*ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ*

**УДК 616-002.78: 616.12-007.61: 612.017.1**

Кушнаренко Н..Н.., Говорин А..В., Щербакова О.А.

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В НАРУШЕНИИ ЦИТОАРХИТЕКТОНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

***Резюме.*** *Проводилось исследование состояния системы "Перекисное окисление липидов - антиоксиданты" ("ПОЛ-АОА") и кардиогемодинамики у больных первичной подагрой. Выявлено, что у пациентов с подагрой чаще развивается концентрическая и эксцентрическая гипертрофии левого желудочка. Показана существенная роль процессов ПОЛ в формировании структурных изменений миокарда левого желудочка у больных подагрой.*

***Ключевые слова:*** *подагра, кардиогемодинамика, перекисное окисление липидов.*

***Summary.*** *We have studied the process of lipoperoxydation and cardiohemodynamic parameters in patients with gout. In patients with gout is more frequently marked eccentric and concentric hypertrophy is noted. The main roles of the process of lipoperoxydation in development of structures changers myocardium of left ventricular in patients with gout have been observed.*

***Key words:*** *gout, cardiohemodynamic, lipoperoxydation.*

**Введение.** Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3, 8, 9]. Механизмы формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных первичной подагрой являются в последние годы предметом интенсивного изучения. Одним из таких механизмов может быть возникновение дисбаланса в системе "ПОЛ-АОА" в условиях гиперурикемии [10]. Однако имеющиеся в литературе сведения о подобных нарушениях противоречивы. Ряд авторов свидетельствует о способности мочевой кислоты выступать в качестве антиоксиданта, блокирующего супероксид, пероксинитрит и катализируемые железом окислительные реакции [6], особенно в случае острого повышения мочевой кислоты [4]. Согласно данным других исследователей, хроническая гиперурикемия, напротив способствует развитию окислительного стресса и усилению липидной пероксигенации [5].

Установлена взаимосвязь состояния системы "ПОЛ-антиоксиданты" с архитектоникой левого желудочка и его функциональным состоянием при эссенциальной артериальной гипертензии, постинфарктной сердечной недостаточности [2, 11].

Однако данных о взаимосвязи нарушений в системе "ПОЛ-антиоксиданты" со структурно-функциональными показателями состояния левого желудочка у больных первичной подагрой практически нет. В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты" у больных первичной подагрой при различных типах геометрии левого желудочка (ЛЖ).

**Материалы и методы.** Обследовано 96 мужчин с первичной подагрой, средний возраст которых составил 41±8,8 лет. Диагноз подагры удовлетворял Римским критериям. Уровень мочевой кислоты варьировал от 400 до 626 мкм/л (в среднем, 502,97±119,90 мкм/л). Контрольная группа состояла из 16 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Критерием исключения явилось наличие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, хронических заболеваний в стадию обострения, а также острых воспалительных заболеваний.

Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование по стандартной методике на аппарате Logjc 400 с определением индекса массы миокарда ЛЖ и индекса

относительной толщины стенки ЛЖ. Помимо общеклинического обследования было изучено состояние процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты. Определение начальных продуктов ПОЛ в сыворотке крови проводили методом И.А. Волчегорского (1989); промежуточных продуктов ПОЛ - методом Л.А. Андреевой и соавт. (1988); активности каталазы - методом Королюк М.С. и соавт. (1988); общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови - методом М.И. Промыслова в модификации Б.С. Хышиктуева (1995); перекисной резистентности эритроцитов - методом Г.А. Яровой (1987); активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов - методом Карпищенко А.Н. (1999).

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в ана-лизе применялись методы непараметри-ческой статистики. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна - Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p<0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение**. У обследованных больных подагрой были выявлены все типы архитектоники ЛЖ, на основании чего сформированы 4 группы пациентов: 1-я - 12 (15%) с нормальной геометрией ЛЖ (НГЛЖ), 2-я - 10 (12,5%) с концентрическим ремоделированием ЛЖ (КРЛЖ), 3-я - 42 (52,5%) с концентрической гипертрофией (КГЛЖ) и 4-я группа - 16 (20%) с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ЭГЛЖ) (см. Рисунок). С учётом геометрических моделей ЛЖ были про-анализированы показатели системы "ПОЛ - антиоксиданты" в крови у больных подагрой (см. табл. 2).

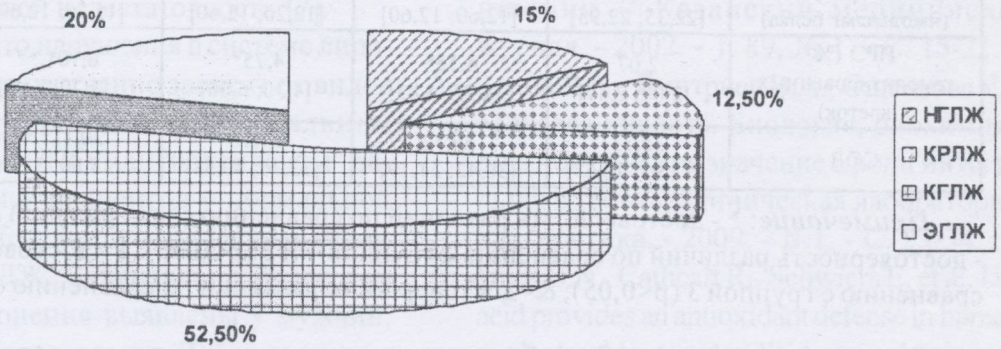


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от типа архитектоники левого желудочка.

Выявлено, что у всех больных подагрой, независимо от типа архитектоники ЛЖ, содержание начальных и промежуточных продуктов ПОЛ было повышено. При этом наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с КГЛЖ и ЭГЛЖ: увеличение КД и СТ в 2 раза, а ТБК-активных продуктов в эритроцитах - в 1,3 раза. Тогда как содержание конечных продуктов ПОЛ в эритроцитах крови увеличивалось у больных 2-й, 3-й и 4-й групп, у пациентов 1-й эти параметры не отличались от контрольных значений. ПРЭ у всех исследуемых больных была повышена, причём наибольшие её показатели зафиксированы у пациентов с ЭГЛЖ (см. табл. 1).

Взаимосвязь изменений в системе "ПОЛ-АОА" и кардиогемодинамических расстройств у больных первичной подагрой.

Таблица.

Состояние системы "ПОЛ-антиоксиданты" в зависимости от типа геометрии ЛЖ (Медиана [25й; 75й перцентили])

| Показатель | Контроль (n= 16) | 1 группа НГ ЛЖ (n=12) | 2 группа КР ЛЖ (n=10) | 3 группа КГ ЛЖ (n=42) | 4 группа ЭГ ЛЖ (n=16) |
|---|---|---|---|---|---|
| ДК ( $E_{232}$/мг липидов) | 1,29 [1,14; 1,48] | 1,84* [1,75; 1,89] | 1,81* [1,69; 1,92] | 1,72* [1,64; 1,82] | 1,75* [1,59; 1,85] |
| КД и СТ ( $E_{278}$/мг липидов) | 0,59 [0,53; 0,86] | 0,74* [0,74; 0,84] | 0,81* [0,80; 0,84] | 1,03*,** [0,98; 1,12] | 1,04*, ** [0,95; 0,90] |
| ТБ -активные продукты эритроцитов, (мкмоль/мг липидов) | 59,5 [58,60; 60,20] | 70,95* [69,45; 71,90] | 69,95* [68,5; 70,80] | 69,95* [69,20; 70,80] | 78,5*, **, $ [72,30; 82,30] |
| Основания Шиффа эритроцитов (УЕ/мг липидов) | 2,24 [1,98; 2,65] | 2,21 [2,07; 2,51] | 2,50* [2,46; 2,66] | 2,76*, ** [2,24; 2,83] | 3,16*, **, $ [2,33; 3,25] |
| АОА, % | 27,8 [26,80; 28,30] | 12,3* [12,10; 12,80] | 11,8* [11,70; 12,30] | 12,3* [11,8; 12,6] | 12,00* [11,80; 12,40] |
| Каталаза сыворотки (нмоль/с/мг белка) | 2,65 [2,25; 2,90] | 2,10* [2,05; 2,15] | 2,00* [2,00; 2,10] | 2,10* [2,00; 2,20] | 2,00* [2,00; 2,10] |
| Каталаза эритроцитов (нмоль/с/мг белка) | 22,75 [22,35; 22,95] | 12,60* [12,60; 12,60] | 12,35* [12,20; 12,60] | 12,30* [11,70; 12,60] | 11,90* [11,70; 12,40] |
| ПРЭ (% гемолизированных клеток) | 2,07 [2,00; 2,37] | 4,55* [4,25; 4,85] | 4,75* [4,30; 6,00] | 6,10*,** [5,70; 7,00] | 8,60*,**, $ [6,30; 10,20] |
| СОД | 35,33 [32,93; 36,67] | 39,32 [30,42; 51,19] | 37,16 [33,76; 40,51] | 30,11*,** [18,80; 35,21] | 19,13*,**, $ [15,16; 21,96] |

*Примечание*: * - достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$); ** - достоверность различий по сравнению с группой 1 и 2 ($p<0,05$); $ - достоверность различий по сравнению с группой 3 ($p<0,05$); &- достоверность различий по сравнению с группой 1 ($p<0,05$).

На следующем этапе работы были исследованы начальные, промежуточные и конечные продукты липопероксидации между сформированными группами. Установлено, что все показатели ПОЛ, кроме ДК, существенно повышались. При этом максимальные отличия были выявлены между больными 1-й и 4-й группами. Так, уровни КД и СТ, оснований Шиффа у пациентов с ЭГЛЖ в среднем на 40% превышали таковые у мужчин с НГЛЖ. Показатель ПРЭ у больных с ЭГЛЖ был больше в 2 раза по сравнению с остальными группами пациентов (см. табл. 1).

При анализе параметров антиоксидантной защиты у пациентов с подагрой было установлено, что активность исследуемых антиокислительных ферментов во всех 4-х группах по отношению к контролю, независимо от типа геометрии ЛЖ, была снижена (см. табл. 1). Так, наблюдалось максимальное снижение АОА на 58% у всех больных и наиболее выраженное угнетение активности СОД у пациентов 4-й группы (на 46%) по сравнению со здоровыми мужчинами. Тогда как внутри исследуемых групп изменения выявлены лишь в активности СОД. Более выраженное понижение было зарегистрировано у больных 4-й группы: в 2 раза по сравнению с 1-й и 2-й группами и с 3-й - в 1,6 раза.

Между изученными показателями процессов ПОЛ и кардиогемодинамики у больных подагрой установлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи, а именно: прямая средняя связь - между повышенным уровнем мочевой кислоты и массой миокарда ЛЖ (+0,34), активностью СОД и индексом относительной толщины стенки ЛЖ (+0,35); обратная средняя связь - между увеличенным уровнем оснований Шиффа и индексом массы миокарда ЛЖ (-0,32).

Для оценки информативности лабораторных показателей системы "ПОЛ-антиоксиданты" при формировании типа геометрии ЛЖ у больных подагрой проведён дискриминантный анализ. Наиболее значимыми показателями системы ПОЛ, влияющими на развитие нарушений цитоархитектоники ЛЖ, оказались: ПРЭ, ТБК - активные продукты эритроцитов, КД и СТ, СОД, ДК, каталаза сыворотки, основания Шиффа (лямбда Уилкса > 0,12; p<0,05).

Таким образом, показано, что более чем у двух трети больных подагрой формируются различные геометрические модели ЛЖ. При этом преобладающим вариантом ремоделирования установлена КГЛЖ. Известно, что указанный тип архитектоники ЛЖ является немодифицируемым фактором кардиоваскулярного риска и самым неблагоприятным в плане развития сердечной недостаточности [7].

Показано, что нарушения в системе липопероксидации существенно зависят от видов цитоархитектоники ЛЖ. Минимальные сдвиги в системе "ПОЛ-антиоксиданты" зарегистрированы у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ. Значительно более выраженные отклонения выявлены у мужчин, у которых ремоделирование ЛЖ протекало с увеличением массы его миокарда. Причём наиболее существенные изменения показателей системы "ПОЛ-АОА" отмечены у больных с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Данные нарушения можно объяснить следующим механизмом: избыток активных форм кислорода при активации ПОЛ приводит к усилению и пролиферации гладкомышечных клеток и их гипертрофии, что инициирует ремоделирование [1]. Помимо этого, депрессия антиоксидантной системы может также способствовать увеличению массы сердечной мышцы [2].

**Заключение.** Таким образом, установленная зависимость дискриминантной модели между показателями продуктов ПОЛ, антиоксидантов, мочевой кислоты и эхокардиографическими параметрами свидетельствуют о важной роли этих метаболических нарушений в формировании структурных изменений миокарда ЛЖ у больных подагрой.

**Литература**


1. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. - Новосибирск: Наука, 2010. - 230 с.
2. Молчанов С.Н. Клиническое значение изменений сывороточных липидов и процессов перекисного окисления липидов при различных морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда: Автореферат. дис. канд. мед. наук. - М., 1995. - 25 с.
3. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. Подагра - старые и новые проблемы // Русский медицинский журнал. - 1998. - № 4. - С. 18-23.
4. Орешникова С.Ф. Особенности мочекислого обмена при развитии острой мозговой ишемии // Казанский медицинский журнал. - 2002. - Т. 89, № 1. - С. 15-21.
5. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - №1. - С. 23-34.
6. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E. et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer a hypothesis. // Proc Natl Acad Sci USA. - 1981. - Vol. 78. - P. 6858-62.
7. Arenas I.A. Chronic tumor necrosis factor-alpha inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats. // Hypertension. - 2005. - № 46(1). - P. 21-22.
8. Burnier M., Brunner H.R. Is hyperuricemia a predictor of cardiovascular risk? // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 1999. - Vol. 8. - P. 167-172.
9. Fang J., Alderman M.N. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study. // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 2404-2410.
10. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor // Am. J. Physiol. - 1986. - Vol. 250. - P. 822-827.
11. Singh N. Oxidative stress and heart failure. // Mol Cell Biochem. - 1995. - Vol. 147. - P. 1-2.