Acad. E. Wagner

## Correlation of vascular micro inflammation with intima-media complex thickness and the level of arterial pressure

Complex investigation consisted in estimation of intima-media complex (IMC) thickness and markers of inflammation (CRP, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-4) in blood plasma was carried out in 214 persons (aged  $43,2 \pm 0,5$ ) divided into 5 groups in accordance with the level of arterial pressure (WHO classification, 2004). It was established that the level of systolic and diastolic arterial pressure is connected with the increase of concentration of micro inflammation soluble factors in blood and is accompanied by the increase of vascular intima-media complex thickness. Changes in vascular wall and expression of inflammation are practically identical in persons with high normal arterial pressure and patients with hypertension.

**Keywords:** inflammation, intima-media complex thickness, arterial hypertension.

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ), будучи одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не только в России, но и во всем мире, является важнейшим фактором, который существенно ухудшает прогноз жизни пациентов [1, 2]. Механизмами повышения артериального давления считают повышение тонуса сосудистой стенки, активности симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензиновой системы, задержку в организме жидкости и др. [3]. Важную роль в регуляции сосудистого тонуса играет эндотелиальная выстилка сосудов. Известно, что эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток в сосудистую стенку

и, наконец, сосудистый тонус, синтезируя факторы дилатации и констрикции [4]. В случае повреждения эндотелия формируется его дисфункция с развитием артериальной гипертензии [5, 6]. Так же имеются указания на определенную связь АГ с воспалительным процессом [7, 8]. Биологическими маркерами воспалительного процесса являются: С-реактивный белок (CRP), провоспалительные цитокины (IL1, IL6, IL8, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) и другие реактанты воспаления [9].

**Целью** работы являлась оценка выраженности сосудистого микровоспаления, состояния комплекса интима-медиа сонных артерий при разном уровне артериального давления.



### Материал и методы

Обследовано 214 человека (103 мужчины и 111 женщины). В зависимости от уровня артериального давления (АД) обследованные лица были разделены на пять групп. Первую группу составили лица с систолическим артериальным давлением (САД) менее 110 мм рт. ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) менее 70 мм рт. ст. (23 человека — 8 мужчин и 15 женщин, средний возраст 41,8±2,5 года). Вторую группу составили лица с оптимальным уровнем артериального давления — от 110/70 до 119/79 мм рт. ст. Такое АД выявлено у 18 человек, из них 7 мужчин и 11 женщин, средний возраст в группе — 39,6±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±1,4 года. Четвертую группу составили 51 человек (32 мужчины и 19 женщин), средний возраст 42,1±1,8 года, у которых регистрировалось высокое нормальное АД в пределах от 130/85 до 139/89 мм рт. ст. В пятую группу включены 92 человека, из них 38 мужчин и 54 женщины, средний возраст 44,3±1,2 года, у которых АД было выше 140/90 мм рт. ст.

Критерии включения: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 25 до 60 лет, отсутствие каких-либо острых и хронических заболеваний органов и систем, а так же лица с впервые выявленной нелеченной артериальной гипертензией. Критерии исключения: наличие по данным клинического обследования поражений органов мишеней и ассоциированных клинических состояний, наличие в анамнезе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, сердечная недостаточность любого функционального класса, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ожирение, наличие острых и обострения хронических заболеваний органов и систем, беременность.

Исследование включало в себя клиническое обследование с определением антропометрических параметров и уровня АД согласно рекомендациям ВНОК [10], лабораторные исследования — общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, мочевой кислоты, липидного спектра. Наличие и выраженность воспаления оценивали по количеству CRP и цитокинов: — фактор некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), интерферон гамма (INF $\gamma$ ), 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).

Дуплексное исследование брахеоцефальных сосудов проводилось на аппарате Aloka 5000, линейным датчиком 7-19 МГц в В-и РW-режиме. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли в диастолу в максимальном разрезе по задней стенке в общей сонной артерии (ОСА) на уровне 1,5-2 см до бифуркации. Исследование проводили синхронно с ЭКГ. Из-

мерение КИМ проводили от внутренней стенки интимы до наружной стенки меди, не включая размер адвентиции.

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). 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 анализа. Массив данных был стандартизирован согласно рекомендациям разработчиков программы Statistica-6.2. Процесс кластеризации проводился с использованием метода одиночной связи, определяющего первичный кластер, к которому в дальнейшем последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу «ближайшего соседа». Критерием объединения является величина евклидова расстояния (d) [11].

### Результаты и обсуждение

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

Рисунок 1.

Величины толщины КИМ и количества CRP в исследуемых группах

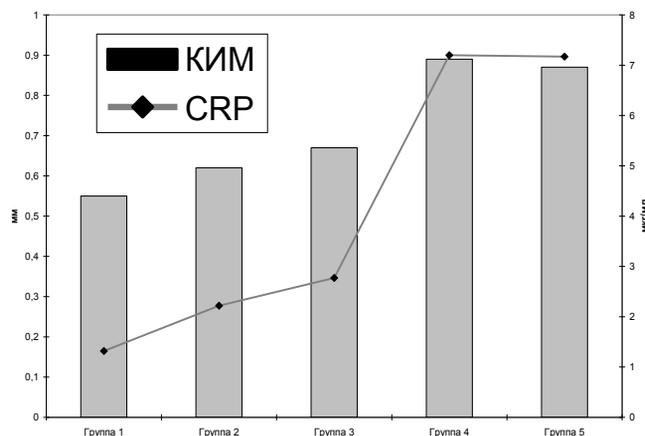


Таблица 1.

Цитокины у лиц с различным уровнем АД (M ± m)

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
TNF $\alpha$ , 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

Примечания: \* — p=0,04-0,01

Обозначения: IL — интерлейкины 1, 4, 8, TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа

Поскольку CRP является характерным лабораторным признаком воспалительного процесса [9], 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 4-й и 5-й группах, то есть там, где наблюдается значительное возрастание и величины КИМ и количества CRP, между ними уровень корреляции составил  $r=0,64-0,72$  ( $p=0,01$ ).

Особенности воспалительного процесса характеризуются не только уровнем CRP, но и провоспалительными цитокинами — IL-6, IL-1 и TNF $\alpha$ , которые регулируют выработку CRP [9,12]. Из таблицы 1 видно, что показатели этих цитокинов значительно отличаются в 4-й и 5-й группах ( $p=0,4-0,01$ ). 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 [12]. 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 тоже время в 4-й и 5-й группах имеется умеренная, но достоверная корреляция между толщиной КИМ и уровнем IL-1 ( $r=0,36-0,44$ ,  $p=0,03$ ), что может рассматриваться как наличие внутрисосудистого микровоспаления [8].

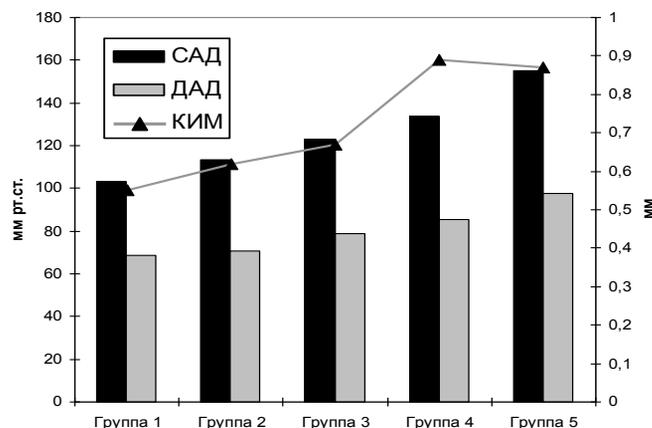
На развитие воспалительного процесса при повышении АД указывают и провоспалительные цитокины IL-8 и TNF $\alpha$ , количество которых, в нашем исследовании, увеличивается по мере повышения артериального давления. Уровень IL-8, основного хемоаттрактанта лейкоцитов [9, 12], значительно возрастает у лиц с высоким нормальным АД и у лиц с АГ. 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 TNF $\alpha$  также значительно увеличивается в 4-й и 5-й группах, при этом достигая степени достоверности ( $p=0,03-0,01$ ). Повышение уровня TNF $\alpha$  рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов. Так, S.D.Katz и соавт. показали наличие связи между титром TNF $\alpha$  и NO-зависимой релаксацией плечевой артерии [14]. TNF $\alpha$  способствует повышению генерации свободных радикалов и может явиться причиной интенсификации процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота. Все эти процессы ослабляют эндотелийзависимую релаксацию сосудов [15]. Кроме регуляции воспалительной реакции, IL-1, IL-8 и TNF $\alpha$  стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, привлекают в очаг воспаления клетки крови, усиливают синтез коллагена фибробластами [9,13]. 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 TNF $\alpha$  и стимулирует образование антител [12]. В нашем исследовании выявлена тенденция к уменьшению количества IL-4 по мере повышения АД, что, вероятно, ведет к снижению противовоспалительной активности в сосудах.

Анализ показателей толщины КИМ в изучаемых группах показывает, что его величина увеличивается с повышением давления (рис. 2). 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 и пятой группах толщина КИМ значительно увеличилась и в среднем составила  $0,89\pm 0,01$  и  $0,87\pm 0,02$  мм

соответственно, что достоверно больше, чем в первых трех группах ( $p=0,01$ ).

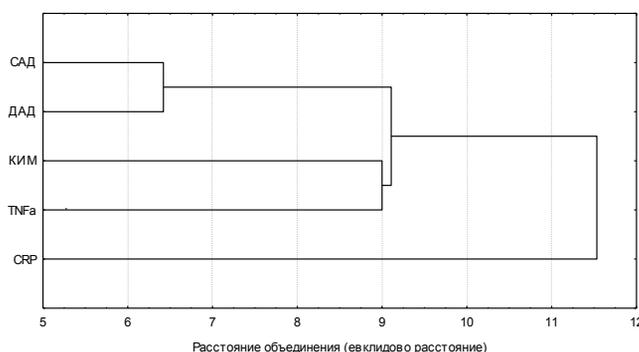
**Рисунок 2.**  
Зависимость уровня АД от толщины КИМ в исследуемых группах



**Обозначения:** САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КИМ — толщина комплекса интима-мадиа

Взаимосвязь величины КИМ и уровня АД подтверждает 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  $p<0,05$ ). Корреляционная взаимосвязь между ДАД и КИМ в группах выражалась следующими показателями в 1-й  $r=0,36$ , во 2-й и 3-й  $r=0,41$  ( $p<0,05$ ). В четвертой и пятой группе эта взаимосвязь выражалась  $r=0,54$  и  $0,58$  ( $p=0,02$ ).

**Рисунок 3.**  
Дендрограмма кластеров исследуемых показателей (метод одиночной связи)



**Обозначения:** САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КИМ — толщина комплекса интима-мадиа, TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, CRP — С-реактивный белок

Некоторые особенности взаимоотношения изучаемых показателей с толщиной КИМ раскрывает кластерный анализ (рис. 3). На рисунке видно, что КИМ образует кластер с показателем воспалительного процесса — TNF $\alpha$ . 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 воспалительный процесс в сочетании с уровнем артериального давления (САД и ДАД) являются наиболее значимыми факторами утолщения КИМ. Если рассматривать увеличение толщины КИМ как результат внутрисосудистого воспаления, то становится понятно, почему эти линейные взаимоотношения завершает показатель воспаления — CRP, который формирует с этими показателями конгломерат всего на уровне  $d=11,5$  усл. ед.

#### Заключение

Проведенное исследование показало, что уровень систолического и диастолического АД связан с повышением концентрации в крови растворимых факторов сосудистого микровоспаления и сопровождается увеличением толщины КИМ сосуда. Однако характер этой связи различен. Так, при отсутствии признаков сосудистого воспаления толщина КИМ увеличивается только пропорционально уровню артериального давления и в пределах не более 0,7 мм. Если имеется активация воспаления в сосудах, то толщина КИМ достоверно увеличивается более 0,8 мм. Изменения сосудистой стенки, выраженность воспалительного процесса являются практически идентичными у лиц с высоким нормальным АД и у гипертоников.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии. — Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4: 10-15.

2. Stokes J., Kannel W., Wolf P. et al. Blood pressure as a risk factor for cardio-vascular disease. The Framingham Study — 30 years of follow-up. Hypertension 1989; 13 (Suppl.1): 13-18.

3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. — М.: Известия. 1997; 400.

4. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. Circulation 2003; 108: 2054-2059.

5. Wang C.H., Li C.H., Weisel R.D. et al. C-reactive protein up-regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. Circulation 2003; 107: 1783-1790.

6. Шишкин А.Н. Лындина И.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. — Артериальная гипертензия. 2008; 14: 4: 315-319.

7. Ощепкова Е.В., Дмитриева В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью. — Терапевтический архив. 2007; 12: 18-25.

8. Флизер Д. Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа у пациентов с гипертонией и сосудистым микровоспалением. — Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (7): 14-20.

9. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб: Наука, 2001; 423.

10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). — Приложение 2.

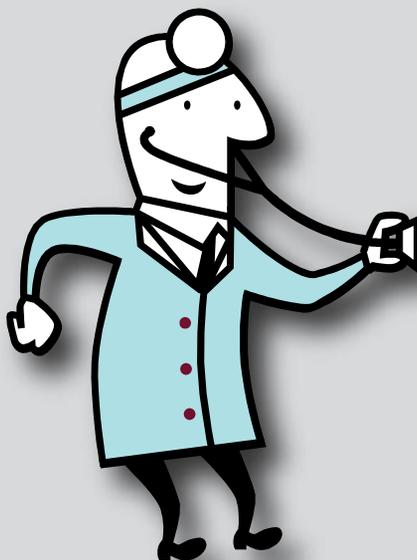
11. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. — М.: Форум, 2004; 464.

12. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002; 1: 1: 9-16.

13. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. — Медицинская иммунология, 2001; 3: 3: 361-68.

14. 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; 90 (1): 12-16.

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; 329: 1: 653-657.



**WWW.KZNMED.RU**  
КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ  
**БЕСПЛАТНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ АДРЕСА**  
С ЗАЩИТОЙ ОТ СПАМА, С ДОСТУПОМ С ЛЮБОГО  
КОМПЬЮТЕРА ИЛИ ТЕЛЕФОНА, С ВОЗМОЖНОСТЬЮ  
ПРИЕМА БОЛЬШИХ ФАЙЛОВ, КАЛЕНДАРЕМ  
И МНОЖЕСТВОМ ДРУГИХ ФУНКЦИЙ.

ВАШ НОВЫЙ УДОБНЫЙ АДРЕС @KZNMED.RU

реклама