

# Роль нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику в патогенезі гіпертонічної хвороби

Л.А. Міщенко

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, чинники серцево-судинного ризику, артеріальний тиск

Гіпертонічна хвороба (ГХ) – одна із основних причин розвитку серцево-судинних катастроф, а її поєднання з класичними (традиційними) чинниками серцево-судинного ризику (спадковість, вік, ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія тощо) значною мірою ускладнює перебіг захворювання та погіршує прогноз [1].

На теперішній час перелік чинників серцево-судинного ризику (ССР) збільшився завдяки виявленню низки біологічно активних субстанцій (С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фібриноген, сечова кислота (СК), інсулін та інші), асоційованих з атерогенезом. Ці біомаркери відносять до нетрадиційних (нових) чинників ССР. Ознаки активації неспецифічного системного запалення та системних метаболічних порушень у хворих на ГХ показано в експериментальних та клінічних дослідженнях, проте у більшості з них вивчали окремо або прозапальні, або протромботичні, або метаболічні особливості у пацієнтів з ГХ. Комплексна оцінка стану нетрадиційних чинників ССР, пов'язаних з дисфункцією ендотелію та атерогенезом, можливо дозволить виокремити самостійні чинники, асоційовані з перебігом ГХ.

Мета роботи – дослідити показники, що характеризують метаболічні і прозапальні процеси, та простежити їх зв'язок з рівнем артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу.

## Матеріал і методи

У дослідження залучено 297 пацієнтів з ГХ І–ІІІ стадії (ІІІ стадія ГХ була зумовлена хронічною хворобою нирок гіпертензивного генезу), підвищенням артеріального тиску (АТ) 1–3-го ступенів (основна група) та 62 особи без анамнестичних та/або наявних ознак ГХ (контрольна група). Критеріями вилучення 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 4 тиж до первинного обстеження) та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження. Пацієнти, залучені в дослідження, не приймали статини, припиняли застосування нестероїдних протизапальних засобів (у разі їх періодичного застосування) і антигіпертензивних препаратів за 2 тижні до обстеження.

Комплексне клінічне обстеження хворих включало оцінку скарг, анамнестичних та об'єктивних даних: огляд, вимірювання офісного АТ і частоти скорочень серця (ЧСС), діагностичну пробу з дозованим фізичним навантаженням, добове моніторування АТ (ДМАТ), біохімічне дослідження крові. Обстеженим вимірювали зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ), розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Для оцінки циркадного ритму АТ проводили ДМАТ за допомогою монітора АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). АТ вимірювали кожні 15 хв у період денної активності (з 7.00 до 22.00) і кожні 30 хв під час нічного сну (з 22.00 до 7.00).

Біохімічні дослідження крові виконували за загальноприйнятими методиками. Імунотурбидиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Biosystems А25 визначали вміст С-реактивного білка (СРБ) у крові та добову екскрецію альбуміну із сечею, за якою діагностували мікроальбумінурію (МАУ). Ліпідний спектр крові, зокрема 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 (HbA1c), креатиніну, СК, фібриногену реєстрували на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем. Показник перекисного окиснення ліпідів – рівень малонового діальдегіду (МДА) в крові – встановлювали спектрофотометричним, а активність антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (СОД) – флуориметричним методом.

Вміст інсуліну натще визначали радіоімунним методом з використанням стандартних ІРМА-наборів (Immunotech, Чехія), інсулінорезистентність (ІР) встановлювали за індексом НОМА, розрахованим за формулою:

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

При значенні індексу НОМА > 2,77 діагностують ІР. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Характер розподілення змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова для однієї вибірки. У випадку, коли значення змінних підпорядковувалися закону нормального розподілення, відмінності між двома незалежними вибірками оцінювали, використовуючи t-тест, якщо не підпорядковувалися – застосовували U-тест за методом Манна – Уїтні. Кореляційний аналіз при нормальному розподіленні змінних здійснювали за допомогою методу Пірсона, за умов відсутності нормально го розподілення – за методом Спірмена. З метою визначення взаємозв'язку між показниками, незалежного від інших параметрів, використовували частковий кореляційний аналіз. Для виявлення самостійних чинників (так званих предикторів), асоційованих з наявністю ГХ, застосовували багатофакторний покроковий регресійний аналіз. Дані в таблицях представлені у вигляді  $M \pm m$ .

## Результати та їх обговорення

З метою вивчення ролі нових чинників ССР у хворих на ГХ було проведено порівняльний аналіз даних, отриманих у пацієнтів основної та контрольної груп. Більшість хворих на ГХ мали надлишкову масу тіла або ожиріння (83,7 %) і ознаки центрального ожиріння (54,2 %), тоді як в

Таблиця 1

Традиційні чинники ССР у хворих на ГХ порівняно з особами з нормальним рівнем АТ

Показник	Величина показника ( $M \pm m$ ) у групах		P
	контрольний (n=62)	основний (n=297)	
Вік, років	57,3±0,8	58,1±0,6	0,54
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6±0,5	29,3±0,6	0,001
ОТ, см			
у чоловіків	86,9±1,8	101,4±0,8	<0,001
у жінок	84,9±1,3	92,4±0,9	<0,001
САТ, мм рт. ст.	126,4±0,8	160,2±0,9	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	80,0±0,5	97,3±0,6	<0,001
ПАТ, мм рт. ст.	46,4±0,6	62,9±0,7	<0,001
ЧСС за 1 хв	72,9±0,9	71,8±0,5	0,23

**Примітка.** САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ПАТ – пульсовий АТ.

осіб контрольної групи ІМТ незначною мірою перевищував показник норми, а показник ОТ, як у чоловіків, так і у жінок відповідав нормальним значенням за стандартами АТР III. Групи порівняння були зіставними за віком (табл. 1) і співвідношенням статей (в основній групі було 52,2 % чоловіків, у контрольній – 45,2 %).

У 48,3 % пацієнтів з ГХ виявлено МАУ, у середньому по групі її значення перевищувало норму і становило (38,2±1,7) мг/добу, тоді як у групі контролю – (15,0±0,7) мг/добу (P<0,001). Хворі на ГХ мали ознаки неспецифічного системного запалення, що виявлялося підвищенням СРБ до (4,36±0,09) мг/л, у контрольній групі – (3,51±0,12) мг/л (P<0,001), а також вищим вмістом фібриногену – відповідно (297,6±3,8) проти (282,6±4,7) мг/л (P=0,05). Порушення пуринового обміну також були характерні для пацієнтів з ГХ: рівень урикемії у хворих був значно вищим, ніж у здорових осіб, – відповідно (346,3±5,3) і (270,3±8,9) мкмоль/л (P<0,001).

У хворих на ГХ порівняно з пацієнтами контрольної групи було зареєстровано більший вміст глюкози та інсуліну у венозній крові натще, ознаки ІР реєстрували у 44,1 % хворих, індекс НОМА в середньому по групі становив 2,9±0,1 (табл. 2). При порівняльному аналізі показників ліпідного обміну рівні загального ХС, ХС ЛПДНЩ і ТГ були вищими, а ХС ЛПВЩ – нижчим у хворих на ГХ, ніж у осіб з нормальним АТ, тоді як вміст ХС ЛПНЩ достовірно не відрізнявся в групах порівняння. При цьому вміст у плазмі МДА був вищим ((10,9±0,2) проти (9,9±0,2) мкмоль/мл; P=0,001), а активність антиоксидантного ферменту СОД – нижчою (1904,3±54,2 проти

Таблиця 2

Показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ГХ порівняно з особами з нормальним рівнем АТ

Показник	Величина показника (M±m) у групах		P
	контроль-ний (n=62)	основний (n=297)	
Глюкоза, ммоль/л	4,87±0,08	5,24±0,04 (n=297)	<0,001
HbA1c, мкмоль фруктози/1 г Hb	4,99±0,05	5,08±0,04 (n=184)	0,07
Інсулін, мкОд/мл	5,87±0,73	12,17±0,45 (n=232)	<0,001
Індекс НОМА	1,29±0,16	2,90±0,12 (n=232)	<0,001
Загальний ХС, ммоль/л	5,99±0,11	6,29±0,08 (n=262)	0,03
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	4,26±0,10	4,42±0,08 (n=262)	0,21
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,26±0,02	0,49±0,02 (n=262)	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,47±0,02	1,37±0,01 (n=262)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,31±0,09	1,59±0,06 (n=262)	0,003

2197±86,1; P=0,005) у пацієнтів з ГХ порівняно з такими в осіб контрольної групи.

Враховуючи той факт, що виявлені відмінності у хворих на ГХ та осіб контрольної групи можуть бути зумовлені впливом традиційних чинників ССР, таких як вік, стать, ожиріння, дисліпідемія, було досліджено зв'язок між МАУ, індексом НОМА, вмістом СРБ, СК, МДА і активністю СОД, з одного боку, та гіпертензивним статусом, з другого, з урахуванням ОТ. Групи порівняння були зіставними за віком та співвідношенням статей, тому вік і стать не розглядали як потенційно впливові і не включали в регресійну модель. Також не включали показники дисліпідемії (ХС, ХС ЛПДНЦ і відношення ТГ/ХС ЛПВЩ), оскільки їх зв'язок з ГХ втрачав силу при урахуванні показника ОТ. Прямий зв'язок, виявлений за даними однофакторного регресійного аналізу, між вищенаведеними новими чинниками ССР та наявністю ГХ зберігався після урахування показника ОТ (табл. 3).

Отже, асоціація між МАУ, ІР, неспецифічним системним запаленням, урикемією та інтенсивністю оксидантного стресу, з одного боку, і з ГХ – з другого, не залежить від класичних чинників ССР: віку, статі, центрального ожиріння та дисліпідемії.

З метою вивчення зв'язку між новими чинниками ССР та рівнем АТ у хворих на ГХ було про-

Таблиця 3

Зв'язок між новими чинниками ССР і наявністю ГХ

Залежний чинник	Незалежний чинник	Коефіцієнт регресії $\beta^1$	t <sup>1</sup>	Коефіцієнт регресії $\beta^2$	t <sup>2</sup>
Наявність ГХ	НОМА	0,35***	6,52	0,24***	4,41
	СК	0,30***	6,01	0,21**	4,12
	СРБ	0,26***	5,30	0,20***	3,45
	МАУ	0,31***	5,88	0,27***	5,54
	МДА	0,26**	3,43	0,24***	3,60
	СОД	-0,23**	-2,92	-0,18*	-2,49

**Примітка.** <sup>1</sup> За даними однофакторного регресійного аналізу; <sup>2</sup> за даними багатофакторного регресійного аналізу з урахуванням віку, статі, ОТ і дисліпідемії; достовірність зв'язку між наявністю ГХ та новими чинниками ССР: \*\*\* – P<0,001, \*\* – P<0,02, \* – P<0,05.

ведено кореляційний аналіз та зареєстровано пряму кореляцію між АТ (систоличним і пульсовим), з одного боку, і метаболічними (глюкоза, HbA1c, СК), прозапальним (СРБ), протромботичним (фібриноген) факторами і маркером ендотеліальної дисфункції МАУ – з другого. З усіх чинників ССР з рівнем ДАТ корелював вміст СК та активність СОД, для якої також було визначено зворотний зв'язок із САТ (табл. 4). Асоціації показників ліпідного обміну з рівнем АТ за даними офісних вимірювань не виявлено. Після стандартизації за віком і ОТ достовірним залишився зв'язок між рівнем СРБ та офісним САТ і ПАТ, а також – між вмістом СК та офісним САТ і ДАТ.

Зв'язок між чинниками ССР і АТ було підтверджено також за результатами аналізу даних ДМАТ. Як і у випадку з офісним АТ, після стандартизації за віком і ОТ значущою була асоціація між СРБ та САТ за добу (r=0,24; P<0,001), день (r=0,25; P<0,001) і ніч (r=0,22; P=0,001), а також ПАТ удень (r=0,27; P<0,02).

Вираженість урикемії незалежно від віку та ОТ корелювала із середнім САТ за добу (r=0,24; P<0,001), день (r=0,24; P<0,001) і ніч (r=0,23; P<0,001), а також з ПАТ за ніч (r=0,19; P=0,004). Достовірним, але слабким (r=0,19; P=0,003) був зв'язок із середньодобовим ДАТ (рисунк).

Більш тісним та незалежним від віку і центрального ожиріння виявився зв'язок МАУ з рівнем амбулаторного АТ. Екскреція альбуміну із сечею була напряму пов'язана із середньодобовим САТ (r=0,29; P<0,001) і ДАТ (r=0,27; P<0,001), середньоденним САТ (r=0,23; P<0,001) і ДАТ (r=0,18; P=0,007) та середньонічним САТ (r=0,26; P<0,001) і ДАТ (r=0,22; P<0,001).

Таблиця 4

Коефіцієнти рангових кореляцій ( $\rho$  Спірмена) нових чинників ССР і АТ за даними офісних вимірювань

Показник	Глюкоза	HbA1c	СК	СРБ	Фібриноген	МАУ	СОД
САТ	0,12*	0,23**	0,25***	0,24***	0,17*	0,14*	-0,24**
ДАТ	–	–	0,18**	–	–	–	-0,31**
ПАТ	0,12*	0,28***	0,17**	0,26***	0,19**	0,16**	–

**Примітка.** Достовірність зв'язку між АТ та новими чинниками ССР: \*\*\* –  $P < 0,001$ , \*\* –  $P < 0,02$ , \* –  $P < 0,05$ .

Слід також відзначити, що після стандартизації зберігалася асоціація між вмістом фібриногену в крові та рівнем нічного САТ ( $r=0,21$ ;  $P=0,02$ ) і ПАТ ( $r=0,22$ ;  $P=0,01$ ). Взаємодія між показниками вуглеводного і ліпідного обміну, з одного боку, та показниками амбулаторного АТ, з другого, втрачалася при урахуванні центрального ожиріння та віку.

Таким чином, у хворих на ГХ рівень АТ, за даними як офісних вимірювань, так і ДМАТ, прямо й незалежно від віку та центрального ожиріння пов'язаний із вмістом СРБ та СК у крові. Незалежним від вказаних традиційних чинників ССР є також зв'язок амбулаторного АТ з МАУ (із САТ і ДАТ в усі періоди доби) і фібриногеном (із середньонічним САТ і ПАТ).

Поширеність МАУ серед обстежених нами хворих на ГХ становила 48,3 %, що відповідає даним глобального дослідження і-SEARCH, яке визначило, що МАУ в середньому притаманна 58,4 % хворих на ГХ. Зв'язок між рівнем АТ та МАУ продемонстровано в низці перехресних досліджень, як у хворих на ГХ, так і в осіб з нормальним рівнем АТ [15, 18]. У нашій роботі асоціація між МАУ та офісним САТ і ПАТ виявилася залежною від віку та центрального ожиріння, тоді як її зв'язок з амбулаторним САТ і ДАТ в усі періоди доби був високодостовірним і на нього не

впливали вищезазначені чинники ССР. За результатами масштабних проспективних досліджень МАУ визнано потужним предиктором серцево-судинних захворювань. На сьогоднішній день МАУ розглядають не лише як ознаку ураження нирок, а як сурогатний маркер системної ендотеліальної дисфункції, яка створює умови для атерогенезу [8]. Саме дисфункція ендотелію, яка виявляється порушенням процесів ендотеліозалежної вазодилатації з активацією прозапальних, протромботичних і прооксидантних чинників, а також підвищенням проникності стінки судини (що створює умови до виходу альбуміну за межі циркуляторного русла в тканини), і може бути поясненням прогностичної ролі МАУ у розвитку серцево-судинних ускладнень. Найвпливовішими чинниками розвитку МАУ є артеріальна гіпертензія (АГ) і цукровий діабет – захворювання, що асоційовані з ендотеліальною дисфункцією, атеросклерозом та ІР.

У майже половини (44,1 %) обстежених нами хворих на ГХ відзначали ознаки ІР. Аналогічний (50 %) показник поширеності ІР у хворих на ГХ було отримано у дослідженні К.С. Lima та співавторів [19]. ІР і, як наслідок, гіперінсулінемію багато авторів розглядають як патогенетичний чинник підвищення АТ, але у пацієнтів зі сталою ГХ не завжди реєструють зв'язок між вмістом

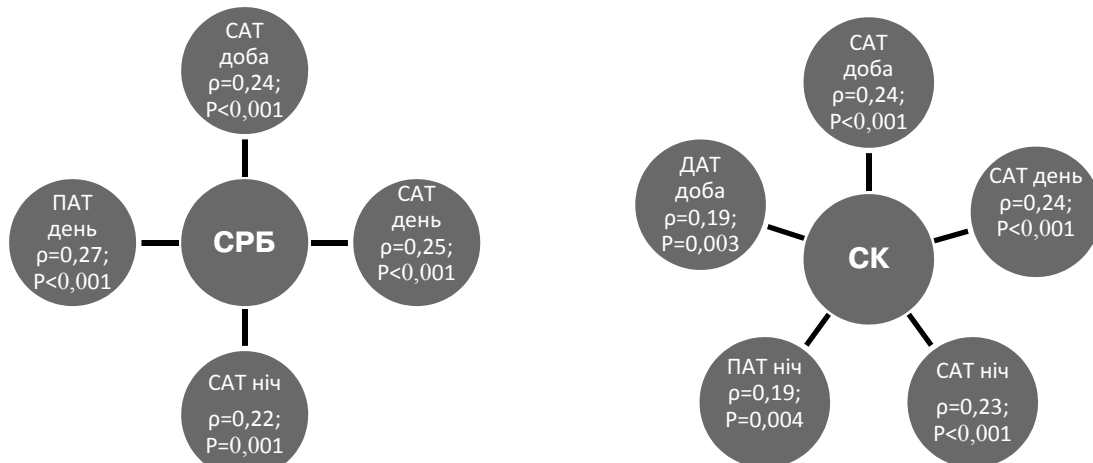


Рисунок. Кореляційний зв'язок рівнів СРБ та СК з показниками амбулаторного АТ.

інсуліну (або індексом HOMA) та рівнем АТ [1, 11]. Ми також не виявили асоціації між ІР та рівнем АТ, ні за даними офісних вимірювань, ні за даними ДМАТ; а зв'язок між офісним САТ і ПАТ, з одного боку, та HbA1c і глюкозою, з другого, залежав від ОТ та віку. Є точка зору, що ІР – вторинна щодо ГХ. У низці експериментальних і клінічних робіт доведено, що ГХ асоційована з рарефікацією судин на рівні мікроциркуляторного русла. Зменшення функціональної активності та кількості артеріол і капілярів призводить до погіршення мікроциркуляції в скелетних м'язах, внаслідок чого обмежується приплив крові до капілярів і пошкоджується механізм транспорту глюкози в тканини, що і призводить до ІР [14, 25]. Функціональний і структурний стан судин мікроциркуляторного русла погіршується з віком та при ожирінні, що також може бути одним із чинників ІР у цих осіб. Інтерес становить той факт, що у наших хворих зв'язок між показниками вуглеводного обміну та АТ залежав саме від віку та показника центрального ожиріння – ОТ.

Протягом останнього десятиліття з'явилася гіпотеза, згідно з якою ГХ розглядають як хронічний запальний процес низької градації, що відіграє певну роль у розвитку та прогресуванні АГ. Неспецифічне системне запалення, ймовірно, є ланкою, яка пов'язує ГХ з атеросклерозом. У низці клінічних та експериментальних робіт встановлено тісний зв'язок між АГ та маркерами і медіаторами запалення (СРБ, інтерлейкіном-6, фактором некрозу пухлини  $\alpha$  та ін.). У хворих на ГХ виявлено вищий рівень СРБ, ніж у осіб з нормальним рівнем АТ, та пряму самостійну асоціацію між СРБ та рівнем систолічного, діастолічного або середнього АТ [5, 6]. Як і в нашому дослідженні, в ряді інших робіт СРБ був прямо й незалежно пов'язаний з систолічним і пульсовим АТ, за даними як офісних вимірювань, так і ДМАТ, у хворих на ГХ, при гіпертензії «білого халату» та маскованій АГ [2, 3]. Однак у поодиноких публікаціях наведено результати, які вказують, що зв'язок між рівнями СРБ та АТ не є самостійним [7], а залежить переважно від ожиріння; або не простежується взагалі [4]. В основі зв'язку між неспецифічним системним запаленням і АГ лежить порушення функції ендотелію. Проте первинність цієї асоціації не визначено. За однією з гіпотез, АГ є причиною розвитку системного запалення низької градації внаслідок характерних для неї гемодинамічних і гуморальних змін. З одного боку, підвищення АТ сприяє трансформа-

ції ламінарного потоку крові в турбулентний, що порушує нормальну орієнтацію клітин ендотелію вздовж судин і зменшує вивільнення оксиду азоту. З другого – підвищений рівень ангіотензину II та ендотеліну-1 при ГХ активує неспецифічне системне запалення незалежно від механічних стимулів з боку підвищеного АТ. Є низка переконливих аргументів на користь іншої гіпотези, що визнає первинну роль системного запалення у підвищенні АТ унаслідок індукції дисфункції ендотелію. Результати проспективних досліджень (Women's Health Study, PROOF, CRISPS-3 та ін.) показали, що СРБ є незалежним предиктором розвитку АГ, а в експериментальних роботах виявили можливі механізми цього впливу. В культурі клітин показано, що СРБ може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції за рахунок зниження продукції оксиду азоту двома шляхами: по-перше – через зменшення активності ендотеліальної NO-синтази [26], по-друге – через стимуляцію продукції ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та нівелює дію NO [27]. Гіперінсулінемія також сприяє збільшенню рівня ендотеліну-1, і цей факт розглядається як один із можливих механізмів її гіпертензивної дії [24].

За результатами нашого дослідження, крім СРБ, ще й СК демонструє незалежний зв'язок з офісним АТ, при цьому її рівень пов'язаний як із САТ, так і з ДАТ. Роль урикемії у підвищенні АТ продемонстровано в низці масштабних проспективних спостережень, хоча в перехресних дослідженнях її зв'язок з рівнем АТ не завжди підтверджується у хворих на ГХ. Так, Y. Kansui та співавтори, які обстежили 3960 чоловіків, хворих на ГХ, незалежну асоціацію СК з АТ виявили лише у тих, хто не застосовував антигіпертензивні або антиурикемічні препарати [16]. T. Lyngdoh та співавтори у пацієнтів молодого віку з АГ зареєстрували зв'язок між вмістом СК та офісним САТ і ДАТ, але він мав самостійний характер лише у жінок (у чоловіків нівелювався після стандартизації за іншими чинниками ССР) [20]. Результати нашої роботи співвідносяться з даними M. Erden та співавторів, які вивчали вплив урикемії та неспецифічного системного запалення на нічний АТ (за даними ДМАТ) і виявили самостійну пряму кореляцію між рівнем середньонічного АТ і вмістом СК та СРБ у крові хворих із уперше виявленою ГХ [12]. Кілька можливих механізмів лежать в основі зв'язку рівня СК з підвищенням АТ. Доведені в експерименті

зміни ниркової гемодинаміки під впливом гіперурикемії (зниження ренального кровообігу, що призводить до часткової ішемії нирки, підвищення резистентності ниркових артеріол і збільшення інтрагломерулярного тиску) можуть спричинити активацію PAC, внаслідок чого підвищується АТ. З іншого боку, на противагу тому, що СК у екстрацелюлярному просторі виявляє антиоксидантні якості, усередині клітин вона має прооксидантні та прозапальні властивості [9]. Гіперурикемія може спричинити дисфункцію ендотелію за рахунок зменшення біодоступності оксиду азоту, проліферації ендотеліальних клітин, стимуляції продукції СРБ, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  [17] та інших медіаторів запалення через стимуляцію мітоген-активованої протеїнкінази та ядерних факторів транскрипції [9].

Обстеженим нами хворим на ГХ притаманні ознаки оксидантного стресу на тлі зниження активності антиоксидантного ферменту СОД. За даними дослідження в середземноморській популяції (527 осіб з високим ССР) саме АГ (з усіх класичних чинників ССР) було визнано найвпливовішим фактором активації оксидантного стресу [13]. Однак ми не зареєстрували зв'язку між вмістом МДА в крові та рівнем АТ; активність СОД зворотно корелювала з офісним САТ і ДАТ, але після урахування віку та центрального ожиріння ця асоціація втратила достовірність. Наші дані підтверджують результати досліджень F. Portaluppi та співавторів і J. Redon та співавторів, які зареєстрували підвищення інтенсивності оксидантного стресу (вищий рівень МДА як у плазмі, так і в моноцитах порівняно з контролем) при зниженні активності антиоксидантних ензимів (СОД, каталаза, глутатіонредуктаза) за відсутності зв'язку цих показників з рівнем офісного або амбулаторного АТ [21, 22]. Водночас у роботі В.М. Коваленка та співавторів, які також спостерігали активацію процесів переокислення ліпідів при АГ, рівень САТ прямо корелював із вмістом МДА у плазмі хворих на ГХ. Крім того, в цій же роботі, як і в нашому дослідженні, показано, що у пацієнтів з ГХ більшою мірою, ніж у осіб контрольної групи, був підвищений вміст у крові ТГ і ХС ЛПДНЩ у поєднанні зі зниженням ХС ЛПВЩ та не зареєстровано кореляційні зв'язки цих показників з офісним АТ [1].

В обстежених хворих на ГХ відзначено підвищення рівня фібриногену порівняно з контролем, а за даними кореляційного аналізу,

виявлено самостійну пряму кореляцію цього білка гострої фази запалення з нічним САТ і ПАТ. Наші дані співзвучні з результатами досліджень P. Yang і співавторів та T. Coutinho і співавторів, які показали прямий самостійний, незалежний від класичних чинників ССР, зв'язок рівня фібриногену з пульсовим АТ у пацієнтів з ГХ [10, 28]. У проспективному дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Community Study) визначено самостійну прогностичну роль фібриногену у виникненні ГХ. Кілька можливих механізмів лежать в основі зв'язку між АТ і фібриногеном. Зростання вмісту фібриногену в крові супроводжується підвищенням в'язкості крові, що, в свою чергу, призводить до підвищення периферичного опору судин [30]. З іншого боку, підвищення рівня фібриногену асоційоване з активацією неспецифічного системного запалення (стимулює експресію прозапальних цитокінів, хемокінів, ядерного фактора транскрипції  $\kappa$ B) та з ІР, роль яких у підвищенні АТ показано в експериментальних і клінічних роботах [23].

## Висновки

1. Хворі на гіпертонічну хворобу мають ознаки неспецифічного системного запалення, оксидантного стресу на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів, порушення пуринового та вуглеводного обміну, а також мікроальбумінурію.

2. Зміни прозапального, метаболічного та оксидантного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу не залежать від класичних чинників серцево-судинного ризику (віку, статі, центрального ожиріння), що вказує на їх самостійну роль у патогенезі гіпертонічної хвороби.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу рівень артеріального тиску (офісного і амбулаторного) прямо і незалежно від віку та центрального ожиріння пов'язаний із вмістом прозапальних факторів (С-реактивного білка, фібриногену), які беруть участь в атерогенезі, а також із рівнем сечової кислоти та мікроальбумінурією.

4. Кореляційні зв'язки між рівнем артеріального тиску, з одного боку, та зазначеними нетрадиційними чинниками серцево-судинного ризику, з другого, свідчать про те, що поглиблення проатерогенного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу відбувається паралельно із зростанням рівня артеріального тиску.

## Література

1. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Шумаков В.А. и др. Роль системных метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и ее исходов // Укр. кардіол. журнал. – 2011. – № 2. – С. 15–31.
2. Andrikou I., Tsioufis C., Dimitriadis K. et al. Similar levels of low-grade inflammation and arterial stiffness in masked and white-coat hypertension: comparisons with sustained hypertension and normotension // Blood Press. Monit. – 2011. – Vol. 16. – P. 218–223.
3. Bautista L.E., Lopez-Jaramillo P., Vera L.M. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 857–861.
4. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension // J. Human Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. 149–154.
5. Bo S., Gambino R., Gentile L. et al. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 102–108.
6. Boos C.J., Lip G.N. Is hypertension an inflammatory process? // Cur. Pharm. Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 1623–1635.
7. Chamarthi B., Williams G.H., Ricciuti V. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans // Am. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 24. – P. 1143–1148.
8. Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K. et al. Surrogate markers for cardiovascular disease functional markers // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (Suppl. 25). – P. 31–46.
9. 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. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 269–275.
10. Coutinho T., Turner S.T., Mosley T.H. et al. Biomarkers associated with pulse pressure in African-Americans and non-Hispanic whites // Am. J. Hypertens. – 2011. – doi:10.1038/ajh.2011.193.
11. Diamantopoulos E.J., Andreadis E., Tsiourous G. et al. Insulin resistance and blood pressure circadian variation in an obese hypertensive population // Clin. Exp. Hypertens. – 2006. – Vol. 28. – P. 625–630.
12. Erden M., Kosaman S.A., Poyraz F. et al. Incremental effects of serum uric acid levels, autonomic dysfunction, and low-grade inflammation on nocturnal blood pressure in untreated in untreated hypertensive patients and normotensive individuals // Turk. Kardiol. Dern. Ars. – 2011. – Vol. 39. – P. 531–539.
13. Fandos M., Corella D., Guillen M. et al. Impact of cardiovascular risk factors on oxidative stress and DNA damage in a high risk Mediterranean population // Free Radical Res. – 2009. – Vol. 43. – P. 1179–1186.
14. Feihl F., Liaudet L., Waeber B. et al. Hypertension: a disease of microcirculation? // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 1012–1017.
15. Hsu C., Brancati F., Astor B. et al. Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10113 participants in the Atherosclerosis Risk in Communities study // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 397–409.
16. Kansui Y., Ohtsubo T., Goto K. et al. Association of serum uric acid with blood pressure in Japanese man // Circ. J. – 2011. – Vol. 75. – P. 2827–2832.
17. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 1739–1742.
18. Knight E.L., Kramer H.M., Curhan G.C. High-normal blood pressure and microalbuminuria // Amer. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41. – P. 588–595.
19. Lima K.S., Abbasi F., Reaven G.M. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension // Amer. J. Hypertens. – 2009. – Vol. 22. – P. 106–111.
20. Lyngdoh T., Viswanathan B., Myers G.J. et al. Impact of different adiposity measures on the relation between serum uric acid and blood pressure in young adults // J. Hum. Hyprtens. – 2011. – Sep. 22. – doi:10.1038/jhh.2011.85.
21. Portaluppi F., Boari B., Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension // Curr. Pharm. Des. – 2004. – Vol. 10. – P. 1695–1698.
22. Redon J., Oliva M.R., Tormos C. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension // Hypertens. – 2003. – Vol. 41. – P. 1096–1101.
23. Sakkinen P.A., Wahl P., Cushman M. et al. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152.
24. 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.
25. Serne E.H., Stehouwer C.D., ter Maaten J.C. et al. Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular action // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 49. – P. 161–168.
26. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. et al. Demonstration that C-reactive protein decreases e-NOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1439–1441.
27. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effect of C-reactive protein // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1890–1895.
28. Yang P., Liu Y.F., Yang L. et al. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension // Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 33. – P. 81–86.
29. 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.
30. Zannad F., Stoltz J.F. Blood reology in arterial hypertension // J. Hypertension. – 1992. – Vol. 10. – P. 69–78.

Надійшла 31.01.2012 р.

## The state of nontraditional cardiovascular risk factors in pathogenesis of essential hypertension

L.A. Mishchenko

*The purpose of the study – to investigate the state of nontraditional cardiovascular risk factors and its relationship with blood pressure (BP) in essential hypertensive (EH) patients. 297 EH patients was underwent complex clinical examination, 24-hour ambulatory BP monitoring, blood test (C-reactive protein, uric acid, fibrinogen, glucose, immunoreactive insulin, lipid profile, malonic dialdehyde, activity of superoxide dismutase) and 24-hour urine (microalbuminuria (MAU)). 62 normotensive subjects constituted the control group. It was demonstrated that EH was associated with activation of nonspecific systemic inflammation, oxidative stress in combination with decreased of antioxydative enzyme activity, metabolic disturbance and MAU. Plasma C-reactive protein and uric acid demonstrated independent positive correlation with office and ambulatory BP after adjusting for age and central obesity. Significant relation, independent from traditional cardiovascular risk factors, was found between MAU, fibrinogen and ambulatory BP level.*