

обігу.

У нозологічній структурі основної групи домінувала гостра непрохідність кишок (47,1%) на ґрунті защемлення грижі та занедбані онкопатології товстої кишки. Найчастішим (74,3%) у цій групі виявилось дифузне розповсюдження перитоніту. У випадку місцевого поширення, відмежованим перитоніт виявився лише у 19,8% випадків. Увагу привернула також і пізня (>48 год) госпіталізація у 59,1% хворих. У часі передопераційного обстеження ПОН II та III стадій виявлено в 84,8% хворих. Провідними в структурі прогресуючої ПОН були серцево-судинна та печінково-ниркова. Потреба у доповнючій санації черевної порожнини та триваючі явища перитоніту визначили необхідність у релапаротомії в 23,1% випадках. Летальність у основній групі становила 48,6%, статистично сигніфікантно ( $p < 0,01$ ), перевищуючи цей показник у контрольній.

За результатами автопсій, ПОН визнано причиною смерті в 92,8% випадків. Згідно з протоколом розтину у 14,1% встановлено ознаки резидуального запалення очеревини без виразного її обмеження за площею, а також істотно сповільнене формування дренажних каналів.

Отримані результати відображають зв'язок поширеності перитоніту та здатності організму відмежовувати патологічний процес у очеревині в умовах ПОН. Істотні порушення гомеостазу, які супроводжують тяжкий абдомінальний сепсис, імовірно пригнічують фібриноутворення, погіршуючи прогноз лікування перитоніту в цілому.

#### Висновки

1. Поліорганна недостатність є тяжким ускладненням вторинного перитоніту.

2. Наявність поліорганної недостатності на момент операційного втручання корелює з дифузним поширенням перитоніту.

3. Корекція порушень гомеостазу є запорукою попередження декомпенсації поліорганної недостатності та несприятливого прогнозу лікування перитоніту.

#### Перспективи подальших розробок

Пошук кількісних кореляцій між ступенем розповсюдження перитоніту та параметрами компенсованості поліорганної недостатності.

#### Література

1. Гамзаев С. М. Гипотермическая санация кишечника у больных с распространённым перитонитом / С. М. Гамзаев // Клінічна хірургія. — 2009. — №2. — С.25—27.
2. Обоснование хирургической тактики путем изучения основных факторов, влияющих на исход лечения при распространённом перитоните / К. В. Костюченко, Н. Е. Руднев, М. П. Ерышалов [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2008. - №6. - С.82-83.
3. Патогенетическая целесообразность проведения эфферентной терапии для коррекции нарушений иммунитета и фагоцитоза при перитоните / О. А. Беляева, М. Ф. Скуратовский, Н. П. Пеньковская [та ін.] // Хірургія України. — 2004. — №3(11). — С.73—77.
4. Перитонит: практическое руководство. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М. И. Филимонова – Москва : Литтерра, 2006 – 208 с.
5. Перитонит — одвічна проблема невідкладної хірургії / Монографія / за ред. В.П. Польового, В.В. Бойко, Р.І. Сидорчука. — Чернівці : Медуніверситет. — 2012. — 376 с.
6. Распространённый гнойный перитонит. Бойко В. В., Криворучко И. А., Тесленко С. Н. [и др.] – Харків : Прапор, 2008 – 280 с.
7. Соколов Ю. А. Анализ частоты и структуры расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов при распространённом перитоните / Ю. А. Соколов, С. А. Алексеев // Материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь „Актуальные вопросы хирургии”, Витебск, 11—12.11.2010. — С.179—180.
8. Evaluation of Mannheim peritonitis index and multiple organ failure score in patients with peritonitis / A. Y. Notash, J. Salimi, H. Rahimian [et al.] // Ind. J. Gastroenterol. — 2005. — vol.24. — P.197—200.
9. Winter V. Sepsis and multiple organ dysfunctions: pathophysiology and the topical concepts of treatment / V. Winter, E. Czeslick, A. Sablotzki // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — №5. — С.66—72.

Одержано 15.10.2012 року.

УДК 616.12-008.331.1-02+616.133

## П'ЯТИРІЧНА ДИНАМІКА ТОВЩИНИ ІНТИМА-МЕДІА СОННИХ АРТЕРІЙ І НОВИХ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Мищенко Л.А., Свищенко Є.П., Яринкіна О.А.

*Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»*

## ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ТОЛЩИНЫ ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ И НОВЫХ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Мищенко Л.А., Свищенко Е.П., Яринкина Е.А.

*Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. М.Д. Стражеска»*

## FIVE-YERS DYNAMICS OF THICKNESS OF INTIMA-MEDIA OF CAROTID ARTERIES AND NEW FACTORS OF CARDIO-VASCULAR RISK IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Mishchenko L.A., Svyshchenko Ye.P., Yarynkina O.A.

*National Scientific Centre "Institute of Cardiology Named after Academician M.D. Atrazhesko"*

**Резюме.** У проспективне 5-річне спостереження включено 84 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), яким проведено добове моніторування АТ, доплерографічне дослідження сонних артерій і визначення вмісту в крові креатиніну, глюкози, інсуліну, СРБ, сечової кислоти і показників ліпідного спектру, а також дослідження екскреції альбуміну в добовій сечі. Результати дослідження свідчать про те, що прогресування потовщення інтима-медіа сонних артерій асоціюється з незадовільним контролем АТ, зі збільшенням вмісту в крові загального ХС за рахунок атерогеного ХС ЛПНП, сечової кислоти і екскреції альбуміну з сечою протягом спостереження, тоді як заповільнення прогресування потовщення інтима-медіа – з вираженою позитивною динамікою АТ і стабільністю показників, що характеризують системне запалення,

ліпідний, вуглеводний і пуриновий метаболізм. У хворих на ГХ СРБ є незалежним предиктором прогресування ураження сонних артерій: відносний ризик приросту товщини інтима-медіа зростає в 4,5 разів при підвищенні рівня СРБ більше за 4,2 ммоль/л.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, інтима-медіа сонних артерій, системне запалення, метаболічні фактори серцево-судинного ризику.

**Резюме.** В проспективное 5-летнее наблюдение включено 84 больных гипертонической болезнью (ГБ), которым проведено суточное мониторирование АД, доплерографическое исследование сонных артерий и определения содержания в крови креатинина, глюкозы, инсулина, СРБ, мочевой кислоты и показателей липидного спектра, а также исследование экскреции альбумина с мочой. Результаты исследования свидетельствуют о том, что прогрессирование утолщения интима-медіа сонных артерий ассоциируется с неудовлетворительным контролем АД, с увеличением содержания в крови общего ХС за счет атерогенного ХС ЛПНП, мочевой кислоты и экскреции альбумина с мочой, тогда как замедление прогрессирования утолщения интима-медіа - с выраженной положительной динамикой АД и стабильностью показателей, характеризующих системное воспаление, липидный, углеводный и пуриновый метаболізм. У больных ГБ СРБ является независимым предиктором прогрессирования поражения сонных артерий: относительный риск прироста толщины интима-медіа растет в 4,5 раза при повышении уровня СРБ более 4,2 ммоль/л.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, толщина интима-медіа, системное воспаление, метаболіческие факторы сердечно-сосудистого риска.

**Summary.** In a prospective 5-year study included 84 patients with essential hypertension (EH), which conducted 24-hour blood pressure monitoring, ultrasound dopplerography of the carotid arteries and determination of blood creatinine, glucose, insulin, CRP, uric acid and lipid spectrum and 24-hour urine albumin excretion. The results indicate that the progression of intima-media thickening of the carotid arteries is associated with poor control of blood pressure, with an increase in blood total cholesterol by atherogenic LDL cholesterol, uric acid and urinary albumin excretion during the observation, while slowing of progression of intima-media thickening - with a pronounced positive dynamics of blood pressure and stability indicators of systemic inflammation, lipid, carbohydrate and purine metabolism. In hypertensive patients CRP is an independent predictor of progression of carotid arteries: relative risk growth of intima-media thickness increased by 4.5 times with increasing CRP levels greater than 4.2 mmol/l.

**Key words:** essential hypertension, intima-media thickness, systemic inflammation, metabolic cardiovascular risk factors.

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Потовщення інтима-медіа сонних артерій є потужним предиктором розвитку серцево-судинних катастроф. Результати мета-аналізу Lorenz M. і співавт. (2007 р.), що включив 8 проспективних досліджень і охопив 37 197 осіб із загальної популяції, свідчать про підвищення ризику інфаркту міокарда на 10% і мозкового інсульту на 13% при потовщенні комплексу інтима-медіа (КІМ) на 0,1 мм [8].

Несприятливий вплив на структурний стан сонних артерій мають вік, паління, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія. Одним із найвпливовіших факторів, що призводить до потовщення інтима-медіа, є підвищення систолічного артеріального тиску (АТ), про що свідчать данні популяційних досліджень Rotterdam Heart Study і Cardiovascular Health Study [6,8]. Окрім рівня АТ, ще й метаболічні та прозапальні фактори можуть негативно впливати на структуру стінки сонних артерій. За результатами перехресних клінічних досліджень, товщина КІМ асоційована з дисліпідемією, інсулінорезистентністю, урикемією і маркером системного запалення СРБ, як у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), так і у пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом [1, 2, 3, 13, 16].

Зважаючи на те, що потовщення КІМ вважається раннім етапом розвитку атеросклерозу, доцільним, з точки зору попередження серцево-судинних катастроф у хворих на ГХ, є встановлення предикторів потовщення КІМ.

**Мета** дослідження: вивчення 5-річної динаміки товщини інтима-медіа сонних артерій у співвідношенні з динамікою АТ і показників системного запалення, ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну і мікроальбумінурії та виявлення предикторів прогресування ураження сонних артерій у хворих на ГХ.

### Матеріали і методи

У дослідження включено 84 хворих на ГХ (чоловіків 47,9%, середній вік на початку дослідження 57,1±1,2 років), первинне обстеження яких проведено протягом 2006 року, повторне – протягом 2011 року. Тривалість спостереження в середньому становила 4,5±0,1 років, протягом яких переважна більшість хворих (77,9%) регулярно приймали антигіпертензивні препарати під наглядом дільничних лікарів. Лікування було ефективним у 12 пацієнтів (при повторному обстеженні рівень офісного АТ <140/90 мм рт.ст.). Через 5 років спостереження у 5-х пацієнтів діагностовано ІХС (один переніс інфаркт міокарду), у 3-х - цукровий діабет II типу, у 4-х спостерігались пароксизми фібриляції передсердь, один №2 (18) - 2012

переніс транзиторну ішемічну атаку.

Аналіз 5-річної динаміки структурних показників сонних артерій 80 хворих на ГХ II-III стадії (III стадія зумовлена хронічною хворобою нирок гіпертензивного генезу – 4 пацієнти) I-3 ступеня. Результати обстеження хворих на цукровий діабет та пацієнта, що переніс інфаркт міокарда, в аналіз не включали.

Критеріями виключення з дослідження були вторинна АГ, 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. На момент включення в дослідження 25 хворих ніколи не приймали антигіпертензивних препаратів, всі інші лікувались неефективно. Хворі припиняли вживання нестероїдних протизапальних засобів, у разі їх періодичного застосування, за два тижні до обстеження. Протягом спостереження пацієнти не отримували гіполіпідемічні препарати.

Для оцінки характеристик циркадного ритму АТ проводили добове амбулаторне моніторування АТ за допомогою монітору АВРМ-04 («Meditech», Угорщина) згідно зі стандартним протоколом: вимірювання АТ кожні 15 хвилин у період денної активності (з 7 до 22 години) і кожні 30 хвилин під час нічного сну (з 22 до 7 години).

Доплерографічне дослідження сонних артерій проводили на апараті "Sonoline Omnia" (Siemens, Німеччина) з використанням лінійного датчика з частотним діапазоном 7 МГц. Товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) вимірювали в стандартній точці на 1см вище біфуркації правої та лівої сонної артерії. Критерієм потовщення КІМ вважали значення, що перевищує 0,9 мм. Наявність атеросклеротичної бляшки визначали по ходу загальної та внутрішньої сонної артерії, критерієм її діагностики вважали потовщення КІМ >1,5 мм [9].

Імунотурбідиметричним методом визначали вміст С-реактивного білку в крові та вміст альбуміну в добовому зразку сечі. Концентрацію в плазмі крові глюкози, сечової кислоти визначали з використанням відповідних тест-систем. Дослідження ліпідного профілю передбачало визначення вмісту в крові загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС

ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Рівні загального ХС, ТГ, ЛПВЩ визначали ферментативним методом, фракції холестерину ЛПНЩ та ЛПДНЩ розраховували за формулою W.Friedwald. Всі біохімічні тести проводились на біохімічному автоматичному аналізаторі „Biosystems A25”, (Іспанія).

Вміст базального імунореактивного інсуліну визначали радіоімунним методом з використанням стандартних ІРМА-наборів («Immupotech», Чехія). Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА, який розраховували за формулою:

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

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Всі змінні, що підлягали аналізу, підпорядковувались нормальному розподіленню. При порівняльному аналізі використовували *t*-критерій Стюдента. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між незалежними змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном. З метою встановлення факторів, що найтісніше самостійно пов'язані з залежною змінною номінального характеру, застосовувався багатофакторний покроковий регресійний аналіз, для категоріальних змінних – бінарна логістична регресія. Відношення шансів (ВШ) прогресування потовщення КІМ визначали з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Всі значення наведені у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє арифметичне значення показника,  $m$  – стандартна помилка середньої величини. Різниця між сукупностями порівнюваних даних вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

При первинному обстеженні потовщення КІМ визначено у 57 пацієнтів – ТКІМ в середньому  $1,16 \pm 0,02$  мм, відповідно у 23 осіб значення ТКІМ перебувало в межах норми і становило  $0,80 \pm 0,03$  мм. При повторному обстеженні кількість пацієнтів з нормальною ТКІМ зменшилась до 11 осіб. Серед обстежених хворих 50% характеризувались наявністю атеросклеротичної бляшки, переважна більшість їх (67%) демонстрували приріст ТКІМ протягом дослідження. Формування атеросклеротичної бляшки за період спостереження відмічено у 4 хворих на ГХ.

Данні 5-річного спостереження були проаналізовані, залежно від характеру динаміки ТКІМ. Першу групу сформовано на основі 22 пацієнтів, у яких величина ТКІМ протягом дослідження зменшилась або не зазнала змін, другу – на основі 58 хворих, у яких зареєстровано зростанням ТКІМ.

При первинному обстеженні хворі першої групи характеризувались достовірно нижчим індексом маси тіла і суттєво меншим (на 75,8%) вмістом в крові СРБ. Всі інші вихідні показники – рівень АТ, характеристики вуглеводного, пуринового, ліпідного метаболізму, рівень екскреції альбуміна з сечею, а також ТКІМ і діаметр загальної сонної артерії, не різнилися достовірно у хворих першої і другої груп (табл. 1, табл. 2).

У пацієнтів першої групи ТКІМ на початку дослідження становила  $1,05 \pm 0,05$ , наприкінці –  $1,03 \pm 0,04$  мм ( $p > 0,05$ ). Ефективний контроль АТ відмічено у 50% хворих цієї групи, в середньому зниження рівня офісного САТ становило 10,6% ( $p < 0,001$ ), ДАТ – на 5,2% ( $p < 0,001$ ) і ПАТ – на 18,2% ( $p < 0,001$ ). Виразених достовірних змін зазнали також показники середньодобового і середньоденного АТ (табл. 1).

За відсутності змін ТКІМ протягом 5-річного періоду у

**Таблиця 1. Динаміка показників АТ протягом 5-річного періоду у хворих на ГХ в залежності від динаміки ТКІМ**

Показники	Хворі на ГХ без динаміки ТКІМ		Хворі на ГХ з приростом ТКІМ	
	Первинне обстеження n=22	Повторне обстеження n=22	Первинне обстеження n=58	Повторне обстеження n=58
Вік, роки	55,9±1,8	60,3±2,0***	57,6±1,2	61,7±1,1***
ІМТ, г/м <sup>2</sup>	27,3±0,4	28,0±0,5*	29,3±0,6	29,6±0,6
ТКІМ, мм	1,05±0,03	1,03±0,03	1,02±0,03	1,19±0,03***
ДЗСА, мм	6,98±0,11	7,02±0,16	7,38±0,10	7,51±0,11**
САТ, мм рт.ст.	164,9±2,6	147,5±2,5***	164,3±1,8	159,4±1,9*
ДАТ, мм рт.ст.	96,6±1,2	91,6±1,2***	98,8±1,1	95,5±1,2***
ПАТ, мм рт.ст.	68,3±2,1	55,9±1,4***	65,3±1,5	63,9±1,6
САТ доба, мм рт.ст.	151,8±2,7	139,0±2,1***	152,5±1,4	146,2±1,5**
ДАТ доба, мм рт.ст.	89,2±1,6	82,4±1,8**	88,8±1,0	85,4±1,1*
ПАТ доба, мм рт.ст.	62,6±1,5	56,6±1,1***	63,7±1,2	61,3±1,4
САТ день, мм рт.ст.	154,7±2,9	141,3±1,9***	154,0±1,3	149,9±1,4**
ДАТ день, мм рт.ст.	93,9±2,3	83,3±2,2*	92,2±1,0	86,3±1,1***
ПАТ день, мм рт.ст.	60,7±1,9	58,0±1,5	61,8±1,2	63,6±1,3
САТ ніч, мм рт.ст.	140,8±2,5	130,2±2,1	137,2±1,5	134,8±1,5*
ДАТ ніч, мм рт.ст.	82,9±2,2	78,2±1,8**	81,2±1,2	79,9±1,3
ПАТ ніч, мм рт.ст.	58,0±2,3	52,4±1,9*	55,9±1,4	54,9±1,2
В САТ день, мм рт.ст.	14,2±0,7	13,8±0,5	16,1±0,4	17,5±0,3
В ДАТ день, мм рт.ст.	11,6±0,9	10,7±0,6	12,5±0,4	13,2±0,5
В САТ ніч, мм рт.ст.	12,9±0,5	12,6±0,7	14,2±0,5	14,5±0,5
В ДАТ ніч, мм рт.ст.	9,9±0,5	10,7±0,6	10,4±0,3	11,9±0,5*
ДІ САТ, %	9,1±1,4	8,2±1,9	10,9±0,6	10,1±0,5
ДІ ДАТ, %	11,6±1,6	7,8±2,0*	11,9±0,9	7,4±0,8*

Примітки: 1. ОТ – окружність талії, ІМТ – індекс маси тіла, В – варіабельність, ДІ – добовий індекс; ДЗСА – діаметр загальної сонної артерії; 2. \* - достовірність відмінностей у порівнянні з первинним обстеженням: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

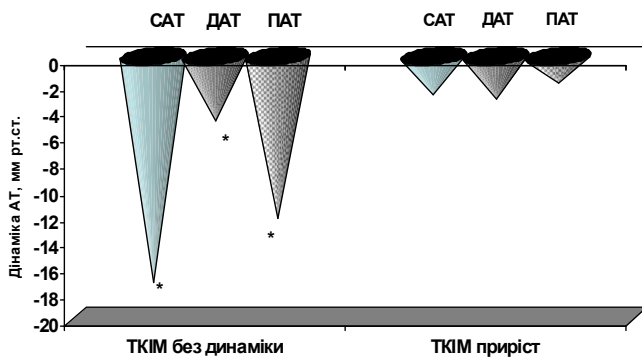
хворих не визначалось достовірних змін показників вуглеводного, ліпідного (виключення становив рівень загального ХС, який достовірно зменшився на 6,3%) і пуринового обміну, стабільним залишався рівень СРБ і показник екскреції альбуміну з сечею (табл. 2).

У групі пацієнтів, які характеризувались зростанням ТКІМ протягом 5-річного спостереження, приріст ТКІМ становив  $0,038 \pm 0,003$  мм/рік, що перевищує вікові темпи приросту ТКІМ у здорових осіб ( $0,007$ - $0,008$  мм/рік) і відповідає темпам потовщення КІМ у хворих на ГХ в дослідженнях PREVENT ( $0,033$  мм/рік) та PREVEND ( $0,037$  мм/рік) [10, 4]. У цих пацієнтів зниження офісного САТ становило 3% ( $p = 0,03$ ), ДАТ – 3,4% ( $p = 0,01$ ), ПАТ достовірно не змі-

**Таблиця 2. Динаміка показників факторів серцево-судинного ризику протягом 5-річного періоду у хворих на ГХ залежно від динаміки ТКІМ**

Показники	Хворі на ГХ без динаміки ТКІМ		Хворі на ГХ з приростом ТКІМ	
	Первинне обстеження n=22	Повторне обстеження n=22	Первинне обстеження n=58	Повторне обстеження n=58
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,1	5,3±0,1	5,3±0,1	5,6±0,1*
Інсулін, мкОд/мл	10,8±1,1	11,4±0,6	12,3±0,5	12,9±0,7
НОМА	2,59±0,3	2,63±0,1	2,97±0,1	3,25±0,2
СРБ, мг/л	2,78±0,1	3,0±0,3	4,89±0,2	4,44±0,1**
СК, мкмоль/л	316,2±16,1	301,0±12,1	331,6±9,5	351,8±7,9***
ЕАС, мг/добу	29,3±3,6	25,4±2,1	39,2±2,9	34,7±1,9*
ХС заг., ммоль/л	6,7±0,2	6,3±0,2*	6,0±0,1	6,4±0,1***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,77±0,2	4,41±0,2	4,17±0,1	4,58±0,1***
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,49±0,05	0,64±0,26	0,51±0,04	0,39±0,02*
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,03	1,43±0,04	1,36±0,02	1,38±0,02
ТГ, ммоль/л	1,5±0,1	1,55±0,1	1,7±0,1	1,5±0,1*

Примітки: 1. СК – сечова кислота, ЕАС – екскреція альбуміна з сечею; 2. \* - достовірність відмінностей у порівнянні з первинним обстеженням: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$



\* -  $p < 0,001$  при порівнянні показників хворих без динаміки та з приростом ТКІМ

Рис. 1. Динаміка АТ у хворих на ГХ в залежності від динаміки ТКІМ за даними 5-річного спостереження

нився. Показники амбулаторного САТ і ДАТ також зазнали незначних, але достовірних змін, рівень амбулаторного ПАТ не змінився (табл. 1). У 31% хворих цієї групи відзначалось зростання АТ протягом спостереження, всього у 1 пацієнта АТ перебувало в межах норми. Слід зазначити, що зниження АТ в середньому по групі хворих з приростом ТКІМ було значно меншим, ніж у пацієнтів без прогресування потовщення ТКІМ (рис. 1).

Серед гуморальних факторів змін зазнали вміст загального ХС за рахунок підвищення атерогенного ХС ЛПНЦ, які зросли на 6,7 та 9,8% відповідно, концентрація сечової кислоти в крові, що достовірно збільшилась на 6,1% ( $p=0,003$ ) та рівень СРБ, який незначно, але достовірно, зменшився з  $4,89 \pm 0,2$  до  $4,44 \pm 0,1$  мг/л ( $p=0,02$ ), однак залишався при повторному обстеженні на 45,6% вищим, ніж у хворих за відсутності змін ТКІМ (табл. 2).

Кореляційний аналіз, метою якого було вивчення зв'язку між динамікою ТКІМ і динамікою факторів серцево-судинного ризику, показав, що зростання ТКІМ у хворих на ГХ прямо асоційовано з приростом офісного САТ ( $r=0,31$ ;  $p=0,004$ ) і ПАТ ( $r=0,28$ ;  $p=0,008$ ), середньодобового САТ ( $r=0,27$ ;  $p=0,04$ ) і ПАТ ( $r=0,26$ ;  $p=0,04$ ) і середньоденного САТ ( $r=0,38$ ;  $p=0,004$ ) і ПАТ ( $r=0,32$ ;  $p=0,003$ ). Потовщення КІМ було також пов'язано зі збільшенням вмісту в крові загального ХС ( $r=0,32$ ;  $p=0,003$ ) і ХС ЛПНЦ ( $r=0,33$ ;  $p=0,002$ ), зростанням МАУ ( $r=0,30$ ;  $p=0,006$ ) і рівня сечової кислоти в

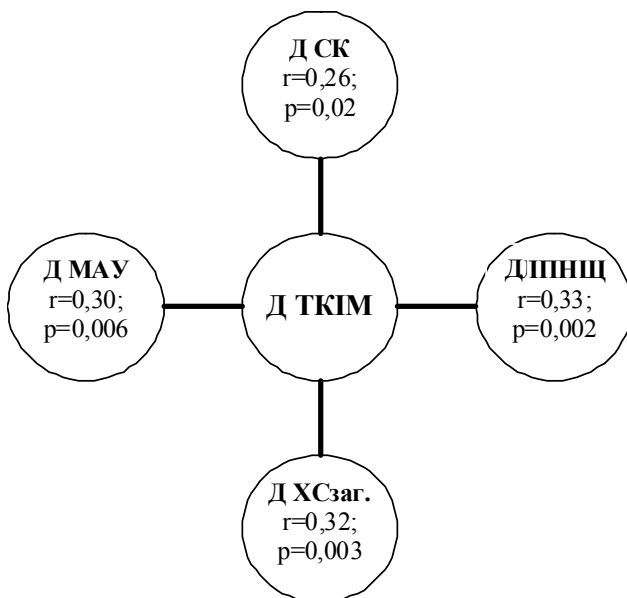


Рис. 2. Зв'язок між динамікою ТКІМ та динамікою показників, що характеризують фактори ССР за даними 5-річного спостереження (Д – динаміка)

крові ( $r=0,26$ ;  $p=0,02$ ) (рис. 2).

З метою визначення чинників зростання ТКІМ був проведений кореляційний аналіз між показником динаміки ТКІМ та вихідними гемодинамічними і біохімічними показниками. Його данні свідчать про те, що динаміка ТКІМ обернено асоційована з вихідною ТКІМ ( $r=-0,33$ ;  $p=0,02$ ), а також прямо з вмістом СРБ ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ) і ТГ ( $r=0,30$ ;  $p=0,005$ ) у крові хворих на ГХ при первинному обстеженні.

Методом багатофакторного покрокового регресійного аналізу, в модель якого в ролі незалежних факторів включено всі три показники, що корелювали з динамікою ТКІМ (вихідні значення ТКІМ, СРБ і ТГ), були визначені незалежні чинники прогресування ТКІМ – вихідна ТКІМ і вміст СРБ в крові хворих на ГХ при первинному обстеженні. В даній моделі  $r^2=0,44$ , що свідчить про хорошу якість моделі, в якій незалежні предиктори на 44% визначають приріст ТКІМ у хворих на ГХ через 5 років спостереження (табл. 3)

За даними бінарної логістичної регресії, підвищення вмісту СРБ в крові при первинному обстеженні більше за медіанне значення ( $4,2$  ммоль/л) підвищує відносний ризик зростання ТКІМ в 4,5 разів (ВІШ= $4,51$ ; 95% ДІ  $1,54-13,2$ ;  $p=0,006$ ).

Збільшення ТКІМ в нашому спостереженні асоціюється з незадовільним контролем АТ протягом спостереження зі збільшенням вмісту в крові загального ХС за рахунок атерогенного ХС ЛПНЦ і сечової кислоти, тоді як відсутність динаміки з боку ТКІМ пов'язана зі зниженням рівня САТ і відсутністю змін з боку метаболічних показників, МАУ і СРБ. Збільшення ТКІМ прямо залежить від початкового рівня СРБ і ТГ та зворотно – від вихідної ТКІМ. Обернений зв'язок між вихідним значенням ТКІМ і його приростом протягом спостереження свідчить про схильність до приросту ТКІМ у хворих з його невеликою вихідною товщиною, а також про відносну стабілізацію ТКІМ при її значному вихідному потовщенні. Аналогічна закономірність продемонстрована в динамічних дослідженнях Zoccali С., 2002 та T.Stompro, 2005 у хворих з термінальною стадією ниркового ураження [17, 12].

Результати багатофакторного покрокового регресійного аналізу, а також бінарної логістичної регресії, вказують на суттєву роль системного запалення у прогресуванні ураження стінок артерій. Підвищення вмісту СРБ в крові при первинному обстеженні більше за  $4,2$  ммоль/л підвищує відносний ризик потовщення ТКІМ в 4,5 разів. Дані річного спостереження хворих на термінальну ниркову недостатність також свідчать про значення системного запалення в розвитку і прогресуванні ураження КІМ: динаміка ТКІМ сонних артерій у цих пацієнтів прямо корелює з вихідними показниками віку, ІМТ, СРБ і ФНП-а, однак, за результатами багатофакторної покрокової регресії, тільки вік є незалежним чинником зростання ТКІМ у цієї категорії пацієнтів, серед яких 77% мали гіпертензію [12].

Результати масштабних перехресних досліджень вказують на наявність потужного зв'язку між вмістом СРБ в крові та ТКІМ, однак цей факт не завжди знаходить підтвердження в проспективних спостереженнях. В масштабному популяційному дослідженні Rotterdam Study СРБ ідентифіковано як чинник прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій, яке оцінювали за приростом розміру і кількістю бляшок, однак зв'язку між його вмістом в крові і

Таблиця 3. Предиктори зростання ТКІМ за даними покрокового регресійного аналізу на основі 5-річного спостереження

Залежний фактор	Незалежний фактор	Стандартизований коефіцієнт регресії $\beta$	t	p
Приріст ТКІМ	СРБ	0,591	5,3	$<0,001$
	ТКІМ (вихідний)	-0,406	-3,6	0,001

динамікою ТКІМ виявлено не було, незважаючи на тісну асоціацію між цим маркером системного запалення і ТКІМ при первинному обстеженні [14].

У проспективному дослідженні INVADE в популяції 3478 осіб було показано, що чинником приросту ТКІМ є рівень глікозильованого гемоглобіну, тоді як зв'язок вихідного рівня СРБ з приростом ТКІМ носить залежний від класичних факторів серцево-судинного ризику характер. Однак комбінація глікемії і активації системного запалення тісно асоціювалась з прогресуванням раннього атеросклеротичного ураження сонних артерій, а також з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень. Аналіз даних цього дослідження в залежності від статі показав, що СРБ є незалежним предиктором приросту ТКІМ у жінок. Хоча слід відзначити, що в досліджуваній популяції 25% мали цукровий діабет і всього 15% - артеріальну гіпертензію [11].

Проспективних досліджень, які вивчали б роль системного запалення у прогресуванні ураженням стінки сонних артерій у хворих на ГХ, в літературних джерелах знайдено не було.

Ймовірною причиною прогресування потовщення КІМ на тлі активації системного запалення є негативний вплив СРБ на функцію ендотелію, який реалізується за рахунок пригнічення активності ендотеліальної NO-синтази, результатом чого є зменшення вивільнення базального та стимульованого оксиду азоту [7]. Крім того, СРБ стимулює міграцію та проліферацію гладком'язевих клітин; сприяє підвищенню кількості та модулює активність АТ<sub>1</sub>-рецепторів гладком'язевих клітин медіальної стінки судин, що потенціює негативні тканинні ефекти ангіотензину II. [15]. Таким чином, у хворих на ГХ при активації РАС і системного запалення створюються умови для потовщення як інтимального, так і медіального шару судинної стінки, результатом чого є потовщення КІМ. У нашому дослідженні пацієнти з ГХ, що демонстрували приріст ТКІМ протягом спостереження, характеризувались високим вмістом СРБ у крові (порівняно з тими, у кого ТКІМ не зазнала змін), як при первинному, так і при повторному обстеженні, що й сприяло прогресуванню ураження сонних артерій у цих хворих.

### Висновки

1. У хворих на ГХ прогресування ураження сонних артерій у вигляді потовщення інтима-медіа асоціюється з незадовільним контролем АТ, зі збільшенням вмісту в крові загального ХС за рахунок атерогеного ХС ЛПНЩ, сечової кислоти і екскреції альбуміну з сечено протягом спостереження.

2. Позитивна динаміка АТ і стабільність показників, що характеризують системне запалення, ліпідний, вуглеводний і пуриновий метаболізм, прямо пов'язані із заповільненням прогресування потовщення інтима-медіа сонних артерій протягом 5-річного періоду у хворих на ГХ.

3. СРБ є незалежним предиктором прогресування ураження сонних артерій: відносний ризик приросту товщини інтима-медіа зростає в 4,5 разів при підвищенні рівня СРБ більше за 4,2 ммоль/л, що вказує на прогностичну роль активації системного запалення у прогресуванні ураження стінки сонних артерій у хворих на ГХ.

### Перспективи подальших досліджень

Враховуючи прогностичну роль активації системного запалення у розвитку і прогресуванні потовщення КІМ

сонних артерій, перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення впливу антигіпертензивних препаратів різних класів на показники системного запалення та їх можливостей щодо заповільнення прогресування ураження сонних артерій у хворих на ГХ.

### Література

1. Міщенко Л.А. Нові фактори серцево-судинного ризику і субклінічне ураження сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу/ Міщенко Л.А., Свіщенко Є.П., Яринкіна О.А. [та інші]// Вісник морської медицини.-2012.-Т.55.-С.42-48.
2. Amer M.S. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid intima-thickness in hypertensive older adults/ Amer M.S., Elavam A.E., Khater M.S. [et al.]// J. Am. Soc. Hypertens.- 2011.-Vol.5.-P.395-400.
3. Anan F. Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients/ Anan F., Masaki T., Umeno Y. [et al.]// Europ. J. Endocrin.-2007.-Vol.157.-P.311-317.
4. Asselbergs F.W. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria/ Asselbergs F.W., van Roon A.M., Hillege H.L. [et al.]// Stroke.-2005.-Vol.36.-P.649-53.
5. Baldassarre D. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis/Baldassarre D., De Jong A., Amato M. [et al.]// Ann. Med.-2008.-Vol.40.-P.21-44.
6. Cao J. Association of carotid intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality. The Cardiovascular Health Study/ Cao J., Arnold A., Manolio T. [et al.]// Circulation.-2007.-Vol.116.-P.32-38.
7. Fiorentina A.D. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man/ Fiorentina A.D., Cianchetti S., Celi A. [et al.]// Vasc. Health Risk Manag.-2009.-Vol.5.-P.233-242.
8. Lorenz M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis/ Lorenz M., Murkus H., Bots M [et al.]// Circulation.-2007.-Vol.115.-P.459-467.
9. Perk J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology/ Perk J., De Backer G., Gohlke H. [et al.]// Eur. Heart J.-2012.-doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
10. Pitt B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events/ Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. [et al.]// Circulation.- 2000.-Vol.102.-P.1503-1510.
11. Sander D. Combine effects of hemoglobin A1c and C-reactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis: the INVADE study/ Sander D., Schulze-Horn C, Bickel H. [et al.]// Stroke.-2006.-Vol.37.-P.351-357.
12. Stompor T. Changes in common carotid artery intima-media thickness over 1 year in patients on peritoneal dialysis/ Stompor T., Krasniak A., Sulowicz W. [et al.]// Nephrol. Dial. Transplant.-2005.-Vol. 20.-P.404-412.
13. Tavil Y., Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension/ Tavil Y., Kaya M., Oktar S. [et al.]// Atherosclerosis.-2008.-Vol.197.-P.159-163.
14. van der Meer I.M. C-Reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree. The Rotterdam Study/ van der Meer I.M., de Maat M.P., Kiliaan A.J. [et al.]// Stroke.-2002.-Vol. 33.-P. 2750-2755.
15. Wang C.H. C-Reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle/ Wang C.H., Li S.H., Richard D. [et al.]// Circulation.-2003.-Vol.107.-P.1783-1790.
16. Zavaroni I. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia predict carotid intimal medial thickness in patients with essential hypertension/ Zavaroni I., Ardigo D., Zuccarelli A. [et al.]// Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.-2006.-Vol.16.-P.22-27.
17. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease/ Zoccali C., Benedetto F.A., Maas R. [et al.]// J. Am. Soc. Nephrol.- 2002.-Vol.13.-P. 490-496.

Одержано 08.10.2012 року.