ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Медведева Татьяна Александровна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И РЕНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

14.01.04 – внутренние болезни

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Н.Н. Кушнаренко

ЧИТА – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..14
1.1. Кардиогемодинамические нарушения и функциональное состояние почек у больных подагрой……14
1.2. Диагностическое значение цистатина С в оценке повреждения почечной паренхимы ……...22
1.3. Клиническое значение С-реактивного белка и факторов сосудистого роста в формировании кардиогемодинамических расстройств и развитии хронического повреждения почек у пациентов с подагрой…….……..25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ……35
2.1. Общая схема исследования……...….....35
2.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с подагрой…….38
2.3. Характеристика группы контроля……47
2.4. Специальные методы исследования…….....49
2.5. Методика анализа результатов исследования..……..…….…….....60
2.6. Статистический анализ полученных данных……...60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ…….....62
3.1. Особенности суточного профиля артериального давления у больных подагрой с наличием артериальной гипертензии и поражением почек…….....62
3.2. Особенности кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой с наличием артериальной гипертензии и поражением почек……..70
3.2.1. Структурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии и функционального состояния почек……..……70
3.2.2. Состояние диастолической функции миокарда у мужчин с подагрой в зависимости от артериальной гипертензии и поражения почек…….....78

3.2.3. Ассоциация морфофункциональных нарушений миокарда левого желудочка с клинико-лабораторными особенностями заболевания у больных подагрой……..89
3.3. Сравнительная характеристика традиционных методов оценки функционального состояния почек и современных методик расчета скорости клубочковой фильтрации по цистатину С……..93
3.3.1. Взаимосвязь маркеров функционального состояния почек с параметрами кардиогемодинамики и клинико-лабораторными особенностями заболевания у мужчин с подагрой……..100
3.4. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка и ангиогенных факторов клеточного роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Angiopoeitin-2, VEGF-A, EPO) в механизмах развития артериальной гипертензии и ухудшения функционального состояния почек у пациентов с подагрой……106
3.4.1. Взаимосвязь ангиогенных факторов клеточного роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Angiopoeitin-2, VEGF-A, EPO) с уровнем С-реактивного белка, морфофункциональными параметрами левого желудочка и показателями функционального состояния почек…….....114
3.5. Прогнозирование риска развития раннего поражения почек у мужчин с подагрой……....125
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ …..……...149
ВЫВОДЫ…..…….…….170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….…..……...172
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ……..……..…….....174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Подагра является одной из наиболее частстых причин воспалительного артрита у мужчин среднего возраста [5, 9, 17, 25, 51, 26, 39, 66, 67, 110]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о продолжающемся росте заболеваемости подагрой не только в экономически развитых странах [21, 26, 66], но и в регионах с достаточно низким коэфициентом распространенности заболевания [20]. Так, в странах Западной Европы подагра зарегистрирована у 2,7% [66, 67, 133], в США у 3,9% населения, а среди жителей Новой Зеландии достигает 6,4% человек [10]. Учитывая увеличение частоты заболевания среди пациентов молодого возраста [20, 31, 40, 66, 67, 136], проблема верификации кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных требует более детального изучения.

В настоящее время хорошо известно о существовании кардиоренального континуума [16, 31, 54], при котором нарушение функционального состояния почек влечет за собой увеличение риска кардиоваскулярных осложнений [48, 1, 3, 92]. Между тем, в доступной медицинской литературе недостаточно сведений об изучении кардиоренальных взаимоотношений у больных подагрой.

Установлено, что основной причиной смерти пациентов с подагрой является наличие артериальной гипертензии, частота которой достигает 47-72% [22, 23, 41]. В последние годы продолжается изучение механизмов гиперурикемии в развитии гломерулярной гипертрофии, снижении почечного кровотока и увеличения реабсорбции мочевой кислоты [10, 50, 137].

Частая ассоциация подагры с артериальной гипертензией влечет за собой кардиогемодинамические нарушения, характеризующиеся ранним формированием нарушений диастолического наполнения левого желудочка [4, 26, 35, 39]. Сопряженность почечных и кардиогемодинамических взаимоотношений обуславливает быстрое прогрессирование кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных [4, 9, 25, 26, 48].

Принято считать, что гиперурикемия способствует развитию артериальной гипертензии путем индукции окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции с увеличением синтеза эндотелина-1, являющегося одним из мощных предикторов системной вазокострикции, способствующего ухудшению ренального кровотока, ишемии почек, и в конечном итоге, нарушению гломерулярной функции с исходом в нефросклероз [64, 39, 80, 129].

Известно, что нарушение функционального состояния почек представляет собой позднее осложнение подагры, однако, исследования последних лет указывают на ранее, иногда опережающее развитие подагрического артрита, поражение почек. Отсутствие четко обозначенных критериев подагрической нефропатии, межприступный период заболевания зачастую затрудняют диагностику преклинического поражения почек у больных подагрой.

Существующий ныне перечень маркеров хронической болезни почек (незначительная протеинурия, нарушение концентрационной функции почек, появление единичных цилиндров, увеличение креатинина, умеренное ограничение скорости клубочковой фильтрации) отражает «необратимые» стадии почечного повреждения [67]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высоком риске развития альбуминурии и прогрессирующей хронической болезни почек у всех больных подагрой, особенно при сочетании заболевания с артериальной гипертензией [66, 67, 68, 20, 152].

В течение последних лет пристальное внимание уделяется вопросам диагностики хронического почечного повреждения на основе изучения ранних специфических биомаркеров, наибольший интерес среди которых представляет цистатин С и факторы сосудистого роста, позволяющие оценивать не только функциональное состояние почек, но и рассматривать их в качестве предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности [3, 91]. В литературе отсутствуют сведения, посвященные изучению прогностической роли цистатина С и ангиогенных факторов клеточного роста в диагностике сердечно-сосудистых осложнений и нарушениях функционального состояния почек у пациентов с подагрой.

Таким образом, комплексное изучение кардиогемодинамических нарушений с оценкой ранних биомаркеров доклинического поражения почек у пациентов с подагрой способствует своевременной диагностике сердечно-сосудистых осложнений и расширению представлений об этапах формирования уратной нефропатии, что позволит своевременно осуществлять раннюю диагностику повреждения почек при подагре, назначить нефропротективную терапию и мониторировать активность патологического процесса в почках.

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтверждают вклад гиперурикемии в механизмы развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой [11, 12, 15, 68, 22, 18]. Все большее внимание уделяется механизмам структурно-функциональных нарушений у больных подагрой в условиях артериальной гипертензии [23, 70]. При этом, ремоделирование миокарда, нарушения его диастолического наполнения у лиц с нормальным уровнем артериального давления и при нарушении функционального состояния почек изучены недостаточно. Несмотря на наличие работ, посвященных изучению вклада гиперурикемии в механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой [55], имеется дефицит сведений, демонстрирующих комплексное изучение параметров центральной гемодинамики при использовании метода тканевого допплера и оценки функции левого предсердия у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии и поражения почек.

Известно, что гиперурикемия инициирует развитие хронического системного воспаления [66, 31], увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усугубление канальцевой ишемии, значительное ухудшение процессов почечной фильтрации и раннее развитие хронической почечной болезни [12, 13, 15]. При этом, большая часть исследований сводится к изучению канальцевых функций почек на основе традиционных методов оценки

функционального состояния почек и практически не изучены маркеры преклинического поражения почек у больных подагрой.

В последнее десятилетие учеными продолжает активно дискутироваться вопрос о механизмах развития и прогрессирования хронической болезни почек. Первостепенное значение в патогенезе почечного повреждения отводится нарушениям уратного метаболизма, уменьшению массы функционирующих нефронов, гипоксии, и повышению экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения. Так, цитокины, продуцируемые клетками канальцевого эпителия, инфильтрирующими почечные клубочки, способны проникать в тубулоинтерстициальное пространство и активировать синтез тубулярными клетками хемокинов (факторов сосудистого роста) вызывающих, в свою очередь, клеточную воспалительную реакцию в интерстиции, инициируя процессы тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза [43, 125]. При этом, клиническое значение факторов сосудистого роста в патогенезе почечного повреждения у больных подагрой практически не изучена.

Цель исследования

Цель исследования: на основании изучения клинико-патогенетических закономерностей кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой разработать прогностические критерии поражения почек у данной категории больных.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние почек и установить ранние предикторы субклинического почечного повреждения у пациентов с подагрой.
2. Изучить структурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии и поражения почек.
3. Определить закономерности изменений в крови содержания высокочувствительного С-реактивного белка, основного фактора роста

фибробластов (FGF-basic), эритропоэтина (EPO), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), ангиопоэтина-2 (Ang-2), тромбоцитарных факторов роста (PDGF-AA, PDGF-BB) у мужчин с подагрой и оценить роль выявленных расстройств в развитии морфофункциональных и ренальных нарушений.

4. На основе многофакторного регрессионного анализа разработать ранние прогностические критерии поражения почек у мужчин с подагрой.

Научная новизна

В работе впервые продемонстрированы клинические закономерности кардиогемодинамических нарушений и их связь с параметрами суточного мониторирования артериального давления, показателями фильтрационной способности почек и содержанием в крови мочевой кислоты, ангиогенных факторов сосудистого роста и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка.

Впервые доказано, что изменения морфофункциональных показателей миокарда у больных подагрой с поражением почек характеризуются увеличением объемных параметров левого предсердия, формированием концентрических и дилатационных вариантов гипертрофии левого желудочка. При этом, фракция выброса левого желудочка и степень систолического укорочения у мужчин с подагрой не превышали показателей нормы, что свидетельствует об отсутствии нарушений глобального сокращения на данном этапе ремоделирования миокарда [35]. Показано, что у больных подагрой присоединение артериальной гипертензии и поражение почек ассоциированы с ухудшением диастолического наполнения левого желудочка в виде замедления релаксации и псевдонормализации.

Впервые показано, что у большинства больных подагрой с отягощенным коморбидным фоном регистрируются различные нарушения циркадного индекса артериального давления, распространенность которых зависит от наличия артериальной гипертензии и поражения почек [64]. Выявлено, что частота встречаемости физиологического суточного профиля артериального давления

была выше у пациентов с сохраненной функцией почек, в то время как недостаточное снижение и избыточное повышение давления в ночные часы превалировали среди пациентов с поражением почек. Впервые изучено пульсовое АД у мужчин с подагрой. Во всех группах исследования установлено превышение среднесуточных величин пульсового артериального давления, достигая максимальных значений у пациентов с артериальной гипертензией и при поражении почек.

Впервые у пациентов с подагрой установлено увеличение содержания в плазме крови клеточных факторов ангиогенеза – ангиопоэтина-2, основного фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия, а так же тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB. Присоединение артериальной гипертензии сопровождалось увеличением фактора роста эритропоэтина, а ухудшение функционального состояния почек приводило к закономерному его снижению.

С учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания впервые разработана математическая модель прогнозирования хронической болезни почек у больных подагрой.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило расширить представления о патогенезе кардиоренальных нарушений у пациентов с подагрой. Показано, что структурные изменения миокарда выявляются не только у лиц с артериальной гипертензией и наличием хронической болезни почек, но и среди пациентов с нормальным уровнем артериального давления и отсутствием патологии почек. Частое развитие структурно-функциональных нарушений миокарда у больных подагрой с отягощенным коморбидным фоном диктуют целесообразность комплексного обследования, включающего проведение эхокардиографического исследования с определением типа ремоделирования левого желудочка, оценкой объемных характеристик левого предсердия, тканевой допплер-эхокардиографии с целью верификации нарушений диастолической функции левого желудочка.

Установленные изменения циркадианных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой с наличием ренальных нарушений и сохраненной функцией почек обосновывают необходимость более широкого использования метода суточного мониторирования артериального давления с целью диагностики «маскированной» артериальной гипертензии у данной категории больных.

Показано, что определение в плазме крови ВВ-гомодимера тромбоцитарных факторов роста и фактора роста эритропоэтина наряду с цистатином С сыворотки крови, расчетом скорости клубочковой фильтрации по уровню цистатина С или креатинина с цистатином С являются информативными неивазивными методами оценки раннего повреждения почек при подагре.

Разработан новый метод прогнозирования риска развития поражения почек на основании изученных клинических, кардиогемодинамических и лабораторных данных.

Методология и методы исследования

Проведено комплексное одномоментное исследование 127 пациентов с подагрой. В работе использовались клинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с подагрой с наличием или отсутствием артериальной гипертензией, с ухудшением функционального состояния почек и сохраненной ренальной функцией. Контрольная группа состояла из 27 респондентов, сопоставимых по возрасту и полу.

Предмет исследования – клинические, инструментальные, лабораторные характеристики пациентов с подагрой, позволяющие определить особенности функционирования сердечно-сосудистой системы, состояние сосудистого эндотелия, показатели фильтрационной способности почек и маркеры преклинического почечного повреждения.

Протокол исследования подтвержден локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Акт № 5 от 13.01.2015 г.).

Внедрение результатов в практику

Результаты завершенного исследования, посвященного изучению кардиоренальных взаимоотношений при подагре используются в учебном процессе кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ. Разработнные методы диагностики сердечно-сосудистых осложнений и преклинического поражения почек применяются в лечебно-диагностической практике терапевтического, кардиологического и нефроэндокринологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Чита.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У 63,7% мужчин с подагрой выявлены признаки преклинического поражения почек в виде увеличения сывороточного содержания цистатина С, ограничения скорости клубочковой фильтрации по уровню цистатина С и креатинина с цитатином С.
2. У больных подагрой, ассоциированных с артериальной гипертензией и поражением почек установлены существенные кардиогемодинамические нарушения, характеризующиеся превалированием концентрических и эксцентрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка, диастолической дисфункцией I и II типов, нарушением циркадианных ритмов артериального давления: профиля с недостаточным снижением и устойчивым повышением артериального давления ночью.

3. У больных подагрой установлено увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, плазменного уровня основного фактора роста фибробластов, ангиопоэтина-2, фактора роста эндотелия, тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB. Выявленные нарушения зависят от наличия артериальной гипертензии, поражения почек и морфофункциональных расстройств.

4. Наиболее информативными маркерами преклинического поражения почек у больных подагрой являются гиперурикозурия, снижение плазменного уровня эритропоэтина, увеличение содержания BB гомодимера тромбоцитарных факторов роста, снижение соотношения Em/Am, нарастание индекса массы миокарда левого желудочка.

Степень достоверности и апробация работы

Степень разработанности темы определяется достаточной выборкой участников исследования, оптимальным количеством современных методов исследования и подтверждается методами обработки материала – пакетом статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft), «Microsoft Excel 2010». Для определения эффективности показателей, имеющих прогностическую ценность, проводился ROC-анализ и расчет отношения шансов. Построение математической модели независимых признаков проводили с помощью множественного регрессионного анализа.

Основные положения научно-исследовательской работы были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва,2016), V международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2017), XIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония» (Уфа, 2017), на 84th EAS Congress (Innsbruck, Austria, 2017), XIII Российском национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), 87th EAS Congress (Maastricht, 2019), XV Всероссийском конгрессе «Артериальная

гипертония 2019: профилактика и лечение» (Москва, 2019), VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019), VII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019).

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ (2 из них в Scopus) и 2 − в материалах международных конгрессов; 29 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и съездов.

Личный вклад автора в исследование

Автором проведен отбор пациентов для включения в исследование с учетом клинико-анамнестических особенностей заболевания. Дизайн исследования: разработка идеи, целей и задач, анализ отечественной и иностранной литературы, написание всех глав диссератации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялся лично автором. Диссертантом самостоятельно проведен ряд лабораторных методов исследования, электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, детально изучены параметры эхокардиографического исследования. Подробно поведен статистический анализ данных, разработана модель прогнозирования хронического повреждения почек у больных подагрой.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов. Указатель литературы включает 177 источников, из которых 70 отечественных и 107 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Кардиогемодинамические нарушения и функциональное состояние почек при подагре

Результаты большинства завершившихся эпидемиологических и проспективных обсервационных исследований свидетельствуют о высокой распространенности сердечно-сосудистых нарушений среди пациентов с подагрой [15, 14, 124, 104, 105, 110, 151, 125, 166, 133, 144].

Согласно современным представлениям гиперурикемия рассматривается как независимый предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией [29, 80, 118, 108, 141, 130, 145, 169].

Анализ 18 проспективных исследований показал, что риск возникновения артериальной гипертензии (АГ) увеличивается у пациентов молодого возраста с исходно повышенным уровнем мочевой кислоты [117]. Ретроспективный анализ историй болезней 4752 пациентов в возрасте 24 лет без предшествующего анамнеза АГ позволил установить независимую ассоциацию гиперурикемии с последующим развитием АГ, даже при уровне мочевой кислоты сыворотки крови (МК) ниже 6,8 мг/дл [124].

Похожие данные получены в 10-летнем израильском исследовании 118 920 здоровых взрослых людей в возрасте 40-70 лет. Оказалось, что урикемия в диапазоне 2-3 мг/дл привела к постепенному повышению артериального давления (АД) у 23,9% испытуемых. При этом, повышенный риск впервые возникшей гипертонии наблюдался с референсных значений МК в 3-4 мг/дл (ОР 1,15 при 95% ДИ 1,01– 1,30), достигая максимума в подгруппе гиперурикемии в 5-6 мг/дл (ОР 2,25 при 95% ДИ 1,96-2,60) [171].

Связь гиперурикемии с прогрессированием АГ у исходно нормотензивных пациентов продемонстрирована в работе китайских ученых. У 1119 человек с повышенным содержанием МК (34,3%) отмечалась тенденция к повышению

исходного уровня АД (ОР 1,78 при 95% ДИ 1,11–2,02), а у 15,2% больных развилась истинная АГ (ОР 1,68 при 95% ДИ 1,23–2,04) [122].

Распространенность АГ у пациентов с подагрой изучалась Е.И. Маркеловой и соавт. (2010). Оказалось, что у больных подагрой с наличием ИБС и сахарным диабетом, 2 типа даже при нормальном уровне АД проведение суточного мониторирования АД позволило выявить нарушения различных параметров АД у большинства пациентов с исходной нормотонией, что свидетельствует о формировании субклинических форм АГ у пациентов с подагрой [23].

Механизм, объясняющий развитие гиперурикемии, пока полностью не изучен. Предполагают, что повышение МК у пациентов с АГ носит двусторонний характер: с одной стороны, АГ приводит к гиперурикемии, с другой, МК индуцирует развитие АГ вследствие нарушения почечной экскреции, а именно уменьшения канальцевой секреции МК [31, 37, 86, 129].

В исследовании Е.В. Ощепковой и соавт. (2013) показано, что превышение показателя МК крови выше 319 мкмоль/л инициирует процессы локальной воспалительной активности в микрососудах почек, приводя в конечном итоге к развитию АГ [51]. Кроме того, МК вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем активации факторов роста, вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов, способствующих ремоделированию сосудистого русла, системной артриолярной вазоконстрикции и увеличению общего периферического сопротивления [49,145].

В настоящее время продолжаются исследования, оценивающие конкретные гуморальные, молекулярно-клеточные механизмы формирования АГ у больных подагрой при заболеваниях почек или через призму артериальной ригидности при сопутствующей АГ [115], в том числе у нормотензивных пациентов [79]. Так, S. Nagano (2017) у 407 нормотензивных испытуемых (236 женщины и 171 мужчина) в возрасте 26-66 лет установили независимую ассоциацию повышенного уровня МК со снижением функции почек у нормотензивных субъектов [79].

Известно, что в условиях АГ формирование гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [35, 41, 42, 96].

Ассоциация гиперурикемии с повышением массы миокарда ЛЖ, конечным диастолическим размером ЛЖ и толщиной межжелудочковой перегородки отражена в работе J.C. Lin (2015) [111]. По данным проведенного регрессионного анализа, наличие подагры было связано с развитием сердечной недостаточности (ОР 1,74; 95% ДИ 1,03-2,93), аномально низкой фракцией выброса левого желудочка (ОР 3,7; 95% ДИ 1,68-8,16) и глобальной систолической дисфункцией левого желудочка (ОР 3,6; 95% ДИ 1,80-7,72) [111].

Считается, что МК индуцирует рост кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз сердца через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с развитием АГ и нарушением архитектоники ЛЖ [21, 25, 58, 100, 167]. Так, в работе Н.Н. Кушнаренко (2012) показано, что практитчески у 70% больных подагрой формируются дилатационные варианты гипертрофии ЛЖ и лишь четверть пациентов имеют нормальную архитектонику миокарда [36]. При этом, тип геометрии ЛЖ находился в линейной зависимости от клинического течения подагры и наличия синдрома инсулинорезистентности [36].

Изучение роли гиперурикемии в развитии поражений органов-мишеней у больных АГ проводилось так же в работе Е.И. Маркеловой (2013). Выявлена взаимосвязь между увеличением уровня МК и индексом массы миокарда, толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ как в общей популяции больных подагрой, так и среди пациентов с отсутствием гипертрофии ЛЖ. Кроме того, у большинства больных в возрасте 41-49,9 лет с индексом массы миокарда ЛЖ >115 г/м^2 наблюдался концентрический вариант геометрической модели ЛЖ, а у пациентов с отсутствием признаков гипертрофии миокарда ЛЖ чаще встречалось концентрическое ремоделирование [42]. Увеличение массы миокарда ЛЖ у больных подагрой ассоциировалось с возрастом, АГ, ожирением, гиперурикемией и повышением уровня С-реактивного белка [42].

Общепризнанным является тот факт, что гипертрофия ЛЖ и дилатация левого предсердия при системной гипертензии находятся во взаимообусловленных отношениях. С одной стороны доказано, что увеличение массы миокарда ЛЖ – независимый предиктор увеличения левого предсердия, а с другой, у пациентов с АГ увеличение полости ЛЖ, как правило, предшествует гипертрофии ЛЖ и служит следствием повышенного конечного диастолического размера ЛЖ и его диастолической дисфункции [69].

Известно, что у больных подагрой изменения струкурных показатей ЛЖ характеризуются увеличением линейных размеров левого предсердия [65, 35, 59, 70]. Согласно современным представлениям, прогностической значимостью в отношении неблагоприятных кардиоваскулярных событий обладает конечный диастолический объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела [35, 65, 153].

Комплексная оценка функции левого предсердия у больных подагрой изучена недостаточно. В эхокардиографическом исследовании «A Prospective Speckle-Tracking Echocardiographic Study» (2014), изучавшим влияние подагры на функцию левого предсердия было установлено, что нарушения диастолической функции, субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ и изменение максимального индексированного обьема левого предсердия зависят от тяжести клинического течения заболевания. При этом, значимых различий уровня МК в группах бессимптомной гиперурикемии, тофусной и нетофусной формы заболевания выявлено не было [119].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью увеличение образования МК возникает вследствие гипоксии на уровне микроциркуляторного русла и вследствие нарушений окислительного метаболизма с увеличением количества и активности ксантиноксидазы в капиллярных эндотелиальных клетках [7, 97, 128]. Нарастающий окислительный стресс индуцирует нарушение сократительной функции эндотелия с дисфункцией скелетной мускулатуры, тем самым способствуя прогрессированию хронической сердечной недостаточности [12, 15, 113].

Известно, что в условиях АГ наряду с органным поражением преждевремнно в патологический процесс вовлекаются почки [35, 135]. Морфофункциональные нарушения миокарда в зависимости от состояния клубочковой фильтрации при подагре изучены недостаточно. Согласно данным литературы ухудшение диастолической функции ЛЖ регистриуется у 50-68% больных подагрой с начальными стадиями хронической почечной недостаточности [35, 40].

Анализ регистра смертельных исходов острой сердечной недостаточности [97], включающий 1835 пациентов (возраст 75±3 года, 68% мужчин) позволил выявить ассоциации МК с наличием острой и хронической сердечной недостаточности, возрастом, полом, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), использованием диуретиков и параметрами центральной гемодинамики. Авторы предположили, что гиперурикемия способствует формированию сердечной недостаточности, ухудшению почечной гемодинамики и нарушению функционального состояния почек, определяя в конечном итоге, неблагоприятный исход заболевания.

Доказано, что МК нарушает функцию эндотелиальных клеток и стимулирует развитие почечного интерстициального фиброза [174]. В этой связи, интерес представляет исследование 100 реципиентов почки (31 женщина, 45,9±9,6 месяца после трансплантации) с нормальными функциями трансплантата. Через год после трансплантации 37% испытуемых имели гиперурикемию ≥6,5 мг/дл. Пациенты с повышенным уровнем МК в сравнении с нормоурикемическими больными демонстрировали ранее развитие систолической АГ ($p=0,044$), увеличение скорости распространения пульсовой волны ($p=0,0001$) и повышенный индекс массы миокарда ЛЖ ($p=0,044$) Прогрессирующее ухудшение функционального состояния почек так же было обусловлено повышенным уровнем МК ($p<0,001$). Таким образом, гиперурикемия рассматривалась не только как маркер дисфункции аллотрансплантата почек, но и как сердечно-сосудистый фактор риска у реципиентов почечной трансплантации [81].

Взаимосвязь между повышенным уровнем МК и гипертрофией миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) прослеживается в работах R. Yoshitomi et al. (2014) и S. Nogi (2015). Было показано, что гиперурикемия способствовала нарушению диастолического расслабления ЛЖ в женской когорте больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [150, 152].

В контексте кардиоренальных взаимоотношений наряду с изучением сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой все большее число исследователей акцентируют свое внимание на факторах прогрессирования почечного повреждения, приводящих к раннему формированию хронической почечной недостаточности [31, 34, 37, 90, 104, 164]. При этом, неоднозначно трактуется роль гиперурикемии в механизмах развития ХБП. Предполагают, что темпы прогрессирования почечного повреждения определяются влиянием вторичных факторов, таких как, системная и внутрипочечная артериальная гипертония, гломерулярная гипертрофия, избыточная масса тела, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, нарушение гемостаза, метаболизма простагландинов и т.д. [10]. Многие исследователи обсуждают механизмы поражения почек через призму первичного влияния гиперурикемии [154, 124].

Отсутствие взаимосвязи гиперурикемии с ХБП некоторые ученые обьясняют следующими фактами: в образцах нефробиоптатов пациентов с подагрой регистрируются интерстициальный фиброз и артериолосклероз, характерный для пациентов с эссенциальной АГ [137]. Некоторые работы демонстрируют отсутствие влияния повышенного содержания МК на процессы прогрессирования ХБП в условиях нормотонии [64, 62], а так же у лиц пожилого возраста [177]. Кроме того, отложение кристаллов моноурата натрия в тубулоинтерстиции почек носит, как правило, фокусный характер и не может обьяснить диффузного поражения почечной паренхимы пациентов с подагрой [79, 137].

Между тем, несмотря на многочисленные противоречия результаты большинства экспериментальных и клинических исследований, проведенных в

последние годы, позволяют рассматривать гиперурикемию общепопуляционным и независимым фактором риска ХБП [149, 168], при этом у лиц с исходно сохранной функцией почек в условиях гиперурикемии вероятность возникновения III стадии ХБП возрастает более, чем в 4 раза [110, 149, 143].

Другим возможным механизмом повреждения почек при подагре является индукция окислительного стресса, вазоконстрикция и развитие хронического воспаления в почках [173]. При этом, уратное повреждение почек у больных подагрой возникает зачастую до появления депозитов моноурата натрия в тубулоинтерстиции [157, 158].

Провоспалительный эффект гиперурикемии реализуется путем воздействия МК на цитокиновую продукцию макрофагов с экспрессией вазоактивных молекул, медиаторов фиброгенеза и факторов сосудистого роста, которые в настоящее время активно изучаются у больных подагрой [14, 63,108, 87]. При этом, большинство исследований сводится к изучению содержания провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, в то время, как роль факторов сосудистого роста в патогенезе почечного повреждения у больных подагрой практически не изучена.

Установлено, что МК, повышая активность циклооксигеназы-2, вызывает дисфункцию гломерулярного эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток почечных артериол и эпителиальных клеток канальцев почек, способствуя тем самым дезадаптивному ремоделированию почечной паренхимы [87, 93,104, 164].

Среди наиболее изученных механизмов неблагоприятного влияния гиперурикемии на функциональное состояние почек следует отметить повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящей к развитию афферентной артериопатии и гломерулярной гипертонии, ухудшению внутрипочечной гемодинамики, гломерулотубулярным повреждениям, усугублению канальцевой ишемии и раннему формированию ХБП [12, 15, 71, 125, 173, 176].

Путем экспериментального моделирования гиперурикемии у крыс подтверждена так же способность МК оказывать прямое повреждающее действие

на эпителиальные клетки канальцев почек и эндотелий гломерулярных капилляров. Так, E.S. Ryu и соавт. (2018) показали, что повышенный уровень МК опосредует фенотипическую эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток почечных канальцев еще до формирования значительного тубулоинтерстициального фиброза и способствует первичной деградации канальцевого эпителия. Авторы предположили, что увеличение содержания МК в крови запускает механизм раннего фиброзирования эпителия почечных канальцев [174]. В работе D.H. Kang (2018) под влиянием МК менялся фенотип не только тубулярных эпителиоцитов, но регистрировалась трансдифференциация эндотелиальных клеток клубочкового аппарата почек, предрасполагающая к процессам гломерулярной гипертрофии и нефросклерозу [125].

Таким образом, на сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что гиперурикемия является фактором риска развития метаболических, почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно завершившиеся экспериментальные и клинические испытания продемонстрировали, что не только повышенный уровень, но и низкие значения показателей урикемии у больных подагрой определяют прогноз и дальнейшую тактику ведения и лечения данной категории больных. Однако, вопрос способствует ли гиперурикемия развитию ремоделирования ЛЖ при подагре остается все еще спорным. Требуется более детальное изучение данного вопроса в целях ранней диагностики кардиогемодинамических нарушений при подагре.

1.2. Диагностическое значение цистатина С в оценке повреждения почечной паренхимы

Цистатин С является представителем семейства ингибиторов цистеиновых протеаз; имеет низкую молекулярную массу (всего 13 кДа); со стабильной скоростью производится всеми ядросодержащими клетками; полностью фильтруется клубочками почек; реабсорбируется; последовательно метаболизируется без секреции в проксимальных почечных канальцах [88, 170].

Показано, что цистатин С является более чувствительным предиктором ренальной дисфункции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ. Метаанализ 46 исследований продемонстировал превосходство сывороточного цистатина С над клиренсом креатинина, что позволило рассматривать цистатин С качестве перспективного точного эндогенного маркера СКФ, позволяющего выявлять ранние стадии почечного повреждения по сравнению с креатинином, характеризующим более поздние стадии необратимого поражения почечнй паренхимы [27, 88].

Увеличение содержания цистатина С обнаруживают у пациентов с эссенциальной формой АГ, при трансплантации почек, а так же у больных с сахарным диабетом [67, 147]. Между тем, сведений о клинико-патогенетическом значении цистатина С в диагностике ренальных нарушений у больных подагрой недостаточно, что требует более детального изучения этого вопроса [66].

В небольшом клиническом исследовании у 68 больных подагрой с начальными стадиями хронической почечной болезни цистатин С имел значительно более высокую корреляцию с уровнем СКФ ($r = 0,702$, $P < 0,001$), чем сывороточный креатинин, следовательно, цистатин С на ранних стадиях ХБП является более точным диагностическим маркером почечной фильтрации, чем клиренс креатинина. Многофакторный регрессионный анализ показал, что у больных подагрой 3 стадия ХБП ($\beta = 0,140$, $p = 0,001$), пожилой возраст ($\beta=0,011$, $P < 0,005$) и более низкий уровень липопротеинов высокой плотности ($\beta =-0,005$, $p=0,015$) оказались взаимосвязаны с повышением сывороточного цистатина С.

Кроме того, установлена ассоциация цистатина С с гиперурикемией и содержанием С-реактивного белка [88].

В настоящее время продолжаются клинические и экспериментальные исследования, посвященные сравнению диагностической точности цистатина С и сывороточного креатинина [57, 78, 116]. При этом, вопрос о превосходстве цистатина над другими маркерами функционального состояния почек остается спорным и требует более пристального внимания.

В последние годы появились сведения, позволяющие рассматривать цистатин С в качестве предиктора повреждения сосудистого эндотелия у пациентов с подагрой [66]. Так, Q.B. Zhang и соавт. (2018) у 326 пациентов с подагрой и 210 здоровых лиц исследовали уровень креатинина, МК, цистатина С, С-реактивного белка и спектр липопротеинов [116]. Наблюдались положительные корреляции между концентрацией цистатина С и сывороточным креатинином, гиперурикемией, содержанием С-реактивного белка, триглицеридов и липидов низкой плотности ($p<0,05$, соответственно). Авторы предположили, что у пациентов с подагрой гиперурикемия приводит к повреждению эндотелия и пролиферации гладко-мышечных клеток гломерулярных сосудов, а цистатин С является маркером гломерулярного повреждения и аутоимунного воспаления.

Ряд исследований демонстрирует связь цистатина С с риском кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [33, 83, 162]. В одном из крупных популяционных исследований, включавшем пациентов молодого возраста, страдающих АГ было показано, что цистатин С является независимым предиктором острой коронарной недостаточности [140]. В работе J. Emberson и соавт. [95] так же установлена прогностическая значимость цистатина С, как фактора риска кардиоваскулярных катастроф и сердечно-сосудистой смертности.

В настоящее время существуют доказательства неблагоприятного влияния повышенных уровней сывороточного цистатина С в инициации процессов сосудистого ремоделирования, развитии атеросклероза магистральных артерий и поражении центральной нервной системы у пациентов старших возрастных групп [91]. Вероятно, подобную закономерность можно обьяснить

через призму ренальных нарушений, так как цистатин С является предиктором хронического повреждения почек, ассоциированного с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Однако, возможны и другие механизмы поражения сердца, которые еще предстоит детально изучить.

Взаимосвязь цистатина С с показателями урикемии отражена в исследовании M. Harada и соавт. в 2017 году. Повышение сывороточных уровней цистатина С и МК были ассоциированы с нарушением регуляции липидного метаболизма и наличием кардиометаболического риска сердечно-сосудистых осложнений [120].

Ряд исследований демонстрируют взаимосвязь цистатина С с поражением органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) у пациентов с эссенциальной АГ [52]. Так, при обследовании больных в возрасте 46 лет, страдающих АГ установлена ассоциация сывороточного цистатина С со среднесуточными показателями диастолического АД ($r=0,48$; $p<0,05$), возрастом ($r=0,51$; $p<0,001$) , содержанием креатинина в плазме крови ($r=0,47$; $p<0,01$), а так же некоторыми параметрами, характеризующими наличие гипертрофии ЛЖ [78, 102].

Интерес представялет изучение содержания цистатина С при различных типах суточного профиля АД у пациентов с повышенным уровнем АД [138]. Оказалось, что цистатин С отрицательно коррелировал с уровнем систолического АД ночью (САД) ($r=-0.41$; $p<0,001$) и степенью ночного снижения САД ($p<0,001$). Анализ логистической регрессии показал так же, что цистатин С является независимым предиктором формирования суточного профиля типа нондиппер (ОШ 3,58 при 95% ДИ 1.432-8.98; $p=0,006$]). Мы не встретили в литературе клинических работ по изучению взаимосвязи цистатина с параметрами ремоделирования ЛЖ, показателями СМАД и маркерами функционального состояния почек у больных подагрой.

Таким образом, изучение ассоциативной связи цистатина С с параметрами кардиогемодинамики, особенностями суточного профиля АД, предикторами сердечно-сосудистых осложнений и показателями функционального состояния

почек у пациентов с подагрой является перспективным направлением диагностики кардиоренальных нарушений у данной когорты больных.

1.3. Клиническое значение С-реактивного белка и факторов сосудистого роста в формировании кардиогемодинамических расстройств и развитии хронического повреждения почек у пациентов с подагрой

Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки воспалительной активности, особое значение придают С-реактивному белку (СРБ) [159]. Впервые СРБ описан Tillett и Francis более 70 лет назад, как некая субстанция, присутствующая в сыворотке крови пациентов, зараженных Streptococcus pneumoniae, преципитирующее полисахарид пневмококков. С-реактивный протеин относится к семейству белков пентраксинов с молекулярной массой 115-135 Дальтон, состоит из пяти идентичных негликозилированных полипептидных цепей, каждая из которых включает 206 аминокислот, обладает способностью ускорять агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина, модулирует метаболизм арахидоновой кислоты, высвобождение интерлейкинов и др. [32]. С помощью моноклональных антител антигены СРБ обнаруживаются на поверхности лимфоцитов крови человека, Т-киллеров, В клеток и других компонентах иммунной системы [94, 159].

В культуре эндотелиальных клеток артериальной стенки человека СРБ вызывает увеличение концентрации хемокинов, ответственных за воспаление, в связи с чем СРБ стали рассматривать как мультифункциональный белок острой фазы, играющий важную роль при неспецифическом и аутоиммунном воспалении, различного рода повреждениях и защите от чужеродных агентов [160]. На фоне воспаления, связанного с инфекцией, тканевым повреждением или аутоиммунными процессами, концентрация СРБ в первые восемь часов может достигать 300 мг/дл и более [94].

У больных подагрой кристаллы моноурата натрия инициируют воспаление клеток синовиальной оболочки суставов, активация которых сопровождается секрецией инерлейкинов-1β (IL-1β), IL-6, фактора некроза опухоли (ФНО-α), регулирующих синтез СРБ [112], повышение содержания которого приводит к активации системы комплемента, апоптозу клеток и выбросу в кровь ангиогенных факторов сосудистого роста, способствующих прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшению почечной фильтрации [98]. В раннюю фазу воспаления, вызванного уратами, участвуют так же тучные клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины, гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы и металлопротеиназы [170]. Многие из этих медиаторов воспаления, принимающих активное участие в развитии подагрического артрита, имеют фундаментальное патофизиологическое значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [76].

В настоящее время СРБ рассматривают в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности [159].

Известно, что С-реактивный белок способствует тромбозу, индуцируя активацию и адгезию тромбоцитов путем регуляции синтеза Р-селектина и обеспечивает рост тромбов за счет повышенной экспрессии тромбоцитарного фактора роста и стимуляции IIb-IIIa рецепторов на поверхности активированных тромбоцитов [135]. При этом, сведений, касающихся изучения взаимосвязи СРБ и тромбоцитарных факторов роста у больных подагрой мы не встретили.

Участие повышенных уровней тромбоцитарных факторов роста двух гомологичных полипептидных цепей (PDGF-BB и PDGF-AB) подробно изучены у больных эссенциальной АГ [139]. Показано, что у пациентов с повышенным АД увеличение плазменного содержания PDGF-BB и PDGF-AB приводит к активации тромбоцитов, гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, инициации атеросклероза и прогрессированию АГ [74, 139]. Необходимо

отметить, что механизмы ремоделирования сосудов у пациентов с АГ до конца не изучены и являются предметом интенсивного изучения в настоящее время.

В проспективном исследовании мужчин с исходной нормотонией показано, что повышение уровня СРБ ассоциировано с повышением АД независимо от наличия традиционных факторов риска АГ. Было показано, что системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, способствующего повышению АД [132].

Взаимосвязь СРБ с гиперурикемией прослеживается в крупном популяционном исследовании 6085 пациентов с АГ в возрасте 35-75 лет, проведенном T. Lyngdoh и соавт (2011). Уровень СРБ положительно коррелировал с IL-6 (r=0,04, p<0,001), ФНО-α (r=0,07, P<0,05) и содержанием МК (r=0,20, P<0,05) [102].

Данные о роли субклинического воспаления в контексте гипертензивного поражения сосудов у пациентов с гиперурикемией достаточно скудны и противоречивы. Связь высокочувствительного СРБ с уровнем МК, адипонектином и скоростью распространения пульсовой волны оценивалась у 292 пациентов с нелеченной эссенциальной гипертонией I-II стадии C. Tsioufis и соавт. (2011) [175]. Исследуемая популяция больных была разделена на испытуемых с низкими (n=149) и высокими (n=143) значениями сывороточных уратов. Путем многофакторного регрессионного анализа показано, что больные АГ в самом высоком квартиле МК имели отчетливую связь с уровнем СРБ (r=0,098; p=0,02), содержанием адипонектина (r=0,102; p=0,03), окружностью талии (r=0,049; p=0,04), среднесуточными показателями систолического АД (r=0,179; p=0,001) и скоростью клубочковой фильтрации (r=0,156; p=0,02). На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что повышение уровня МК сопровождается состоянием выраженной воспалительной активации, ускорением процессов сосудистого повреждения с ухудшением почечной фильтрации и развитием АГ [175].

Известно, что у больных подагрой, страдающих АГ, повышенные концентрации СРБ регистрируются даже при отсутствии воспалительного

артрита, что свидетельствует о наличии у них длительного вялотекущего воспалительного процесса [175].

В работе Е.И. Маркеловой (2013) связь С-реактивного протеина с индексом массы миокарда ЛЖ регистрировалась у всех больных подагрой, что указывает на непосредственное участие хронического системного воспалительного ответа в механизмах ремоделирования миокарда ЛЖ у данного категории больных [42].

Поражение почек, часто наблюдаемое при подагре, так же ассоциировано с маркерами неспецифической воспалительной активности. Так, у больных подагрой выявлены обратные ассоциации показателей скорости клубочковой фильтрации с уровнем высокочувствительного СРБ [50]. В литературе сведений, посвященных изучению вклада СРБ в патогенез подагрической нефропатии недостаточно, что требует более углубленного и детального изучения данного вопроса.

Одним из возможных механизмов повреждающего действия СРБ на почки является индукция эндотелиальной дисфункции гломерулярного эндотелия и эпителия канальцев почек [56].

В настоящее время продолжается поиск предикторов клеточного повреждения - хемокинов, вызывающих процессы фибропластического перерождения и нефросклероза. Появились клинические исследования, демонстриующие пагубное влияние факторов ангиогенеза в механизмах почечного повреждения при различных заболеваниях [63, 114, 165, 103, 170]. Прим этом, участие ростовых факторов в патогенезе подагрической нефропатии в литературе освещен недостаточно.

Одним из наиболее изученных предикторов патологического неоангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий способностью вызывать рост, деление и деференцировку эпителиальных клеток сосудов [103]. Способствуя увеличению сосудистой проницаемости, васкулоэндотелиальный фактор роста участвует в процессах неоваскуляризации и интерстициальном ремоделировании [165]. В

физиологических условиях синтезируется подоцитами клубочков почек, клетками тубулярного эпителия и гломерулярного эндотелия [170].

Часть исследований демонстрирует повышенную экспрессию VEGF клетками канальцевого эпителия у больных сахарным диабетом [165]. Хроническая гипергликемия стимулирует синтез и секрецию VEGF-A и вызывает ряд взаимосвязанных метаболических и гемодинамических эффектов, которые способствуют увеличению VEGF-A в плазме крови и приводят к микрососудистым осложнениям сахарного диабета [103].

В работе L. Krizova и соавт. (2015) показано, что среди больных сахарным диабетом, осложненным макулярным отеком сетчатки, выявлены повышенные концентрации VEGF и МК в сравнении с группой контроля. Кроме того, у пациентов с непролиферативной стадией ангиоретинопатии установлена зависимость гиперурикемии от плазменного содержания VEGF (p=0,005). Авторы предположили, что мочевая кислота в условиях гипергликемии приобретает свойства прооксиданта, стимулируя усиление процессов перекисного окисления липидов с развитием эндотелиальной дисфункции, способствующей прогрессированию макулярного повреждения сетчатки через индукцию синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста [92].

В недавно завершившимся исследовании Л.А. Уразаевой (2017) оценивалась мочевая экскреция VEGF – как маркера эндотелиальной дисфункции тубулоинтерстициальной ткани почек у больных подагрой Показано, что при подагре без признаков почечного повреждения регистрировалось снижение экскреции с мочой эндотелиального фактора роста, зависящее от уровня МК сыворотки крови. Нарушение функционального состояния почек было связано с наличием гиперурикемии и повышенной экскрецией сосудистого эндотелиального фактора роста, но не с АГ, метаболическим синдромом, нарушением липидного обмена и возрастом [63].

Взаимосвязь VEGF с уровнем МК выявлена в работе S.Yu и соавт. в 2015 году [114]. Было обнаружено, что МК ингибирует ангиогенную способность эндотелиальных клеток (микроРНК-92а) путем экспрессии специфического

Krüppel-подобного фактора-2 (KLF-2), обладающего способностью угнетать синтез VEGF-A и, соответственно, блокировать процессы ангиогенеза. Таким образом, авторы предположили, что стратегической целью лечения гиперурикемии и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых осложнений является прерывание патологической цепочки взаимодействия микроРНК–KLF-2 и VEGF-A.

В настоящее время к факторам ангиогенеза относят семейство ангиопоэтинов (Ang-1 и Ang-2) – гликопротеинов, обладающих способностью взаимодействовать с рецептором тирозинкиназы-2 на поверхности сосудистого эндотелия [89]. Известно, что ангиопоэтин-1 синтезируется преимущественно клетками эндотелия, тромбоцитами и мегакариоцитами, в то время, как Ang-2 экспрессируется локально преимущественно в органах репродуктивной системы. Ангиопоэтин первого типа выполняет «защитную» роль, повышая выживаемость эндотелиальных клеток [162]. Ангиопоэтин-2, напротив, инициирует гибель эндотелия и вызывает регрессию сосуда. Содержание ангиопоэтина-2 увеличивается в условиях эндотелиальной дисфункции, особенно при гиперпродукции васкулоэндотелиального фактора роста, что приводит к реваскуляризации тканей [60, 135]. Таким образом, ангиопоэтин-2 является, своего рода, антагонистом Ang-1, синтезируется под действием фактора некроза опухолей-α, в условиях гипоксии и при активации сосудистого эндотелия, совместно с VEGF усиливает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток [60]. На сегодняшний день имеются немногочисленные сведения о функциях Ang-2 в норме и при патологических состояниях, в том числе у больных подагрой.

Ряд клинических исследований демонстрируют увеличение плазменного содержания Ang-2 и снижение Ang-1 диабетической нефропатии с исходом в нефросклероз [60, 162], гранулематозном поражении почек [89] и у больных с додиализными стадиями ХБП недиабетического генеза [135].

В последнее десятилетие учеными продолжает активно дискутироваться вопрос о механизмах развития и прогрессирования ХБП. Первостепенное значение в патогенезе почечного повреждения отводится уменьшению массы

функционирующих нефронов, гипоксии, и активно обсуждающейся теории тубулоинтерстициального повреждения [55, 67]. Так, цитокины, продуцируемые клетками канальцевого эпителия, способны мигрировать в тубулоинтерстиций почек и активировать синтез тубулярными клетками провоспалительных медиаторов, способствующих персистированию локального воспалительного ответа [43].

Известно, что клетки тубулярного эпителия стимулируют синтез интерстициальными фибробластами PDGF-BB и -AA гомодимеров и фактора роста фибробластов (FGF-basic) [139].

Тромбоцитарные факторы роста PDGF существуют в виде 3 изоформ в зависимости от присутствия одной из двух цепей: A или B (AA-, BB- и AB-димеры) [92, 131]. Изоформы отличаются по функциональному предназначению и по типу экспрессии [121]. Тромбоцитарные факторы роста AA и BB гомодимеров синтезируются преимущественно тромбоцитами, макрофагами или клетками сосудистого эндотелия [139]. AA-гомодимер продуцируется фибробластами, остеобластами, гладкомышечными клетками сосудистой стенки, а секреция BB-изоформы ассоциирована с макрофагами, эпителием или клетками островков Лангерганса. Как и другие предикторы ангиогенеза тромбоцитарные факторы роста являются потенциальными митогенными факторами, способными влиять на процессы внутриклеточной деградации, поддерживать системный и локальный воспалительный ответ в тубулоинтерстиции почек, вызывая в конечном итоге гломерулярные повреждения и формирование нефросклероза [121, 139],

Повышение уровня PDGF приводит к повышению АД, сосудистому ремоделированию, развитию гломерулонефрита и образованию келоида [163, 109]. Мы не встретили в литературе сведений, касающихся изучения тромбоцитарных факторов сосудистого роста у пациентов с подагрой.

Еще одним индикатором почечного фиброгенеза и медиатором аутокринной пролиферации фибробластов признан основной фактор фибробластов (FGF-basic). Известно, что FGF-basic является стимулятором

ангиогенеза и митогеном для большинства клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, оказывает внутрикринное, аутокринное и паракринное действие на эпителиальные и мезенхимальные клетки почек, приводя к повреждению тубулоинтерстиция и нефросклерозу [81]. В почках FGF-basic синтезируется в эпителиальных клетках во время внутриутробного развития. На более поздних стадиях экспрессия цитокина обнаруживается в эпителиальных клетках дистальных канальцев, гломерулярных клетках и некоторых интерстициальных клетках [161].

Клинические исследования показали, что FGF-basic оказывает в основном пролиферативное воздействие на различные типы почечных клеток и участвует в синтезе поствоспалительного матрикса [82]. Одним из важнейших биологических эффектов, свойственных данному цитокину, является эпителиально-мезенхимальная дифференцировка клеток канальцевого эпителия почек с продукцией внутриклеточного матрикса. Однако цитокин не вносит непосредственного вклада в синтез внеклеточного матрикса. Экспрессия FGF-basic коррелирует с интерстициальной и тубулярной пролиферацией in vivo, его плазменное содержание увеличивается при диабетической нефропатии и атеросклерозе [128]. Тем не менее, многие аспекты FGF-basic в почечном фиброгенезе еще предстоит оценить.

В патогенезе хронического почечного повреждения, нефросклероза и ангиогенезе в настоящее время активно изучают фактор роста эритропоэтина - цитокина, выступающего в роли главного регулятора пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ростка в костном мозге [131, 155].

Считается, что основным местом синтеза эритропоэтина являются проксимальные клетки почечных канальцев или эндотелиальные клетки перитубулярных капилляров (80%), оставшиеся 20% - вырабатываются в печени [134]. Регуляция продукции фактора роста эритропоэтина реализуется с помощью механизма отрицательной обратной связи в зависимости от парциального

давления кислорода в сыворотке крови. Так, в условиях артериальной гипоксемии или при снижении уровня гематокрита, продукция эритропоэтина увеличивается.

С другой стороны, при воспалительных заболеваниях почек, тяжелой форме хронической сердечной недостаточности, кардиоренальном синдроме, анемических состояниях продукция фактора роста эритропоэтина значительно снижается [155]. Это можно обьяснить тем, что в условиях системной воспалительной реакции образование интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей–α приводит к ингибированию экспрессии гена эритропоэтина [131].

Кроме участия в эритропоэзе фактор роста эритропоэтина обладает способностью стимулировать рост, пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, кардиомиоцитов и клеток почечного интерстиция [164, 122].

Было показано, что фактор роста эритропоэтина обладает цитопротекторной и пролиферативной активностью при патологии крови, заболеваниях сердца, нервной системы и почек [131]. Вызывая увеличение количества эритроцитов, повышение выживаемости клеток и/или пролиферацию клеток-предшественников эритроидного ростка, повышение активности эритропоэтина сопровождалось увеличением доставки кислорода в негемопоэтические ткани с последующим улучшением исхода заболеваний [131, 106]. Клиническое значение фактора роста эритропоэтина изучали на примере пациентов с хронической сердечной недостаточностью – при добавлении в программу терапии нативного эритропоэтина регистрировали увеличение фракции выброса левого желудочка и более долговременную компенсацию систолической функции [148, 122]. Авторы пришли к заключению, что фактор роста эритропоэтина обладает проангиогенными свойствами, улучшает функцию сосудистого эндотелия, обеспечивает усиление оксигенации крови за счет увеличения пула клеток-предшественников эритороидного ряда и зрелых эритроцитов, следовательно, помимо коррекции анемических состояний, эритропоэтин обладает потенциальными преимуществами в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, изучение предикторов неоангиогенеза, васкулоэндотелиальных факторов роста, маркеров гломерулосклероза и интерстициального фиброза является актуальной и перспективной задачей диагностики раннего повреждения почек при подагре, что возможно повлияет на терапевтические стратегии и откроет новые горизонты в лечении данной категории больных.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Схема исследования

Настоящая работа выполнена в условиях ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базах лечебно-профилактических учреждений - ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Чита», ГУЗ «Краевая клиническая больница», ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» в период с 2015 по 2019 годы.

Диссертационное исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (протокол № 5 от 13.01.2015 года).

На первом этапе проведено клинико-лабораторное обследование 348 пациентов, из них на этап скрининга были допущены 127 человек, которые явились объектом более детального изучения (рисунок 1).

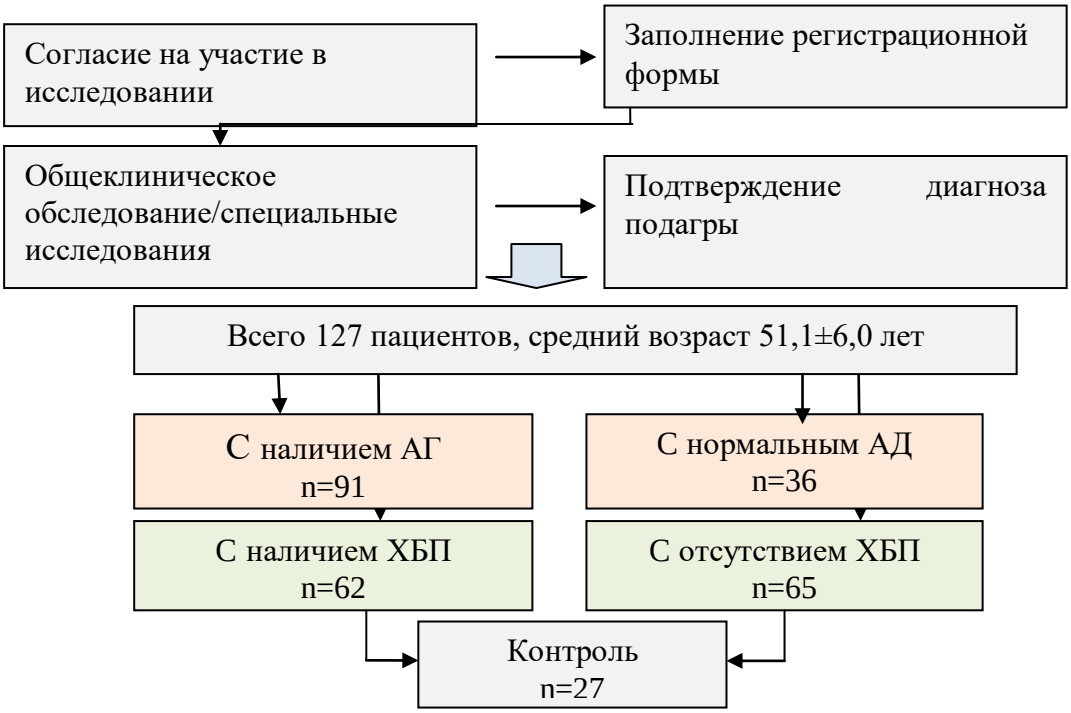


Рисунок 1. Общая характеристика обследованных пациентов.

Осуществлялось сплошное одномоментное исследование, которое подразумевало наличие критериев включения и исключения из исследования.

Критерии включения – пациенты мужского пола с подтвержденным диагнозом подагры, установленным в соответствии с рекомендациями ACR/EULAR., 2016 [20] или имеющие один или несколько критериев Wallace S.L., 1977 [142]:

1. Верификация кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости.
2. Наличие тофусов, содержащих кристаллы мочевой кислоты, подтвержденнные методом поляризационной микроскопии.
3. Наличие 6 из 12 нижеуказанных признаков:

- более одной атаки острого артрита в анамнезе;
- воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
- моноартрит;
- гиперемия кожи над пораженным суставом;
- припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе;
- одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;
- одностороннее поражение суставов стопы;
- подозрение на тофусы;
- гиперурикемия;
- асимметричный отек суставов;
- скубкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Критерии исключения из исследования для всех пациентов с подагрой:

- ✓ первичный остеоартроз, ревматические заболевания;
- ✓ развитие артериальной гипертензии до дебюта подагры;
- ✓ наличие первичных и вторичных заболеваний почек (кроме уратной нефропатии);
- ✓ присутствие сопутствующей коморбидной патологии: системные заболевания соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, сахарный диабет,

диагностированные до развития подагры, патология щитовидной железы, использование аспирина, цитостатиков, тиазидных и петлевых диуретиков, противотуберкулёзных препаратов, новообразования, заболевания бронхолегочной системы, острые и обострение хронических заболеваний, черепно-мозговая травма в предшествующие 12 месяцев;

- ✓ возраст старше 65 лет;
- ✓ острый подагрический артрит;
- ✓ заболевания крови;
- ✓ терминальная стадия хронической почечной болезни.

В исследование были включены мужчины с подагрой в межприступный период заболевания.

Всем испытуемым проводилось тщательное клинико-лабораторное обследование, предусматривающее:

1) комплексное общеклиническое обследование: сбор анамнеза, физикальное исследование, антропометрия, изучение амбулаторной документации и карты стационарного больного, анализы крови и мочи, биохимия крови (креатинин, билирубин, трансаминазы, липидограмма, коагулограмма, С-реактивный белок);

2) изучение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и суточной моче;

3) определение в плазме крови уровня фактора роста фибробластов, ангиопоэтина-2, васкулоэндотелиального фактора роста, эритропоэтина, тромбоцитарных факторов роста;

4) исследование мочевого осадка и суточной экскреции альбумина с мочой;

5) 12-канальная электрокардиография, эхокардиография с изучением трансмитрального кровотока и тканевой допплерографией фиброзного кольца митрального клапана, офтальмоскопия, рентгенологическое исследование суставов, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование почек, тредмил-тест, стрессэхокардиография (по показаниям), ультразвуковое исследование суставов, поляризационная микроскопия, магнитно-

резонансная томография суставов, двухсторонняя диагностическая уретропиелоскопия (по показаниям).

Диагноз хронической болезни почек выставляли на основании клинических практических рекомендаций KDIGO 2015 года:

– стойкое нарушение структуры или функции почек, персистирующее в течение трех месяцев и более с ограничением или без ограничения скорости клубочковой фильтрации или СКФ <60 мл/мин/1,73м^2 в течение трех месяцев и более с наличием или без признаков почечного повреждения [85].

Стадию ХБП устанавливали с учетом причины, а так же категории СКФ и альбуминурии, согласно рекомендаций KDIGO 2015 года [85] и российских рекомендаций 2014 года [61].

Пожилые лица (старше 60 лет) с ограничением СКФ в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м^2 являлись критерием исключения из исследования.

Таким образом, с учетом показателей функционального состояния почек была сформирована группа, состоящая из 62 больных подагрой с наличием 1-4 стадий ХБП (средний возраст 53,0±4,2 года) и 65 пациентов без признаков ХБП (средний возраст 47,0±7,1 лет). Больные с 5-й стадией ХБП в нашем исследовании участия не принимали.

2.2. Клинико-лабораторная характеристика больных подагрой

В исследовании приняло участие 127 мужчин с подагрой в возрасте 52,0 [41,3; 57,8] лет. Медиана возраста дебюта подагры составила 43,0 [36,0; 47,0] года; число пораженных суставов на момент осмотра –5,0 [4,0; 10,0]; средняя продолжительность заболевания – 4,5 [2,0; 9,0] года [35]. Атаки подагрического артрита возникали с частотой 3,0 [2,0; 4,0] в год. У каждого третьего пациента с подагрой диагностирована тофусная форма заболевания: у 30,8% больных тофусы были расположены на разгибательной поверхности локтевых суставов, у 46,1% – в области ушных раковин, у 23,1% пациентов вокруг мелких суставов кистей и стоп. Для подтверждения диагноза подагры пациентам выполнялась

поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и содержимого тофуса (рисунок 2).

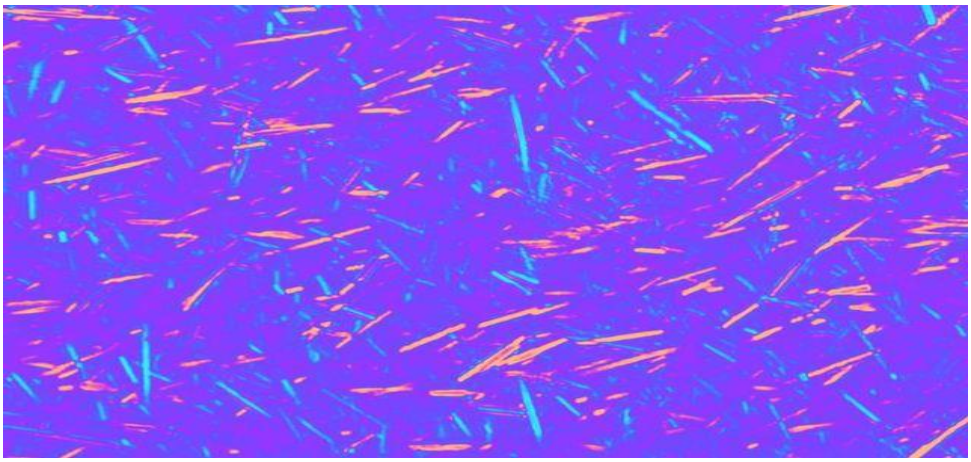


Рисунок 2. Выявление кристаллов моноурата натрия методом поляризационной микроскопии.

У четверти больных подагрой диагностирован уратный нефролитиаз. Симптом пробойника верифицирован у 30 (23,8%) пациентов. Сывороточный уровень МК составил 531,7 [369,0; 623,6] мкмоль/л.

С целью верификации диагноза АГ пациентам с подагрой проводилось измерение «офисного» АД и суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Диагноз артериальной гипертензии выставлялся с учетом инструментального подтверждения у пациентов после возникновения приступов подагрического артрита. На основании данных, полученных при СМАД, основную группу исследования составили 91 пациент (71,7%) с наличием АГ, группу сравнения – 36 (28,3%) мужчин с нормальным уровнем АД. Больные с наличием АГ в 48,3% случаев имели первую степень АГ, 40,7% соответствовали второй степени и у 11% больных диагностирована третья степень повышения АД.

У пациентов с подагрой, страдающих АГ, выявлено увеличение МК сыворотки крови, уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и повышение скорости оседания эритроцитов в сравнении с больными с нормальным АД (таблица 1).

Таблица 1

Лабораторная характеристика пациентов с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии

(Медиана [25й; 75й персентили])

Показатель	Контрольная группа (n = 27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n = 36)	Пациенты с АГ (n = 91)
Гемоглобин, г/л	143,7 [135,0; 158,9]	150,4 [145,0; 154,5]	151,0 [147,0; 158,0]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5,2 [2,8; 6,7]	10,5* [6,1; 15,5]	17,0*,** [7,1; 26,5]
Креатинин, мкмоль/л	78,3 [71,5; 84,0]	88,3* [81,3; 106,0]	103,4*,** [88,3; 119,2]
Мочевая кислота, мкмоль/л	234,5 [282,9; 564,5]	409,8* [382,9; 564,5]	557,0*,** [422,0; 603,2]
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	100,3 [89,3; 103,8]	81,5* [72,2; 127,2]	75,0*,** [58,0; 97,0]
ОХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 5,04]	6,04* [4,53; 6,04]	6,1* [4,34; 5,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,4; 1,8]	2,58* [1,31; 2,25]	2,98* [1,55; 3,86]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 [1,04; 1,5]	0,84* [1,01; 1,3]	0,8* [0,93; 1,25]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1 [2,03; 3,82]	2,9* [1,83; 3,92]	3,9* [2,7; 4,2]
Коэфициент атерогенности	2,2 [2,03; 3,5]	3,9* [3,09; 4,35]	3,6* [2,59; 4,75]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4 [4,32; 5,47]	5,1 [4,52; 5,57]	5,2 [4,45; 5,87]
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	1,2 [0,4; 2,1]	5,3* [2,1; 12,8]	12,3*,** [8,2; 20,8]
Экскреция мочевой кислоты мочи, ммоль/сут	2,75 [2,2; 3,4]	2,8 [2,1; 3,1]	3,24*,** [2,3; 5,0]
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	17,0 [10,1; 21,5]	17,6 [12,0; 31,5]	52,5*,** [26,0; 144,1]

Примечание: здесь и далее: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВНП – холестерин липопротеинов высокой плотности; * – статистическая значимость различий по сравнению с контролем (P<0,05); ** – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с отсутствием АГ (P <0,05).

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по методу CKD-EPI, была достоверно ниже в группе больных с наличием АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД. Проведенный анализ распространенности ХБП у больных подагрой (таблица 2) показал, что ухудшение функционального состояния почек с одинаковой частотой встречалось практически у каждого второго пациента с АГ и у трети больных с нормальным уровнем АД (52,8% против 38,9% соответственно, P=0,15).

Таблица 2

Распространенность хронической болезни почек у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Показатель	Пациенты с АГ (n = 91) (число больных / %)	Нормотоники (n = 36) (число больных / %)	P
ХБП выявлена	48 / 52,8 %	14 / 38,9 %	0,15
ХБП отсутствует	43 / 47,2 %	22 / 61,1 %	0,22

При изучении липидного профиля пациентов с подагрой гиперхолестеринемия за счет увеличения общей фракции (ОХС) выявлена у 104 (82,0%) человек, снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) – у 69 (65,7%) пациентов, гипертриглицеридемия – у 79 (62,2%) больных, а повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – у 20 (15,8%) пациентов (таблица 3). При этом, в зависимости от наличия АГ различий в частоте выявляемости дислипидемии установлено не было. Таким образом, нарушения липидного обмена у пациентов с подагрой характеризовалось выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией, что указывает на глубину метаболических сдвигов и высокую распространенность дислипидемии при подагре.

Таблица 3

Липидный профиль пациентов с подагрой

Показатель, ммоль/л	Количество больных	Процент, %	Абсолютные значения (M±SD)
Повышение ОХС	104	82,0	6,4±1,2
Снижение ХС ЛВП	79	62,2	0,8±0,2
Повышение ХС ЛНП	20	15,8	3,8±0,8
Повышение триглицеридов	99	78,0	2,8±0,7

Примечание: сумма параметров превышает 100%, т.к. ряд пациентов имели изменения 2 или 3 показателей липидного профиля.

При анализе клинических особенностей заболевания установлено, что пациенты с подагрой, страдающие артериальной гипертензией отличались более длительным течением заболевания, вовлечением в воспалительный процесс большего количества суставов и увеличением частоты атак подагрического артрита в течение последнего года наблюдения. Кроме того, показано, что не имея возрастных отличий при подагре с сопутствующей АГ и нормальным уровнем АД, возраст пациентов на момент дебюта заболевания при наличии АГ был значительно моложе (таблица 4).

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с подагрой с наличием артериальной гипертензии

Показатель	Нормотоники (n = 36)	Пациенты с АГ (n = 91)
	1	2
Возраст, лет	48,0 [40,5; 52,5]	47,5 [45,7; 54,2]
Возраст на момент дебюта заболевания, лет	43,6 [35,7; 44,2]	42,0* [38,3; 46,5]
Индекс массы тела, кг/м^2	28,9* [25,1; 29,6]	31,6 [28,7; 33,7]
Длительность заболевания, лет	3,0 [2,0; 4,0]	6,0* [5,0; 15,0]

Продолжение таблицы 4

Количество пораженных суставов, n	2,0 [1,0; 2,0]	5,0* [2,0; 7,0]
Число суставных атак в год, n	2,0 [0,5; 2,0]	4,0* [2,0; 7,0]
САД на момент осмотра, мм рт. ст.	123 [112,2; 126,6]	150* [139; 159]
ДАД на момент осмотра, мм рт. ст.	74 [65,5; 75,5]	88* [76,5; 91,0]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с нормотониками (P<0,05).

Учитывая, что большинство больных подагрой (71,7%) страдали артериальной гипертензией предварительно проведен анализ предшествующей антигипертензивной терапии на амбулаторном этапе.

Установлено, что около половины пациентов с подагрой (46,1%) гипотензивную терапию не принимали. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) получали 15,0% пациентов, β-адреноблокаторы – 10,0% больных, антагонисты кальция – 11,0%, а блокаторы рецепторов к ангиотензину принимали лишь 5 человек (таблица 5).

Таблица 5

Анализ антигипертензивной терапии пациентов с подагорй

Препараты	Число больных	Процент %
Ингибиторы АПФ (периндоприл, лизиноприл, рамиприл)	15	16,5
β-адреноблокаторы (бисопролол)	10	11,0
Антагонисты кальция (амлодипин)	11	12,1
Диуретики (индапамид, торасемид)	8	8,8
Сартаны (кандесартан, лозартан)	5	5,5
Отсутствие терапии	42	46,1
Всего	91	100

Гипоурикемическая терапия у пациентов с подагрой была представлена аллопуринолом (33,1%) и фебуксостатом (8,6%). Более половины пациентов с подагрой базисную терапию не получали (58,3%) или получали нерегулярно (23,6%). Часть пациентов (7,9%) использовали аллопуринол и фебуксостат в качестве препаратов экстренной помощи для купирования обострения подагрического артрита (таблица 6).

Таблица 6

Базисная гипоурикемическая терапия пациентов с подагрой

Терапия подагры	Количество больных	Процент, %
Приём аллопуринола		
Регулярный приём	9	7,1
Нерегулярный приём	26	20,5
Приём аллопуринола с целью купирования подагрического артрита	7	5,5
Всего пациентов, принимающих аллопуринол	42	33,1
Приём фебуксостата		
Регулярный приём	4	3,1
Нерегулярный приём	4	3,1
Приём фебуксостата с целью купирования подагрического артрита	3	2,4
Всего пациентов, принимающих фебуксостат	11	8,6
Отсутствие терапии	74	58,3
Всего больных	127	100

У 48,8% мужчин с подагрой диагностирована хроническая болезнь почек: средняя скорость клубочковой фильтрации по стандартной формуле CKD-EPI составила 56,0 [27,0;64,0] мл/мин/1,73м^2. Менее трети пациентов с подагрой (22,8%) имели начальное ограничение фильтрационной способности почек. Существенное и выраженное ухудшение функционального состояния почек регистрировалось у 22,0 % больных, а четвертая стадия ХБП – лишь в 4,0% случаев (рисунок 3).

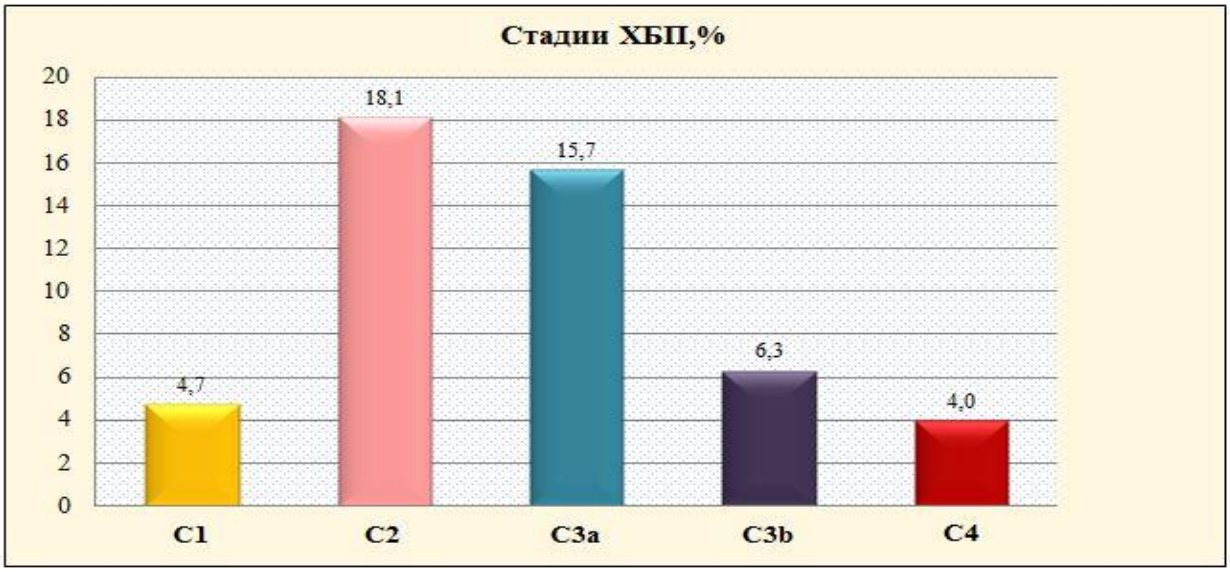


Рисунок 3. Распределение больных подагрой по стадиям ХБП.

Больные подагрой с нарушением функционального состояния почек в сравнении с пациентами без ХБП (таблица 7) отличались увеличением содержания креатинина в крови, уровнем суточной альбуминурии, а так же повышенным содержанием мочевой кислоты сыворотки крови и мочи. Уровень С-реактивного белка оставался повышенным у всех пациентов с подагрой, достигая максимальных значений при наличии почечного повреждения (16,3 [9,8; 25,0] и 11,1 [7,1; 14,5] мг/л, соответственно, P<0,001).

Таблица 7

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов с подагрой в зависимости от ренальных нарушений

(Медиана [25й; 75й персентили])

Показатель	Контрольная группа (n = 27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n = 65)	С наличием ХБП (n = 62)
	1	2	3
Гемоглобин, г/л	143,7 [135,0; 158,9]	152,4 [145,0; 158,5]	141,0 [146,0; 157,4]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5,0 [3,1; 6,9]	11,4* [6,8; 15,1]	18,4*,** [7,3; 23,8]
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]	84,0* [77,8; 97,4]	127,6*,** [95,0; 146,3]

Продолжение таблицы 7

Мочевая кислота, мкмоль/л	234,5 [282,9; 564,5]	448,0* [399,0; 514,0]	604,0*,** [467,0; 637,3]
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	100,3 [89,3; 103,8]	93,5* [81,0; 102,3]	56,0*,** [27,0; 64,0]
ОХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 5,04]	5,24* [4,3; 6,4]	6,1*,** [4,54; 7,1]
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,4; 1,8]	2,58* [1,31; 2,75]	3,44* [1,55; 3,86]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [1,04; 1,5]	1,0 [0,8; 1,3]	0,8* [0,73; 1,01]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [2,03; 3,82]	3,0* [1,81; 3,2]	3,2* [2,3; 3,7]
Коэфициент атерогенности	2,2 [2,03; 3,5]	3,3* [3,01; 4,15]	3,4* [2,49; 4,35]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4 [4,32; 5,47]	5,2 [4,2; 5,7]	5,3 [4,5; 5,7]
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	1,2 [0,4; 2,1]	6,52* [5,1; 11,5]	16,3*,** [9,8; 25,0]
Экскреция мочевой кислоты мочи, ммоль/сут	2,75 [2,2; 3,4]	3,12* [2,4; 3,6]	3,17* [2,8; 5,1]
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	17,0 [10,1; 21,5]	18,0 [12,1; 26,1]	100,3*,** [32,0; 140,1]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (P<0,05); ** – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек (P< 0,05).

При изучении особенностей липидного профиля в зависимости от наличия признаков почечного повреждения атерогенная дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией и увеличением липопротеинов низкой плотности чаще выявлялась у больных подагрой с наличием 2-4 стадии хронической болезни почек (таблица 7).

Особенности клинической картины заболевания в зависимости от функционального состояния почек представлены в таблице 8. Установлено, что у пациентов с подагрой количество пораженных суставов, число подагрических атак и продолжительность артрита были выше в группе больных с наличием признаков хронического почечного повреждения.

Таблица 8

Клиническая характеристика пациентов с подагрой в зависимости от функционального состояния почек

Показатель	Без ХБП (n = 65)	С наличием ХБП (n = 62)
Возраст, лет	46,0 [40,5; 52,5]	47,8 [45,7; 57,2]
Индекс массы тела, кг/м^2	29,7 [27,7; 33,1]	30,2 [27,0; 33,1]
Длительность заболевания, лет	4,0 [2,0; 5,0]	8,0* [3,0; 11,0]
Количество пораженных суставов, n	2,0 [1,0; 3,0]	4,0* [2,0; 5,0]
Количество суставных атак в год, n	1,0 [0,5; 1,2]	3,0* [2,0; 7,0]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без ХБП (P<0,05).

Таким образом, сравнительный анализ клинического и лабораторного обследования продемонстрировал более тяжелое клиническое течение подагры у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и наличием хронического почечного повреждения. Ухудшение функционального состояния почек сопровождалось выраженной атерогенной дислипидемией и персистированием воспаления.

2.3. Хактеристика группы контроля

В группу контроля были включены 27 практически здоровых мужчин. Средний возраст испытуемых составил 41,4±13,1 лет. Пациенты контрольной группы были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим показателям.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие подагры, АГ и ХБП, а так же отклонений от общепринятых нормативов при клинико-лабораторном и инструментальном обследовании.

Критерии исключения из контрольной группы: острые и обострения хронических соматических заболеваний; клинико-анамнестические сведения о

наличии почечной или урологической патологии; снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73м^2; наличие патологического мочевого осадка и нефросклероза, выявляемого по данным ультразвукового исследования почек; возраст более 60 лет.

Клинико-лабораторная характеристика группы контроля представлена в таблице 9.

Таблица 9

Общая характеристика группы контроля (Медиана [25й; 75й персентили])

Показатель	Контрольная группа (n = 27)
Возраст, лет	41,4 [28,0; 55,7]
Индекс массы тела, кг/м^2	27,2 [25,1; 28,3]
Гемоглобин, г/л	143,7 [135,0; 158,9]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5,0 [3,1; 6,9]
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	234,5 [202,9; 264,5]
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	100,3 [89,3; 103,8]
ОХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 5,04]
Тзиглицериды, ммоль/л	1,7 [1,4; 1,8]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [1,04; 1,5]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [2,03; 3,82]
Коэфициент атерогенности	2,2 [2,03; 3,5]
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4 [4,32; 5,47]
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	1,2 [0,4; 2,1]
Экскреция мочевой кислоты мочи, ммоль/сут	2,7 [2,2; 3,4]
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	17,0 [10,1; 21,5]
Систолическое АД на момент осмотра, мм рт. ст.	124,0 [110,2; 126,8]
Диастолическое АД на момент осмотра, мм рт. ст.	73,0 [63,2; 75,2]

Как видно из данных, представленных в таблице, показатели обмена веществ, уровень системного АД, параметры функционального состояния почек у пациентов группы контроля оставались в пределах допустимых величин.

2.4. Специальные методы исследования

2.4.1. Методы изучения лабораторных данных

Исследования выполнялись в НИИ МЭ Читинской государственной медицинской академии. Кровь и утреннюю порцию мочи забирали в 8 часов утра. Кровь набирали из вены натощак, в положении сидя. Помимо общеклинических методов исследования проводилось определение мочевой кислоты сыворотки крови и суточной мочи, суточной экскреции альбумина с мочой, высокочувствительного С-реактивного белка, определение липидного профиля, сывороточного цистатина С, факторов клеточного роста: основного фактора роста фибробластов, ангиопоэтина-2, васкулоэндотелиального фактора роста, эритропоэтина, тромбоцитарных факторов роста АА и ВВ.

2.4.1.1. Определение мочевой кислоты в сыворотке крови и моче

Мочевую кислоту в сыворотки крови и моче определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В случае приема пациентом гипоурикемической терапии, в частности аллопуринола или фебукостата, терапия отменялась на срок 3-4 дня, после чего производился забор анализов. При приеме пациентами препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, аспирина, лозартана), они отменялись на 3-4 дня. Также пациентам и группе контроля назначалась диета с ограничением пуринов на 3 дня до забора анализов. Образовавшаяся в ходе реакции перекись водорода реагирует в присутствии пероксидазы с натриевой солью N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3-триметиланилина (TOOS) и 4-аминофеназоном (PAP) с появлением краснофиолетового хинонимина.

Схема реакции:

Уриказа

Мочевая кислота + O_2 + H_2O <----------> аллантоин + CO_2 + H_2O_2

Пероксидаза

$2H_2O_2$ + ДХГБС + PAP <----------> хинонимин + HCl + $4H_2O$

Реагенты после вскрытия флаконов хранились при температуре 2-8°С и были использованы в течение 2 недель. Моча перед началом определения разводилась в отношении 1+10 дистиллированной водой. Образцы проб инкубировались 10 минут при 20-25°С или в течение 5 минут при температуре 37°С. Вычисление МК в сыворотке крови и моче производилось по формулам:

Сыворотка:

$$C = 476 \times \frac{A\ пробы}{A\ стандарт}\ [мкмоль/л];$$

Моча:

$$C = 476 \times 11 \times \frac{A\ пробы}{A\ стандарт}\ [мкмоль/л],\ где$$

476 мкмоль/л – концентрация в стандарте, 11 – коэффициент разведения мочи.

Тест линеен до концентрации мочевой кислоты 20 мг/дл или 1190 мкмоль/л. Если содержание мочевой кислоты в пробе превышало 1190 мкмоль/л, проба дополнительно разбавлялась физиологическим раствором в отношении 1+1 и исследование проводилось повторно. Полученный результат умножался на 2 (коэффициент разведения). Референтные пределы МК в сыворотке крови: 200-420 ммоль/л; в моче – 1,5-4,5 ммоль/сут. Для пересчета показателя концентрации МК в сыворотке крови из мкмоль/л в мг/дл применяли коэффициент 59,48, на который значение делилось. Для перевода показателя концентрации МК в моче из ммоль/сут в мг/сут полученное значение умножалось на 168.

2.4.1.2. Выявление кристаллов моноуратов натрия в синовиальной жидкости или содержимом тофуса

Кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержимом тофуса определяли методом поляризационной микроскопии.

2.4.1.3. Определение содержания С-реактивного белка высокой чувствительности (вч-СРБ) в сыворотке крови.

Сывороточную концентрацию С-реактивного белка оценивали с помощью твердофазного высокочувствительного иммуноферментного анализа методом «ELISA», Biomerica, Германия. Принцип метода заключается в использовании уникальных моноклональных антител, направленных против антигенной детерминанты на поверхности СРБ молекулы. Образцы крови подвергались 45-минутной инкубации при комнатной температуре, лунки планшеты промывались водой для удаления несвязанных меченых антител. Далее добавлялся и в течение 20 минут инкубировался реагент тетраметилбензидин (TMB) до появления синего цвета. Колористика приостанавливалось при добавлении HCl1N, изменяя цвет, в итоге, на желтый. Концентрация СРБ прямо пропорциональна интенсивности цвета испытуемого образца крови. Абсорбцию измеряли спектрофотометрически при 450 нм. Образцы крови собирали с использованием стандартных методов венепункции. Сыворотка удалялась в течение первых 60 минут после сбора и далее замораживалась при температуре -20°С и хранилась в срок не более 6 месяцев. Референтный уровень С-реактивного белка составил 0,068-8,2 мг/л.

2.4.1.4. Определение сывороточного содержания цистатина С

Сывороточный уровень цистатина С определяли с помощью иммуноферментного анализа (Human Cystatin C ELISA, каталог № RD191009100) с использованием набора Bio Vendor (Чехия). Общее время анализа составляет менее 2-х часов. Применение наборов иммунноферментного анализа специфично для цистатина С и позволяет исключить перекрестную реакцию с другими формами цистатинами человека (цистатин А, цистатин F и др.).

Для определения сывороточного уровня цистатина С кровь брали в первые 24 часа от момента госпитализации. Образцы крови брали из переферической вены и инкубировали при комнатной темпрературе до образования сгустка, а затем центрифугировали (30 мин, 3000 оборотов).

Полученную сыворотку сохраняли и хранили при температуре – 70°С до дальнейшего определения в лаборатории ЧГМА.

При использовании метода ELISA BioVendor Human Cystatin C стандарты, контроль качества и образцы крови инкубируют в лунках планшета для микротитрования, предварительно покрытых поликлональными антителами против цистатина С в течение 30 мин. После 30 минут инкубации и отмывки поликлональные антитела против человеческого цистатина С, конъюгированные с пероксидазой хрена (HRP) добавляют в лунки и инкубируют в течение 30 минут с фиксированным цистатином С. После очередной стадии промывания оставшиеся конъюгат HRP может реагировать с раствором субстрата (TMB). Путем добавления кислого раствора измеряют поглощение полученного желтого продукта при 540 нм с помощью планшетного ридера Multiscan EX (ThermoLabSystems, США); при этом, оптическая плотность пропорциональна концентрации цистатина С. Результаты выражали в мг/л. Референсные значения 0,60-1,11 мг/л.

2.4.1.5. Определение скорости клубочковой фильтарции

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формулам CKD-EPI на основании концентрации креатинина (CKD-EPIcr; 2009), цистатина С (CKD-EPIcysC; 2012) и креатинина с цистатином С (CKD-EPIcr-cys; 2012) соответственно [126]:

- ✓ CKD-EPIcr [мл/мин/1,73 $м^2$] = a × (креатинин крови [мг/дл] / b) c × (0.993) возраст, где a = 141, b = 0,9, c при содержании креатинина <= 0,7 мг/дл = -0,411; креатинин в крови > 0,7 мг/дл = -1,209;
- ✓ CKD-EPIcysC [мл/мин/1,73 $м^2$] = 133 × min $(S_{CysC}/0,8, 1)^{-0,499}$ × max $S_{CysC}/0,8, 1)^{-1,328}$ × $0,996^{возраст}$, где S_{CysC} – концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л); min – минимальное значение S_{CysC} или 1; max – максимальное значение $S_{CysC}/0,8$ или 1; возраст – годы;

✓ CKD-EPIcr-cysC [ml/min/1,73 м^2] =135 × min (S_{cr}/к, 1)$^{\alpha}$ × max(S_{cr}/к, 1)$^{-0,601}$ × min (S_{cys}/0,8, 1)$^{-0,375}$ × max (S_{cys}/0,8, 1)$^{-0,711}$ × 0,995^{Возраст} ×1,08, где S_{cr} – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл); S_{cys} – концентрация цистатина С в сыворотке крови (в мг/л); к – коэффициент, равный 0,9; α – коэффициент, равный -0,207; min (S_{cr}/к, 1) – минимальное значение S_{cr}/к или 1; max (S_{cr}/к, 1) – максимальное значение S_{cr}/к или 1; min (S_{cys}/0,8, 1) – минимальное значение S_{cys}/0,8 или 1; max (S_{cys}/0,8, 1) –максимальное значение S_{cys}/0,8 или 1.

2.4.1.6. Определение плазменного содержания факторов сосудистого роста

Факторы роста определялись в плазме крови (пг/мл) с использованием набора LEMENDplexTM Human Growth Factor Panel на проточном цитометре с помощью мультиплексного иммунологического флуоресцентного анализа для количественного определения человеческих факторов роста фирмы BioLegend, США (каталог № 740180). Для исследования проводился сбор плазмы крови с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта. Образцы крови цетрифугировались в течение 10 минут при 1000 g и были использованы в течение 24 часов для предотвращения потерь активности.

Набор LEMENDplexTM Human Growth Factor Panel представляет собой мультиплексный анализ на основе бусин с использованием буферов с флуоресценцией, пригодных для использования на различных проточных цитометрах. Эта панель позволяет одновременно измерять человеческие факторы роста: ангиопоэтин-2, эритропоэтин, основный фактор роста фибробластов, тромбоцитарные факторы роста и васкулоэндотелиальный фактор роста. Метод обеспечивает более высокую чувствительность и более широкий динамический диапазон, чем традиционные методы ELISA. Панель была проверена для использования на образцах супернатантов для сыворотки, плазмы и клеточной культуры.

Анализы LEGENDplexTM от BioLegend представляют собой иммуноанализы на основе бусин с использованием того же основного принципа,

что и сладж-иммунологические анализы. Бусины дифференцируются по размеру и внутренней интенсивности флуоресценции. Каждый набор из бусин конъюгирован с определенным антителом на его поверхности и служит в качестве захватных гранул для этого конкретного аналита. Когда выбранную панель гранул захвата смешивают и инкубируют с образцом, содержащим целевые аналиты, специфичные для захватных антител, каждый анализируемый материал будет связываться с его конкретными гранулами захвата. После промывки добавляют раствор с биотинилированным детектирующим антителом, которое будет контактировать с соответствующим конкретным аналитом, связанным с захватными гранулами, таким образом, образуя сладжи с детектированием захвата буфера-аналита. Затем добавляют стрэптавидин-фикоэритрин (SA-PE), который связывается с биотинилированными антителами обнаружения, обеспечивая интенсивность флуоресцентного сигнала пропорционально количеству связанных аналитов.

Так как бусины дифференцируются по размеру и внутренней интенсивности флуоресценции на проточном цитометре, популяции специфических аналитов могут быть разделены и количественно оценены флуоресцентным сигналом PE. Концентрация конкретного аналита определяется стандартной кривой, полученной в том же анализе.

2.4.1.7. Определение суточной экскреции альбумина с мочой

Исследование альбумина в суточной моче проводили турбометрическим методом на автоматическом анализаторе ChemWell с использованием диагностического набора «Microalbumin» (Германия). Иммунотурбидиметрический метод основан на том, что человеческий альбумин определяется на основании его реакции со специфическим антителом, при которой происходит быстрая преципитация иммунокомплексов. При избытке антитела, преципитат вызывает поглощение света, степень которого зависит от концентрации альбумина в исследуемом образце. Турбидность измеряют фотометрически при длине световой волны 340 нм. Уровень альбумина в образце

определяют по калибровочной кривой на основании определения концентрации альбумина с применением набора калибраторов. Содержание альбумина, определенное во второй после утренней 3-часовой порции мочи, умножают на 8 для получения содержания альбумина в суточной моче. Норма экскреции альбумина при использовании данного метода составляет 25 мг/сут. Минимальная определяемая концентрация альбумина равна 5 мг/л. При превышении верхнего предела, пробу дополнительно разводили раствором натрия хлорида в соотношении 1+3, полученный результат умножали на 4.

2.4.2. Инструментальные методы исследования

2.4.2.1. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате Artida pro Toshiba в 3 основных режимах (М-режим, В-режим и допплерЭхоКГ). Измерения проводились в шести последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных [146]. Определялись следующие показатели:

- Линейный размер левого предсердия в диастолу (ЛП), мм;
- Линейный размер правого желудочка в диастолу (ПЖ), мм;
- Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно);
- Оценка систолической функции левого желудочка:

• По формуле L. Teicholz [146] вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО, соответственно):

$$КСО = 7{,}0/(2{,}4 + КСР)\times КСР^3;$$

$$КДО = 7{,}0/(2{,}4 + КДР)\times КДР^3;$$

Кроме линейных размеров и обьемных характеристик ЛЖ производили расчет их индексированных показателей по отношению к площади поверхности тела.

- Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в граммах определяли в соответствии с Penn-convention по формуле [99]:

$$ММЛЖ = 1,04 \cdot [(ТМЖПд + КДР + ТЗСЛЖд)^3 – КДР^3] – 13,6 (г),$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу. Нормальной считали величину ММЛЖ, равной 96-200 г.[96, 146];

- Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). За гипертрофию ЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ > 102 г/м^2 [146].

- Площадь поверхности тела определяли по формуле:

$$ППТ = 0,007184 \cdot (рост\ в\ см)^{0,725} + (масса\ тела\ в\ кг)^{0,425}$$

- Расчет ударного объема левого желудочка (УО ЛЖ), измеряется в мл:

$$УО\ ЛЖ = КДО – КСО$$

Референсные значения составляют 70-100 мл.

- Расчет минутного объем кровотока (МО), измеряется в мл/мин:

$$МО = УО\ ЛЖ \times ЧСС,$$

где ЧСС - частота сердечных сокращений в 1 минуту;

- Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу (ТМЖП и ТЗСЛЖ, соответственно);

- Систолическое укорочение (СУ):

$$СУ = ((КДР\ ЛЖ – КСР\ ЛЖ) / КДО) \cdot 100\%$$

- Фракция выброса левого желудочка (ФВ) по Teicholz:

$$ФВ = ((КДО\ ЛЖ – КСО\ ЛЖ) / КДО\ ЛЖ) \cdot 100\%$$

В норме ФВ составляет 52-75%.

➢ Объем левого предсердия (ЛП) измеряли с помощью модифицированного метода Симпсона [65, 146]. Формула для расчета объема была интегрирована в пакет программного обеспечения с предоставлением результата сразу после вычисления (норма 18-58 мл). Индексирование объема ЛП проводили по

отношению к площади поверхности тела (за норму принимали величину равную 22 ± 6 мл/м^2).

Идентификация геометрической модели архитектоники ЛЖ проводилась на базе таких показателей, как относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) и ИММЛЖ. Для выявления типа ремоделирования ЛЖ проводился расчет относительной толщины стенок ОТСЛЖ по формуле [146]:

$$ОТСЛЖ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР,$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер.

На основании значений ИММЛЖ и ОТСЛЖ выделялись следующие геометрические модели ЛЖ [66]:

- концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ОТСЛЖ ≥ 0,42 и ИММЛЖ больше нормы;
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ОТСЛЖ < 0,42 и ИММЛЖ больше нормы;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ОТСЛЖ ≥ 0,42 и нормальный ИММЛЖ;
- нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): ОТСЛЖ < 0,42 и нормальный ИММЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ проводилось исследование трансмитрального потока методом допплеровской ЭхоКГ из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана по стандартной методике [65]. Для оценки типов диастолической дисфункции (ДД) в режиме импульсноволнового допплера в апикальной четырехкамерной позиции определяли следующие величины:

- Пик Е (м/с) трансмитрального спектра – определяется градиентомдавления между левым предсердием и левым желудочком в период раннего диастолического наполнения последнего, а также релаксацией и податливостью миокарда ЛЖ.

- Пик А (м/с) – зависит от преднагрузки, то есть наполнения предсердия и жесткости миокарда левого желудочка.
- Е/А – отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков.
- Время DTe (мс) – соответствует расстоянию от точки, в которой зафиксирована максимальная скорость потока раннего диастолического наполнения, до точки, в которой скорость потока равна нулю. Замедление релаксации в раннюю диастолу приводит к увеличению давления в левом желудочке и удлинению показателя DTe. При увеличении жесткости миокарда и снижении податливости левого желудочка давление в его полости возрастает быстро, и DTe укорачивается.
- Время изоволюмического расслабления левого желудочка IVRT (мс) – соответствует интервалу от момента окончания аортального систолического потока до момента начала трансмитрального потока, что регистрируется во время постоянно-волнового допплеровского исследования. Этот показатель зависит от скорости релаксации миокарда, давления в аорте и левом предсердии.

Для оценки диастолической и систолической функции ЛЖ проводили тканевую доплерэхокардиографию из апикального доступа на уровне двух- и четырех камерной позиций, допплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального клапана в септальной (область межжелудочковой перегородки) и боковой области, рассчитывали индексы: тканевой систолической скорости движения миокарда (Sm), тканевую скорость движения миокарда в фазу предсердной систолы (Am), раннюю диастолическую скорость движения миокарда (Em), отношение Em/Am и E/Em. Em перегородочного отдела ≥ 8 см/с, Em бокового отдела ≥ 10 см/с. К диастолической первой степени (тип наполнения с замедленным расслаблением) относили при IVRT > 100 мс, DTe > 250 мс и E/A < 1, Em < 8 см/сек, E/Em ≤ 8; вторую степень (псевдонормальный тип) регистрировали при IVRT > 100 мс, DT = 150-250 мс, E/A > 1, Em < 8 см/сек, E/Em = 9-15; третью (рестриктивный тип) – при IVRT < 100 мс, DTe < 160 мс, E/A > 2, Em < 8 см/сек, E/Em ≥ 15 [65].

2.4.2.2 Суточное мониторирование ЭКГ

По данным суточного мониторирования ЭКГ оценивались: минимальная, средняя и максимальная ЧСС за весь период наблюдения, циркадный индекс, наличие и характер нарушений ритма сердца и проводимости, а также определялось ишемическое смещение сегмента ST. Оценивалась длительность коррегированного интервала QT.

2.4.2.3 Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата BPLab («Петр Телегин», Россия) и ABPM. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендаций Российского кардиологического общества 2018 года [30]. Средняя длительность мониторирования составила 23,4±1,02 часа. Интервал между измерениями АД составлял 15 минут днем и 30 минут ночью. Время сна указывалось индивидуально. Во время проведения СМАД не ограничивались физические нагрузки, больному было рекомендовано вести привычный образ жизни. Накануне и в день проведения СМАД пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. В течение всего времени исследования каждый пациент вел подробный дневник, который использовался в дальнейшем для более корректной оценки полученных результатов. Артериальная гипертензия диагностировалась при среднесуточных величинах за 24 часа: систолического АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст., в дневные часы САД ≥ 135 мм рт. ст. и ДАД ≥ 85 мм рт. ст., в ночное время САД ≥ 120 мм рт. ст. и ДАД ≥ 70 мм рт. ст. [30, 107]. При проведении СМАД оценивались следующие показатели: средняя ЧСС за весь период наблюдения, среднедневная и средненочная ЧСС; циркадный индекс; усредненные показатели САД, ДАД и среднего АД (СрАД), за 24 часа, отдельно в период бодрствования и период сна; максимальные и минимальные уровни САД, ДАД и СрАД за 24 часа, активный и пассивный период; вариабельность САД, ДАД и СрАД в течение суток, в

периоды бодрствования и сна; показатели нагрузки давлением (индекс времени) для САД и ДАД в течение суток, активный и пассивный период; степень ночного снижения САД, ДАД и СрАД. В зависимости от величины степени снижения диастолического АД (СНС ДАД) выделяли следующие профили АД: дипперы (dippers) − СНС ДАД от 10% до 20% (адекватное снижение АД в ночное время суток); нондипперы (non-dippers) − СНС ДАД от 0 до 10% (недостаточное снижение АД ночью); найтпиккеры (night-peakers) − СНС ДАД ниже 0 (избыточное повышение АД в ночное время) и гипердипперы (over-dippers) − СНС ДАД более 20% (преимущественное снижение АД ночью).

2.5. Методика анализа результатов исследования

Данное исследование сопровождалось оформлением первичной медицинской документации, включающей разработку индивидуальной «Регистрационной карты пациента с подагрой». В протокол исследования помимо паспортных данных, анамнестических и клинических аспектов заболевания входили результаты лабораторно-инструметнальных методов исследования, на основании которых был создан электронный банк данных, содержащий сведения о каждом пациенте.

2.6. Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft) [45, 46, 24]. Распределение большинства вариационных рядов не соответствовало критериям нормальности, поэтому в дальнейшем при анализе использовались методы непараметрической статистики. Для оценки межгруппового различия применяли критерий Крускалла-Уоллиса. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $P<0,05$. При анализе взаимосвязи между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Многофакторный регрессионный анализ проведен с использованием пакета

статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft). В математическую модель были включены показатели, продемонстрировавшие статистически значимую корреляционную зависимость с результирующим признаком. При создании уравнения регрессии использовался пошаговый подход, включение переменных происходило только в случае, если их добавление к выбранным факторам имело значимость вклада на уровне $\alpha<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с подагрой с наличием артериальной гипертензии и поражением почек

В ходе исследования всем пациентам с подагрой (127 человек) проведено суточное мониторирование АД с подробным изучением его основных параметров и оценкой суточного профиля АД.

Артериальную гипертензию устанавливали с учетом показателя нагрузочного коэфициента – индекса времени (ИВ). В нашем исследовании показатели нагрузки давлением для систолического и диастолического АД в течение суток составили 57,0 [27,3; 78,4] и 38,0 [23,6; 76,4]%, соответственно. Таким образом, больные подагрой демонстрировали стабильную систолическую и лабильную диастолическую АГ.

При изучении среднесуточных показателей (минимального, среднего и максимального) систолического, диастолического и пульсового давления (таблица 10) у мужчин с подагрой установлено увеличение среднесуточных величин систолического и диастолического АД в группе пациентов с наличием АГ по сравнению с больными подагрой без АГ и группой контроля.

Таблица 10

Сравнительная характеристика среднесуточных показателей суточного мониторирования артериального давления пациентов с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Медиана [25й; 75й персентили])

Показатель	Контрольная группа (n = 27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n = 36)	Пациенты с АГ (n = 91)
Ср.сут. САД min, мм рт.ст.	91,5 [84,2; 95,7]	98,0 [89,0; 101,7]	109,0*,*** [101,0; 121,5]
Ср.сут. САД mean, мм рт.ст.	115,0 [110,2; 121,0]	118,0 [113,1; 125,2]	140,0*,*** [128,0; 152,2]

Продолжение таблицы 10

Ср.сут. САД max, мм рт.ст.	143,0 [132,2; 150,7]	149,8 [137,5; 156,0]	177,0*,*** [165,0; 183,0]
Ср.сут. ДАД min, мм рт.ст.	51,0 [49,0; 55,7]	57,5 [51,5; 61,7]	64,5 [55,0; 71,0]
Ср.сут. ДАД mean, мм рт.ст.	73,0 [71,0; 76,0]	70,5 [65,1; 75,0]	83,0*, *** [75,9; 89,2]
Ср.сут. ДАД max, мм рт.ст.	98,5 [91,7; 102,0]	94,5 [84,5; 97,3]	112,0*,*** [101,0; 115,5]
ИВ САД днем, %	1,5 [0,0; 7,5]	8,5** [3,7; 15,7]	49,0*,*** [25,0; 69,0]
ИВ САД ночью, %	5,0 [0; 12]	13,0** [2,25; 15,25]	65,0*,*** [47,5; 97,0]
ИВ ДАД днем, %	2,5 [0,0; 13,0]	7,0** [1,0; 16,2]	34,0*,*** [19,5; 60,5]
ИВ ДАД ночью, %	3,0 [0,0; 5,0]	5,0** [1,5; 11,3]	42,0*,*** [30,7; 77,7]
Ср.сут. ПД min, мм рт.ст.	29,0 [24,5; 31,0]	31,0** [29,0; 34,7]	41,8*,*** [32,3; 45,9]
Ср.сут. ПД mean, мм рт.ст.	44,0 [40,0; 45,7]	50,0** [47,0; 54,0]	57,0*, *** [50,6; 63,8]
Ср.сут. ПД max, мм рт.ст.	61,5 [55,0; 66,0]	69,0** [61,0; 78,5]	65,8*,*** [61,5; 70,5]

Примечание: * − P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без АГ; ** − P<0,05 – статистическая значимость различий пациентов с нормальным уровнем АД с контролем; *** − P<0,001 – статистическая значимость различий пациентов с АГ с контрольной группой.

У пациентов обеих групп имело место повышение пульсового давления за сутки. Превышение значимой величины ПД регистрировалось у каждого 6-го пациента с подагрой в сочетании с АГ, что на 13% выше по сравнению с нормотониками (P=0,003). У мужчин с подагрой с нормальными усредненными показателями АД установлено превышение средних и максимальных величин ПД по сравнению с гипертониками и пациентами группы контроля (P<0,01 и P<0,001 соответственно).

Проанализировав показатели суточного ритма АД (таблица 11) нами установлено, что у пациентов с подагрой в сочетании с АГ регистрировалась недостаточная степень ночного снижения АД у каждого второго больного за счет САД (55,0%) и каждого третьего пациента за счет ДАД (37,3%). Сопутствующая

АГ у 18,7% больных была сопряжена с формированием наиболее неблагоприятного варианта суточного ритма АД – профиля с устойчивым повышением АД в ночное время, а 14,3% больных характеризовались избыточным снижением АД в ночное время. При этом, физиологический суточный профиль АД встречался менее, чем у трети пациентов с подагрой, страдающих АГ.

Таблица 11

Параметры суточного ритма АД у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии

СНС, %	Пациенты с подагрой в сочетании с АГ (n=91)		Пациенты с подагрой без АГ (n=36)	
	САД	ДАД	САД	ДАД
10% - 20% dipper	18,0 (19,7%)	27,0 (29,7%)	19,0 (52,8%)	26,0 (44,5%)
0% - 10% non-dipper	50,0 (55,0%)*	34,0 (37,3%)*	14,0 (38,9%)	8,0 (22,2%)
< 0% night-peaker	10,0 (11,0%)	17,0 (18,7%)	-	-
> 20% over-dipper	13,0 (14,3%)*	13,0 (14,3%)	3,0 (8,3%)	12,0 (33,3%)

Примечание: *- P<0,001 – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения.

В группе пациентов с исходной нормотонией превалировали больные с нормальным профилем АД (52,8%). Между тем, треть пациентов (38,9%) имели недостаточный уровень ночного снижения АД за счет САД, а 33,3% пациентов имели избыточное снижение АД за счет ДАД.

Таким образом, как следует из представленных результатов, частота встречаемости нормальной и чрезмерной степени ночного снижения АД превалировали среди пациентов с отсутствием повышения АД, в то время, как профиль АД с недостаточным снижением и устойчивым повышением АД чаще регистрировался у пациентов, страдающих АГ.

На следующем этапе исследования проанализированы средние значения АД и ЧСС у пациентов с подагрой в зависимости от функционального состояния

почек. Основные параметры суточного мониторирования АД у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек представлены в таблице 12.

Таблица 12

Показатели суточного мониторирования артериального давления у мужчин с подагрой в зависимости от функционального состояния почек (M±σ)

Параметр СМАД	Контроль (n = 27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n = 65)	С ХБП (n = 62)
Общие показатели			
ЧССср.сут, уд/мин	71,0±7,11	71,9±7,8	70,4±8,7
ЧССднем, уд/мин	78,0±9,11	80,3±11,4	76,8±11,0
ЧССночью, уд/мин	64,0±6,1	64,5±7,7	63,5±9,2
Циркадный индекс	1,2±0,06	1,25±0,1	1,23±0,1
Дневное время			
Среднее САД, мм рт.ст.	121,8±7,09	140,2±18,7**	145,2±19,1***
Максимальное САД, мм рт.ст.	133,1±3,5	168,6±22,6**	175,8±10,1*,***
Минимальное САД,мм.рт.ст.	97,0±6,08	104,8±16,8**	108,9±11,2*
Среднее ДАД, мм рт.ст.	76,7±5,4	85,1±10,7**	86,8±10,5***
Максимальное ДАД, мм рт.ст.	87,7±2,1	108,0±15,1**	109,2±17,7***
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	56,5±6,1	61,8±11,2	62,5±11,6***
Вариабельность САД,%	11,4±2,7	14,3±3,61	15,1±5,4***
Вариабельность ДАД,%	8,3±1,7	11,4±3,05	10,6±3,06
Индекс времени САД, %	1,7±7,3	34,3±30,4**	49,8±12,5*,***
Индекс времени ДАД,%	2,6±8,6	27,6±12,6**	33,7±20,1***
Ср. пульсовое АД, мм рт.ст.	45±5,1	55,1±3,1**	58,4±7,2***
Ночное время			
Среднее САД, мм рт.ст.	109,8±2,3	120,7±10,3**	129,3±23,0*,***
Максимальное САД, мм рт.ст.	126,1±4,5	138,8±15,1**	152,9±21,1***
Минимальное САД, мм.рт.ст.	93,7±9,1	99,2±13,1	108,0±13,4
Среднее ДАД, мм рт.ст.	64,5±4,2	71,3±12,8**	77,1±15,1***
Максимальное ДАД, мм рт.ст.	75,7±6,1	83,6±8,2**	94,4±23,1***
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	50,7±4,9	56,2±11,0	61,1±14,0
Вариабельность САД,%	9,6±4,4	10,8±4,4	12,6±5,4***
Вариабельность ДАД,%	8,3±1,7	8,7±2,9	9,1±3,6
Индекс времени САД, %	5,5±6,1	46,3±12,8**	65,9±15,8*,***
Индекс времени ДАД,%	3,4±4,1	28,3±5,9**	58,3±17,4*,***
Ср пульсовое АД, мм рт. ст.	42,3±7,3	48,4±1,3	52,3±5,6*,***
Сутки			
Среднее САД, мм рт. ст.	117,5±3,2	130,4±16,3**	139,5±21,3*,***

Продолжение таблицы 12

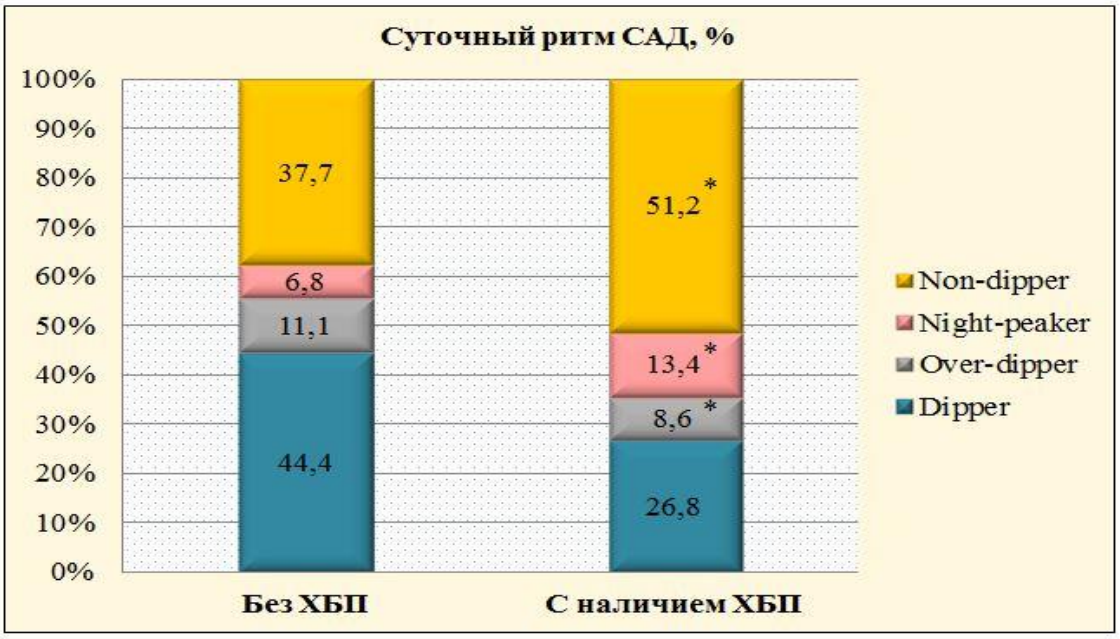
Среднее ДАД,мм рт. ст.	74,3±5,8	77,8±14,7	79,8±13,4
Индекс времени САД, %	7,9±6,02	38,5±10,1**	54,5±20,0*,***
Индекс времени ДАД, %	8,8±4,1	27,3±8,1**	37,6±18,3*,***
Ср. пульсовое АД, мм рт. ст.	43,2±1,3	53,1±4,1**	59,6±5,1*,***

Примечание: * - P<0,001 – статистическая значимость различий группы АГ и группы исходной нормотонии; ** - P<0,05 – статистическая значимость различий группы нормотонии с контрольной группой; *** - P<0,001 – статистическая значимость различий пациентов с АГ и контрольной группой.

У пациентов с подагрой по данным СМАД выявлено повышение максимальных и минимальных величин систолического и диастолического АД, а так же показатели нагрузочных коэффициентов САД и ДАД (P<0,05) в дневные часы, ночное время и в течение суток при межгрупповом сравнении, а так же в сравнении с группой контроля. Обращает на себя внимание значимое увеличение пульсового АД за 24 часа, в период бодрствования и сна в группе больных с ренальной патологией по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек и здоровыми лицами. Между тем, пациенты с отсутствием ХБП демонстрировали увеличение нагрузочных коэффициентов, характеризующих систолическое и диастолическое АД, среднесуточные, ночные и дневные параметры пульсового АД в сравнении со здоровыми лицами и пациентами с наличием ренальных нарушений.

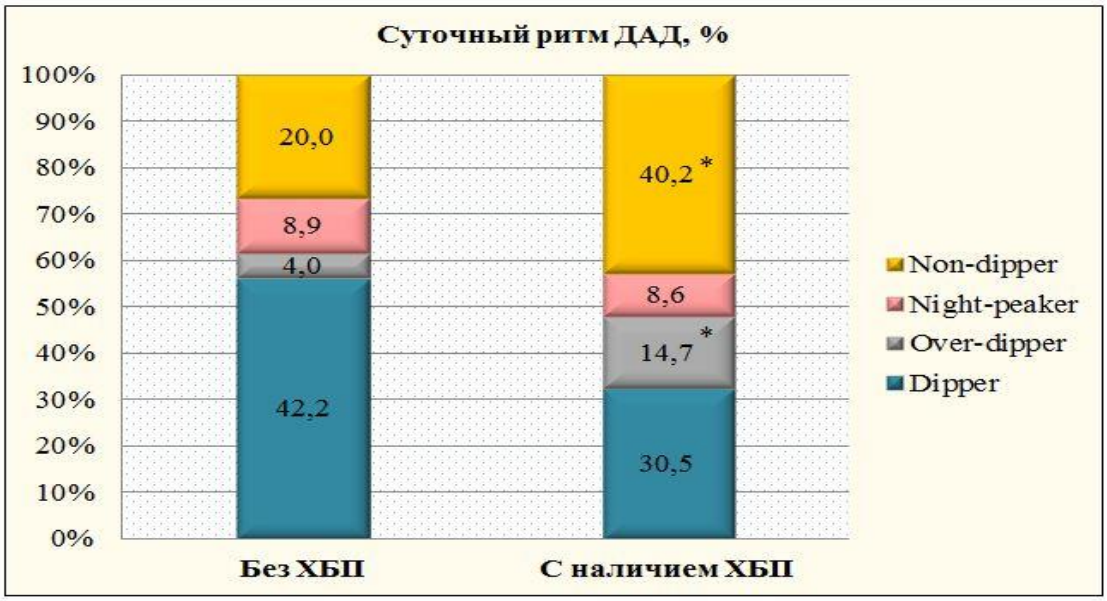
На рисунках 4 и 5 представлены результаты анализа суточного ритма АД у пациентов с подагрой в зависимости от функционального состояния почек.

Как мы видим, физиологический суточный профиль систолического и диастолического АД не зависел от функции почек. Наиболее неблагоприятные варианты суточного ритма систолического АД по типу «non-dipper» и «night-peaker» превалировали среди пациентов с ограничением функционального состояния почек (51,2% против 37,7% и 13,4 против 6,8%, соответственно, P<0,001), а профиль с избыточным снижением АД в ночное время чаще встречался у больных подагрой с сохраненной функцией почек (11,1% против 8,6%, соответственно, P<0,001).



Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 4. Суточный профиль САД у больных подагрой в зависимости от функционального состояния почек.



Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 5. Суточный профиль ДАД у больных подагрой в зависимости от функционального состояния почек.

По уровню систолического индекса диастолического АД так же выявлены существенные межгрупповые различия – недостаточное снижение АД и избыточная степень ночного снижения чаще встречались среди больных подагрой

с наличием ХБП (40,2% против 20,0% и 14,7% против 4,0% соответственно, P<0,001).

Таким образом, у всех больных подагрой независимо от наличия АГ и функционального состояния почек выявлены различные нарушения параметров периферической гемодинамики. У мужчин с подагрой наличие АГ и ухудшение функционального состояния почек вносят вклад в формирование прогностически неблагоприятных вариантов суточного профиля АД по типу нондиппер и найтпиккер.

С целью выявления возможной взаимосвязи гиперурикеми с показателями СМАД и функциональным состоянием почек у пациентов с подагрой проведен корреляционный анализ (таблица 13).

Таблица 13

Взаимосвязь мочевой кислоты крови с параметрами суточного мониторирования артериального давления и клинико-биохимическими показателями мужчин с подагрой

Параметр	r	P
Ср.сут. САД min, мм рт.ст.	0,28	0,011
Ср.сут. САД mean, мм рт.ст.	0,31	0,02
Ср.сут. САД max, мм рт.ст.	0,33	0,01
Ср.сут. ДАД min, мм рт.ст.	0,22	0,001
Ср.сут. ДАД mean, мм рт.ст.	0,28	0,001
Ср.сут. ДАД max, мм рт.ст.	0,42	0,001
ИВ САД днем, %	0,33	0,001
ИВ САД ночью, %	0,35	0,001
ИВ ДАД днем, %	0,48	0,003
ИВ ДАД ночью, %	0,36	0,001
ИВ САД сутки, %	0,33	0,03
ИВ ДАД сутки, %	0,40	0,001
Ср.сут. ПД mean, мм рт.ст.	0,42	0,002

Продолжение таблицы 13

СКФcr, мл/мин/1,73м^2	0,34	0,001
Количество пораженных суставов, n	0,21	0,03
Длительность АГ, годы	0,28	0,01
ВчС-реактивный белок, мг/л	0,48	0,001

Из всего массива изучаемых показателей выявлены позитивные связи МК сыворотки крови со среднесуточными величинами САД (r=0,31; P=0,02), среднесуточными значениями пульсового АД (r=0,42, P=0,002), индексом времени САД и ДАД в течение суток (r=0,33; P=0,03 и r=0,40; P=0,001 соответственно) и в ночное время (r =0,35; P=0,001 и r=0,36; P=0,001 соответственно), отрицательные – с уровнем СКФ (r =-0,34; P=0,001). Показатели фильтрационной способности почек отрицательно коррелировали с уровнем МК крови (r =-0,34; P=0,001) и содержанием С-реактивного белка (r=-0,50; P=0,001), среднесуточными величинами ДАД (r =-0,43; P= 0,001), а так же с индексом времени ДАД в дневное и ночное время (r =-0,28; P= 0,01 и r =-0,31; P=0,001 соответственно). Кроме того, выявлена ассоциация МК сыворотки крови с количеством пораженных суставов (r=0,21, P=0,03), продолжительностью АГ (r=0,28, P=0,01) и уровнем вчСРБ (r=0,48, P=0,001).

Полученные данные подтверждают участие гиперурикемии и повышенного содержания вчСРБ в возникновении негативных сдвигов системной и почечной гемодинамики, приводящих к раннему развитию ренальных нарушений [35].

3.2. Особенности кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой с наличием артериальной гипертензии и поражением почек

3.2.1. Стуктурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии и функционального состояния почек

Всем больным подагрой выполнялось эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах. Анализ стуктурно-функциональных показателей миокарда в зависимости от наличия АГ представлен в таблице 14.

Таблица 14

Стуктурно-функциональные показатели миокарда ЛЖ по данным двухмерной эхокардиографии у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=36)	Пациенты с АГ (n=91)
Размер ЛП в М-режиме, мм	30,1 [20,7; 30,8]	37,6* [34,7; 39,8]	40,05* [36,6; 46,5]
Объем ЛП, мл	41,0 [36,0; 44,0]	48,7* [45,1; 50,4]	65,5*,** [60,2; 74,5]
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	21,0 [19,5; 23,8]	24,8* [22,1; 29,8]	31,7*,** [29,8; 34,7]
КДР ЛЖ, мм	44,0 [42,0; 46,0]	49,5* [47,7; 52,2]	51,0* [48,0; 53,1]
КДО ЛЖ, мл	91,2 [89,6; 92,6]	107,5* [103,1; 147,4]	118,2* [103,8; 137,6]
Индекс КДО, мл/м^2	48,0 [45,5; 52,1]	54,7* [47,1; 68,5]	54,4* [48,7; 64,0]
КСО ЛЖ, мл	28,0 [25,5; 38,0]	32,2 [29,4; 47,4]	40,3 [33,6; 47,0]
Индекс КСО, мл/м^2	15,8 [13,1; 19,1]	16,1 [15,1; 22,5]	19,1 [16,0; 22,8]
КСР ЛЖ, мм	26,0 [23,0; 29,0]	29,0* [28,0; 32,0]	31,0* [28,0; 35,0]

Продолжение таблицы 14

ММЛЖ, г	143,5 [121,3;142,5]	189,8* [174,8; 222,3]	259,2*,** [203,2; 322,4]
УО ЛЖ, мл	67,8 [57,7; 74,1]	81,0 [66,0; 101,0]	82,0 [63,5; 96,6]
ТМЖПд, мм	9,2 [8,5; 9,4]	11,1* [10,0; 12,0]	12,3*,** [11,1; 13,4]
ТЗСЛЖд, мм	8,8 [7,8; 9,1]	11,0* [9,5; 12,0]	11,5*,** [11,1; 13,5]
Фракция выброса (Sympson), %	70,0 [65,0; 71,0]	67,0 [63,7; 73,0]	66,0 [63,0; 71,0]
Систолическое укорочение, %	39,0 [37,0; 41,0]	36,0 [34,7; 43,0]	37,0 [34,0; 39,0]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** – статистическая значимость различий по сравнению с больными без АГ (P<0,001).

Установлено, что у пациентов с АГ и нормальным уровнем АД в сравнении с контролем были значимо выше такие показатели, как размер левого предсердия в М-режиме, максимальный и индексированный обьем левого предсердия, ТМЖПд, ТЗСд, ММЛЖ. Пациенты первой и второй групп исследования различались по ТМЖПд, ТЗСд, ММЛЖ, а так же параметрам ЭхоКГ, характеризующих функцию левого предсердия.

Больные подагрой с нормальным уровнем АД в сравнении с группой контроля демонстировали увеличение линейного размера, обьема и индекса обьема ЛП, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Масса миокарда левого желудочка, несмотря на отсутствие АГ, так же была значимо выше среди нормотоников по сравнению со здоровыми лицами (P<0,001).

При оценке стуктурных показателей глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ выявлены значимые различия по уровню КДО, КДР, КСР, индексу КДО в группах больных подагрой с наличием и отсутствием АГ по сравнению с контролем. Фракция выброса ЛЖ и степень систолического укорочения у мужчин с подагрой не различались при межгрупповом сравнении и

не превышали показателей нормы, что свидетельствует об отсутствии нарушений глобального сокращения на данном этапе ремоделирования миокарда.

Для определения типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ нами изучены показатели ОТС ЛЖ и ИММЛЖ (таблица 15).

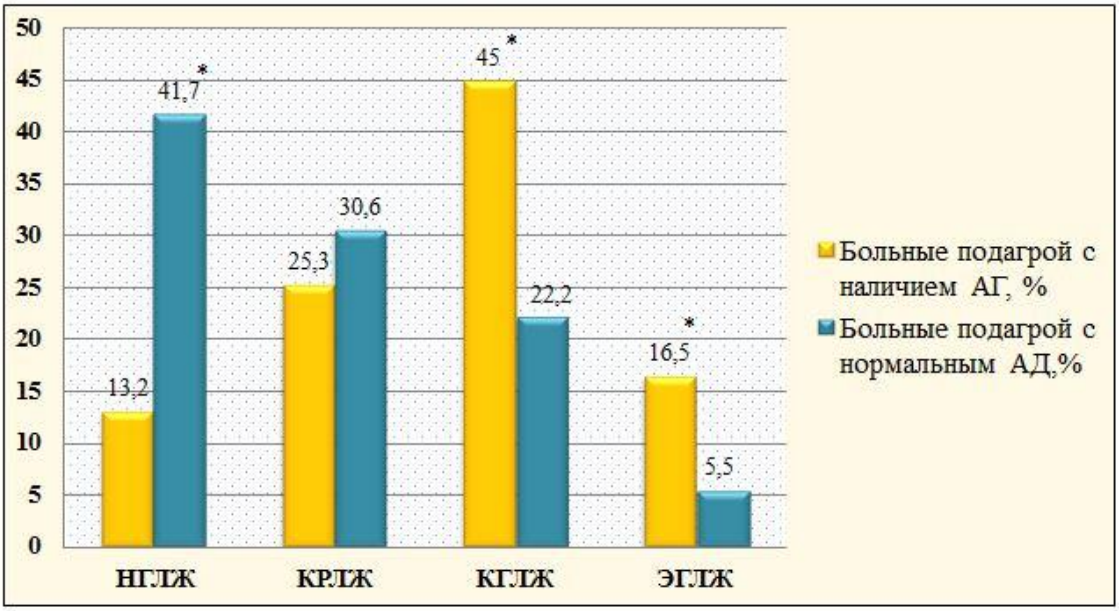
Таблица 15

Морфофункциональные показатели эхокардиографии, характеризующие ремоделирование миокарда левого желудочка у больных подагрой с артериальной гипертензией и нормальным уровнем АД

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=36)	Пациенты с АГ (n=91)
ОТС ЛЖ	0,39 [0,37; 0,41]	0,42* [0,39; 0,47]	0,46*,** [0,41; 0,51]
ИММЛЖ (г/м^2)	78,3 [72,3; 83,7]	92,4* [88,6; 114,3]	119,6*,** [98,3; 151,8]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – статистическая значимость различий по сравнению с нормотониками (P<0,001).

У больных подагрой с наличием АГ и среди пациентов с нормотонией выявлено значимое увеличение ОТС ЛЖ и ИММЛЖ как при межгрупповом сравнении, так и в сравнении с группой контроля (P<0,001). Основные типы геометрии ЛЖ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ представлены на рисунке 6.



Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 6. Типы геометрии ЛЖ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ.

Устновлено, что у больных подагрой с АГ превалировала КГЛЖ (45,0%; P<0,05), а у пациентов с нормальным уровнем АД – НГЛЖ, КРЛЖ и КГЛЖ. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие АГ у 58,3 % пациентов регистрировались различные нарушения геометрии ЛЖ.

Далее у всех пациентов с подагрой проведена сравнительная оценка структурных показателей миокарда в зависимости от наличия ренальной патологии (таблица 16).

Таблица 16

Стуктурно-функциональные показатели по данным двухмерной эхокардиографии у мужчин с подагрой в зависимости от поражения почек (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n=65)	Пациенты с ХБП (n=62)
Размер ЛП в М-режиме, мм	30,1 [20,7; 30,8]	38,0* [34,2; 39,1]	40,5* [36,0; 48,1]
Объем ЛП, мл	41,0 [36,0; 44,0]	59,5* [48,6; 65,5]	64,6*,** [52,8; 77,3]

Продолжение таблицы 16

Индекс обьема ЛП, мл/м^2	21,0 [19,5; 23,8]	28,2* [24,4; 30,7]	32,1*,** [27,6; 36,5]
КДР ЛЖ, мм	44,0 [42,0; 46,0]	49,0* [47,0; 52,0]	52,0* [48,2; 53,0]
КДО ЛЖ, мл	91,2 [89,6; 92,6]	108,0* [93,4; 129,0]	121,1*,** [104,5; 140,7]
Индекс КДО, мл/м^2	48,0 [45,5; 52,1]	53,6 [46,3; 63,3]	57,1* [48,8; 68,4]
КСО ЛЖ, мл	28,0 [25,5; 38,0]	36,0* [29,6; 45,0]	41,0*,** [35,0; 50,0]
Индекс КСО ЛЖ, мл/м^2	15,8 [13,1; 19,1]	17,3* [14,1; 22,4]	19,8*,** [16,6; 23,5]
КСР ЛЖ, мм	26,0 [23,0; 29,0]	30,0* [28,0; 33,0]	31,6* [28,2; 35,0]
ММЛЖ, г	143,5 [121,3;142,5]	200,1* [176,3; 259,0]	274,7*,** [216,0; 334,0]
УО ЛЖ, мл	67,8 [57,7; 74,1]	80,0* [59,0; 96,0]	82,0* [68,0; 101,0]
ТМЖПд, мм	9,2 [8,5; 9,4]	11,3* [10,0; 12,8]	12,1*,** [11,1; 13,8]
ТЗСЛЖд, мм	8,8 [7,8; 9,1]	11,0* [9,8; 12,0]	11,3* [10,2; 13,4]
Фракция выброса (Sympson), %	70,0 [65,0; 71,0]	66,0 [63,0; 71,0]	67,0 [63,0; 72,0]
Систолическое укорочение, %	39,0 [37,0; 41,0]	36,0 [34,0; 39,0]	38,0 [34,0; 41,0]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным АД (P<0,05).

Как видно из данных, представленных в таблице, больные подагрой с наличием ХБП и пациенты с сохраненной функцией почек отличались по параметрам глобальной сократимости миокарда. Так, в группе больных с ХБП регистрировались максимальные значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, индекса КСО и ММЛЖ, однако, фракция выброса и систолическое укорочение между группами не различались и соответствовали показателям здоровых лиц. Линейный размер

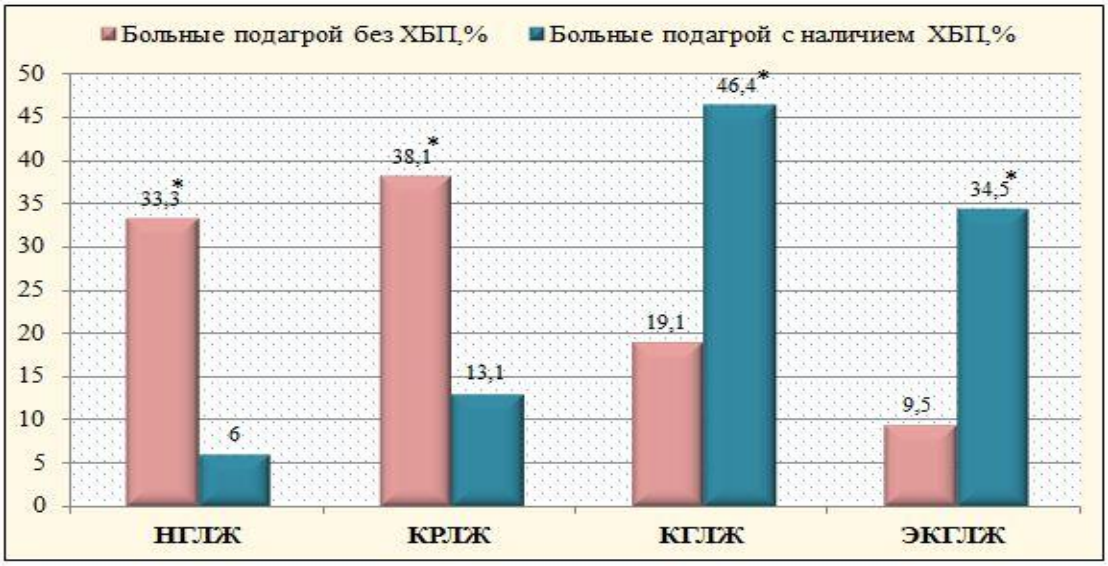
ЛП не зависел от поражения почек, однако был выше у пациентов с ренальной патологией и сохраненной функцией почек в сравнении с группой контроля (P<0,05).

Обьемные характеристики ЛП значимо различались между первой и второй группами исследования, при этом, у больных подагрой с нормальной функцией почек объем ЛП и его индексированный показатель были ниже, чем у пациентов с наличием ХБП (P<0,05). Толщина межжелудочковой перегородки достигала максимальных величин у пациентов с признаками почечного повреждения в сравнении с больными с отсутствием ренальных нарушений и группой контроля.

Больные подагрой с отсутствием патологии почек в сравнении с контролем имели значимые различия по параметрам ЭхоКГ, характеризующие наличие гипертрофии миокарда ЛЖ – ТМЖПд, ТЗСЛЖд и ММЛЖ. Кроме того, пациенты с отсутствием ренальных нарушений демонстрировали увеличение обьема и индекса обьема ЛП в сравнении с показателями здоровых лиц, однако, были ниже аналогичных параметров пациентов с ХБП (P<0,05).

При анализе типов геометрии ЛЖ в зависимости от показателей фильтрационной способности почек (рисунок 7) установлено, что среди больных подагрой с наличием ХБП одновременно с КГЛЖ (46,4 %) у трети пациентов формировалась ЭГЛЖ (34,5 %).

У мужчин с подагрой с сохраненной функцией почек чаще встречалась нормальная геометрия (33,3%) и концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ (38,1%). Обращает на себя внимание, что у больных подагрой с отсутствием ХБП практически четверть больных (28,6%) имели концентрические варианты архитектоники миокарда ЛЖ.



Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 7. Типы геометрии ЛЖ у больных подагрой в зависимости от наличия хронической болезни почек.

Для более детального изучения вклада почечного повреждения в нарушения кардиогемодинамики дополнительно нами проведен анализ распространенности геометрических моделей ЛЖ у больных подагрой с АГ и нормальным уровнем АД в зависимости от наличия ренальных нарушений (таблица 17). С этой целью все пациенты были разделены на 4 группы исследования: 1-ую составили пациенты с нормальным уровнем АД и отсутствием патологии почек (n=22), 2-ую – больные с нормальным уровнем АД и наличием ренальных нарушений (n=14), 3-ю – мужчины с подагрой с повышенным АД без почечной болезни (n=43), 4 – пациенты с АГ и поражением почек (n=48).

При межгрупповом сравнении установлено, что НГЛЖ чаще встречалась у больных подагрой с исходной нормотонией и отсутствием ренальной патологии в сравнении с пациентами, страдающими АГ с наличием ($\chi2$=12,91, P=0,0003) и отсутствием почечного повреждения ($\chi2$=5,23, P=0,02). Концентрическое ремоделирование ЛЖ превалировало у пациентов с АГ и отсутствием нарушений функционального состояния почек по сравнению с больными подагрой с повышенным АД и наличием ренальной патологии ($\chi2$=7,55, P=0,006).

Таблица 17

Частота геометрических моделей ЛЖ у больных подагрой с наличием или отсутствием АГ в зависимости от ренальных нарушений

Тип геометрии ЛЖ	Нормотоники без ХБП (n=22) (число больных / %)	Нормотоники с ХБП (n=14) (число больных / %)	Гипертоники без ХБП (n=43) (число больных / %)	Гипертоники с ХБП (n=48) (число больных / %)	χ^2 (P)
НГЛЖ	10,0 / 45,5	4,0 / 28,6	8,0 / 18,6	4 / 8,3	5,23 P_{1-3}=0,02 12,91 P_{1-4}=0,0003
КРЛЖ	7,0 /31,8	4,0 / 28,6	16,0 / 37,2	6 / 12,5	7,55 P_{3-4}=0,006
КГЛЖ	3,0 /13,6	4,0 / 28,6	16,0 / 37,2	23 / 48	3,94 P_{1-3}=0,04 7,55 P_{1-4}=0,005
ЭГЛЖ	2,0 /9,1	2,0 / 14,2	3,0 / 7,0	15 / 31,2	8,49 P_{3-4}=0,003 4,02 P_{1-4}=0,04

При анализе распространенности концентрических вариантов гипертрофии миокарда выявлено ожидаемое увеличение КГЛЖ у больных подагрой с повышенным АД и сопутствующей патологией почек по сравнению с мужчинами без ХБП (χ^2=3,94, P=0,04) и пациентами, имеющими нормальное АД с отсутствием ренальных нарушений (χ^2=7,55, P=0,005).

Наиболее неблагоприятный дилатационный вариант ремоделирования миокарда – ЭГЛЖ регистрировали у каждого второго пациента с АГ и поражением почек в сравнении с мужчинами без ренальной патологии (χ^2=8,49, P=0,003) и больными с нормальным уровнем АД с сохраненной функцией почек (χ^2=4,02, P=0,04).

Таким образом, анализ структурно-функциональных нарушений у мужчин с подагрой показал, что АГ и наличие почечной болезни вносит вклад в формирование наиболее неблагоприятных вариантов ремоделирования миокарда – концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

3.2.2. Состояние диастолической функции миокарда у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии и поражения почек

У всех больных подагрой при проведении эхокардиографического исследования изучали параметры трансмитрального потока методом импульсно-волновой и тканевой допплерографии с определением соответствующего типа спектра: нормальный или патологический – замедленную релаксацию, псевдонормализацию и рестриктивный тип диастолической дисфункции [117].

На первом этапе диастолическую функцию левого желудочка оценивали по данным импульсно-волновой допплерографии (таблица 18).

Таблица 18

Показатели трансмитрального потока в режиме импульсно-волновой допплерографии у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=36)	Пациенты с АГ (n=91)
Пиковая скорость Е, см/с	87,0 [86,0; 91,5]	72,0* [68,5; 78,7]	68,0* [63,0; 74,5]
Пиковая скорость А, см/с	54,0 [52,0; 57,0]	58,0 [53,0; 79,2]	72,0*,** [58,0; 79,3]
Е/А ЛЖ, усл. ед.	1,62 [1,53; 1,69]	1,23* [0,89; 1,44]	0,91*,** [0,79; 1,24]
Dte ЛЖ, мс	176,0 [167,0; 204,5]	187,5 [160,7; 253,5]	229,0* [167,0; 258,0]
IVRT ЛЖ, мс	87,0 [75,5; 103,5]	85,0 [71,0; 101,0]	100,3*,** [87,0; 114,0]

Примечание: в этой и следующих таблицах Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А – отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, DTe – время раннего замедления митрального кровотока, IVRT – время изоволюмического расслабления; *- P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, **- P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с нормотониками.

Установлено, что у больных подагрой с наличием АГ в сравнении с контролем среди основных параметров диастолической функции значимо

различались пиковые скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, время замедления трансмитрального кровотока (DTe), отношение пиковых скоростей Е/А и время изоволюмического расслабления (IVRT). При межгрупповом сравнении стастистические различия выявлены по показателям пиковой скорости А, отношению Е/А и IVRT. У больных подагрой с нормальным уровнем АД по сравнению с контрольной группой регистрировались значимые изменения по скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) и отношению максимальных скоростей пика Е/А (P<0,01).

Таким образом, у больных подагрой в дебюте заболевания имеет место изменение параметров диастолического функции ЛЖ в виде нарушения скоростных показателей раннего и позднего диастолического наполнения, что свидетельствует о затруднении наполнения ЛЖ в предсердную систолу и увеличении нагрузки на левое предсердие.

Для уточнения характера выявленных нарушений пациентам с подагрой проводилась тканевое допплеровское исследование из апикального доступа с регистрацией сигнала от фиброзных колец митрального клапана (ФК МК) в латеральном и септальном отделах (таблица 19).

Установлено значимое (P<0,01) снижение продольной систолической миокардиальной скорости движения (Sm) в области МЖП и боковой стенке ФК МК у больных подагрой с наличием АГ и без повышения АД по сравнению с контролем.

У больных подагрой с АГ регистрировалось значимое (P<0,01) снижение ранней диастолической скорости движения ФК МК (Em), увеличение поздней диастолической скорости ФК МК (Am), соотношения продольных диастолических сокростей Em/Am в септальном и латеральном отделах ФК МК по сравнению с группой контроля.

Таблица 19

Показатели трансмитрального кровотока в режиме тканевой допплерографии у больных подагрой с наличием артериальной гипертензии и нормальным уровнем АД (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=36)	Пациенты с АГ (n=91)
Латеральный отдел ФК МК			
Sm, м/с	15,0 [14,8; 18,2]	10,0* [9,8; 11,2]	9,0*,** [8,1; 9,3]
Em, см/с	13,0 [10,7; 14,2]	9,1* [7,6; 10,0]	8,1*,** [6,8; 8,0]
Am, см/с	8,0 [7,9; 8,3]	9,0 [8,9; 9,1]	10,0*,** [9,0; 11,2]
Em/Am, усл.ед.	1,6 [1,2; 1,8]	1,0* [0,8; 1,1]	0,8*,** [0,6; 0,9]
E/Em, усл.ед.	6,7 [6,4; 7,4]	7,9* [7,7; 9,4]	8,4* [8,0; 10,3]
Септальный отдел ФК МК			
Sm, м/с	12,0 [10,8; 13,2]	9,3* [6,8; 11,3]	8,4* [8,2; 9,4]
Em, см/с	11,2 [10,1; 12,1]	8,1* [7,4; 8,7]	7,2* [8,2; 9,4]
Am, см/с	7,6 [7,3; 7,9]	9,2* [9,0; 10,4]	10,0* [9,3; 11,4]
Em/Am, усл.ед.	1,5 [1,0; 1,8]	0,8* [0,7; 0,9]	0,7*,** [0,5; 0,7]
E/Em, усл.ед.	7,7 [7,2; 8,3]	8,8* [8,0; 9,0]	9,4* [8,6; 10,0]

Примечание: в этой и следующих таблицах Sm – продольная тканевая систолическая скорость движения миокарда, Em – скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, Am – скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, Em/Am – отношение продольных диастолических скоростей, E/Em – отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ в режиме импульсно-волновой доплерографии к тканевой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; *- P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля, **- P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без АГ.

У больных подагрой без повышения АД в сравнении с контролем выявлено значимое снижение пика Em и увеличение соотношения Em/Am в септальной и боковой области ФК МК. Кроме того, увеличение пика Am регистрировалось в перегородочном отделе ФК МК, а в боковом отделе соответствовало показателю здоровых лиц.

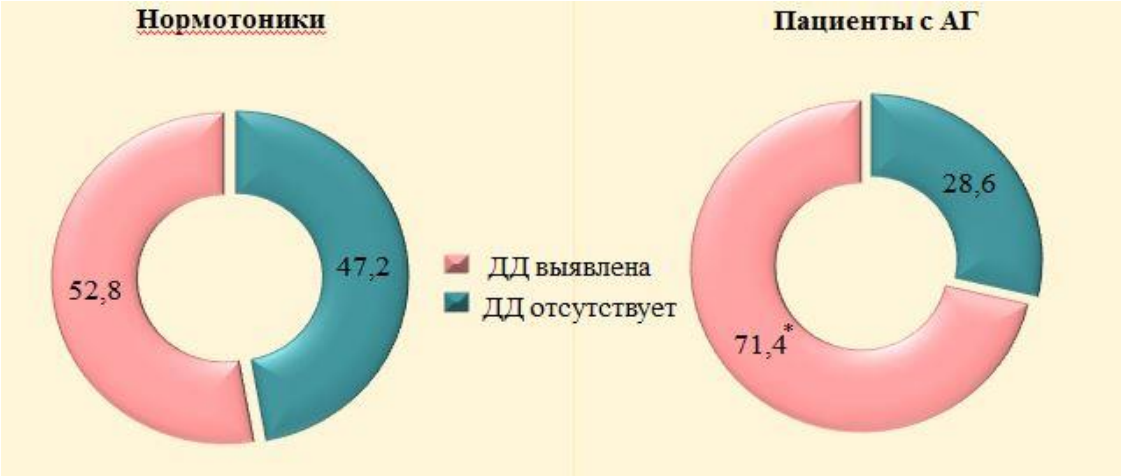
При межгрупповом сравнении были выявлены значимые различия соотношения Em/Am в обоих отделах ФК МК, при этом у лиц с АГ они были ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем АД (P<0,01). Снижение пика Em у пациентов основной групы исследования в первой группе было более выражено (P<0,01), чем у пациентов с нормальным уровнем АД в латеральном отделе ФК МК.

Отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения митрального кольца (E/Em) было повышенным у пациентов с наличием и отсутствием АГ в сравнении с контролем (P<0,01), но не различался при межгрупповом сравнении.

Анализ распространенности нарушений диастолического наполнения левых отделов сердца показал, что у пациентов с подагрой встречаются все типы диастолической функции ЛЖ. Так, нормальный тип спектра наблюдался лишь у трети больных подагрой (33,8%), более половины пациентов (66,2%) имели различные типы нарушений функции диастолы: замедленная релаксация регистрировалась с частотой 44,9%, псевдонормализация у 17,4% испытуемых, рестриктивный тип у 3,9% пациентов (рисунок 8).

Рисунок 8. Состояние диастолической функции миокарда у пациентов с подагрой.

У больных подагрой, страдающих АГ частота развития диастолической дисфункции ЛЖ возрастала в 1,35 раза по сравнению с пациентами без повышения АД (рисунок 9).

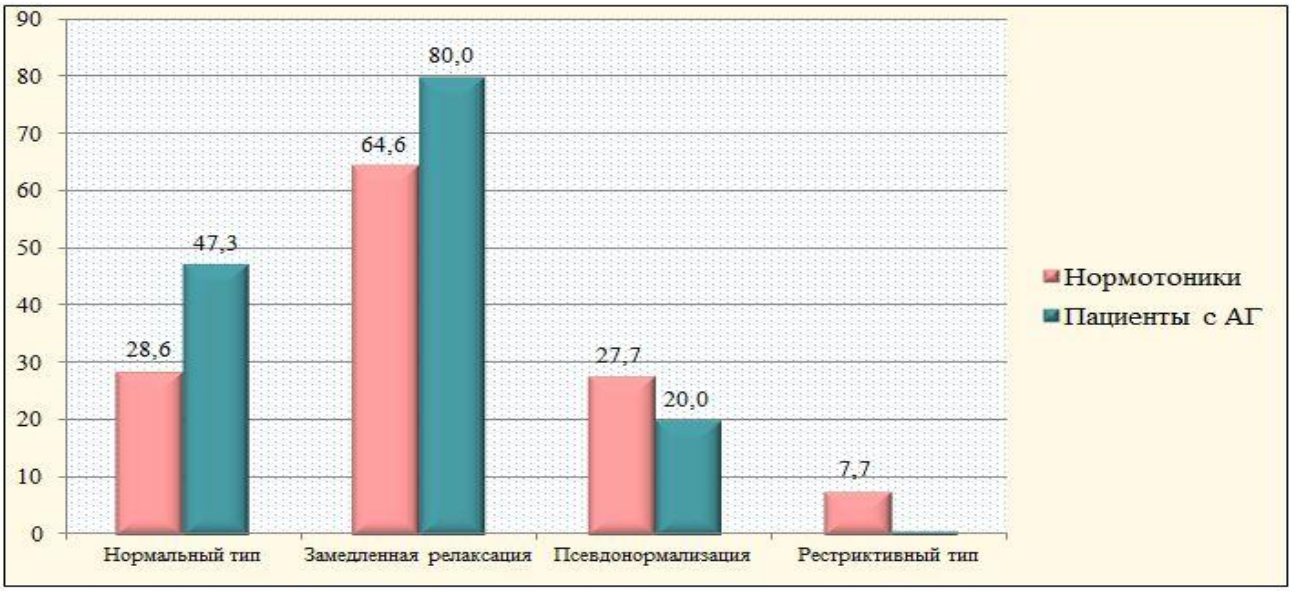


Примечание: * - стастическая значимость различий между группами, P<0,05.

Рисунок 9. Встречаемость диастолической дисфункции у пациентов с подагрой в зависимости от наличия или отсутствия АГ.

При этом, первый и второй тип нарушения диастолического наполнения встречались одинаково часто у пациентов с подагрой независимо от наличия АГ, а рестриктивный вариант диастолической дисфункции выявлялся лишь в группе больных подагрой с повышенным уровнем АД (рисунок 10).

Важным является тот факт, что, несмотря на отсутствие повышения АД 21,0% больных подагрой имели нарушения диастолического наполнения ЛЖ, что позволяет предположить участие не только обьем-зависимых процессов гемодинамической перегрузки, но и наличие новых дополнительных механизмов нарушения ремоделирования миокарда.



Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 10. Типы диастолической функции миокарда ЛЖ у больных подагрой в зависимости от наличия АГ.

У больных подагрой ухудшение функционального состояния почек также способствовало раннему формированию диастолической дисфункции. Параметры трансмитрального кровотока у пациентов с подагрой в зависимости от наличия ХБП представлены в таблице 20.

При сравнительном анализе показателей диастолической функции миокарда ЛЖ в режиме импульсно-волновой доплерографии у мужчин с подагрой с признаками почечного повреждения и у пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с контролем значимо различались пиковые скорости Е и соотношение Е/А (P<0,05).

Таблица 20

Параметры трансмитрального кровотока в режиме импульсно-волновой допплерографии у больных подагрой в зависимости от наличия ренальных нарушений (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n=65)	Пациенты с ХБП (n=62)
Пиковая скорость Е, см/с	87,0 [86,0; 91,5]	71,0* [66,0; 78,0]	68,1* [64,0; 74,8]
Пиковая скорость А, см/с	54,0 [52,0; 57,0]	68,0 [57,0; 78,0]	71,0* [57,0; 82,2]
Е/А ЛЖ, усл. ед.	1,62 [1,53; 1,69]	1,05* [0,84; 1,31]	0,96* [0,84; 1,24]
Dte ЛЖ, мс	176,0 [167,0; 204,5]	180,0 [160,0; 255,0]	242,0* [167,0; 258,0]
IVRT ЛЖ, мс	87,0 [75,5; 103,5]	88,0 [79,0; 111,0]	102,0*,** [87,5; 114,0]

Примечание: *- P<0,05 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, **- P<0,05 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с отсутствием повышения АД.

При анализе показателей трансмитрального потока в группах больных с наличием и отсутствием патологии почек стастистические различия выявлены только по временному показателю изоволюмического расслабления ЛЖ. У больных подагрой с нормальным уровнем АД по сравнению с контрольной группой наблюдалось значимое ограничение скорости раннего диастолического кровотока и отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (P<0,05).

По данным тканевой доплерографии так же были выявлены существенные различия параметров диастолической функции миокарда ЛЖ в зависимости от показателей фильтрационной способности почек (таблица 21).

Таблица 21

Показатели трансмитрального кровотока в режиме тканевой допплерографии у больных подагрой в зависимости от наличия ренальных нарушений (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n=65)	Пациенты с ХБП (n=62)
Латеральный отдел ФК МК			
Sm, м/с	15,0 [14,8; 18,2]	10,1* [9,0; 11,0]	9,1*,** [8,2; 10,0]
Em, см/с	13,0 [10,7; 14,2]	8,0* [7,2; 11,0]	7,1*,** [6,9; 8,0]
Am, см/с	8,0 [7,9; 8,3]	9,0 [8,0; 10,0]	10,0*,** [9,0; 11,0]
Em/Am, усл.ед.	1,6 [1,2; 1,8]	0,8* [0,7; 1,1]	0,7*,** [0,6; 0,8]
E/Em, усл.ед.	6,7 [6,4; 7,4]	8,6* [7,7; 8,8]	9,09*,** [8,6; 10,6]
Септальный отдел ФК МК			
Sm, м/с	12,0 [10,8; 13,2]	8,3* [7,5; 10,1]	6,8*,** [6,2; 9,4]
Em, см/с	11,2 [10,1; 12,1]	7,2* [7,4; 8,7]	7,4* [6,2; 8,3]
Am, см/с	7,6 [7,3; 7,9]	9,0* [8,4; 10,3]	10,3* [9,0; 12,4]
Em/Am, усл.ед.	1,5 [1,0; 1,8]	0,8* [0,6; 0,9]	0,7*,** [0,6; 0,8]
E/Em, усл.ед.	7,7 [7,2; 8,3]	8,8* [7,8; 10,0]	9,2*,** [8,1; 11,2]

Примечание: *- P<0,05 – статистическая значимость различий по сравнению с контролем, **- P<0,05 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без ренальной патологии.

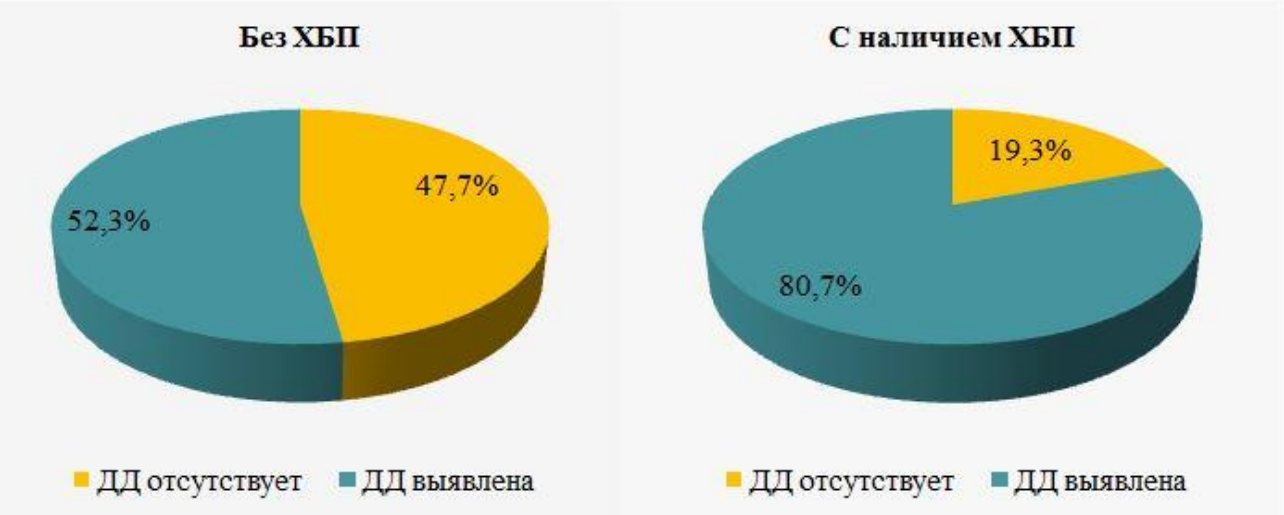
У больных подагрой с поражением почек и у пациентов без почечного повреждения по сравнению с контролем (P<0,05) и при межгрупповом сравнении (P<0,05) отмечалось выраженное снижение систолической скорости движения

фиброзного кольца митрального клапана, замедление скорости раннего диастолического наполнения (P<0,05), уменьшение отношения продольных диастолических скоростей и увеличение показателя E/Em (P<0,05) в латеральном отделе ФК МК.

При изучении параметров диастолической функции ЛЖ в септальном отделе ФК МК выявлено снижение миокардиальной скорости движения митрального кольца, отношения Em/Am и увеличение давления наполнения ЛЖ (E/Em) у всех мужчин с подагрой независимо от функции почек при с равнении с группой контроля и между собой (P<0,05 для всех категорий).

Следует отметить, что у больных подагрой с сохраненной функцией почек отмечалось нарушение всех функций диастолы при регистрации сигналов в латеральном и септальном отделах ФК МК по сравнению с контролем (P<0,05).

В общей сложности у 80,7% больных с поражением почек и у каждого второго пациента с отсутствием ренальных нарушений (52,0%) выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (рисунок 11).

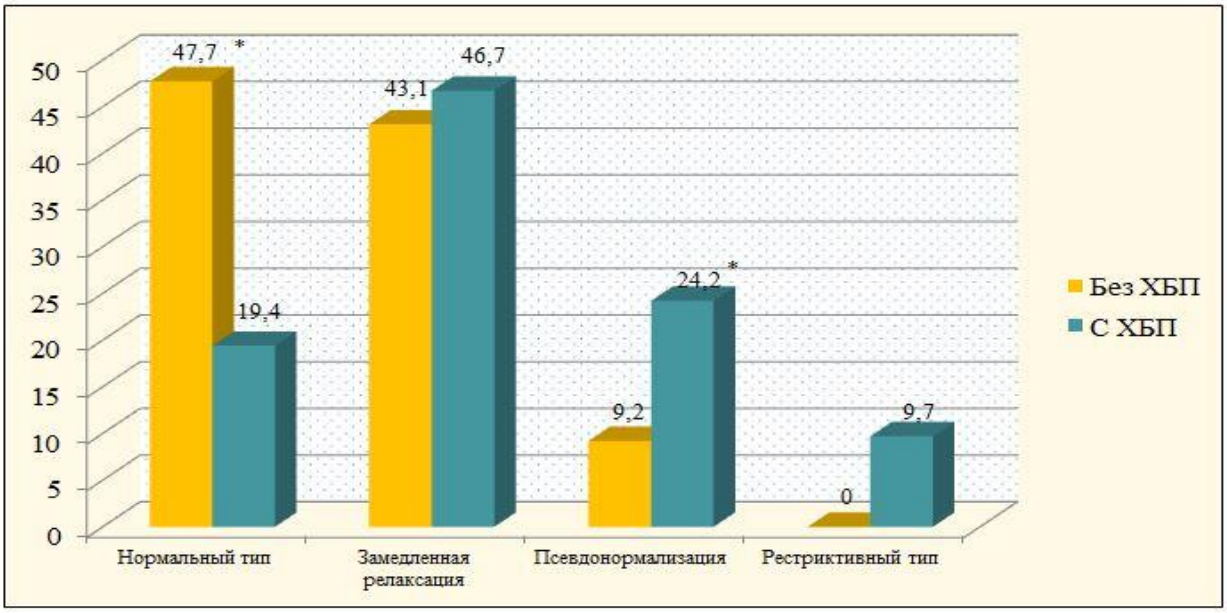


Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 11. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой в зависимости от наличия ренальной патологии.

Присоединение ХБП у больных подагрой сопровождалось развитием 3 основных типов нарушения диастолического наполнения ЛЖ (рисунок 12). Так,

первый тип диастолической дисфункции выявлен у 29 испытуемых (46,7%), второй – у 15 человек (24,2%), а третий – у 6 (9,7%) пациентов с подагрой. Пациенты с отсутствием почечного повреждения имели начальное (43,1%) и умеренное (9,2%) нарушение функции диастолы. Третий тип диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой с нормальными показателями фильтрационной способности почек не определялся.



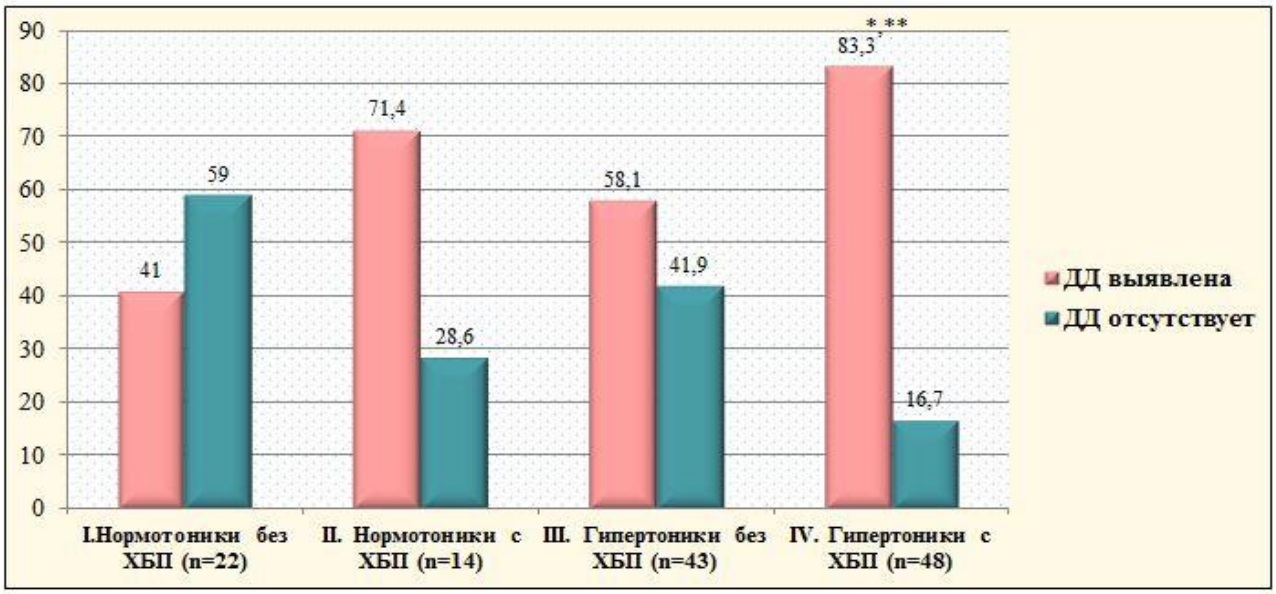
Примечание: * - статистическая значимость различий между группами, P<0,001.

Рисунок 12. Типы диастолической функции миокарда ЛЖ у больных подагрой в зависимости от поражения почек.

При сравнительном анализе распространенности диастолической дисфункции у пациентов с подагрой при межгрупповом сравнении статистически значимые различия выявлены по частоте формирования псевдонормального варианта нарушения диастолического расслабления ЛЖ. Так, второй тип нарушения функции диастолы чаще встречался у пациентов с ухудшением функционального состояния почек в сравнении с больными без ХБП (24,2% против 9,2% соответственно, P<0,001). Между тем, нормальный тип спектра превалировал у пациентов с сохраненной функцией почек (P<0,001).

При дополнительном изучении встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой с наличием АГ в зависимости от ренальных

нарушений (рисунок 13) установлено, что наличие ренальной патологии независимо от наличия или отсутствия АГ вносило существенный вклад в нарушение диастолического наполнения ЛЖ (83,3% и 71,4%, соответственно, P<0,05).



Примечание: * - статистическая значимость различий с III-й группой, #- статистическая значимость различий с IV-й группой, ** - статистическая значимость различий со I-й группой, P<0,05.

Рисунок 13. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой с наличием или отсутствием АГ в зависимости от ренальных нарушений, %.

Кроме того, нарушение диастолической функции миокарда оказалось наиболее выраженным у больных подагрой с повышенным АД в сочетании с поражением почек по сравнению с пациентами, страдающими АГ без ренальных нарушений (χ^2=12,9, P=0,000).

Таким образом, у больных подагрой наличие АГ и ХБП способствовало развитию 1 и 2 типа диастолической дисфункции, между тем при отсутствии повышения АД и нормальной функции почек выявлены начальные нарушения диастолического наполнения ЛЖ.

3.2.3. Ассоциация морфофункциональных нарушений миокарда левого желудочка с клинико-лабораторными особенностями заболевания у больных подагрой

В данном исследовании проведен корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей с основными параметрами структурно-функциональных нарушений миокарда у мужчин с подагрой (таблица 22).

Таблица 22

Корреляционные связи морфофункциональных параметров миокарда с клинико-функциональными особенностями заболевания у больных подагрой

Показатель	ОТС ЛЖ	ИММЛЖ	ГЛЖ	ДД
Больные подагрой с наличием АГ				
	1	2	3	4
Число пораженных суставов, абс.число	0,06	0,13	0,08	0,18*
Продолжительность АГ, годы	0,06	0,27	0,22*	0,46*
Возраст, годы	0,02	0,15	0,08	0,28*
Креатинин, мкмоль/л	0,14	0,23*	0,25*	0,31*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,23	0,30*	0,38*	0,29*
СКФ (CKD-EPIcr), мл/мин/1,73м^2	-0,39*	-0,23*	-0,25*	-0,53*
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	0,04	0,44*	0,41*	0,64*
Суточная экскреция мочевой кислоты мочи, ммоль/сут	0,22*	0,15	0,19*	0,43*
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	0,01	0,43*	0,33*	0,38*
Цистатин С, мг/л	0,13	0,41*	0,32*	0,44*
Пациенты с подагрой без АГ				
Длительность подагры, годы	0,31*	0,21	0,49*	0,34*

Продолжение таблицы 22

Число пораженных суставов, абс.число	0,23	0,46*	0,38*	0,29*
Возраст, годы	0,19	0,43*	0,04	0,50*
Креатинин, мкмоль/л	0,46*	0,34*	0,29*	0,29*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,21*	0,39*	0,42*	0,30*
СКФ (CKD-EPIcr), мл/мин/1,73м^2	-0,41*	-0,45*	-0,36*	-0,33*
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	0,01	0,08	0,41*	0,04
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	0,03	0,20	0,13	0,39*
Цистатин С, мг/л	0,17	0,36*	0,39*	0,34*

Примечание: ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ГЛЖ – наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, ДД – наличие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ; *- P<0,05.

У больных подагрой с АГ выявлена положительная корреляционная связь ОТС ЛЖ (P<0,05) с гиперурикозурией (r=0,22) и обратная – с показателями фильтрационной способности почек (r=-0,39). Индекс массы миокарда ЛЖ (P<0,05) зависел от наличия гиперурикемии (r=0,30), высокочувствительного С-реактивного белка (r=0,30), сывороточного цистатина С (r=0,41) и параметров функционального состояния почек: уровня креатинина (r=0,23), суточной альбуминурии (r=0,43), скорости клубочковой фильтрации, расчитанной по методу CKD-EPIcr (r=-0,23). Гипертрофия ЛЖ (P<0,05) и ухудшение диастолического наполнения ЛЖ (P<0,05) были связаны с длительностью АГ (r=0,22; r=46 соответственно), уровнем мочевой кислоты сыворотки крови (r=0,38; r=29) и мочи (r=0,19; r=43), содержанием С-реактивного белка (r=0,19; r=43), а так же параметрами, характеризующими состояние клубочковой фильтрации (P<0,05).

У лиц с нормальными усредненными показателями АД отмечается ассоциация ОТС ЛЖ (P<0,05) с длительностью подагры (r=0,31), содержанием креатинина крови (r=0,46) и скоростью клубочковой фильтрации по стандартному

методу CKD-EPI (r=-0,41). Обращает на себя внимание взаимосвязь гипертрофии миокарда ЛЖ с показателями гиперурикемии (r=0,42), уровнем С-реактивного белка (r=0,41) и сывороточным цистатином С (r=0,39). Кроме того, у больных подагрой с нормальным уровнем АД увеличение продолжительности заболевания и количество пораженных суставов имеют прямую корреляционную связь с нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ (P<0,05).

Корреляционные связи структурно-функциональных изменений миокарда с клинико-лабораторными данными больных подагрой с наличием и отсутствием ХБП указаны в таблице 23.

Таблица 23

Взаимосвязь структурно-функциональных показателей миокарда с клинически-лабораторными особенностями заболевания у больных подагрой в зависимости от наличия ХБП

Показатель	ОТС ЛЖ	ИММЛЖ	ГЛЖ	ДД
	1	2	3	4
Больные подагрой с наличием ХБП				
Продолжительность АГ, годы	0,004	0,28*	0,17	0,36*
Креатинин, мкмоль/л	0,17*	0,23*	0,21	0,33*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,13	0,23*	0,24*	0,33*
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	-0,07	-0,21	-0,11	-0,22*
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	0,005	0,21	0,02	0,54*
Экскреция мочевой кислоты мочи, ммоль/сут	0,21*	0,28*	0,29*	0,53*
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	0,07	0,36*	0,28*	0,45*
Цистатин С, мг/л	0,01	0,31*	0,45*	0,46*
Пациенты с подагрой без ХБП				
Длительность подагры, годы	0,15	0,23*	0,15	0,32*

Продолжение таблицы 23

Число пораженных суставов, абс.число	0,04	0,13	0,04	0,24*
Возраст, годы	0,19	0,21*	0,07	0,27*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,05	0,08	0,21*	0,33*
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/л	0,16	0,48*	0,59*	0,16
Экскреция мочевой кислоты мочи, ммоль/сут	0,04	0,24*	0,19	0,009
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	0,12	0,27*	0,29*	0,23*
Цистатин С, мг/л	0,15	0,32*	0,62*	0,39*

Примечание: *- P<0,05.

У больных подагрой с наличием ХБП повышение суточной экскреции мочевой кислоты мочи (r=0,21) и уровень сывороточного креатинина (r=0,17) имели прямую корреляционную связь с величиной ОТС ЛЖ (P<0,05). Увеличению ИММЛЖ (P<0,05) способствовали такие показатели, как сывороточный цистатин С (r=0,31), уровень креатинина (r=0,23), суточная альбуминурия (r=0,36), мочевая кислота крови (r=0,23) и мочи (r=0,28). Наличие АГ (r=0,36) и возраст (r=0,33) коррелировали с развитием диастолической дисфункции (P<0,05), но не с процессами гипертрофии миокарда ЛЖ (P<0,05). Гиперурикемия, показатели системного воспаления, альбуминурия и сыворочный цистатин С взаимосвязаны как с гипертрофией миокарда ЛЖ (P<0,05), так и с нарушением функции диастолы (P<0,05).

Продолжительность подагры, суточная альбуминурия, повышенная экскреция мочевой кислоты мочи, сывороточный цистатин С и уровень С-реактивного белка имели положительные корреляции с ИММЛЖ (P<0,05 для всех категорий). Интерес представляют данные о взаимосвязи гипертрофии ЛЖ с показателями мочевой кислоты крови (r=0,21), уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (r=0,59), цистатина С (r=0,62) и повышенной экскрецией альбумина с мочой (r=0,29).

Нарушение диастолического наполнения ЛЖ ассоциировалось с увеличением продолжительности подагры (r=0,32), колличеством пораженных суставов (r=0,24), цистатином С (r=0,39) и содержанием мочевой кислоты крови (r=0,33).

Таким образом, структурно-функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ взаимосвязано с наличием АГ, нарушением метаболизма МК и уровнем С-реактивного белка.

3.3. Сравнительная характеристика традиционных методов оценки функционального состояния почек и современных методик расчета скорости клубочковой фильтрации по цистатину С.

Всем пациентам с подагрой проведен сравнительный анализ традиционных методов оценки функционального состояния почек и новых маркеров преклинического повреждения почек в зависимости от уровня АД и наличия ХБП (таблица 24). Исследовали уровень креатинина, концентрацию цистатина С в сыворотке крови, альбуминурию, суточную экскрецию мочевой кислоты мочи. Скорость клубочковой фильтрации определяли методом CKD-EPI по уровню креатинина, цистатина С и креатинина с цистатином С (CKD-EPIcr; CKD-EPIcys; CKD-EPIcr-cys, мл/мин/1,73 м^2 для всех формул) [126].

У больных подагрой с повышенным уровнем АД содержание креатинина в сыворотке крови не превышало референсных значений, однако различалось при сравнении с группой контроля (P<0,05). Присоединение АГ сопровождалось увеличением суточной экскреции альбумина с мочой при сравнении с пациентами с отсутствием повышения АД и показателем здоровых лиц в 2,9 и 3,1 раза соответственно (P<0,05). Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная стандартным методом по уровню креатинина была ниже у пациентов с подагрой с повышенным уровнем АД в сравнении с пациентами с нормальным АД (75,0 [58,0; 97,0] и 81,5 [72,2; 127,5] мл/мин/1,73м^2 соответственно, P<0,05) и группой контроля (P<0,05). Повышенная экскреция мочевой кислоты мочи

регистрировалась при повышении АД, а при исходной нормотонии не превышала показателя здоровых лиц.

Таблица 24

Сравнительный анализ традиционных и новых методов оценки фильтрационной способности почек у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=36)	Пациенты с АГ (n=91)
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]	89,2 [80,4; 105,0]	92,2* [89,2; 118,0]
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	2,7 [2,2; 3,4]	2,8 [2,1; 3,1]	3,24*,** [2,3; 5,0]
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	17,0 [10,1; 21,5]	17,6 [12,0; 31,5]	52,5*,** [26,0; 144,1]
Цистатин С в сыворотке крови, мг/л	0,89 [0,67; 1,06]	1,4* [1,2; 1,9]	2,1*,** [1,8; 2,9]
СКФ (CKD-EPIcr), мл/мин/1,73 м^2	100,3 [89,3; 103,8]	81,5 [72,2; 127,2]	75,0* [58,0; 97,0]
СКФ (CKD-EPIcr-cysC), мл/мин/1,73 м^2	103,0 [78,3; 122,5]	61,0* [49,0; 77,7]	46,0*,** [31,0; 56,0]
СКФ (CKD-EPIcysC), мл/мин/1,73 м^2	101,0 [90,3; 114,5]	47,0* [32,7; 66,7]	28,4*,** [23,0; 36,0]

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с отсутствием повышения АД (P<0,001).

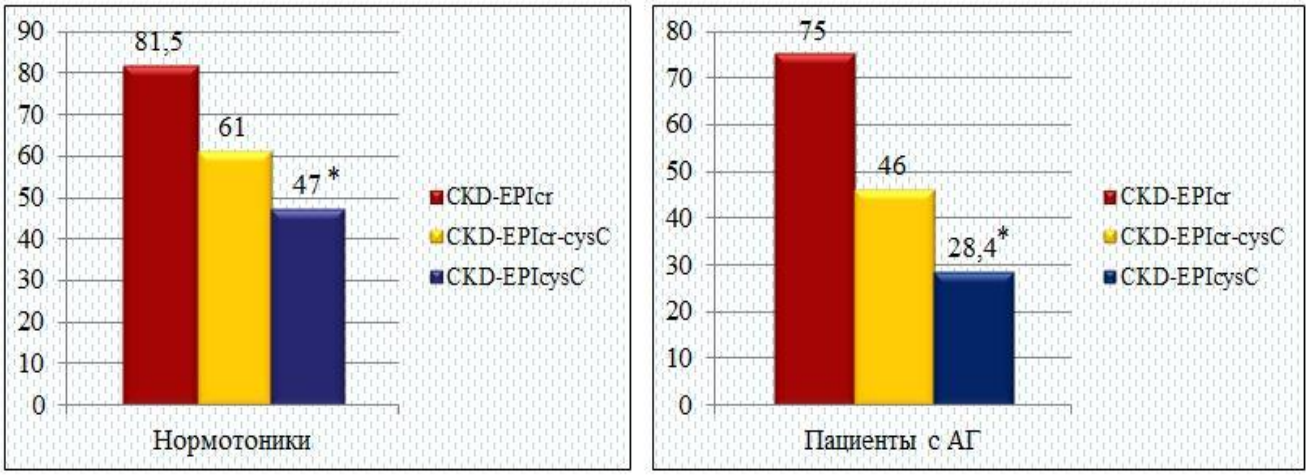
Необходимо отметить, что использование традиционных методов исследования функционального состояния почек не позволило определить начальные признаки почечного повреждения у больных подагрой с отсутствием повышения АД.

Уровень сывороточного цистатина С у мужчин с подагрой, страдающих АГ в 1,5 и 2,4 раза соответственно превышали аналогичный показатель пациентов с нормальным АД (P<0,05) и группой контроля (P<0,001). У больных с исходной нормотонией регистрировалось значимое увеличение цистатина С в сравнении с

группой контроля, что указывает на развитие субклинического повреждения почек у больных подагрой на ранних стадиях заболевания.

Анализ параметров фильтрационной способности почек в группе больных подагрой с наличием АГ показал снижение уровня СКФ по всем трем формулам в сравнении с группой контроля (P<0,001). При межгрупповом сопоставлении статистическая значимость выявлена при определении СКФ по уровню цистатина и креатинина с цистатином С (P<0,001).

Сравнивая методики определения СКФ между собой наибольшая информативность в диагностике нарушения функционального состояния почек у больных подагрой с АГ и нормальным уровнем АД была получена при использовании формулы с учетом цистатина С (рисунок 14).



Примечание: * - статистическая значимость различий по сравнению с расчетом СКФ по методу CKD-EPIcr, P<0,05.

Рисунок 14. Сопоставление методик расчета скорости клубочковой фильтрации у больных подагрой.

Нами изучено функциональное состояние почек у мужчин с подагрой в зависимости от наличия признаков хронического почечного повреждения (таблица 25). В группе больных подагрой с наличием ХБП по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек и контролем выявлено значимое увеличение креатинина крови, нарастание альбуминурии, а так же ограничение

СКФ, расчитанной традиционным методом CKD-EPIcr (P<0,001 для всех категорий).

Таблица 25

Сравнительный анализ традиционных и новых методов оценки фильтрационной способности почек у пациентов с подагрой в зависимости от наличия хронического повреждения почек (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n = 62)	С наличием ХБП (n = 65)
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]	92,1 [80,6; 104,0]	127,6*,** [95,0; 146,3]
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	2,7 [2,2; 3,4]	3,12* [2,4; 3,6]	3,17* [2,8; 5,1]
Экскреция альбумина с мочой, ммоль/сут	17,0 [10,1; 21,5]	24,0 [17,0; 44,1]	114,3*,** [21,6; 152,0]
Цистатин С в сыворотке крови, мг/л	0,89 [0,67; 1,06]	1,9* [1,4; 2,3]	2,2*,** [1,7; 3,3]
СКФ (CKD-EPIcr), мл/мин/1,73 м^2	100,3 [89,3; 103,8]	84,0 [75,0; 120,0]	57,0*,** [50,4; 68,5]
СКФ (CKD-EPIcr-cysC), мл/мин/1,73 м^2	103,0 [78,3; 122,5]	55,0* [45,0; 68,0]	37,0*,** [26,0; 54,8]
СКФ (CKD-EPIcysC), мл/мин/1,73 м^2	101,0 [90,3; 114,5]	34,0* [28,0; 53,0]	24,5*,** [14,2; 38,8]

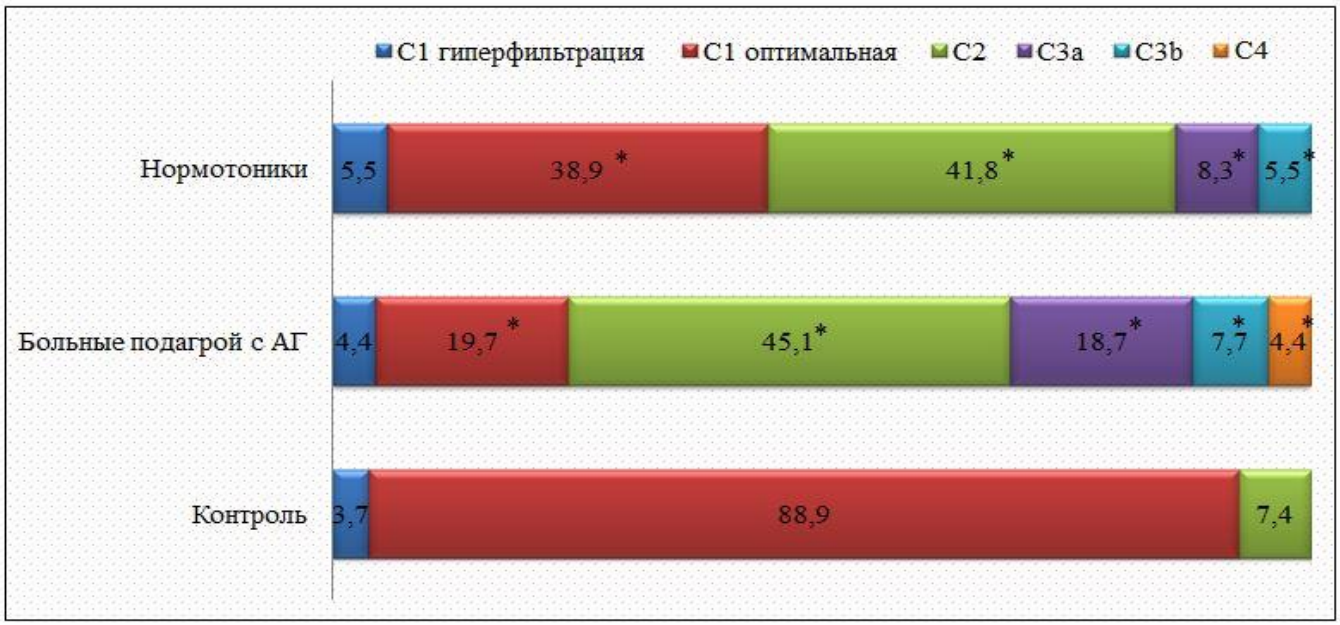
Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с контролем; ** – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД (P<0,001).

У пациентов с сохранной функцией почек в сравнении с группой контроля выявлено увеличение суточной экскреции мочевой кислоты мочи.

Значение сывороточного цистатина С оставалось повышенным во всех группах исследования как при межгрупповом сравнении, так и при сопоставлении с группой контроля, достигая своего максимума у пациентов с нарушением функционального состояния почек. Так, уровень цистатина С в сыворотке крови больных подагрой с наличием ХБП и без таковой в 2,5 и 2,1 раза соответственно превышали показатель здоровых мужчин (P<0,001).

При анализе СКФ разными способами мы установили статистически значимое ухудшение фильтрационной способности почек у больных подагрой с наличием и отсутствием ХБП при использовании метода с учетом концентрации сывороточного цистатина. При этом, определение СКФ по формуле CKD-EPIcr-cysC оказалась наиболее оптимальной в диагностике ХБП в обеих группах исследования как при межгрупповом сопоставлении, так и в сравнении с группой контроля (P<0,001).

С учетом значительного разброса параметров клубочковой фильтрации на следующем этапе работы мы проанализировали распределение больных по стадиям ХБП в зависимости от величины СКФ по трем изучаемым формулам (рисунки 15,16,17).

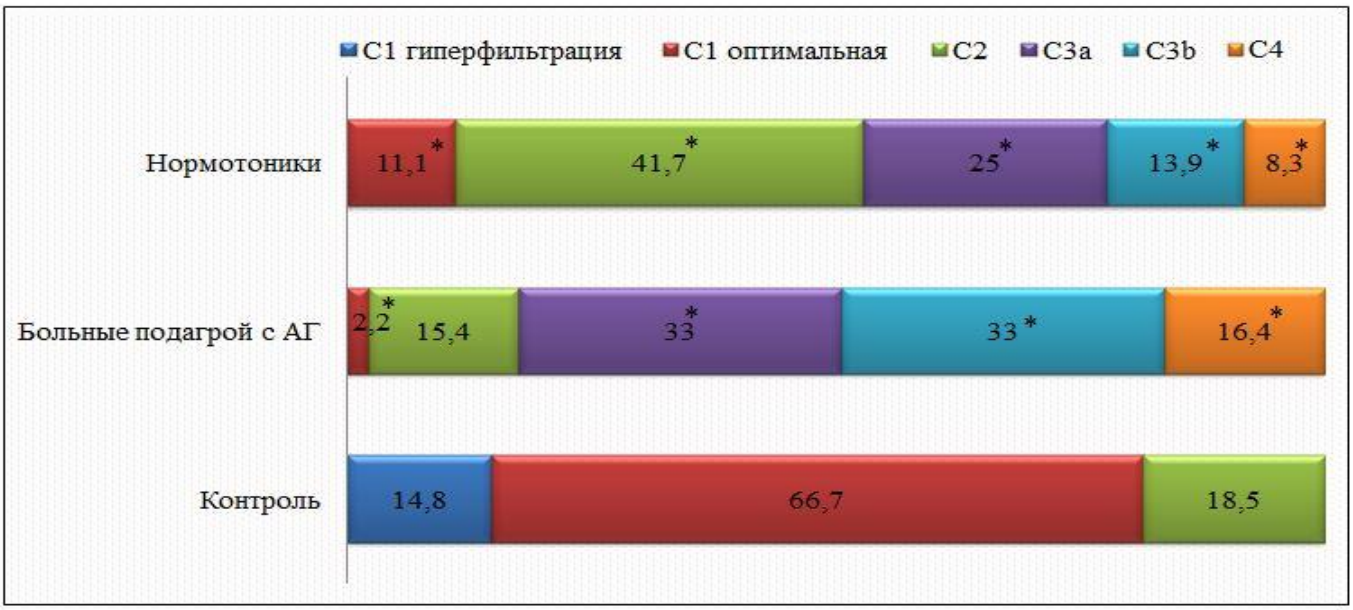


Примечание: * - статистическая значимость различий с группой контроля, P<0,05.

Рисунок 15. Распределение больных подагрой в зависимости от величины СКФ, расчитанной по формуле CKD-EPIcr.

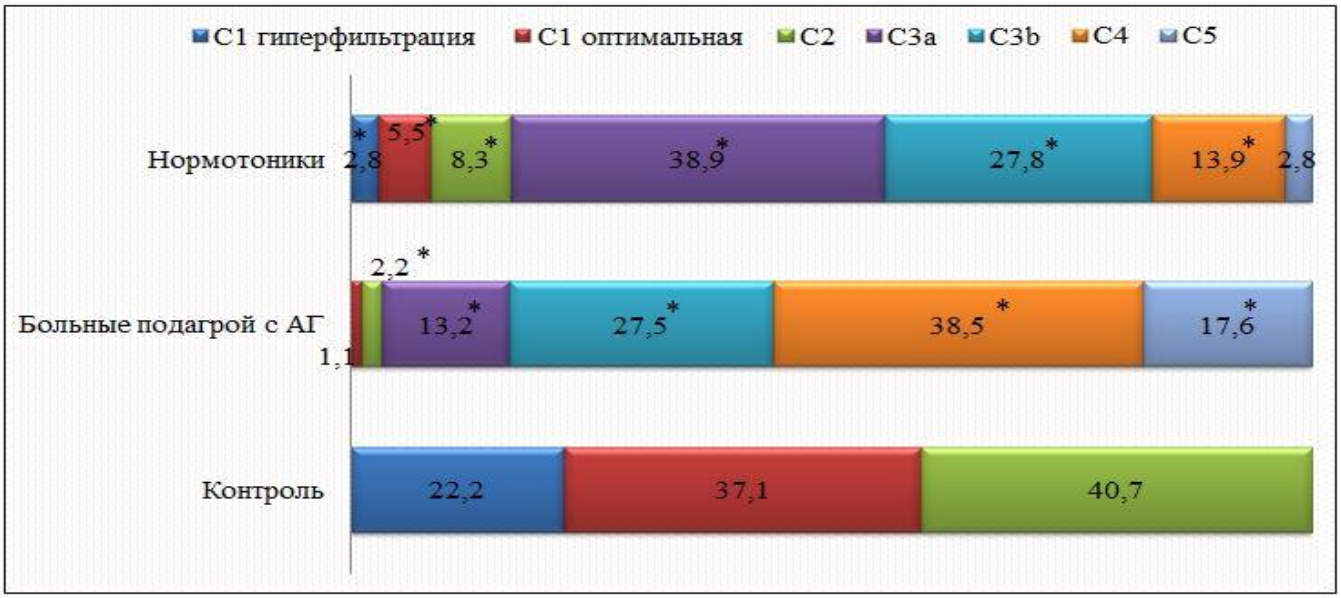
Использование формулы CKD-EPIcr позволило определить уменьшение удельного веса пациентов с оптимальной СКФ в группе больных с АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД (χ^2=7,2, P=0,01) и группой

контроля (χ^2=8,0, P=0,001). При этом, статистически значимых различий в выявлении лиц с гиперфильтрацией между группами получено не было.



Примечание: * - статистическая значимость различий с группой контроля, P<0,05.

Рисунок 16. Распределение больных подагрой в зависимости от величины СКФ, расчитанной по формуле CKD-EPIcr-cysC.



Примечание: * - статистическая значимость различий с группой контроля, P<0,05.

Рисунок 17. Распределение больных подагрой в зависимости от величины СКФ, расчитанной по формуле CKD-EPIcysC.

Следует отметить, что удельный вес пациентов с оптимальной СКФ был еще ниже по формуле CKD-EPIcr-cysC и минимальным при расчете методом CKD-EPIcysC в группе пациентов с повышенным АД в сравнении с больными с исходной нормотонией (χ^2=5,3, P=0,01 и χ^2=7,8, P=0,001 соответственно) и группой контроля (χ^2=8,3, P=0,001 и χ^2=8,8, P=0,001 соответственно). При этом, пациентов с гиперфильтрацией по формулам CKD-EPI на основе цистатина С и креатинина с цистатином С среди пациентов с наличием АГ выявлено не было.

Формула CKD-EPIcr оказалась наиболее информативна в диагностике начального снижения СКФ у пациентов с наличием АГ (χ^2=7,4, P=0,001) и отсутствием повышения АД (χ^2=8,0, P=0,001) по сравнению с контролем и не имела статистических различий при межгрупповом сравнении.

Между тем, формула CKD-EPIcr-cysC позволила выделить увеличение доли пациентов с умеренным и существенным ограничением почечной фильтрации в группах повышенного (χ^2=7,1, P=0,01) и нормального АД (χ^2=5,8, P=0,001) по сравнению с контролем; выраженным и резким снижением СКФ при межгрупповом сравнении (χ^2=6,7, P=0,04; χ^2=8,7, P=0,001).

Расчет СКФ по уровню цистатина С демонстрирует превалирование пациентов с резким (χ^2=6,8, P=0,01), выраженным (χ^2=6,8, P=0,01), снижением СКФ в группе пациентов с наличием АГ в сравнении с показателями здоровых лиц, а у больных с нормальным АД – умеренного (χ^2=7,8, P=0,001) и существенного ограничения фильтрационной способности почек (χ^2=8,8, P=0,001) в сравнении с контролем.

У мужчин с нормальными усредненными показателями АД формула CKD-EPIcr в одинаковой частотой позволила выделить пациентов с оптимальным уровнем почечной фильтрации (χ^2=4,8, P=0,01) и начальным его ухудшением (χ^2=5,8, P=0,022) по сравнению с группой контроля.

Расчет СКФ по формулам с учетом цистатина С и креатинина с цистатином выявил увеличение доли пациентов с умеренным (χ^2=7,2, P=0,001; χ^2=5,2, P=0,01) и выраженным ограничением клубочковой фильтрации.

Необходимо отметить увеличение доли пациентов с четвертой стадией ХБП среди больных с отсутствием АГ, что вероятно, обусловлено рядом патогенетических механизмов: выраженной степенью активности локального и системного воспалительного ответа, ростом сывороточного цистатина С, касадом метаболических нарушений, определяющих, в конечном итоге, ухудшение почечной гемодинамики с формированием доклинических стадий повреждения почечной паренхимы.

Подводя итог результатам исследования, мы пришли к заключению, что у больных подагрой регистриуется увеличение сывороточного содержания цистатина С, более выраженное при развитии АГ и ХБП. У пациентов с подагрой расчет скорости клубочковой фильтрации по традиционной формуле CKD-EPIcr позволил диагностировать начальное ухудшение гломерулярной функции почек, в то время как формулы с учетом цистатина и креатинина с цистатином С свидетельствовали о формировании более поздних стадий повреждения почечной ткани [66].

3.3.1. Взаимосвязь маркеров функционального состояния почек с параметрами кардиогемодинамики и клинико-лабораторными особенностями заболевания у мужчин с подагрой.

Пациентам с подагрой проведен корреляционный анализ СКФ и сывороточного цистатина С с клиническими особенностями заболевания и параметрами кардиогемодинамики в зависимости от наличия АГ (таблица 26).

У всех больных подагрой снижение СКФ ассоциировалось с возрастом, тяжестью заболевания, а так же по мере увеличения содержания МК и цистатина С в сыворотке крови. Кроме того, прогрессирование гипертриглицеридемии на фоне гиперурикемии и повышения суточной экскреции мочевой кислоты мочи сопровождалось ухудшением клубочковой фильтрации в группе больных подагрой с наличием АГ.

Таблица 26

Взаимосвязь СКФ и цистатина С с клинико-лабораторными показателями и параметрами эхокардиогарфии у больных подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Цистатин С, мг/л	CKD-EPIcr	CKD-EPIcr-cysC	CKD-EPIcysC
Больные подагрой с наличием АГ				
Число пораженных суставов	0,28*	-0,21**	-0,24**	-0,23*
Возраст, годы	0,31*	-0,33*	-0,35*	-0,23*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,28**	-0,38*	-0,43*	-0,46*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	0,24*	-0,25*	-0,28*	-0,17
Ср.сут. ДАД mean, мм рт.ст.	0,23*	0,21	0,19	0,29**
Триглицериды, ммоль/л	0,26*	-0,41*	-0,33*	-0,47*
КДР ЛЖ, мм	0,32*	-0,28*	0,34*	-0,32*
КСР ЛЖ, мм	0,22**	-0,27*	-0,22*	-0,33**
КСО ЛЖ, мл	0,33*	-0,38*	-0,37**	-0,34*
ИММЛЖ, г/м^2	0,34**	-0,28*	-0,44**	-0,43*
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,38*	-0,34*	-0,29**	-0,37**
E/Em, усл. ед.	0,27*	-0,31*	-0,34**	-0,38**
Больные подагрой с нормальным уровнем АД				
Длительность подагры, годы	0,15	-0,41*	-0,21	-0,23
Число пораженных суставов	0,44**	-0,31**	-0,46**	-0,45**
Возраст, годы	0,38*	-0,43*	-0,47*	-0,45*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,22*	-0,21	-0,29**	-0,33**
Ср.сут. САД mean, мм рт.ст.	0,12	-0,38*	-0,23	-0,17

Продолжение таблицы 25

Ср.сут. ДАД mean, мм рт.ст.	0,34*	-0,26	-0,19	-0,20*
ТГ, ммоль/л	0,21*	-0,45*	-0,41*	-0,21
ХС-ЛНП, ммоль/л	0,19	-0,14	-0,12	-0,18**
ТЗСд, мм	0,41**	-0,43*	-0,53**	-0,44*
ОТС ЛЖ, усл.ед	0,18	-0,21*	-0,31*	-0,27
ИММЛЖ, г/м^2	0,38*	-0,43*	-0,47**	-0,38**
E/Em, усл. ед.	0,26	-0,14	-0,31**	-0,37**

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

При этом, у нормотоников отмечалась взаимосязь триглицеридов с показателями функционального состояния почек по мере усугубления тяжести заболевания, увеличения количества пораженных суставов и нарастания гиперурикемии, что позволяет предположить негативное влияние метаболизма мочевой кислоты в инициации процессов эндотелиальной дисфункции, прогрессировании атеросклероза и ухудшении ренальной функции у больных подагрой. Несмотря на отсутствие АГ у пациентов с нормальным уровнем АД отчетливо прослеживается связь СКФ, расчитанной по стандартной формуле с уровнем систолического АД (r=-0,38, P<0,05) и величиной диастолического АД (r=-0,20, P<0,05).

В группе больных подагрой с наличием АГ установлены обратные связи СКФcr с параметрами эхокардиографии, характеризующими глобальную систолическую функцию ЛЖ – уровнем КДР (r=-0,28, P<0,05), КСР (r=-0,27, P<0,05) и КСО ЛЖ (r=-0,38, P<0,05); показателями гипертрофии миокарда ЛЖ – ИММЛЖ (r=-0,34, P<0,001), а так же параметрами диастолического наполнения – увеличением индексированного обьема ЛП (r=-0,34, P<0,05) и отношением E/Em (r=-0,31, P<0,05), что свидетельствует о вовлечении обьем-зависимых механизмов

в ремоделировании сосудистого русла и миокарда ЛЖ, способствующих ухудшению ренального статуса больных подагрой.

У пациентов с нормальным уровнем АД нарушения кардиогемодинамики так же обусловлены ограничением клубочковой фильтрации. Так, СКФ по уровню креатинина состояла в обратной взаимосвязи с толщиной межжелудочковой перегородки (r=-0,36, P<0,05), по содержанию креатинина с цистатином – с размером задней стенки ЛЖ (r=-0,31, P<0,05), ИММЛЖ (r=-0,47, <0,05) и показателем E/Em (r=-0,31, P<0,001).

Цистатин С сыворотки крови в группах больных с АГ и нормальным уровнем АД ассоциировался с тяжестью подагры, повышением экскреции МК крови (r=0,28, P<0,001; r=0,22, P<0,05 соответственно), среднесуточными показателями ДАД (r=0,23, P<0,05; r=0,34, P<0,05) и атерогенной гипертриглицеридемией (r=0,26, P<0,05; r=0,21, P<0,05).

У пациентов с подагрой с повышенным уровнем АД установлены корреляционные взаимосвязи сывороточного цистатина С с КДР (r=0,32, P<0,05), КСР (r=0,22, P<0,001), КСО (r=0,33, P<0,05), ИММЛЖ (r=0,34, P<0,001), индексированным обьемом ЛП (r=0,38, P<0,05), и отношением E/Em (r=0,27, P<0,05). Необходимо отметить, что при отсутствии повышения АД сохранялась ассоциация цистатина С с ТЗСд (r=0,41, P<0,001) и ИММЛЖ (r=0,38, P<0,05).

Результаты проведенного корреляционного анализа подтверждают участие сывороточного цистатина С в механизмах повышения АД, сосудистого повреждения, нарушениях кардиогемодинамики и функционального состояния почек.

Далее мы оценили взаимосвязь изучаемых показателей в группах больных с наличием ХБП и нормальной функцией почек (таблица 27). У пациентов с наличием и осутствием ХБП отмечена корреляция СКФ с возрастом, продолжительностью заболевания, увеличением числа пораженных суставов, МК сыворотки крови и мочи, формированием дислипидемии и содержанием цистатина С.

Таблица 27

Взаимосвязь СКФ и сывороточного цистатина С с клинико-лабораторными особенностями заболевания и параметрами кардиогемодинамики у больных подагрой в зависимости от наличия ХБП

Показатель	Цистатин С, мг/л	CKD-EPIcr	CKD-EPIcr-cysC	CKD-EPIcysC
Больные подагрой с наличием ХБП				
Длительность подагры, годы	0,11	-0,24**	-0,13	-0,11
Число пораженных суставов	0,22**	-0,27*	-0,29*	-0,31*
Возраст, годы	0,26*	-0,33*	-0,29*	-0,32*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,31*	-0,49*	-0,44**	-0,42*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	0,41*	-0,31*	-0,33**	-0,28**
Ср.сут. САД mean, мм рт.ст.	0,38*	-0,05	-0,04	-0,12
Ср.сут. ДАД mean, мм рт.ст.	0,29*	-0,23*	-0,31*	-0,29*
ТГ, ммоль/л	0,29*	-0,22*	-0,24	-0,33*
ХС-ЛВП, ммоль/л	-0,43**	0,27**	0,37**	0,39**
КДР ЛЖ, мм	0,27*	-0,25*	-0,28**	-0,25**
КСР ЛЖ, мм	0,23**	-0,28*	-0,24**	-0,22**
КСО ЛЖ, мл	0,28*	-0,23**	-0,25**	-0,24**
ТМЖПд, мм	0,21**	-0,11	-0,21	-0,22
ИММЛЖ, г/м^2	0,31*	-0,21	-0,28**	-0,26**
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,54**	-0,42*	-0,47**	-0,46**
E/Em, усл. ед.	0,28*	-0,31*	-0,32*	-0,31*
Больные подагрой без ХБП				
Длительность подагры, годы	0,15	-0,18	-0,22**	-0,21**

Продолжение таблицы 26

Число пораженных суставов	0,25**	-0,02	-0,23**	-0,29*
Возраст, годы	0,27	-0,32*	-0,27*	-0,31*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,19*	-0,12	-0,23*	-0,22*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	0,02	-0,21**	-0,18	-0,11
Ср.сут. САД mean, мм рт.ст.	0,29**	-0,02	-0,35*	-0,34*
ТГ, ммоль/л	0,28*	-0,25*	-0,21	-0,13
ХС-ЛВП, ммоль/л	-0,22**	0,04	0,29*	0,24*
ХС-ЛНП, ммоль/л	0,22**	-0,16	-0,09	-0,18
ТМЖПд, мм	0,21	-0,001	-0,18*	-0,27**
ТЗСд, мм	0,22	-0,04	-0,21*	-0,27**
ОТС ЛЖ, усл.ед	0,15	-0,02	-0,14**	-0,21*
ИММЛЖ, г/м^2	0,32**	-0,01	-0,27*	-0,36**
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,28**	-0,04	-0,25*	-0,33*
E/Em, усл. ед.	0,18*	-0,02	-0,21**	-0,25*

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Кроме того, в группе больных подагрой с ХБП отмечалась ассоциация функционального состояния почек с параметрами эхокардиографии, отражающими глобальную систолчискую функцию ЛЖ, ремоделирование миокарда и показателями диастолической дисфункции.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с наличием ХБП и нормальной функцией почек установлены положительные взаимосвязи сывороточного цистатина С с показателями урикемии (r=0,31, P<0,05; r=0,19, P<0,05), повышенной экскрецией мочевой кислоты с мочой (r=0,41, P<0,05), среднесуточными параметрами САД (r=0,38, P<0,05; r=0,29, P<0,001) и ДАД

(r=0,29, P<0,05 и r=0,26, P<0,001 соответственно), а так же увеличением содержания триглицеридов (r=0,38, P<0,05; r=0,29, P<0,001) и уменьшением липопротеинов высокой плотности (r=0,29, P<0,05; r=0,29, P<0,05).

У больных подагрой по мере ухудшения функционального состояния почек отмечена связь цистаина С с показателями систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, а у пациентов с отсутствием ХБП с ИММЛЖ (r=0,32, P<0,001), индексом ЛП (r=0,28, P<0,001) и отношением E/Em (r=0,18, P<0,05).

Таким образом, изучение кардиоренальных взаимосвязей у пациентов с подагрой выявило ухудшение ренального статуса по мере утяжеления заболевания, усиления активности подагрического воспаления, развития АГ, нарушений липидного обмена и повышения цистатина С.

3.4. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка и ангиогенных факторов клеточного роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Ang-2, VEGF-A, EPO) в механизмах развития артериальной гипертензии и ухудшения функционального состояния почек у пациентов с подагрой

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что высокочувствительный С-реактивный белок является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности [159, 159]. У больных подагрой, увеличение содержание СРБ отмечается не только на высоте активности подагрического артрита, но и в межприступный период болезни [76].

Известно, что повышение концентрации вчСРБ свыше 3 мг/л у людей с нормальным уровнем АД связано с риском формирования у них в будущем АГ [132]. С целью изучения вклада субклинического воспаления в механизмы формирования АГ нами проведен корреляционный анализ уровня вчСРБ с клинико-метаболическими показателями в группах больных подагрой в зависимости от уровня АД (таблица 28).

Таблица 28

Корреляции всСРБ с клинико-лабораторными особенностями заболевания и параметрами кардиогемодинамики у больных подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
Число пораженных суставов, n	0,22	0,31**	0,12	0,29*
Количество суставных атак в год, n	0,14	0,27*	0,21**	0,26*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,49**	0,21*	0,25*	0,31*
Цистатин С, мг/л	0,26	0,48**	0,41*	0,54*
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	0,41**	0,45*	0,48*	0,53*
CKD-EPIcr-cysC	-0,26	-0,41*	-0,31*	-0,54*
Ср.сут. САД mean, мм рт.ст.	0,11	0,27**	0,45**	0,21*
Ср.сут. ДАД mean, мм рт.ст.	0,33*	0,11	0,28*	0,25*
Триглицериды, ммоль/л	0,15	0,19*	0,007	0,15*
ХС-ЛВП, ммоль/л	-0,19	-0,23*	-0,35*	-0,22**
КДР ЛЖ, мм	0,06	0,31*	0,24*	0,11
КСО ЛЖ, мл	0,07	0,32*	0,19	0,14
ТМЖПд, мм	0,04	0,15	0,31*	0,05
ТЗСд, мм	0,09	0,02	0,29*	0,05
ИММЛЖ, г/м^2	0,08	0,34*	0,41*	0,21*
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,11	0,33**	0,39*	0,35*
E/Em, усл. ед.	0,04	0,29*	0,16	0,09

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

У больных подагрой, страдающих АГ, установлена связь вчСРБ с клиническими особенностями заболевания: количеством пораженных суставов (r=0,31, P<0,001) и числом атак подагрического артрита в год (r=0,27, P<0,05). При этом, продолжительность заболевания влияния на развитие АГ не оказывала (r=0,03, P>0,05).

Установлена корреляция субклинического воспаления с параметрами эхокардиографии – уровнем КДР (r=0,31, P<0,05), КСО ЛЖ (r=0,32, P<0,05), индексированным показателем КДО ЛП (r=0,33, P<0,001) и E/Em (r=0,29, P<0,05). Величина вчСРБ была связана со среднесуточными показателями систолического АД (r=0,27, P<0,001), уменьшением содержания липидов высокой плотности (r=-0,23, P<0,05), увеличением атерогенных триглицеридов (r=0,19, P<0,05), суточной альбуминурией (r=0,45, P<0,05), СКФ (r=-0,41, P<0,05) и цистатином крови (r=0,48, P<0,001). Необходимо отметить, что у больных подагрой с нормальным уровнем АД повышение вчСРБ ассоциировалось с уровнем ДАД (r=0,33, P<0,05) и альбуминурией (r=0,41, P<0,001). Таким образом, можно предположить, что провоспалительный статус больных подагрой способствует раннему ухудшению клубочковой фильтрации и развитию преклинического поражения почек независимо от уровня АД.

Во всех группах исследования регистрировались устойчивые связи СРБ с гиперурикемией и показателями функционального состояния почек, что свидетельствует о вкладе воспаления и тяжелых нарушений метаболизма мочевой кислоты в развитие уратной нефропатии и формирование ХБП.

При этом, независимо от функции почек усиление активности неспецифического воспалительного ответа сопровождалось вовлечением бóльшего количества суставов и ожидаемым увеличением атак подагрического артрита в течение года.

Анализируя связь вчСРБ с параметрами гемодинамики у пациентов с подагрой и ХБП мы обнаружили взаимосвязь субклинического воспаления только с КСР ЛЖ (r=0,21, P<0,001) и увеличением индекса КДО ЛП (r=0,35, P<0,05), а у пациентов с нормальной функцией почек – с КДР ЛЖ (r=0,24,

P<0,05), ТМЖПд (r=0,31, P<0,05), ТЗСд (r=0,29, P<0,05), ИММЛЖ (r=0,41, P<0,05) и индексированным показателем объема ЛП (r=0,39, P<0,05). В обеих группах исследования наблюдалась ассоциация вчСРБ с уровнем САД, ДАД, клубочковой фильтрацией, уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности, а при сопутствующей ХБП – с гипертриглицеридемией.

Вероятно, хроническое воспаление в условиях гиперурикемии способствует ремоделированию сосудистого русла, формированию АГ с гипертрофией ЛЖ и нарушением его диастолического наполнения, снижению почечного кровотока, ухудшению функционального состояния почек и, в конечном итоге, прогрессированию диастолической формы сердечной недостаточности.

В последние годы все большее внимание исследователей приковано к поиску новых альтернативных методов диагностики сосудистого повреждения. В качестве маркеров воспалительной активности и нарушения функции эндотелия при различных заболеваниях активно стали изучать факторы клеточного роста [74]. Мы проанализировали содержание в плазме крови основного фактора роста фибробластов, тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB, ангиопоэтина-2, эритропоэтина, а также маркера эндотелиальной дисункции – VEGF-A у больных подагрой в зависимости от наличия АГ и функционального состояния почек (таблицы 29 и 30).

У больных подагрой с АГ и нормальным уровнем АД по сравнению с группой контроля регистрировалось увеличение профиброгенных факторов сосудистого роста – ангиопоэтина-2, основного фактора роста фибробластов и тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB и маркера эндотелиальной дисфункции – VEGF-A.

Таблица 29

Плазменное содержание факторов сосудистого роста у больных подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=36)	Пациенты с АГ (n=91)
FGF-basic, пг/мл	9,1 [8,5; 10,1]	23,7* [19,0; 39,8]	49,3*,** [23,7; 70,1]
PDGF-AA, пг/мл	2145,37 [1146,3; 9485,3]	5915,6* [1587,1; 14735,9]	17781,7*,** [7388,7; 24943,5]
PDGF-BB, пг/мл	3286,1 [131,2; 12475,8]	8169,7* [3966,7; 18383,0]	20361,7*,** [15064,1; 27769,0]
Angiopoietin-2, пг/мл	45,5 [11,7; 71,5]	117,8* [106,0; 210,8]	268,3*,** [119,8; 320,1]
EPO, пг/мл	262,4 [162,4; 428,7]	223,8 [127,1; 315,2]	363,0*,** [190,4; 447,3]
VEGF-A, пг/мл	147,2 [29,3; 413,6]	447,1* [259,1; 659,7]	849,0*,** [600,0; 987,5]

Примечание: *- P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, **- P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без повышения АД.

У пациентов с повышенным АД содержание FGF-basic в 5 раз превышало показатель здоровых лиц (P<0,001) и в 2 раза пациентов с нормальным уровнем АД (P<0,01)

В настоящее время к факторам ангиогенеза, кроме FGF-basic относят так же семейство ангиопоэтинов, наиболее изученным из которых является ангиопоэтин-2 [90]. Известно, что увеличение его содержания в плазме крови стимулирует сосудистую проницаемость, инициирует гибель эндотелия и регрессию сосуда, а действуя синергично с васкулоэндотелиальным фактором в условиях гипоксии, он усиливает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, обеспечивая рост сосудистой стенки [60].

В нашем исследовании уровень ангиопоэтина-2 в группе больных подагрой с АГ составил 268,3 [119,8; 320,1] пг/мл, что 2,3 раза выше группы

сравнения (117,8 [106,0; 210,8]; P<0,001) и в 5 раз показателя здоровых лиц (45,5 [11,7; 71,5]; P<0,01).

Фактор роста эндотелия VEGF-A в плазме больных подагрой оставался повышенным в обеих группах исследования, как при межгрупповом сопоставлении (P<0,001), так и в сравнении с контролем (P<0,01).

При проведении сравнительного анализа содержания в плазме крови тромбоцитарных факторов роста получены статистические различия между всеми группами исследования (P<0,001). Максимальные концентрации PDGF-AA и PDGF-BB установлены у больных подагрой с наличием АГ, составляя соответственно 17781,7 [7388,7; 24943,5] и 20361,7 [15064,1; 27769,0] против 5915,6 [1587,1; 14735,9] и 8169,7 [3966,7; 18383,0] пг/мл пациентов с нормальными усредненными показателями АД (P<0,001 для всех категорий). При этом, в группе нормотонии статистическая достоверность отмечена как в сравнении с контролем (P<0,01), так и с группой АГ (P<0,001).

Таким образом, у больных подагрой повышенный синтез тромбоцитарных факторов роста активирует деление фибробластов, гладкомышечных клеток, способствуя структурному ремоделированию сосудистой стенки, инициации атеросклеротического повреждения, усилению тромбообразования и прогрессированию АГ.

Интересные данные были получены при определении плазменного уровня эритропоэтина у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ. Оказалось, что среди мужчин с нормальным АД, вопреки ожидаемому увеличению содержания EPO, отмечалось его снижение в сравнении с пациентами с АГ. При этом, значимых различий в содержании EPO между нормотониками и показателем здоровых лиц выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что в условиях гемодинамической нагрузки, увеличения общего периферического сопротивления сосудов реализуется компенсаторно-защитный механизм, направленный на усиление ренального кровотока, гиперфильтрацию и гемоконцентрацию, приводящих к увеличению концентрации эритропоэтина.

Между тем, у больных подагрой с отсутствием АГ содержание фактора роста EPO не превышает аналогичный показатель группы контроля.

Далее, содержание факторов клеточного роста мы оценили у всех мужчин с подагрой в зависимости от функционального состояния почек (таблица 30).

Таблица 30

Плазменное содержание факторов сосудистого роста у больных подагрой в зависимости от наличия ренальных нарушений

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Больные подагрой	
		Без ХБП (n = 62)	С наличием ХБП (n = 65)
FGF-basic, пг/мл	9,1 [8,5; 10,1]	19,1* [17,5; 19,4]	58,4*,** [40,3; 70,4]
PDGF-AA, пг/мл	2145,37 [1146,3; 9485,3]	13900,3* [5915,1; 21475,1]	13191,2* [1290,2; 21211,0]
PDGF-BB, пг/мл	3286,1 [131,2; 12475,8]	15100,8* [8430,7; 20400,1]	22361,7*,** [15064,1; 27769,0]
Angiopoietin-2, пг/мл	45,5 [11,7; 71,5]	110,2* [13,4; 118,7]	370,7*,** [215,8; 355,4]
EPO, пг/мл	262,4 [162,4; 428,7]	364,2 [299,8; 450,8]	227,2*,** [136,7; 396,2]
VEGF-A, пг/мл	147,2 [29,3; 413,6]	517,1* [405,7; 788,1]	852,0*,** [564,0; 1030,5]

Примечание: *- P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, **- P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек.

У больных подагрой с наличием ХБП в сравнении с пациентами с сохраненной функцией почек превалировало повышение плазменного содержания маркеров гломерулосклероза и интерстициального фиброза: ангиопоэтина-2, основного фактора роста фибробластов и тромбоцитарных фаторов роста -АА и -ВВ гомодимеров. При этом, между группами с наличием и отсутствием ХБП достоверной разницы по уровню PDGF-AA выявлено не было, в то время, как содержание PDGF-BB оказалось значительно выше у мужчин с нарушением

функционального состояния почек в сравнении с контролем (P<0,01) и пациентами с нормальной функцией почек (P<0,001).

Одним из наиболее изученных предикторов патологического неоангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A [77]. Известно, что васкулоэндотелиальный фактор роста повышает проницаемость сосудистой стенки, стимулирует дифференцировку, пролиферацию и миграцию почечных эндотелиальных клеток, принимает участие в процессах неоваскуляризации и ремоделировании почечного интерстиция [77, 170]. В физиологических условиях синтезируется подоцитами клубочков почек, клетками тубулярного эпителия и гломерулярного эндотелия [156]. У наших больных васкулоэндотелиальный фактор роста оказался повышенным в обеих группах исследования, при сравнении между собой (P<0,001) и группой контроля (P<0,01).

Ухудшение функционального состояния почек у пациентов с подагрой сопровождалось статистически значимым снижением уровня фактора роста эритропоэтина при сравнении с больными с сохраненной функцией почек (P<0,001) и группой контроля (P<0,01). Пациенты с отсутствием почечного повреждения не имели статистических различий по величине эритропоэтина с показателем здоровых лиц (P>0,05), однако, были выше, чем у больных подагрой с наличием ХБП (P<0,001). Примечательно, что все пациенты имеющие призанаки структурного повреждения почек демонстрировали нормальное содержание гемоглобина и эритроцитов в одной единице крови. В этой связи, на наш взгляд, увеличение содержания фактора роста эритропоэтина в плазме крови больных подагрой позволяет рассматривать его в качестве предиктора ранней ишемии почек и нарушения эритропоэза у данной категории больных.

У всех пациентов с подагрой отмечалось повышение плазменного содержания профиброгенных факторов ангиогенеза – ангиопоэтина-2, основного фактора роста фибробластов, тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB, а так же маркера эндотелиальной дисфункции тубулоинтерстиция – VEGF-A. Таким образом, изучение факторов клеточного роста, возможно, позволит использовать их в качестве диагностического и

прогностического маркера сердечно-сосудистых и ренальных осложнений наряду с уже известными маркерами воспаления (вчСРБ).

3.4.1. Взаимосвязь ангиогенных факторов клеточного роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Angiopoeitin-2, VEGF-A, EPO) с уровнем С-реактивного белка, структурно-функциональными нарушениями миокарда левого желудочка и показателями функционального состояния почек

С целью уточнения связи изучаемых факторов сосудистого роста с параметрами кардиогемодинамики, маркерами системного воспаления и функцией почек у всех больных подагрой проведен корреляционный анализ.

Ассоциации между повышением содержания основного фактора роста фибробластов и показателями структурно-функциональных нарушений миокарда отражены в таблице 31.

Таблица 31

Корреляционные связи между уровнем FGF-basic и структурно-функциональными показателями миокарда у больных подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
КДР ЛЖ, мм	0,39*	0,17**	0,13	0,01
КСО ЛЖ, мл	0,11	0,24*	0,11	0,07
ТМЖПд, мм	0,14	0,31*	0,06	0,38**
ТЗСд, мм	0,21	0,25*	0,02	0,47*
ИММЛЖ, г/м^2	0,45*	0,33**	0,11	0,32*
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,06	0,41*	0,17	0,42*
E/Em, усл. ед.	0,28**	0,33*	0,35*	0,09

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Установлена взаимосвязь повышенного содержания FGF-basic с толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,31, P<0,05), задней стенки ЛЖ (r=0,25, P<0,05) и индексом массы миокарда ЛЖ (r=0,33, P<0,05) в группе больных подагрой с наличием АГ. Кроме того, у пациентов с повышенным АД отмечена связь основного фактора роста фибробластов с параметрами диастолической дисфункции – индексированным обьемом ЛП (r=0,41, P<0,05) и отношением E/Em (r=0,33, P<0,05).

У мужчин с нормальным уровнем АД установлены ассоциации FGF-basic с КДР ЛЖ (r=0,33, P<0,05), ИММЛЖ (r=0,45, P<0,05) и E/Em (r=0,28, P<0,001).

Ухудшение функционального состояния почек сопровождалось корреляцией FGF-basic с толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,38, P<0,001), задней стенки (r=0,47, P<0,05) ЛЖ, ИММЛЖ (r=0,32, P<0,05) и индексом КДО ЛП (r=0,42, P<0,05). В группе больных с отсутствием ХБП установлена взаимосвязь FGF-basic с параметром диастолической функции миокарда – отношением E/Em (r=0,35, P<0,05).

Анализ связи изучаемого фактора роста с клинико-лабораторными особенностями заболевания (таблица 32) продемонстрировал ассоциацию FGF с тяжестью подагры, МК сыворотки крови, показателями фильтрационной способности почек, цистатином С, плазменным содержанием ангиопоэтина-2 и маркером эндотелиальной дисфункции – VEGF-A во всех группах исследования независимо от уровня АД и наличия ХБП. Пациенты с АГ и сохраненой функцией почек показали наличие обратной зависимости между уровнем FGF-basic и содержанием ЕРО (r=-0,48, P<0,05 и r=-0,24, P<0,05 соответственно).

Таблица 32

Связь плазменного содержания FGF-basic с клинико-лабораторными особенностями подагры и маркерами системного воспаления у пациентов с подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
Длительность подагры, годы	0,37*	0,22*	0,17	0,29*
Число пораженных суставов, n	0,36*	0,23*	0,16	0,17
Количество суставных атак в год, n	0,41*	0,15	0,33*	0,004
Возраст, годы	0,38*	0,33*	0,12	0,27*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,46*	0,31*	0,06	0,41*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	0,12	0,23*	0,005	0,34**
Цистатин С, мг/л	0,49*	0,43*	0,31*	0,46*
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	0,39*	0,61*	0,63**	0,57**
CKD-EPIcr-cysC, мл/мин/1,73 $м^2$	-0,61**	-0,55*	-0,41**	0,51*
ВчСРБ, мг/л	0,34*	0,15	0,28*	0,15
PDGF-AA, пг/мл	0,09	0,13	0,09	0,02
PDGF-BB, пг/мл	0,33*	0,18**	0,16	0,19
Angiopoietin-2, пг/мл	0,78*	0,48*	0,63**	0,32*
EPO, пг/мл	-0,16	-0,48*	-0,24*	-0,14
VEGF-A, пг/мл	0,42*	0,19*	0,24*	0,25**

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Интересным является тот факт, что очевидная связь фактора роста фибробластов с показателями субклинического воспаления выявлена у пациентов с нормальным уровнем АД (r=0,34, P<0,05) и сохраненной функцией почек (r=0,28, P<0,05), в то время как наличие АГ и ХБП этой взаимосвязи не продемонстрировали.

Известно, что почки содержат одни из самых высоких концентраций белка FGF-basic, ответственного за повреждение клубочков, формирование гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Выявление ассоциаций FGF-basic с показателями функционального состояния почек, гиперурикемией и уровнем вчСРБ у пациентов с подагрой без ХБП указывает на негативный вклад профиброгенных факторов стимуляции ангиогенеза, тяжелых метаболических нарушений и участие системного воспаления в механизмах структурного ремоделирования сосудистого русла, способствующих раннему формированию ХБП.

Далее, мы оценили взаимосвязь ангиопоэтина-2 с параметрами эхокардиографии (таблица 33).

Повышенные уровни циркулирующего ангиопоэтина-2 при сопутствующей АГ имели прямую связь с обьемными характеристиками ЛЖ – уровнем КСО (r=0,21, P<0,05), УО (r=0,16, P<0,05) и ФВ ЛЖ (r=-0,21, P<0,05). Кроме того, установлены связи Ang-2 с ТМЖПд в группах АГ (r=0,22, P<0,05) и сохраненной фунцией почек (r=0,26, P<0,05); индексированным показателем обьема ЛП и отношением E/Em у пациентов с повышенным АД, наличием и отсутствием ХБП (P<0,05).

У мужчин с подагрой с отсутствием АГ отмечены корреляции ангиопоэтина-2 с КДР ЛЖ (r=0,41, P<0,05), УО (r=0,42, P<0,05) и ИММЛЖ (r=0,34, P<0,05).

Таблица 33

Корреляционные связи между уровнем Ang-2 и структурно-функциональными показателями миокарда у больных подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
КДР ЛЖ, мм	0,41*	0,15	0,11	0,15
КСР ЛЖ, мм	0,06	0,15	0,01	0,47*
КСО ЛЖ, мл	0,03	0,31*	0,08	0,19
УО, мл	0,42*	0,46*	0,001	0,08
ФВ ЛЖ, %	-0,04	-0,21*	-0,11	-0,22*
ТМЖПд, мм	0,12	0,22*	0,26**	0,19
ТЗСд, мм	0,11	0,17	0,26*	0,11
ИММЛЖ, г/м^2	0,34*	0,21*	0,28*	0,13
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,05	0,41*	0,42**	0,31*
E/Em, усл. ед.	0,11	0,36*	0,28*	0,26*

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Во всех группах исследования установлены ассоциации Ang-2 с маркерами прогрессирования ХБП – суточной экскрецией альбумина с мочой, клубочковой фильтрацией, цистатином крови, мочевой кислотой и уровнем вчСРБ в группе больных с ХБП (таблица 34) .

Таблица 34

Связь плазменного содержания Ang-2 с клинико-лабораторными особенностями подагры и маркерами системного воспаления у пациентов с подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
Длительность подагры, годы	0,33*	0,17	0,31*	0,21**
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,29*	0,15	0,16*	0,17
Цистатин С, мг/л	0,52*	0,42*	0,38**	0,53*
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	0,35*	0,47*	0,55**	0,42*
CKD-EPIcr-cysC, мл/мин/1,73 $м^2$	-0,61**	-0,48*	-0,43**	-0,59*
ВчСРБ, мг/л	0,21*	0,25*	0,31*	0,33*
ХС-ЛВП, ммоль/л	-0,15	-0,21**	-0,37*	-0,21**
ХС-ЛНП, ммоль/л	0,29**	0,05	0,11	0,08
PDGF-BB, пг/мл	0,21	0,09	0,15	0,26**
FGF-basic, пг/мл	0,78*	0,48*	0,63**	0,32*
EPO, пг/мл	-0,44**	-0,35*	-0,17	-0,11
VEGF-A, пг/мл	0,28**	0,04	0,12	0,23**

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Обращает на себя внимание синергизм ангиопоэтина-2 с другими факторами клеточного роста, вовлеченными в процесс ангиогенеза – уровнем FGF-basic (P<0,05) и содержанием васкулоэндотелиального фактора при нормотонии (r=0,28, P<0,001) и наличии ХБП (r=0,23, P<0,001).

Известно, что Ang-2 инициирует гибель эндотелия и вызывает регрессию сосудистой стенки. Это исследование определяет место ангиопоэтина-2 в качестве

связующего звена между нарушениями метаболизма, воспалением, развитием АГ и фиброзом почек с формированием ХБП.

Механизмы, лежащие в основе сосудистого роста, еще не определены, но накапливаются доказательства того, что циркулирующие гуморальные факторы способствуют структурно-функциональным нарушениям миокарда, обусловленными увеличением плотности гладкомышечных клеток и разрастанием в них соединительной ткани [139].

Анализируя связь тромбоцитарных факторов роста с параметрами эхокардиографии (таблица 35) выявлена взаимосвязь АА гомодимера тромбоцитарных факторов роста с ИММЛЖ (r=0,23, P<0,05), E/Em (r=0,27, P<0,05) и индексированным показателем обьема ЛП (r=0,28, P<0,001) в группе больных подагрой, страдающих АГ.

Таблица 35

Корреляционные связи между уровнем PDGF-AA и структурно-функциональными показателями миокарда у больных подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
КДО ЛЖ, мл	0,31*	0,08	0,19	0,02
ФВ ЛЖ, %	-0,24	-0,06	-0,07	-0,18
ТМЖПд, мм	0,01	0,03	0,33**	0,05
ТЗСд, мм	0,15	0,001	0,29*	0,001
ИММЛЖ, г/м^2	0,15	0,23*	0,01	0,03
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,19	0,28**	0,15	0,02
E/Em, усл. ед.	0,02	0,27*	0,001	0,07

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

У пациентов с нормальным уровнем АД и наличием ХБП ассоциаций с параметрами ЭХОКГ установлено не было. Нормальная функция почек сопровождалась ассоциацией АА-гомодимера тромбоцитарных факторов роста с толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,33, P<0,001) и задней стенки ЛЖ (r=0,29, P<0,05).

Во всех группах исследования регистрировались связи сильной силы PDGF-AA с плазменным уровнем эритропоэтина (таблица 35), васкулоэндотелиальным фактором роста и ВВ-гомодимером тромбоцитарных факторов роста (P<0,001 для всех категорий), что поддерживает гипотезу о вовлечении других клеточных компонентов атериальной стенки, способствующих увеличению PDGF в плазме.

Выявлена ассоциация PDGF-AA с маркерами почечного повреждения (таблица 36), цистатином С, суточной экскрецией мочевой кислоты мочи и числом пораженных суставов в группе больных подагрой с АГ. Независимо от уровня АД установлена положительная корреляция PDGF-AA с альбуминурией и повышенным содержанием триглицеридов, а отрицательная – с липопротеинами высокой плотности (P<0,05 для всех категорий).

Таблица 36

Связь плазменного содержания PDGF-AA с клинико-лабораторными особенностями подагры и маркерами системного воспаления у пациентов с подагрой

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
Число пораженных суставов, n	0,23	0,58*	0,09	0,17
Количество суставных атак в год, n	0,47*	0,41	0,17	0,23**
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,01	0,06	0,46*	0,17
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	0,15	0,62*	0,16	0,11
Цистатин С, мг/л	0,16	0,59*	0,16	0,11

Продолжение таблицы 35

Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	0,29**	0,29*	0,17	0,21
CKD-EPIcr-cysC, мл/мин/1,73 $м^2$	-0,09	-0,35*	-0,43**	-0,15
ТГ, ммоль/л	0,19*	0,23*	0,21	0,007
ХС-ЛВП, ммоль/л	-0,52**	-0,23**	-0,11	-0,07
PDGF-BB, пг/мл	0,48*	0,13*	0,49**	0,19
EPO, пг/мл	-0,81**	-0,29**	-0,50**	-0,41**
VEGF-A, пг/мл	0,41**	0,15*	0,42**	0,14

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Известно, что АА-гомодимер тромбоцитарного фактора роста способен стимулировать рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в то время как ВВ-изоформа продуцируется эндотелиальными клетками, моноцитами макрофагами и фибробластами [121]. Выявление корреляций PDGF-AA с атерогенными липопротеинами свидетельствует о вовлечении мышечного компонента артериальной стенки, инициации атеросклеротического поражения и прогрессировании сосудистого повреждения.

Установлены ассоциации PDGF-BB с показателями глобальной сократительной способности ЛЖ (таблица 37) – уровнем КДР ЛЖ в группах АГ (r=0,26, P<0,001), сохраненной функции почек (r=0,21, P<0,05) и наличия ХБП (r=0,26, P<0,05); показателем КСР ЛЖ у пациентов без ХБП (r=0,24, P<0,05) и УО ЛЖ независимо от уровня АД (P<0,05).

Таблица 37

Корреляционные связи между уровнем PDGF-BB и структурно-функциональными показателями миокарда у больных подагрой в зависимости от функционального состояния почек и наличия АГ

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
КДР ЛЖ, мм	0,08	0,26**	0,21*	0,26*
КСР ЛЖ, мм	0,16	0,07	0,24*	0,05
УО, мл	0,36*	0,27**	0,14	0,17
ТМЖПд, мм	0,37*	0,25	0,34*	0,33*
ТЗСд, мм	0,47**	0,26**	0,29*	0,29*
ИММЛЖ, г/м^2	0,34*	0,15	0,19	0,19
Индекс обьема ЛП, мл/м^2	0,25	0,07	0,37**	0,26**
E/Em, усл. ед.	0,01	0,03	0,14*	0,39*

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

У пациентов с нормальным АД, независимо от функции почек выявлена связь DPGF-BB с ТМЖПд (P<0,05) и у всех пациентов – с ТЗСд (P<0,05). В группах наличия и отсутствия ХБП установлена ассоциация с индексом обьема ЛП (r=0,26, P<0,05; r=0,37, P<0,05 соответственно) и отношением E/Em (r=0,39, P<0,05; r=0,14, P<0,05).

Связь BB-гомодимера тромбоцитарного фактора роста с клинико-лабораторными особенностями подагры и маркерами системного воспаления в зависимости от функционального состояния почек и наличия АГ представлена в таблице 38.

Таблица 38

Взаимосвязь плазменного содержания PDGF-BB с клинико-лабораторными особенностями подагры и маркерами системного воспаления у пациентов с подагрой в зависимости от функционального состояния почек и наличия АГ

Показатель	Больные подагрой (n=127)			
	Нормотоники	С АГ	Без ХБП	С ХБП
Длительность подагры, годы	0,33*	0,05	0,15	0,24**
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	0,58*	0,14	0,36*	0,17*
Мочевая кислота мочи, ммоль/сут	0,07	0,32*	0,07	0,02
Цистатин С, мг/л	0,28**	0,26	0,25**	0,27**
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут	0,14	0,26*	0,37*	0,25*
CKD-EPIcr-cysC, мл/мин/1,73 $м^2$	-0,41*	-0,22**	-0,27	-0,33**
ВчСРБ, мг/л	0,34*	0,21**	0,43**	0,29**
ХС-ЛНП, ммоль/л	0,35**	0,05	0,15	0,16
PDGF-AA, пг/мл	0,48*	0,13	0,49**	0,48**
FGF-basic, пг/мл	0,33*	0,18**	0,16	0,26*
EPO, пг/мл	-0,45**	-0,05*	-0,53	-0,39**
VEGF-A, пг/мл	0,94**	0,78*	0,82**	0,81**

Примечание: *- P<0,05; **- P<0,001.

Как мы видим, повышение уровня PDGF-BB было связано с увеличением продолжительности заболевания у пациентов с нормальным уровнем АД и наличием ХБП, гиперурикемией, цистатином С – при исходной нормотонии, а так же у пациентов с наличием ХБП и нормальной функцией почек. Установлены

связи PDGF-BB с традиционными маркерами функционального состояния почек в группах АГ, отсутствия и наличия ХБП.

Во всех группах исследования прослеживается независимая ассоциация PDGF-BB с уровнем СКФ, показателями неспецифического воспаления и содержанием VEGF-A. У пациентов с нормальным АД, при ухудшении функционального состояния почек или при отсутствии почечного повреждения выявлены связи сильной силы BB-гомодимера PDGF с EPO и PDGF-AA (P<0,001, соответственно). Изучаемые изоформы PDGF были независимо связаны с повышением содержания липопротеинов низкой плотности и снижением липидов высокой плостности.

Результаты этого исследования показывают, что увеличение содержания тромбоцитарных факторов роста в плазме крови больных подагрой с умеренной АГ и наличием ХБП в основном связано с активация тромбоцитов. Наличие ассоциативной связи PDGF с компонентами дислипидемии, структурно-функциональными параметрами миокарда и показателями клубочковой фильтрации свидетельствует о негативном влиянии повышенной экспрессии тромбоцитарных факторов роста в нарушениях кардиогемодинамики и ухудшении функционального состояния почек, связанных с формированием нефросклероза.

3.5. Прогнозирование риска развития раннего поражения почек у мужчин с подагрой

В нашем исследовании признаки хронического почечного повреждения регистрировались у 64,5% мужчин с подагрой. С целью определения предикторов преклинического поражения почек у больных подагрой проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В математическую модель предварительно было отобрано 68 параметров (показатели ремоделирования миокарда, клинико-биохимические особенности заболевания, вчСРБ, цистатин крови и др.), которые при поведении корреляционного анализа показали

статистически значимые ассоциации с показателями функционального состояния почек. Данные параметры были включены в математическую модель построения логистической регрессии. Наличие или отсутствие ХБП рассматривали в модели в виде переменной P, для которой существует два значения: 0 или 1. Формула для определения вероятности развития ХБП, согласно уравнению логистической регрессии, представлено в виде:

$$F = P(Y = 1/x) = \frac{e^B}{1+e^B} = \frac{1}{1+e^{-B}}$$, где

P – вероятность развития ХБП;

e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828;

$B = a + c1*x_1 + c2*x_2 + c3*x_3 + c4*x_4 + c5*x_5 + c6*x_6$ – линейное уравнение регрессии;

x1 –x6 – значения независимых переменных;

a – константа регрессионного уравнения;

c1-c6 – константа и коэфициенты в модели бинарной логистической регрессии.

После проведения корреляционного анализа были получены результаты коэфициентов, указанных в таблице 39.

Таблица 39

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития ХБП у пациентов с подагрой

Предиктор	Коэффициент	Ошибка	ОШ [95% ДИ]	Wald χ^2	P
Intercept	-1,05950	1,413	1,91 [0,86; 2,95]	5,616	0,04
EPO, пг/мл	-0,00509	0,001	1,71 [1,14; 2,51]	8,457	0,003
PDGF-BB, пг/мл	9,15175	2,991	1,11 [1,08-2,16]	9,309	0,002
МК мочи, ммоль/сут	-0,20511	0,127	0,31 [0,62-1,33]	4,602	0,03
Em/Am, усл. ед.	-1,29215	0,868	1,27 [0,04-1,47]	6,215	0,01
ИММЛЖ, г/м^2	0,015196	0,006	1,14 [1,03; 1,32]	5,131	0,023
Число атак, n	0,538415	0,266	1,71 [1,03-2,97]	4,085	0,043

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, уравнение логистической регресии для выявления вероятности развития ХБП у пациентов с подагрой может быть представлено следующим образом:

$$B = -1{,}05-0{,}005*x1+9{,}15*x2-0{,}205*x3-1{,}29*x4+0{,}01*x5+0{,}53*x6,$$

где: x_1 – содержание EPO в плазме крови (пг/мл); x2 – содержание PDGF-BB в плазме крови (пг/мл); x3 – уровень мочевой кислоты мочи (ммоль/сут); x4 – отношение Em/Am (усл. ед.); x5 – индекс массы миокарда (г/м^2); x6 – число суставных атак в год (абс. число).

При внесении соответствующих переменных в уравнение можно расчитать логарифм шансов: ОШ = P/(1–P) определения ХБП. Для верификации вероятности прогнозирования нарушения функционального состояния почек необходимо полученное числовое выражение подставить в формулу:

$$P\ (ХБП) = \frac{1}{1+e^{-B}}$$

Для комплексной оценки качества математической модели проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (рисунок 18).

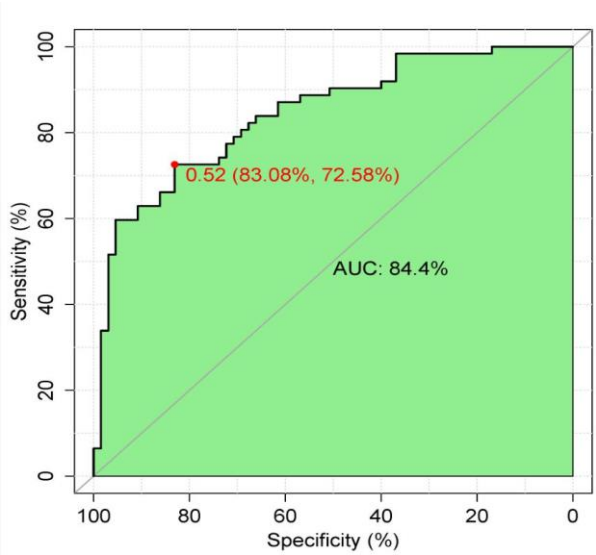


Рисунок 18. ROC-кривая математической модели прогнозирования ХБП у пациентов с подагрой без признаков структурного повреждения почек, построенная методом логистической регрессии.

При интервале AUC=0,9-1,0 – качество модели отличное; при 0,8-0,9 – хорошее; 0,7-0,8 – среднее; при 0,6-0,7 – слабое и при интервале 0,5-0,6 – неудовлетворительное. Как мы видим, значение AUC данной ROC-кривой составляет 0,84, что соответствует хорошему качеству предлагаемой математической модели. Чувствительность кривой составила 83,08%, специфичность 72,58%. Данная кривая позволила установить порог отсечения, равный величине 0,60. В случае расчета вероятности ≥0,52 следует считать вероятной наличие ХБП у пациентов с подагрой.

Для оценки работы модели в практической деятельности приводим несколько вариантов клинических примеров.

Клиническое наблюдение 1.

Пациент К., 35 лет. С детства страдал морбидным ожирением. Традиционные медикаментозные (Сибутрамин 10 мг) и немедикаментозные (низкокалорийная диета, физические нагрузки) способы борьбы с ожирением оказались неэффективны.

В 2012 году с целью снижения массы тела пациенту проведено лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка (ЛРБЖ). Терапия оказалась эффективной, пациенту удалось похудеть на 30 кг, индекс массы тела составил 32,5 кг/м^2.

Спустя 2 года после операции, на фоне погрешностей в диете, развилась клиника классического варианта подагрического артрита первых плюсне-фаланговых суставов обеих стоп. Уровень МК в сыворотке крови составил 825 мкмоль/л, в синовиальной жидкости при проведении поляризационной микроскопии обнаружены кристаллы моноурата натрия. Выставлен диагноз подагры, в качестве базисной гипоурикемической терапии назначен Аллопуринол в дозе 200 мг в сутки, однако, в связи с развитием симптомов желудочной диспепсии, пациент назначенную терапию не получал. Суставной синдром непрерывно рецидивировал, обострения наблюдались 1-2 раза в месяц с вовлечением в процесс голеностопных, коленных, локтевых, плечевых суставов,

суставов кистей. Эпизоды острого артрита купировал самостоятельно приемом Нимесулида в течение 7-8 дней. С 2015 года регистрировалось появление множественных тофусов в области ушных раковин, локтевых и голеностопных суставов. В сентябре того же года проведено оперативное удаление тофусов левого логтевого сустава. С 2016 года развилась АГ, однако, пациент контроль АД регулярно не осуществлял, антигипертензивную терапию не получал. Максимальный уровень АД, со слов, составил 150/90 мм рт. ст.

В июле 2017 года, внезапно, на фоне полного благополучия, появилась рвота съеденной пищей, выпитой жидкостью, прогрессирующая потеря массы тела, выраженная мышечная слабость, обширные геморрагические высыпания на коже туловища и конечностей, а так же ноющие боли в верхних отделах живота, в связи с чем пациент в экстренном порядке был госпитализирован хирургическое отделение Дорожной клинической больницы г. Читы.

Из анамнеза жизни установлено, что пациент работает в системе МВД, ведет малоподвижный образ жизни. Имеет генетическую предрасположенность – отец и брат страдают подагрой.

Данные физикального обследования. При поступлении в стационар состояние больного было тяжелым за счет наличия интенсивного болевого синдрома в животе, симптомов желудочно-кишечной диспепсии, мальабсорбции и выраженной астенизации. Кожные покровы бледные, тургор снижен, в области туловища и конечностей визуализировались множественные обширные геморрагические высыпания (рисунки 19 и 20). Индекс массы тела на момент госпитализации составил 27 кг/м^2. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отмечаются отеки стоп и голеней до средней трети бедер, в области голеней симметрично трофические нарушения и зоны гиперпигментации. При осмотре обращало на себя внимание суставной синдром в виде отека, локальной гипертермии, гиперемии первых плюсне-фаланговых суставов стоп, поражения голеностопных суставов и положительного симптома «сдавления». Грудная клетка гиперстенической формы, симметричная. При перкуссии определяется ясный легочный звук над всеми легочными полями. Аускультативно

высушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При осмотре прекардиальная область не изменена. ЧСС 98 в минуту. Пульс 98 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот напряжен, при поверхностной пальпации резко болезненный в эпигастрии и мезогастрии. Размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Нижний край печени по краю реберной дуги, закруглен, безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется, перкуторно ее размеры составили 6×5 см. Область почек без изменений, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» по косто-вертебральным углам отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, не учащенное. Диурез снижен (водная нагрузка 1400-1500 мл, суточный диурез 700-800 мл). Стул нерегулярный, оформленный.

Учитывая болевой синдром в верхних отделах живота, синрдром желудочно-кишечной диспепсии, мальабсорбции и данные анамнеза пациенту выставлен предварительный диагноз: Состояние после бандажирования желудка от 2012 г. Стеноз желудка. Перфорация желудка? Перитонит. В экстренном порядке проведена лапаротомия, удаление бандажа, ушивание перфоративного отверстия, санация и дренирование брюшной полости.

Данные лабораторных и инструментальных исследований (на момент поступления в стационар).

В общем анализе крови выявлено снижение уровня гемоглобина − 81 г/л и эритроцитов − $3{,}97\times10^{12}$/л, лейкоцитоз − $13{,}4\times10^{9}$/л, увеличение среднего объема эритроцитов до 105 фл, цветового показателя − 1,12, тромбоциты − 210×10^{9} г/л, ускорение СОЭ до 44 мм/час.

Биохимия крови: повышение уровня креатинина − 287,8 мкмоль/л, общего билирубина − 20,1 мкмоль/л, прямого билирубина − 8,5 мкмоль/л (0,0−4,3), мочевой кислоты − 754,3 мкмоль/л, СРБ − 120,1 мг/л, гипонатриемия − 134 ммоль/л, гипокалиемия − 2,44 ммоль/л, снижение хлоридов − 83,6 ммоль/л, гипопротеинемия – 41,0 г/л.

В общем анализе мочи выявлена однократно следования протеинурия − 0,033 г/л, единичные гиалиновые цилиндры 1-1-2 в поле зрения.

Эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС) при поступлении: Слизистая нижней трети пищевода гиперемирована на вершинах складок, эрозирована. В субкардии, на малой кривизне сужение просвета желудка до 7-8 мм за счет сдавления экзогастральным бандажом. Верхняя треть желудка увеличена в размерах. В просвете его большое количество жидкости. Слизистая гиперемирована с мелкими эрозиями. В средней и нижней трети желудка картина смешанного гастрита. Привратник и луковица 12 п. кишки не изменены. Заключение: Состояние после бандажирования желудка. Эрозивный эзофагит. Очаговый гастрит.

По заключению *ультразвукового исследования органов живота (УЗИ)* наличие свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Признаки калькулезного холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы. *УЗИ почек* без струкутрных изменений.

Компьютерная томография органов живота: деформация желудка за счет бандажа, верхний отдел желудка (выше стояния бандажа) расширен, содержит большое количество жидкости**,** наблюдаются признаки перфорации желудка, пневмоперитонеум, увеличение и диффузные изменения печени, увеличение желчного пузыря, увеличение лимфоузлов брыжейки.

ЭКГ: Ритм синусовый регулярный с ЧСС 96 ударов в минуту, низковольтажная ЭКГ, снижение процессов реполяризации в высоких боковых отделах.

Послеоперационный период протекал тяжело, что было обусловлено основным заболеванием, развитием левосторонней полисементарной пневмонии, нарастанием тяжести анемии до 84 г/л, выраженными метаболическими нарушениями, обострением суставного синдрома. На фоне инфузинной, антибактериальной терапии, трансфузии эритроцитарной массы в объеме 826 мл (после улучшения почечной фильтрации и стабилизации уровня азотисых шлаков), введения препаратов железа, витамина B_{12}, динамика состояния

положительная – пневмония разрешилась, уровень гемоглобина при выписке − 144 г/л, креатинин − 88 мкмоль/л. Общий анализ мочи – без патологии.

После улучшения общего состояния, стабилизации гемодинамики, куппирования проявлений острого артрита в стационаре повторно проведены дополнительные лабораторно-инструментальные исследования:

В общем анализе крови отмечалось нормализация уровня гемоглобина − 138 г/л и эритроцитов − $3{,}97\times10^{12}$/л, сохранялся лейкоцитоз − $12{,}4\times10^{9}$/л, цветовой показатель − 1,01, тромбоциты − 210×10^{9} г/л, ускорение СОЭ до 24 мм/час.

В биохимическом анализе крови: снижение креатинина до 98,9 мкмоль/л, общего билирубина до 12,2 мкмоль/л (прямой билирубин − 3,8 мкмоль/л). Мочевая кислота сыворотки крови составила 451 мкмоль/л, мочевая кислота суточной мочи – 2,5 ммоль/сут.; вчСРБ − 43,2 мг/л. Уровень ЕРО 241,3 пг/мл, PDGF-BB 25324,3 пг/мл, FGF-basic 70,41 пг/мл, суточная экскреция альбумина с мочой 18 ммоль/сут, цистатин крови 0,86 мг/дл, СКФ стандарнтым методом 98 мл/мин/1,73 м^2, по формуле CKD-EPIcr-cysC 95 мл/мин/1,73 м^2.

В общем анализе мочи патологии не выявлено.

По данным ЭФГДС в послеоперационном периоде наблюдалась положительная динамика – уменьшение размера верхней трети желудка, улучшение эвакуаторной функции желудка.

Трансторакальная эхокардиография: линейный размер ЛП 4,3 см, обьем ЛП 82,9 мл, индекс обьема ЛП 43,86 мл/м^2, ТМЖП 1,4 см, ТЗС ЛЖ 1,3 см, ОТС ЛЖ 0,57, УО 78 мл, ММЛЖ 251,7 г., ИММЛЖ 133,22 г/м2, ФВ 65%, СУ 35%, пиковая скорость Е 73 см/сек, пиковая скорость А 58 см/сек, Е/А 0,25, Dte ЛЖ 168 мс, IVRT ЛЖ 75 мс, Sm латерального отдела 8,5 см/сек, Em/Am =1,65, Sm септального отдела 9,5 см/сек, Em латерального отдела ФК МК 7,8 см/сек, Em перегородочной области 8,3 см/сек, E/Em септальной области 8,8, E/Em боковой области 9,61. Заключение: По эхокардиографии признаки равномерной концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка с нарушением

диастолической функции по типу псевдонормализации, увеличение обьемных характеристик левого предсердия. Ложные хорды в левом желудочке.

Суточное мониторирование АД: При мониторировании АД днем выявлена лабильная артериальная гипертензия за счет САД и ДАД, ночью стабильная артериальная гипертензия за счет САД и нормотония за счет ДАД с максимальным повышением САД до 180 мм рт. ст. и ДАД до 110 мм рт. ст. Степень ночого снижения САД 9% и адекватное снижение ДАД (СНС 14%). Процент превышения САД днем 30%, ДАД днем 32%; САД ночью 71 %, ДАД ночью 0%.

Таким образом, по совокупности клинико-анамнестических данных и на основании проведенных лабораторных и инструментальных исследований был сформулирован клинический диагноз: *Основной:* Состояние после бандажирования желудка от 2012 г. Стеноз желудка. *Осложнения:* Прикрытая перфорация желудка с формированием перигастрального абсцесса. Застойная пневмония в нижней доле левого легкого. Хроническая анемия смешанного генеза (железо-, B_{12}-дефицитная) средней степени, обострение. *Сопутствующий:* Избыточная масса тела с ИМТ 27 кг/м^2. Гипертоническая болезнь II стадия, целевой уровень АД, риск 3. Риск по Framingham 1%. Подагра, метаболический вариант, тофусная форма, хроническое интермиттирующее течение, с преимущественным с поражением I плюсне-фаланговых суставов стоп, голеностопных, коленных, локтевых суставов, средней степени тяжести, обострение. Оперативное удаление тофусов левого локтевого сустава в 2015 г. НФС I. Эрозивный эзофагит, гастрит.

С учетом имеющихся данных, в целях верификации диагноза ХБП составляем уравнение логистической регрессии, согласно разработанной математической модели, вычисляя величину B по формуле:

$$B = -1{,}05-0{,}005*x1+9{,}15*x2-0{,}205*x3-1{,}29*x4+0{,}01*x5+0{,}53*x6,$$

где: x1 – содержание EPO в плазме крови (241,3 пг/мл); x2 – содержание PDGF-BB в плазме крови (25324,5 пг/мл); x3 – уровень мочевой кислоты мочи (2,5

ммоль/сут); x4 – отношение Em/Am (1,65); x5 – индекс массы миокарда (133,2 г/м^2); x6 – число суставных атак в год (3 в год).

Подставляя известные переменные в уравнение, получаем значение B:

B = -1,05-0,005*241,3+9,15*25324,5-0,205*2,5-1,29*1,65+0,01*133,2+0,53*3= 1,09

Далее вставляем полученную величину в готовую формулу (расчет производится в калькуляторе, созданном в программе Exell, 2016) и получаем значение P = 0,25. Данная величина не превышает порога отсечения 0,52, и, соответственно, свидетельствует об отсутствии наличия ХБП. Вероятно, преходящее нарушение функционального состояния почек у больного с ожирением со сложной синтропией было обусловлено наличием основного заболевания, снижением обьема циркулирующей крови на фоне синдрома мальабсорбции, тяжелыми метаболическими, гипоксическими и электролитными нарушениями. При стабилизации состояния, восстановлении водно-электролитного баланса, у пациента регистриуется улучшение функционального состояния почек и отсутствие признаков ХБП.

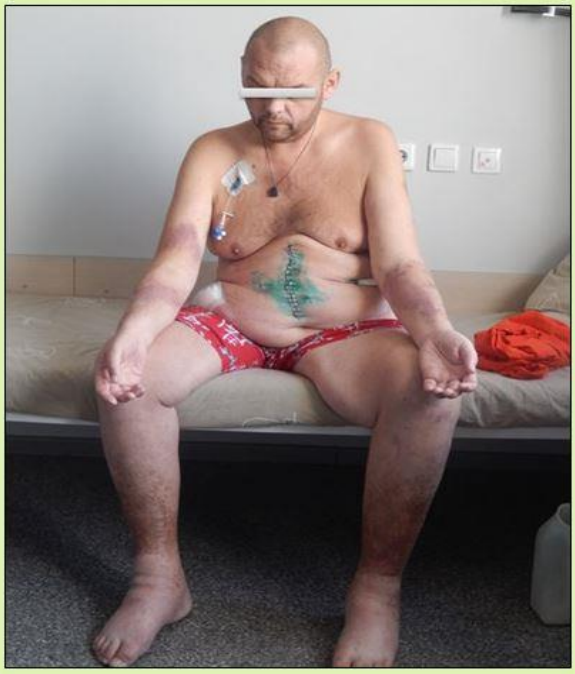


Рисунок 19. Внешний вид пациента К., 35 лет.

Рисунок 20. Пациент К., крупные тофусы логтевых суставов. Обширные гематомы в области верхних конечностей.

Клиническое наблюдение 2.

Пациент С., 47 лет. В 20 лет впервые развился эпизод острого подагрического артрита первого плюснефалангового сустава правой стопы. Через 7 лет развился рецидив артрита в области большого пальца левой стопы. Суставной синдром продолжался в течение 5-7 дней, купировался приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (Нимесулид 100 мг/сут). С этого периода времени отмечается упорное прогрессирование заболевания с вовлечением голеностопных, коленных, лучезапястных и плечевых суставов, формированием тофусов в области логтевых суставов, межфаланговых суставов кистей и стоп. Пациенту проведена полязационная микроскопия синовиальной жидкости, выявлены кристаллы моноурата натрия (рисунок 21), выставлен диагноз подагры. При проведении УЗИ почек диагностированы незначительное расширение и деформация чашечно-лоханочных систем. Пациент регулярно наблюдался у терапевта, принимал аллопуринол в суточной дозе 200 мг. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови достигал 600 мкмоль/л. Постепенно атаки подагрического артрита становились более продолжительными, достигая 10-14 дней, не куппировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, рецидивировали с частотой 4 раза в год, возникали частые эпизоды острого пиелонефрита (мочевой синдром, лихорадка до 39^0С – с 2000 по 2014 г., VI/2016 гг.). В условиях стационара болевой синдром куппировался введением системных глюкокортикостероидов.

С 37 лет диагностирован 2 тип сахарного диабета, который компенсировался применением сахароснижающей терапии (гликемия натощак 5-7 ммоль/л, постпрандиальная гликемия не превышала 10 ммоль/л). С этого же времени – артериальная гипертензия, с максимальным повышением АД до 200/120 mmHg, «офисные цифры» АД до 120/80 mmHg (на фоне приема Таб. Вальсакор 80 мг, Таб. Карведилол 50 мг/сут.).

В 2016 году дебют ишемической болезни сердца в виде рецидивирующего инфаркта миокарда с зубцом Q в задне-диафрагмальной области ЛЖ. При проведении селективной коронароангиографии выявлены

признаки стенозирующего атеросклероза передней нисходящей артерии в средней трети до 40% и в дистальной трети правой коронарной артерии − 100%. Выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии в сентябре 2016 года. Послеоперационный период осложнился массивным желудочным кровотечением с геморрагическим шоком, которые были успешно купированы консервативными методами терапии, пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное долечивание. Антиангинальную, гипотензивную, дезагрегантную терапию пациент получал в полном обьеме, согласно полученным рекомендациям. Ангинозный синдром рецидивировал редко, в основном, при умеренной физической нагрузке или психоэмоциональном напряжении. Явлений декомпенсации хронической сердечной недостаточности не отмечалось. Однако, у пациента сохранялись часто рецидивирующие атаки подагрического артрита с явлениями уратной нефропатии, быстропрогрессирующая потеря массы тела, увеличения количества тофусов, которые стали определятся не только в области суставов, но и локально, в подкожной жировой клетчатке верхних и нижних конечностей. Следует отметить, что наследственной предрасположенности по сердечно-сосудистым заболеваниям, эндокринной патологии и подагре у пациента выявлено не было.

Ухудшение состояния отмечалось в течение 6 дней, когда на фоне полного благополучия внезапно появились интенсивные боли в левой половине поясничной области, фебильная лихорадка, дизурия, макрогематурия. С диагнозом: мочекаменная болезнь, почечная колика слева, пациент был госпитализирован в урологическое отделение Дорожной клинической больницы г. Читы. Пациент в течение

Данные физикального обследования. При поступлении в стационар состояние больного тяжелое. Кожа бледная, истончена, тургор снижен, в области логтевых суставов, межфаланговых суставах кистей и стоп визуализируются крупные тофусы (рисунок 22). Акроцианоз. Отмечается деформация межфаланговых суставов кистей, стоп, коленных и плечевых суставов. Индекс массы тела составил 17,5 кг/м^2. Грудная клетка нормостенической формы,

симметричная. При перкуссии определяется ясный легочный звук над всеми легочными полями. Аускультативно высушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 28 в минуту. При осмотре прекардиальная область не изменена. ЧСС 124 в минуту. Пульс 124 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 90/60 мм рт. ст. (D=S). Язык сухой, обложен. Живот напряжен, при поверхностной пальпации резко болезненный в эпигастрии и мезогастрии. При пальпации нижний край печени выступал на 3,5 см ниже края реберной дуги, закруглен, безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется, перкуторно ее размеры составили 10×8 см. Область почек без изменений, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» по косто-вертебральным углам резко положительный с обеих сторон. Мочеиспускание болезненное, учащенное. Диурез сохранен (1400 мл/сут). Стул регулярный, оформленный.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

В общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 112 г/л и эритроцитов − $2{,}97\times10^{12}$/л, лейкоцитоз − $20{,}4\times10^{9}$/л, Мц – 3, Ю – 2, П – 29, С – 59, М – 1, Л – 5, СОЭ 32 мм/час.

Биохимия крови: креатинин − 221,0 мкмоль/л, общий билирубин − 14,3 мкмоль/л, мочевая кислота − 700,5 мкмоль/л, вчСРБ − 81,1 мг/л, мочевина 12 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по стандартной формуле 42 мл/мин/1,73 $м^2$, СКФ CKD-EPIcr-cysC 34 мл/мин/1,73 $м^2$, цистатин С 5,2 мг/л, FGF-basic 69,3 пг/мл, альбуминурия 148 ммоль/сут, МК мочи 1,6 ммоль/сут, PDGF-BB 12849 пг/мл, EPO 146,11 пг/мл.

В общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия до 25-20-18 в поле зрения., белок – 1,8 г/л, удельный вес – 1003, эритроциты 5-7-8 в поле зрения.

УЗИ почек и надпочечников: признаки кистозного образования левой почки 3,2*3,1 см, расширение чашечек и лоханок слева (чашечки до 2,6 см, лоханка до 1,5 см), структура паренхимы почек неоднородна за счет мелких гперэхогенных включений.

УЗИ органов живота: диффузные изменения поджелудочной железы, гепатомегалия до 13,0 см., свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено.

ТРУЗИ предстательной железы: диффузные изменения предстательной желез.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 120 в мин., синусовая тахикардия, отклонение электрической оси сердца влево, преобладание потенциалов ЛЖ, диффузные нарушения процессов реполяризации в миокарде.

Интраоперационно выполнена *двухсторонняя диагностическая уретропиелоскопия,* в ходе которой данных за обструкцию мочевых путей, наличие конкрементов в мочеточниках, почках не обнаружено. Гнойно-деструктивный процесс в почках, острая хирургическая патология были исключены.

Суточное мониторирование АД: "индексы нагрузки давлением" систолического АД в течение суток в пределах нормы. Снижение систолического АД ночью недостаточное ("nondipper"). Снижение диастолического АД ночью в пределах нормы ("dipper"). Величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД в пределах нормы.

Рентгенография стоп и кистей (рисунки 23 и 24): На рентгенограммах стоп положение костей не изменены, суставные поверхности со склеротическими нависающими краями. Субхондральные костные структуры с признаками склероза, начального остеопороза. В области пяточного бугра определяется крупный штампованный дефект, вероятно, подагрический тофус. В области правой кисти множественные эрозии суставных поверхностей (указаны белыми стрелками) со склеротическими краями и относительным отсутствием периартикулярной остеопении. Ширина суставной щели равномерно сужена. Рентгенологические признаки подагрического артрита мелких суставов стоп, кистей 3 степени.

Трансторакальная эхокардиография: линейный размер ЛП 4,1 см, обьем ЛП 74,3 мл, индекс обьема ЛП 35,3 мл/м^2, ТМЖП 1,0 см, ТЗС ЛЖ 0,95 см, ОТС

ЛЖ 0,41, УО 83 мл, ММЛЖ 286,3 г., ИММЛЖ 136,1 г/м^2, пик Е 65 см/сек, пик А 72 см/сек, Е/А 0,9, Dte ЛЖ 285 мс, IVRT ЛЖ 111 мс, Sm латерального отдела 8,2 см/сек, Sm септального отдела 7,8 см/сек, Em латерального отдела ФК МК 8,7 см/сек, Em перегородочной области 6,0 см/сек, Em/Am латерального отдела 1,7, E/Em септальной области 10,8, E/Em боковой области 7,4. Очаговый фиброз миокарда нижнего и задне-перегородочного сегментов. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена. ФВ – 78% (Тейцхольц), ФВ – 58% (Симпсон), СУ – 47%. Минимальная митральная недостаточность 1 степени. Признаки экцентрической равномерной гипертрофии миокарда левого желудочка. Диастолиическая дисфункция ЛЖ 1 типа. Аортальная регургитация 1 степени. Митральная регургитация 1-2 степени. Давление в легочной артерии среднее 20 mmHg, систолическое 35 mmHg.

Основной диагноз: Хроническая тофусная подагра. Хронический стойкий полиартрит мелких суставов кистей, стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов, тяжелое течение, III рентгенологическая стадия, умеренной степени активности. Тофусы логтевых суставов, межфаланговых суставов кистей и стоп. Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Киста левой почки. Вторичный пиелонефрит, рецидивирующее течение, обострение.

Осложнения основного заболевания: НФС II ст. ХБП С3b А2 (СКФ 42 мл/мин, CKD-EPIcr). Анемия смешанного генеза (миелотоксическая, постгеморрагическая), легкой степени тяжести, обострение.

Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 2 тип. Индивидуальный целевой уровень $HbA_1c \leq 7{,}0\%$. Диабетические микроангиопатии: ангиоретинопатия I OU, полинейропатия, нефропатия смешанного генеза. Диабетические макроангиопатии: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный кардиосклероз (Рубцовые изменения в нижне-диафрагмальной области левого желудочка после перенесенных инфарктов миокарда с зубцом Q в 2016 году). Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии в сентябре 2016 года. Желудочное кровотечение от 03.05.2016 года. Недостаточность кровообращения II А стадия, ФК II (NYHA).

Атеросклероз аорты, мозговых артерий. Гипертоническая болезнь III стадия, достигнутый целевой уровень АД, риск 4 (ИБС).

На фоне проводимой терапии (антибактериальная терапия (Sol. Metrogyli 100,0 в/в кап-но 2 раза в день), сосудистые препараты (Sol. Pentoxiphyllini 5,0 в/в кап-но), блокаторы If-рецепторов синсусового узла (Tab. Ivabradini 7,5 mg по 1 таб. 2 раза в день), производные сульфонилмочевины II поколения (Tab. Diabeton MV 60 mg по ½ таб. утром), ингибиторы ксантинкосидазы (Tab. Allopurinoli 100 mg 1 раз в день), дезагреганты (Tab. Plargyli 75 mg), препараты железа, гипоазотемические препараты растительного происхождения (Sol. Lespeflani по 1 д.л. 3 раза в день) наблюдалась положительная динамика – уровень креатинина снизился до 147,7 мкмоль/л, калий – 4,08 ммоль/л, в общем анализе мочи уменьшилась до 10-9-9 в поле зрения, протенурия до 1,0 г/сут. выписан в удовлетворительном состоянии.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о запоздалой диагностике подагры и ее висцеральных осложнений (через 7 лет от начала заболевания), вовлечении в воспалительный процесс практически всех суставов с формированием тофусной формы заболевания, раннем развитии уратной нефропатии, артериальной гипертензии, стенозирующего атеросклероза, эндокринной патологии, что подтверждает концепцию «кардиоренального континуума» и «порочного круга», способствующих прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений и ухудшению функционального состояния почек.

Согласно математической модели прогнозирования ХБП мы составляем уравнение логистической регрессии, вычисляя величину В по формуле:

$$B = -1{,}05-0{,}005*x1+9{,}15*x2-0{,}205*x3-1{,}29*x4+0{,}01*x5+0{,}53*x6,$$

где: x1 – содержание ЕРО в плазме крови (146,1 пг/мл); x2 – содержание PDGF-BB в плазме крови (12859,0 пг/мл); x3 – уровень мочевой кислоты мочи (1,6 ммоль/сут); x4 – отношение Em/Am (1,7); x5 – индекс массы миокарда (136,1 г/м^2); x6 – число суставных атак в год (4 в год).

Подставляя известные переменные в уравнение, получаем значение В:

$$B = -1{,}05-0{,}005*145{,}1 +9{,}15*12859{,}0 -0{,}205*1{,}6-1{,}29*1{,}7+0{,}01*136{,}1+0{,}53*4,= -0{,}26$$

Далее вставляем полученную величину в калькулятор, созданном в программе Exell, и получаем значение P = 0,56. Данная величина превышает порог отсечения 0,52, и, соответственно, свидетельствует о наличии ХБП. Безусловно, данный пациент имеет классические признаки структурного повреждения почек в совокупности с лабораторными критериями ХБП, что так же подтверждается вычислением математического уравнения логистической регресии.

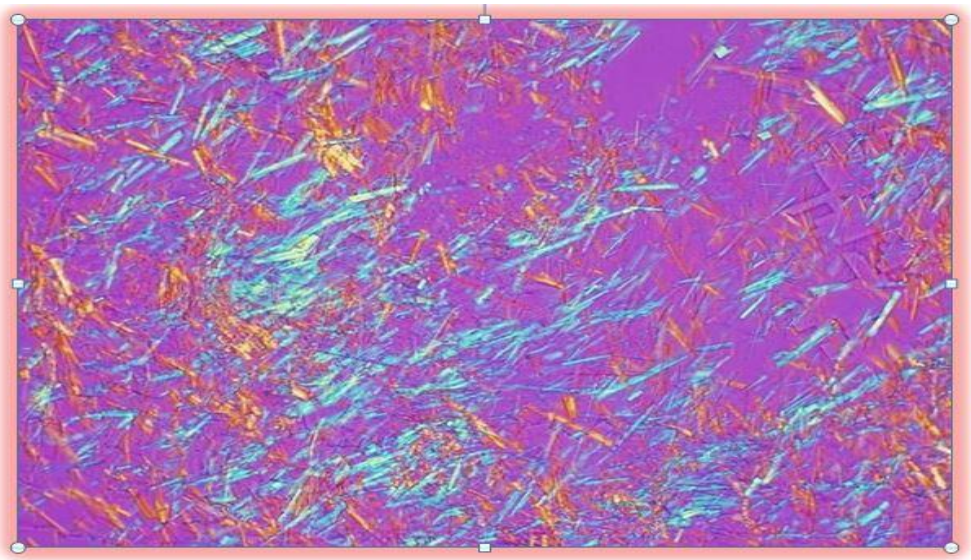


Рисунок 21. Пациент С. Выявление кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости, полученной при пункции левого логтевого сустава.

Рисунок 22. Пациент С. Множественные тофусы в области правого логтевого сустава, мелких суставов кистей и стоп.

Рисунок 23. Больной С. Рентгенограмма левой стопы. Большой тофус вдоль ахиллова сухожилия (белая стрелка).

Рисунок 24. Больной С. Рентгенограмма правой кисти. Подагрическая артропатия с эрозиями нескольких суставных поверхностей. Обращает на себя внимание различие эрозий (белые стрелки) со склеротическими краями, нависающим контуром и относительным отсутствием периартикулярной остеопении.

Клиническое наблюдение 3.

Пациент К., 55 лет. Впервые заболел 20 лет назад, когда на фоне погрешностей в диете (употребления обильной жирной и мясной пищи) развился классический вариант подагрического артрита I плюсне-фалангового сустава левой стопы, через месяц аналогичная симптоматика появилась в области I плюсне-фалангового сустава правой стопы и левого голеностопного сустава. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови в дебюте заболевания составил 611 мкмоль/л. Базисную терапию не получал. Суставной синдром купировался самостоятельно в течение 3-5 дней. Через 3 года продолжительность обострений увеличилась до 7-8 дней. С целью куппирования болевого синдрома пациент применял нестрероидные противовоспалительные препараты (Ортофен 500 мг/сут или Нимесулид 200 мг/сут). С этого времени применял аллопуринол в дозе 200 мг/сут. При этом, уровень мочевой кислоты снижался незначительно, оставаясь выше целевых значений (560-540 мкмоль/л). С 40 лет отмечается прогрессирование суставного синдрома в виде вовлечения в воспалительный процесс мелких суставов кистей, коленных и логтевых суставов. Обострения стали длительными (около 10-12 дней), слабо куппировались нестероидными противовоспалительными средствами. Пациент многократно проходил курсы стационарного лечения, обострения заболевания куппировались только глюкортикостероидами (на прием колхицина у пациента развился отек Квинке, в связи с чем препарат был отменен). В качестве базисной гипоурикемической терапии пациенту назначен Фебуксостат (Аденурик) 80 мг 2 раза в сутки. Ухудшение состояния в течение текущего года, когда суставные атаки стали беспокоить 2 раза в год с вовлечением в воспалительный процесс межфаланговых суставов кистей, коленных, логтевых и голеностопных суставов (13 суставов в общей сложности).

Дополнение к анамнезу: У пациента отмечается наследственный характер заболевания – у двух братьев подагра развилась в молодом возрасте. Повышение артериального давления в анамнезе отрицает.

Данные физикального обследования. Состояние удовлетворительное. Кожа обычного цвета нормальной влажности. Суставы визуально не изменены, без признаков воспалительной активности. Индекс массы тела составил 25,1 кг/м^2. Грудная клетка нормостенической формы, симметричная. При перкуссии определяется ясный легочный звук над всеми легочными полями. Аускультативно высушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. При осмотре прекардиальная область не изменена. ЧСС 67 в минуту. Пульс 67 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 120/70 мм рт. ст. на обеих руках. Язык владжный, не обложен. Живот безболезненный, на пальпацию не реагирует. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется, перкуторно ее размеры составили 6×7 см. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» по костовертебральным углам отрицательный с двух сторон. Мочеиспускание безболезненное, не учащенное. Диурез сохранен (1300 мл/сут). Стул регулярный, оформленный.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

В общем анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 53 мм/час, в остальном – изменений не вявлено. Уровень гемоглобина составил 143 г/л, лейкоциты 8,8×10^9/л, эритроциты 3,54×10^{12}/л, лейкоцитарная формула без отклонений.

Биохимия: креатинин − 113,0 мкмоль/л, общий билирубин − 15,2 мкмоль/л, мочевая кислота − 433,5 мкмоль/л, вчСРБ − 70,1 мг/л, мочевина 4,8 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по стандартной формуле 64 мл/мин/1,73 м^2, *СКФ CKD-EPIcr-cysC 34 мл/мин/1,73 м^2, цистатин С 3,014 мг/л, FGF-basic 60,4 пг/мл, альбуминурия 27 ммоль/сут, МК мочи 12,1 ммоль/сут, PDGF-BB 50297 пг/мл, PDGF-AA 185,32 пг/мл, EPO 457,2 пг/мл. Ангиопоэтин-2 412,8 пг/мл. VEGF 1598 пг/мл.*

В общем анализе мочи без патологии: лейкоциты 1-0-1 в поле зрения., белок – нет г/л, удельный вес – 1013, эритроциты 0-1-0 в поле зрения.

УЗИ почек и надпочечников: без стуктурных изменений.

УЗИ органов живота: диффузные изменения поджелудочной железы, свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 67 в мин.

Рентгенография кистей: На рентгенограмме кистей в прямой, косой проекциях суставные щели всех суставов кистей неравномерно сужены, суставные поверхности фаланг деформированы, уплощены, с множественными штампованными дефектами. Значительно сужены лечезапястные суставы, слева практически не прослеживается, деформированы суставные поверхности лучевой, логтевой костей, в большей степени левых и уплощение суставной поверхности ладьевидной костей, с выраженными субхондральным склерозом, кистовидными просветлениями в костях левого запястья, логтевой кости. Заключение: признаки подагрической артропатии суставов кистей 2 стадии.

Трансторакальная эхокардиография: линейный размер ЛП 4,0 см, обьем ЛП 52,3 мл, индекс обьема ЛП 28,8 мл/м^2, ЛЖ нормальных размеров; ТМЖП 1,1 см, ТЗС ЛЖ 1,1 см, ОТС ЛЖ 0,40, УО 101 мл, ИММЛЖ 98,9 г/м^2, пик Е 67 см/сек, пик А 75 см/сек, Е/А 0,89, Dte ЛЖ 258 мс, IVRT ЛЖ 104 мс, Sm латерального отдела 8,2 см/сек, Sm септального отдела 8,8 см/сек, Em латерального отдела ФК МК 8,7 см/сек, Em перегородочной области 6,6 см/сек, Em/Am септальной области 1,2, E/Em септальной области 10,1, E/Em боковой области 7,7. Глобальная систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. ФВ – 85% (Тейцхольц), ФВ – 48% (Симпсон), СУ – 48%. Минимальная митральная недостаточность 1 степени. Признаки экцентрической равномерной гипертрофии миокарда левого желудочка. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу замедленной релаксации. Аортальная регургитация 1 степени. Митральная регургитация 1 степени. Давление в легочной артерии среднее 18 mmHg, систолическое 24 mmHg.

Основной диагноз: Подагра, гипоэкскреторный тип. Хронический стойкий полиартрит мелких суставов кистей, стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов, средней степени тяжести, II рентгенологическая стадия, межприступный период.

Осложнения основного заболевания: НФС I ст.

У данного пациента мы видим высокую степень активности воспалительного процесса даже не смотря на отсутствие обострения подагрического артрита. Регистрируется синдром общих воспалительных изменений, значительное увеличение сывороточного цистатина С (практически в 3 раза), ограничение СКФ по формуле с учетом концентрации креатинина с цистатином С, увеличение плазменного уровня ангиогенных факторов клеточного роста – ангиопоэтина-2, ВВ-гомодимера тромбоцитарных факторов роста при нормальном содержании PDGF-AA, FGF-basic и маркера эндотелиальной дисфункции – VEGF-A. Известно, что одним из механизмов ухудшения функционального состояния почек является воспалительное повреждение тубулоинтерстиция, инициация эндотелиальной дисфункции перитубулярных капилляров и уменьшение колличества функционирующих нефронов.

С целью уточнения вероятности развития ХБП мы составили уравнение логистической регрессии, вычисляя величину В по формуле:

$$B = -1{,}05-0{,}005*x1+9{,}15*x2-0{,}205*x3-1{,}29*x4+0{,}01*x5+0{,}53*x6,$$

где: x1 – содержание EPO в плазме крови (457,2); x2 – содержание PDGF-BB в плазме крови (50297); x3 – уровень мочевой кислоты мочи (12); x4 – отношение Em/Am (1,2); x5 – индекс массы миокарда (98); x6 – число суставных атак в год (2).

Подставляя известные переменные в уравнение, получаем значение В:

$$B = -1{,}05-0{,}005*457{,}2+9{,}15*50297-0{,}205*12-1{,}29*1{,}2+0{,}01*98+0{,}53*2= -0{,}23$$

Далее вставляем полученную величину в калькулятор, созданном в программе Exell, и получаем значение P = 0,56. Данная величина превышает порог отсечения 0,52, и, соответственно, свидетельствует о наличии ХБП.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует необходимость комплексной оценки функционального состояния почек у пациентов с подагрой в межприступный период заболевания.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время продолжаются исследования изучаюшие связь подагры с артериальной гипертензией, почечной патологией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 15, 99, 43, 64]. В настоящем исследовании у 71,7 % пациентов с подагрой верифицирована АГ, усугубляющая тяжесть заболевания. Так, длительность подагры, вовлечение в воспалительный процесс все большего числа суставов, рецидивы атак подагрического артрита превалировали среди больных подагрой с сопутствующей АГ по сравнению с пациентами с отсутствием повышения АД. Это согласуется с работами Е.И. Маркеловой (2012), Н.Н. Кушнаренко (2016), J. Cho et al. (2016), A.F. Cicero (2017), Essex, M.N. et al. (2017), показавших превалирование коморбидности при подагре, увеличение удельного веса пациентов с тяжелыми формами заболевания при контролируемом течении АГ [118, 115, 108].

Известно, что одним из основных параметров АГ при проведении СМАД является оценка индекса времени (ИВ) – процента измерений АД, превышающих критический («безопасный») уровень в общем количестве регистраций [6]. Нагрузочные коэфициенты АД у здорового человека колеблятся от 10 до 20% и не превышают 25%. Увеличение частоты повышения АД в диапазоне от 25 до 50% свидетельствует о несомненно повышенном АД, соответствующим «лабильной» АГ. Стабильная АГ диагностируется при величине гипертонической нагрузки, превышающей 50% в дневное и ночное время [107]. У наших больных ИВ САД и ДАД в течение суток превышали 25% и соответствовали стабильной систолической и лабильной диастолической АГ (65,0 и 38,0% соответственно, P=0,0001), при чем повышение нагрузки АД регистрировалось у большинства больных независимо от уровня АД, что указывает на формирование субклинических форм АГ у пациентов с отсутствием повышения АД [64].

Известно, что усредненные показатели СМАД за 24 часа, полученные в условиях обычной жизнедеятельности имеют преимущества для прогноза развития АГ, поражения органов-мишеней, кардиоваскулярных осложнений и

смертности [8, 123, 107]. В нашем исследовании статистически значимое увеличение среднесуточных показателей, характеризующих систолическое и диастолическое АД регистрировалось при сопуствующей АГ, а у пациентов с нормальным уровнем АД было соспоставимо с показателями здоровых мужчин [64]. Изучение показателей СМАД у пациентов с подагрой в зависимости от АГ рассматривается в работе Е.И. Маркеловой (2010), показавшей нарушения различных его параметров у всех больных, включая пациентов с нормальным уровнем АД [107].

Важным механизмом роста АД считается прогрессивное увеличение жёсткости крупных артерий, определяемое по уровню пульсового АД. Согласно современным представлениям среднесуточная величина пульсового АД > 53 мм рт. ст. ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом у больных АГ [123]. В литературе недостаточно освещен вопрос, касающийся изучения уровня пульсового АД у пациентов с подагрой с повышенными и нормальными цифрами АД. У наших больных увеличение средних, максимальных и минимальных величин пульсового АД выявлено как при АГ, так и у больных с нормальным АД, что вероятно, свидетельсвует о сложных механизмах ремоделирования сосудистого русла у пациентов с подагрой.

В нашем исследовании у 48,8% пациентов с подагрой диагностировано ухудшение гломерулярной функции почек, более выраженное в условиях АГ [35]. Исследования, позволяющие оценить характер нарушений различных параметров СМАД в зависимости от ренальных нарушений у пациентов с подагрой практически не изучены. Показано, что не только при нарушении функционального состояния почек, но и при отсутствии ХБП больные подагрой демонстрируют увеличение среднесуточных, максимальных, минимальных, усредненных показателей САД, ДАД и пульсового АД. Вероятно, это связано с высокой степенью активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участии обьем-зависимых механизмов поражения органов мишеней и высоком риске кардиоваскулярных осложнений.

Анализ суточного ритма АД показал, что практически у половины пациентов с подагрой (55,2%) были зарегистрированы нарушения суточного профиля АД, распространенность которых зависела от наличия АГ и ХБП. В работе Н.Н. Кушнаренко (2012) при изучении циркадного индекса ДАД показано превалирование гипердипперов среди мужчин с подагрой с нормальным уровнем АД, а нондипперов и найтпиккеров – среди страдающих АГ [36]. В данной работе мы детализировали изучение циркадного индекса по величине систолического и диастолического АД в зависимости от АГ и наличия ХБП. У каждого второго пациента с АГ (55,0%) и наличием ХБП (51,2%) регистрировалось недостаточное снижение или увеличение САД ночью. При этом, в условиях нормального АД и отсутствия ХБП так же выявлялись патологические профили АД. По величине циркадного индекса ДАД 56,0% больных с АГ и ХБП (48,8%) имели профиль АД по типу нондиппер/найтпиккер. Физиологический профиль САД и ДАД чаще выявлялся у пациентов с нормальным уровнем АД и сохраненной функцией почек. Согласно данным литературы циркадианные ритмы АД, характеризующиеся отсутствием снижения или ночным повышением АД ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, ухудшением ренального кровотока, прогрессированием хронической болезни почек и высокой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с когортой больных, имеющих физиологический профиль АД [64, 154, 107]. Между тем, чрезмерное снижение АД в ночное время связывают с возможным ухудшением мозгового кровообращения и ранним формированием безболевой ишемии миокарда что свидетельствует о необходимости более тщательного мониторинга больных на предмет своеврменной «маскированной» формы АГ и предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф [37, 64].

Известно, что при подагре на пике воспалительной активности возникает мощный цитокиновый взрыв, эндотелиальная дисфункция с гиперпродукцией эндотелина-1, оксида азота, усилением активности свободно-радикального окисления, в совокупности реализующих свое негативное влияние на структуру

артериальной стенки [9]. Не следует забывать и о гиперурикемии, которая так же способствует росту АД и ухудшению функционального состояния почек с формированием неблагоприятных профилей АД, способстующих увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой [4, 12]. В межприступный период заболевания сохраняется высокая активность гуморального и клеточного иммунного ответа, а нарушение функции эндотелия затрагивает не только артериальное русло крупного калибра, но и способствует сосудистому ремоделированию капилляров клубочкового аппарата почек и развитию гломерулярной гипертензии [32, 57, 83, 110]. В этой связи у пациентов с ХБП мы видим недостаточное снижение или увеличение систоличического и диастолического АД ночью. Нарушение циркадного индекса у пациентов с отсуствием АГ и нормальной функцией почек свидетельсвует об облигантности нарушений и вялотекущем воспалении даже в условиях отсутствия АГ. Это факт подтверждается установлением взаимосвязи гиперурикемии с параметрами СМАД, показателями почечной фильтрации и уровнем вчСРБ. В свою очередь показатели функционального состояния почек имели обратные корреляционные связи с уровнем МК сыворотки крови (r=-0,34, P=0,0001), содержанием СРБ (r=-0,50, P=0,001) и среднесуточными величинами ДАД (r=-0,43, P=0,001).

Установлено, что при АГ поражение сердца служит одним из наиболее серьезных проявлений этого заболевания и мощным фактором риска развития ИБС, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [35, 39]. В настоящее время поражение сердца при АГ выражают термином «ремоделирование миокарда», как более широкое понятие, объединяющее собственно гипертрофию ЛЖ, его структурно-функциональную перестройку, наличие диастолической и систолической дисфункции [35, 141].

В настоящее время продолжаются исследования, посвященные изучению механизмов формирования кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой [59, 80, 111].

В работе Логиновой Т.К. и соавторов (2008) у пациентов с подагрой было продемонстрировано увеличение линейных размеров левого предсердия,

утолщение задней стенки левого желудочка и межпредсердной перегородки [35, 39].

В другом исследовании у больных подагрой, страдающих сахарным диабетом 2 типа было вявлено нарастание массы миокарда левого желудочка, увеличение толщины его стенок, ассоциированное с тяжестью нарушений углеводного обмена, содержанием лептина и адипонектина [69].

В нашем исследовании особенности структурно-функциональных нарушений миокарда, диастолическая функция левого желудочка изучались у всех больных подагрой в зависимости от артериальной гипертензии и наличия патологии почек.

Анализ ЭхоКГ параметров продемонстрировал достоверное увеличение показателей, ответственных за гипертрофию миокарда ЛЖ, в частности: ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Систолическая функция ЛЖ на данном этапе гемодинамической перестройки миокарда не страдала. Нарушения морфометрических показателей ЛЖ были выявлены как среди пациентов, страдающих АГ, так и у больных с нормальным уровнем АД. У 66,1 % пациентов с подагрой регистрировалась диастолическая дисфункция ЛЖ, частота которой возрастала в 3,4 раза при наличии АГ [35].

Известно, что у больных подагрой изменения объемно-функциональных показателей ЛЖ способствуют увеличению левого предсердия, однако в большинстве российских исследований приводятся данные линейных размеров ЛП [69, 70], а данные иностранной литературы содержат сведения, оценивающие его функцию преимущественно по максимальному объему ЛП [35, 111]. В проведенном нами исследовании было показано увеличение объемных характеристик левого предсердия и его индексированного показателя среди всех больных подагрой, более выраженное у пациентов с наличием АГ [35]. Статистический анализ полученных данных позволил выявить связь конечного диастолического объема левого предсердия с индексом массы миокарда левого желудочка (r=0,45, P=0,0012), тощиной межжелудочковой перегородки (r=0,51, P=0,001) и задней стенки ЛЖ (r = 0,38, P=0,031), а так же отношением E/Em в

перегородочном отделе ФК МК (r=0,31, P=0,0001), что свидетельствует об ассоциации неблагоприятных гемодинамических условий, создаваемых при непосредственном участии нагрузки давлением, нарушении диастолического наполнения ЛЖ и процессов изменения морфо-функциональных свойств левого предсердия [35].

В настоящее время роль повышенного содержания МК в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушении его диастолических свойств является предметом многочисленных дискуссий [35, 90, 99, 128, 120]. В ряде работ показана связь гиперурикемии с ММЛЖ и другими маркерами органного поражения [35, 42], другие исследователи, напротив, не выявили значимой ассоциации МК с ММЛЖ, поражением сонных артерий и кардиоваскулярной заболеваемостью [35, 73, 127].

В нашей работе больные подагрой с АГ демонстрировали положительные корреляционные взаимосвязи гиперурикемии с ИММЛЖ (r = 0,30, P=0,03), ТЗСЛЖ (r=0,42, P=0,001) и ТМЖП (r=0,38, P=0,02) [35]. Установлена ассоциативная связь толщины межжелудочковой перегородки с показателями урикемии не только в когорте больных с повышенным АД, но и среди пациентов с отсутствием повышения АД, что свидетельствует о сложных механизмах ремоделирования миокарда у пациентов с подагрой [35].

Известно, что одним из важных маркеров хронического субклинического воспаления, ассоциированного с гипертрофий миокарда ЛЖ считается СРБ [35, 170]. Данные собственных наблюдений свидетельствуют о том, что 64 % больных подагрой с ХБП имели повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, а в сочетании с АГ этот показатель возрастал до 87 % [35]. Установленные взаимосвязи показателей МК и СРБ с некоторыми параметрами кардиогемодинамики (ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ) у пациентов с подагрой в сочетании с АГ и нормотензивных лиц свидетельствуют о вкладе метаболических нарушений в процессы ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории пациентов [35]. Необходимо отметить, что независимо от функции почек мужчины с подагрой демонстрировали ассоциацию вчСРБ с гипертрофией ЛЖ,

индексом ЛП и параметрами кардиогемодинамики, характеризующими глобальную сократительную способность миокарда ЛЖ. Взаимосвязь с показателями клубочковой фильтрации и гипертриглицеридемией свидетельствует о вкладе СРБ в процессы системного и локального воспаления, ухудшение клубочковой фильтрации и нарушении структурно-функциональных параметров сердца.

По результатам настоящего исследования было установлено, что у мужчин с подагрой в сочетании с АГ превалировала КГЛЖ (45,0%, P=0,002), а у больных с нормальным уровнем АД – НГЛЖ, КРЛЖ и КГЛЖ [35]. Известно, что КГЛЖ является немодифицируемым фактором кардиоваскулярного риска и самым неблагоприятным в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [35, 96]. Развитие такой перестройки миокарда отражает процессы адаптации сердечной мышцы к гемодинамической перегрузке АД при неконтролируемой АГ, характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, ремоделированием сосудистого русла и фиброзом интерстиция [35, 25]. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие АГ у 58,3% пациентов регистрировались нарушения архитектоники ЛЖ [35].

Повышение уровня системного АД приводит к возрастанию внутриклубочкового капиллярного давления, увеличению фильтрации белка через базальную мембрану, повреждению эндотелия с выбросом воспалительных цитокинов, вызывая в конечном итоге формирование гломерулосклероза и интерстициального фиброза [35, 44]. С другой стороны, в условиях ухудшения функционального состояния почек помимо традиционных, появляются и усиливаются дополнительные, «почечные» факторы риска (гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия и другое), оказывающие неблагоприятное влияние на сердце и сосуды [35, 175]. Так, у больных подагрой с ХБП установлены прямые положительные связи МК с содержанием липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. Таким образом, у больных подагрой с наличием ХБП имеет место значимое повышение уровня МК, которое коррелирует с гипер- и дислипидемией, что в совокупности является пусковым

механизмом развития атеросклероза и манифестацией кардиоваскулярных повреждений, усугубляя тем самым прогноз при подагре [10, 35, 47].

Особенности гемодинамических нарушений в зависимости от функционального состояния почек у больных подагрой практически не изучались. Ранее было показано развитие диастолической дисфункции у 50-68 % больных с начальными стадиями хронической почечной недостаточности [35, 111, 130]. В связи с этим, нами проанализирован вклад ренальных нарушений в развитие структурных изменений ЛЖ [35]. Установлено, что в группе больных с наличием ХБП одновременно с КГЛЖ (46,4 %) у трети больных формировалась ЭГЛЖ (34,5 %) [35]. Данный тип ремоделирования миокарда характеризуется постоянной объемной перегрузкой ЛЖ, повышением периферического сосудистого сопротивления, ишемией миокарда, изменением жесткости крупных артерий, инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, ассоциированных с хронической почечной недостаточностью [35, 40, 175]. Частота развития нарушений диастолического наполнения у больных подагрой в сочетании с ХБП в 2,5 раза превышала таковую у больных с отсутствием ХБП [35]. Интересным является тот факт, что при сопуствующей АГ и ХБП замедленная релаксация и псевдонормализация встречались практически с одинаковой частотой, а у больных с нормальным уровнем АД и отсутствием поражения почек превалировал первый тип нарушения диастолического наполнения.

Резюмируя полученные нами данные, следует отметить, что на структурное ремоделирование миокарда существенное влияние оказывает не только АГ, но и наличие ХБП, показавшей достоверное увеличение патологических типов геометрии ЛЖ [35]. Особенно следует подчеркнуть, что наличие АГ у больных подагрой сопряжено с развитием преимущественно КГЛЖ, отражающей механизмы компенсаторной гипертрофии, в то время, как ухудшение функционального состояния почек ассоциировано с более выраженной ЭГЛЖ – неблагоприятной в плане развития сердечной недостаточности [35].

Установлено, что при АГ одним из жизненно важных органов, которые вовлекаются в патологический процесс одновременно с поражением других органов-мишеней, является поражение почек с ранним формированием хронической почечной болезни [35, 44, 47]. В этой связи продолжается поиск новых маркеров хронического субклинического повреждения почек [66, 56].

Известно, что альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек, отражающим начальные стадии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в большинстве случаев обусловленная нарушением капиллярной стенки клубочкового аппарата почек и транскапиллярной потерей альбумина [66, 30, 44]. Согласно данным литературы, больных подагрой относят к группе с самым высоким риском развития альбуминурии и прогрессирующей ХБП, особенно при сочетании подагры и АГ [66, 5, 17, 19, 28, 30, 61]. Следует отметить, что альбуминурия встречается не только при гломерулярной патологии, но и при поражениях канальцевого аппарата почек за счет нарушения реабсорбции белков [60]. При этом альбуминурия сочетается с повышенной экскрецией иммуноглобулинов класса G, которую сложно выявить рутинными методами диагностики функционального состояния почек [28, 38].

В нашем исследовании повышенная суточная экскреция альбумина с мочой выявлялась у трети больных подагрой (31,4%), более выраженная при сопутствующей АГ и ХБП [66]. У пациентов с АГ установлены значимые корреляции альбуминурии с уровнем МК сыворотки крови (r=0,867, P=0,002), повышенным содержанием вчСРБ (r=0,834, P=0,001), а так же среднесуточными показателями САД и ДАД (r=0,39, P=0,02 и r=0,52, P=0,003 соответственно), что свидетельствует, вероятно, в пользу существования концепции кардиоренального синдрома у больных подагрой, ассоциированных с наличием АГ [66].

Исследования посвященные изучению гиперурикемии как фактора риска развития ХБП продолжаются, однако, в ряде случаев, остаются противоречивыми [75]. Часть исследований подтверждает вклад гиперурикемии в развитие терминальной ХБП [172, 86], другие обясняют ухудшение функционального

состояния почек полиморбидностью и сочетанными нарушениями [153]. Ситуация осложняется невозможностью морфологического подтверждения уратной нефропатии в связи со сложностью проведения нефробиопсии и отстутствием явных показаний к проведению данной процедуры. Наше исследование подтверждает вклад гиперурикемии в развитие сердечно-сосудистых осложнений и ухудшение функционального состояния почек у всех пациентов с подагрой поскольку МК сыворотки крови коррелировала как с параметрами гемодинамики, так и с показателями фильтрации способности почек.

В течение последних нескольких лет было открыто и в настоящее время активно изучается множество различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек, наибольший интерес среди которых отводится определению цистатина С – высокочувствительного и точного маркера гломерулярной и тубулярной дисфункции [10, 44, 57, 66]. В доступной нам литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению прогностической роли сывороточного цистатина в диагностике нарушений функционального состояния почек у пациентов с подагрой [66].

В нашей работе увеличение уровня цистатина С регистрировалось у 60% пациентов с подагрой, более выраженное при сопутствующей АГ и ХБП [66]. Проведенный корреляционный анализ позволил установить позитивные взаимосвязи сывороточного цистатина с показателями функционального состояния почек, некоторыми параметрами ДАД, а так же повышенным содержанием атерогенных липидов [66]. Данное исследование демонстрирует, что цистатин С может быть полезным и подходящим методом определения ренальной функции, маркером тяжести кардиоваскулярных и ренальных осложнений у больных подагрой, ассоциированных с наличием АГ [66].

Традиционно принято считать цистатин С маркером острого почечного повреждения [57]. В нашей работе мы увидели максимальное увеличение уровня цистатина С при хронической патологии почек и у лиц с отсутствием ХБП. Цистатин С позволил верифицировать уратную нефропатию даже в условиях нормоальбуминурии. Кроме того, мы сравнили формулы для определения уровня

СКФ по концентрации креатинина, содержанию цистатина С и совместному определению креатинина с цистатином С [66]. У больных подагрой с повышенным уровнем АД, расчет СКФ по формуле CKD-EPIcr позволил диагностировать начальное ухудшение функционального состояния почек, в то время как формулы CKD-EPIcys и CKD-EPIcr-cys свидетельствовали о формировании более поздних стадий повреждения почечной ткани [66]. У нормотензивных пациентов с подагрой с отсутствием нарушений фильтрационной способности почек по стандартной формуле отмечалось значимое снижение СКФ по методу CKD-EPIcys, что указывает на признаки начального повреждения почек у больных подагрой с нормальным АД [66]. Таким образом, определение цистатина С в сыворотке крови и расчет СКФ по формулам с учетом концентрации цистатина или креатинина с цистатином позволит определить гломерулярную дисфункцию на доклинической стадии и успешно дополнит традиционные методы оценки функционального состояния почек у пациентов с подагрой.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что подагра тесно связана с артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и риском сердечно-сосудистых заболеваний за счет персистирования системного воспаления, повышения активности ксантиоксадазы и негативного влияния самой гиперурикемии [107, 145]. В качестве современных маркеров гуморального воспаления стали рассматривать факторы клеточного роста, однако, большинство исследований носит характер экспериментальных и практически отсутствуют сведения о содержании факторов роста при соматической патологии, в том числе у пациентов с подагрой. Мы изучали содержание FGF-basic, тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB, фактора роста эндотелия – VEGF-A, эритропоэтина, ангиопоэтина-2 в плазме больных подагрой с АГ и ухудшением функционального состояния почек, проводили корреляционный анализ изучаемых параметров с показателями эхокардиографии, суточным профилем АД, среднесуточными величинами, уровнем пульсового артериального давления, функциональным состоянием почек и метаболическими нарушениями. Нами

были получены интересные данные. У всех пациентов независимо от функции почек и артериальной гипертензии отмечалось кратное увеличение основного фактора роста фибробластов, ангиопоэтина-2, васкулоэндотелиального фактора роста и ВВ-гомодимера тромбоцитарых факторов роста.

Известно, что FGF-basic, VEGF и Ang-2 способны регулировать сосудистый тонус, оказывать внутрикринное, аутокринное и паракринное действие на эпителиальные и мезенхимальные клетки почек, приводя к повреждению тубулоинтерстиция или вызывать повреждение эндотелия, способствуя сосудистоиму ремоделирванию магистрального русла и мелких капиляров почек с исходом в нефросклероз [161].

Основной фактор роста фибробластов рассматривают в качестве индикатора почечного фиброгенеза и медиатором аутокринной пролиферации фибробластов, чаще обсуждая его при патологии почек [128, 161]. Мы не встретили работ, посвященных изучению данного цитокина у пациентов с продагрой.

В 2004 году уровень фактора роста фибробластов измеряли в крови и моче больных легочной артериальной гипертензией [101]. Оказалось, что при повышении давления в легочной артерии регистрируется кратное увеличение FGF-basic в крови и при мочевой экскреции, причем, самые высокие уровни наблюдались у пациентов с первичной легочной гипертензией. Авторы пришли к выводу, что молекула FGF может играть роль митогенного фактора в пролиферации эндотелиальных клеток и клеток гладких мышц, наблюдаемых в условиях гипертензии. У наших больных содержание FGF-basic увеличиловалось в 2,3 раза при повышении АД и в 3,3 раза – на фоне ухудшения функционального состояния почек.

Экспериментальное исследование изучения содержания FGF-basic в плазме и моче мышей с индуцированной АГ проведено в 2018 году E. Tassi и соавт. [84]. Обнаружено, что индукция экспрессии белка, связывающего FGF, приводит к устойчивой гипертензии, а FGF-R зависимая от передачи сигналов повышенная чувствительность сосудов к вазоконстрикторному ангиотензину II

осуществляется за счет активных форм кислорода и передачи сигналов MAP-киназы. Было показано, что экспрессия белка FGF сенсибилизирует артериолы к ангиотензину-II in vivo, способствуя росту артериального давления.

Парадокс фактора роста фибробластов заключается в том, что он способен вызывать острую вазодилатацию за счет стимуляции активности клеток эдотелия, повышения активности NO-синтетазы и образования эндогенного оксида азота, что соответственно, влечет за собой снижение артериального давления [84, 101]. Однако, FGF-basic обладает и другим эффектом – стимулирует митогенез фибробластов и гладкомышечных клеток, вызывая повышение тонуса сосудистой стенки [128, 161]. Кроме того, он взаимодействует с факторами, стимулирующими ангиогенез и истощение эндотелия, способствуя снижению синтеза оксида азота и росту АД. В нашем исследовании отмечены корреляционные связи FGF-basic с уровнем ангиопоэтина-2 в группах артериальной гипертензии (r=0,48, P=0,001), у нормотоников (r=0,78, P=0,01), при ренальной патологии (r=0,32, P=0,03) и у пацентов с отсутствием повреждения почек (r=0,63, P=0,01). Повышение экспресии FGF-basic возникало при взаимодействии с васкулоэндотелиальным фактором роста во всех группах исследованиям (P<0,05), а так при усилении активности BB гомодимера тромбоцитарных факторов роста у пациентов с наличием (r=0,18, P=0,0001) и отсутствием АГ (r=0,33, P=0,01). Не стоит забывать о наличии стойкой связи повышенной экспрессии FGF-basic с гиперурикемией и содержанием вчСРБ, что дополнительно негативно влияет на тонус сосудов и усугубляет патологические эффекты факторов клеточного роста. Зависимость от параметров кардиогемодинамики может указывать на вклад основного фактора роста в ремоделирование не только артериальной стенки, но и нарушении архитектоники миокарда и вероятному развитию диастолической формы сердечной недостаточности, поскольку мы видели ассоциацию изучаемого цитокина с параметрами диастолической дисфункции (отношением E/Em, индексом КДО левого предсердия, P<0,05).

Известно, что самое большое колличество FGF-basic содержится в почках [82]. Инициируя процессы пролиферации молодых элементов фибропластического ряда рост плазменного содержания фактора роста фибробластов вызывает нефросклероз, что косвенно, так же может способствовать повышению АД.

Таким образом, увеличение содержания FGF-basic в плазме крови пациентов с подагрой, способствует росту артериального давления и ухудшению функционального состояния почек. Ангиотензин-II в условиях гиперурикемии вызывает повышение АД, которое зависит от типа стимулированных клеток. Повышение содержания FGF-basic вызывает индукцию экспрессии FGF-связывающего протеина и АГ за счет повышения чувствительности к ангитензину-II. Стимулируя фиброгенез в почках данный цитокин способствует развитию хронической болезни почек и косвенно может влиять на уровень АД.

В настоящее время к факторам сосудистого роста относят так же семейство ангиопоэтинов, наибольший интерес из которых представляет Ang-2 [162]. Традиционно семейство ангиопоэтинов относят к факторам роста, регулирующими развитие сосудистой ткани. Существует 2 основных разновидности этих гликопротеинов – Ang-1 и Ang-2, которые конкурируют за места связывания с рецептором тирозинкиназы-2 [163]. При этом, Ang-1 повышает устойчивость эндотелиальных клеток и обепечивает целостность фильтрационного барьера почек, а ангиопоэтин-2, напротив, инициирует гибель эндотелия и регрессию сосудистой стенки. Патофизиологические механизмы прогрессирования почечной функции при ХБП до сих пор не изучены. До конца не выяснены механизмы, посредством которых реализуется негативное действие ангиопоэтина-2 на процессы повреждения эндотелия тубулоинтерстиция почек и недостаточно сведений о влиянии повышенной экспрессии ангиопоэтина-2 в механизмах артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых нарушениях при соматической патологии, в том числе у пациентов с подагрой.

Система взаимоотношений ангиопоэтин/Tie-лиганд-рецептор (Tie-2) строго контролирует эндотелиальный фенотип во время ангиогенеза и воспаления сосудов [135, 72]

Быстрое высвобождение Ang-2 из эндотелиальных клеток при активации эндотелия гипоксией, гистамином и тромбином нарушает защитную конститутивную передачу сигналов Ang-1/Tie-2, предотвращая связывание Ang-1 с рецептором. Следовательно, потеря передачи сигналов Tie2 дестабилизирует эндотелий и способствует ангиогенному или воспалительному ответу на цитокины и факторы роста [77, 135].

В нашем исследовании содержание ангиопоэтина-2 в плазме крови увеличивалось в 2,27 раз у пациентов с АГ и в 3,3 раза среди пациентов с наличием ХБП. У пациентов с нормальным уровнем АД, при отсутствии ренальной патологии так же регистрировалось значимое увеличение изучаемого показателя, в 2,5 и 2,4 раза по сравнению со здоровыми лицами.

Увеличение циркулирующего Ang-2 было обнаружено при сахарном диабете, эссенциальной артериальной гипертонии, застойной сердечной недостаточности, заболевании периферических артерий, ишемической болезни сердца, сепсисе, критическом состоянии и остром повреждение почек [72].

Несмотря на то, что ангиопоэтин-2 рассматривают как фактор деградации эндотелия капиллярного русла клубочкового аппарата почек, он дополнительно участвует в патогенезе сосудистой кальцификации [77], вызывая преобразование сосудистых гладкомышечных клеток (VSMCs) в синтетический фенотип, что приводит к артериальной жесткости из-за отложений, богатых коллагеном I и III типов, а так же внеклеточной матрицы в артериальной стенке [72].

У мужчин с подагрой, страдающих АГ, ангиопоэтин-2 имел прямую зависимость с ТМЖП (r=0,22, P=0,01), конечным диастолическим обьемом левого предсердия (r=0,41, P=0,002) и маркером эндотелиальной дисфункции E/Em (r=0,36, P=0,001). Ассоциации Ang-2 с гипертрофией левого желудочка и функцией диастолы прослеживалась так же у пациентов с сохраненной фунцией почек, а с показателем ИММЛЖ (r=0,34, P=0,002) и ударным обьемом левого

желудочка – среди больных с нормальным уровнем АД. Во всех группах исследования обнаружены связь ангиопоэтина с маркерами функционального состояния почек – суточной экскрецией альбумина, клубочковой фильтрацией, цистатином крови, гиперурикемией и уровнем вчСРБ. Необходимо отметить синергизм Ang-2 с содержанием FGF-basic и фактором роста эндотелия, что подтверждает участие ангиопоэтина-2 процессах повреждения артериального русла, увеличения плотности гладко-мышечных клеток, фиброзировании почечных капилляров и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений и ХБП у пациентов с подагрой.

Неоднозначные результаты получены при анализе содержания фактора роста эритропоэтина. У пациентов с повышенным АД выявлено значимое увеличение EPO в 1,6 раза по сравнению с нормотониками, а при исходной нормотонии уровень уровень эритропоэтина оставался в пределах референсных значений. При ухудшении функционального состояния почек отмечалось ожидаемое снижение EPO, отсутствующее у больных с сохраненной ренальной функцией. Наличие обратных ассоциаций повышенного содержания EPO с ангиопоэтином-2 у пациентов с АГ и нормальным уровнем АД (r=-0,35, P=0,03 и r=-0,44, P=0,01 соответственно) вероятно связано с ригидностью сосудистого русла, усилением кровотока в почках и компенсаторным увеличением EPO. В дальнейшем, при усугублении процессов гипоксии, истощении эндотелия тубулоинерстиция, прогрессировании ХБП мы видим значимое снижение эритропоэтина в плазме крови больных подагрой.

К профиброгенным молекулам, вызывающим фиброз почечной паренхимы относят так же тромбоцитарные факторы роста PDGF-AA и PDGF-BB. Известно, что «фиброзные» почки характеризуются гломерулосклерозом, канальцевой атрофией, дилатацией, тубулоинтерстициальным фиброзом и разрежением клубочковых и перитубулярных капилляров [139]. Известна способность PDGF управлять патологическими мезенхимальными реакциями в сосудах, с нарушением их целостности и сосудистой проницаемости [121]. Тромбоцитарные факторы состоят из высоко консервативных дисульфидно-

связанных гомо- и гетеродимерных молекул (PDGF-AA,-AB, -BB, -CC и -DD), которые являются структурно и функционально связанными с семейством ростовых факторов, включая важнейший маркер эндотелиальной дисфункции - фактор роста эндотелия сосудов. Изоформа AA предпочтительно секретируется фибробластами, гладкомышечными клетками сосудов, остеобластами, астроцитами, Синтез BB ассоциирован с макрофагами, клетками островков Лангерганса, не ангиогенным эпителием. Среди клеток, продуцирующих обе цепи (A и B) известны нейроны, мезангиальные клетки почки, клеточные линии глиомы и мезотелиомы и тромбоциты. В зависимости от типа клеток, на которых оказывается патологическое влияние повышенной экспрессии тромбоцитарных факторов роста реализуются профибротические, сосудистые или провоспалительные процессы.

У мужчин с подагрой увеличение содержания тромбоцитарных факторов роста BB гомодимера отмечено во всех 4 группах исследования, достигая максимальных значений при сопутствующей аритериальной гипертензии и у больных с нарушением функционального почек. При этом, AA гомодимер превалировал у пациентов с повышенным АД, а при ХБП не показал межгрупповых статистических различий.

Анализ взаимодействия AA и BB гомологичных цепей тромбоцитраных факторов роста с нарушениями кардиогемодинамики, клиническими особенностями заболевания и функцией почек позволил установить корреляции PDGF-AA с индексом массы миокарда левого желудочка, индексом КДО левого предсердия и отношением E/Em в группе больных АГ. У пациентов с нормальным уровнем АД и наличием ХБП ассоциаций с параметрами эхокардиографии установлено не было. Уровень PDGF-AA оказался связанным с некоторыми маркерами почечного повреждения (альбуминурией, цистатином С, клубочковой фильтрацией) в большей степени при сопутствующей артериальной гипертензии, в то время, как BB – гомодимер имел корреляции с парктически со всеми показателями функционального состояния почек у пациентов с повышенным АД

и при нормотонии, а так же на фоне ухудшения ренального статуса и при сохраненной функции почек.

Уровень PDGF-BB оказался повышенным у всех больных подагрой, при сопутствующей АГ увеличиваясь в 2,5 раза, а при ухудшении функции почек в 1,5 раза по сравнению с нормотониками и пациентами с отсутствием ХБП. При этом, в отличие от АА-изоформы, PDGF-BB продемонстрировал зависимость от показателей глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка – уровнем КДР ЛЖ у пациентов с повышенным АД (r=0,26, P=0,0001), с нормальной функцией почек (r=0,21, P=0,02), и при ухудшении ренального статуса (r=0,26, P=0,01); показателями КСР ЛЖ у пациентов без ХБП (r=0,24, P=0,001) и ударным обьемом независимо от уровня АД.

При проведении многофакторного анализа наиболее тесно связанными с прогнозированием хронической почечной болезни, наряду с известными маркерами функционального состояния почек, оказались уровень эритропоэтина, BB-гомодимер тромбоцитарых факторов роста, ИММЛЖ и гиперурикозурия и увеличение количества пораженных суставов, что свидетельствует о формировании «порочного» круга нарушений уратного метаболизма, гуморальных профиброгенных маркеров системного и локального воспаления в ремоделировании сосудов и миокарда, развитии АГ и ухудшении функционального состояния почек, которое зачастую возникает до формирования гемодинамических нарушений, обусловленных реализацией обьем-зависимых механизмов поражения сердечно-сосудистой системы.

У всех пациентов с подагрой содержание PDGF-BB оказалось взаимосвязанным с васкулоэндотелиальным фактором роста, АА-гомодимером тромбоцитарных факторов роста, и уровнем эритропоэтина [92]. Разнонаправленые связи с факторами, связанными с функционированием эндотелия и комлексом интима-медия свидетельствует о вовлечении других клеточных элементов в патогенез сосудистого ремоделирвания, усилению тромбообразования и повышению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий у всех пациентов с подагрой независимо от уровня артериального давления и функции почек.

Еще одним ключевым фактором формирования новых кровеностных сосудов является васкулярный эндотелиальный фактор роста – VEGF-A, обладающий способностью вызывать пролиферацию эндотелиальных клеток in vitro, ангиогенный ответ in vivo, а также индуцировать выживание эндотелиальных клеток [8, 165].

VEGF-A влияет на проницаемость сосудов и способствует хемотаксису моноцитов, что приводит к воспалению и другим патологическим последствиям. VEGF-A также вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию в сочетании с оксидом азота, полученным из эндотелия [162]. В соответствии с его ролью в регуляции проницаемости сосудов, VEGF-A индуцирует фенестрацию эндотелиальных клеток в некоторых сосудах, включая гломерулярные эндотелиальные клетки [84, 156, 162, 165].

Экспрессия мРНК VEGF-A индуцируется в гипоксических условиях в эндотелиальных клетках, опосредованная индуцируемым гипоксией фактором (HIF)-1 [94]. Кроме того, факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов усиливают экспрессию мРНК VEGF-A [165].

Результаты завершенных исследований убедительно доказали связь гиперурикемии с повышенной экспрессией VEGF-A [8, 63, 92, 114]. У пациентов с подагрой увеличение плазменного уровня фактора роста эндотелия выявлено во всех группах, достигая своего максимума у пациентов с АГ и ХБП. Между тем, при нормальном уровне АД и отсутствии почечного повреждения отмечалось повышение экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста в 3 и 3,5 раза, соответственно, в сравнении с контролем.

В исследовании Л.А. Уразаевой отмечено уменьшение мочевой экскреции VEGF-A у пациентов с подагрой с подагрой без поражения почек по сравнению с группой контроля. Авторы связали снижение его мочевого уровня с нарушением

ренального кровообращения и ишемией интекрстициального аппарата почек [63].

Плазменный уровень VEGF-A у наших пациентов имел четкие сильные корреляционные связи с концентрацией FGF-basic, PDGF-AA и PDGF-BB во всех группах исследования независимо от функциоанльного состояния почек и наличия АГ, содержанием Ang-2 при исходной нормотонии (r=0,28, P=0,0001) и ренальной патологии (r=0,23, P=0,001), что подтвержадет участие VEGF-A и других клеточных факторов ангиогенеза в процессах ремоделирвания сосудов, развитии АГ и прогрессирвании почечной патологии у пациентов с подагрой.

Повышенное пульсовое давление, достигающее клубочков в результате повышенной артериального тонуса, может вызвать повреждение почек, что позволяет предположить, что сосудистый тонус и ремоделирование крупных артерий могут влиять на прогрессирование ХБП. Дезадаптивное ремоделирование сонной артерии и повышенное пульсовое давление независимо связаны с более быстрым снижением функции почек и более быстрым прогрессированием до тубулоинтерстициального нефрита. При ХБП, наряду с изменениями в аорте и крупных артериях, существенно изменяется микроциркуляция, состоящая из мелких артерий и артериол, капилляров и венул [8]. При ХБП кровеносные сосуды характеризуются кальцификацией как в интиме, так и в медиальном слоях, что приводит к замедлению кровообращения в сосудах и потере податливости. В результате увеличиваются как артериальное давление, так и периферическое сопротивление [114]. В микроциркуляции эти изменения могут влиять на сосудорасширяющую способность, что приводит к потере капиллярной архитектуры и разрежению сосудистой стенки [84].

Сходства между фиброгенными механизмами, независимые от основного заболевания, с участием почти всех клеточных элементов почек, делают эти процессы привлекательной терапевтической мишенью для предотвращения прогрессирования или даже регресса почечного фиброза. Необходим дальнейший анализ участия факторов, связанных с ангиогенезом, в развитии ХБП. Определение стадии заболевания, на которой терапия наиболее эффективна и

разработка эффективной системы лекарственной биодоступности, будут важны для разработки про- или антиангиогенных терапевтических стратегий для больных подагрой с наличием ХБП.

ВЫВОДЫ

1. У больных подагрой с нарушением функционального состояния почек установлены кардиогемодинамические расстройства, характеризующиеся формированием патологических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка: у 46,4% мужчин диагностирована концентрическая гипертрофия, у 34,5% - эксцентрическая гипертрофия, у 13,1% - концентрическое ремоделирование и у 6,0% - нормальная геометрия левого желудочка; у 66,2% пациентов выявлена диастолическая дисфункция в виде замедления релаксации (27,6%), псевдонормализации (15,0%) и рестриктивного типа (3,9%) нарушения наполнения левого желудочка.
2. У 35,4% пациентов с сохраненной ренальной функцией и 28,3% нормотоников выявлены признаки субклинического повреждения почек: увеличение сывороточного содержания цистатина С, плазменного уровня ВВ гомодимера тромбоцитарных факторов роста, ограничение скорости клубочковой фильтрации по уровню цистатина С и креатинина с цитатином С.
3. У мужчин с подагрой с наличием ренальной патологии выявлены неблагоприятные варианты суточного ритма артериального давления в виде недостаточного снижения (51,2%) и чрезмерного повышения (37,7%) артериального давления в ночные часы.
4. У больных подагрой с артериальной гипертензией выявлено существенное увеличение плазменного уровня ангиопоэтина-2, основного фактора роста фибробластов, васкулоэндотелиального фактора роста, тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB; у пациентов с нарушением функционального состояния почек дополнительно регистрировалось снижение содержания фактора роста эритропоэтина.
5. Ранними прогностическими маркерами поражения почек у больных подагрой следует считать снижение плазменного содержания ростового фактора эритропоэтина, увеличение уровня ВВ-гомодимера тромбоцитарных факторов

роста и сывороточного цистатина С, нарастание индекса массы миокарда левого желудочка, уменьшение отношения Em/Am, гиперурикозурию, ограничение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина с цистатином С и увеличение количества пораженных суставов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью диагностики субклинического повреждения почек больным подагрой с нормальным уровнем артериального давления и отсутствием ренальной патологии наряду с традиционными методами оценки функционального состояния почек рекомендовано определение сывороточного содержания цистатина С, плазменного уровня ВВ гомодимера тромбоцитарных факторов роста, ростового фактора эритропоэтина, расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам с учетом цистатина и креатинина с цистатином С.
2. Для своевременной диагностики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с подагрой необходимо проведение суточного мониторирования АД с оценкой особенностей суточного профиля систолического и диастолического АД, двухмерная эхокардиография с изучением обьемных характеристик левого предсердия, определением диастолической функции миокарда левого желудочка в режимах импульсно-волновой и тканевой доплерографии.
3. В комплексную программу лечения пациентов с подагрой, у которых выявлены маркеры субклинического почечного повреждения, наряду с активной гипоурикемической терапией необходимо включать ингибиторы АПФ с целью уменьшения степени выраженности гломерулярной гипертензии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В целях усовершенствования диагностических мероприятий по выявлению ранних предикторов хронического повреждения почек планируется изучение локального почечного кровотока, определение мочевой экскреции изучаемых ангиогенных факторов сосудистого роста для определения тубулярной функции почек у пациентов с подагрой.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

А – скорость трансмитрального кровотока в фазу систолы предсердий

ВарАД – вариабельность АД

ВчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГБ – гипертоническая болезнь

ГУ – гиперурикемия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

дн – дневное

Е – скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИА − индекс атерогенности

ИАПФ − ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИВАД – индекс времени артериального давления

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИМ – инфаркт миокарда

ИФА – иммуноферментный анализ

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МК – мочевая кислота

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МУН − моноураты натрия

н – ночное

НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка

ОШ – отношение шансов

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СНС АД – степень ночного снижения артериального давления

СрАД – среднее артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СУ – систолическое укорочение

сут – среднесуточное

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

DT– время замедления раннего диастолического наполнения

VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста

FGF-basic – основной фактор роста фибробластов

Ang-2 – фактор роста ангиопоэтин-2

PDGF – тромбоцитарные факторы роста

EPO – эритропоэтин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумова Ю.В. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т.7, № 3. – С. 66–71.

2. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88–91.

3. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.]. – DOI https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–14.

4. Барскова В.Г. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой): обзор / В.Г. Барскова, М.Г. Елисеев, Н.А. Чикаленкова // Терапевтический архив. – 2011. – № 5. – С. 57–61.

5. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) / В.Г. Барскова, А.Е. Ильина // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 8–82.

6. Васюк Ю.А. Суточное мониторирование и самоконтроль артериального давления: новые аспекты рационального использования / Ю.А. Васюк, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 1. – С. 43–53.

7. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL - маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек // Лабораторная служба. – 2015. – № 2. – С. 38–43.

8. Влияние фактора роста эндотелия сосудов и эритропоэтина на функциональную активность фибробластов и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток / Н.А. Бондаренко, Ю.В. Никонорова, М.А. Суровцева [и др.]

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 10. – С. 505–508.

9. Гиляревский С.Р. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: существует ли причинно-следственная связь? // Клиническая нефрология. − 2010. – № 5. − С. 18–22.

10. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования эссе-РФ) / С.А. Шальнова [и др.]. – DOI https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 // Региональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, № 2. – С. 153–159.

11. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек / А.В. Щербак, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – № 6. – С. 100–104.

12. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин, А.С. Донсков // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 11–15. 35.

13. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Б.А. Сидоренко, А.А. Голикова, И.К. Иосава [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. − 2015. − № 4. − С. 135−138.

14. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола / Е.А. Синютина, Л.Г. Александрия, Т.Г. Траянова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 46–50.

15. Денисов И.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть 2. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре // И.С. Денисов, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова. – DOI https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10 // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (6). – С. 703–710.

16. Джонназарова Д.Х. Поражение почек при подагре / Д.Х. Джонназарова, С.М. Шукурова, Ш.Ш. Почоджанова // Вестник Авиценны. – 2012. − № 2. – С.160–166.

17. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры / М.С. Елисеев // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 7. – С. 410–414.

18. Елисеев М.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, И.С. Денисов // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 5. – С. 10–15.

19. Елисеев М.С. Как контролировать подагру // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 32. – С. 24–30.

20. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям / М.С. Елисеев. – DOI https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (6). – С. 600–609.

21. Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре / М.С. Елисеев // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 85–89.

22. Елисеев М.С. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой / М.С. Елисеев, М.В. Мукагова, С.И. Глухова. – DOI https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-45-50 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (1). – С. 45–50.

23. Значение суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертонии у больных подагрой / Е.И. Маркелова, В.Г. Барскова, А.Е. Ильина [и др.]. – DOI https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1407 // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т. 48, № 1. – С. 61–66.

24. Кицул И.С. Параметрический дисперсионный анализ в здравоохранении и в медико-биологических исследованиях (с применением ППП STATISTICA): методические рекомендации / И.С. Кицул, И.М. Михалевич. – Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2013. – 32 с.

25. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка у пациентов с подагрой, ассоциированной с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко [и др.]. – DOI 10.17802/2306-1278-2018-7-1-38-47 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – № 7 (1). – С. 38–47.

26. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка и циркадных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, М.Ю. Мишко [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 80–84.

27. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии ESH/ESC // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3–30.

28. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек. Стратегия кардионефропротекции // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С. 7–37.

29. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (β2-микроальбумин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертонией и нарушением обмена мочевой кислоты / Т.Ю. Стахова, А.В. Щербак, Л.В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 6. – С. 45–51.

30. Кобалава Ж.Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов; Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии, 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода. – DOI https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 131–142.

31. Кобалава Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремцева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-3040-8.

32. Крайдашенко О.В. Роль биомаркеров в оценке характера повреждения почек у больных гипертонической болезнью / О.В. Крайдашенко, М.А. Долинная // Клиническая нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25.

33. Куркина Т.В. Диагностическое значение цистатина С у больных гипертонической болезнью и ожирением / Т.В. Куркина, Г.Н. Шеметова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т.3, № 3. – С. 545–546.

34. Куршубадзе Э. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническим кардиоренальным синдромом 4 типа / Э. Куршубадзе, М.А. Власенко, О.А. Власенко // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. – 2012. – № 23 (998). – С. 33–39.

35. Кушнаренко Н.Н. Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин. – DOI 10.18705/1607-419X-2017-23-6-529-542 // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 23 (6). – С. 529–542.

36. Кушнаренко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кушнаренко Наталья Николаевна; Читинская государственная медицинская академия. − Чита, 2012. – 53 с.

37. Ледяхова М.В. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности / М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко. – DOI https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (4). – С. 355–358.

38. Литвин А.Ю. Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение // CONSILIUM medicum. – 2001. – № 3 (13). − С. 1–13.

39. Логинова Т.К. Поражение сердца при подагре / Т.К. Логинова, Н.А. Шостак, А.А. Копелев // Клиницист. – 2008. – № 3. – С. 20–24.

40. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез) // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 2 (34). – С. 58–61.

41. Маркелова Е.И. Артериальная гипертония при подагре: особенности этиологии, патогенеза и диагностики / Е.И. Маркелова, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Доктор.Ру. – 2012. – № 6 (74). – С. 44–8.

42. Маркелова Е.И. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных подагрой / Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, В.Г. Барскова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 52–58.

43. Маслякова Г.Н. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как фактор прогрессирования хронической болезни почек / Г.Н. Маслякова, А.Н. Россоловский, А.М. Напшева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014 – Т.4, № 1. – С. 81–83.

44. Миронова С.А. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? / С.А. Миронова, Н.Э. Зваратау, А.О. Конради. – DOI https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550 // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (6). – С. 536–550.

45. Михалевич И. М. Использование непараметрических критериев в медико-биологических исследованиях (с применением ППП STATISTICA): методические рекомендации / И.М. Михалевич. – Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2013. – 24 с.

46. Михалевич И.М. Регрессионный анализ (использование в медицинских исследованиях с применением ППП STATISTICA): пособие для врачей / И.М. Михалевич. – 2-е изд. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2012. – 32 с.

47. Моисеев В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции : клинические рекомендации / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С. 7–37.

48. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. / Е.Л. Насонов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-4261-6. 50.

49. Недогода С.В. Возможности коррекции гиперурикемии при метаболическом синдроме. – DOI https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-2-18-25 // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 18–24.

50. Недогода С.В. Гиперурикемия и поражение почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. – DOI https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-2-18-25 // Качество жизни. Медицина. – 2008. – № 3. – С. 16–27.

51. Ощепкова Е.В. Есть ли связь уровня мочевой кислоты с доклиническим поражением органов-мишеней у больных гипертонической болезнью среднего и

высокого риска? / Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов // Терапевтический архив: научно-практический журнал. – 2013. – Т. 85, № 9. – С. 52–57.

52. Ощепкова Е.В. Цистатин С и доклиническое поражение органов-мишеней у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.Н. Титов // Терапевтический архив: научно-практический журнал. – 2014. – Т. 86, № 9. – С. 31–37.

53. Подагра / А.Н. Максудова, И.Г. Салихов, Р.А. Хабиров, Т.Н. Халфина. – 4-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2012. – 110 с. – ISBN 978-5-00030-598-0.

54. Подагра. Старые проблемы-новые решения / Т.Ф. Рогаткина, Н.А. Фофанова, О. П. Слюсарь [и др.] // Лекарственный вестник. – 2016. – № 3 (63). – С. 24–31.

55. Подагра. Старые проблемы – новые решения / Т.Ф. Рогаткина, Н.А. Фофанова, О.П. Слюсарь [и др.] // Лекарственный вестник. – 2016. – № 3 (63). – С. 24–31.

56. Пролетов Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – № 18 (4). – С. 25–35.

57. Пролетов Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. Нефрология / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – № 18 (4). – С. 25–35.

58. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2017. − № 1 (141). – С. 7–81.

59. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-5-49-55 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С. 49–55.

60. Роль циркулирующих ангиогенных факторов в поражении почек при сахарном диабете / С.А. Мартынов, М.В. Шестакова, И.М. Кутырина [и др.]. – DOI 10.15690/vramn.v68i2.547 // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 35–42.

61. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации / рабочая группа по подготовке текста рекомендаций В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С. 7–37.

62. Синяченко О.В. Подагрическая нефропатия (Диагностика, вопросы патогенеза, лечение): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Синяченко Олег Владимирович. – Казань, 1990. – 33 с.

63. Уразаева Л.И. Роль некоторых провоспалительных, гемодинамических и клинических факторов в повреждении тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов с подагрой: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Уразаева Лилия Ильдусовна; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2017. – 24 с.

64. Фильтрационная способность почек у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко. – DOI https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-380-384 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (4). – С. 380–384.

65. Франк А. Практическая эхокардиография: руководство по эхокардиографической диагностике: пер. с нем. / А. Франк, А. Флакскампф; под общей редакцией В.А. Сандрикова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.

66. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко // Нефрология. – 2018. – Т.22, № 1. – С. 75–82.

67. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н.А. Яркова, Н.Н. Боровков, О.В. Занозина [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т.5, № 4. – С. 89–93.

68. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования / В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, И.С. Денисов [и др.]. – DOI https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1287 // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 50 (6). – С. 15–8.

69. Шаронова Л.А. Адипокины и эхокардиографические показатели у больных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием / Л.А. Шаронова, А.Ф. Вербовой, И.А. Цанава // Медицина в Кузбассе. – 2016. – № 15 (1). – С. 33–41.

70. Шукурова С.М. Структурно-функциональное состояние миокарда при подагре / С.М. Шукурова, Н.Х. Хамидов, Х.К. Тоиров // Евразийский журнал внутренней медицины. – 2016. – № 3. – С. 33–36.

71. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 5–10.

72. Abnormal angiopoietins 1&2, angiopoietin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor levels in hypertension: relationship to target organ damage [a sub-study of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)] / S.K. Nadar, A. Blann, D.G. Beevers [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2005.01550.x // J Intern Med. – 2005. – № 258. – P.336–343.

73. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men / G. Mule, E. Nardi, M. Costanzo [et al.]. – DOI 10.1016/j.numecd.2012.01.007 // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2013. – № 23 (8). – P. 715–22.

74. Angiotensin II and noradrenaline increase PDGF-BB receptors and potentiate PDGF-BB stimulated DNA synthesis in vascular smooth muscle / A. Bobik, S. Grinpukel, P.J. Little [et al.]. – DOI 10.1016/0006-291x(90)90848-h // Biochem Biophys Res Commun. – 1990. – № 166. – P. 580–588.

75. Any link of gout disease control among hypertensive patients and onset of end-stage renal disease? Results from a population based study / S. Perreault, J. Nuevo, S. Baumgartner [et al.]. – DOI 10.5527/wjn.v6.i3.132 // World J Nephrol. – 2017. – № 6 (3). – P.132–142.

76. Association between high-sensitivity C-reactive protein and hyperuricemia / T. Yang, X. Ding, Y.L. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-016-3429-z // Rheumatol Int. – 2016. – № 36 (4). – P. 561–566.

77. Association of Angiopoietin-2 with Renal Outcome in Chronic Kidney Disease / Y-C. Tsai, Y-W. Chiu, J-C. Tsai [et al.]. – DOI org/10.1371/journal.pone.0108862 // PLoS One. – 2014. – № 9 (10). – P. e108862.

78. Association of maternal uric acid and cystatin C serum concentrations with maternal and neonatal cardiovascular risk markers and neonatal body composition: The Ulm SPATZ Health Study / D. Rothenbacher, S. Braig, C.A. Logan [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0200470. eCollection 2018 // PLoS One. – 2018. – № 13 (7). – P. e0200470.

79. Association of serum uric acid with subsequent arterial stiffness and renal function in normotensive subjects / S. Nagano, M. Takahashi, N. Miyai [et al.]. – DOI 10.1038/hr.2017.10 // Hypertens Res. – 2017. – № 40 (6). – P. 620 – 624.

80. Bardin T. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options / T. Bardin, P. Richette. – DOI 10.1186/s12916-017-0890-9. // Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. – 2017. – № 15 (1). – P. 123.

81. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation / F. Strutz, M. Zeisberg, B. Hemmerlein [et al.]. – DOI 10.1046/j.1523-1755.2000.00997.x // Kidney International. – 2000. – № 57. – P. 1521–1538.

82. Basic fibroblast growth factor reduces functional and structural damage in chronic kidney disease / S. Villanueva, F. Contreras, A. Tapia [et al.]. – DOI 10.1152/ajprenal.00720.2012 // Am J Physiol Renal Physio. – 2013. – № 306. – P. F430–F441.

83. Battistoni A. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases / A. Battistoni, S. Rubbatu, M. Volpe. – DOI 10.1016/j.ijcard.2011.06.066 // Int J Cardiol. – 2012. – № 157. – P. 160–168.

84. Blood pressure control by a secreted FGF Binding Protein, FGFBP1 / E. Tassi, E.Y. Lai, L. Li [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10268 // Hypertension. – 2018. – № 71 (1). – P. 160–167.

85. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management / A. Akbari, C.M. Clase, P. Acott [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2014.10.013.// Am J Kidney Dis. – 2015. – № 65 (2). – P. 177–205.

86. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization / M.H. Pillinger, S. Bangalore, A.B. Klein [et al.]. – DOI 10.18553/jmcp.2017.23.6.677 // J Manag Care Spec Pharm. – 2017. – № 23 (6). – P. 677–683.

87. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature / C. Van Durme, I.A. van Echteld, L. Falzon [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.140457 // J Rheumatol Suppl. – 2014. – № 92. – P. 9–14.

88. Choe J-Y. Serum Cystatin C is a Potential Endogenous Marker for the Estimation of Renal Function in Male Gout Patients with Renal Impairment / J-Y. Choe, S-H. Park, S.-K. Kim. – DOI 10.3346/jkms.2010.25.1.42 // J Korean Med Sci. – 2010. – № 25 (1). – P. 42–48.

89. Circulating angiopoietin-2 is a marker and potential mediator of endothelial cell detachment in ANCA-associated vasculitis with renal involvement / P. Kumper, J. Hellpap, S. David [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfn755 // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – № 24. – C. 1845–1850.

90. Circulating angiopoietin-2 levels increase with progress of chronic kidney disease / S. David, P. Kumper , A. Lukasz [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfq060 // Nephrol Dial. Transplant. – 2010 – № 25. – P. 2571–2579.

91. CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function / M.G. Shlipak, J. Ärnlöv, L.A. Inker [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1214234 // N Engl J Med. – 2013. – № 369 (10). – P. 932–943.

92. Correlation of Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor and Uric Acid Concentration Using Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema / L. Krizova, M. Kalousova, A.A. Kubena [et al.]. – DOI 10.1155/2015/478509 // Journal of Ophthalmology. – 2015. – № 2015. – P. 1–7.

93. Cortvrindt, C. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases / C. Cortvrindt, R. Speeckaert, A. Moerman [et al.]. – DOI 10.1016/j.pathol.2017.01.003 // Pathology. – 2017. – № 49 (3). – P. 247–258.

94. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis / L. Badimon, E. Peña, G. Arderiu [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00430 // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 430.

95. Cystatin C and risk of vascular and nonvascular mortality: a prospective cohort study of older men / J.R. Emberson, R. Haynes, T. Dasgupta [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2010.02214.x // J Int Med. – 2010. – № 268. – P.145–154.

96. Desai C.S. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / C.S. Desai, H. Ning, D.M. Lloyd-Jones. – DOI 10.1136/heartjnl-2011-300819 // Heart. – 2012. – № 98 (4). – P. 330–4.

97. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure / W.M. Huang, P.F. Hsu, H.M. Cheng [et al.]. – DOI 10.1253/circj.CJ-15-0964 // Circ J. –2016. – № 80 (2). – P. 404–410.

98. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein Localizes and Aggravates Inflammation In Vivo Proof of a Powerful Proinflammatory Mechanism and a New Anti-Inflammatory Strategy / J.R. Thiele, J. Habersberger, D. Braig [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124 // Molecular Cardiology. – 2014. – № 130. – P. 35–50.

99. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(86)90771-x // Am J Cardiol. – 1986. – № 57 (6). – P. 450–458.

100. El Ridi R. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review / R. El Ridi, H. Tallima. – DOI 10.1016/j.jare.2017.03.003 // J Adv Res. – 2017. – № 8 (5). – P.487–493.

101. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension / J.I. Benisty, V.V. McLaughlin, M.J. Landzberg [et al.]. – DOI 10.1378/chest.126.4.1255 // Chest. – 2004. – № 126 (4). – P. 1255–61.

102. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based colaus study / T. Lyngdoh, P. Marques-Vidal, F. Paccaud [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0019901 // PLoS One. – 2011. – № 5. – P. 33-38.

103. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy / P. Hovind, L. Tarnow, P.B. Oestergaard [et al.] // Kidney Int. – 2000. – № 75. – P. S.56–61.

104. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study / C.F. Kuo, M.J. Grainge, L.C. See [et al.]. – DOI: 10.1186/s13075-015-0522-8 // Arthritis Res Ther. – 2015. – № 17 (1). – P. 1–13.

105. Epidemiology and management of gout patients attending rheumatology tertiary centre in Perak, Malaysia / W. Sulaiman, N.W. Md Zuki, N. Zamri Arun Kumar [et al.] // PLoS One. – 2019. – № 2 (1). – P. 20-27.

106. Erythropoietin: a new perspective in cardiovascular therapy / R. Raddino, D. Robba, G. Caretta [et al.]. – DOI 10.4081/monaldi.2008.414 // Monaldi Archives for Chest Disease – Cardiac Series. – 2008. – № 70 (4). – P. 206–213.

107. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000000221 // J Hypertens. – 2014. – № 32 (7). – P. 1359–66. 103.

108. Evaluation of the Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Cardiovascular Events in Patients With Gout: A Retrospective Analysis Using Electronic Medical Record Data / M.N. Essex, M. Hopps, E.J. Bienen [et al.]. – DOI

10.1097/RHU.0000000000000496 // J Clin Rheumatol. – 2017. – № 23 (3). – P. 160–166.

109. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo / I. Hartlapp, R. Abe, R.W. Saeed [et al.]. – DOI 10.1096/fj.01-0049com // FASEB journal. – 2001. – № 15(12). – P.2215–2224.

110. Genetics of serum urate concentrations and gout in a high-risk population, patients with chronic kidney disease / J. Jiaojiao, B.E. Arif, T. Sitter [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-31282-z // Sci Rep. – 2018. – № 8. – P. 131384.

111. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function / J.C. Lin, M.C. Chen, P.J. Chang [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-015-0842-8 // Arthritis Res Ther. – 2015. – № 17. – P. 323.

112. Gwas of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes / A. Nakayama, H. Nakaoka, K. Yamamoto [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209632 // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – № 76. – P. 869–877.

113. Heart failure with preserved ejection fraction: defining the function of ROS and NO / L. Zuo, C.C. Chuang, B.T. Hemmelgarn [et al.]. – DOI 10.1152/japplphysiol.01149.2014 // J Appl Physiol. – 2015. – № 119 (8). – P. 944–51.

114. High concentrations of uric acid inhibit angiogenesis via regulation of the Krüppel-like factor 2-vascular endothelial growth factor-A axis by miR-92a / S. Yu, Q. Hong, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1253/circj.CJ-15-0283 // Circ J. – 2015. – № 79 (11). – P. 2487–2498.

115. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects / A.F. Cicero, M. Rosticci, F. Fogacci [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2016.07.026 // Eur J Intern Med. – 2017. – № 37. – P. 38–42.

116. High Levels of Serum Uric Acid, Cystain C and Lipids Concentration and their Clinical Significance in Primary Gouty Arthritis Patients / Q.B. Zhang, D. Zhu, Z. Wen [et al.]. – DOI 10.2174/1573397114666180705095625 // Curr Rheumatol Rev. – 2018. – № 14 (1). – P. 1573–3971.

117. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Wang, T. Qin, J. Chen [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0114259 // PloS One. – 2014. – № 9. – e114259.

118. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients: K-MetS Study / J. Cho, C. Kim, D.R. Kang [et al.]. – DOI 10.1097/01.md.0000503535.96686.ae // Medicine (Baltimore). – 2016. – № 95 (28). – P. e4177.

119. Impact of Gout on Left Atrial Function: A Prospective Speckle-Tracking Echocardiographic Study / K.L. Pan, J.C. Lin, C.L. Lin [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0108357 // PLoS One. – 2014. – № 9 (9). – P. e108357.

120. Importance of cystatin C and uric acid levels in the association of cardiometabolic risk factors in Japanese junior high school students / M. Harada, A. Izawa, H. Hidaka [et al.]. – DOI 10.1016/j.jjcc.2016.03.013 // J Cardiol. – 2017. – № 69 (1). – P. 222–227.

121. Increased Plasma Levels of Platelet-Derived Growth Factor (PDGF-BB 1 PDGF-AB) in Patients With Never-Treated Mild Essential Hypertension / E. Rossi, B. Casali, G. Regolisti [et al.]. – DOI 10.1016/s0895-7061(98)00124-1 // American Journal of Hypertension. – 1998. – № 11 (10). – P. 1239–1243.

122. Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease / M. Panjeta, I. Tahirovi, E. Sofi [et al.]. – DOI 10.1515/jomb-2017-0014 // J Med Biochem. – 2017. – № 36 (2). – P. 145–152. 137.

123. Islam M.S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Treatment of Hypertension // Adv Exp Med Biol. – 2017. – № 956. – P. 109–116. 104.

124. Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. – DOI 10.1080/03007995.2016.1218840 // Curr Med Res Opin. – 2016. – № 32 (11). – P. 1863–1869.

125. Kang D.H. Hyperuricemia and Progression of Chronic Kidney Disease: Role of Phenotype Transition of Renal Tubular and Endothelial Cells. – DOI 10.1159/000484278 // Contrib Nephrol. – 2018. – № 192. – P. 48–45.

126. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / G. Eknoyan, N. Lameire, Kai-Uwe Eckardt [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2013.243 // Kidney Int. Suppl. – 2013. – № 3 (1). – P. 1–150.

127. Keenan T. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study / T. Keenan, W. Zhao, A. Rasheed. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.10.086 // J Am Coll Cardiol. – 2016. – № 67 (4). – P. 407–416.

128. Localization of fibroblast growth factor-2 (basic FGF) and FGF receptor-1 in adult human kidney / J. Floege, K.L. Hudkins, F. Eitner [et al.]. – DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00637.x // Kidney International. – 1999. – № 56. – P. 883–897.

129. Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. Canepa, F. Viazzi, J.B. Strait [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114 // Hypertension. – 2017. – № 69 (2). – P. 228–235.

130. Martínez-Quintana E. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot / E. Martínez-Quintana, A. Tugores, F. Rodríguez-González. – DOI 10.21037/jtd.2016.11.39 // J Thorac Dis. – 2016. – № 8 (11). – P. E1462–E1466. 122.

131. Matte A. Oxidation and erythropoiesis / A. Matte, L.D. Franceschi. – DOI 10.1097/MOH.0000000000000495 // Current Opinion in Hematology. – 2019. – № 26 (3). – P. 145–151.

132. McEniery, C.M. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow up from the Caerphilly prospective study / C.M. McEniery, M. Spratt, M. Munnery [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150896 // Hypertension. – 2010. – № 56. – P. 36–43.

133. Merriman T.R. The genetic basis of gout / T.R. Merriman, H.K. Choi, N. Dalbeth. – DOI 10.1016/j.rdc.2014.01.009 // Rheum Dis Clin North Am. – 2014. – № 40 (2). – P. 279–90.

134. MicroRNA-488 and-920 regulate the production of proinflammatory cytokines in acute gouty arthritis / W. Zhou, Y. Wang, R. Wu [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-017-1418-6 // Arthritis Res Ther. – 2017. – № 19 (1). – P. 203.

135. Monomerization of C-reactive protein requires glycoprotein IIb-IIIa activation: pentraxins and platelet deposition / R. de la Torre, E. Peña, G. Vilahur [et al.]. – DOI 10.1111/jth.12415 // J Thromb Haemost. – 2013. – № 11. – P. 2048–58.

136. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. – DOI 10.1016/j.cca.2018.05.046 // Clinica Chimica Acta. – 2018. – № 484. – P. 150–163.

137. Nickeliet V. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease-review of a non-disease / V. Nickeliet, M.J. Mihatsch . – DOI 10.1093/ndt/12.9.1832 // Nephrol. Dial Transplant. – 1997. – № 12. – P. 1832–1838.

138. Ordu S. Cystatin C levels in patients with dipper and nondipper hypertension / S. Ordu, H. Ozhan, R. Alemdar. – DOI 10.2310/JIM.0b013e31824a4e64 // J Investig Med. – 2012. – № 60 (4). – P.676–679.

139. Park S.N. Effect of colchicine for DNA synthesis and expression of vascular smooth muscle cell by platelet-derived growth factor-BB / S.N. Park, M.K. Huh, Y. Lim. // European Journal of Research in Medical Sciences. – 2018. – № 1 (6). – P.49–56.

140. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: the PRIME study / G. Luc, J.M. Bard, C. Lesueur [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.017 // Atherosclerosis. – 2006. – № 185. – P. 375–380.

141. Post-transplant Hyperuricemıa as a Cardıovascular Risk Factor / M. Erkmen Uyar, S. Sezer, Z. Bal [et al.]. – DOI 10.1016/j.transproceed.2015.03.004 // Transplant Proc. – 2015. – № 47 (4). – P.1146–51.

142. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout / S.L. Wallace, H. Robinson, A.T. Masi [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780200320 // Arthritis Rheum. – 1977. – № 20. – P. 895–900.

143. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China / Y. Shan, Q. Zhang, Z. Liu [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1797.2009.01249.x // Nephrology (Carlton). – 2010. – T. 15, № 3. – C. 354–361.

144. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study / E. Mohammed, L.D. Browne, A.U. Arun

Kumar [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0210487 // PLoS One. – 2019. – № 14 (1). – P. e. 0210487.

145. Qu L.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis / L.H. Qu, H. Jiang, J.H. Chen. – DOI 10.1080/07853890.2016.1243803 // Ann Med. – 2017. – № 49 (2). – P. 142–156.

146. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / M.R. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jew041 // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – № 28 (1). – P.1-39.e14.

147. Relation between blood pressure variability and early renal damage in hypertensive patients / L.H. Yin, W.J. Yan, Z.X. Guo [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2017. – № 21 (9). – P. 2226–2231.

148. Serum Erythropoietin Level in Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Baseline Study at Chittagong Medical College, Chittagong, Bangladesh / M. Rahman, M. Haque, A.T. Alam [et al.]. – DOI 10.11648/j.ajcem.20160402.12 // American Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2016. – № 4 (2). – P. 20–25.

149. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout / E. Krishnan, K.S. Akhras, H. Sharma [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.121061 // J. Rheumatol. – 2013. – № 40 (7). – P. 1166–1172.

150. Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction / S. Nogi, S. Fujita, Y. Okamoto [et al.]. – DOI 10.1152/ajpheart.00402.2015 // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2015. – № 309 (5). – P. H986–94.

151. Serum uric acid levels and mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study / K. Kamei, T. Konta, K. Ichikawa [et al.]. – DOI 10.1007/s10157-016-1228-1 // Clin Exp Nephrol. – 2016. – № 20 (6). – P. 904–909.

152. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease / R. Yoshitomi, A. Fukui, M.

Nakayama [et al.]. – DOI 10.1038/hr.2013.134 // Hypertens Res. – 2014. – № 37 (3). – P. 246–52.

153. Shimizu T. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction / T. Shimizu, A. Yoshihisa, Y. Kanno. – DOI 10.1152/ajpheart.00533.2015 // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2015. – № 309 (7). – P. H1123–1129.

154. Significance of serum uric acid levels in the risk of all-cause and cardiovascular mortality / C. F. Kuo, L.C. See, K.H. Yu [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kes223 // Reumatology (Oxford). – 2013. – № 52. – P. 127.

155. Singh V.K. Role of Erythropoietin and Other Growth Factors in Ex Vivo Erythropoiesis / V.K. Singh, A. Saini, R. Chandra. – DOI http://dx.doi.org/10.1155/2014/426520 // Advances in Regenerative Medicine. – 2014. – №1. – P. 1–8.

156. So A.K. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets / A.K. So, F. Martinon. – DOI 10.1038/nrrheum.2017.155 // Nat Rev Rheumatol. – 2017. – № 13 (11). – P. 639–647.

157. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway / M. Chen, X. Lu, C. Lu [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-018-1512-4 // Arthritis Res Ther. – 2018. – № 20 (1). – P. 20.

158. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra / T.O. Crian, M.C. Cleophas, M. Oosting [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2014-206564 // Ann Rheum Dis. – 2016. – № 75 (4). – P. 755–762.

159. Sproston N.R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N.R. Sproston, J.J. Ashworth. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00754 // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 754.

160. Stone P.A. The relationships between serum C-reactive protein level and risk and progression of coronary and carotid atherosclerosis / P.A. Stone, J. Kazil. – DOI 10.1053/j.semvascsurg.2015.04.002 // Semin Vasc Surg. – 2014. – № 27. – P. 138–142.

161. Strutz F. The role of FGF-2 in renal fibrogenesis // Front Biosci (Schol Ed). – 2009. – №1. – P. 125–31.

162. Tanabe K. Antiangiogenic Therapy for Diabetic Nephropathy / K. Tanabe, Y. Maeshima, Y. Sato [et al.]. – DOI 10.1155/2017/5724069 // Biomed Res Int. – 2017. – № 2017. – P. 1–12.

163. The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout. Iran J Immunol / J. Chen, M. Wu, J. Yang [et al.]. – DOI IJIv14i2A1 // Iran J Immunol. – 2017. – № 14 (2). – P. 90–98.

164. Time to target uric acid to retard CKD progression / T. Kumagai, T. Ota, Y. Tamura [et al.]. – DOI 10.1007/s10157-016-1288-2 // Clin Exp Nephrol. – 2017. – № 21 (2). – P. 182–192.

165. Tufro A. VEGF and Podocytes in Diabetic Nephropathy / A. Tufro, D. Veron. – DOI 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010 // Semin Nephrol. – 2012. – № 32 (4). – P. 385–393.

166. Uric acid and cardiovascular risk: What genes can say / A. Kei, F. Koutsouka, A. Makri [et al.]. – DOI 10.1111/ijcp.13048 // Int J Clin Pract. – 2018. – № 72 (1). – P. 109.

167. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis / H. Huang, Y. Li, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1093/eurjhf/hft132 // Eur J Heart Fail. – 2014. – № 16 (1). – P. 15–24.

168. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD / A. Srivastava, A.D. Kaze, C.J. McMullan [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2017.08.017 // Am J Kidney Dis. – 2018. – № 71 (3). – P. 362–370.

169. Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and incident hypertension: a Chinese cohort study / T. Yang, C.H. Chu, C.H. Bai [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2012.05.006 // Metabolism. – 2012. – № 61 (12). – P. 1747–55.

170. Uric Acid Is Associated With Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF-κB Signaling Pathway in HepG2 Cells / R. Spiga, M.A. Marini, E. Mancuso [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.117.309128 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2017. – № 37 (6). – P. 1241–1249.

171. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study / A. Leiba, S. Vinker, D. Dinour [et al.]. – DOI 10.1016/j.jash.2015.05.010 // J Am Soc Hypertens. – 2015. – № 9 (8). – P. 600–9.

172. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients / H. Nacak, M. van Diepen, M.C. de Goeij [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2369-15-91 // BMC Nephrol. – 2014. – № 15. – P. 91.

173. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations / L.G. Sanchez-Lozada, M.A. Lanaspa [et al.]. – DOI 10.1159/000345509 // Nephron Exp Nephrol. – 2012. – № 121. – P. e71–e78.

174. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease / R. Eun-Sun, M.J. Kim, H.S. Shin [et al.]. – DOI 10.1152/ajprenal.00560.2012 // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2013. – № 304. – P. 471–480.

175. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study / K. Ogino, M. Kato, Y. Furuse [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604 // Circ Heart Fail. – 2010. – № 3 (1). – P. 73–81.

176. Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / A. Pisano, V. Cernaro, G. Gembillo [et al.]. – DOI 10.3390/ijms18112283 // Int J Mol Sci. – 2017. – № 18 (11). – P. pii: E2283.

177. Yu T. Impaired renal function in gout. Its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease / T. Yu, L. Berger. – DOI 10.1016/0002-9343(82)90593-9 // Am. J. Med. – 1982. – № 72. – P. 95–100.