

ЛАТЕНТНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА С ТОЛЩИНОЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ПО ДАННЫМ МНОГОМЕРНЫХ МЕТОДОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

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

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава

Контакты: Андрей Петрович Шаврин ashavrin1@mail.ru

Цель исследования — изучение латентных взаимосвязей показателей толщины комплекса интима-медиа (КИМ) с инфекционными, иммунными, воспалительными и метаболическими факторами у пациентов с разной степенью выраженности изменений сосудистой стенки по данным многомерных методов статистического анализа.

Материалы и методы. Обследованы 220 пациентов (средний возраст — $43,9 \pm 0,5$ года), которые были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, не имеющие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), во 2-ю — с наличием указанных выше факторов, в 3-ю — с атеросклеротическими бляшками в общей сонной артерии. Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включавшее ультразвуковое исследование сосудов на аппарате Aloka 5000 с измерением толщины КИМ, изучение липидного спектра, определение количества С-реактивного белка и цитокинов — фактора некроза опухоли- α , интерферона γ , интерлейкинов-1, -8, -4, антител иммуноглобулина к цитомегаловирусу (CMV), вирусу простого герпеса 1-го типа, *C. pneumoniae*, *H. pylori* и β -гемолитическому стрептококку группы А. Состояние иммунной системы оценивали по показателям врожденного и приобретенного иммунитета.

Результаты. По данным кластерного анализа во всех группах пациентов установлено наличие тесных линейных взаимосвязей с толщиной КИМ инфекционных, иммунных и метаболических показателей, а у больных с атеросклеротическими бляшками в сосудах дополнительно обнаружены взаимосвязи с показателями воспалительного процесса. С помощью факторного анализа выявлены латентно существующие переменные, состоящие из показателей толщины КИМ, в 1-й группе — липидов крови, во 2-й — инфекционных факторов (CMV, *C. pneumoniae*) и иммунных показателей. В 3-й группе с сосудистой стенкой были взаимосвязаны инфекционные, иммунные и воспалительные показатели, а также липиды крови и уровни систолического и диастолического артериального давления.

Заключение. Наиболее тесные взаимосвязи с сосудистой стенкой исследуемых показателей отмечены у пациентов, имеющих факторы риска развития ССЗ, и при наличии атеросклероза сосудов. Для реализации патологического процесса в сосуде большое значение имеют депрессия факторов приобретенного иммунитета, хронические внутриклеточные инфекции и, возможно, связанный с ними воспалительный процесс.

Ключевые слова: атеросклероз, латентные инфекции, иммунная система, воспаление, кластерный и факторный анализы

THE LATENT INTERCONNECTION OF THE FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION WITH A THICKNESS OF INTIMA-MEDIA BY USE OF MULTIDIMENSIONAL STATISTICAL METHODS ANALYSIS

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

GOU VPO Perm State Medical Academy

The aim — the study of latent relationships between indicators of the thickness of intima-media (CMM) and infectious, immune, inflammatory and metabolic factors in patients with varying degrees of severity of vascular changes in these multivariate methods of statistical analysis.

Materials and methods. Study included 220 patients (mean age — $43,9 \pm 0,5$ years) who were divided into 3 groups. Group 1 consisted of the patients with no risk factors of cardiovascular disease (CVD), the 2nd — the presence of the above factors, in third — with atherosclerotic plaques in the carotid artery. Every patient had conducted a comprehensive survey, which included an ultrasound of vessels on the apparatus Aloka 5000 with the measurement of the thickness of KIM, the study of lipid panel, the definition of C-reactive protein and cytokines — tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-1, -8, -4, antibodies to cytomegalovirus immunoglobulin (CMV), herpes simplex virus type 1, *C. pneumoniae*, *H. pylori* and β -hemolytic streptococcus group A. The immune system status was assessed by indicators of innate and acquired immunity.

Results. According to cluster analysis, all groups of patients revealed the presence of close relationships with linear thickness KIM, infectious, immune and metabolic markers, and in patients with atherosclerotic plaques in blood vessels links with indicators of inflammation are additionally found. Using factor analysis latent variables exist revealed, consisting of indices and thickness of the CMM, in group 1 — blood lipids, in the 2nd —

infectious factors (CMV, *C. pneumoniae*) and immune parameters. In the 3rd group vascular wall was linked with infectious diseases, immune and inflammatory indices and blood lipids, and systolic and diastolic blood pressure.

Conclusion. The closest relationship with vascular wall of the studied parameters was observed in patients with risk factors of cardiovascular disease, and in the presence of atherosclerosis. To implement the pathological process in the vessel are important factors of acquired immunity depression, chronic intracellular infections, and possibly associated with it inflammatory process.

Key words: atherosclerosis, latent infection, the immune system, inflammation, cluster and factor analysis

Введение

Связанная с атеросклерозом сердечно-сосудистая патология является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. Многочисленные эпидемиологические и популяционные исследования, проведенные в течение последних 50 лет, посвящены изучению факторов риска развития атеросклероза [1], инфекционных [2–5] и иммунных [6] показателей, а также маркеров воспалительного процесса [7–9].

Одним из клинических признаков развивающегося атеросклероза является утолщение комплекса интимамедиа (КИМ), выявляемое при ультразвуковом исследовании сосудов. Толщина КИМ увеличивается с возрастом [10], но в целом в популяции здоровых людей не превышает 0,9 мм [11]. Увеличение толщины КИМ > 0,9 мм рассматривается как проявление атеросклероза сосудов [11]. В этом случае появляются морфологические изменения в стенке сосуда, характеризующиеся нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур [12].

Изменения толщины КИМ могут быть обусловлены внутрисосудистым давлением при артериальной гипертензии, а также воздействием на сосудистую стенку различных экзогенных и эндогенных факторов. Основными факторами повреждения эндотелия являются бактериальная и вирусная инфекции и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции [13, 14]. Под действием этих факторов эндотелий экспрессирует цитокины, которые вызывают усиление воспалительного процесса [14].

Однако все эти процессы в основном изучены у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Остаются невыясненными взаимоотношения толщины КИМ с инфекционными, иммунными, воспалительными и метаболическими факторами на доклиническом этапе течения атеросклероза.

Цель исследования — изучение «скрытых» взаимосвязей показателей толщины КИМ с инфекционными, иммунными, воспалительными и метаболическими факторами по данным многомерных методов статистического анализ у пациентов с разной степенью выраженности изменений сосудистой стенки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 220 пациентов в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст —

43,9 ± 0,5 года). В 1-ю группу были включены 23 пациента (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст — 43,8 ± 2,1 года), у которых не было выявлено факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вторую группу составили 168 человек (60 мужчин и 108 женщин, средний возраст — 43,4 ± 0,6 года), имеющих один или несколько факторов риска развития ССЗ, таких как курение, артериальная гипертензия (АГ) I степени, дислипидемия, избыточная масса тела. В 3-ю группу вошли 29 пациентов (11 мужчин и 18 женщин, средний возраст — 44,3 ± 1,5 года) с наличием факторов риска, у которых при дуплексном ультразвуковом ангиосканировании были обнаружены атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных сосудах.

Критериями включения были практически здоровые мужчины и женщины в возрасте старше 30 лет, отсутствие каких-либо острых и хронических заболеваний органов и систем, а также наличие впервые выявленной, не леченной ранее АГ. Критерии исключения: наличие по данным клинического обследования поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, перенесенный инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность любого функционального класса, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение, наличие острых и обострение хронических заболеваний органов и систем, беременность.

В рамках настоящего исследования были проведены общеклиническое обследование с определением антропометрических параметров и уровня артериального давления (АД), лабораторные исследования (изучение липидного спектра, глюкозы сыворотки крови натощак). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли энзиматическим методом на автоанализаторе «Техникон». ХС липопротеидов очень низкой (ХС-ЛПОНП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности рассчитывали по формулам [15]. Наличие и выраженность воспаления оценивали по количеству С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов (фактор некроза опухоли-α — ФНО-α, интерлейкины — ИЛ-1, -4, -8). СРБ определяли иммуноферментным (ИФМ) методом с помощью тест-систем SeroELISA (Diagnostic Systems Laboratories, США), цитокины — ИФМ с использованием отечественных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией. Данные тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного ИФМ с применением

ем пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественную оценку результатов осуществляли методом построения калибровочной кривой, на которой отражена зависимость оптической плотности от концентрации цитокина (пг/мл). Чувствительность метода составляла 5–30 пг/мл. Также исследовали состояние иммунной системы по показателям врожденного (фагоцитарное число – ФЧ, индекс активности фагоцитов – ИАФ, отражающий активность фагоцитоза) и приобретенного иммунитета с определением количества иммунных клеток (В-, Т-лимфоциты и их субпопуляции), специфических антител иммунологическими методами. ИФМ реактивами SeroELISA выявляли инфицированность вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV-1), цитомегаловирусом (CMV), хламидиями пневмонии (*C. pneumoniae*). Для обнаружения антител к *H. pylori* и β -гемолитическому стрептококку группы А (стрептококк- β) использовали тест-системы фирмы «Вектор» (Россия). В каждой группе определяли процент инфицированных пациентов и рассчитывали индекс инфекционной нагрузки (ИИН), отнесенный к 100%. Ультразвуковое сканирование брахиоцефальных сосудов проводилось на аппарате Aloka 5000 для визуализации атеросклеротических бляшек и определения толщины КИМ.

Полученные данные были подвергнуты математической обработке с использованием многомерных разведочных методов – иерархического кластерного и факторного анализов [16, 17]. Массив данных был подвергнут стандартизации согласно рекомендациям разработчиков программы Statistica 6.2. Для выявления особенностей взаимосвязи изучаемых показателей в кластерном анализе был применен метод одночной связи, определяющий первичный кластер, к которому последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу «ближайшего соседа». Критерием объединения служит величина евклидова расстояния (d).

Факторный анализ позволяет компактно описывать наблюдаемые переменные [17]. Его особенностью является возможность устанавливать латентную переменную, которая определяет сходство изучаемых переменных величин. Эту латентную переменную называют фактором (F), причем первый главный фактор (F₁) объясняет до 70 % дисперсии, а второй (F₂) – способен детерминировать (обуславливать) не более 30 %. Кроме того, проведена статистическая обработка данных с расчетом средних величин показателей, определены корреляционные отношения по Пирсону для количественных и по Спирмену – для порядковых признаков. При анализе учитывались данные с уровнем значимости $p < 0,05$. Для статистических расчетов и построения графиков была использована программа Statistica 6.2.

Результаты и обсуждение

Толщина КИМ сонной артерии в 1-й группе составила $0,58 \pm 0,02$, во 2-й – $0,77 \pm 0,01$ и в 3-й – $1,09 \pm 0,02$ мм ($p=0,04–0,02$).

Инфицированность CMV во всех группах была практически одинаковой и находилась в пределах 93–100 % (табл. 1), что соответствует данным литературы [18]. Однако зафиксировано, что количество антител иммуноглобулина (IgG) к CMV заметно увеличивалось в 3-й группе. Инфицированность HSV-1 резко возрастала во 2-й группе – до 94 %. Во 2-й группе были выявлены антитела *C. pneumoniae*, частота встречаемости которых составила 27 %, а затем возросла до 45 % в 3-й группе. В 3-й группе отмечено существенное увеличение частоты обнаружения антител к *H. pylori*, однако титр антител статистически значимо не изменялся. Доля пациентов, серопозитивных к β -стрептококку, и титр антистрептолизина-О (АСЛО) были несколько повышены во 2-й и 3-й группах. По суммарной оценке инфицированность в группах возрастала, зарегистрировано значимое увеличение показателя ИИН во 2-й и 3-й группах (см. табл. 1).

Таблица 1. Показатели инфицированности в группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
CMV, %	93	96	95
IgG, ЕД/мл	$88,8 \pm 7,2$	$102,4 \pm 6,3$	$160,1 \pm 10,1^{*1,2}$
HSV-1, %	67	94 ^{*1}	95 ^{*1}
<i>H. pylori</i> , %	56	50	83,3 ^{*1,2}
Титр	$28,7 \pm 11,7$	$29,4 \pm 3,1$	$31,7 \pm 13,3$
β -стрептококк, %	35	51	55
АСЛО, титр	$100,0 \pm 18,3$	$140,5 \pm 13,0$	$166,7 \pm 15,1^{*1}$
<i>C. pneumoniae</i> , %	0	27	45 ^{*1}
ИИН, у.е.	$2,5 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1^{*1}$	$3,7 \pm 0,2^{*1,2}$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$; ¹различия с 1-й группой, ^{1,2}различия с 1-й и 2-й группами.

При анализе показателей иммунограммы отмечено, что общее число лимфоцитов было практически одинаковым в 1-й и 2-й группах ($2,4 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ и $2,01 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,43$) и сниженным – в 3-й ($1,94 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,03$). Количество Т-лимфоцитов было статистически значимо снижено во 2-й и 3-й группах по срав-

нению с таковым в 1-й группе ($p=0,01-0,04$). Однако на фоне снижения факторов адаптивного иммунитета наблюдалась активация врожденного иммунитета, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию иммунной системы [13]. Увеличение фагоцитарных показателей было особенно выраженным в группах пациентов с атеросклерозом сосудов. Так, ФЧ в 3-й группе составило $0,85 \pm 0,1$ у.е. против $0,62 \pm 0,1$ у.е. в 1-й группе ($p=0,03$). ИАФ, указывающий на активность фагоцитов, также был выше в 3-й группе, чем в 1-й, — $1,53 \pm 0,1$ и $1,31 \pm 0,1$ у.е. соответственно ($p=0,01$).

В ходе изучения показателей воспалительного процесса было установлено увеличение количества маркеров воспаления во 2-й и, особенно, в 3-й группах по сравнению с таковым в 1-й группе (табл. 2). Повышенный уровень СРБ во 2-й группе свидетельствовал о наличии у этих пациентов латентного воспалительного процесса, а в 3-й группе воспаление приобретало системный характер [9]. Во 2-й и 3-й группах уровни провоспалительных цитокинов также были значимо увеличены, что являлось показателем развития воспалительного процесса [19, 20].

Таблица 2. Маркеры воспаления в группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
СРБ, мкг/л	$0,56 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,3^{*1}$	$10,4 \pm 1,6^{*1,2}$
ИЛ-1, пг/мл	$7,9 \pm 0,9$	$37,9 \pm 3,7^{*1}$	$41,02 \pm 2,1^{*1}$
ИЛ-4, пг/мл	$9,7 \pm 2,8$	$8,1 \pm 1,2$	$4,8 \pm 2,6$
ИЛ-8, пг/мл	$3,4 \pm 1,3$	$41,1 \pm 3,3^{*1}$	$271,8 \pm 17,3^{*1,2}$
ФНО- α , пг/мл	$3,1 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,2$	$14,7 \pm 1,9^{*1,2}$

Липидный обмен в изучаемых группах характеризовался следующими показателями. Уровень ОХС во 2-й и 3-й группах был равен $5,1 \pm 0,08$ и $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что отличалось от данного показателя в 1-й группе — $3,8 \pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,02-0,01$). Содержание ХС-ЛПНП в 1-й группе составило $1,46 \pm 0,14$ ммоль/л, а в 3-й группе возросло до $3,7 \pm 0,5$ ммоль/л ($p=0,03-0,01$). Количество ТГ в 1-й группе было $1,13 \pm 0,09$, в 3-й — $2,01 \pm 0,1$ ммоль/л ($p=0,02-0,01$). Содержание ХС-ЛПВП в плазме крови было наименьшим в 3-й группе — $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л против $1,80 \pm 0,16$ ммоль/л — в 1-й группе ($p=0,03-0,01$).

Для выявления последовательности и тесноты взаимосвязей исследуемых показателей с сосудистой стенкой проведен кластерный анализ [16], в ходе которого в изучаемых группах зафиксирована высокая стабильность в последовательности линейных зависимостей. Следует отметить, что во всех 3 группах, несмотря на

значимое различие абсолютных величин показателей, характеризующих состояние липидного обмена, инфицированности организма, состояние иммунной системы, воспаления и других параметров, имелось очень близкое расстояние объединения этих показателей (максимальное евклидово расстояние составляло 4–8 у.е.). При этом в данных величинах евклидова расстояния было объединено достаточно большое (17–18) число показателей (рис. 1).

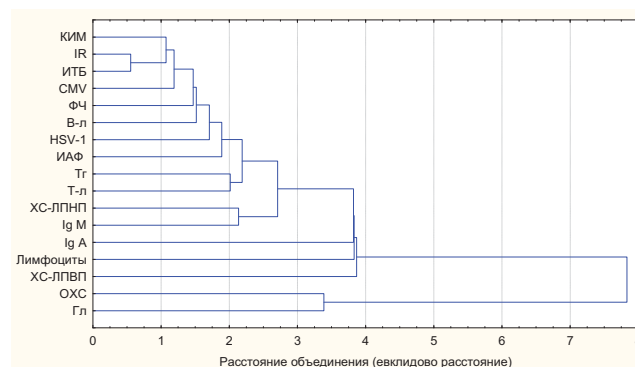


Рис. 1. Дендрограмма кластеров исследуемых показателей (метод одиночной связи)

ИР — индекс резистентности сосудов, ИТБ — индекс талия/бедро, IgM — иммуноглобулин класса М, IgA — иммуноглобулин класса А, В-л — В-лимфоциты, Т-л — Т-лимфоциты, Гл — глюкоза

С целью выделения наиболее значимых объединений среди показателей, представленных кластерным анализом, были использованы возможности факторного анализа [17]. Факторный анализ показал, что в 1-й группе (рис. 2) выделяется латентная переменная (F_1), включающая толщину КИМ, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, причем величина факторных нагрузок этих показателей достаточно высока (0,93–0,99). Такой результат можно оценивать только однозначно. Показатель КИМ находится в прямой зависимости от доставки холестерина к клетке и активности его транспорта.

Картина значительно меняется во 2-й группе, где первый главный фактор (F_1) объединил КИМ, инфекционные показатели и некоторые параметры иммунной системы (см. рис. 2). Факторная нагрузка данных показателей находилась в пределах от 0,77 до 0,95, причем

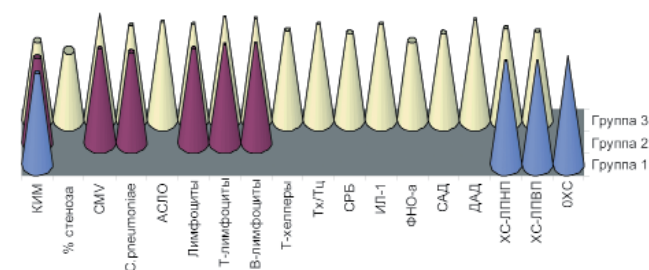


Рис. 2. Распределение факторных нагрузок в исследуемых группах
% стеноза — процент стеноза общей сонной артерии, Тх/Тц — иммунорегуляторный индекс, САД — систолическое, ДАД — диастолическое АД

F_1 объединял показатели, обладающие биполярностью. Дихотомичность создавали показатели, отражающие состояние иммунной системы.

В описательной характеристике показателей 1-й и 2-й групп присутствовали следующие различия. У пациентов 2-й группы были обнаружены значимые факторы риска развития ССЗ, отмечали нарастание инфицированности, ослабление иммунной защиты, повышение показателей воспалительного процесса. Несмотря на то что абсолютные величины показателей, отражающих состояние липидного обмена, во 2-й группе были достоверно выше, чем в 1-й, в состав F_1 они не вошли, поскольку их факторные нагрузки были крайне малы (0,16–0,24).

При проведении парного корреляционного анализа подтверждена значимость величин, отражающих состояние иммунной системы, в развитии дихотомичности F_1 . Эти показатели отрицательно коррелировали с КИМ, СМВ и *S. pneumoniae*, коэффициент корреляции находился в пределах от -0,41 до -0,71 ($p < 0,05$). Полученные результаты можно рассматривать как факт того, что на величину толщины КИМ значимое влияние оказывает увеличение инфицированности организма, и это происходит на фоне ослабления иммунного контроля над инфекцией.

С клинической точки зрения, интерес представляет 3-я группа в связи с наличием у входящих в нее пациентов атеросклеротических бляшек в сонных артериях. В этой группы и толщина КИМ была наибольшей по сравнению с таковой в других группах ($p = 0,01–0,001$). Латентная переменная (F_1) в 3-й группе включала значительно больше составляющих по сравнению с предыдущими группами. Первый главный фактор объединил, помимо толщины КИМ сонных артерий, показатели величины атеросклеротической бляшки, внутриклеточной инфекции (СМВ и *S. pneumoniae*) и иммунной системы. При этом следует отметить, что в фактор вошли те показатели иммунной системы, по которым определяется иммунодефицит (лимфоциты, Т- и В-лимфоциты и Т-хелперы). Латентная переменная включала показатели АД, уровень которого в 3-й группе был достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах. Уровень САД в этой группе составил $148,7 \pm 3,3$, ДАД – $87,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p = 0,02–0,001$). Здесь же присутствуют показатели липидного обмена. Только в данной группе первый фактор содержал показатели, отражающие выраженность воспаления. Факторные нагрузки находились в пределах 0,72–0,93, и только показатель величины атеросклеротической бляшки был равен 0,63. Таким образом, в 3-й группе толщина КИМ взаимосвязана со всеми основными факторами, которые могут оказывать влияние на стенку артерий.

Для того чтобы выяснить особенности объединения в 3-й группе таких показателей, как толщина КИМ и величина атеросклеротической бляшки, был

использован парный корреляционный анализ. Он продемонстрировал, что показатели толщины КИМ и величины атеросклеротической бляшки значимо коррелируют с СМВ и *S. pneumoniae* ($r = 0,45–0,51$, $p < 0,05$). С показателями, отражающими состояние воспаления (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1), значимые корреляции имела только величина атеросклеротической бляшки ($r = 0,48–0,84$, $p < 0,05$). Установлена значимая корреляция с толщиной КИМ уровня ХС-ЛПВП, причем эта взаимосвязь носила отрицательный характер ($r = -0,61$; $p < 0,05$). Атеросклеротическая бляшка значимых корреляций с показателями липидного обмена не имела. Кроме того, обнаружены слабые, но значимые прямые корреляционные взаимосвязи толщины КИМ и величины атеросклеротической бляшки с уровнями САД и ДАД ($r = 0,31–0,39$; $p < 0,05$).

Полученные данные позволяют предполагать, что инфекционный фактор имеет одинаковое значение как для толщины КИМ, так и для величины атеросклеротической бляшки. Однако для КИМ артериальной стенки большую роль играет состояние транспорта липидов, а высокая корреляция параметров атеросклеротической бляшки с провоспалительными цитокинами и СРБ может рассматриваться как отражение процессов воспаления в атеросклеротической бляшке.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают следующее. Во-первых, у пациентов, имеющих факторы риска развития ССЗ, отмечаются увеличение толщины КИМ, инфицированность хроническими внутриклеточными инфекциями (HSV-1, СМВ, *S. pneumoniae*), активация воспалительного процесса, нарушение липидного обмена и происходит снижение защитных свойств приобретенного иммунитета. У пациентов 3-й группы эти изменения были более выраженными.

Во-вторых, по данным кластерного анализа во всех группах выявляются тесные линейные взаимосвязи с толщиной КИМ инфекционных, иммунных и метаболических показателей, а у пациентов с атеросклеротическими бляшками в сосудах дополнительно были установлены взаимосвязи с показателями воспалительного процесса.

В-третьих, при факторном анализе обнаружены латентно существующие переменные, объединяющие различные показатели в изучаемых группах. У пациентов, у которых влияние факторов риска было минимизировано, внутренний фактор объединения F_1 выявил значимость для толщины КИМ состояния транспорта липидов. Во 2-й группе, где у обследованных пациентов регистрировались различные факторы риска, на первый план вышло объединение толщины КИМ с инфекционными факторами (СМВ, *S. pneumoniae*) и иммунными показателями. В 3-й группе, в условиях сформировавшихся атеросклеротических

бляшек, фактор объединения F_1 показал значимость для состояния сосудистой стенки инфекционных, иммунных, воспалительных показателей, а также состояния липидов крови и уровней САД и ДАД.

Таким образом, можно заключить, что изменения в сосудистой стенке выявляются уже у пациентов, имеющих факторы риска развития ССЗ. Для реализации патологического процесса в сосуде имеет

значение следующее сочетание факторов: снижение Т-клеточного иммунитета, активация хронической внутриклеточной инфекции и развитие латентного внутрисосудистого воспаления. Состояние транспорта липидов и уровень АД также входят у этих пациентов в главный фактор (F_1), что еще раз свидетельствует о сложности взаимодействия стенки артерии с различными классами факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;1:5–9.
2. Fong I.W., Chiu B., Viira E., et al. Rabbit model for Chlamydia pneumoniae infection. J Clin Microb 1997;35:1:48–52.
3. Попонина Т.М., Кавешников В.С., Марков В.А. и др. *Chlamydia pneumoniae*: связь с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2001;9:65–8.
4. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства. Вестник РАМН 2003;4:3–10.
5. Плесков В.М., Банников А.И., Гуревич В.С. и др. Вирусы гриппа и атеросклероз: роль атеросклеротических бляшек в поддержании персистентной формы гриппозной инфекции. Вестник РАМН 2003;4:10–3.
6. Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Мальцева С.В. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке. Вестник РАМН 2000;(10):45–50.
7. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004;350:1387–97.
8. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевтический архив 2004;76(1):78–82.
9. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. Клиническая медицина 2006;5:25–9.
10. 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;32(4):830–5.
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6):прил. 3.
12. Corrado E., Rizzo M., Coppola G., et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010;17(1):1–11.
13. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006.
14. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001.
15. Долгов В.В., Титов В.Н., Творогова М.Г. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. Тверь: Губернская медицина, 1999.
16. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. М.: Форум, 2004.
17. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. СПб.: Речь, 2004.
18. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М.: Медицинская книга, 2001.
19. Vanderheyden M., Kersschot F., Paulus W.J. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure. Eur Heart J 1998;19:5:747–52.
20. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002;1:1:9–16.