

УДК 616.12-008.331.1+616.13-004.6]-02

ЗНАЧЕННЯ НОВИХ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ СОННИХ АРТЕРІЙ

Канд. мед. наук Л. А. Мищенко

**Національний науковий центр «Інститут кардіології
ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ**

У дослідженні з залученням 266 хворих на гіпертонічну хворобу показано, що атеросклеротичне ураження сонних артерій асоційоване з мікроальбумінурією, прозапальною активністю плазми крові, показниками вуглеводного і пуринового обміну незалежно від традиційних факторів серцево-судинного ризику. Самостійними «предикторами» атеросклерозу сонних артерій за даними покрокового регресійного аналізу є мікроальбумінурія, вміст фібриногену і С-реактивного білка в крові хворих на гіпертонічну хворобу.

СОСТОЯНИЕ НОВЫХ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Канд. мед. наук Л. А. Мищенко

В исследовании с привлечением 266 пациентов с гипертонической болезнью показано, что атеросклеротическое поражение сонных артерий ассоциировано с микроальбуминурией, провоспалительной активностью плазмы крови, показателями углеводного и пуринового метаболизма независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Самостоятельными «предикторами» атеросклероза сонных артерий, по данным пошагового регрессионного анализа, являются микроальбуминурия, содержание фибриногена и С-реактивного белка в крови больных гипертонической болезнью.

STAGE OF NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CAROTID ARTERY DAMAGE

L. A. Mishchenko

Results of the study with 266 essential hypertensive patients demonstrates that atherosclerotic carotid artery damage associated with microalbuminuria, nonspecific systemic inflammation, purine and carbohydrate metabolism. Stepwise regression analysis shows that microalbuminuria, fibrinogen and CRP plasma levels are «predictors» of atherosclerotic carotid artery damage in EH patients.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із чинників розвитку та прогресування атеросклерозу. Підвищення артеріального тиску (АТ) спричиняє трансформацію ламінарного потоку крові на турбулентний переважно в місцях біфуркації артерій, що призводить до зменшення «shear stress» і сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Пошкодження ендотелію створює умови для проникнення ліпопротеїнів низької щільності в інтимальний шар із наступним окисненням і трансформацією

в високоатерогенні молекули [21]. Розвиток атеросклерозу, окрім порушення ендотеліальної функції, залежить також від інтенсивності окиснювальних процесів і активності неспецифічного системного запалення [11]. Протягом останнього десятиріччя виникла гіпотеза, згідно з якою ГХ визнається як хронічний запальний процес низької градації. Ця гіпотеза ґрунтується на результатах поодиноких досліджень, які показали активацію неспецифічного системного запалення

(підвищення маркерів та медіаторів запалення — С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин (ФНП- α) та ін.) у хворих на ГХ [3, 10].

Результати масштабних проспективних досліджень свідчать про те, що прозапальні та деякі метаболічні фактори (СРБ, фібриноген, сечова кислота, інсулін та ін.) асоційовані з підвищеним серцево-судинним ризиком (ССР). Ці біомаркери відносять до нових, або нетрадиційних, факторів ризику серцево-судинних захворювань, а вивчення їхнього зв'язку з наявністю атеросклеротичного ураження судин у хворих на ГХ може сприяти виявленню нових граней патогенезу серцево-судинних ускладнень за цієї патології.

Мета роботи — вивчення показників нетрадиційних факторів ССР залежно від наявності ознак атеросклеротичного ураження судин у хворих на ГХ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження включено 266 хворих на ГХ I–III стадій (III стадія ГХ була зумовлена хронічною хворобою нирок гіпертензивного генезу), 1–3-го ступенів. Критеріями виключення були цукровий діабет, некомпенсовані захворювання печінки, запальні захворювання нирок, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, складні порушення серцевого ритму, виражена патологія клапанів серця, гострі запальні захворювання або загострення хронічних запальних хвороб (менш ніж за чотири тижні до первинного обстеження) та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження. Пацієнти, які досліджувалися, не приймали статинів; хворі припиняли вживання нестероїдних протизапальних засобів, у разі їхнього періодичного застосування, й антигіпертензивних препаратів за два тижні до обстеження. Хворих на ГХ було поділено на дві групи. До першої увійшло 140 осіб без ознак атеросклеротичного ураження сонних артерій, до другої — 126 пацієнтів, які мали ознаки атеросклеротичного ураження сонних артерій у вигляді атеросклеротичної бляшки, діагностичним критерієм якої було потовщення комплексу інтима-медіа, що більше або дорівнює 1,5 мм [7].

Комплексне клінічне обстеження хворих включало оцінку скарг, анамнестичних та фізикальних даних, діагностичну пробу з дозованим

фізичним навантаженням, доплерографію сонних артерій.

Біохімічні дослідження крові проводили за загальноприйнятими методиками. Імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) визначали вміст СРБ в крові та добову екскрецію альбуміну з сечею, за якою діагностували мікроальбумінурію (МАУ). Ліпідний спектр крові, у тому числі рівень загального холестерину (ХС), ХС-ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), вміст у крові глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), креатиніну, сечової кислоти (СК), фібриногену визначали на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 із використанням відповідних тест-систем. Показник перекисного окиснення ліпідів — малоновий діальдегід (МДА) визначали в крові спектрофотометричним, а активність антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (СОД) — флюорометричним методом.

Вміст інсуліну натще визначали радіоімунним методом із використанням стандартних ІРМА-наборів (Immunotech, Чехія), інсулінорезистентність (ІР) — за індексом НОМА, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}) / 22,5.$$

При значенні індексу НОМА $\geq 2,77$ діагностували інсулінорезистентність.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова–Смирнова для однієї вибірки. Якщо значення змінних підпорядковувалися закону нормального розподілу, оцінку відмінностей між двома незалежними вибірками проводили, використовуючи t-тест, якщо не підпорядковувалися (САТ, ДАТ, ПАТ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, МАУ, HbA_{1c}, інсулін, НОМА, СРБ) — застосовували U-тест за методом Манна-Уїтні. З метою вивчення взаємозв'язку між показниками застосовували однофакторний регресійний аналіз. Для виявлення самотійних факторів (так званих «предикторів»), асоційованих із наявністю ГХ, застосовували багатфакторний покерований регресійний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення стану факторів ССР залежно від наявності атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на ГХ було проведено порівняльний аналіз, який показав таке. Пацієнти з ГХ та ознаками атеросклерозу, порівняно з тими, хто не мав таких ознак, були старші за віком (відповідно, $60,6 \pm 0,8$ проти $54,5 \pm 0,9$ років; $p < 0,001$), але не відрізнялися достовірно за ІМТ (відповідно, $29,6 \pm 0,4$ проти $29,2 \pm 0,4$ кг/м²; $p > 0,05$) і показником центрального ожиріння — ОТ (відповідно, $97,8 \pm 0,9$ проти $96,2 \pm 1,1$ см; $p > 0,05$). У хворих на ГХ з атеросклерозом рівень САТ і ПАТ був вищим, ніж у групі порівняння, за даними як офісних, так і амбулаторних вимірювань; ця різниця зберігалася після стандартизації за віком, винятком був лише рівень середньодобового ПАТ. Рівень ДАТ

був вищим у хворих з атеросклерозом, за даними офісних вимірювань, а також за добу і день після стандартизації за віком. Достовірно вищими у хворих на ГХ з ознаками атеросклерозу, незалежно від віку, були показники варіабельності середньонічного САТ і ДАТ, а також значення ранкового приросту САТ і ДАТ, ніж у групі порівняння. Більшій частині хворих в обох групах були притаманні порушення циркадного ритму АТ (частка пацієнтів із нормальним добовим ритмом АТ становила 40,2% у групі з ознаками атеросклерозу сонних артерій і 41,2% у групі порівняння), про що свідчать також показники добового індексу САТ і ДАТ (табл. 1).

Під час аналізу показників вуглеводного обміну було встановлено, що в пацієнтів з ГХ та ознаками атеросклерозу вищий вміст глюкози, НbA_{1c} і базального інсуліну, що позначається на індексі НОМА ($3,27 \pm 0,21$) та дає підстави

Таблиця 1

Показники офісного і амбулаторного АТ у хворих на ГХ залежно від наявності атеросклерозу (АС) сонних артерій

Показники	Хворі на ГХ без АС	Хворі на ГХ з АС	Хворі на ГХ без АС ¹	Хворі на ГХ з АС ¹
Офісний АТ	n = 140	n = 126	n = 88	n = 88
САТ, мм рт. ст.	157,1 ± 1,2	164,1 ± 1,4***	155,8 ± 1,4	166,1 ± 1,7***
ДАТ, мм рт. ст.	96,4 ± 0,8	98,8 ± 0,9*	95,7 ± 0,9	100,4 ± 1,0***
ПАТ, мм рт. ст.	60,7 ± 0,8	65,3 ± 1,1**	60,2 ± 1,0	64,7 ± 1,3**
ДМАТ	n = 97	n = 92	n = 63	n = 59
САТ доба, мм рт. ст.	144,5 ± 1,0	148,2 ± 1,2**	143,3 ± 1,0	149,2 ± 1,5**
ДАТ доба, мм рт. ст.	87,8 ± 0,8	88,9 ± 0,8	87,3 ± 0,8	90,9 ± 0,9**
ПАТ доба, мм рт. ст.	56,7 ± 0,9	59,2 ± 1,0	55,9 ± 0,9	58,4 ± 1,3
САТ день, мм рт. ст.	147,4 ± 1,1	152,8 ± 1,2***	145,6 ± 1,2	153,8 ± 1,4**
ДАТ день, мм рт. ст.	91,2 ± 0,8	92,6 ± 0,9	90,5 ± 0,8	94,2 ± 0,9**
ПАТ день, мм рт. ст.	56,1 ± 1,0	60,3 ± 1,0**	55,1 ± 1,0	59,6 ± 1,4**
САТ ніч, мм рт. ст.	134,5 ± 1,4	138,9 ± 1,4*	133,3 ± 1,7	140,3 ± 1,9**
ДАТ ніч, мм рт. ст.	80,3 ± 1,0	81,0 ± 0,9	80,4 ± 1,2	82,4 ± 1,2
ПАТ ніч, мм рт. ст.	54,2 ± 1,2	57,9 ± 1,2*	52,8 ± 1,3	57, ± 1,7*
ДІ САТ, %	8,76 ± 0,7	9,01 ± 0,6	8,44 ± 0,9	8,82 ± 0,8
ДІ ДАТ, %	12,01 ± 0,8	12,45 ± 0,7	11,12 ± 1,1	12,65 ± 0,7
В САТд, мм рт. ст.	15,4 ± 0,4	16,4 ± 0,4	15,3 ± 0,5	16,2 ± 0,5
В ДАТд, мм рт. ст.	12,2 ± 0,4	12,2 ± 0,3	12,0 ± 0,5	12,3 ± 0,4
В САТн, мм рт. ст.	12,9 ± 0,5	14,5 ± 0,4*	12,1 ± 0,5	14,1 ± 0,5**
В ДАТн, мм рт. ст.	9,5 ± 0,4	11,2 ± 0,3**	9,1 ± 0,4	10,9 ± 0,3***
РП САТ, мм рт. ст.	41,4 ± 1,5	50,6 ± 1,8***	42,5 ± 1,9	49,5 ± 2,1**
РП ДАТ, мм рт. ст.	30,6 ± 1,3	34,8 ± 1,3**	28,7 ± 1,7	34,6 ± 1,4**

Примітки: 1) ¹ — дані, отримані після стандартизації за віком; 2) достовірність відмінностей показників між групами хворих на ГХ з ознаками АС та без ознак АС: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$, *** — $p < 0,001$; 3) ДІ — добовий індекс, В — варіабельність, д — день, н — ніч, РП — ранковий приріст.

стверджувати, що їм притаманна інсулінорезистентність (табл. 2), тоді як у хворих без ознак атеросклерозу індекс НОМА коливався в межах норми і в середньому склав $2,49 \pm 0,14$. Показник пуринового обміну — вміст СК в крові був достовірно вищим у хворих на ГХ з ознаками атеросклерозу і становив $381,7 \pm 8,2$ проти $317,6 \pm 6,9$ мкмоль/л ($p = 0,001$) у пацієнтів без ураження сонних артерій.

Суттєво відрізнялися між групами порівняння й показники, пов'язані з функцією ендотелію та неспецифічним системним запаленням: вираженість МАУ, що розглядається як сурогатний маркер ендотеліальної дисфункції, — на 40%, вміст СРБ — на 21%, фібриногену — на 10%, останні два виявилися вищими в пацієнтів з ГХ і ознаками атеросклерозу, порівняно з хворими без них (табл. 2). Вміст загального ХС був на 9%, а ХС ЛПНЩ — на 12% вищим у хворих з ознаками атеросклерозу, ніж у групі порівняння. Активність антиоксидантного ферменту СОД була більшою у хворих без ознак атеросклерозу сонних артерій, але ця різниця залежала від віку пацієнтів. Інших відмінностей у показниках ліпідного спектра та інтенсивності оксидативного стресу між групами хворих, що аналізуються, знайдено не було.

Виявлені особливості стану нових факторів ССР у хворих на ГХ з атеросклерозом сонних артерій не залежали від віку (табл. 2).

З метою визначення впливу інших традиційних факторів ССР (статі, рівня АТ та дисліпідемії (як незалежні змінні використовували ХС, ХС ЛПНЩ)) на асоціацію між новими факторами ССР та наявністю атеросклерозу сонних артерій у хворих на ГХ було застосовано однофакторний регресійний аналіз. До моделі не включали показник центрального ожиріння через відсутність його зв'язку з атеросклерозом сонних артерій. За даними аналізу, незалежний від віку, статі, рівня АТ і дисліпідемії характер мав зв'язок між МАУ, показниками вуглеводного і пуринового обміну, рівнем СРБ і фібриногену, з одного боку, та атеросклеротичним ураженням сонних артерій у хворих на ГХ — з іншого (табл. 3).

Важливо зазначити, що рівень НbA_{1c} був тісніше та з більшою мірою достовірності асоційований з наявністю атеросклерозу, ніж вміст глюкози в крові. Для виключення можливих взаємодій факторів ССР, що незалежно від класичних факторів ССР асоційовані з наявністю атеросклерозу, було застосовано покерований регресійний аналіз із включенням у модель двох блоків показників: перший —

Таблиця 2

Нові фактори ССР у хворих на ГХ залежно від наявності атеросклерозу (АС) сонних артерій

Фактори	Хворі на ГХ без АС (n = 140)	Хворі на ГХ з АС (n = 126)	Хворі на ГХ без АС ¹ (n = 88)	Хворі на ГХ з АС ¹ (n = 88)
Глюкоза, ммоль/л	$5,13 \pm 0,05$	$5,39 \pm 0,06^{**}$	$5,02 \pm 0,06$	$5,34 \pm 0,07^{**}$
НbA _{1c} , ммоль фруктози/1г Нb	$4,97 \pm 0,05$	$5,27 \pm 0,06^{**}$	$4,86 \pm 0,06$	$5,23 \pm 0,08^{***}$
Інсулін, мкОд/мл	$10,54 \pm 0,54$	$13,46 \pm 0,80^{**}$	$10,04 \pm 0,67$	$13,46 \pm 1,09^{**}$
НОМА	$2,49 \pm 0,14$	$3,27 \pm 0,21^{**}$	$2,27 \pm 0,17$	$3,24 \pm 0,27^{**}$
МАУ, мг/добу	$28,1 \pm 2,1$	$46,9 \pm 2,8^{***}$	$29,1 \pm 2,7$	$46,8 \pm 3,6^{***}$
СРБ, мг/л	$3,89 \pm 0,11$	$4,94 \pm 0,14^{***}$	$3,96 \pm 0,13$	$4,87 \pm 0,17^{***}$
Фібриноген, мг/л	$283,7 \pm 4,7$	$314,5 \pm 6,0^{***}$	$281,3 \pm 6,1$	$312,2 \pm 7,3^{**}$
СК, ммоль/л	$317,6 \pm 6,9$	$381,7 \pm 8,2^{***}$	$325,5 \pm 9,2$	$385,1 \pm 9,8^{***}$
Заг. ХС, ммоль/л	$6,06 \pm 0,12$	$6,67 \pm 0,13^{***}$	$6,09 \pm 0,15$	$6,79 \pm 0,17^{**}$
ХС ЛПНЩ	$4,22 \pm 0,12$	$4,78 \pm 0,13^{***}$	$4,18 \pm 0,15$	$4,90 \pm 0,17^{**}$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,49 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,04$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,39 \pm 0,02$	$1,35 \pm 0,02$	$1,37 \pm 0,03$	$1,33 \pm 0,02$
ТГ, ммоль/л	$1,56 \pm 0,10$	$1,66 \pm 0,09$	$1,58 \pm 0,12$	$1,88 \pm 0,12$
МДА, ммоль/л	$10,9 \pm 0,25$	$10,89 \pm 0,28$	$11,22 \pm 0,36$	$11,22 \pm 0,36$
СОД, Од/л	$2000,7 \pm 73,5$	$1767,1 \pm 79,5^*$	$1864,7 \pm 102,8$	$1745,6 \pm 95,4$

Примітки: 1) 1 — дані, отримані після стандартизації за віком; 2) достовірність відмінностей показників між групами хворих на ГХ з ознаками АС та без ознак АС: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$, *** — $p < 0,001$.

АТ (середньонічний САТ і ПАТ, які найтісніше пов'язані з атеросклерозом сонних артерій, за даними кореляційного аналізу), другий — нові фактори ССР (МАУ, глюкоза, HbA_{1c}, інсулін, НОМА, фібриноген, СРБ, СК). За результатами аналізу, найбільш значущими, самостійними факторами, так званими «предикторами», атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на ГХ є сурогатний маркер дисфункції ендотелію МАУ та вміст у крові прозапальних маркерів фібриногену і СРБ (рис. 1).

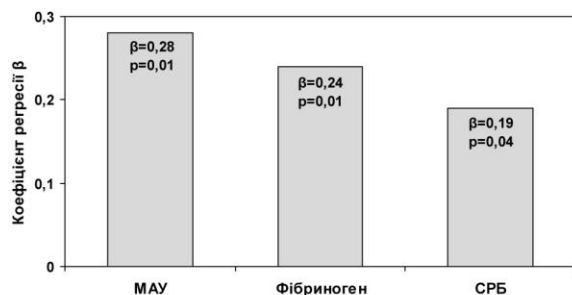


Рис. 1. «Предиктори» атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на ГХ

Комбінація цих трьох факторів на 25% зумовлює атеросклеротичне ураження сонних артерій у хворих на ГХ, про що свідчить значення $r^2 = 0,25$ в даній регресійній моделі.

Отримані нами дані свідчать про самостійний зв'язок між атеросклеротичним ураженням сонних артерій, з одного боку, та рівнем систолічного і пульсового АТ, а також варіабельністю САТ у нічний період — з іншого, у хворих на

ГХ. Цей зв'язок не залежить від віку та, ймовірно, зумовлений жорсткістю артерій за наявності атеросклерозу. Пульсовий АТ, який відображає пульсативний компонент АТ, значною мірою залежить від еластичності великих артерій, яка знижується з віком і в результаті атеросклеротичного ушкодження стінки судин [1]. Асоціація між атеросклеротичним ураженням сонних артерій і варіабельністю САТ у денний і нічний періоди було продемонстровано в літературі [19]. Ймовірною причиною цього зв'язку є порушення функції барорецепторів на тлі атеросклеротичного ураження сонних артерій, що сприяє підвищенню варіабельності АТ [13].

Обстеженим нами хворим на ГХ з атеросклеротичним ураженням сонних артерій притаманний високий рівень прозапальної та прокоагулянтної активності крові, мікроальбумінурія і виражений дисбаланс із боку пуринового, ліпідного і вуглеводного обміну. Виражена активація неспецифічного системного запалення у хворих на ГХ з атеросклеротичним судинним ураженням проявляється підвищенням вмісту СРБ і фібриногену в крові. В експерименті доведено, що підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП-α) супроводжується зростанням продукції фібриногену і СРБ, підтвердженням чому є пряма незалежна асоціація між вмістом цих білків у крові [15]. Однак результати деяких робіт свідчать про зворотний зв'язок — здатність фібриногену та фібрину прямо стимулювати експресію ІЛ-1β

Таблиця 3

Зв'язок між новими факторами ССР і наявністю атеросклерозу (АС) сонних артерій у хворих на ГХ

Залежний фактор	Незалежний фактор	Коефіцієнт регресії β^1	t^1	Коефіцієнт регресії β^2	t^2
Наявність АС	Фібриноген	0,41***	5,48	0,26**	3,44
	HbA _{1c}	0,37***	4,98	0,18**	2,51
	СРБ	0,35***	6,10	0,20**	3,45
	Сечова кислота	0,30***	4,85	0,15**	2,51
	МАУ	0,29***	4,69	0,14*	2,38
	Глюкоза	0,22**	3,69	0,17*	3,00
	НОМА	0,19**	2,79	0,15**	2,56
	Інсулін	0,18**	2,67	0,14*	2,29

Примітки: ¹ — за даними однофакторного регресійного аналізу; ² — за даними багатфакторного регресійного аналізу з урахуванням віку, статі, рівня АТ і дисліпідемії (ХС, ХС ЛПНЩ); достовірність зв'язку між наявністю АС та новими факторами ССР: *** — $p < 0,001$, ** — $p < 0,02$, * — $p < 0,05$.

та ФНП- α в моноцитах [20]. Крім того, у клінічних роботах простежується зв'язок фібриногену з інсулінорезистентністю та урікемією [9, 22], який може опосередковуватися через неспецифічне системне запалення.

Можливо, поглиблення метаболічних розладів сприяє збільшенню активності неспецифічного системного запалення у хворих на ГХ з ознаками атеросклеротичного ураження сонних артерій. Згідно з даними експериментальних досліджень, СК може проявляти прозапальні та прооксидантні властивості [17]. З одного боку, гіперурикемія за рахунок змін ниркової гемодинаміки сприяє активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) [5]. Високий рівень ангіотензину II чинить прозапальну дію шляхом активації ядерного фактору транскрипції NF- κ B, який регулює експресію генів, відповідальних за процеси запалення. З іншого боку, гіперурикемія може сприяти дисфункції ендотелію за рахунок зменшення вивільнення оксиду азоту, стимуляції продукції СРБ, TNF- α [8, 14]. На підтвердження цього виступають також дані клінічних досліджень, які демонструють прямий незалежний зв'язок між СК та маркером неспецифічного системного запалення СРБ [22, 23].

Гіперурикемія досить тісно пов'язана з інсулінорезистентністю [4, 12]. Гіперінсулінемія поряд зі збільшенням реабсорбції натрію призводить до збільшення реабсорбції СК, наслідком чого є підвищення її вмісту в крові. Дані експериментальних та клінічних робіт свідчать про зв'язок інсулінорезистентності з неспецифічним системним запаленням. Гіперінсулінемія сприяє дисфункції ендотелію за рахунок зменшення біодоступності оксиду азоту [2, 18], що ймовірно зумовлено активацією РАС, а також інсулін-індукованим посиленням синтезу потужного вазоконстриктора ендотеліну, який нівелює дію NO [16]. Порушення ендотеліальної функції призводить до активації неспецифічного системного запалення, особливо в умовах дисліпідемії та оксидативного стресу, що майже повсякчасно супроводжують інсулінорезистентність [4]. У свою чергу, ендотеліальна

дисфункція та неспецифічне системне запалення негативно впливають на транспорт глюкози в тканини. В експерименті підвищений рівень СРБ та прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6 та ін.) порушують фізіологічне функціонування рецепторів до інсуліну і тим самим поглиблюють інсулінорезистентність [6].

ВИСНОВКИ

1. Хворі на ГХ з ознаками атеросклеротичного ураження сонних артерій характеризуються вищим рівнем систолічного і пульсового АТ, а також більшою варіабельністю САТ у нічний період, порівняно з пацієнтами без таких ознак. Цей зв'язок не залежить від віку та, ймовірно, зумовлений зниженням еластичності артерій та погіршенням функції барорецепторів за наявності атеросклеротичного їх ураження.

2. У хворих на ГХ атеросклеротичне ураження сонних артерій пов'язане з мікроальбумінурією, прозапальною активністю плазми крові та з показниками пуринового (сечова кислота) і вуглеводного метаболізму (інсулінорезистентність, глюкоза, глікозильований гемоглобін) незалежно від традиційних факторів ССР.

3. Зв'язок атеросклеротичного ураження сонних артерій з показниками пуринового і вуглеводного обміну свідчить про участь гіперінсулінемії та гіперурикемії у процесах атерогенезу у хворих на ГХ.

4. Факторами, що самостійно асоційовані з атеросклерозом сонних артерій за даними крокового регресійного аналізу, є мікроальбумінурія та вміст фібриногену і СРБ в крові, що підкреслює суттєву роль ендотеліальної дисфункції та неспецифічного системного запалення в атерогенезі у хворих на ГХ.

Перехресний характер нашого дослідження не дозволяє оцінити причинно-наслідкові відносини нових факторів ССР та атеросклерозу сонних артерій у хворих на ГХ. Подальші *проспективні* дослідження в цьому напрямі допоможуть з'ясувати значення взаємодії метаболічних і прозапальних факторів для розвитку і прогресування атеросклерозу у хворих на ГХ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Agmon Y. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis / Agmon Y., Khandreheria B. K., Meisner I. [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 2087–2093.
2. Arcaro G. Insulin causes endothelial dysfunction in humans / G. Arcaro, A. Gretti, S. Balzano // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 576–588.

3. *Boos C. J.* Is hypertension an inflammatory process? / C. J. Boos, G. N. Lip // *Cur. Pharm. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1623–1635.
4. *Chen J.* Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults / Chen J., Wildman R. P., Hamm L. L. [et al.] // *Diab. Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2960–2968.
5. *Corry D. B.* Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D. B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26. — P. 269–275.
6. *D'Alessandris C.* C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser 307 and Ser 612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport / C. D'Alessandris, R. Lauro, I. Presta [et al.] // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 840–849.
7. *Greenland P.* American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACC / AHA guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. Greenland, G. S. Alpert, G. A. Beller. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — P. 2182–2199.
8. *Khosla U. M.* Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / Khosla U. M., Zharikov S., Finch J. L. // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67. — P. 1739–1742.
9. *Leite M. I.* Fibrinogen, hematocrit, platelets in mild kidney dysfunction and the role of uric acid: an Italian Male Population Study / M.I. Leite // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2011. — Vol. 17. — P. 58–65.
10. *Li J. J.* Inflammation in hypertension: primary evidence / J. J. Li // *Clin. Med. J.* — 2006. — Vol. 119. — P. 1215–1221.
11. *Libby P.* Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 868–874.
12. *Nakagawa T.* A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome / T. Nakagawa, H. Hu, S. Zharikov [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. 625–631.
13. *Nasr N.* Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis / N. Nasr, A. P. Traon, V. Larrue [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1891–1895.
14. *Netea M. G.* The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice / M. G. Netea, B. J. Kullberg, W. I. Blik // *Blood.* — 1997. — Vol. 89. — P. 577–582.
15. *Ritchie D. G.* Regulation of fibrinogen synthesis by plasmin-derived fragments of fibrinogen and fibrin: an indirect feedback pathway / D. G. Ritchie, B. A. Levy, M. A. Adams [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1982. — Vol. 79. — P. 1530–1534.
16. *Sarafidis P. A.* Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? / P. A. Sarafidis, G. L. Bakris // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 379–385.
17. *Sautin Y. Y.* Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress / Y. Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2007. — Vol. 239. — P. 584–596.
18. *Steinberg H. O.* Vascular function, insulin resistance and fatty acids / H. O. Steinberg, A. D. Baron // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 623–634.
19. *Shintani Y.* Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study / Y. Shintani, M. Kikuya, F. Hara [et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1704–1710.
20. *Szaba F. M.* Role of thrombin and fibrinogen in cytokine /chemokine production and macrophage adhesion in vivo / F. M. Szaba, S. T. Smiley // *Blood.* — 2002. — Vol. 99. — P. 1053–1059.
21. *Weisberg P. L.* Atherogenesis: current understanding of the cause of atheroma / P. L. Weisberg // *Heart.* — 2000. — Vol. 83. — P. 247–252.
22. *Zapolski T.* Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease / T. Zapolski, P. Wacinski, B. Kondracki [et al.] // *Kardiol. Polska.* — 2011. — Vol. 69. — P. 319–326.
23. *Zoccali C.* Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension / C. Zoccali, R. Maio, F. Mallamaci [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1466–1471.