

Зв'язок нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику з ознаками атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу

Л.А. Міщенко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, чинники серцево-судинного ризику, неспецифічне системне запалення, атеросклероз

Гіпертонічна хвороба (ГХ) – одна з головних причин розвитку серцево-судинних катастроф [21]. Провідним чинником виникнення небезпечних серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть, є кінцева точка атеросклеротичного процесу – дестабілізація та розрив атеросклеротичної бляшки. В основі розвитку та прогресування атеросклерозу лежать оксидантний стрес, ендотеліальна дисфункція та неспецифічне системне запалення. Ознаки цих патофізіологічних процесів (зменшення біодоступності оксиду азоту, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) та інших прозапальних субстанцій, мікроальбумінурию (МАУ) тощо) виявляють у пацієнтів з ГХ за даними як експериментальних, так і клінічних досліджень. ГХ є одним із чинників розвитку атеросклерозу. Формування атеросклеротичної бляшки відбувається переважно в тих ділянках судинного русла, в яких унаслідок підвищення артеріального тиску (АТ) нормальний (ламінальний) потік крові змінюється на турбулентний, що зменшує так зване напруження зсуву (*shear stress*) і призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції. Пошкодження ендотелію сприяє підвищенню проникності стінки судини і створює умови для транспозиції ліпопротеїнів низької щільності в інтимальний шар, в якому вони окиснюються і трансформуються у високоатерогенні молекули [20]. На сьогоднішньому етапі з'явилася гіпотеза про ГХ як хронічний запальний процес низької градації [8], що безпосередньо бере участь у атерогенезі [9]. Результати масштабних проспективних досліджень свідчать, що низка прозапальних і метаболічних чинників (вміст СРБ, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фібриногену, сечової кислоти (СК), інсуліну та ін.) асоційовані

з підвищеним серцево-судинним ризиком (ССР). Ці біомаркери відносять до нетрадиційних чинників ризику серцево-судинних захворювань, а їх вивчення у хворих на ГХ може сприяти виявленню нових патогенетичних факторів серцево-судинних ускладнень при цій патології.

Мета роботи – дослідити прогностичне значення нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику щодо наявності ознак атеросклеротичного ураження судин у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 273 хворих на ГХ І–ІІІ стадії (ІІІ стадія ГХ була зумовлена хронічною хворобою нирок гіпертензивного генезу), підвищенням АТ 1–3-го ступеня, з них 55 хворих на ГХ у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС), а також 57 осіб без анамнестичних та/або наявних ознак ГХ. Критеріями виключення були цукровий діабет, некомпенсовані захворювання печінки, запальні захворювання нирок, серцева недостатність ІІІ–ІV функціонального класу за NYHA, тяжкі порушення ритму серця, 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.

Учасники дослідження не приймали статини, припиняли вживання нестероїдних протизапальних засобів у разі їх періодичного застосування й антигіпертензивних препаратів за два тижні до обстеження. Хворих на ГХ було розподілено на дві групи. До першої увійшло 119 осіб без ознак атеросклеротичного ураження сонних артерій та

без ІХС, до другої – 154 пацієнти, які за даними діагностичної проби з дозованим фізичним навантаженням мали ознаки атеросклеротичного ураження судин у вигляді атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях (n=129) та/або ІХС (n=55). Серед осіб з нормальним АТ було виокремлено групу (n=24) з ознаками атеросклерозу сонних артерій у вигляді атеросклеротичної бляшки, діагностичним критерієм якої було потовщення комплексу інтима – медіа на 1,5 мм і більше [5].

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 у крові та добову екскрецію альбуміну із сечею, за якою діагностували МАУ. Ліпідний спектр крові, зокрема рівні загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), вміст глюкози у крові, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), креатиніну, СК, фібриногену досліджували на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем. Показник перекисного окиснення ліпідів – рівень малонового діальдегіду (МДА) в крові – визначали спектрофотометричним, а активність антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (СОД) – флюорометричним методом.

Вміст інсуліну натще встановлювали радіоімунним методом з використанням стандартних наборів для імунорадіометричного аналізу (Immunotech, Чехія).

Розраховували індекс НОМА 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.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Характер розподілення змінних визначали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова для однієї вибірки. У випадку, коли значення змінних підпорядковувалися закону нормального розподілення, відмінності

між двома незалежними вибірками оцінювали з використанням t-тесту, якщо не підпорядковувалися (такі показники як ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, МАУ, HbA_{1c}, інсулін, НОМА, СРБ, фібриноген, МДА, СОД) – U-тесту за методом Манна – Уїтні. З метою вивчення взаємозв'язку між показниками проводили однофакторний регресійний аналіз. Для виявлення найвпливовіших самостійних чинників, асоційованих з наявністю ГХ, застосовували багатфакторний покроковий регресійний аналіз.

Результати та їх обговорення

Регресійний аналіз (однофакторний з подальшим урахуванням традиційних чинників ССР) виявив у хворих на ГХ ознаки неспецифічного системного запалення, оксидантного стресу та метаболічні розлади. Зв'язок між наявністю ГХ, з одного боку, та інсулінорезистентністю ($\beta=0,35$; $P<0,001$), МАУ ($\beta=0,31$; $P<0,001$), вмістом СК ($\beta=0,30$; $P<0,001$), СРБ ($\beta=0,26$; $P<0,001$), МДА ($\beta=0,26$; $P<0,001$) і СОД ($\beta=-0,23$; $P=0,004$), з другого, мав самостійний характер і не залежав від традиційних чинників ССР (віку, статі, центрального ожиріння, дисліпідемії).

Для відповіді на запитання, чи асоційовані ці порушення безпосередньо з ГХ, або з атеросклерозом, наявним у багатьох хворих на ГХ, було проведено порівняльний аналіз показників, що характеризують чинники ССР, у двох групах: у осіб без ГХ, але з доплерографічними ознаками атеросклерозу сонних артерій та у хворих на ГХ з атеросклеротичним ураженням судин (таблиця). Пацієнти з ГХ мали більші показники індексу маси тіла (ІМТ) та окружності талії (ОТ) і характеризувалися наявністю інсулінорезистентності та вищим рівнем глікемії натще порівняно з особами з нормальним АТ ($P<0,001$). Аналогічну тенденцію спостерігали і щодо показника пуринового обміну – СК і протромботичного чинника – фібриногену, вміст яких був вищим у хворих на ГХ відповідно на 25,7 та 11,3 %, хоча в обох групах у середньому відповідав нормі (див. таблицю). Більше ніж удвічі відрізнялася МАУ, значення показника якої в осіб з нормальним АТ відповідало нормі ($P<0,001$). Вміст СРБ у крові, що є маркером неспецифічного системного запалення, у хворих на ГХ з атеросклерозом був на 21,4 % вищим, ніж у осіб з

Таблиця

Чинники серцево-судинного ризику в осіб з нормальним рівнем артеріального тиску та у хворих на гіпертонічну хворобу

Показник	Величина показника (M±m)			
	у пацієнтів без ГХ		у пацієнтів з ГХ	
	без АС (n=33)	з АС (n=24)	без АС (n=119)	з АС (n=154)
Вік, роки	56,2±1,2	58,5±0,9	54,3±0,9	62,7±0,8°
ІМТ, кг/м ²	26,0±0,5	27,3±0,9	29,2±0,4***	29,3±0,3°
ОТ, см	85,6±1,2	86,2±2,2	96,1±1,1***	97,5±0,8°
Систолічний АТ, мм рт. ст.	125,8±0,9	126,9±1,4	156,8±1,3***	162,7±1,2°
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	79,7±0,7	79,9±0,9	95,8±0,9***	97,3±0,8°
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	46,1±0,7	46,9±1,1	60,9±0,9***	65,4±1,0°
Глюкоза, ммоль/л	4,75±0,08	4,81±0,15	5,05±0,05**	5,34±0,05°
HbA _{1c} , ммоль фруктози/1г Hb	4,89±0,05	5,01±0,08	4,89±0,05	5,31±0,06°
Інсулін, мкОд/мл	5,46±0,97	6,52±1,33	10,52±0,64**	13,17±0,69°
НОМА	1,09±0,20	1,46±0,31	2,44±0,16***	3,15±0,17°
МАУ, мг/добу	11,7±0,5	18,1±0,9**	30,2±2,6***	48,3±2,8°
СРБ, мг/л	3,10±0,11	3,98±0,20*	3,99±0,13***	5,00±0,12°
Фібриноген, мг/л	289,4±6,0	282,9±8,4	276,6±5,2	318,8±5,5°
СК, ммоль/л	274,9±13,2	280,5±11,7	327,3±7,8**	377,4±7,1°
Загальний ХС, ммоль/л	5,98±0,12	6,20±0,21	6,05±0,12	6,65±0,11
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,24±0,11	4,47±0,20	4,01±0,13	4,72±0,12
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,25±0,02	0,32±0,04	0,49±0,04***	0,56±0,03°
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,50±0,02	1,42±0,03*	1,38±0,02**	1,35±0,01
ТГ, ммоль/л	1,18±0,08	1,47±0,18	1,67±0,10**	1,69±0,08
МДА, ммоль/л	9,47±0,23	10,380±0,408*	11,04±0,31**	11,21±0,33
СОД, ум. од./л	2252,8±115,6	2073,3±153,6	1901,3±91,3*	1767,8±86,7

Примітка. АС – атеросклероз. Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі пацієнтів без ГХ і АС: * – P<0,05, ** – P<0,02, *** – P<0,001; у групі пацієнтів без ГХ з АС: ° – P<0,05, °° – P<0,02, °°° – P<0,001.

атеросклерозом і нормальним АТ (P<0,001). Порівняльний аналіз не виявив суттєвих відмінностей щодо показників ліпідного спектра (лише вміст ХС ЛПДНЩ у крові був більшим у хворих на ГХ) та інтенсивності оксидантного стресу між групами, що порівнювалися, хоча тенденцію до більшої активності оксидантних процесів спостерігали у пацієнтів з ГХ.

Ще одним аргументом на користь твердження, що прозапальні та метаболічні зміни характерні для пацієнтів з ГХ незалежно від наявності у них ознак атеросклеротичного ураження судин, можуть бути результати порівняння показників, що характеризують нетрадиційні чинники ССР, у осіб без ознак атеросклерозу. Проведений аналіз виявив суттєві відмінності щодо цих показників між хворими на ГХ та обстеженими з нормальним АТ. Хворі на ГХ без атеросклеротичного ураження були молодші за віком і при цьому мали ознаки центрального ожиріння і надлишкової маси тіла, у той час як в осіб без ГХ показники ІМТ та ОТ були в межах норми. У хво-

рих на ГХ вміст СК, глюкози, інсуліну в крові, індекс НОМА та екскреція альбуміну з сечею відповідали нормальним значенням, але їхні рівні були достовірно вищими, ніж у осіб без ГХ (див. таблицю). Рівень СРБ у крові хворих на ГХ був вищим, ніж в осіб з нормальним АТ (P<0,001). Показники ліпідного спектра перевищували норму в обох групах, однак у пацієнтів з ГХ вони були достовірно вищими, ніж в обстежених без ГХ. Вміст ХС ЛПДНЩ на 49 % та ТГ на 29,4 % був вищим, а ХС ЛПВЩ – на 8 % нижчим у хворих на ГХ. Більш вираженою у хворих на ГХ була також інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить концентрація у плазмі МДА (P<0,02).

Проведений однофакторний регресійний аналіз виявив зв'язок між рівнями МАУ, СРБ, МДА та ХС ЛПВЩ, з одного боку, та ознаками атеросклерозу в осіб з нормальним АТ (рисунком). Цей зв'язок мав самостійний характер і не залежав від класичних чинників ССР (вік, стать, рівень АТ і дисліпідемія).

У хворих на ГХ атеросклеротичне ураження незалежно від віку, статі, рівня АТ і дисліпідемії асоціювалося з МАУ ($\beta=0,29$; $P<0,001$), вмістом фібриногену ($\beta=0,41$; $P<0,001$) і СРБ ($\beta=0,35$; $P<0,001$), а також із концентрацією СК ($\beta=0,30$; $P<0,001$) і показниками вуглеводного обміну: HbA_{1c} ($\beta=0,37$; $P<0,001$), глюкози ($\beta=0,22$; $P=0,02$), інсуліну ($\beta=0,18$; $P=0,02$) і НОМА ($\beta=0,19$; $P=0,02$). За даними покрокового регресійного аналізу (модель сформована на основі вищенаведених незалежних зв'язків), найвпливовішими чинниками атеросклерозу у хворих на ГХ є МАУ, вміст СРБ і фібриногену в крові.

Результати нашого дослідження свідчать про те, що в осіб з нормальним АТ атеросклеротичне ураження сонних артерій пов'язане з вираженістю МАУ, з активацією неспецифічного системного запалення та оксидантного стресу, а також з низьким вмістом антиатерогенного ХС ЛПВЩ незалежно від класичних чинників серцево-судинного ризику (вік, стать, ожиріння, вміст загального ХС і ХС ЛПНЩ). У хворих на ГХ активація неспецифічного системного запалення та МАУ також мають тісний зв'язок з атеросклеротичним ураженням судин, але на відміну від осіб з нормальним АТ, атеросклеротичне ураження судин у них асоційоване з урикемією, інсулінорезистентністю, рівнем глюкози, HbA_{1c} та фібриногену. Зв'язок атеросклеротичного ураження судин з показниками пуринового і вуглеводного обміну свідчить про участь гіперінсулінемії та гіперурикемії у процесах атерогенезу у хворих на ГХ.

Обстеженим нами хворим на ГХ без ознак атеросклеротичного ураження судин властиві порушення метаболізму ліпідів, вуглеводів та СК, ознаки неспецифічного системного запалення та оксидантного стресу. За атеросклеротичного ураження виражений вуглеводний та пуриновий дисбаланс супроводжується зростанням прозапальної та прокоагулянтної активності крові у хворих на ГХ. Можливо, саме інсулінорезистентність та гіперурикемія є чинниками, що сприяють збільшенню активності неспецифічного системного запалення у хворих на ГХ.

Дані експериментальних робіт свідчать про два можливих шляхи, завдяки яким реалізується зв'язок між СК та неспецифічним системним запаленням. З одного боку, гіперурикемія за рахунок змін ниркової гемодинаміки сприяє активації ренін-ангіотензинової системи [15].

Високий рівень ангіотензину II чинить прозапальну дію переважно за рахунок активації ядерного фактора транскрипції NF- κ B, який регулює експресію генів, відповідальних за запальні процеси [12]. З другого боку, хоча в екстрацелюлярному просторі СК виявляє антиоксидантні якості, усередині клітин вона має прооксидантні та прозапальні властивості [3, 17]. Гіперурикемія може сприяти розвитку дисфункції ендотелію за рахунок зменшення вивільнення оксиду азоту, проліферації ендотеліальних клітин, збільшення продукції СРБ, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) [6, 11] та інших медіаторів запалення через стимуляцію мітоген-активованої протеїнкінази та ядерних факторів транскрипції [3]. Це підтверджують клінічні дослідження, в яких простежено прямий незалежний зв'язок між рівнями СК та СРБ – маркера неспецифічного системного запалення [22, 23].

Тісна взаємодія між гіперурикемією та інсулінорезистентністю є очевидною у пацієнтів з метаболічним синдромом. Гіперінсулінемія поряд із збільшенням реабсорбції натрію призводить до збільшення реабсорбції СК, унаслідок чого підвищується її вміст у крові [13]. Цей факт підтверджено і в клінічному дослідженні, в якому у хворих на ГХ встановлено залежність між збільшенням урикемії, зменшенням кліренсу СК та вираженістю інсулінорезистентності [10]. Низка експериментальних та клінічних досліджень свідчать на користь того, що інсулінорезистентність також пов'язана з неспецифічним системним запаленням [2]. Гіперінсулінемія зумовлює виникнення дисфункції ендотелію за рахунок зниження біодоступності оксиду азоту [1, 18] (ймовірно, внаслідок активації ренін-

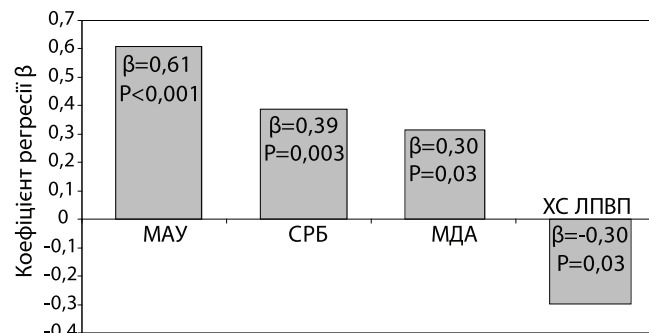


Рисунок. Зв'язок чинників серцево-судинного ризику з наявністю атеросклерозу в осіб з нормальним рівнем артеріального тиску.

ангіотензинової системи), а також через посилення синтезу потужного вазоконстриктора ендотеліну [16]. Порушення ендотеліальної функції призводить до активації неспецифічного системного запалення, особливо в умовах дисліпідемії та оксидантного стресу, що майже завжди супроводжують інсулінорезистентність. Своєю чергою, ендотеліальна дисфункція та неспецифічне системне запалення негативно впливають на транспорт глюкози в тканини. Для реалізації метаболічної дії на рівні клітинних рецепторів циркулюючий інсулін, насамперед, має подолати ендотеліальний бар'єр, а в кінцевому підсумку – стінку судини. Цим процесам можуть перешкоджати зниження біодоступності оксиду азоту, оксидантний стрес та прояви неспецифічного системного запалення з вивільненням молекул хемоатракції та цитокінів. У експерименті підвищені рівні СРБ та прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6 тощо) порушують фізіологічне функціонування рецепторів до інсуліну і тим самим поглиблюють інсулінорезистентність [4].

На відміну від осіб з нормальним АТ, у хворих на ГХ атеросклеротичне ураження асоційоване також із вмістом фібриногену в крові. Можливо, це є наслідком вираженої активації неспецифічного системного запалення у хворих на ГХ. В експерименті доведено: підвищення рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП- α) супроводжується зростанням продукції фібриногену і СРБ, що підтверджує пряма незалежна асоціація між вмістом цих білків у крові [14]. Проте результати F.M. Szaba свідчать про зворотний зв'язок – здатність фібриногену та фібрину прямо стимулювати експресію ІЛ-1 β та ФНП- α в моноцитах [19]. Крім того, в клінічних роботах простежується зв'язок фібриногену з інсулінорезистентністю та урикемією [7, 22], який може опосередковуватися через неспецифічне системне запалення.

Висновки

1. В осіб з нормальним рівнем артеріального тиску атеросклеротичне ураження судин незалежно від традиційних чинників серцево-судинного ризику пов'язане з екскрецією альбуміну із сечею, неспецифічним системним запаленням, інтенсивністю оксидантного стресу та вмістом у крові холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Цей зв'язок засвідчує роль ендотеліальної

дисфункції, неспецифічного системного запалення і оксидантного стресу, а також вказує на значення дефіциту антиатерогенних ліпопротеїнів у процесі атерогенезу в осіб з нормальним рівнем артеріального тиску.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу атеросклеротичне ураження судин незалежно від традиційних чинників серцево-судинного ризику також пов'язане з прозапальною активністю плазми крові та мікроальбумінурією, але на відміну від осіб з нормальним рівнем артеріального тиску, атеросклеротичне ураження судин у них асоційоване з урикемією, інсулінорезистентністю, рівнем глюкози і глікозильованого гемоглобіну та фібриногену.

3. Зв'язок атеросклеротичного ураження судин з показниками пуринового і вуглеводного обміну свідчить про участь гіперінсулінемії та гіперурикемії в процесах атерогенезу у хворих на гіпертонічну хворобу.

4. Самостійними предикторами атеросклеротичного ураження судин у хворих на гіпертонічну хворобу за даними покровокового регресійного аналізу є мікроальбумінурія, вміст фібриногену та С-реактивного білка в крові, що підкреслює суттєву роль неспецифічного системного запалення і ендотеліальної дисфункції у розвитку атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу.

Література

1. Arcaro G., Gretti A., Balzano S. Insulin causes endothelial dysfunction in humans // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 576–588.
2. Chen J., Wildman R.P., Hamm L.L. et al. Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults // *Diab. Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2960–2968.
3. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *J. Hypertension*. – 2008. – Vol. 26. – P. 269–275.
4. D'Alessandris C., Lauro R., Presta I. et al. 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 // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 840–849.
5. Greenland P., Alpert G.S., Beller G.A. et al. 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 // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 2182–2199.
6. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1739–1742.
7. Leite M. Fibrinogen, hematocrit, platelets in mild kidney dysfunction and the role of uric acid: an Italian Male Population Study // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 17. – P. 58–65.

8. Li J.J. Inflammation in hypertension: primary evidence // Clin. Med. J. – 2006. – Vol. 119. – P. 1215–1221.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 868–874.
10. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 625–631.
11. Netea M.G., Kullberg B.J., Blik W. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 577–582.
12. Phillips M.I., Kogiyama S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2002. – Vol. 3. – P. 569–577.
13. Quinones J.A., Nataly A., Baldy S., et al. Effect of insulin on uric acid excretion in human // Amer. J. Physiology. – 1995. – Vol. 268. – P. 1–5.
14. Ritchie D.G., Levy B.A., Adams M.A. et al. Regulation of fibrinogen synthesis by plasmin-derived fragments of fibrinogen and fibrin: an indirect feedback pathway // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1982. – Vol. 79. – P. 1530–1534.
15. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamari J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // Kidney. Intern. – 2005. – Vol. 67. – P. 237–247.
16. Sarafidis P. A., Bakris G.L. Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 379–385.
17. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S. et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 239. – P. 584–596.
18. Steinberg H.O., Baron A.D. Vascular function, insulin resistance and fatty acids // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – P. 623–634.
19. Szaba F.M., Smiley S.T. Role of trombin and fibrinogen in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 1053–1059.
20. Weisberg P.L. Atherogenesis: current understanding of the cause of atheroma // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P. 247–252.
21. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
22. Zapolski T., Wacinski P., Kondracki B. et al. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease // Kardiologia Polska. – 2011. – Vol. 69. – P. 319–326.
23. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 1466–1471.

Надійшла 10.01.2012 р.

Interaction of non-traditional cardiovascular risk factors with signs of atherosclerotic artery damage in essential hypertensive patients

L.A. Mishchenko

The purpose of the study was to investigate relationship between new cardiovascular risk factors and atherosclerotic artery damage in essential hypertensive (EH) patients and normotensive persons. 273 EH patients and 57 normotensive persons underwent complex clinical examination, exercise test, carotid artery Doppler ultrasonography, blood tests (C-reactive protein, uric acid, fibrinogen, glucose, HbA_{1c}, immunoreactive insulin, lipid profile, malonic dialdehyde, superoxide dismutase activity) and 24-hour urine (microalbuminuria) test. It was demonstrated that atherosclerotic damage of carotid arteries in normotensive persons is associated with urinary albumin excretion, nonspecific systemic inflammation, oxidative stress and with high density lipoproteins cholesterol level. In EH patients atherosclerosis was also associated with proinflammatory plasma activity and microalbuminuria. But unlike normotensive subjects, atherosclerosis in this patients was related to uricemia, insulin resistance, plasma glucose, HbA_{1c} and fibrinogen levels.