УДК 616-002.78; 616.12-008.331.1

Кушнаренко Н.Н., Губанова М.В., Щербакова О.А., Брянцева Е.Н., Медведева Т.А.

ВЫЯВЛЕНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ И НОВЫХ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита
НУЗ Дорожная клиническая больница на ст.Чита-2 ОАО «РЖД», г. Чита

Введение. В последние годы многогранность клинических проявлений подагры, не ограничивающаяся поражением опорно-двигательного аппарата и почек, является предметом пристального внимания исследователей. У значительной части больных подагрой диагностируются нарушения липидного, углеводного обмена, избыточная масса тела и артериальная гипертензия (АГ) [3, 12]. Все перечисленные нарушения являются основными компонентами метаболического синдрома (МС) [18]. Взаимосвязь подагры с МС оценена в крупном многоцентровом исследовании NHANES III [8]. Так, МС был выявлен у 62,8% пациентов с подагрой и только у 25,4% без нее.

По данным разных авторов, частота АГ у пациентов с подагрой составляет от 2 до 52%, а при сочетании с МС она увеличивается до 72% [8, 20]. Основным маркером тяжести АГ, значимым независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [17].

В настоящее время особый интерес представляет появление новых предикторов развития АГ, таких как центральное аортальное давление, пульсовое давление. Выявленная в последние годы ассоциация между пульсовым давлением и частотой сердечно-сосудистых осложнений обусловила возросший интерес к данному параметру как возможному предиктору сердечно-сосудистого риска [14].

В связи с этим, целью нашего исследования было выявить традиционные и новые факторы риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 82 мужчины с подагрой (средний возраст 49±8 лет) с различным клиническим течением заболевания (интермиттирующее и хроническое). Диагноз подагры выставлен на основании классификации по S.L.Wallace, 1977 [21]. У 42 пациентов диагностирована АГ – основная группа, у 40 больных выявлены нормальные показатели АД – группа сравнения. Диагноз АГ устанавливался согласно принятой стратификации риска АГ [13]. Критерием исключения явились наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, дебют АГ до возникновения подагрического артрита, наличие острых воспалительных и хронических заболеваний в стадию обострения, алиментарно-конституциональное ожирение 3 степени. Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин (средний возраст 40±7 лет). Наблюдение больных проводилось на базе Дорожной клинической больницы на ст. Чита-2 ОАО «РЖД».

Всем пациентам проводилось тщательное общеклиническое и лабораторное обследования. Концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови определяли с помощью стандартной тестовой системы фирмы «HUMAN», Германия с использованием ферментативного колориметрического теста с уриказой. Всем мужчинам оценивали индекс массы тела (ИМТ) рассчитанный по формуле m/h^2, где m - масса тела, h - рост. В исследование были включены пациенты с избыточным весом (ИМТ 25-29,9 кг/м²) и с ожирением 1-2 степени (ИМТ 30-39,9 кг/м²). Эхокардиография выполнена на аппарате Artida pro Toshiba с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров [10]. Всем пациентам была выполнена ЭхоКГ в М- и В-режиме с расчетом ММЛЖ по формуле: $0,8*[1,04(ТМЖП+КДР+ТЗСЛЖ)^3-КДР^3]+0,6$, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) [6]. Ин-

декс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось прибором BPLab («Петр Телегин», Россия), позволяющим анализировать показатели периферического и центрального аортального давления.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.0. Результаты для количественных переменных представлены как медиана, Me [25-й; 75-й перцентили], для качественных – процентными долями и их стандартными ошибками. Проверка характера распространения переменных производили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2. Различия считались статистически значимыми при значениях $p<0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение.

Нами установлено, что у пациентов с подагрой в сочетании с АГ отмечается статистически значимое повышение основных параметров: КДР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, которые влияют на значение ММЛЖ и ИММЛЖ (таблица 1).

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у мужчин с подагрой

Показатель	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)	p
ММЛЖ, г	225,5 [199; 252]	170 [149,5; 194]	<0,001
ИММЛЖ, г/м²	103 [92; 124]	83,5 [74; 91]	<0,001
КДР, мм	52 [48; 53]	48 [45; 51,5]	0,001
ТМЖП, мм	12 [11; 13]	10 [9,25; 11]	<0,001
ТЗСЛЖ, мм	11,5 [10,5; 12]	10 [9; 10]	<0,001

На следующем этапе нашего исследования мы проанализировали частоту развития гипертрофии левого желудочка у больных подагрой с АГ и без АГ. За ГЛЖ принимали увеличение ИММЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин [10]. У 22 больных основной группы (52,4±1,06%) и у 9 пациентов группы сравнения (21,5±1.4%) была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка. У больных подагрой с АГ гипертрофия левого желудочка развивается чаще ($p<0,001$), а на развитие гипертрофии левого желудочка у мужчин с подагрой без АГ влияют другие факторы.

В ряде исследований [16] установлена связь между развитием гипертрофии левого желудочка и ожирением, в связи с этим нами было оценено значение ИМТ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ.

Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по ИМТ в соответствии со схемой, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [22]. Значение ИМТ у обследованных пациентов представлено в таблице 2.

Таблица 2

Значение индекса массы тела у мужчин с подагрой

Показатель (кг/м²)	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)	p
ИМТ	30,5 [28; 33,1]	28,3 [23,9; 31,4]	0,017

Установлено, что у больных подагрой с АГ показатели ИМТ были достоверно выше, по сравнению с данными параметрами у пациентов с подагрой без АГ.

Вклад в развитие ГЛЖ у больных с ожирением вносит как гемодинамическая перегрузка миокарда, так и нейрогуморальная активация, а также выработка факторов, стимулирующих рост кардиомиоцитов. Ожирение – стимул для развития ГЛЖ при нормальном АД и дополнительный фактор риска при АГ [16].

При проведении корреляционного анализа у пациентов с подагрой в сочетании с АГ была установлена положительная связь между индексом массы тела и показателями кардио-

гемодинамики: индексом массы миокарда (r=0,41, p<0,05), толщиной задней стенки левого желудочка (r=0,36, p<0,05).

Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД, причем значимость систолического АД для развития ГЛЖ несколько больше, чем диастолического, что подтверждается высокой распространенностью ГЛЖ при изолированной систолической АГ [15]. В исследовании Т.Ю. Кузнецовой (2010), продемонстрировано двукратное нарастание частоты ГЛЖ при увеличении АД выше 160/90 мм рт.ст. [4].

Суточное мониторирование артериального давления является одним из основных методов контроля артериального давления (АД). СМАД существенно облегчает диагностику АГ, позволяет оценить все многообразие изменений АД [11]. Ранее нами были изучены суточные профили АД у больных подагрой. У 56,6±0,66% пациентов выявлены нарушения циркадного ритма АД в виде избыточного ночного снижения АД (24±1,32%) и каждый третий пациент (32±1,10%) демонстрировал отсутствие ночного снижения и повышение АД в ночное время (нондипперы/найтпикеры) [5].

В последние годы установлено прогностическое значение в развитии поражения органов-мишеней показателей СМАД: с оценкой среднесуточных значений САД (систолическое АД) и ДАД (диастолическое АД) в дневные и ночные часы, пульсового давления (ПД), индексов «нагрузки давлением» (индекс времени) и др. [9].

Нами изучены основные параметры суточного мониторирования АД у больных подагрой с оценкой среднесуточных показателей систолического, диастолического и пульсового давления (таблица 3).

Таблица 3

Показатели периферической гемодинамики у пациентов с подагрой

Показатели	Пациенты с подагрой		Контрольная группа (n=30)
	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)	
САД ср., мм рт.ст.	134 [128; 140]*,***	120 [115; 122,5]	115 [110,25; 121]
ДАД ср., мм рт.ст.	79 [69; 88]*,***	70,5 [67; 74]	73 [71; 76]
ИВ САД днем, %	52 [26; 75]*,***	3 [0; 10,5]	1,5 [0; 7,5]
ИВ САД ночью, %	48 [28; 92]*,***	4,5 [1,5; 10,5]	5 [0; 12]
ИВ ДАД днем, %	20 [7; 55]*,***	0 [0; 4,5]	2,5 [0; 13]
ИВ ДАД ночью, %	36 [10; 76]*,***	5 [1; 11]	14 [6,25; 18]
ПД ср., мм рт.ст.	57 [50; 62]*,***	49 [47; 54]**	44 [40; 45,75]

Примечание: САД ср. - среднесуточное систолическое артериальное давление среднее, ДАД ср. - среднесуточное диастолическое артериальное давление среднее, ИВ САД – индекс времени САД, ИВ ДАД – индекс времени ДАД, ПД ср. - среднесуточное пульсовое давление среднее.

*- p<0,001 – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения;

**- p<0,05 – статистическая значимость различий группы сравнения с контрольной группой;

***- p<0,001 – статистическая значимость различий основной группы с контрольной группой.

Важным критерием, определяющим безопасный уровень АД, является индекс времени (ИВ). Данный показатель определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают критический («безопасный») уровень, т.е. показывает, в каком проценте времени от общей длительности мониторирования артериальное давление было выше (ниже) нормального, причем условной границей нормы для дневного времени считается 140/90, а для ночного – 125-130/80 мм рт. ст. Индекс времени у большинства здоровых лиц колеблется от 10 до 20% и не превышает 25%. Индекс времени для САД, превышающий 25%, считается однозначно патологическим, что дает основание для постановки диагноза лабильной АГ. Стабильная АГ диагностируется при ИВ не менее 50% в дневное и ночное время [9]. На основании анализа показателей индекса времени у пациентов основанной группы диагностирована систоло-диастолическая (лабильная и стабильная) АГ. В данную группу были внесены пациенты с индексом времени превышающим 25%. Установлено, что у пациентов основной

группы зарегистрировано статистически значимое увеличение систолического, диастолического АД. А также выявлено увеличение пульсового давления в обеих исследуемых группах.

В ходе исследования нами получены положительные взаимосвязи средней силы между среднесуточным систолическим АД и показателями ММЛЖ, ИММЛЖ (r=0,41, p<0,05), (r=0,39, p<0,05), также выявлены положительные взаимосвязи средней силы между среднесуточным диастолическим АД и ММЛЖ, ИММЛЖ (r=0,32, p<0,05), (r=0,31, p<0,05) соответственно.

Эффективная работа сердечно-сосудистой системы обеспечивается не только сократительной способностью миокарда и транспортной функцией артерий, но и благодаря демпфирующей функции магистральных артерий [7].

При снижении упругоэластических свойств магистральных артерий, а это происходит в старших возрастных группах, при АГ, сахарном диабете и при других состояниях, нарушается их демпфирующая функция, увеличивается скорость распространения пульсовых волн. Нарушение демпфирующей функции аорты приводит к увеличению центрального САД и пульсового давления [7]. Это приводит к увеличению повреждающего действия пульсовой волны на сосуды мозга, сердца, других органов, снижается кровоснабжение миокарда, при этом увеличивается нагрузка на миокард. Следовательно, оценка артериальной жесткости, центрального давления имеет важное значение при обследовании больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска [19].

Благодаря дополнительным опциям программного обеспечения Vasotens, появилась возможность оценки параметров центрального аортального давления.

Нами были изучены показатели центральной гемодинамики у больных подагрой с оценкой среднесуточного систолического, диастолического и пульсового аортального давления (таблица 4).

Таблица 4

Показатели центральной гемодинамики у больных подагрой

Показатели	Пациенты с подагрой		Контрольная группа (n=30)
	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=40)	
САДао ср., мм рт.ст.	121,5*, *** [115; 132]	108 [105; 111]	108 [102,75; 112]
ДАДао ср., мм рт.ст.	82*,*** [70; 90]	71 [68; 74,5]	74 [71,75; 78]
ПАД ср., мм рт.ст.	41*, *** [38,75; 45,5]	38** [35; 41]	34 [33; 35]

**- p<0,001 – статистическая значимость различий основной группы и группы сравнения;*
***- p<0,05 – статистическая значимость различий группы сравнения с контрольной группой;*
****- p<0,001 – статистическая значимость различий основной группы с контрольной группой.*

У пациентов с подагрой и АГ повышено центральное систолическое и диастолическое давление, по сравнению с больными подагрой с нормальным АД и контрольной группой.

В ходе исследования нами обнаружено увеличение пульсового давления как периферического, так и центрального в обеих исследуемых группах. Увеличение ПАД является индикатором повышенной ригидности крупных артерий сосудов [6]. Повышение жесткости артерий, приводя к росту САД и ПАД, увеличивает нагрузку на левый желудочек. Гемодинамическая нагрузка приводит к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, которая представляет собой одно из важнейших проявлений АГ и является результатом адаптации сердца к увеличению постнагрузки [1].

Значение пульсового давления в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений АГ было доказано по результатам Фремингемского исследования [14]. Очевидно, что такая связь пульсового давления с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью обусловлена его влиянием на характер и интенсивность поражения органов-мишеней при АГ. В исследовании А.А. Дзизинского (2008) выявлено, что пульсовое давление напрямую зависит от

уровня систолического АД при любом способе измерения, обнаружена сильная положительная корреляция пульсовым давлением и систолическим АД, а связи среднесуточного пульсового давления и среднесуточного систолического давления с поражением органов-мишеней были близкими по силе и направлению. Это определяет необходимость выделения самостоятельного «вклада» пульсового давления в прогрессирование АГ. Среднесуточное пульсовое давление имеет самостоятельное прогностическое значение не только в развитии ГЛЖ, но и в формировании дилатации ЛЖ, то есть его выраженного ремоделирования [2].

При изучении корреляционной взаимосвязи между показателями суточного мониторирования АД у пациентов основной группы нами были выявлены следующие особенности: уровни систолического и диастолического АД положительно коррелировали с центральным систолическим ($r=0,44$, $p<0,05$) и диастолическим давлением ($r=0,73$, $p<0,05$) соответственно, также обнаружена положительная связь между систолическим и пульсовым аортальным давлением ($r=0,34$, $p<0,05$).

Выводы. У пациентов с подагрой в сочетании с АГ и без таковой выявлено повышение основных параметров кардиогемодинамики, показателей массы и индекса массы миокарда левого желудочка.

У больных подагрой с АГ показатели ИМТ были достоверно выше, по сравнению с данными параметрами у пациентов с подагрой без АГ.

Среди пациентов основной группы нами установлены положительные корреляционные взаимосвязи между параметрами кардиогемодинамики и индексом массы тела.

У больных подагрой в сочетании с АГ выявлено повышение центрального аортального и пульсового давления. Кроме того, у пациентов с подагрой без АГ диагностировано увеличение центрального и периферического пульсового давления, что отражает жесткость сосудистой стенки и выступает в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, тщательный мониторинг больных подагрой, позволяющий своевременно выявлять повышение АД и поражение органов-мишеней - основа профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярных катастроф у данной категории больных.

Литература:

1. Герасимова А.С. Артериальная гипертония, ассоциированная с метаболическим синдромом: особенности течения и поражения органов-мишеней / А.С. Герасимова, В.Э. Олейников // Медицинские науки. – 2008. – №3. – С.88-101.
2. Дзизинский А.А. Пульсовое давление и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией старшего возраста / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов // Успехи геронтологии. – 2008. – Т.21, № 2. – С.270-275.
3. Елисеев М.С. Метаболические нарушения у больных подагрой // Доктор.ру. 2009; 3:67-71.
4. Кузнецова Т.Ю. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии / Т.Ю. Кузнецова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010; 6 (3). – С.294-305.
5. Кушнаренко Н.Н. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у мужчин с первичной подагрой [Электронный ресурс]. – Забайкальский медицинский вестник, 2011. - №1. – С.66-70. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (20.02.2011).
6. Мамедов М.Н. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертонии в формирование суммарного коронарного риска / М.Н. Мамедов [и др.] // Кардиология. – 2005. - №11. – С.11-16.
7. Милягин В. А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С.134-143.

8. Польская И.И. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома / И.И. Польская, И.М. Марусенко // Современная ревматология. – 2011. - №2. – С.20-26.
9. Рогоза А.Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии / А.Н. Рогоза [и др.] Пособие для врачей. - М. : Медика, 2007.
10. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – Видар - М, 2008.
11. Чазова И.Е. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД. Cons med 2007; 1(прил):18-26.
12. Choi H.K. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile / H.K. Choi, M.A. de Vera, E. Krishnan // Rheumatology. – 2008; 47: 1567-70.
13. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Guidelines od Russian Society on hypertension and Society of Cardiology of the Russian. Cardiovascular therapy and prevention 2008; 7 (6) Supplement 2:3 – 32 (in Russian) / Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008; 7(6) Приложение 2:3-32.
14. Franklin S. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study / Franklin S. [et al.] // Circulation. – 1997. Vol. 96. P.308-315.
15. Frigo G. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure / G. Frigo [et al.] // J Hypertens. – 2000; 18 (suppl 2): S44.
16. Grandi A.M. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives / A.M. Grandi [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2000; 24 (8): 954-8.
17. Levy D. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy / D. Levy [et al.] // Circulation. – 1994; 90 (4): 1786-93.
18. Marwah R.K. Comorbidities in gouty arthritis //J Investig Med. – 2011; 59(8): 1211-20.
19. O'Rourke M.F. Pulse wave form analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism / M.F. O'Rourke, M.E. Safar, W.W. Nichols // J. Hypertens. – 2004; 22: 1633-1634.
20. Vazguez-Mellado J. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout / J. Vazguez-Mellado [et al.] // J Clin Rheumatol. – 2004; 10 (3); 105-9.
21. Wallace K.L. Increasing prevalence of gout and yperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population / K.L. Wallace [et al.] // J Rheumatol. – 2004; 31: 1582-87.
22. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention and management of the global epidemic. Report of the WHO Consultation. World Health Organ Tech. Rep Ser – 2000; 894 (i-xii): 1-253.