На правах рукописи

Медведева Татьяна Александровна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И РЕНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита –2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
доцент **Кушнаренко Наталья Николаевна**

Официальные оппоненты:
Чумакова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

Кошельская Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томский НИМЦ), отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой" (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), г. Москва.

Защита диссертации состоится «13» февраля 2020 года в 9^{00} часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а) и на сайте http: //chitgma.ru

Автореферат разослан «___» _____2019 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 208.118.02.
доктор медицинских наук, доцент Мироманова Н.А. Мироманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ведущей причиной смертности больных подагрой является прогрессирование сердечно-сосудистого континуума, концептуальная модель которого предложена Браунвальдом еще в 1991 году (E.Braunwald, 1991). Клинические и экспериментальные исследования наряду с классическими факторами сердечно-сосудистого риска доказали независимую роль повышенного уровня мочевой кислоты (Елисеев М.А., 2017; SulaimanW., 2019). Взаимосвязь гиперурикемии и почечного повреждения обусловили появление так называемого кардиоренального континуума при подагре (Насонов Е.Л., 2017; Елисеева М.В., 2019), представляющего двойную угрозу у данной категории больных.

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтверждают вклад гиперурикемии в механизмы развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой (Кушнаренко Н.Н., 2012; Недогода С.В., 2016; Елисеев М.С., 2016). Однако, ремоделирование миокарда, нарушение его диастолического наполнения у лиц с нормальным уровнем артериального давленияи при нарушении функционального состояния почек изучены недостаточно.

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 (*Ang-2, VEGF-A, FGF-basic, PDGF),* вызывающих клеточную воспалительную реакцию в интерстиции, инициируя процессы тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза (Matte A.,2019). При этом, клиническое значение факторов сосудистого роста в патогенезе почечного повреждения у больных подагрой практически не изучена.

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 желудочкау 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

Впервые продемонстрированы закономерности формирования кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой во взаимосвязи с особенностями суточного профиля артериального давления, ренальными нарушениями, содержанием в крови 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.

Впервые у больных подагрой установлено увеличение содержания в плазме крови ангиогенных факторов клеточного роста (FGF-basic, Ang-2, VEGF-A, PDGF-AA, PDGF-BB), выраженное в разной степени в зависимости от наличия артериальной гипертензии и/или ренальных нарушений.

В многофакторной регрессионной модели определены прогностические критерии поражения почек у мужчин с 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.

Показано, что определение в плазме крови тромбоцитарных факторов роста наряду с расчетом скорости клубочковой фильтрации по уровню 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.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ на кафедрах функциональной и ультразвуковой диагностики,

внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, а также в лечебно-диагностической практике кардиологического и нефрологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Чита».

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 гипертензии (АГ), 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 функционального состояния почек и маркеры преклинического почечного повреждения.

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, ассоциированной 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: профилями с недостаточным снижением и устойчивым повышением артериального давления ночью.
3. У мужчин с 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 ВВ 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 современными методами статистической обработки данных.

Основные результаты исследования представлены на 84th EAS Congress (Innsbruck, Austria, 2017), на 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).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в т.ч. 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS; 29 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и съездов.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 197 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 180 источников; иллюстрирована 39 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с подагрой, проведенного на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г. Чита, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в период с 2015 по 2019 годы. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Акт № 5 от 13.01.2015 г.).

Критерием включения пациентов в исследование являлся достоверный диагноз подагры, установленный на основании классификационных критериев по Wallace S.L., 1977 и рекомендаций EULAR, 2015 г. Критерии исключения из исследования: другие кристаллические артропатии; дебют артериальной гипертензии (АГ) до возникновения подагры; наличие первичных и вторичных заболеваний почек (кроме уратной нефропатии); системные заболевания соединительной ткани; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет, диагностированный до дебюта подагры; использование аспирина, тиазидных и петлевых диуретиков; злокачественные образования; воспалительные заболевания; возраст старше 65 лет; острый подагрический артрит; заболевания крови; 5-ая стадия хронической болезни почек (ХБП).

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

Всем испытуемым проводилось тщательное клинико-лабораторное обследование, общеклинические анализы крови и мочи, электрокардиография,

ультразвуковое исследование почек, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование суставов.

Сывороточный уровень цистатина С определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формулам CKD-EPI на основании концентрации креатинина, цистатина С и креатинина с цистатином С.

Факторы роста (FGF-basic, EPO, VEGF-A, PDGF-AA, PDGF-BB) определялись в плазме крови с помощью иммунофлуоресцентного анализа.

Эхокардиографическое исследование проводилось по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате Artida proToshiba.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществлялось с помощью аппарата BPLab («Петр Телегин», Россия).

Диагноз хронической болезни почек выставляли на основании классификации KDIGO 2015 года. На основании параметров структурно-функциональных нарушений почек нами 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).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 10,0. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Характеристика клинических групп

В исследовании приняло участие 127 больных подагрой в возрасте 52,0 [41,3; 57,8] лет. Медиана возраста дебюта подагры – 43,0 [36,0; 47,0] года. Средняя продолжительность заболевания – 4,5 [2,0; 9,0] года. Количество пораженных суставов на момент осмотра составило 5,0 [4,0; 10,0]. Частота артрита за последний год – 3,0 [2,0; 4,0]. У каждого третьего пациента с подагрой диагностирована тофусная форма заболевания.

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

На основании анализа данных, полученных при СМАД, основную группу исследования составили 91 пациент (71,7%) с наличием АГ, группу сравнения – 36 (28,3%) больных с отсутствием повышения артериального давления (АД). При анализе частоты встречаемости ХБП у мужчин с подагрой в зависимости от наличия АГ установлено, что нарушение функции почек встречалось с одинаковой частотой практически у каждого второго пациента с АГ и у трети больных с нормальным уровнем АД (52,8% против 38,9% соответственно, P=0,15).

У 48,8% пациентов с подагрой диагностирована хроническая болезнь почек: СКФ 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.

При анализе клинических особенностей заболевания установлено, что пациенты с подагрой с поражением почек отличались более длительным течением заболевания, вовлечением в воспалительный процесс большего количества суставов и увеличением частоты атак подагрического артрита в течение последнего года наблюдения по сравнению с пациентами без ренальных нарушений (P<0,05).

2. Особенности суточного профиля артериального давления у больных подагрой с поражением почек

В ходе исследования всем пациентам с подагрой (127 человек) проведено СМАД с изучением его основных параметров и оценкой суточного профиля АД. У больных подагрой выявлено повышение максимальных и минимальных величин систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), а также показателей 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.

Выявлено 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. Пациенты с отсутствием ХБП демонстрировали увеличение нагрузочных коэффициентов, характеризующих САД и ДАД, среднесуточные, ночные и дневные параметры пульсового АД в сравнении со здоровыми лицами и пациентами с наличием ренальных нарушений.

Проанализировав показатели суточного ритма АД установлено, что физиологический суточный профиль ДАД не зависел от функции почек. Наиболее неблагоприятные варианты суточного ритма ДАД 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).

3. Особенности структурно-функциональных нарушений миокарда у больных подагрой

Для комплексного изучения вклада почечного повреждения в нарушения кардиогемодинамики проведен анализ распространенности геометрических моделей левого желудочка (ЛЖ) у больных подагрой с АГ и нормальным уровнем АД в зависимости от наличия ренальной патологии (рисунок 1). С этой целью все пациенты были разделены на IV группы исследования: I-ую составили больные подагрой с нормальным уровнем АД и отсутствием почечной болезни (n=22), II-ую – пациенты с нормотонией и наличием ХБП (n=14), III-ю – больные с АГ без ренальных нарушений (n=43), IV – пациенты с АГ и поражением почек (n=48).

При межгрупповом сравнении установлено, что нормальная геометрия ЛЖ чаще встречалась у больных подагрой с исходной нормотонией и отсутствием ренальной патологии. 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 (χ^2=7,55, P=0,006).

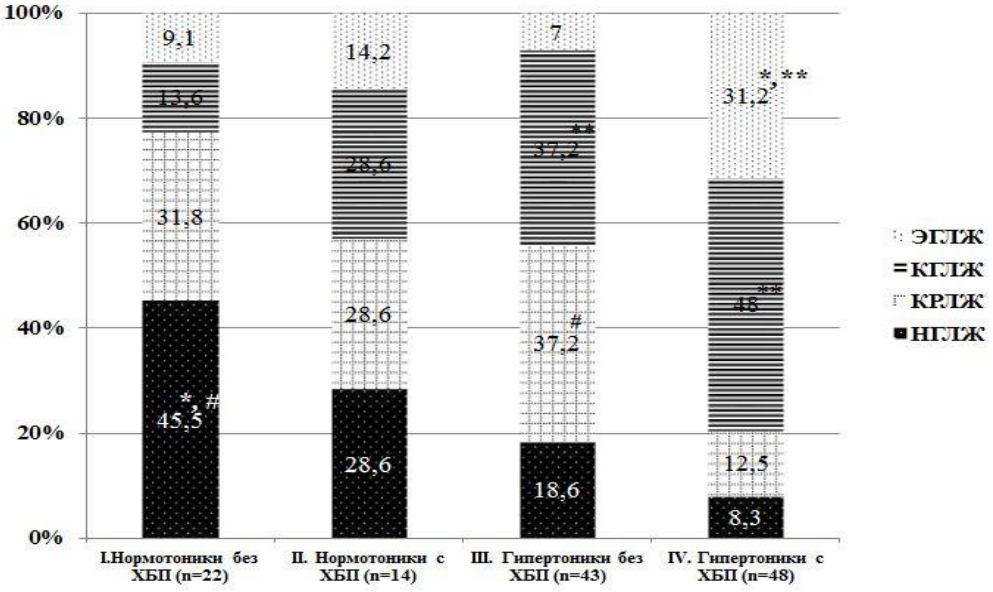

Рисунок 1. Архитектоника миокарда ЛЖ у больных подагрой с наличием или отсутствием АГ в зависимости от функционального состояния почек (%)

Примечание: здесь и далее на рисунках: * - P<0,01 – статистическая значимость различий по сравнению с III группой, # – статистическая значимость различий по сравнению с IV группой, ** – статистическая значимость различий по сравнению с I группой, P<0,05.

При анализе распространенности концентрических вариантов гипертрофии миокарда выявлено ожидаемое увеличение концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ у больных подагрой с повышенным АД и сопутствующей патологией почек.

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

Анализ распространенности нарушений диастолического наполнения левых отделов сердца показал, что у 80,7% больных подагрой с поражением почек и у каждого второго пациента с отсутствием ренальных нарушений (52,3%) выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДД) (рисунок 2).

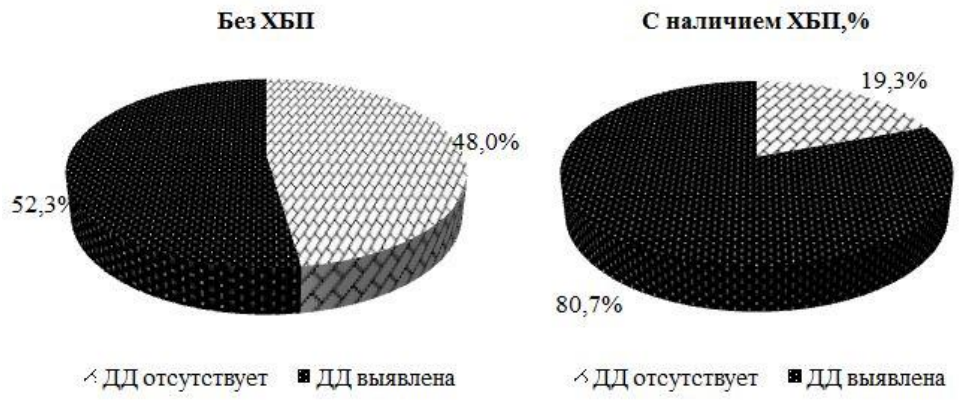

Рисунок 2. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой в зависимости от функционального состояния почек

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

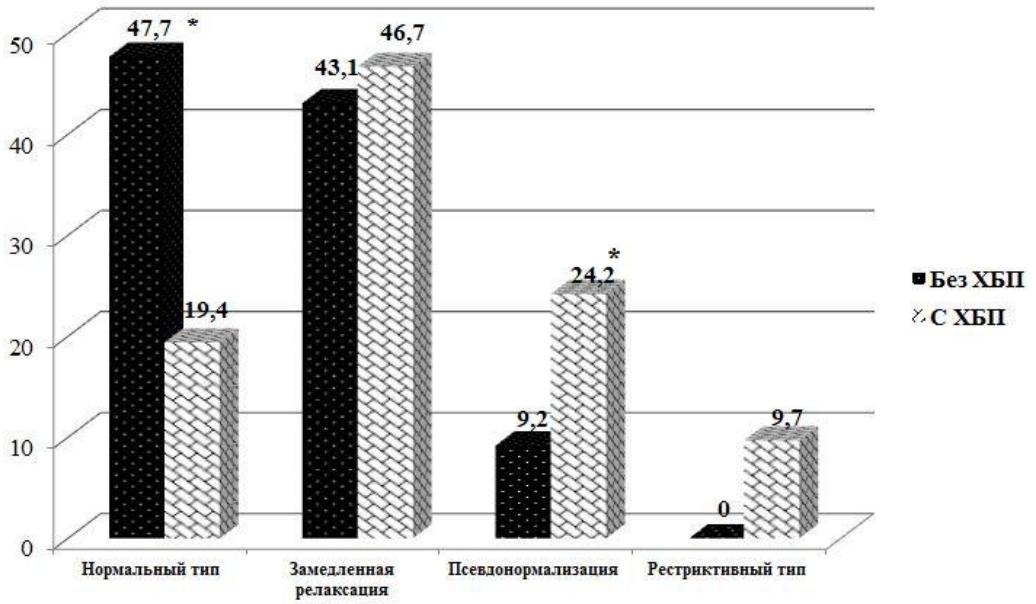

Рисунок 3. Типы диастолической дисфункции ЛЖ у мужчин с подагрой в зависимости от ренальных нарушений (%)

Примечание: * – статистическая значимость различий с пациентами без нарушений функционального состояния почек, P<0,001.

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

При сравнительном анализе распространенности ДД 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 ДД у больных подагрой с наличием АГ в зависимости от ренальных нарушений (рисунок 4) 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).

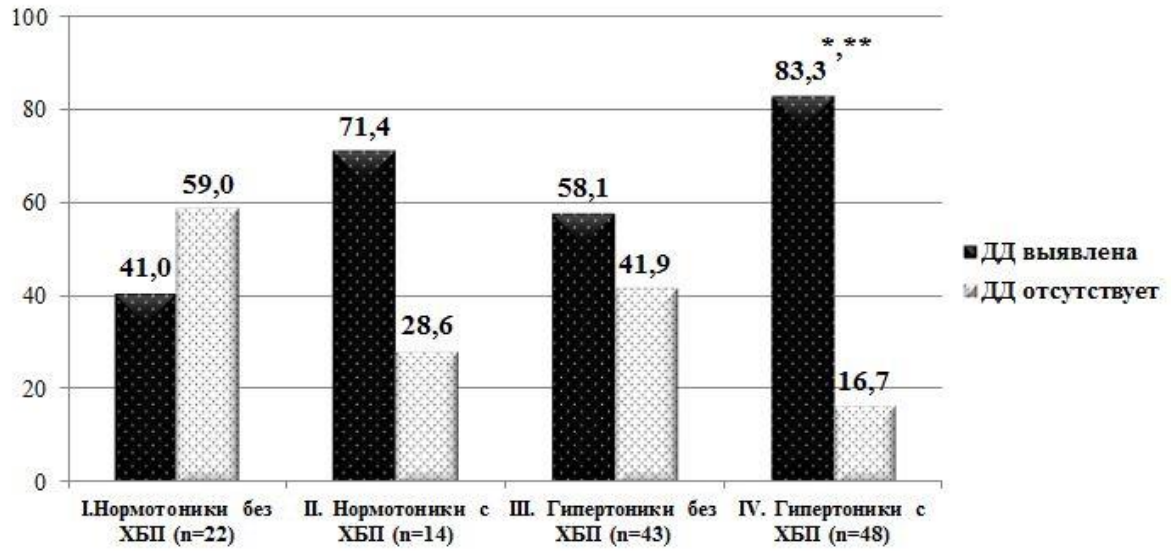

Рисунок 4. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ (%) у больных подагрой с наличием или отсутствием АГ в зависимости от ренальных нарушений

Кроме того, нарушение диастолического расслабления 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).

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

У больных подагрой с наличием ХБП по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек и контролем верифицированы классические признаки ухудшения функционального состояния почек (таблица 1).

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, превышал значение цистатина С здоровых мужчин (P<0,001).

При сравнении методик расчета скорости клубочковой фильтрации между собой в группах больных подагрой с наличием или отсутствием ренальных нарушений установлено, что традиционный метод CKD-EPI показал свою информативность в группах пациентов, характеризующихся увеличением креатинина в сыворотке крови, т.е. при существенном повреждении почечной паренхимы.

Таблица 1

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

Показатель	Контрольная группа	Больные подагрой	
		Без ХБП	С наличием ХБП
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: * – значимость различий с III группой; ** – значимость различий с I группой (P<0,001).

Между тем, среди пациентов с отсутствием патологии почек формула расчета CKD-EPI по уровню креатинина с цистатином С оказалась наиболее оптимальной в диагностике ХБП в обеих группах исследования как при межгрупповом сопоставлении, так и в сравнении с группой контроля (P<0,001).

5. Клиническое значение вчСРБ и ангиогенных факторов сосудистого роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Ang-2, VEGF-A, EPO) в механизмах развития АГ и нарушении функционального состояния почек у пациентов с подагрой

Нами изучено содержание вчСРБ и факторов клеточного роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Ang-2, VEGF-A, EPO) в сыворотке крови пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ и ХБП. Установлено повышение содержания вчСРБ у больных подагрой с наличием АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД (12,3±1,4 vs 5,3±2,1 пг/мл, P<0,001) и группой контроля

(1,2±2,8пг/мл, P<0,001). Максимальная концентрация вчСРБ регистрировалась у больных подагрой с ХБП (16,3 мг/л) в сравнении с пациентами без ренальных нарушений (P<0,05) и здоровыми мужчинами (P<0,001).

При проведении сравнительного анализа содержания в плазме крови факторов сосудистого роста получены статистические различия между группами больных с наличием/отсутствием ХБП и показателями здоровых лиц (рисунки 5 и 6).

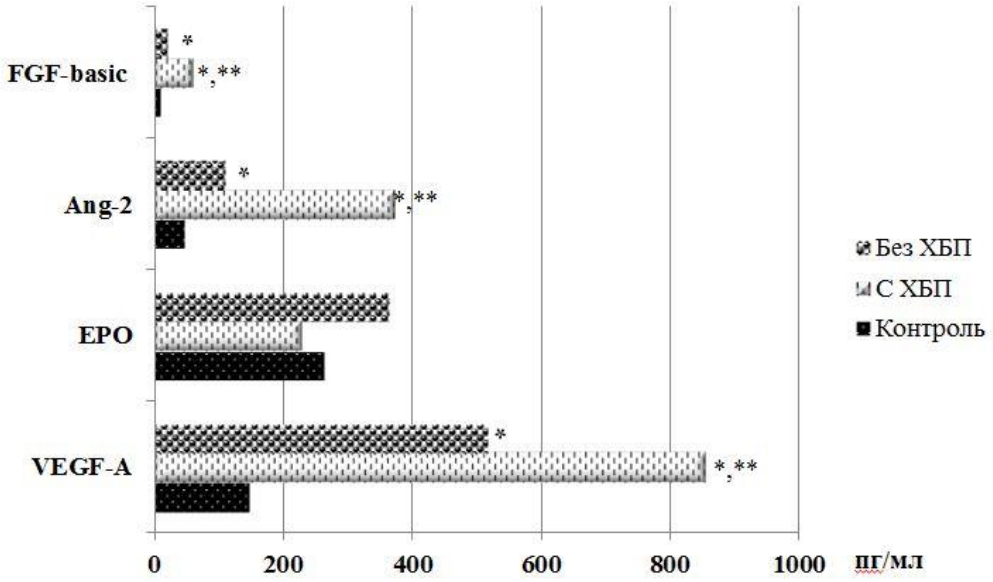

Рисунок 5. Плазменное содержание факторов сосудистого роста у больных подагрой в зависимости от ренальных нарушений

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.

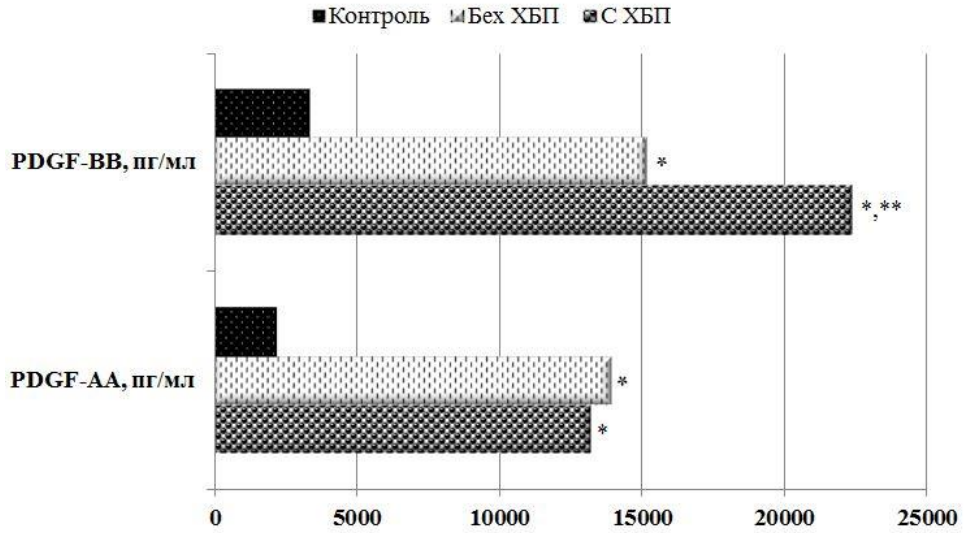

Рисунок 6. Плазменное содержание PDGF у больных подагрой в зависимости от ренальных нарушений

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 по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек выявлено повышение FGF-basic в 3,05 раза, PDGF-BB, VEGF-A в среднем в 1,6 раза, Ang-2 в 3,3 раза, при этом, концентрация EPO снижалась в 1,6 раза.

У пациентов с подагрой, ассоциированной с АГ, по сравнению с больными с нормальным уровнем АД установлено повышение FGF-basic и VEGF-A, в среднем, в 2 раза; PDGF-AAв 3 раза, PDGF-BB в 2,5 раза. При этом, в отличие от больных с нарушением функции почек, уровень EPO у пациентов с АГ нарастал в 1,6 раза по сравнению с больными с нормальным уровнем АД.

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

С целью определения предикторов преклинического поражения почек у больных подагрой проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. После проведения корреляционного анализа были получены результаты коэффициентов, указанных в таблице 2.

Таблица 2

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

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: x1 – содержание EPO в плазме крови; x2 –содержание PDGF-BB в плазме крови; x3 –уровень мочевой кислоты мочи; x4 – отношение Em/Am; x5 –индекс массы миокарда; x6 – число суставных атак в год.

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. Значение AUC данной кривой составляет 0,84, что соответствует хорошему качеству предлагаемой математической модели. Чувствительность кривой составила 83,08%, специфичность 72,58%. Данный метод позволил установить порог отсечения, равный величине 0,52. В случае расчета вероятности ≥0,52 следует считать вероятной наличие ХБП у пациентов с подагрой.

ВЫВОДЫ

1. У 35,4% больных подагрой с сохраненной ренальной функцией и 28,3% пациентов с нормальным уровнем артериального давления выявлены признаки субклинического повреждения почек: увеличение сывороточного содержания цистатина С, плазменного уровня ВВ гомодимера тромбоцитарных факторов роста, ограничение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина с цитатином С.
2. У мужчин с подагрой с нарушением функционального состояния почек установлены кардиогемодинамические расстройства, характеризующиеся формированием патологических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ: у 46,4% мужчин диагностирована концентрическая гипертрофия, у 34,5% – эксцентрическая гипертрофия, у 13,1% – концентрическое ремоделирование и у 6,0% – нормальная геометрия ЛЖ; у 66,2% пациентов выявлена диастолическая дисфункция в виде замедления релаксации (27,6%), псевдонормализации (15,0%) и рестриктивного типа (3,9%) нарушения наполнения ЛЖ.
3. У мужчин с подагрой с наличием ренальной патологии выявлены неблагоприятные варианты суточного ритма АД в виде недостаточного снижения (51,2%) и чрезмерного повышения (37,7%) АД в ночные часы.
4. У больных подагрой с АГ 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 регистрировалось снижение содержания эритропоэтина.
5. Ранними прогностическими маркерами поражения почек у больных подагрой следует считать снижение плазменного содержания эритропоэтина, увеличение уровня ВВ гомодимера тромбоцитарных факторов роста, нарастание индекса массы миокарда левого желудочка, уменьшение отношения Em/Am, гиперурикозурию и увеличение количества подагрических атак.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью диагностики субклинического повреждения почек больным подагрой с нормальным уровнем АД и отсутствием ренальной патологии наряду с традиционными методами оценки функционального состояния почек рекомендовано определение сывороточного содержания цистатина С, плазменного уровня эритропоэтина, ВВ гомодимера тромбоцитарных факторов роста, расчет СКФ по формуле с учетом креатинина с цистатином С.

2. Для своевременной диагностики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с подагрой необходимо проведение СМАД с оценкой особенностей суточного профиля САД и ДАД, двухмерная эхокардиография с изучением объемных характеристик левого предсердия, определением диастолической функции миокарда ЛЖ в режиме тканевого допплера.
3. В комплексную программу лечения пациентов с подагрой, у которых выявлены маркеры субклинического почечного повреждения, наряду с активной гипоурикемической терапией возможно применение ингибиторов АПФ с целью уменьшения степени выраженности гломерулярной гипертензии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ

1. Выявление традиционных и новых факторов сердечно-сосудистого риска у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, М.В. Губанова, Т.А. Медведева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. − 2014. − № 4. – С. 14–19.
2. Фильтрационная способность почек у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12. – С. 380–384.
3. 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.
4. 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 // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 6. – С. 529–542.
5. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин [и др.] // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 75–82.
6. 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 [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – № 7. – С. 38–47.

Прочие публикации

7. Особенности кардиогемодинамических нарушений у работников локомотивных бригад с подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, М.В. Губанова [и др.] // IV съезд терапевтов Забайкальского края: сборник. – Чита, 2016. – С. 47–51.
8. Сравнение расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин // IV международный форум кардиологов и терапевтов: материалы форума. – Москва, 2015. – С. 135.

9. Фильтрационная способность почек у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин // IV международный форум кардиологов и терапевтов: материалы форума. – Москва, 2015. – С. 135–136.
10. Особенности нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин [и др.] // Человек и лекарство: XXII Российский национальный конгресс: сборник. – Москва, 2015. – С. 64.
11. Кушнаренко Н.Н. Определение скорости клубочковой фильтрации у больных подагрой в сочетании с метаболическим синдромом / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. – Москва, 2015. – С. 386.
12. Медведева Т.А. Особенности цикадных колебаний артериального давления у больных подагрой, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Человек и лекарство: XXIII Российский национальный конгресс: сборник. – Москва, 2016. – С. 54.
13. Медведева Т.А. Корреляционная зависимость скорости клубочковой фильтрации с показателями суточного мониторирования артериального давления и основными клинико-лабораторными показателями больных подагрой / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Человек и лекарство: XXIII Российский национальный конгресс: сборник. – Москва, 2016. – С. 54–55.
14. Медведева Т.А. Особенности циркадных колебаний артериального давления у больных подагрой, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии и начальными признаками хронической болезни почек / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российские дни сердца: 4-й Международный образовательный форум: материалы форума. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 56–57.
15. Медведева Т.А. Распространенность хронической болезни почек у больных подагрой / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российские дни сердца: 4-й Международный образовательный форум. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 57.
16. Медведева Т.А. Особенности клинических проявлений подагры в зависимости от функционального состояния почек и наличия артериальной гипертензии / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса. – Москва, 2016. – С.148.
17. Медведева Т.А. Нарушения циркадианных ритмов артериального давления у больных подагрой, ассоциированных с наличием хронической болезни почек / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса. – Москва, 2016. – С.155–156.
18. Медведева Т.А. Нарушения циркадианных ритмов артериального давления у больных подагрой, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса. – Екатеринбург, 2016. – С.154–155.

19. Традиционные и новые факторы сердечно-сосудистого риска у больных подагрой / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева // Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса. – Екатеринбург, 2016. – С.158–159.
20. Кушнаренко Н.Н. Особенности кардиогемодинамических нарушений и функциональное состояние почек у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева // Российские дни сердца: V международный образовательный форум: материалы форума. – Москва, 2017. – С.134.
21. Фильтрационнная способность почек у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и наличием хронической болезни почек / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, Е.А. Руцкина // V съезд терапевтов Забайкальского края: сборник. – Чита, 2017. – С.119.
22. Медведева Т.А. Нарушения циркадианных ритмов артериального давления и функциональное состояние почек у больных подагрой / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Артериальная гипертония: XIII Всероссийский конгресс. – Уфа, 2017. – С. 21–22.
23. Кушнаренко Н.Н. Нарушения циркадианных ритмов артериального давления у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, М.Ю. Мишко // Человек и лекарство: XXIV Российский национальный конгресс: сборник. – Москва, 2017. – С. 33–34.
24. Кушнаренко Н.Н. Сравнительная характеристика клинических особенностей течения подагры у мужчин и женщин / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, М.Ю. Мишко // Человек и лекарство: XXIV Российский национальный конгресс: сборник. – Москва, 2017. – С.152.
25. Медведева Т.А. Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой, ассоциированных с поражением почек / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Человек и лекарство: XXIV Российский национальный конгресс: сборник. – Москва, 2017. – С.156.
26. Медведева Т.А. Цистатин С – маркер доклинического поражения почек у больных подагрой, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко // Съезд терапевтов Дальневосточного федерального округа: сборник тезисов. – Владивосток, 2017. – С. 41.
27. Kushnarenko N. Structural and functional left ventricular impairment in patients with gout associated with hypertension and chronic kidney disease / N. Kushnarenko, M. Mishko, T. Medvedeva //Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 263. – P. e273.
28. Кушнаренко, Н.Н. Роль циркулирующих ангиогенных факторов роста в поражении почек у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, М.Ю. Мишко // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: материалы конференции. – Чита, 2018. – С. 174–175.
29. Медведева, Т.А. Сывороточный уровень фактора роста фибробластов и гипертрофия левого желудочка у больных подагрой / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // XIII Национальный конгресс терапевтов: сборник. – Москва, 2018. – С. 91.

30. Медведева Т.А. Клиническое значение тромбоцитарных факторов роста PDGF-BB и PDGF-AA в развитии кардиоренальных нарушений у больных подагрой, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // VII съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов. – Чита, 2019. – С. 100–101.
31. Клиническое значение основного фактора роста фибробластов и сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии артериальной гипертензии у молодых мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, М.Ю. Мишко // VII съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов.– Чита, 2019. – С.72–73.
32. Медведева Т.А. Роль тромбоцитарных факторов роста PDGF-BB и PDGF-AA в поражении почек у больных подагрой, ассоциированных с наличием артериальной гипертензии / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2019. – Т. 18, № 51. – С.100–101.
33. Медведева Т.А. Роль основного фактора фибробластов и сосудистого эндотелиального фактора роста в развитии артериальной гипертензии и хронической болезни почек у молодых мужчин с подагрой / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российские дни сердца: VII Международный образовательный форум: сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 252.
34. Медведева Т.А. Особенности ремоделирования миокарда и состояния диастолической функции левого желудочка у больных подагрой с сохраненной фракцией выброса / Т.А. Медведева, Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко // Российский национальный конгресс кардиологов 2019: материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С.690.
35. Medvedeva T. The Role Of Circulating Angiogenic platelet-Derived Growth Factors (Pdgf-Bb + Pdgf-Aa) In Kidney Injury In patients With Gout / T. Medvedeva, N. Kushnarenko, M. Mischko // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 287. – P. e124.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
ВчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СРБ – С-реактивный белок
Ср – среднее значение
ХБП – хроническая болезнь почек
Am/Em – отношение ранней диастолической тканевой скорости движения миокарда к скорости движения миокарда в фазу предсердной систолы