

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



*На правах рукописи*

**Губанова Марина Валерьевна**

**ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА,  
КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ,  
ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И  
ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ПОДАГРЕ**

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

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

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у больных подагрой.....	12
1.2. Артериальная ригидность, пульсовое давление и центральное аортальное давление, как новые предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой.....	16
1.3. Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных подагрой.....	22
1.4. Изучение вариабельности ритма сердца у больных подагрой.....	25
1.5. Роль маркеров воспаления и факторов сосудистого роста в формировании кардиогемодинамических расстройств у мужчин с подагрой.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Общая схема исследования.....	45
2.2. Характеристика группы контроля.....	48
2.3. Дизайн исследования.....	49
2.4. Методы исследования.....	50
2.4.1. Методы исследования лабораторных данных.....	50
2.4.2. Инструментальные методы исследования.....	53
2.5. Методика анализа результатов исследования.....	59
2.6. Статистический анализ полученных данных.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Клинико-лабораторная характеристика больных подагрой.....	62
3.2. Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных подагрой.....	68
3.3. Особенности суточного профиля артериального давления у больных подагрой.....	78
3.4. Параметры жёсткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у мужчин с подагрой.....	84
3.5. Вегетативная дисфункция у больных подагрой.....	88

3.6. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка, инсулина, факторов сосудистого роста у больных подагрой.....	96
3.7. Взаимосвязь показателей структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка с параметрами центральной и периферической гемодинамики, жёсткости артериальной стенки у больных подагрой.....	99
3.8. Взаимосвязь эхокардиографических показателей с некоторыми лабораторными данными и параметрами вариабельности ритма сердца у больных подагрой.....	108
3.9. Взаимосвязь лабораторных показателей с параметрами центральной и периферической гемодинамики, данными жесткости сосудистой стенки у больных подагрой.....	115
3.10. Прогнозирование риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой.....	123
3.11. Клинический пример.....	125
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	132
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	154
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	155
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Ведущей причиной смерти больных подагрой являются сердечно-сосудистые нарушения [41, 44].

Установлено, что при подагре вследствие воспалительно-метаболических процессов, обусловленных длительной гиперурикемией (ГУ), развивается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с возможным нарушением его диастолической функции [91, 203].

Исследования последних лет демонстрируют повышенный интерес к изучению мочевой кислоты (МК), так как сама МК вовлекает в воспалительный процесс секрецию инсулина, факторов сосудистого роста. Необходимо отметить, что важным звеном в поражении сердца является секреция ростовых факторов, поскольку ангиогенез и воспаление тесно взаимосвязаны между собой.

В литературе отсутствуют сведения, посвященные изучению прогностической роли инсулиноподобного, тромбоцитарного факторов роста и фактора роста фибробластов, в диагностике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с подагрой. Установлено, что оценка центрального аортального давления (ЦАД) открывает новые перспективы и дополнительные возможности для стратификации риска развития ССО пациентов молодого и среднего возраста, так как позволяет более точно определить степень нагрузки на миокард левого желудочка и стенки магистральных артерий [2, 4, 136, 164, 169, 177, 187].

Доказана актуальность изучения показателей ЦАД и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в группе больных с артериальной гипертензией (АГ) и другими заболеваниями [16, 34, 35, 177, 187]. В связи с этим, приобретает особую актуальность исследование значения ЦАД и СРПВ у больных подагрой, с целью ранней диагностики поражения органов-мишеней и снижения риска развития ССО.

По данным научных источников нарушение нейрогуморальной регуляции кровообращения тесно связано с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) [104, 228]. Развитие АГ у больных с ГУ вносит свои изменения в регуляцию реактивности сердечной деятельности. Однако, в доступной литературе данных по изучению параметров variability ритма сердца (ВРС) не найдено.

Несмотря на наличие работ, посвященных изучению вклада ГУ в механизмы развития ССО у пациентов с подагрой, данных, представляющих комплексное изучение параметров центральной гемодинамики и оценки жесткости сосудистой стенки, изучение вегетативной реактивности сердечного ритма и роли ангиогенных факторов сосудистого роста у больных подагрой в зависимости от наличия АГ нет.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день, механизмы развития АГ, в условиях ГУ, продолжают активно изучаться [11, 84, 108].

Среди многочисленных факторов риска развития АГ особое место занимает повышение жесткости сосудистой стенки, которая характеризуется уменьшением ее эластичности и податливости [27, 50, 164, 190, 225].

Особенно актуальным становится исследование центрального давления в аорте, центрального пульсового давления и индекса аугментации, поскольку данные параметры ассоциируются с кардиоваскулярным риском [13, 50, 92].

В экспериментальных исследованиях установлена роль симпатической нервной системы (СНС) в развитии АГ [25]. Однако, изучение ВРС у мужчин с подагрой, не проводилось.

Доказано повышение ангиогенных факторов роста в сыворотке крови у больных подагрой [91], несмотря на это, ассоциации данных параметров с кардиогемодинамическими нарушениями, показателями ЦАД и артериальной ригидности в доступной литературе нами не найдено.

Таким образом, становится актуальным проведение комплексного исследования по выявлению ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, оценки вегетативной регуляции ритма сердца у больных подагрой, изучению ангиогенных факторов роста, что позволит разработать методы ранней диагностики указанных расстройств и откроет перспективы для внедрения эффективных подходов к их профилактике и лечению.

### **Цель исследования**

На основании изучения некоторых метаболических показателей, параметров ригидности артерий, вегетативной реактивности сердечного ритма, кардиогемодинамических изменений, разработать прогностические критерии развития артериальной гипертензии у больных подагрой.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинические характеристики, кардиогемодинамические нарушения, особенности суточного профиля артериального давления у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии.
2. Изучить состояние вегетативной регуляции сердечного ритма, суточные показатели центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны у больных подагрой с артериальной гипертензией.
3. Исследовать изменения показателей пуринового обмена, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, факторов сосудистого роста: инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), фактора роста фибробластов (FGFb), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA) в сыворотке крови у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии.
4. Разработать прогностические критерии развития артериальной гипертензии у больных подагрой с учетом изученных параметров.

### **Научная новизна**

В работе впервые изучены показатели тканевого доплерографического исследования фиброзного кольца митрального клапана для оценки диастолической функции левого желудочка у больных подагрой во взаимосвязи с массой и индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной его стенок, а

также данными суточного мониторирования центрального и периферического давления.

Впервые продемонстрировано, что у больных подагрой, независимо от уровня артериального давления, отмечается увеличение скорости распространения пульсовой волны, времени распространения отраженной волны, индекса аугментации, пульсового давления как центрального, так и периферического.

Впервые представлены механизмы регуляции сердечного ритма у больных подагрой, независимо от наличия артериальной гипертензии. Доказано, что изученные показатели вариабельности ритма сердца взаимосвязаны с параметрами кардиогемодинамики. Установлено смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела нервной системы.

Впервые показано у больных подагрой как с нормотонией, так и в сочетании с артериальной гипертензией, увеличение содержания в плазме крови ангиогенных факторов роста (IGF-1, FGFb, PDGF-AA) во взаимосвязи с некоторыми кардиогемодинамическими параметрами, данными транскатетрального потока, значениями скорости распространения пульсовой волны, суточного мониторирования артериального давления, пульсового аортального давления.

В многофакторной регрессионной модели определены прогностические критерии развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе определения сывороточного содержания мочевой кислоты, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, FGFb, мочевой кислоты в моче.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе раскрыты основные изменения кардиогемодинамики у больных подагрой как в сочетании с артериальной гипертензией, так и с нормальными значениями артериального давления, позволяющие устанавливать наличие диастолической дисфункции левого желудочка при использовании тканевого доплерографического исследования.

Продемонстрирована целесообразность исследования центрального аортального давления и показателей жесткости сосудистой стенки у данной категории больных, что является основанием для разработки мер немедикаментозной и медикаментозной программы лечения у данной категории больных.

Разработана прогностическая модель развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе изученных лабораторных параметров.

### **Методология и методы исследования**

Проведено одномоментное поперечное исследование 82 пациентов с подагрой. В работе использовались клинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования. Объектом явились пациенты с подагрой с наличием или отсутствием АГ. Контрольная группа состояла из 30 респондентов, сопоставимых по возрасту и полу.

Предмет исследования – клинические, инструментальные, лабораторные характеристики пациентов с подагрой, позволяющие оценить структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции сердечной деятельности и параметров суточного мониторинга центрального давления и ригидности артерий.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №30 от 09.11.2011 г.).

### **Внедрение результатов в практику**

Полученные результаты исследования внедрены в работу терапевтического, кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница» РЖД-Медицины города Читы». Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, кафедре пропедевтики внутренних болезней, кафедре функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».



### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клиническая картина больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется более тяжелым течением заболевания по сравнению с нормотензивными пациентами. При подагре развивается жесткость сосудистой стенки, снижается вариабельность ритма сердца, формируются структурно-функциональные нарушения в миокарде левого желудочка.
2. При подагре повышено содержание высокочувствительного С-реактивного белка, инсулина, ангиогенных факторов роста (IGF-1, PDGF-AA, FGFb) в сыворотке крови, что ассоциировано с параметрами кардиогемодинамики, суточного мониторинга артериального давления, центрального аортального давления, показателями артериальной ригидности.
3. Мочевая кислота в сыворотке крови и моче, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста связаны с повышенным риском артериальной гипертензии при подагре.

### **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 IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, США). Учитывая численность исследуемых групп (менее 50), оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для определения фактической степени параллелизма между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. На основании уравнения логистической регрессии была создана модель, позволяющая прогнозировать ожидаемый результат.

Информативность диагностической и прогностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней.

Результаты исследования представлены на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – II» (Санкт-Петербург, 2014); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2014» (Москва, 2014); 15-м и 16-м конгрессе Российского холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) и 7-м и 8-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Белгород, 2014, Казань, 2015); V и VI международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); I, II, III, IV, IX съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2015, 2016, 2021, 2023).

#### **Личный вклад автора в исследование**

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна, формировании цели и задач исследования, наборе клинического материала, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме, написании всех глав диссертации, формулировке основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведены и интерпретированы следующие методы исследования: эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления с дополнительным программным обеспечением Vasotens с возможностью оценки ЦАД и СРПВ, исследование ВРС, проведен анализ лабораторных исследований. Проведен статистический анализ полученных данных и разработана: «Программа для прогнозирования артериальной гипертензии у больных подагрой».

По результатам исследования выполнены основные публикации по теме диссертационной работы, оформлена рукопись. Автор самостоятельно готовила материал для научных публикаций, устных докладов.

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства науки и высшего образования РФ, из них 2 публикации в журналах, входящих в международные базы цитирования SCOPUS, 1 статья в иностранном журнале (Q1), разработана программа для ЭВМ, 11 тезисов в сборниках краевых, российских, международных научных конференций, конгрессов, съездов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 29 таблиц, 19 рисунков. Библиографический указатель включает 250 источников (148 отечественных и 102 иностранных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у больных подагрой

На сегодняшний день подагра является социально значимым заболеванием. Вполне естественно, что актуальность изучения факторов, ухудшающих качество жизни и снижающих работоспособность больных подагрой, приобретает особое значение. При этом снижение качества жизни может быть обусловлено как основным заболеванием (острый приступ артрита или хроническая тофусная подагра), так и коморбидными заболеваниями, такими как АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность [44], частота которых при подагре очень высока [140].

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие ГУ является независимым фактором риска ССЗ и смертности [88, 113, 226]. Рядом крупных эпидемиологических исследований установлена связь между ГУ и риском развития ССЗ, подтверждена роль МК как фактора риска кардиоваскулярных нарушений [55, 56, 116, 125, 190, 224, 226, 241, 243].

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена, и чаще всего ее повышенный уровень сопровождается подагрой или подагрическим артритом. Вместе с тем известно, что такие негативные свойства МК, как подавление образования оксида азота, индуцирование агрегации тромбоцитов, провоспалительная активность [239] могут способствовать развитию метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), АГ, заболеваний почек и повышать риск смерти пациентов с ИБС [213, 220, 225]. Более того, подагра сама по себе может быть причиной развития ССЗ [194, 226].

Установлено, что почти 70% пациентов с подагрой имеют более двух факторов риска развития ССЗ [42, 56, 60, 191].

Ещё в 1951 г. М. Gertler и соавт. сообщили о связи между уровнем МК и инфарктом миокарда [184, 204]. С тех пор проведённые большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между

повышением уровня МК и риском коронарных заболеваний, как в общей популяции [224], так и среди гипертензивных пациентов [65, 93, 214]

В работе R.J. Johnson и соавт. (2003) изучили 14 крупных эпидемиологических исследований, в каждом из которых ГУ определена как фактор риска ССЗ, а в 10 из них – как независимый фактор риска ССЗ [197]. Точно также, J.G. Wheeler и соавт. (2005) провели метанализ 15 исследований, в каждом из которых продемонстрировано значительное увеличение риска ССЗ у пациентов с ГУ [223].

Развитие учения о подагре в течение последнего столетия показало, что подагра является метаболическим заболеванием, при котором нарушение одного из обменных компонентов инициирует каскад патогенетических реакций и в итоге приводит к изменению всех других видов обмена [8, 93].

Метаболические нарушения при подагре – комплекс взаимосвязанных процессов, приводящих к нарушению всех видов обмена веществ [196, 218]. Так, ретроспективное исследование 8807 американцев старше 19 лет в рамках исследовательской программы NHANES III показало, что частота МС у больных подагрой в разных возрастных группах в 1,6-2,8 раза превышает таковую в популяции, достигая 65% у лиц старше 65 лет [210]. Использование рабочих критериев экспертов NCEP/АТР III при обследовании более чем 300 больных подагрой в ФГБУ «НИИ им. В.А. Насоновой» РАМН позволило диагностировать МС в 68% случаев, инсулинорезистентность (ИР) – в 67%, СД 2-го типа – в 18%, АГ – почти в 80% [19, 40]. Это свидетельствует о высокой частоте выявления отдельных компонентов МС у больных подагрой.

Другой особенностью МС у больных подагрой является отсутствие возрастных различий по частоте его развития. По данным И.С. Денисова и соавт. (2013) именно у самых молодых больных подагрой (до 40 лет) обнаруживалась наибольшая выраженность ожирения и гипертриглицеридемии, обуславливая, несмотря на увеличение с возрастом частоты АГ и СД 2-го типа, отсутствие возрастных отличий в частоте выявления у них МС и ИР [33].

Результаты исследования В.Г. Барсковой и соавт. (2012) показали высокую частоту МС (57%), сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа и почечной недостаточности у больных подагрой, при этом полученные данные позволяют предположить наличие ассоциации между МС и ИБС [140].

Основным патофизиологическим механизмом МС является увеличение массы тела с формированием абдоминально-висцерального ожирения [7, 8]. Хорошо известно, что адипоциты висцеральной жировой ткани менее чувствительны к инсулину и поэтому у таких пациентов имеет место выраженная ИР, которая, в свою очередь, является фактором риска не только АГ, но и атеросклероза и ИБС [75], а также нарушений углеводного обмена [69]. Гиперинсулинемия, являющаяся следствием ИР, приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровотока в результате стимуляции СНС.

Возможным механизмом, посредством которого уровень МК может влиять на коронарный риск, является увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, образования свободных радикалов, снижение антиоксидантной способности, оксидантный стресс и развитие АГ [65, 203].

По результатам исследований установлено, что риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни у больных с АГ и ГУ повышен в 3-5 раз по сравнению с больными АГ и нормоурикемией [55, 56]. Так, двенадцатилетнее исследование RUMA, в котором участвовали пациенты с АГ, также продемонстрировало, что концентрация МК сыворотки – сильный предиктор ССЗ и смертности [55, 56, 116, 214].

Результатами многочисленных исследований изучена частота АГ у больных подагрой. Установлено, что она колеблется от 36% до 41%, а в сочетании с МС увеличивается до 72% [56, 113, 118].

Патогенетическими основами развития АГ и сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой, по мнению различных авторов, является ИР и собственно ГУ [123, 167].

На сегодняшний день, АГ рассматривается как один из важнейших факторов риска ССО и смертности [159, 160, 186]. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ «НИИ им. В.А. Насоновой» РАМН, АГ была выявлена у 83% больных подагрой [196]. При этом различные нарушения показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), таких как увеличение среднесуточного АД, пульсового давления (ПД), индексов нагрузки давлением, нарушение суточного профиля АД, были выявлены у всех больных подагрой (100%), в том числе в группе больных с нормальными значениями АД при его измерении по методу Короткова, что указывает на наличие скрытой АГ у этих больных [53]. Возникновение АГ при подагре может быть связано как с традиционными факторами риска развития АГ, так и с влиянием ГУ [4]. В частности, известно, что ГУ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии почечных клубочков, гломерулотубулярных повреждений, индуцирующих активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение АД [9, 71, 197].

Не исключается роль МС в развитии АГ при подагре, поскольку возникновение АГ патогенетически тесно связано с такими его компонентами, как ИР, нарушение углеводного обмена, ожирение [8, 9].

Известно, что при подагре достаточно часто развивается дислипидемия [56, 215]. Нарушения липидного обмена заключаются в развитии гипертриглицеридемии, снижении сывороточной концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и увеличении апо-*s*, а также липопротеида (а), которые ассоциируются с риском развития атеросклероза и ИБС. Во многом дислипидемию при подагре связывают с ИР и гиперинсулинемией [191, 244].

В работе В.Н. Титова (2013) исследовались взаимосвязи между концентрацией МК в сыворотке крови и показателями липидного обмена. Выявлено, чем выше концентрация МК, тем больше шансов иметь повышенный уровень триглицеридов (ТГ) [18]. Эти данные согласуются с теми, в которых выявлена значимая взаимосвязь между ГУ и гиперлипидемией, гипертриглицеридемией [224]. Высказано предположение о том, что ТГ являются

промежуточным звеном между повышенным уровнем МК и холестерина (ХС) крови. Полагают, что наличие взаимосвязи между концентрацией МК и ССЗ осуществляется через метаболизм ТГ. В популяционном исследовании, включавшем около 1000 практически здоровых молодых мужчин, показано, что ГУ и гипертриглицеридемия связаны независимо от наличия ожирения [215], а ГУ может быть частью инсулинорезистентного синдрома. Вероятно, повышенная концентрация МК в сыворотке крови вместе с увеличенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) также может быть частью синдрома ИР, который, в свою очередь, является предиктором коронарной болезни сердца [176].

Ещё в 1960-х годах появляются описания гипертриглицеридемии у 75-84% больных подагрой и до 82% гиперурикемии у больных с гипертриглицеридемией. В проведённом исследовании Е.В. Ощепковой и соавт. (2009) выявлено, что содержание МК мочи было выше у больных с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией [125].

## **1.2. Артериальная ригидность, пульсовое давление и центральное аортальное давление, как новые предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой**

В настоящее время особый интерес представляет появление новых предикторов ССЗ, в основном изучающихся на модели АГ, к ним относят ЦАД и ПД. Выявленная в последние годы ассоциация между ПД и частотой ССО обусловила возросший интерес к данному параметру, как возможному предиктору сердечно-сосудистого риска [136].

История создания теорий распространения прямой и отраженной пульсовых волн, а также приборов регистрации пульсовой волны уходит к концу XIX века и подробно описана в «Консенсусе экспертов по артериальной жесткости» Европейского общества изучения гипертонической болезни (ESH) от 2006 года [178]. Несмотря на столь давнее открытие этого метода, широкое



распространение и практическую значимость он получил около 15 лет назад, когда в работах клиницистов и физиологов заметно возрос интерес к его практическому применению. На основании множества исследований и результатов нескольких заседаний Европейского общества по неинвазивным исследованиям крупных артерий, работающего на базе Европейского общества изучения гипертонической болезни (ESH), был создан документ под названием «Консенсус экспертов по артериальной жесткости: методологические проблемы и клиническое применение» [178]. В данном документе впервые были освещены методы регистрации пульсовых волн, их точность и клиническое значение. Отдельная глава была посвящена центральному пульсовому давлению и индексу аугментации. Так же был рассмотрен вопрос о нормативных значениях и о возможности применения в клинической практике. За год до выхода в свет консенсуса в исследовании STRONG Heart Study было доказано, что ЦАД является более сильным предиктором клинических исходов, нежели периферическое АД [187].

Пульсовое давление представляет разницу между систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД). С одной стороны ПД характеризует прессорное воздействие на миокард левого желудочка (ЛЖ), а с другой – является косвенным индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов [50]. Увеличение ПД, по данным офисного измерения АД, на 10 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением частоты повторного инфаркта миокарда на 12% и относительного риска смерти от ССО на 8% [129, 202].

В последнее время обсуждается самостоятельная прогностическая роль ПД в аорте. Величина ЦАД определяет повреждающее действие пульсовой волны на сосуды органов-мишеней. Высокое ПД ассоциируется с нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда [155, 193].

Влияние центрального ПД на сердечно-сосудистые события можно объяснить тем, что у лиц с повышенной жесткостью сосудов и высокой СРПВ отраженная волна приходит в восходящую часть аорты в раннюю систолу. Это приводит к повышению центрального систолического давления, а, следовательно,

и постнагрузке на ЛЖ. У лиц с высокой сосудистой резистентностью отраженные волны оказывают меньшее влияние на диастолическую часть пульсовой волны, поэтому и отмечается снижение диастолического давления в аорте. Все это приводит к повышению пульсового аортального давления и оказывает неблагоприятное влияние на коронарный кровоток [69].

В исследовании В.К. Серкова (2008) установлено, что повышение ПД сопровождается комплексом неблагоприятных изменений суточного профиля АД, ответственных за развитие гипертрофии миокарда, в виде увеличения среднесуточных значений АД, индекса времени гипертонии, увеличения утреннего подъема АД и уменьшения степени ночного снижения (СНС) АД [122]. Пульсовое давление является интегральным показателем, косвенно отражающим неблагоприятные изменения аорты и ее крупных ветвей, что способствует повышению динамической нагрузки на миокард и развитию его гипертрофии с последующими ССО. Установлено, что ПД можно рассматривать как независимый предиктор ССО [122]. Таким образом, комплексное исследование показателей ЦАД и ПД у мужчин с подагрой и выявление патогенетического значения возможных изменений в формировании сердечно-сосудистых нарушений в указанной категории больных представляет собой весьма актуальную задачу.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, а также Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов, жесткость аорты и крупных артерий является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [235].

В Европейских (2007) и Российских (2008) рекомендациях по диагностике и лечению АГ сосудистая стенка была впервые обозначена как «орган-мишень», а повышение СРПВ включено в перечень субклинических пораженных органов-мишеней у больных АГ [16, 131, 183].

«Золотым стандартом» неинвазивного измерения ЦАД и СРПВ является метод аппланационной тонометрии, реализованный в приборе SphygmoCor®

(Австралия) [235]. Помимо аппланационной тонометрии, пульсовая волна может быть зарегистрирована осциллометрическим методом на плече, подобно традиционному измерению АД. В 2012 году А.Н. Рогоза и А.А. Кузнецов провели исследование, целью которого явилось сравнение технологии Vasotens®, используемой в устройстве с осциллометрическим методом измерения АД (BPLab, ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) против одобренной технологии тонометрического измерения (SphygmoCor®, AtCor Medical Pty Ltd, West Ryde, Австралия). По результатам исследования выявлено, что измерения ЦАД и индекса аугментации на обоих приборах сопоставимо между собой, и не имеет статистически значимой разницы, что позволило авторам рекомендовать технологии Vasotens® для широкого клинического применения [110, 164, 217].

Артериальная жесткость – это интегральный показатель в настоящее время используется для анализа гемодинамических изменений, наблюдаемых при различных клинических состояниях [52, 54, 102]. В рекомендациях ESH/ESC по АГ установлена новая пороговая величина СРПВ – 10 м/с [177]. Было показано, что артериальная жесткость зависит от возраста, на нее влияют известные факторы риска ССЗ: АГ, курение, дислипидемия и т.д. [54, 69]. При ригидных артериях СРПВ возрастает и отраженная волна возвращается раньше (во время систолы), что приводит к увеличению ПД в аорте и степени аугментации центрального давления. Эти показатели центрального давления могут быть рекомендованы для оценки сосудистой жесткости. Более того, центральное давление в большей степени, чем АД, измеренное на плече, отражает кровоток в коронарных и мозговых сосудах и является более значимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Измерение центрального пульсового давления и давления аугментации могут быть более важными для характеристики сердечно-сосудистой системы, чем только определение сосудистой жесткости, а именно СРПВ.

В работе С.М. Носкова и соавт. (2013) доказано, что повышение артериальной жесткости может базироваться на воспалительных механизмах. Повышенная жесткость артерий приводит к изолированной систолической АГ, а в

свою очередь САД – важная причина неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [52].

Аорта является наиболее эластичным сосудом у человека, обладая выраженными демпфирующими свойствами, имеет самую низкую СРПВ. С возрастом, а также при различных состояниях степень увеличения жесткости сосудистой стенки максимально выражена в аорте. Учитывая тот факт, что ригидность аорты определяет скорость проведения пульсовых волн и влияет на степень аугментации центрального давления, то этот показатель может быть использован в комплексной оценке жесткости аорты наряду с ПД и СРПВ [179].

Известно, что потеря эластичности сосудов – один из главных факторов прогрессирования кардиоваскулярной патологии [235]. Доказано, что жесткость аорты, определяемая по СРПВ, является независимым предиктором смертности у больных с АГ. Повышение скорости пульсовой волны на 4 м/сек. сверх нормы приводит к возрастанию риска фатального инсульта на 72%, а ее увеличение на 1 м/с повышает риск общей смертности на 19%.

Повышение СРПВ может отражать атеросклеротический процесс, так как замещение эластина коллагеном и пролиферация гладкомышечных клеток способствует прогрессированию атеросклероза. Определение СРПВ у больных при сочетании подагры и МС показало превышение контроля ( $137,8 \pm 2,3$  м/с) на 25,3% ( $p < 0,05$ ), и на 12,2% ( $p < 0,05$ ) – показателя группы сравнения (у больных подагрой без МС) [52].

По данным Л.И. Князевой и соавт. (2013) при сравнительной оценке параметров жесткости артериального русла у обследуемых больных выявлено достоверное снижение времени распространения пульсовой волны на 28,4% ( $p < 0,05$ ) у больных подагрой в сочетании с МС в сравнении с контролем ( $164,8 \pm 4,8$  м/с) и на 17,9 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами подагрой без МС. Максимальная скорость нарастания АД ( $dP/dt$ ) max была снижена в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) у больных подагрой с МС по сравнению с контролем и в 1,4 ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем у больных подагрой без признаков МС. Индекс ригидности при сочетании подагры и МС на 39,2% ( $p < 0,05$ ) превышал

контрольные значения и на 14,2% ( $p < 0,05$ ) – показатель у больных подагрой. К настоящему времени установлено значение индекса аугментации как маркера сердечно-сосудистой и общей смертности у здоровых лиц и больных ССЗ. Индекс аугментации у пациентов подагрой с МС был выше контроля в 3,9 ( $p < 0,05$ ) раза и в 1,7 ( $p < 0,05$ ) раза показателя в группе сравнения [111].

В исследовании Е.В. Клинковой и соавт. (2010) у больных подагрой было обнаружено достоверное повышение жесткости центральных артерий, проявляющееся увеличением, как СРПВ в аорте, так и индекса аугментации в сравнении с больными АГ и с группой контроля. При этом уровень МК у больных подагрой существенно влиял на показатели жесткости аорты [106].

В работе С.-Ф. Куо и соавт. (2010) продемонстрировали ассоциацию ГУ с увеличением жесткости сосудистой стенки (по значениям лодыжечно-плечевого индекса) и ГЛЖ [219].

В связи с тем, что АГ является одним из основных факторов риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ во всем мире, непрерывно совершенствуются критерии стратификации сердечно-сосудистого риска, расширяются возможности ранней диагностики поражения органов-мишеней, появляются дополнительные факторы риска, прогностические маркеры [139]. Ранняя диагностика поражения органов-мишеней имеет большое значение, т.к. связанные с АГ бессимптомные изменения в органах указывают на прогрессирование заболевания, что значительно повышает сердечно-сосудистые риски [177]. Помимо этого, сердечно-сосудистый риск возрастает с увеличением числа пораженных органов [216].

Таким образом, с введением новых диагностических возможностей, таких как суточное мониторирование центрального аортального давления и СРПВ, появилась перспектива выявления более ранних предикторов ССЗ, уменьшающих вероятность развития поражений органов-мишеней и ассоциированных заболеваний.

### 1.3. Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных подагрой

Гипертрофия миокарда ЛЖ занимает особую позицию среди структурных изменений сердца, являясь естественным ответом на любое повреждение или нагрузку [14, 15, 112].

По данным Корнельского и Фрамингемского исследований, при наличии ГЛЖ риск ССО повышается в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска [207, 211]. Гипертрофия миокарда ЛЖ при АГ является независимым фактором риска ССЗ и смертности, что было подтверждено в ряде крупных исследований [135, 211, 213].

В работе С.-Ф. Куо и соавт. (2010) было показано, что ГУ наряду с другими факторами риска, связанными с атеросклерозом, может играть роль в развитии ГЛЖ за счет увеличения жесткости сосудистой стенки [219].

Установлено, что существует прямая связь нарушений пуринового обмена с поражением миокарда [59]. Считается, что «подагрическая» кардиопатия обусловлена либо развитием сопутствующей ИБС, либо формированием пороков сердца вследствие отложения уратов на клапанном аппарате [124].

В крупном японском исследовании была подтверждена роль ГУ в развитии ГЛЖ у больных с АГ, так как МК обладает способностью стимулировать рост кардиомиоцитов. Причем, МК является не маркером, а активным компонентом в развитии АГ [10].

Широко известны изменения системной и внутрисердечной гемодинамики при различных гипертензивных состояниях. В настоящее время имеется большой арсенал диагностических методов, позволяющих своевременно распознать указанные нарушения. К их числу относится неинвазивная оценка состояния сердца с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [58, 174, 212]. Этот метод позволяет изучить морфометрические параметры (толщина стенок, размеры камер сердца и магистральных сосудов), состояние клапанов, оценить внутрисердечные потоки с помощью доплеровских методик. Для изучения кардиомеханики сердечных

сокращений традиционно используются изучение изменения толщины миокарда, его временных характеристик, отражающих динамику сокращения и расслабления сердечной мышцы.

Ассоциация ГУ с повышением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечным диастолическим размером ЛЖ (КРД ЛЖ) и толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) отражена в работе J.C. Lin (2015) [182].

А.С. Донской и соавт. (2001) в своей работе проанализировали связь между ММЛЖ и нарушением обмена МК у лиц с АГ. В результате было выявлено, что у больных с АГ с нарушением обмена МК индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был достоверно выше, чем у пациентов с АГ, но без нарушения обмена МК [121].

Исследования последних лет показали, что ГЛЖ является далеко не единственным вариантом изменения архитектоники ЛЖ при АГ [207]. В дальнейшем с более углубленным изучением данной проблемы стало очевидным, что анатомические изменения при АГ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. Оказалось, что в большом проценте случаев происходит изменение геометрии ЛЖ, имеющим определение «ремоделирование миокарда» [207].

В исследованиях Н.Н. Кушнаренко (2012, 2017) доказано, что у больных подагрой формируются различные типы геометрии ЛЖ. Так, 49,0% мужчин имеют концентрическую ГЛЖ, 24,5% – эксцентрическую гипертрофию, 16,0% – концентрическое ремоделирование и 10,5% – нормальную геометрию ЛЖ, особенности нарушений архитектоники ЛЖ зависят от тяжести клинического течения заболевания, характера циркадных колебаний АД и наличия синдрома ИР [81, 82].

Доказано, что поражение сердца при АГ сопровождается развитием ДДЛЖ [246]. Термином «диастолическая функция левого желудочка» (ДФЛЖ) обозначают способность ЛЖ принять в себя необходимый объем крови из левого предсердия. В значительной степени ДФЛЖ определяется способностью миокарда к расслаблению и податливостью (жесткостью) стенок ЛЖ, при этом

нарушение ДФЛЖ может сочетаться со снижением систолической функции ЛЖ [105, 148].

Классификация ДДЛЖ проводится в зависимости от степени тяжести нарушения релаксации ЛЖ. По этому принципу выделяют следующие типы ДДЛЖ:

- I тип (гипертрофический тип или замедление релаксации) – соответствует легкой степени нарушения релаксации ЛЖ;
- II тип (псевдонормальный) – соответствует средней степени тяжести нарушения релаксации ЛЖ;
- III тип (рестриктивный тип) – соответствует тяжелому нарушению релаксации ЛЖ.

Особый интерес ДДЛЖ представляет как своеобразная точка связи, соединяющая АГ и развитие сердечной недостаточности, особенно у пациентов с нормальными параметрами систолической функции ЛЖ, а именно – нормальной или незначительно сниженной фракцией выброса (ФВ) [246].

Многочисленные исследования показали, что ДДЛЖ является очень распространенным явлением среди пациентов с кардиологической патологией, причем она может быть как изолированной, так и сочетаться с нарушениями систолической функции [15, 58]. Повышенное АД вносит большой вклад в число причин смертности от ССЗ еще и за счет того, что приводит к системным, структурным и функциональным перестройкам, затрагивающим многие органы и системы организма: изменению жесткости стенки сосудистого русла, прогрессирующей нефропатией и изменениям в сердце, включающим диастолическую, систолическую дисфункции и ГЛЖ.

Сведения о состоянии диастолической функции, процессов ремоделирования сердца у больных подагрой в литературе немногочисленны. Таким образом, на сегодняшний день остается актуальной проблема углубленного анализа морфометрических и функциональных параметров, полученных при эхокардиографическом исследовании у больных подагрой.



#### 1.4. Изучение variability ритма сердца у больных подагрой

В последние годы большое внимание многими исследователями уделяется роли вегетативной нервной системы в патогенезе различных заболеваний. Ведущий российский вегетолог А.М. Вейн указывает, что практически нет таких патологических форм, в развитии и течении которых не играла бы роль вегетативная нервная система (ВНС): в одних случаях нарушения вегетативного обеспечения являются существенным фактором патогенеза заболевания, в других – возникают вторично, в ответ на повреждение любых систем и тканей организма [17]. Известно, что хроническая гиперактивность симпатического звена и/или снижение активности парасимпатического отдела ВНС увеличивают риск ССО.

За последние два десятилетия были выявлены существенные взаимосвязи между ВНС и смертностью от ССЗ, включая внезапную сердечную смерть [228, 229]. Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической или пониженной вагусной активности стимулировали разработку количественных маркеров диагностики состояния вегетативной регуляции, среди которых наиболее перспективным является изучение ВРС.

Еще в 60-х годах в исследованиях Р.М. Баевского и соавт. была разработана методика исследования ВРС и был предложен для клинического исследования ряд интегральных параметров [6]. Также в работах Д.И. Жемайтите и соавт. определены типы ритмограмм при различных вариантах регуляции сердечного ритма [48]. В дальнейшем этот метод разрабатывался, модифицировался и стал применяться для научных и клинических исследований [94, 172], т.е. метод исследования ВРС закрепился и широко используется в повседневной кардиологической практике [233]. Параметры ВРС во многих исследованиях применялись как прогностические показатели в развитии [249], а также в прогнозе осложнений и смертности заболеваний сердечно-сосудистой системы и других [233].

Важным достоинством метода исследования ВРС является возможность не только определиться с ведущим влиянием на сердечный ритм того или иного отдела ВНС, но и количественно оценить вклад симпатического или парасимпатического влияния и определиться с вариабельностью сердечного ритма в целом [6, 233].

Популярность этого метода обусловлена высокой достоверностью и информативностью результатов при достаточной простоте проведения исследования. Долгое время использование этого метода было ограничено отсутствием унифицированных подходов к получению и обработке информации. В 1996 году Рабочая группа Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии разработала стандарты использования в клинической практике икардиологических исследованиях ВРС. Это позволило использовать показатели ВРС в качестве независимого предиктора в прогнозировании риска внезапной смерти [74].

Физиологические механизмы ВРС основаны на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов (кардиограмма) отражает регуляторное влияние на синусовый узел сердца различных отделов ВНС – симпатического и парасимпатического. В состоянии покоя влияние обоих отделов ВНС на сердце уравновешено, наблюдается так называемый вегетативный баланс. При стрессе, физической нагрузке растет активность симпатического отдела ВНС и снижается парасимпатического. Сон, пищеварение приводят к доминированию парасимпатического отдела ВНС [67, 73]. Парасимпатический тонус преобладает также у молодых здоровых людей в состоянии покоя. Суточный ритм вегетативного тонуса, характеризуется повышением в дневное время суток симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и парасимпатических ночью [67, 73]. Таким образом, вегетативная регуляция обеспечивает необходимый уровень деятельности системы кровообращения в соответствии с потребностями организма в каждой конкретной ситуации.

Под вариабельностью ритма понимают изменчивость продолжительности интервалов R-R последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени [3].

На сегодняшний день существует довольно большое количество визуальных и количественных методик анализа ВРС: методы временного анализа (статистические и геометрические), методы частотного анализа (оценка ритмограммы по Д.И. Жемайтите и спектральный анализ), нелинейные методы (показатели скаттерограммы, энтропия сердечного ритма и др.) и вариационная пульсометрия по Р.М. Баевскому [95].

Статистический метод заключается в измерении последовательных интервалов R-R между нормальными сокращениями с использованием классических статистических характеристик, таких как стандартные отклонения интервалов R-R. Другой метод оценки вариабельности ритма – построение гистограмм, для которых вычисляются различные статистические характеристики.

Спектральный метод состоит в построении ритмограммы (интервальных тахограмм) с последующим анализом Фурье, включающим оценку мощности частей спектра ритмограммы, отвечающим различным диапазонам частот. При спектральном анализе выделяют две основные составляющие спектра: высокочастотную составляющую – около 0,25 Гц и низкочастотную – около 0,1 Гц. Низкочастотные пики характеризуют главным образом симпатическую активность, высокочастотные – парасимпатическую дыхательную активность [3].

Известно, что ригидные ритмы, т.е. ритмы с малой вариабельностью, наблюдаются при нарушениях вегетативной регуляции сердца и повреждении автоматических клеток синусового узла. В популяционном исследовании Северо-американской многоцентровой группы по изучению больных после инфаркта миокарда установлено, что низкий показатель стандартного отклонения интервалов R-R за сутки тесно коррелирует с риском внезапной смерти, причем даже более выражено, что показатели ФВ ЛЖ, количество желудочковых аритмий

при холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) и толерантность к физической нагрузке.

Вариабельность ритма сердца у больных с АГ и ГЛЖ, не осложненной ИБС, по данным разных авторов, снижена. При спектральном анализе данных холтеровского мониторинга выявлено уменьшение суточных колебаний ритма, свидетельствующее о подавлении парасимпатического тонуса.

Проблеме изучения ВРС в настоящее время уделяется большое внимание, так как по изменению ритма сердечной деятельности можно судить о функциональном состоянии как самого сердца, так и вегетативной регуляции его деятельности. Повышение тонуса СНС приводит к повышению автоматизма синусового узла и возбудимости клеток атриовентрикулярного соединения (так называемый «нормоадреналовый эффект»). На ритм сердца оказывает влияние как выработка медиаторов нервными окончаниями, так и состояние рецепторов в миокарде. Имеются данные о том, что при поражении миокарда в нем уменьшается количество рецепторов. Возможно, с этим связаны нарушения ритмической деятельности сердца при ИБС, сердечной недостаточности и др. В связи с этим проводится большое количество клинических исследований нарушений ритмической деятельности сердца у больных с различной сердечно-сосудистой патологией [3].

Во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10 уд./мин ассоциируется с ростом сердечно-сосудистой смертности на 14%, а в исследовании INVEST повышение ЧСС более 100 уд./мин ассоциировалось с увеличением числа неблагоприятных исходов АГ и ИБС в 2 раза [132, 186]. Не вызывает сомнения тот факт, что дисбаланс ВНС и тахикардия способствуют повышению тонуса СНС, что в свою очередь играет важную роль в развитии АГ и увеличении сердечно-сосудистых рисков [177]. Как показало исследование Blood Pressure Study, гиперактивность СНС участвует в формировании таких осложнений гипертонической болезни, как ремоделирование сердечно-сосудистой системы, развитие ИР и гиперлипидемии [189]. По мнению Е.В. Шляхто и А.О. Конради (2003) симпатикотония при АГ ведет к трофическим,

реологическим, метаболическим и гемодинамическим изменениям, что в свою очередь увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [146].

В доступной литературе мы не нашли данных об изучении ВРС у больных подагрой. Таким образом, исследование вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с подагрой может быть интересным в целях выявления дисбаланса в автономной регуляции, как раннего предиктора развития АГ и независимого фактора риска, ухудшающего прогноз ССЗ.

### **1.5. Роль маркеров воспаления и факторов сосудистого роста в формировании кардиогемодинамических расстройств у мужчин с подагрой**

Мочевая кислота – продукт метаболизма пуриносодержащих соединений, образующихся в результате распада клеточных структур организма и поступающих извне. Нуклеиновые кислоты и свободные нуклеотиды катаболизируются в организме до гипоксантина и ксантина, последний окисляется до МК посредством фермента ксантиноксидазы [47].

При концентрации выше 420 мкмоль/л осаждаются ионы МК и формируются ее кристаллы, которые могут откладываться в различных тканях [194, 203, 222]. Уровень МК более 360 мкмоль/л (> 6 мг/дл), при котором возможен процесс ее кристаллизации в физиологических условиях, рассматривается как ГУ, причем независимо от пола [215, 227].

Распространенность ГУ в мире варьирует от 6,4% до 24,3% [161, 180, 209, 250]. В Российской Федерации, по данным, полученным в рамках исследования ЭССЕ-РФ, она составляет 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) [142]. Частота ГУ увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин. Половые различия в концентрации МК обусловлены урикозурическим действием эстрогенов, генетическими и внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя) [134, 227].

Известно, что ГУ инициирует развитие хронического системного воспаления [65, 114, 242]. В норме, находясь во внеклеточной жидкости, богатой

ионами натрия, МК преимущественно существует в виде соли – однозамещенного урата натрия (моноурата натрия). Такая же ее форма преобладает и в плазме крови. При перенасыщении раствора урата в плазме, что может произойти при ГУ, формируются кристаллы этой соли, способные провоцировать локальную воспалительную реакцию. В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов моноурата натрия из внутри- и околосуставных тофусов [219, 225], где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы. В результате расщепления C5 (белка альтернативного каскада комплемента), катализируемого обнаженной поверхностью кристаллов, формируется C5b-C9 – мембрано-атакующий комплекс, происходят активация эндотелия и экспрессия главного хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8. Нейтрофильная инфильтрация суставной сумки и синовиальной жидкости – характерная патогенетическая черта воспаления при подагрическом артрите. Фагоцитоз кристаллов моноурата натрия нейтрофилами стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, в т.ч. моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [101, 240]. Кроме того, синтез некоторых провоспалительных цитокинов индуцируется самими кристаллами в клетках моноцитарно-макрофагального ряда, в т.ч. IL-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые стимулируют активацию эндотелия [241, 243].

Гиперурикемия традиционно рассматривается как единственная причина развития подагры и уратного нефролитиаза, однако накапливаются данные об ассоциации ее с риском общей и особенно сердечно-сосудистой смертности, ССЗ и их исходов (инфаркт миокарда, инсульт), СД 2-го типа, нарушениями липидного обмена, фибрилляцией предсердий, развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), АГ, МС и ИР [27, 28, 33, 37, 44, 45, 130, 160].

Мочевая кислота также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул. Таким образом, МК является не только маркером, но и активным компонентом развития АГ [137, 221].

Изучение роли ГУ в развитии поражений органов-мишеней у больных АГ проводилось так же в работе Е.И. Маркеловой (2013). Выявлена взаимосвязь между увеличением уровня МК и ИММЛЖ, толщиной МЖП и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) как в общей популяции больных подагрой, так и среди пациентов с отсутствием ГЛЖ. Кроме того, у большинства больных в возрасте 41-49,9 лет с ИММЛЖ  $> 115 \text{ г/м}^2$  наблюдался концентрический вариант геометрической модели ЛЖ, а у пациентов с отсутствием признаков ГЛЖ чаще встречалось концентрическое ремоделирование. Увеличение ИММЛЖ у больных подагрой ассоциировалось с возрастом, АГ, ожирением, ГУ и повышением уровня С-реактивного белка (СБР) [90].

Взаимосвязь между повышенным уровнем МК и ГЛЖ у пациентов с ХБП прослеживается в работах R. Yoshitomi и соавт. (2014) и S. Nogi (2015). Было показано, что ГУ способствовала нарушению диастолического расслабления ЛЖ в женской когорте больных сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ [226, 227].

В 2019 г. опубликованы важные документы: Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ [139] и консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском [72], где наличие ГУ у больных гипертонией официально зафиксировано как фактор риска ССЗ. В клинических рекомендациях по АГ, одобренных Минздравом Российской Федерации и опубликованных в феврале 2020 г. [63], четко прописано измерять МК всем пациентам с гипертонией в связи с тем, что ГУ является значимым прогностическим фактором риска ССО при АГ.

Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки воспалительной активности, особое значение придают СРБ [248].

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. [78]. С помощью моноклональных антител антигены СРБ обнаруживаются на поверхности лимфоцитов крови человека, Т-киллеров, В-клеток и других компонентах иммунной системы [170].

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 [232]. На фоне воспаления, связанного с инфекцией, тканевым повреждением или аутоиммунными процессами, концентрация СРБ в первые восемь часов может достигать 300 мг/дл и более [170].

У больных подагрой кристаллы моноурата натрия инициируют воспаление клеток синовиальной оболочки суставов, активация которых сопровождается секрецией IL-1, IL-6, ФНО- $\alpha$ , регулирующих синтез СРБ [185], повышение содержания которого приводит к активации системы комплемента, апоптозу клеток и выбросу в кровь ангиогенных факторов сосудистого роста, способствующих прогрессированию ССЗ и ухудшению почечной фильтрации [175]. В раннюю фазу воспаления, вызванного уратами, участвуют так же тучные клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины, гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы и металлопротеиназы [241]. Многие из этих медиаторов воспаления, принимающих активное участие в развитии подагрического артрита, имеют фундаментальное патофизиологическое значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [158].

Определение уровня СРБ широко используется для оценки активности хронического системного воспаления. Многочисленные исследования показали, что СРБ рассматривают в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности [231]. Исследование, проведенное у людей с нормальным уровнем АД, показало, что повышение



уровня СРБ является независимым предиктором развития у них в будущем АГ. На основании этих результатов высказано предположение, что системное воспаление может играть определенную роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, приводящего к развитию АГ [153].

В исследовании McEniery (2010) было показано, что системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе сосудистого ремоделирования, способствующего повышению АД [153].

В литературе отмечена связь маркеров воспаления с развитием ГЛЖ, что объяснялось влиянием СРБ на активацию рецепторов ангиотензина II, способствующую развитию дисфункции эндотелия [213]. У больных подагрой уровень СРБ остается высоким даже в межприступном периоде, что свидетельствует о наличии латентного воспалительного процесса [222]. Считается, что отложение кристаллов уратов в суставах и периартикулярных тканях служит фактором, поддерживающим субклиническое воспаление у пациентов в межприступный период болезни. Можно предположить, что у больных подагрой в развитие ГЛЖ вносит вклад и длительно сохраняющееся воспаление.

В исследовании Е.И. Маркеловой и соавт. (2012) было показано, что ГЛЖ у больных подагрой ассоциировалась с возрастом, АГ, ожирением, ГУ, повышением уровня СРБ, выявлена связь между уровнем СРБ и ИММЛЖ, толщиной МЖП [134]. Позже, в работе этого же автора была доказана связь С-реактивного протеина с ИММЛЖ у больных подагрой, что указывает на непосредственное участие хронического системного воспалительного ответа в механизмах ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории больных [90].

В 20-летнем наблюдении за 825 мужчинами было показано, что единственным независимым предиктором повышения СРПВ в период наблюдения был уровень СРБ, а не АД, концентрация глюкозы и окружность талии, что свидетельствовало о важности хронического воспаления в прогрессировании артериальной жесткости [153].

Связь высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) с уровнем МК, адипонектином и СРПВ оценивалась у 292 пациентов с нелеченной эссенциальной гипертонией I-II стадии С. Tsioufis и соавт. (2010) [245]. 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 квинтиле 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 САД ( $r=0,179$ ;  $p=0,001$ ) и скоростью клубочковой фильтрации ( $r=0,156$ ;  $p=0,02$ ). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что повышение уровня МК сопровождается состоянием выраженной воспалительной активации, ускорением процессов сосудистого повреждения с ухудшением почечной фильтрации и развитием АГ [245].

Под термином ИР принято понимать снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии [51].

Инсулирорезистентность не следует отождествлять с синдромом инсулирорезистентности или МС, описанным G. Reaven (2006) и включающим в себя нарушение толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, АГ, ГУ, гиперкоагуляцию, микроальбуминурию и некоторые другие системные нарушения [69].

В целом, ИР – достаточно широкое понятие, определяющее снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина – резистентность клеток и тканей к сахароснижающему действию инсулина или недостаточный биологический ответ клеток на действие инсулина при достаточной его концентрации в крови [69, 144].

Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов

роста, дифференцировки тканей, синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, транскрипции генов), современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [87].

Инсулин снижает уровень гликемии в первую очередь за счет усиления метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных тканях (скелетной мускулатуре и жировой ткани), а также за счет ингибирования продукции глюкозы в печени. При ИР вышеперечисленные органы и ткани не реагируют на инсулин в его нормальной концентрации, тем самым определяя увеличение уровня гликемии и ответное на это компенсаторное увеличение выработки инсулина.

Повышенная концентрация инсулина при нормальном уровне глюкозы может свидетельствовать о наличии ИР [107].

Толерантность к глюкозе остается в пределах нормы до тех пор, пока поджелудочная железа способна наращивать секрецию инсулина. Однако постепенно, наряду с прогрессирующей инсулинорезистентностью, секреторные способности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы истощаются, в результате нарушается регуляция уровня гликемии, развивается СД 2-го типа [93].

В основе ИР лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Проведение инсулинового сигнала и ответные реакции на него представляют собой сложный многоэтапный комплекс биохимических реакций, на каждом уровне которого может произойти сбой: мутация и снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, снижение и нарушение регуляции активности фосфоинозитид-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулинчувствительных тканей [36]. Клеточные механизмы ИР могут быть различны в разных тканях. Снижение числа инсулиновых рецепторов обнаруживается на адипоцитах и, значительно в меньшей степени, в мышечных клетках. Снижение же активности тирозинкиназы инсулинового рецептора выявляется как в мышечных, так и в жировых клетках. Наибольшее клиническое

значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей.

Инсулинорезистентность мышечной ткани связана с увеличением количества ТГ и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах происходит нарушение поступления и утилизации глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза ТГ, тем самым приводя к развитию гипертриглицеридемии. Повышение уровня ТГ усиливает ИР, так как триглицериды являются негормональными антагонистами инсулина [141, 167].

Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину. В условиях ИР происходит изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к увеличению синтеза и секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), нарушению их элиминации. Происходит увеличение концентрации ЛПНП и снижение уровня ЛПВП. Повышенный уровень СЖК в крови приводит к аккумуляции липидов в островковых клетках поджелудочной железы, липотоксическому воздействию на  $\beta$ -клетки и, как следствие, нарушению их функции. Нарушение чувствительности к инсулину жировой ткани проявляется снижением антилипидного действия инсулина, приводящим к накоплению СЖК и глицерина [107, 144, 167].

Важную роль в развитии ИР играет воспаление жировой ткани. При ожирении происходит гипертрофия адипоцитов, развиваются клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов, повышение в крови неспецифических маркеров воспаления – СРБ, фибриногена, лейкоцитов. Жировая ткань продуцирует иммунные комплексы и цитокины, которые могут запускать процесс воспаления (ФНО- $\alpha$ , IL-6). Источником IL-6 являются не только адипоциты, но и макрофаги, инфильтрирующие жировую

ткань. ФНО- $\alpha$ , синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, тормозит экспрессию внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT4, вследствие чего снижается утилизация глюкозы [107].

Полагают, что повышение уровня МК у пациентов с ИР и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития ГУ и подагры в присутствии компонентов МС [8, 243, 247].

Однако чаще ИР вызывают патологические состояния: генетические дефекты, избыточная масса тела (ИМТ), АГ, дислипидемия [62]. Связь между АГ и ИР очевидна. Инсулинорезистентность провоцирует развитие воспалительной реакции в тканях, увеличение синтеза реактивных форм кислорода, вырабатываемых при эндотелиальной дисфункции, активирует РААС, гиперактивацию СНС [107]. Гиперактивация РААС приводит к увеличению образования реактивных форм кислорода, нарушает утилизацию глюкозы, и этим же объясняется связь гипертензии и ИР. Инсулин запускает сложную систему в скелетных мышцах, жировой ткани и миокарде. Гиперактивация РААС запускает «альдостероновый» механизм повышения АД. Секретирующийся в избыточном количестве альдостерон приводит к задержке соли и жидкости, усиливает влияние СНС, снижает эффекты парасимпатической нервной системы, и снижает чувствительность барорецепторов. Ещё одним механизмом служит воздействие ИР на сосудистые рецепторы к ангиотензину-1 на уровне посттранскрипции, увеличивая вазоконстрикцию. Некоторые исследования показали, что возрастающий уровень инсулина может влиять на податливость стенки крупных сосудов и снижает способность аорты реагировать на пульсовые волны [29, 75].

В работе Е.Н. Дудинской (2013) изучено влияние ИР на примере механизмов развития сосудистого старения. Структурные изменения, происходящие при старении сосудов, затрагивают, как правило, 3 уровня – клеточный, тканевой и органнй [118]. Изменения на органном уровне – это расширение диаметра аорты, утолщение стенки артерий, в первую очередь, за

счет утолщения интимы и повышение жесткости артерий. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений, как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция [118, 128].

Влияние ИР на старение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции происходит за счет влияния инсулина на митогенез. В определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению IGF-1 и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирующих мобилизацию прогениторных клеток из костного мозга или тканевых депо [156]. Гиперинсулинемия может сенсibilизировать клетки гладкой мускулатуры сосудов или эндотелиальные клетки к митогенному влиянию различных ростовых факторов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщению комплекса интима-медия), развитию атеросклероза и ускоренному сосудистому старению. А при уменьшении гиперинсулинемии отмечаются уменьшение жесткости сосудов и степени эндотелиальной дисфункции.

Хотя процесс старения является многофакторным, все вышеперечисленное позволяет характеризовать ИР как одно из основных состояний, влияющих на возрастные сосудистые изменения в организме: повышение жесткости сосудистой стенки, укорочение длины теломеры, развитие хронического воспаления и окислительного стресса и др. Эти механизмы способствуют развитию возраст-ассоциированных заболеваний – атеросклероза и атеротромбоза. Это позволяет предположить, что наличие ИР и развитие МС является моделью преждевременного старения организма [118].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) играет важную роль в эмбриогенезе, дифференцировке клеток, а так же в процессах репарации и регенерации поврежденных тканей [150, 154], стимулирует пролиферативную, секреторную и миграционную активность мезенхимальных клеток, избыточное содержание

PDGF в крови человека вызывает неконтролируемую пролиферацию стромальных клеток, гладкомышечных клеток, макрофагов, что в свою очередь может стать причиной развития атеросклероза [103].

В организме человека главным источником PDGF являются тромбоциты. PDGF содержится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и высвобождается в ходе активации тромбоцитов или при их повреждении. После активации тромбоцитов свободный PDGF находится в сыворотке крови [86].

Известно, что клетки тубулярного эпителия стимулируют синтез интерстициальными фибробластами тромбоцитарные факторы (PDGF- AA и BB-гомомеров) и фактора роста фибробластов (FGF-basic) [206].

Тромбоцитарные факторы роста PDGF существуют в виде 3 изоформ в зависимости от присутствия одной из двух цепей: А или В (AA-, BB- и АВ- димеры) [168, 201]. Изоформы отличаются по функциональному предназначению и по типу экспрессии [150]. Тромбоцитарные факторы роста AA- и BB- гомомеров синтезируются преимущественно тромбоцитами, макрофагами или клетками сосудистого эндотелия [206]. AA-гомомер 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 [91, 206].

Повышение уровня PDGF приводит к повышению АД, сосудистому ремоделированию, развитию гломерулонефрита [236].

В работе S.N. Park и соавт. (2018) изучалось участие повышенных уровней тромбоцитарных факторов роста двух гомологичных полипептидных цепей (PDGF-BB и PDGF-AB) у больных эссенциальной АГ. 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 [206].

Необходимо отметить, что механизмы ремоделирования сосудов у пациентов с АГ в настоящее время являются предметом интенсивного изучения.

В патогенезе и клинике атеросклероза и ИБС одним из важнейших аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия [42, 205]. Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы считается доказанной. Эндотелий выступает в роли первоочередного органа-мишени, так как эндотелиальная выстилка участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, ангиогенезе, иммунном ответе, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [52, 103]. Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы.

Наибольшее значение в индукции пролиферации эндотелиоцитов как первичного звена ангиогенеза отводится 2 группам ростовых факторов – фактору роста эндотелия сосудов и фактору роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF). Именно они запускают процессы ремоделирования существующих сосудов и истинного ангиогенеза – формирования новых сосудов [162].

В настоящее время факторы роста фибробластов представляют собой семейство структурно родственных полипептидов, которое у человека представлено 22 членами (FGF1–FGF14 и FGF16– FGF23) из 23, обнаруженных у животных. Все они сравнительно низкомолекулярные (7–38 кДа) гепаринсвязывающие белки, среди которых наиболее изученными являются основной и кислый факторы [103].

В целом ростовые факторы семейства FGF обладают широким спектром мишеней и биологических активностей. Они являются мощными модуляторами клеточной дифференцировки, пролиферации, подвижности и выживаемости. FGF играют важную роль *in vivo* в нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, ангиогенез, дифференцировка клеток нервной системы, заживление ран. Возможная роль факторов роста фибробластов в таких патологических процессах, как канцерогенез, становится очевидной после обнаружения в этом семействе протоонкогенов. Ни один из известных к



настоящему времени факторов не обладает таким широким спектром эффектов на такое большое количество клеточных типов, как основной и кислотный факторы роста фибробластов [103, 162].

Кроме активации фибробластов в плане пролиферативного эффекта клетками-мишенями FGF являются эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, хондроциты, меланоциты и др. [103].

Основной фактор роста фибробластов – мощный модулятор клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [162].

В условиях гипергликемии развивается прямая активация фибробластов вследствие ускорения полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликирования факторов роста фибробластов, образования конечных продуктов гликирования (advanced glycation endproducts (AGE) [151, 230]. В итоге это приводит к патологической, неконтролируемой работе фибробластов: они начинают активно пролиферировать, разрушать коллаген и синтезировать новый, способствуя перестройке стенки сосудов с образованием фиброза [150, 154, 162, 170, 230].

Опубликованные данные исследований *in vivo* предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE и степенью сердечной недостаточности [170, 175], быстро накапливаются в эндотелиальных клетках, что активирует синтез огромного количества регуляторных молекул, принимающих участие в клеточном цикле и дальнейшей жизнедеятельности клеток. Так, патологическая активация AGE факторов роста фибробластов приводит к гиперпродукции коллагена, что, в свою очередь, ведет к утолщению базальной мембраны и развитию хронического воспаления в сосудистой стенке [188]. Неконтролируемый синтез инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста активирует деление фибробластов, гладкомышечных клеток и усиливает тромбообразование [218]. Таким образом, наблюдается снижение эластичных свойств, сужение просвета сосуда и изменение реакции на внешние факторы, что приводит к ускорению атеросклеротического процесса.

В работе Е.В. Иванниковой и соавт. (2014) изучалась активность фактора роста FGFb и других показателей, а также их взаимосвязь с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) у пациентов с ИБС в зависимости от состояния углеводного обмена [21]. Авторы получили данные, что значения FGFb были достоверно выше у пациентов с СД 2-го типа. Отмечена устойчивая корреляция уровня FGFb в аортальной крови в группе пациентов с СД 2-го типа со значениями КИМ общей сонной артерии ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ) и степенью ее стеноза ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), КИМ внутренней сонной артерии ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ), степенью стенозирования наружной сонной артерии ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ). Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем FGFb в аортальной крови и степенью поражения правой коронарной артерии ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), передней межжелудочковой артерией ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ) в группе пациентов с СД 2-го типа. Выявленное повышение показателей трансформирующего фактора роста и FGFb при СД 2-го типа подтверждает стимулирующее влияние гипергликемии на количество и свойства фибробластов, что ускоряет атеросклеротические процессы. Полученная обратная корреляция AGE и факторов роста фибробластов ( $p<0,001$ ) с наличием и длительностью некомпенсированного СД 2-го типа, степенью стенозирования коронарных и брахиоцефальных артерий отражает тяжесть сосудистого поражения при диабете [9, 21]. Тем не менее, многие аспекты FGF-basic в патогенезе атеросклероза еще предстоит оценить.

Инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-1), который представляет собой полипептид, состоящий из 70 аминокислотных остатков. IGF-1 синтезируется как прогормон, состоящий из А, С, В, D и Е полипептидных цепей [20]. Полностью сформированный IGF-1 структурно гомологичен инсулиноподобному фактору роста II типа и инсулину и активно участвует в анаболических реакциях в соединительной ткани, мышцах и сердце [30]. В организме IGF-1 секретируется печенью и другими тканями, оказывая митогенное и метаболическое воздействие на ближайшее окружение мест синтеза по паракринному механизму [159, 195]. Синтез IGF-1 стимулируется гормоном роста и зависит от многих факторов, включая полноценное питание [20, 165, 199, 234].

Однако существуют и другие виды клеток, вырабатывающие IGF-1 и имеющие к нему рецепторы, в частности кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты. Количество рецепторов к IGF-1 в эндотелии сосудов больше, чем рецепторов к инсулину [30].

Сходство в строении инсулина и IGF-1 указывает на возможность похожих функций. Влияние инсулина на процессы ремоделирования в сердечно-сосудистой системе, вероятно, происходит или посредством прямого действия на рецепторы IGF-1 в эндотелиоцитах, или опосредованно, за счет стимуляции синтеза IGF-1. Но, в отличие от инсулина, который не образуется в тканях сердечно-сосудистой системы, локальная секреция IGF-1 в кардиомиоцитах происходит за счет синтеза в самих этих клетках посредством аутокринного или паракринного механизмов. В исследованиях *in vitro* введение IGF-1 трансгенным мышам вызывало пролиферацию гладкомышечных клеток и ингибирование апоптоза, что способствовало стабилизации атеросклеротической бляшки. Появились данные, что IGF-1 снижает пролиферацию гладкомышечных клеток в интактном эндотелии, но стимулирует в поврежденном. Более того, IGF-1 участвует в синтезе монооксида азота в клетках эндотелия, вызывая дополнительную вазодилатацию артерий. При этом происходит снижение концентрации СЖК и повышение чувствительности к собственному инсулину. В свою очередь, высокий уровень инсулина снижает выработку IGF-1 в печени и других тканях в качестве компенсаторного механизма, который реализуется через снижение синтеза белков-переносчиков этого гормона. Таким образом, представляется вероятным, что многие атеросклеротические и пролиферативные изменения в артериях происходят через «посредничество» IGF-1 [30, 159, 234].

В последнее десятилетие появились исследования, посвященные изучению роли гормона роста IGF-1 в развитии коронарного атеросклероза, так в работе Н.Ж. Schneider и соавт. (2008) имеются данные о том, что у лиц с высоким уровнем IGF-1 достоверно чаще развивается ИБС [159].

В исследовании О.В. Шпагиной и соавт. (2014) изучалась прогностическая значимость гормона роста и IGF-1 в оценке сердечно-сосудистого риска у

пациентов с избыточным весом и ожирением. Повышенный уровень IGF-1 наблюдался чаще в группе больных с ИБС. Выявлены положительные корреляционные связи между концентрацией IGF-1 и уровнем ТГ ( $r=0,426$ ;  $p=0,001$ ), а также гормон роста и IGF-1 положительно коррелировали с показателями ЭхоКГ, IGF-1 с индексом коронарного кальция, ТГ и ЛПВП, что доказывает участие этих параметров в развитии процессов атеросклероза и ремоделирования сердечно-сосудистой системы, также найдена положительная корреляционная взаимосвязь между ИМТ и IGF-1, а также между IGF-1 и АГ как в группе ИБС, так и в группе здоровых [31].

В других исследованиях [154, 159, 234] установлено, что повышенный уровень IGF-1 чаще регистрировался у больных с ИБС, авторы утверждают, что возможно данный вывод отражает эффект IGF-1 на атерогенез в интиме сосудов.

В доступной литературе мы не нашли публикаций, касающихся изучению инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста у больных подагрой в зависимости от наличия АГ. Таким образом, актуально исследование уровня вч-СРБ, выявления митогенного влияния инсулина и факторов сосудистого роста, а также их роль в формировании кардиогемодинамических изменений у больных подагрой.

Несмотря на интенсивное изучение закономерностей течения подагры и механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой, многие вопросы ещё далеки до своего окончательного разрешения. Становится актуальным проведение исследования, которое позволит в комплексе оценить метаболические, кардиогемодинамические изменения у мужчин с подагрой, выявить новые факторы риска сердечно-сосудистых нарушений у этой категории больных.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая схема исследования

В работе представлены результаты обследования 82 пациентов с подагрой. Диагноз устанавливался специалистами ревматологами, кардиологами, терапевтами ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Читы в соответствии с клиническими рекомендациями на основании типичных жалоб, анамнестических данных, лабораторных методов исследования. Большая часть пациентов находилась на плановой госпитализации по поводу подагры в отделениях кардиологии, терапии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Читы. Кроме того, в исследование были включены пациенты, обратившиеся за консультативной помощью в диагностическую поликлинику ЧГМА.

При проведении исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 – поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №30 от 09.11.2011 г.). Все пациенты подписывали формы добровольного информированного согласия.

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

*Критерии включения в клиническую группу:*

1. пациенты мужского пола;
2. возраст старше 18 лет и младше 54 лет;
3. подтвержденный диагноз подагры, установленный в соответствии

с классификационными критериями ACR/EULAR, 2015 [38, 43, 152, 181, 238] или имеющие один или несколько критериев Wallace S.L., 1977 [208], которые включали следующие признаки:

- Наличие типичных моонатриевых уратных кристаллов в синовиальной жидкости.
- Наличие тофусов, содержащих кристаллы мочевой кислоты, подтвержденные методом поляризационной микроскопии.
- Наличие 6 из 12 признаков:
  1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе.
  2. Воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни.
  3. Моноартрит.
  4. Гиперемия кожи над пораженным суставом.
  5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе.
  6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава.
  7. Одностороннее поражение суставов стопы.
  8. Подозрение на тофусы.
  9. Гиперурикемия.
  10. Ассиметричный отек суставов.
  11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография).
  12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

*Критерии исключения из клинической группы:*

1. дебют АГ до возникновения подагрического артрита;
2. первичный остеоартроз;
3. ревматические заболевания;
4. системные заболевания соединительной ткани;
5. ишемическая болезнь сердца;
6. сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса;
7. сахарный диабет и другие эндокринопатии;
8. злокачественные новообразования;

9. применение некоторых лекарственных средств (аспирина, цитостатиков, тиазидных и петлевых диуретиков, противотуберкулёзных препаратов);
10. заболевания бронхолегочной системы с тяжелой дыхательной недостаточностью;
11. острые и обострение хронических заболеваний;
12. черепно-мозговая травма;
13. в предшествующие 12 месяцев, хроническая почечная и печеночная недостаточность;
14. заболевания почек (поликистозная болезнь почек, мочекаменная болезнь, хронический гломерулонефрит);
15. психические заболевания, психоорганический синдром;
16. возраст старше 55 лет.

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, липидограмма, вч-СРБ, инсулин;
- 2) изучение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и суточной моче;
- 3) определение в плазме крови уровня фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста;
- 4) исследование мочевого осадка и суточной экскреции альбумина с мочой;
- 5) трансторакальная ЭхоКГ с изучением трансмитрального кровотока и тканевой доплерографией фиброзного кольца митрального клапана, рентгенологическое исследование суставов, суточное мониторирование артериального давления с дополнительным программным обеспечением Vasotens, исследование variability ритма сердца.

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 скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение трех месяцев и более с наличием или без признаков почечного повреждения [163].

## 2.2. Характеристика группы контроля

Контрольную группу составили 30 здоровых пациентов, сопоставимых по возрасту (медиана возраста составила 43,4 [38; 54] года).

*Критерии включения в контрольную группу:*

1. пациенты мужского пола;
2. возраст старше 18 лет и младше 54 лет;
3. отсутствие артериальной гипертензии и патологических отклонений от общепринятых нормативов при клиническом, лабораторном и инструментальном обследованиях;
4. отсутствие нарушений пуринового обмена (бессимптомная гиперурикемия и подагра).

*Критерии исключения из контрольной группы:* все критерии исключения из клинической группы, острые и хронические заболевания в стадии обострения.



### 2.3. Дизайн исследования



Рисунок 1. Дизайн исследования

## 2.4. Методы исследования

### 2.4.1. Методы исследования лабораторных данных

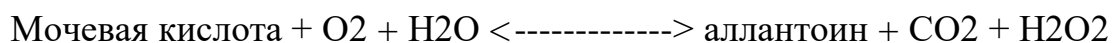
Исследования выполнялись в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Медицинской экологии ГБОУ ВО ЧГМА. Кровь и утреннюю порцию мочи забирали в 8 часов утра. Кровь набирали из вены натошак, в положении сидя. Проводилось определение мочевой кислоты сыворотки венозной крови и суточной мочи, вч-СРБ, нсулина, инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста.

#### 2.4.1.1. Определение мочевой кислоты в сыворотке крови и моче

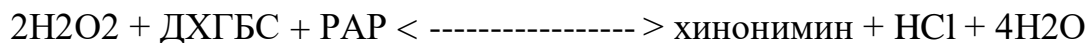
Мочевую кислоту в сыворотке венозной крови и суточной моче определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В случае приема пациентом гипоурикемической терапии, в частности аллопуринола или фебукостата, терапия отменялась на срок 3-4 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



Пероксидаза



Реагенты после вскрытия флаконов хранились при температуре 2-8°C 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°C или в течение 5 минут при температуре 37°C. Вычисление МК в сыворотке крови и моче производилось по формулам:

Сыворотка:

А пробы

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

А стандарт

Моча:

А пробы

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

А стандарт

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

Тест линеен до концентрации мочевого кислоты 20 мг/дл или 1190 мкмоль/л. Если содержание мочевого 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.

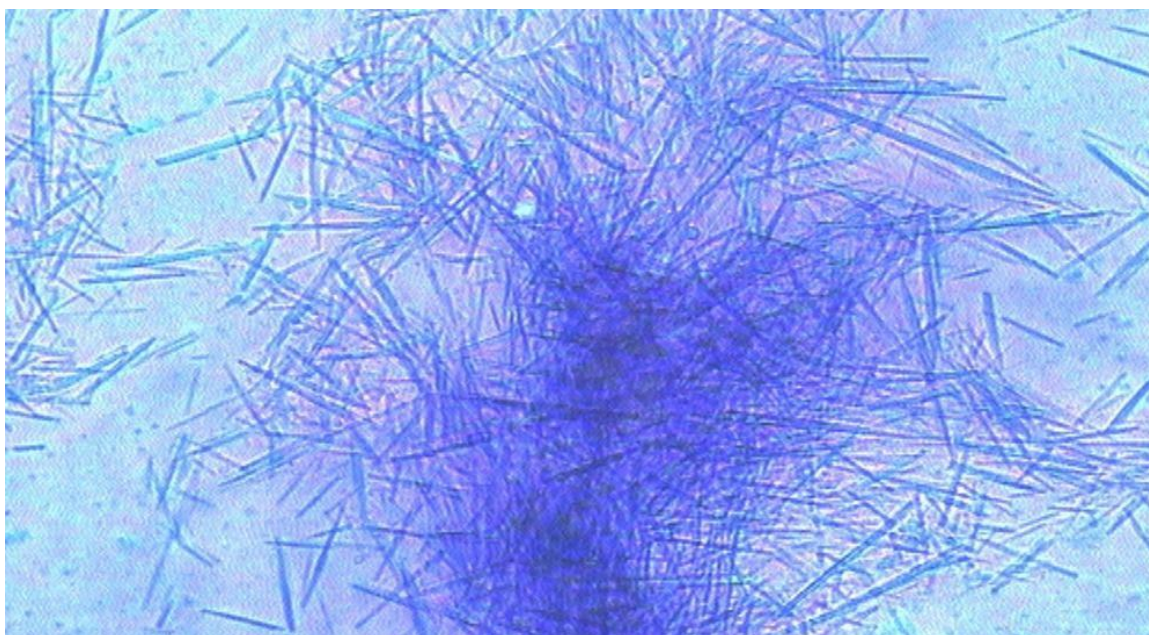


Рисунок 2. Выявление кристаллов моноурата натрия методом поляризационной микроскопии.

#### 2.4.1.3. Определение скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ на основании концентрации креатинина [200]:

$СКД-ЕРІ_{сг} [мл/мин/1,73 м^2] = a \times (креатинин\ крови [мг/дл] / b) \times c \times (0.993)^{возраст}$ , где  $a = 141$ ,  $b = 0,9$ ,  $c$  при содержании креатинина  $\leq 0,7$  мг/дл =  $- 0,411$ ; креатинин в крови  $> 0,7$  мг/дл =  $- 1,209$ .

#### 2.4.1.4. Определение содержания вч-СРБ в сыворотке крови

Высокочувствительный СРБ человека в пробе, стандарте или контрольной сыворотке реагирует с соответствующими антителами в антисыворотке с образованием иммунопреципитатов, приводящих к появлению мутности раствора. Степень мутности раствора, измеряемая фотометрически, пропорциональна концентрации вч-СРБ в пробе, стандарте или контрольной сыворотке. Мутность, обусловленная липемией, устраняется при помощи антилипидного фактора. Результаты в пробах рассчитываются исходя из результата фотометрирования стандартного раствора, измерение которого проводится в каждой серии измерений. Наборы реагентов для определения *in vivo* содержания вч-СРБ (№ ФСЗ 2008/01163 от 29.02.2008). Турбидиметрические методы исследования – наборы реагентов фирмы Human.

### **2.4.1.5. Определение содержания инсулина в сыворотке крови**

Тест Insulin ELISA основан на методе твердофазного одностадийного иммуноферментного анализа “сэндвич”- типа. Используемые в тесте два вида моноклональных антител направлены по своему действию на различные антигенные детерминанты молекулы инсулина. Во время инкубации присутствующий в образце инсулин реагирует с антителами к инсулину, конъюгированными с пероксидазой хрена, и одновременно – с антителами к инсулину, связанными в лунках микропланшета. Промывка удаляет не связавшиеся антитела, меченные ферментом. Определение связавшегося конъюгата осуществляют по его реакции с ферментным субстратом 3,3',5,5'-тетраметилбензидином. Реакцию останавливают добавлением кислоты, чтобы получить колориметрическую конечную точку для измерения оптической плотности на спектрофотометре. Наборы реагентов *in vitro* для иммуноферментного анализа (№ ФСЗ 2010/06182 от 02.02.2010).

### **2.4.1.6. Определение плазменного содержания факторов сосудистого роста**

Факторы роста определялись в сыворотке венозной крови (нг/мл) спомощью комплекса ELISA Abscam. Иммуноферментный анализ с целью количественного измерения человеческого инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста. Этот анализ использует антитело, специфичное для человека, нанесенный на IGF-1, FGFb, PDGF-AA в 96-луночный планшет.

## **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 [15, 126, 145].

У каждого обследованного пациента определялись следующие показатели:

- линейный размер левого предсердия в диастолу (ЛП), мм;

- конечно-диастолический объем левого предсердия (КДО ЛП), мл – использовали модифицированного метода Симпсона;
- индексированный размер ЛП, мл/м<sup>2</sup> – определяли по отношению КДО ЛП к площади поверхности тела (ППТ) (норма 22-28 мл/м<sup>2</sup>);
- размер правого желудочка в диастолу, мм;
- конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ, соответственно), мм;
- толщина МЖП и ЗСЛЖ, мм;
- ММЛЖ =  $1,04 \cdot [(ТМЖПд + КДР + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] - 13,6$  (г), (норма для мужчин < 224 г/м<sup>2</sup>);
- ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ, г/м<sup>2</sup>, (норма для мужчин < 115 г/м<sup>2</sup>);

ППТ определяли по формуле:  $ППТ = 0,007184 \cdot (\text{рост в см})^{0,725} + (\text{масса тела в кг})^{0,425}$ .

Расчет ударного объема левого желудочка (УО), мл:  $УО = КДО ЛЖ - КСО ЛЖ$ ; где КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, УО в норме составляет 70-100 мл.

Расчет минутного объем кровотока (МО), мл/мин:  $МО = УО ЛЖ \times ЧСС$   
Систолическое укорочение (СУ):  $СУ = ((КДР ЛЖ - КСР ЛЖ) / КДО ЛЖ) \cdot 100\%$ .

- оценка систолической функции левого желудочка: использовали модифицированного метода Симпсона, % (норма для мужчин  $\geq 52\%$ );
- оценка диастолической функции левого желудочка:

Расчитывают показатели трансмитрального потока в диастолу в режиме импульсноволнового доплера в апикальной четырехкамерной позиции [105, 127, 148]:

- пик E (м/с) трансмитрального спектра определяется градиентом давления между левым предсердием и левым желудочком в период раннего диастолического наполнения последнего, а также релаксацией и податливостью миокарда левого желудочка;

- величина пика  $A$  (м/с) зависит от преднагрузки, то есть наполнения предсердия и жесткости миокарда левого желудочка;

-  $E/A$  – 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  $DTe$ . 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 доплеровского исследования. Этот показатель зависит от скорости релаксации миокарда, а кроме того, от давления в аорте и левом предсердии.

При проведении тканевого доплерографического (ТДГ) исследования [14, 127] фиброзного кольца митрального клапана оценивались:

- пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области латеральной и медиальной части митрального кольца  $e'sr$ ;

- отношение скорости раннего митрального потока к средней скорости движения митрального кольца  $E/e'sr$ .

#### **2.4.2.2. Суточное мониторирование артериального давления, анализ показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны**

СМАД проводили в амбулаторных условиях прибором ВРLab («Петр Телегин», Россия). Интервал измерений составлял 15 минут днем (06:00-22:00) и 30 минут ночью (22:00-06:00). Изучали параметры СМАД, позволяющие

анализировать показатели периферического АД, центрального аортального давления, вариабельность АД, индексы гипер- и гипотензии, скорость ночного снижения АД (НС АД). Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки оценивались на основании результатов СМАД прибором BPLab с дополнительным программным обеспечением Vasotens, с возможностью оценки ЦАД и СРПВ.

BPLab Vasotens – уникальная диагностическая система, позволяющая совмещать оценку параметров ЦАД и жесткости сосудов суточным мониторингом АД. Благодаря совместному использованию этих трех методик в BPLab Vasotens достигается синергетический эффект при проведении диагностики и оптимизации терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Средняя длительность мониторинга составила  $23,4 \pm 1,02$  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. В течение всего времени СМАД каждый пациент вел специально разработанный дневник, который использовался впоследствии для более корректной оценки полученных результатов. При проведении СМАД определялись следующие показатели суточного профиля АД:

➤ параметры жесткости артерий:

- время распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time, RWTT). За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой волны (обозначенное на рисунке, как RWTT). Длина пути прямой и отраженной волны равна удвоенной длине ствола аорты  $L$  [110];

- скорость распространения пульсовой волны в аорте (Pulse Wave Velocity, PWV<sub>ao</sub>, СРПВ). СРПВ в аорте является достоверным методом определения жесткости сосудов. В стандартном ее определении используется методика, принятая в приборе SphygmoCor, основанная на измерении пульсовых волн датчиками, установленными в области сонной и бедренной артерий. Однако,



эта методика определения СРПВ по двум точкам не применима для суточного мониторинга. В BPLab для определения PWV<sub>ao</sub> используется соотношение:  $PWV_{ao} = K * (2 * L) / RWTT$ , где: RWTT - время распространения отраженной волны; L - длина ствола аорты. За длину аорты принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной кости; K – коэффициент;

- индекс аугментации (AI<sub>x</sub>) – показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение пульсового АД. Как правило, определяется соотношением:  $AI_x = (PA / PP) * 100\%$ , где: PA = (B-A) – давление аугментации; PP – амплитуда пульсовой волны; A – амплитуда, определяемая прямой волной; B – амплитуда в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн. В норме AI<sub>x</sub> для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, отрицательный. В случае высокой жесткости артерий и/или повышенной амплитуды отраженной волны величина AI<sub>x</sub> становится положительной.

➤ параметры центрального аортального давления: минимальное, среднее максимальное систолическое, диастолическое и пульсовой аортальное давление.

#### 2.4.2.3. Вариабельность ритма сердца

Определение вариабельности ритма сердца (BPC) на аппарате «Поли- Спектр 8EX» Нейрософт, Россия.

- Фоновая запись проводилась в положении пациента лежа на спине. Продолжительность записи сердечного ритма проводилась в течение 5 минут (300 кардиоинтервалов). Оценивались следующие показатели: средняя ЧСС, ритмограмма, спектрограмма, показатели временного анализа, показатели спектрального анализа, диаграмма. После проведения фоновой пробы пациент из горизонтального положения по команде быстро переходит в вертикальное положение, в течение всей пробы производится непрерывная запись ЭКГ.

- Активная ортостатическая проба – продолжительность записи сердечного ритма проводилась в течение 5 минут (300 сек), с целью определения адекватности процессов адаптации к переходу в вертикальное положение с помощью оценки реактивности обоих отделов ВНС. Оценивались следующие показатели: средняя

ЧСС, ритмограммы, спектрограмма, показатели временного анализа, показатели спектрального анализа, диаграмма.

Вариабельность ритма сердца оценивали рядом способов:

- статистический анализ (ЧСС);
- временной анализ (SDNN);
- показатели спектрального анализа (TP, HF, LF, VLF, LF/HF, HF (%), LF (%), VLF (%));
- визуальная оценка ритмограммы;
- применение функциональных проб (активная ортостатическая проба).

Основными показателями спектрального анализа являются: TP, HF, LF, VLF, LF/HF, HF (%), LF (%), VLF (%).

TP – общая мощность спектра, отражает суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции. Высокие значения характерны для здоровых людей и отражают хорошее функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Снижение наблюдается при повышении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, низкой стрессовой устойчивости организма. Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое:  $3446 \pm 1018 \text{ мс}^2$  [5].

HF – мощность волн высокой частоты, отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. Повышается в состоянии покоя, во время сна, при частой гипервентиляции. Снижается при физической нагрузке, стрессе, различных заболеваниях (особенно сердечно-сосудистой системы). Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое:  $975 \pm 203 \text{ мс}^2$  [5].

LF – мощность волн низкой частоты, отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного). Высокие абсолютные значения наблюдаются у здоровых людей. Снижается при физической нагрузке, стрессе, различных заболеваниях (особенно сердечно-сосудистой системы). Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое:  $1170 \pm 416 \text{ мс}^2$  [5].

VLF – мощность волн очень низкой частоты, отражает активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое:  $765 \pm 410 \text{ мс}^2$  [5].

LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса, отношение мощности волн низкой частоты к мощности волн высокой частоты. Среднее значение у здоровых людей: 1,5-2,5 [5].

Также оценивался процентный вклад каждой составляющей в общую структуру спектра:

- $VLF\% = VLF/TP * 100\%$ ;
- $LF\% = LF/TP * 100\%$ ;
- $HF\% = HF/TP * 100\%$

Прогностическая значимость некоторых показателей ВРС очень велика. Так, снижение общей мощности спектра (TP) менее  $400 \text{ мс}^2$ . Среднеквадратического отклонения (SDNN) менее 20 мс, повышение коэффициента вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) более 2,5, преобладание в структуре сердечного ритма волн очень низкой частоты (VLF%) являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений и должны расцениваться эквивалентно поражению органов-мишеней.

## 2.5. Методика анализа результатов исследования

Данное исследование сопровождалось оформлением первичной медицинской документации, включающей разработку индивидуальной «Регистрационной карты пациента с подагрой». В протокол исследования входили: паспортные данные, анамнез и клинические характеристики заболевания, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, на основании которых был создан электронный банк данных, содержащий сведения о каждом пациенте.

## 2.6. Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, США). При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Учитывая численность исследуемых групп (менее 50), оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, который в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки нормальности. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони [99]. Для определения фактической степени параллелизма между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [98]. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия  $\chi^2$  с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, оценка значимости различий показателей исследования проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала [97]. На основании уравнения логистической регрессии была создана модель, позволяющая прогнозировать

ожидаемый результат [97]. Информативность диагностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [96]. Результаты во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клинико-лабораторная характеристика больных подагрой

В исследование были включены 82 мужчины с диагнозом подагра с различным клиническим течением заболевания: рецидивирующий (интермиттирующий) артрит и хронический подагрический артрит. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия артериальной гипертензии: I группа – пациенты с подагрой в сочетании с артериальной гипертензией, II группа – пациенты с подагрой с нормальным уровнем АД.

С целью верификации диагноза АГ пациентам с подагрой проводилось измерение «офисного» АД и СМАД. Артериальная гипертензия диагностировалась при среднесуточных величинах за 24 часа: САД  $\geq 130$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 80$  мм рт.ст., в дневные часы САД  $\geq 135$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 85$  мм рт. ст., в ночное время САД  $\geq 120$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 70$  мм рт. ст. [64, 241].

Среди включенных в исследование пациентов преобладала возрастная группа от 46 до 55 лет (60%), треть пациентов – это группа от 36 до 45 лет (28%) и 12% мужчин моложе 35 лет (рисунок 3). Такое распределение объясняется тем, что мужчины более молодого возраста реже обращаются за медицинской помощью в связи с наличием рецидивирующего характера течения заболевания с длительными межприступными периодами, а также самостоятельным купированием приступов подагры нестероидными противовоспалительными препаратами.

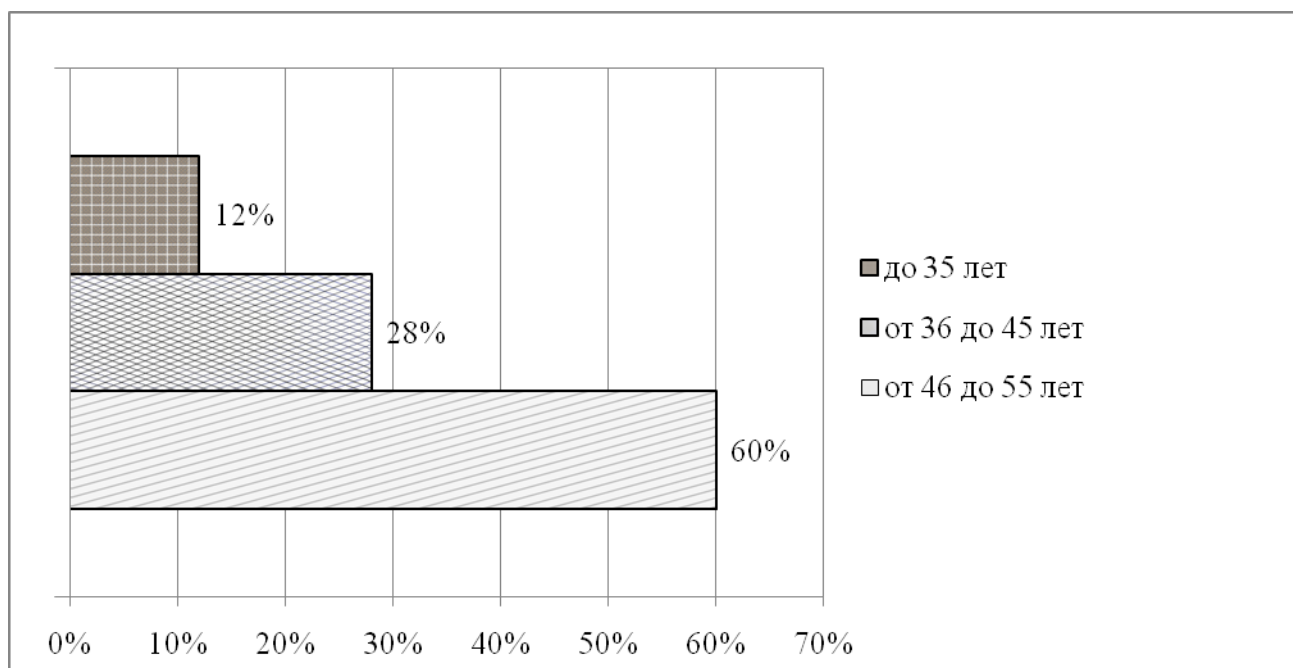


Рисунок 3. Распределение больных подагрой по возрасту, %.

Пациенты с подагрой в сочетании с АГ имели более длительный анамнез заболевания, по сравнению с нормотониками (7,5 [3,0; 13,5] и 2,0 [1,0; 3,0] лет, соответственно,  $p=0,007$ ). Частота рецидивов, количество вовлеченных в воспалительный процесс пораженных суставов, а также продолжительность артрита у мужчин с подагрой с АГ превышало количество таковых у больных подагрой с нормотонией (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных подагрой в зависимости от наличия АГ  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Пациенты с подагрой		Статистическая значимость, p
	I группа (n=42)	II группа (n=40)	
Возраст, лет	47,5 [40,8; 54,2]	48 [43,5; 52,5]	0,18
Длительность заболевания, годы	7,5 [3,0; 12,5]	2,0 [1,0; 3,0]	0,007
Частота рецидивов артрита в год	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [0,5; 2,0]	0,003
Количество поражённых суставов	5,0 [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,013

Продолжение таблицы 1

Показатели	Пациенты с подагрой		Статистическая значимость, р
	I группа (n=42)	II группа (n=40)	
Длительность артрита, дни	9,0 [5,0; 14,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002
Доза аллопуринола, мг	125 [100; 150]	132,5 [92; 176]	0,02

В обеих группах среди больных преобладало рецидивирующее течение подагры (рисунок 4).

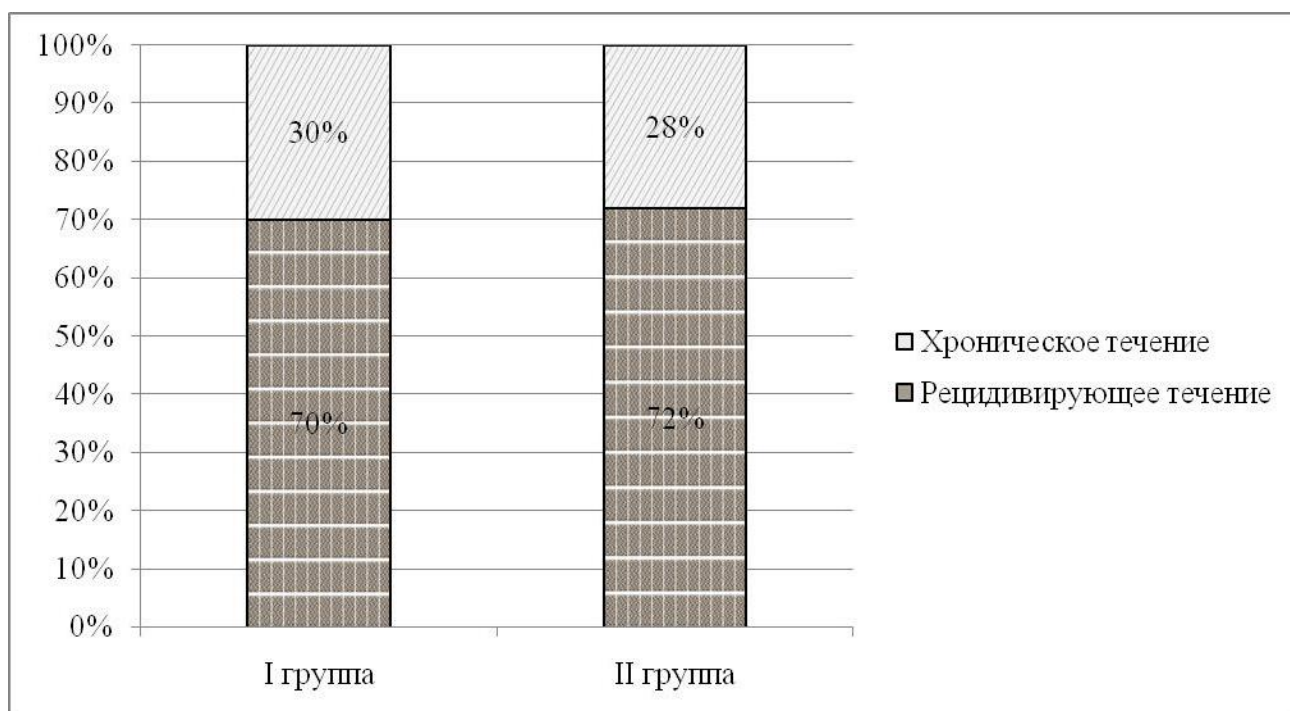
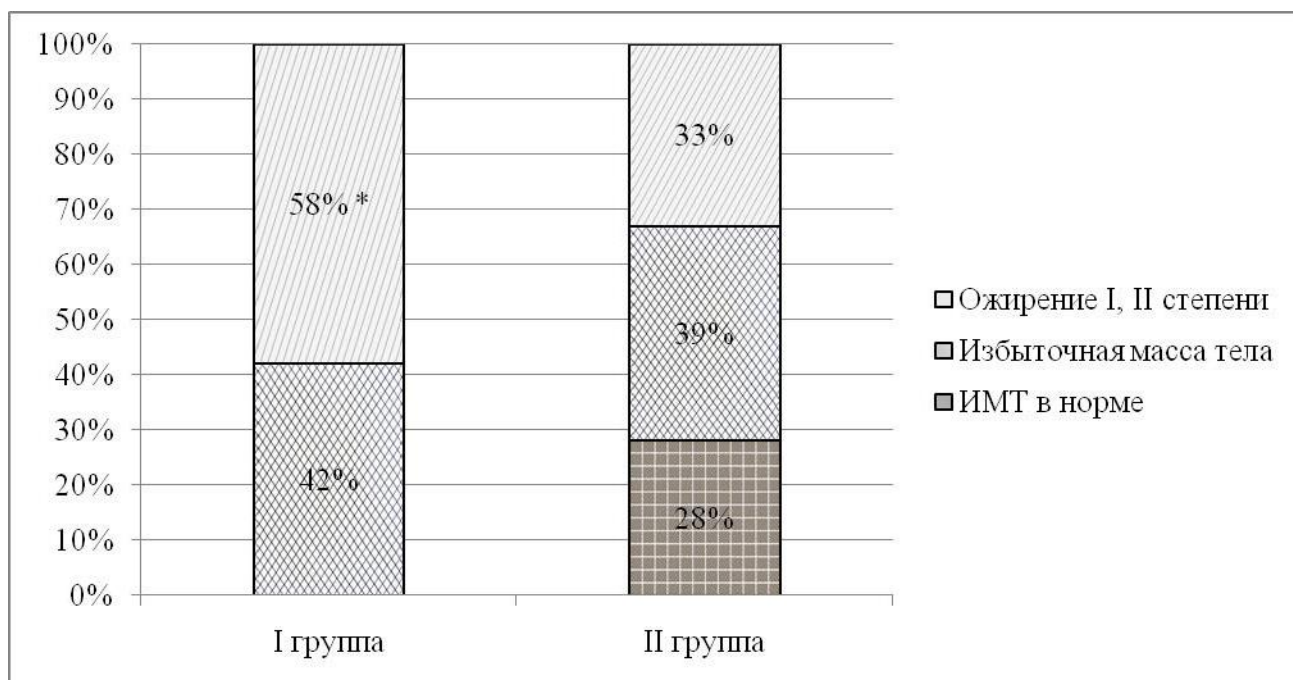


Рисунок 4. Распределение больных подагрой по клиническому течению заболевания, %.

При клиническом исследовании пациентов вычислялся ИМТ по общепринятой методике (индекс Кетле), рассчитанный по формуле: вес, кг / (рост, м)<sup>2</sup>. Окружность талии у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> составила 112,4 $\pm$ 18,2 см. Значение ИМТ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ (рисунок 5).





Примечание: \* -  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий I группы и II группы.

Рисунок 5. Значение индекса массы тела у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ, %.

При анализе ИМТ у больных подагрой установлено, что среди больных с АГ не встретились лица с нормальным весом, а среди нормотоников каждый третий мужчина имел нормальную массу тела. Избыточная масса тела у пациентов с подагрой регистрировалась одинаково часто в обеих группах, а ожирение I, II степени преобладало у больных подагрой с АГ (58% против 33%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Лабораторная характеристика пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Гемоглобин, г/л	151,0 [147,0; 158,0]	150,4 [145,0; 154,5]	143,7 [135,0; 158,9]	$p=0,68$ $p^*=0,68$ $p^{**}=0,72$

Продолжение таблицы 2

Показатели	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	17,0 [7,1; 26,5]	10,5 [6,1; 15,5]	5,2 [2,8; 6,7]	p= 0,006 p*= 0,02 p**<0,001
Креатинин, мкмоль/л	103,4 [88,3; 119,2]	88,3 [81,3; 106,0]	78,3 [71,5; 84,0]	p=0,02 p*= 0,05 p**=0,002
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	624,9 [583,2; 666,7]	537,6 [515,3; 559,9]	234,5 [282,9; 564,5]	p=0,02 p*<0,001 p**<0,001
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	75,0 [58,0; 97,0]	81,5 [72,2; 127,2]	100,3 [89,3; 103,8]	p=0,06 p*=0,007 p**=0,002
Мочевая кислота в моче, мкмоль/сут	2037,5 [1772,8; 2302,2]	1531,2 [1237,7; 1824,7]	880,89 [791,54; 970,24]	p=0,007 p*<0,001 p**<0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,93; 1,3]	1,2 [1,15; 1,25]	1,08 [1,04; 1,5]	p=0,02 p*=0,29 p**=0,04
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,5; 3,3]	3,6 [3,5; 3,7]	2,1 [2,03; 3,82]	p=0,32 p*=0,14 p**=0,69
ТГ, ммоль/л	2,4 [1,7; 5,4]	2,1 [1,7; 3,8]	1,7 [1,4; 1,8]	p=0,99 p*=0,24 p**=0,18
ХС, ммоль/л	5,16 [4,6; 5,6]	5,5 [5,3; 5,8]	4,1 [3,5; 5,04]	p=0,81 p*=0,48 p**=0,65
Индекс атерогенности, ммоль/л	4,3 [3,4; 4,8]	3,75 [3,5; 3,8]	2,2 [2,03; 3,5]	p=0,02 p*=0,007 p**=0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по методу СКD-EPI, была достоверно ниже в группе больных с наличием АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД. При изучении липидного профиля в обеих исследуемых группах, у 56 мужчин (82%) выявлена гиперхолестеринемия, за счет увеличения общей фракции, гипертриглицеридемия – у 43 больных (62%), повышение индекса атерогенности – у 62 пациентов (91%). Уровень МК в сыворотке крови и в моче статистически значимо отличался в группе больных подагрой с АГ по сравнению с нормотониками и группой контроля (уровень значимости различий  $p < 0,001$ ).

Установлено, что около половины пациентов с подагрой (46%) гипотензивную терапию не принимали. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) получали 18% пациентов,  $\beta$ -адреноблокаторы – 10% больных, антагонисты кальция – 12%, блокаторы рецепторов к ангиотензину принимали 10% больных (таблица 3).

Таблица 3

## Анализ антигипертензивной терапии пациентов с подагрой

Группа препаратов	% больных
Ингибиторы АПФ (периндоприл, лизиноприл)	18
$\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол)	10
Антагонисты кальция (амлодипин)	12
Диуретики (индапамид, торасемид)	4
Сартаны (кандесартан, лозартан)	10
Отсутствие терапии	46

Пациенты обеих групп в качестве гипоурикемической терапии получали аллопуринол, доза которого в исследуемых группах не различалась (таблица 1). Более половины пациентов с подагрой базисную терапию не получали (58%) или получали нерегулярно (23%). Часть пациентов (8%) использовали аллопуринол в качестве препаратов экстренной помощи для купирования обострения подагрического артрита (таблица 4).

Базисная гипоурикемическая терапия пациентов с подагрой

Терапия подагры	% больных
Регулярный приём	11
Нерегулярный приём	23
Приём аллопуринола с целью купирования подагрического артрита	8
Отсутствие терапии	58

Таким образом, у больных подагрой в 51% случаев наблюдается артериальная гипертензия 1, 2 степени. Данная категория пациентов отличается от нормотензивных больных подагрой длительным течением заболевания, более высокими цифрами мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, большим количеством вовлеченных в воспалительный процесс пораженных суставов, большей частотой подагрических атак в год и более высоким процентом случаев ожирения I и II степени (58% против 33%, уровень значимости различий  $p < 0,05$ ).

### 3.2. Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка у больных подагрой

Эхокардиографическое исследование было проведено у 82 больных подагрой, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Кардиогемодинамические показатели в исследуемых группах

(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
КДО ЛЖ, мл	149,0 [145; 155,7]	138,0 [131,8; 145,6]	127,5 [125,3; 136,1]	p=0,18 p*=0,12 p**=0,14
КСО ЛЖ, мл	45,0 [44,5; 50,2]	44,5 [41,5; 47,1]	36,0 [36,5; 44,6]	p=0,65 p*=0,14 p**=0,12

Продолжение таблицы 5

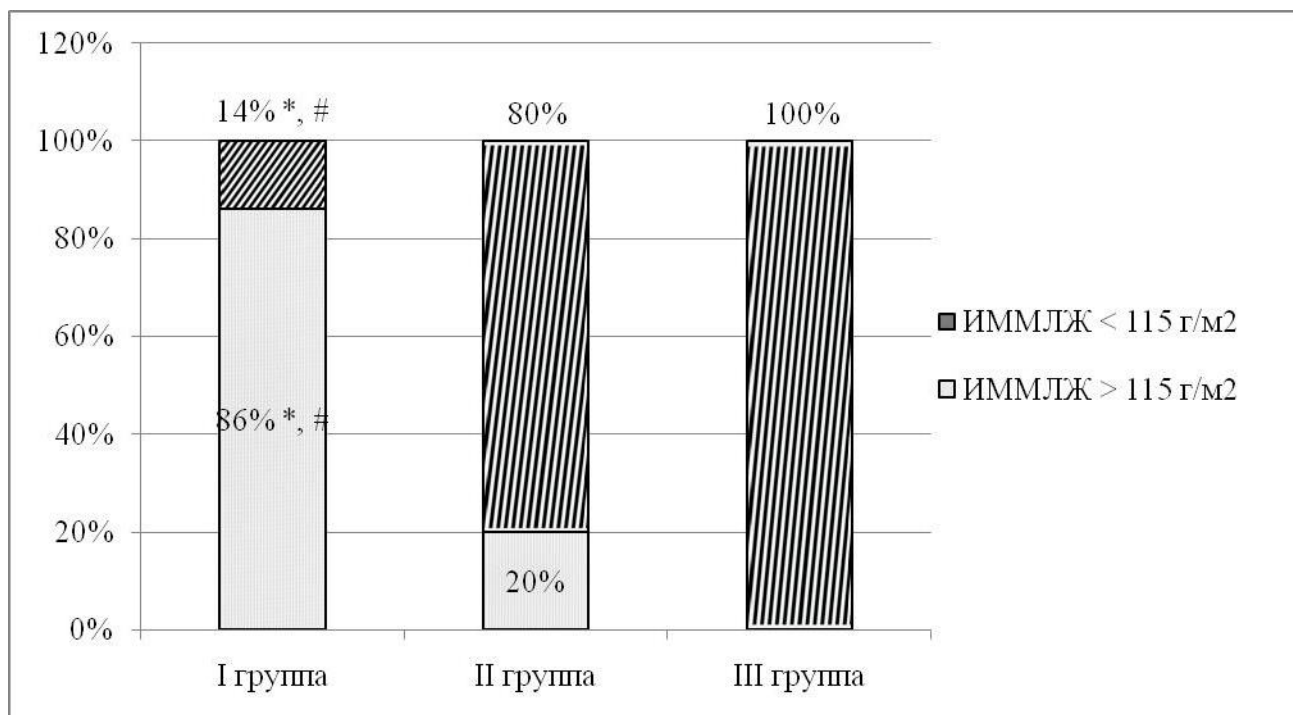
Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
КДР ЛЖ, мм	52,0 [50,8; 52,0]	48,0 [48,0; 49,7]	48,5 [47,7; 48,9]	p<0,001 p*=0,19 p**<0,001
КСР ЛЖ, мм	32,0 [32,0; 33,9]	31,0 [30,3; 31,9]	32,0 [30,7; 32,3]	p=0,68 p*=0,72 p**=0,6
МЖП, мм	12,0 [11,7; 12,2]	10,0 [10,0; 10,6]	10,0 [9,5; 10,0]	p<0,001 p*=0,2 p**<0,001
ЗСЛЖ, мм	11,5 [11,1; 11,5]	10,0 [9,6; 10,0]	9,5 [9,1; 9,5]	p<0,001 p*=0,18 p**<0,001
ФВ, %	72,0 [69,3; 72,0]	68,5 [67,4; 69,7]	70,0 [68,9; 70,7]	p=0,34 p*=0,29 p**=0,3
СУ, %	41,0 [39,4; 41,4]	39,5 [38,3; 40,0]	40,0 [38,8; 40,4]	p=0,87 p*=0,89 p**=0,6
УО, мл	86,0 [82,3; 93,5]	79,5 [77,5; 88,2]	82,5 [82,5; 89,1]	p=0,65 p*=0,81 p**=0,78
МО, мл	6,5 [6,1; 6,7]	6,2 [5,7; 6,6]	5,8 [5,7; 6,3]	p=0,1 p*=0,36 p**=0,12
ММЛЖ, г	226,0 [219,5; 235,5]	170,0 [166,7; 183,6]	157,5 [157,0; 170,2]	p<0,001 p*=0,007 p**<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	106,0 [103,4; 111,1]	84,0 [79,1; 86,6]	86,0 [81,8; 87,4]	p<0,001 p*=0,13 p**<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно- диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ФВ – фракция выброса, СУ – систолическое укорочение, УО – ударный объём, МО – минутный объём, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

При анализе параметров кардиогемодинамики у больных подагрой выявлены изменения следующих показателей: КДР ЛЖ, толщины МЖП и ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ с уровнем значимости различий  $p < 0,001$ .

КДР ЛЖ у мужчин с подагрой и АГ превышал показатели больных без АГ и контрольной группы в среднем в 1,08 раза ( $U=319$ ;  $p < 0,001$ ), причем КДР ЛЖ пациентов с подагрой с нормальным уровнем АД и здоровых мужчин не отличались.

Толщина МЖП и ЗСЛЖ у больных подагрой и АГ в 1,2 раза превышала таковую нормотоников ( $U=201,5$ ;  $p < 0,001$ ) и здоровых мужчин ( $U=108$ ;  $p < 0,001$ ), толщина МЖП и ЗСЛЖ пациентов с подагрой и нормотонией и здоровых мужчин не отличались.



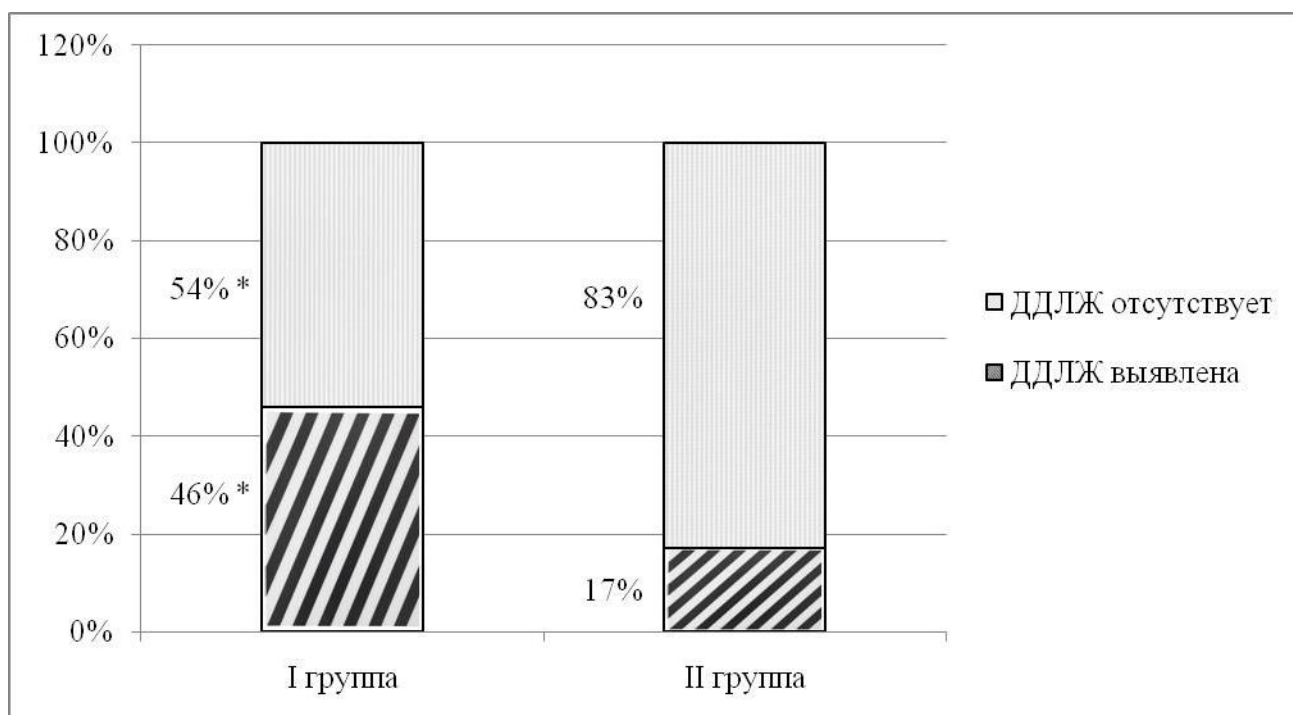
Примечание: \* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий I группы и II группы ( $p < 0,001$ ), # –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий I группы и III группы ( $p < 0,001$ ).

Рисунок 6. Значение ИММЛЖ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ, %.

У мужчин I группы гипертрофия левого желудочка регистрировалась чаще по сравнению со II группой больных ( $p < 0,001$ ) (рисунок 6).

Таким образом, у больных подагрой в сочетании с АГ выявлены структурные нарушения миокарда левого желудочка.

Оценку диастолической функции левого желудочка мы проводили поэтапно. На I этапе диастолическую дисфункцию левого желудочка мы оценили как качественный показатель: «выявлена – отсутствует» в режиме импульсно-волнового доплера с определением следующих показателей трансмитрального кровотока: максимальная скорость потока в фазу раннего наполнения желудочка (пик E), максимальная скорость потока в фазу предсердной систолы (пик A), их соотношение (E/A), время замедления раннего диастолического кровотока (DTe) и время изоволюмометрического расслабления ЛЖ (IVRT) (рисунок 7).



Примечание: \* -  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий I группы и II группы.

Рисунок 7. Частота встречаемости ДДЛЖ у больных с подагрой в зависимости от наличия АГ, %.

Установлено, что ДДЛЖ встречалась в 2,7 раза чаще у больных подагрой в сочетании с АГ по сравнению с нормотониками.

Следующим этапом оценки диастолической дисфункции левого желудочка было тканевое доплерографическое исследование фиброзного кольца митрального клапана с определением:

- пиковой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области латеральной и медиальной части митрального кольца е'ср.;

- отношения скорости раннего митрального потока к средней скорости движения митрального кольца E/e'ср.;
- максимальной скорости трикуспидальной регургитации;
- индексированного объема левого предсердия [105, 127].

Определение типов ДДЛЖ проводилось согласно рекомендациям Европейского и Американского общества эхокардиографии [146, 157].

Необходимо заметить, что в нашем исследовании, при оценке параметров трансмитрального потока из всех типов ДДЛЖ мы встретили лишь I тип. Характеристика показателей ДФЛЖ, в режиме импульсноволнового и тканевого доплерографического исследования (ТДГ), представлена в таблице 6.

Таблица 6

Параметры диастолической дисфункции левого желудочка в исследуемых группах (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Линейный размер ЛП, мм	42,05 [36,6; 47,5]	34,2 [30,7; 37,7]	30,0 [26,7; 33,3]	p=0,48 p*=0,3 p**=0,007
КДО ЛП, мл	58,7 [51,2; 66,9]	46,4 [41,2; 51,6]	39,8 [36,0; 43,6]	p=0,01 p*=0,14 p**=0,006
Индексированный размер ЛП, мл/м <sup>2</sup>	37,3 [25,3; 48,5]	34,6 [25,6; 43,8]	23,1 [18,8; 26,6]	p=0,18 p*=0,002 p**<0,001
E/A	1,22 [0,73; 1,39]	1,43 [1,22; 1,54]	1,54 [1,41; 1,66]	p=0,01 p*=0,29 p**=0,01
DTe, мс	187 [163; 211]	173,5 [156; 190,5]	171 [156; 186,5]	p=0,65 p*=0,81 p**=0,69
IVRT, мс	83 [71; 99]	79,5 [71; 88]	75 [71; 79]	p=0,81 p*=0,74 p**=0,65
e'septal	8,2 [7,1; 10,3]	7,8 [7,5; 9,6]	6,1 [5,8; 7,1]	p=0,14 p*=0,01 p**=0,01



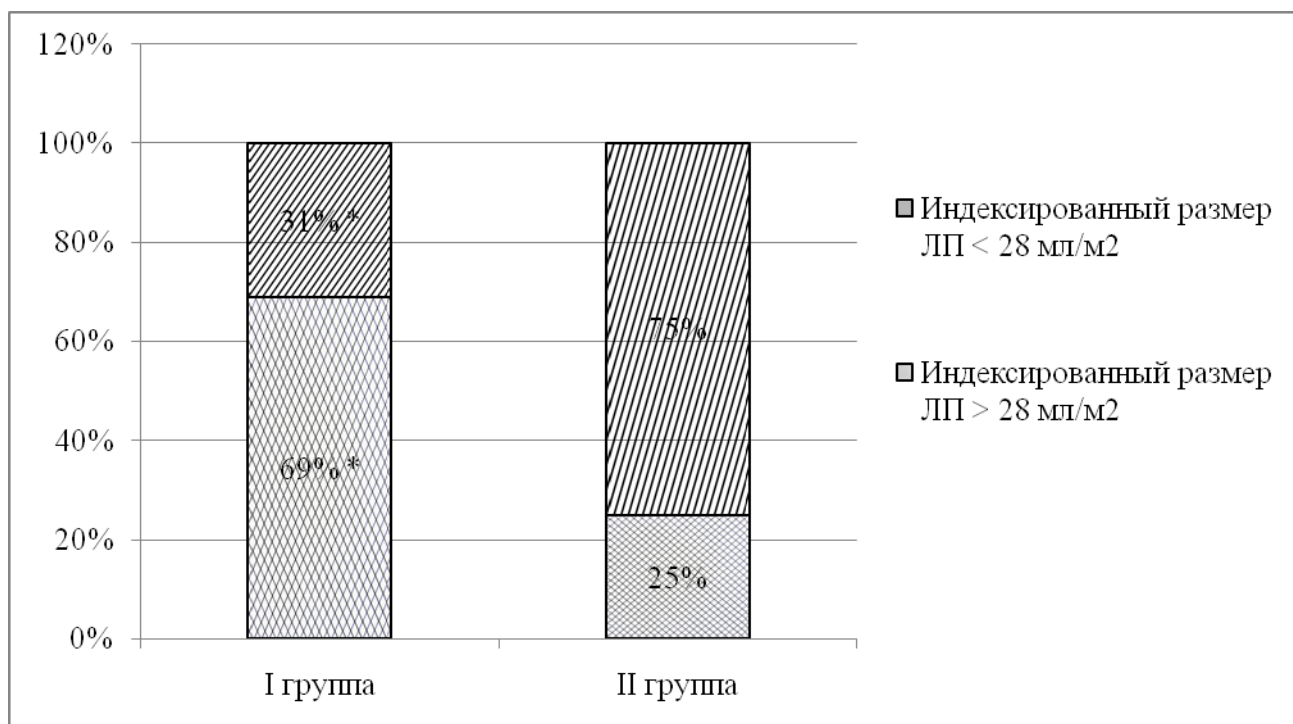
Продолжение таблицы 6

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
e' lateral	12,9 [10,2; 13,6]	10,5 [10,0; 12,3]	8,6 [8,2; 9,8]	p=0,01 p*=0,01 p**=0,003
E/e' mean	13,8 [6,1; 20,1]	11,2 [8,2; 14,2]	9,8 [8,2; 12,0]	p=0,05 p*=0,01 p**=0,002
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/сек	297 [289; 305]	284 [269; 299]	241 [232; 250]	p=0,19 p*=0,01 p**=0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. ЛП – левое предсердие, КДО ЛП – конечно-диастолический объём левого предсердия, E/A – отношение E/A, DTe – время замедления раннего диастолического кровотока, IVRT – время изоволюмометрического расслабления, e'septal – пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области септальной части митрального кольца, e'lateral – пиковая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области латеральной части митрального кольца, E/e' mean – отношение скорости раннего митрального потока к средней скорости движения митрального кольца.

Линейный размер ЛП у мужчин с подагрой и АГ превышал таковой контрольной группы в среднем в 1,08 раза (U=350; p=0,007), значение линейного размера ЛП пациентов I и II групп, а также II и III групп не отличалось.

Конечно-диастолический объём ЛП у больных подагрой в сочетании с АГ в 1,58 раза (U=158; p=0,01) превышал таковой нормотоников и в 1,06 раза (U=358,5; p=0,006) здоровых мужчин, причем КДО ЛП пациентов с подагрой с нормальным уровнем АД и здоровых мужчин не отличался.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  – статистическая значимость различий I группы и II группы.

Рисунок 8. Значение индексированного размера левого предсердия у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ, %.

Значение индексированного размера левого предсердия у пациентов с подагрой и АГ в 2,8 раза больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с подагрой без артериальной гипертензии.

Отношение  $E/A$  у больных подагрой в сочетании с АГ в 1,12 раза ( $U=374,5$ ;  $p=0,01$ ) превышало таковой пациентов с подагрой без АГ и в 1,11 раза ( $U=504,5$ ;  $p=0,01$ ) здоровых мужчин, причем отношение  $E/A$  пациентов с подагрой с нормальным уровнем АД и здоровых мужчин не отличалось.

Параметр  $e'septal$  одинаково отличался у больных подагрой с АГ и без АГ со здоровыми лицами в 1,81 раза ( $U=138$ ;  $p=0,01$ ), значимого отличия параметра  $e'septal$  между I и II группами не зарегистрировано.

Параметр  $e'lateral$  одинаково отличался между I и II группами, и между II и III группами в 1,04 раза ( $U=404,5$ ;  $p=0,01$ ), параметр  $e'lateral$  у больных подагрой в сочетании с АГ в 4,10 раз ( $U=195$ ;  $p=0,003$ ) превышал таковой здоровых мужчин.

Нами установлено, что у больных подагрой в сочетании с АГ отношение  $E/e'mean$  превышало данный показатель у больных подагрой с нормотонией в 1,58 раза ( $U=158$ ;  $p=0,05$ ) и в 2,78 раза ( $U=192,5$ ;  $p=0,002$ ) здоровых мужчин,

отношение  $E/e'_{mean}$  у больных подагрой с нормальным уровнем АД превышало таковой показатель контрольной группы в 1,07 раза ( $U=398,5$ ;  $p=0,01$ ).

Значение максимальной скорости трикуспидальной регургитации одинаково отличалось у больных подагрой с АГ и без АГ со здоровыми лицами в 1,04 раза ( $U=425,5$ ;  $p=0,01$ ), значимого отличия максимальной скорости трикуспидальной регургитации между I и II группами не зарегистрировано.

Результаты углубленного изучения показателей диастолической функции левого желудочка выявили, что у 63% мужчин с подагрой (46% – I группы и 17% – II группы) отмечается первый тип ДДЛЖ, характеризующийся отношением пиков  $E/A$  менее 0,8,  $DTe$  более 200 мс, септальная  $e' < 7$  см/сек., латеральная  $e' < 10$  см/сек.,  $E/e'_{sr} > 14$ , индексированный объем ЛП  $> 28$  мл/м<sup>2</sup>, максимальная скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/сек.

Далее в нашем исследовании мы проанализировали взаимосвязи показателей кардиогемодинамики с параметрами трансмитрального потока (таблица 7).

У пациентов с подагрой с АГ зарегистрирована обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между отношением  $E/A$  и МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, а также прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между значением  $IVRT$  с МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ. У больных подагрой с нормотонией выявлена прямая заметная корреляционная взаимосвязь между показателем  $DTe$  с толщиной МЖП и ЗСЛЖ.

Таким образом, у лиц, страдающих подагрой с АГ, выявляются нарушения основных параметров кардиогемодинамики: увеличение размеров левого предсердия (линейного и индексированного), толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, повышение значений массы и индекса массы миокарда левого желудочка. Формирование диастолической дисфункции левого желудочка при подагре не зависит от уровня артериального давления и проявляется в 46% случаев у больных с артериальной гипертензией и в 17% – у пациентов с нормотонией, что подтверждается исследованием в режиме тканевой доплерографии, поскольку именно тканевая доплерография

выявила скрытую диастолическую дисфункцию левого желудочка в группе больных подагрой с нормальным уровнем АД, достоверно дифференцируя псевдонормализацию трансмитрального профиля.

Оценка корреляционной зависимости структурных изменений миокарда левого желудочка и параметров трансмитрального потока в исследуемых группах

Параметры	I группа n=42			II группа n=40		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Е/А и МЖП	-0,4**	умеренная	<0,001	-	-	-
DTe и МЖП	-	-	-	0,5*	заметная	0,015
IVRT и МЖП	0,3**	умеренная	0,003	-	-	-
Е/А и ЗСЛЖ	-0,3**	умеренная	0,002	-	-	-
DTe и ЗСЛЖ	-	-	-	0,6**	заметная	0,009
Е/А и ММЛЖ	-0,3*	умеренная	0,013	-	-	-
IVRT и ММЛЖ	0,3*	умеренная	0,007	-	-	-
Е/А и ИММЛЖ	-0,3*	умеренная	0,015	-	-	-
IVRT и ИММЛЖ	0,3**	умеренная	0,002	-	-	-

Примечание: МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – отношение Е/А, DTe – время замедления раннего диастолического кровотока, IVRT – время изоволюметрического расслабления.

### 3.3. Особенности суточного профиля артериального давления у больных подагрой

Всем исследуемым пациентам мы проводили суточное мониторирование АД. Нами изучены основные параметры СМАД с оценкой среднесуточных показателей (минимального, среднего и максимального) систолического, диастолического и пульсового давления. Параметры периферической гемодинамики исследуемых пациентов представлены в таблице 8.

Таблица 8

Показатели периферической гемодинамики в исследуемых группах  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Ср.сут. САД <sub>min</sub> , мм рт.ст.	104,2 [102,0; 106,4]	95,7 [94,5; 97,0]	89,9 [88,4; 91,5]	p=0,001 p*=0,004 p***<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> , мм рт.ст.	134,6 [132,8; 136,4]	119,6 [118,5; 120,6]	114,9 [113,3; 116,4]	p<0,001 p*=0,02 p***<0,001
Ср.сут. САД <sub>max</sub> , мм рт.ст.	167,1 [164,4; 169,7]	148,4 [146,5; 150,2]	142,8 [140,3; 145,3]	p<0,001 p*=0,04 p***<0,001
Ср.сут. ДАД <sub>mean</sub> , мм рт.ст.	78,9 [77,1; 80,7]	70,2 [69,1; 71,3]	72,4 [71,1; 73,7]	p<0,001 p*=0,18 p***=0,009
Ср.сут. ДАД <sub>max</sub> , мм рт.ст.	109,0 [106,7; 111,3]	96,0 [93,6; 98,2]	98,8 [96,3; 101,2]	p<0,001 p*=0,68 p***<0,001
Ср.сут. ПД <sub>min</sub> , мм рт.ст.	35,1 [33,6; 36,6]	31,8 [30,8; 32,9]	28,3 [27,4; 29,3]	p=0,02 p*=0,007 p***<0,001
Ср.сут. ПД <sub>mean</sub> , мм рт.ст.	55,8 [54,3; 57,3]	49,9 [48,8; 51,1]	42,6 [41,7; 43,4]	p=0,001 p*<0,001 p***<0,001

Продолжение таблицы 8

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Ср.сут. ПДмах, мм рт.ст.	81,8 [79,3; 84,2]	70,6 [68,3; 72,9]	59,5 [57,8; 61,2]	p<0,001 p*<0,001 p***<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. Ср.сут. САДmin – минимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САДmean – среднее среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САДмах – максимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. ДАДmean – среднее среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ср.сут. ДАДмах – максимальное среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ср.сут. ПДmin – минимальное среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. ПДmean – среднее среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. ПДмах – максимальное среднесуточное пульсовое давление.

Минимальное и среднее значение среднесуточного САД у больных подагрой и АГ в 1,1 раза (U=258,5; p<0,001) превышало таковое нормотоников и здоровых мужчин в 1,16 раза (U=96,2; p<0,001), при этом минимальное среднесуточное САД было выше у мужчин с подагрой с нормальными цифрами АД в 1,06 раза (U=358,5; p=0,004) по сравнению со здоровыми мужчинами, среднее среднесуточное САД было выше у мужчин с подагрой с нормальными цифрами АД в 1,04 раза (U=404,5; p=0,02) по сравнению со здоровыми мужчинами.

Максимальное значение среднесуточного САД у больных подагрой и АГ в 1,13 раза (U=190; p<0,001) превышало таковое у мужчин II группы и в 1,17 раза (U=79; p<0,001) мужчин III группы, при этом максимальное среднесуточное САД было выше во II группе в 1,04 раза (U=425,5; p=0,04) по сравнению с III группой.

Среднее и максимальное значение среднесуточного ДАД у больных подагрой и АГ в 1,13 раза (U=319; p<0,001) превышало таковое нормотоников и здоровых мужчин в 1,09 раза (U=304,5; p<0,001), среднее и максимальное среднесуточное ДАД пациентов с нормальным уровнем АД и здоровых мужчин не отличались.

Минимальное среднесуточное ПД у больных подагрой и АГ в 1,12 раза ( $U=404,5$ ;  $p=0,02$ ) превышало таковое нормотоников и в 1,24 раза ( $U=269,5$ ;  $p<0,001$ ) здоровых мужчин, при этом данный показатель был выше у мужчин с подагрой с нормальными цифрами АД в 1,12 раза ( $U=373,5$ ;  $p=0,007$ ) по сравнению со здоровыми мужчинами.

Среднее и максимальное значение среднесуточного ПД у больных подагрой и АГ в 1,14 раза ( $U=392,5$ ;  $p<0,001$ ) превышало таковое у мужчин II группы и в 1,34 раза ( $U=75,2$ ;  $p<0,001$ ) мужчин III группы, при этом среднее и максимальное среднесуточное ПД было выше во II группе в 1,18 раза ( $U=234,2$ ;  $p<0,001$ ) по сравнению с III группой.

Обращает внимание тот факт, что показатели минимального, среднего и максимального среднесуточного ПД увеличены у пациентов II группы, это указывает на повышение жёсткости крупных артерий у мужчин, страдающих подагрой с нормальными цифрами АД.

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. демонстрирует, в каком проценте времени от общей длительности мониторинга артериальное давление было выше (ниже) нормального, причем условной границей нормы для дневного времени считается  $\geq 135/85$ , а для ночного  $\geq 120/70$  мм рт. ст. Индекс времени у большинства здоровых лиц колеблется от 10 до 20% и не превышает 25%. Значения индекса времени для САД более 25% считается патологическим, что дает основание для постановки диагноза лабильной АГ. Стабильная АГ диагностируется при ИВ не менее 50% в дневное и ночное время [117]. На основании анализа этого показателя у пациентов I группы диагностирована систоло-диастолическая (лабильная и стабильная) АГ. В данную группу были внесены пациенты с индексом времени, превышающим 25% (таблица 9).



Показатели индекса времени в исследуемых группах  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

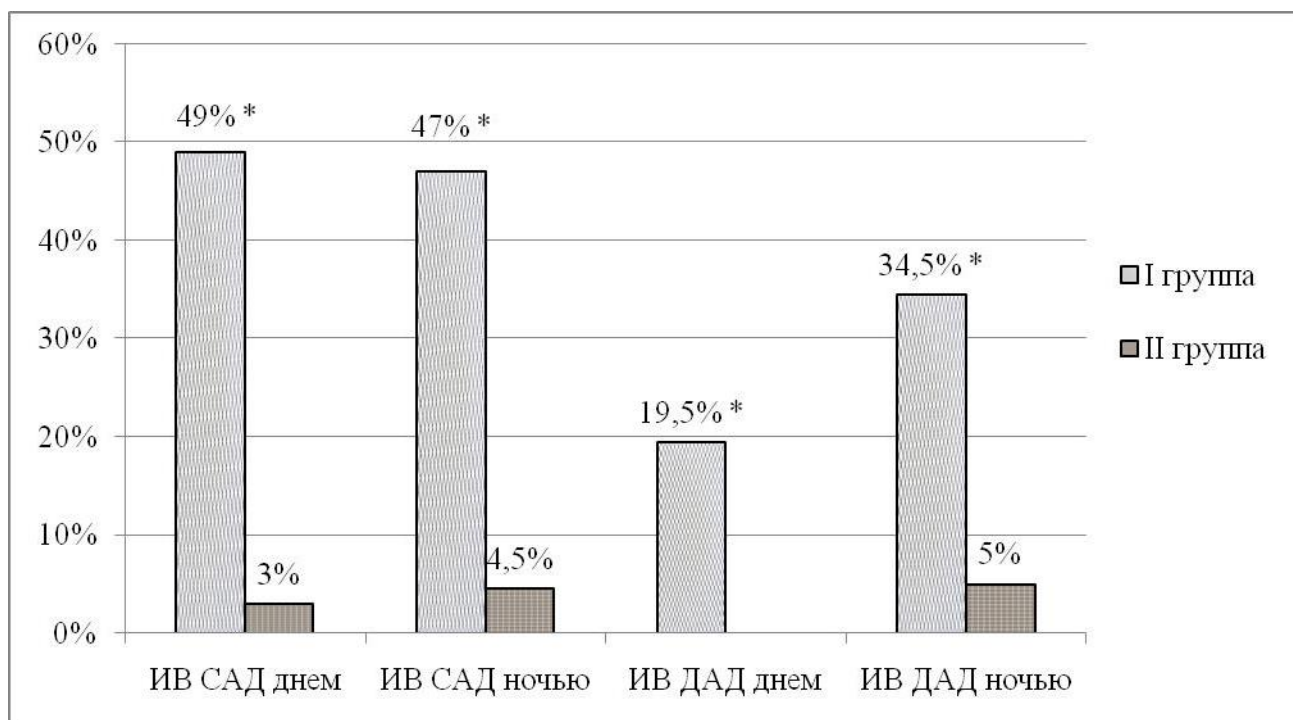
Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
ИВ САДд	47,7 [42,2; 53,2]	6,4 [5,1; 7,8]	4,4 [3,0; 5,7]	p<0,001 p*=0,68 p***<0,001
ИВ САДн	49,7 [43,3; 56,2]	6,4 [5,3; 7,6]	8,2 [6,2; 10,2]	p<0,001 p*=0,79 p***<0,001
ИВ ДАДд	29,2 [24,0; 34,4]	4,0 [2,7; 5,3]	7,7 [5,5; 9,8]	p<0,001 p*=0,65 p***<0,001
ИВ ДАДн	41,5 [34,8; 48,1]	9,4 [6,9; 11,8]	15,3 [12,5; 18,2]	p<0,001 p*=0,82 p***=0,005

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. ИВ САДд – индекс времени систолического артериального давления днем, ИВ САДн – индекс времени систолического артериального давления ночью, ИВ ДАДд – индекс времени диастолического артериального давления днем, ИВ ДАДн – индекс времени диастолического артериального давления ночью.

Значение ИВ САДд и ИВ САДн у больных подагрой и АГ в 7,6 раза превышало таковые нормотоников (U=115; p<0,001) и в 8,4 раза здоровых мужчин (U=67,5; p<0,001), ИВ САДд и ИВ САДн пациентов с нормальным уровнем АД и здоровых мужчин не отличались.

Установлено, ИВ ДАДд и ИВ ДАДн у больных подагрой и АГ в 5,8 раза превышало таковые нормотоников (U=277,5; p<0,001) и в 3,25 раза здоровых мужчин (U=140,5; p<0,001), ИВ ДАДд и ИВ ДАДн пациентов с нормальным уровнем АД и здоровых мужчин не отличались.

Как видно на рисунке 9 различия между I и II группами по частоте повышения показателей ИВ были статистически значимыми.



Примечание: \* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий I группы и II группы.

Рисунок 9. Показатели индекса времени артериального давления у больных подагрой, %.

Проанализировав показатели суточного ритма АД (таблица 10), нами установлено, что более чем у половины пациентов с подагрой в сочетании с АГ регистрировалась недостаточная степень ночного снижения (СНС) АД за счет САД (62%) и у каждого третьего пациента за счет ДАД (29%). АГ у больных основной группы была сопряжена с формированием наиболее неблагоприятного варианта суточного ритма АД – профиля с устойчивым повышением АД в ночное время у 19% за счет САД и у 24% за счет ДАД. В I группе больных зарегистрирован патологический профиль АД, характеризующийся избыточным снижением АД в ночное время, у 7% за счет САД и у 16% за счет ДАД.

Таблица 10

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

СНС, %	I группа n=42		II группа n=40	
	САД	ДАД	САД	ДАД
10% - 20% диппер (нормальная СНС АД)	5 (12%)*	13 (31%)	27 (68%)	26 (65%)

Продолжение таблицы 10

СНС, %	I группа n=42		II группа n=40	
	САД	ДАД	САД	ДАД
0% - 10% нондиппер (недостаточная СНС АД)	26 (62%)	12 (29%)	12 (30%)	6 (15%)
< 0% найтпикер (устойчивое ночное повышение АД)	8 (19%)	10 (24%)	-	4 (10%)
> 20% гипердиппер (избыточная СНС АД)	3 (7%)	7 (16%)	1 (2%)	4 (10%)

Примечание: \* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий I группы и II группы. СНС АД – степень ночного снижения артериального давления.

В группе пациентов с подагрой с нормальными цифрами АД преобладали больные с нормальным профилем АД (68% за счет САД и 65% за счет ДАД). Между тем, треть пациентов (30%) имели недостаточный уровень ночного снижения АД за счет САД. В единичных случаях зарегистрирована избыточная СНС АД за счет САД и ДАД, но достоверной разницы между данными показателями другой группы мы не получили.

Таким образом, у больных подагрой при осциллометрическом 24-часовом измерении показателей суточного мониторирования артериального давления выявлены повышение большинства параметров периферической гемодинамики, обращает на себя внимание значимость различий между данными параметрами у больных подагрой с АГ и нормотонией. Известно, что повышение величины среднесуточного ПД  $> 53$  мм рт.ст. ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [198]. Установлено, что у мужчин I группы достоверно увеличены среднесуточные показатели ПД минимального, среднего и максимального по сравнению с пациентами из II группы и контрольной группой. А также получено достоверное различие параметров среднесуточного ПД минимального, среднего и максимального между II группой и III группой. У каждого 6-го пациента с подагрой с АГ, зарегистрировано повышение пульсового давления, что на 13% выше по сравнению с нормотониками. Показатели

нормального пульсового давления у пациентов с подагрой и нормотонией в 2 раза превышают таковые параметры у мужчин с подагрой в сочетании с АГ.

Повышение ПД в обеих исследуемых группах больных влечет за собой комплекс неблагоприятных изменений суточного профиля АД, ответственных за развитие гипертрофии миокарда, увеличения среднесуточных значений АД, индекса времени нагрузки давлением, формирования неблагоприятного профиля суточного ритма АД за счет САД и ДАД, преимущественно в I группе больных.

### 3.4. Параметры жёсткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у мужчин с подагрой

Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки оценивались на основании результатов СМАД прибором VPLab с дополнительным программным обеспечением Vasotens, с возможностью оценки ЦАД и СРПВ.

Нами были изучены параметры центральной гемодинамики у больных подагрой, с оценкой среднесуточных показателей (минимального, среднего и максимального) систолического, диастолического и пульсового аортального давления (таблица 11).

Таблица 11

Показатели центральной гемодинамики в исследуемых группах  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Ср.сут. САДао min, мм рт.ст.	97,0 [94,7; 99,3]	86,5 [85,3; 87,6]	81,1 [72,2; 82,9]	p<0,001 p*=0,12 p**<0,001
Ср.сут. САДао mean, мм рт.ст.	124,6 [122,6; 126,6]	108,7 [107,9; 109,6]	106,6 [105,2; 107,9]	p<0,001 p*=0,19 p**<0,001

Продолжение таблицы 11

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
Ср.сут. САДао max, мм рт.ст.	155,1 [152,4; 157,7]	135,3 [133,5; 137,0]	132,5 [130,2; 134,8]	p<0,001 p*=0,12 p**<0,001
Ср.сут. ДАДао min, мм рт.ст.	57,6 [55,1; 60,1]	50,5 [48,9; 52,0]	51,6 [50,2; 52,9]	p=0,008 p*=0,31 p**=0,02
Ср.сут. ДАДао mean, мм рт.ст.	82,9 [80,8; 84,9]	71,4 [70,3; 72,5]	73,6 [72,3; 74,9]	p<0,001 p*=0,13 p**<0,001
Ср.сут. ДАДао max, мм рт.ст.	110,7 [108,6; 112,8]	97,5 [95,5; 99,6]	102,3 [99,4; 105,2]	p<0,001 p*=0,65 p**<0,001
Ср.сут. ПАДmin, мм рт.ст.	25,5 [24,4; 26,5]	22,9 [21,8; 24,0]	20,7 [19,8; 21,5]	p=0,016 p*=0,13 p**<0,001
Ср.сут. ПАДmean, мм рт.ст.	41,3 [40,0; 42,5]	38,2 [36,9; 39,5]	32,8 [32,1; 33,5]	p=0,004 p*<0,001 p**<0,001
Ср.сут. ПАДmax, мм рт.ст.	59,5 [57,9; 61,2]	55,1 [52,8; 57,5]	45,7 [44,6; 46,7]	p=0,004 p*<0,001 p**<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. Ср.сут. САДао min – минимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао mean – среднее среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао max – максимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. ДАДао min – минимальное среднесуточное диастолическое аортальное давление, Ср.сут. ДАДао mean – среднее среднесуточное диастолическое аортальное давление, Ср.сут. ДАДао max – максимальное среднесуточное диастолическое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmin – минимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmean – среднее среднесуточное пульсовое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmax – максимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление.

Минимальное, среднее и максимальное значения среднесуточного САДао у больных подагрой и АГ в 1,12 раза (U=222,5; p<0,001) превышало таковые нормотоников и в 1,18 раза (U=104,5; p<0,001) здоровых мужчин.

Минимальное значение среднесуточного ДАДао у больных подагрой и АГ в 1,14 раза ( $U=480$ ;  $p=0,008$ ) превышало таковое нормотоников и в 1,12 раза ( $U=374,5$ ;  $p=0,02$ ) здоровых мужчин. Среднее и максимальное значения среднесуточного ДАДао у больных подагрой и АГ в 1,15 раза ( $U=280,5$ ;  $p<0,001$ ) превышало таковые больных подагрой с нормальными показателями АД и в 1,10 раза ( $U=282$ ;  $p<0,001$ ) мужчин контрольной группы.

Минимальное значение среднесуточного ПАД у больных подагрой и АГ в 1,11 раза ( $U=504,5$ ;  $p=0,016$ ) превышало таковое нормотоников. Среднее и максимальной значения среднесуточного ПАД у больных подагрой и АГ в 1,08 раза ( $U=459,5$ ;  $p=0,004$ ) превышало данные показатели у пациентов с подагрой с нормотонией.

Минимальное, среднее и максимальное значения среднесуточного ПАД у больных подагрой и АГ в 1,26 раза ( $U=162,5$ ;  $p<0,001$ ) превышало таковые здоровых мужчин. Среднее и максимальное значения среднесуточного ПАД у мужчин с подагрой с нормальным уровнем АД превышало таковые показатели контрольной группы в 1,18 раза ( $U=263,5$ ;  $p<0,001$ ).

Скорость распространения пульсовой волны является основным маркером артериальной ригидности [177]. Несмотря на то, что эталонным методом определения данного параметра является аппланационная тонометрия, имеющиеся исследования [177] говорят о сопоставимости данных, полученных на аппарате SphygmoCor с данными суточного мониторирования на аппарате ВРLab [217, 237]. Значения СРПВ определялись как нормальные (СРПВ 7,0-10 м/с), повышенные (СРПВ >10 м/с) [177]. Параметры артериальной ригидности у больных подагрой представлены в таблице 12.

Нами установлено, что у больных подагрой в сочетании с АГ значение СРПВ превышало данный показатель у пациентов с подагрой с нормотонией в 1,18 раза ( $U=138$ ;  $p=0,02$ ) и в 1,16 раза ( $U=163$ ;  $p<0,001$ ) здоровых мужчин, СРПВ у больных подагрой с нормальным значением АД превышала таковой показатель контрольной группы в 1,07 раза ( $U=398,5$ ;  $p=0,01$ ).

Значение показателей жёсткости сосудистой стенки в исследуемых группах  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
СРПВ, м/с	11,5 [9,9; 13,1]	10,9 [9,6; 12,2]	7,86 [6,26; 9,46]	p=0,02 p*=0,01 p***<0,001
RWTT, мс	137 [111; 163]	137 [119; 157]	124,5 [103; 146]	p=0,68 p*=0,008 p***=0,003
AIx, %	27 [9; 45]	19 [8; 30,5]	10,5 [1; 20]	p=0,01 p*=0,014 p***=0,007

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, RWTT – время распространения отраженной волны, AIx – индекс аугментации в аорте.

Значение RWTT у больных подагрой и АГ превышало данный показатель здоровых мужчин 2,78 раза (U=192,5; p=0,003), RWTT у пациентов с подагрой без АГ превышало таковое контрольной группы в 1,09 раза (U=347; p=0,008), причем RWTT пациентов с подагрой и АГ и без АГ не отличалось.

В I группе пациентов AIx превышал данный показатель у пациентов II группы в 1,04 раза (U=404; p=0,01) и в 1,08 раза (U=350; p=0,007) здоровых мужчин, AIx у больных подагрой с нормальным значением АД превышал таковой показатель контрольной группы в 1,11 раза (U=504,5; p=0,014).

Анализ показателей центральной гемодинамики и артериальной ригидности продемонстрировал более высокие значения в группе больных подагрой в сочетании с АГ. Обращает внимание повышение среднесуточных значений ПАД среднего и максимального, а также изученных параметров жёсткости сосудистой стенки в группе больных подагрой с нормотонией, что свидетельствует о повышенной артериальной ригидности у данной категории больных.

### 3.5. Вегетативная дисфункция у больных подагрой

Определение variability ритма сердца проведено 82 больным подагрой. ВРС оценивали рядом способов:

- статистический анализ (ЧСС);
- временной анализ (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50);
- показатели спектрального анализа (TP, HF, LF, VLF, LF/HF, HF (%), LF (%), VLF (%));
- визуальная оценка ритмограммы;
- применение функциональных проб (активная ортостатическая проба).

В таблице 13 представлены значения ЧСС и данных временного анализа (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50) при фоновой записи и активной ортостатической пробе.

Таблица 13

ЧСС и данные показателей временного анализа в исследуемых группах  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатели		Пациенты с подагрой n=82	Контрольная группа n=30	Статистическая значимость
Фоновая запись	ЧСС, уд. в мин	71 [64; 79,5]	72 [64; 80]	p=0,34
	RRNN, мс	839,5 [744; 935]	828 [778,5; 877,5]	p=0,02
	SDNN, мс	39 [23; 55]	58 [41,5; 73,75]	p=0,01
	RMSSD, мс	23,5 [14; 33]	46 [30,5; 61,5]	p=0,007
	pNN50, мс	5,9 [0,2; 11,6]	16,1 [4,8; 27,4]	p=0,003
Ортостатическая проба	ЧСС, уд. в мин	86 [77; 95]	90 [79; 101]	p=0,29
	RRNN, мс	699 [627,7; 770,3]	661 [613; 709]	p=0,18
	SDNN, мс	31 [22; 40]	50 [38,25; 62,25]	p=0,016
	RMSSD, мс	14 [5; 19,5]	28 [13; 43]	p=0,001
	pNN50, мс	0,6 [0,2; 1,2]	6,69 [2,6; 10,78]	p<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий пациентов с подагрой и контрольной группы. ЧСС – частота сердечных сокращений, RRNN – среднее значение продолжительности R-R интервалов, SDNN – стандартное отклонение интервалов R-R интервалов, RMSSD –



среднеквадратичное значение последовательных различий между соседними R-R, pNN50 – доля, деленная на общее количество R-R.

Статистически значимого изменения ЧСС у мужчин с подагрой по сравнению с контрольной группой не выявлено. При фоновой записи, а также при проведении ортостатической пробы выявлено статистически значимое снижение показателей SDNN, RMSSD, pNN50 у больных с подагрой по сравнению с группой контроля.

При изучении показателей спектрального анализа при фоновой записи (таблица 14) и активной ортостатической пробе (таблица 15), выявлено статистически значимое снижение параметра TP, отражающего суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции, при фоновой записи: на 45% у мужчин I группы по сравнению с III группой, и на 33% у пациентов II группы по отношению к III группе. Значение VLF, волн очень низкой частоты, отражающее активность гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма, при фоновой записи снижено в I группе на 62% по сравнению с III группой, на 56% в II группе по сравнению с III группой. Показатель LF (волны низкой частоты, отражающие активность симпатических центров продолговатого мозга) снижен на 55% у больных I группы по сравнению с III группой, на 45% у больных подагрой с нормотонией, по сравнению с группой контроля. Оценивая значение волн высокой частоты (HF), отражающих активность парасимпатического центра продолговатого мозга, при фоновой записи выявлено значительное снижение как у больных I группы (на 83%), так у мужчин II группы (на 81%) по сравнению с III группой. Установлено повышение коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF) у пациентов I группы по сравнению с III группой при фоновой записи и при ортостазе (уровень значимости различий  $p < 0,001$ ), что указывает на преобладание активности симпатического звена, увеличивающегося от группы здоровых к группе с АГ.

Относительное значение мощности волн очень низкой частоты (%VLF), отражающих активность гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма, повышено в I группе на 75% по сравнению с III группой, на

64% в II группе по сравнению с III группой. Высокий уровень VLF можно трактовать как гипердаптивное состояние. Статистически значимого изменения относительного значения мощности волн низкой частоты (%LF), отражающего активность симпатического центра продолговатого мозга, не было зарегистрировано в трех изучаемых группах. При оценке относительного значения мощности волн высокой частоты (%HF), отражающих активность парасимпатического центра продолговатого мозга, выявлено значимое снижение как у больных I группы, так у мужчин II группы – на 45% по сравнению с III группой.

Таблица 14

Показатели спектрального анализа в исследуемых группах (фоновая запись)  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
TP, мс	1459,5 [624,5; 2294,5]	1771 [670; 2872]	2656 [1986,75; 3325,25]	p=0,02 p*=0,007 p***<0,001
VLF, мс	475 [385; 565,5]	552 [339; 765]	1254 [456,5; 2051,5]	p=0,18 p*<0,001 p***<0,001
LF, мс	447 [161; 733,5]	547 [173; 921]	998 [387; 1609,5]	p=0,02 p*=0,007 p***=0,002
HF, мс	169 [46,2; 291]	190 [79; 301]	1041 [436,5; 1645,5]	p=0,48 p*<0,001 p***<0,001
LF/HF	1,59 [0,9; 2,28]	1,29 [0,9; 1,7]	0,8 [0,55; 1,05]	p=0,03 p*=0,02 p***<0,001
% VLF	49,2 [32,75; 65,65]	46,4 [28,7; 64,1]	28 [21,15; 34,5]	p=0,04 p*=0,009 p***=0,004
% LF	28,25 [23; 35,77]	30 [23,2; 36,8]	31,4 [25,5; 37,3]	p=0,65 p*=0,34 p***=0,62

Продолжение таблицы 14

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
% HF	19,4 [7,36; 31,45]	19,3 [12; 26,6]	35,5 [16,6; 54,4]	p=0,89 p*=0,007 p**=0,003

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. TP – общая мощность спектра, VLF – мощность волн очень низкой частоты, LF – мощность волн низкой частоты, HF – мощность волн высокой частоты, LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса, %VLF – относительное значение мощности волн очень низкой частоты, %LF – относительное значение мощности волн низкой частоты, %HF – относительное значение мощности волн высокой частоты.

Таблица 15

Показатели спектрального анализа в исследуемых группах

(ортостатическая проба)

(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
TP	1962,5 [909; 3016]	1373 [1024; 1722]	2928 [1871,25; 3984,75]	p=0,01 p*<0,001 p**<0,001
VLF, мс	755 [454,5; 1055]	746 [356; 1136]	1371 [642; 2100]	p=0,34 p*<0,001 p**<0,001
LF, мс	624 [254,5; 993,5]	547 [332; 762]	1177 [643,5; 1711,5]	p=0,04 p*<0,001 p**<0,001
HF, мс	320 [90; 550]	177 [87,6; 266,4]	392 [86,4; 697,5]	p=0,06 p*=0,04 p**=0,46
LF/HF	4,55 [1,77; 7,3]	3,23 [1,7; 4,76]	1,69 [0,97; 2,41]	p=0,02 p*=0,04 p**<0,001
% VLF	41,1 [27,9; 54,3]	49 [34; 64]	43,15 [31,27; 55,03]	p=0,69 p*=0,81 p**=0,06

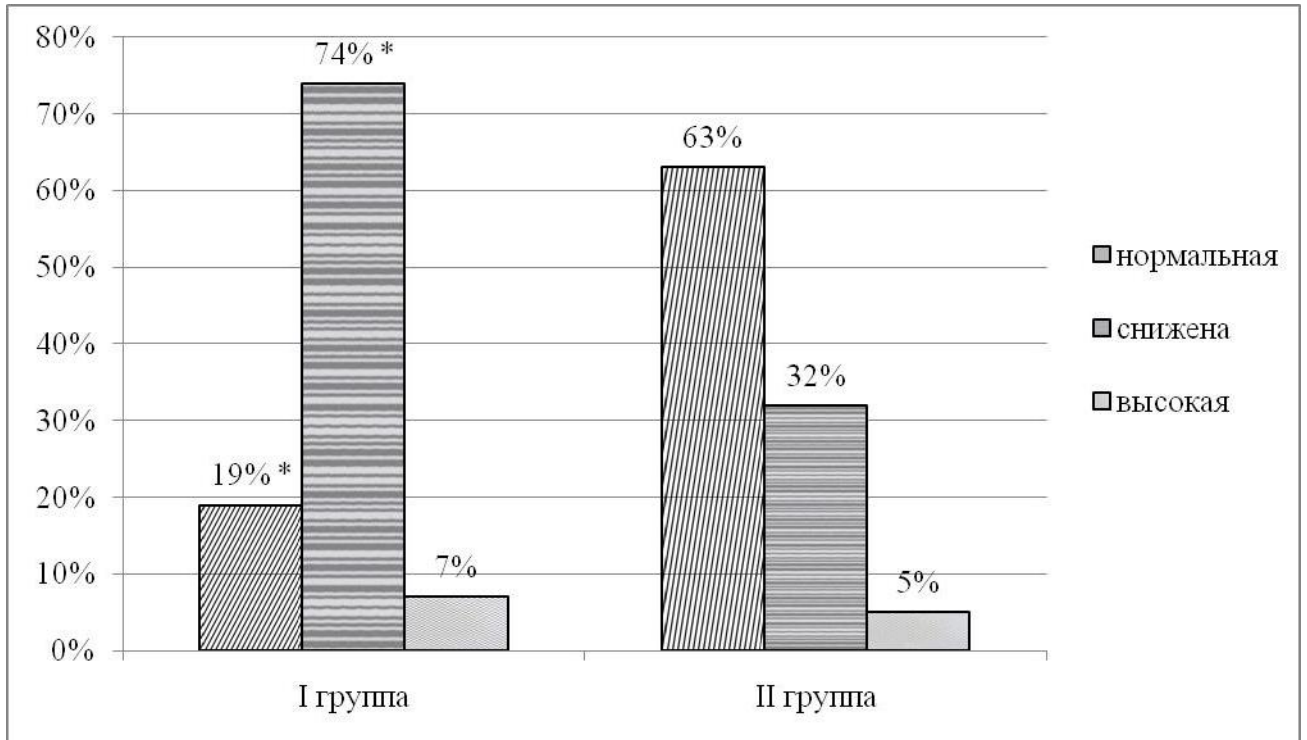
Продолжение таблицы 15

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=42	II группа n=40	III группа n=30	
%LF	31,5 [20,9; 42,1]	36,6 [27,8; 45,4]	45,3 [25,4; 65,2]	p=0,49 p*=0,14 p**=0,03
%HF	15,3 [6,26; 24,34]	10,3 [6,34; 14,5]	13,25 [5,0; 21,5]	p=0,12 p*=0,58 p**=0,11
K30:15	1,15 [1,08; 1,22]	1,24 [1,17; 1,31]	1,67 [1,19; 2,15]	p=0,65 p*=0,08 p**=0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. TP – общая мощность спектра, VLF – мощность волн очень низкой частоты, LF – мощность волн низкой частоты, HF – мощность волн высокой частоты, LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса, %VLF – относительное значение мощности волн очень низкой частоты, %LF – относительное значение мощности волн низкой частоты, %HF – относительное значение мощности волн высокой частоты, K30:15 – коэффициент 30:15.

При исследовании ВРС обязательно проводится активная ортостатическая проба для оценки реактивности парасимпатического и симпатического отделов ВНС. При анализе переходного периода важен следующий параметр: отношение минимального значения R-R-интервала, обычно в районе 15 удара от начала вставания (R-R 15 соответствует «дну ямы»), к самому длинному R-R-интервалу, обычно около 30 удара (R-R 30), – так называемый коэффициент 30:15 (K30:15) [95]. Значение K30:15 статистически значимо отличалось у больных подагрой в сочетании с АГ по сравнению с группой контроля.

Далее мы оценили реактивность парасимпатической нервной системы на основании коэффициента K30:15 (рисунок 10).



Примечание: \* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий I группы и II группы.

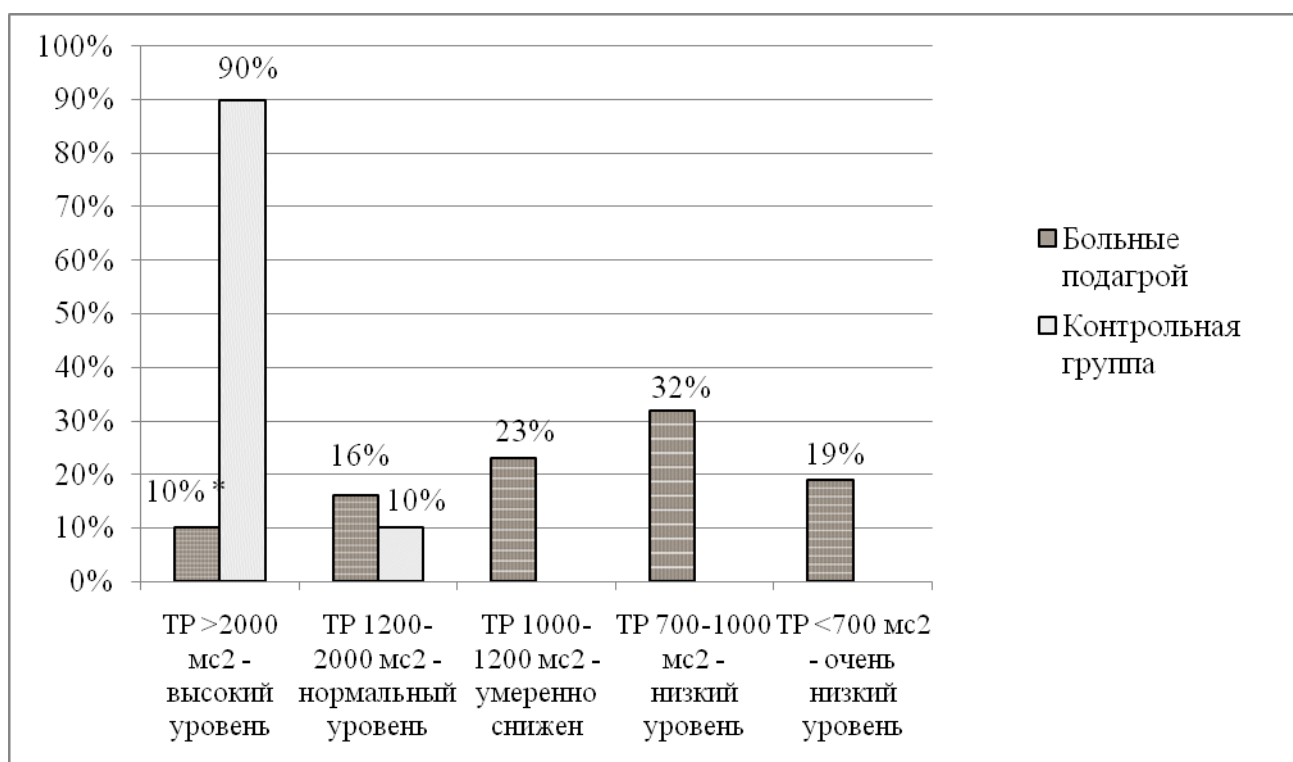
Рисунок 10. Реактивность парасимпатической нервной системы у больных подагрой, %.

На основании значения коэффициента К30:15, у больных подагрой в сочетании с АГ преобладала сниженная реактивность парасимпатической нервной системы, а у пациентов с подагрой и нормотонией – нормальная реактивность парасимпатической нервной системы, парадоксальной реакции не выявлено в обеих исследуемых группах.

Для детальной оценки состояния вегетативной нервной системы, согласно документу «Вариабельность ритма сердца. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования», изданному Европейским кардиологическим обществом и Северо-Американским обществом электростимуляции и электрофизиологии [95, 233], нами был использован прибор «Поли-Спектр 8EX» Нейрософт (5 минут) с оценкой фоновой записи и активной ортостатической пробой.

При записи короткой 5-ти минутной ЭКГ мы проанализировали базовые положения по данным кардиоинтервалографии:

I. Общий уровень нейрогуморальной регуляции оценивающийся по SDNN и TP: показатель SDNN статистически значимо отличался у пациентов с подагрой, как в сочетании с АГ, так и у нормотоников, по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p < 0,05$ ). На рисунке 11 представлено распределение значений показателя TP у больных подагрой. Высокий и нормальный уровень TP у больных подагрой встречался в 26% случаев, у четверти больных подагрой зарегистрирован умеренно сниженный уровень TP, у трети – низкий уровень и у 19% выявлен очень низкий уровень TP. Частота обнаружения высокого и нормального уровня TP отличалась от здоровых лиц (уровень значимости различий  $p < 0,001$ ).



Примечание: \* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий пациентов с подагрой с контрольной группой.

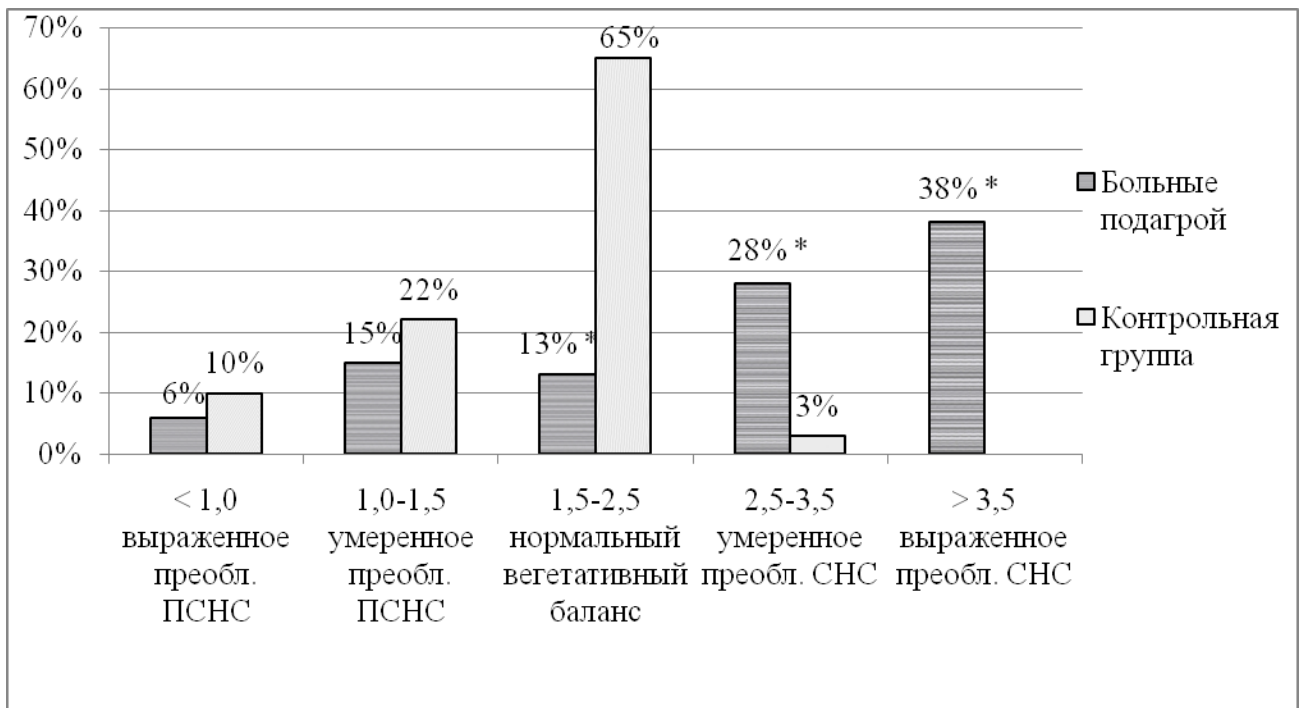
Рисунок 11. Распределение значений показателя TP у больных подагрой., %.

Таким образом, общий уровень нейрогуморальной регуляции у больных подагрой был снижен.

II. Оценка состояния симпатической и парасимпатической отделов ВНС оценивающаяся на основании значений: HF%, LF%, RMSSD, pNN50.

Установлено статистически значимое снижение показателей HF% и LF% у пациентов I и II групп по сравнению с III группой ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). Показатели RMSSD и pNN50 значимо отличались у пациентов с подагрой, как в сочетании с АГ, так и у нормотоников, по сравнению с группой контроля. Таким образом, снижение параметров HF%, LF%, RMSSD, pNN50 у больных с подагрой свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела.

### III. Анализ вегетативного баланса по показателю LF/HF:



Примечание: \* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий пациентов с подагрой с контрольной группой.

Рисунок 12. Анализ вегетативного баланса по показателю LF/HF.

На представленном рисунке видно, что у пациентов с подагрой при анализе вегетативного баланса преобладала СНС.

IV. Анализ состояния энерго-метаболического уровня вегетативной регуляции оценивающийся по VLF%: нами установлено значимое повышение VLF% в группе больных подагрой в сочетании с АГ на 75% по сравнению с группой контроля, на 64% в группе нормотензивных пациентов по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). Значение мощности волн очень низкой частоты может использоваться как надежный маркер степени

связи автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипофизарно-гипоталамическим и корковым уровнем.

Таким образом, по результатам исследования короткой 5-ти минутной записи ЭКГ у пациентов с подагрой выявлено снижение показателя TP, преобладание в структуре спектральной мощности волн VLF и  $LF/HF > 1,5$ , что свидетельствует об увеличении симпатических влияний у больных подагрой в обеих исследуемых группах.

### 3.6. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка, инсулина, факторов сосудистого роста у больных подагрой

Лабораторное исследование с изучением показателей вч-СРБ, инсулина и факторов сосудистого роста было проведено 69 больным подагрой.

Таблица 16

Некоторые лабораторные показатели в исследуемых группах

(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=41	II группа n=28	III группа n=30	
МК сыворотки крови, мкмоль/л	624,98 [583,25; 666,70]	524,16 [498,94; 549,38]	276,6 [251,38; 300,95]	p=0,02 p* $<$ 0,001 p**=0,002
МК мочи, мкмоль/сут	2037,55 [1772,87; 2302,23]	1531,24 [1237,74; 1824,74]	880,89 [791,54; 970,24]	p=0,02 p*=0,003 p**=0,003
вч-СРБ, мг/дл	0,94 [0,84; 1,05]	0,87 [0,75; 0,99]	0,41 [0,35; 0,48]	p=0,18 p* $<$ 0,001 p** $<$ 0,001
Инсулин, пмоль/л	94,40 [77,49; 111,32]	85,59 [75,99; 95,19]	23,88 [18,74; 29,02]	p=0,48 p* $<$ 0,001 p** $<$ 0,001



Примечание к таблице 16: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. МК – мочевая кислота, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Нами установлено, что у больных подагрой в сочетании с АГ уровень МК сыворотки крови превышал данный показатель у пациентов с подагрой с нормотонией в 1,04 раза ( $U=404,5$ ;  $p=0,02$ ) и в 1,89 раза ( $U=192,5$ ;  $p=0,002$ ) здоровых мужчин, уровень МК сыворотки крови у больных подагрой с нормальным значением АД превышал таковой показатель контрольной группы в 2,26 раза ( $U=325$ ;  $p<0,001$ ).

Концентрация МК мочи у больных подагрой в сочетании с АГ превышала данный показатель у мужчин с подагрой с нормотонией в 1,12 раза ( $U=374,5$ ;  $p=0,02$ ) и в 2,32 раза ( $U=228$ ;  $p=0,003$ ) здоровых мужчин, концентрация МК мочи у больных подагрой с нормальными цифрами АД превышала таковую контрольной группы в 1,74 раза ( $U=164$ ;  $p=0,003$ ).

Концентрация вч-СРБ и инсулина у больных подагрой и АГ превышала данные параметры здоровых мужчин 2,85 раза ( $U=147,5$ ;  $p<0,001$ ), концентрация вч-СРБ и инсулина у пациентов с подагрой без АГ превышала таковую контрольной группы в 3,12 раза ( $U=71,5$ ;  $p<0,001$ ), причем уровень вч-СРБ и инсулина пациентов с подагрой и АГ и без АГ не отличался.

Далее мы изучили показатели ангиогенных факторов клеточного роста у пациентов с подагрой (таблица 17).

Таблица 17

Значение факторов сосудистого роста в исследуемых группах  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=41	II группа n=28	III группа n=30	
IFG-1, нг/мл	185,58 [154,29; 216,87]	177,13 [132,42; 221,85]	33,83 [21,47; 46,19]	$p=0,69$ $p^*<0,001$ $p^{**}<0,001$

Продолжение таблицы 17

Параметры	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=41	II группа n=28	III группа n=30	
FGFb, пг/мл	4,77 [2,57; 6,97]	2,27 [2,00; 2,55]	1,72 [1,44; 1,99]	p=0,007 p*=0,01 p**<0,001
PDGF-AA, пг/мл	2111,73 [1666,74; 2556,72]	1821,62 [1269,43; 2373,81]	524,40 [344,38; 702,43]	p=0,02 p*=0,004 p**<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий I группы и II группы, p\* – статистическая значимость различий II группы и III группы, p\*\* – статистическая значимость различий I группы и III группы. IFG-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, FGFb – основной фактор роста фибробластов, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.

Значение IFG-1 у больных подагрой в сочетании с АГ превышало таковое здоровых мужчин 5,49 раза (U=84; p<0,001), IFG-1 у пациентов с подагрой без АГ превышал таковой контрольной группы в 5,24 раза (U=53; p<0,001), причем уровень инсулиноподобного фактора роста-1 больных подагрой с АГ и без АГ не отличался.

Уровень FGFb у больных I группы превышал данный показатель у мужчин II группы в 1,14 раза (U=480; p=0,007) и в 2,77 раза (U=118; p<0,001) III группы, FGFb у больных подагрой с нормальными цифрами АД превышал таковой контрольной группы в 1,07 раза (U=398,5; p=0,01).

Значение PDGF-AA у больных подагрой в сочетании с АГ превышало данный показатель у мужчин с подагрой с нормотонией в 1,12 раза (U=374,5; p=0,02) и в 4,03 раза (U=137; p<0,001) здоровых лиц, PDGF-AA у больных подагрой без АГ превышал таковой группы контроля в 3,47 раза (U=133; p=0,004).

Таким образом, у больных подагрой в сочетании с АГ и нормальным уровнем АД увеличена концентрация МК сыворотки крови и мочи, вч-СРБ, инсулина и ангиогенных факторов роста.

### **3.7. Взаимосвязь показателей структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка с параметрами центральной и периферической гемодинамики, жёсткости артериальной стенки у больных подагрой**

Поскольку одной из основных задач настоящего исследования является установление взаимосвязей между подагрой с АГ или нормотонией и ССЗ, нами проведен корреляционный анализ между структурно-функциональными показателями миокарда левого желудочка и параметрами центральной и периферической гемодинамики, жёсткости артериальной стенки.

У пациентов с подагрой с АГ зарегистрирована прямая преимущественно умеренная корреляционная взаимосвязь между основными эхокардиографическими параметрами (КДО ЛЖ, КДР ЛЖ, МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, DTe) и данными центральной и периферической гемодинамики, и обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между отношением Е/А с среднесуточным САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, САД<sub>max</sub>, ДАД<sub>max</sub>, САДао<sub>min</sub>, САДао<sub>mean</sub>, САДао<sub>max</sub>, что подтверждает наличие поражения органов-мишеней в виде ГЛЖ и ДДЛЖ у больных подагрой в сочетании с АГ (таблицы 18, 19).

В таблицах 18 и 19 продемонстрировали корреляционный анализ между структурно-функциональными показателями и данными периферической и центральной гемодинамики у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией.

Таблица 18

Взаимосвязь структурно-функциональных показателей с параметрами периферической гемодинамики у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией

Параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. САД <sub>min</sub> и МЖП	0,3**	умеренная	0,003
Ср.сут. САД <sub>min</sub> и ЗСЛЖ	0,3**	умеренная	0,007
Ср.сут. САД <sub>min</sub> и Е/А	-0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и КДО ЛЖ	0,3*	умеренная	0,013
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и КДР ЛЖ	0,2*	слабая	0,038
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и МЖП	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и ЗСЛЖ	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и ММЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и ИММЛЖ	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и Е/А	-0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и DTe	0,3*	умеренная	0,025
Ср.сут. САД <sub>max</sub> и КДО ЛЖ	0,2*	слабая	0,031
Ср.сут. САД <sub>max</sub> и КДР ЛЖ	0,3**	умеренная	0,002

Продолжение таблицы 18

Параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. САДmax и МЖП	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДmax и ЗСЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДmax и ММЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДmax и ИММЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДmax и Е/А	-0,4**	умеренная	0,001
Ср.сут. ДАДmean и МЖП	0,3**	умеренная	0,007
Ср.сут. ДАДmean и ЗСЛЖ	0,3**	умеренная	0,002
Ср.сут. ДАДmean и ИММЛЖ	0,3*	умеренная	0,015
Ср.сут. ДАДmax и ЗСЛЖ	0,2*	слабая	0,028
Ср.сут. ДАДmax и Е/А	-0,4**	умеренная	0,001
Ср.сут. ДАДmax и DTe	0,4**	умеренная	0,001
Ср.сут. ПДmean и МЖП	0,6**	заметная	0,008
Ср.сут. ПДmean и ЗСЛЖ	0,5*	умеренная	0,025

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – отношение Е/А, DTe – время замедления раннего диастолического кровотока, Ср.сут. САДmin – минимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САДmean – среднее среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САДmax – максимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. ДАДmean – среднее среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ср.сут. ДАДmax – максимальное среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ср.сут. ПДmean – среднее среднесуточное пульсовое давление.

Взаимосвязь структурно-функциональных параметров с показателями центральной гемодинамики у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией

Параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. САДао min и МЖП	0,3**	умеренная	0,004
Ср.сут. САДао min и ЗСЛЖ	0,3**	умеренная	0,009
Ср.сут. САДао min и Е/А	-0,3**	умеренная	0,010
Ср.сут. САДао mean и КДО ЛЖ	0,2*	слабая	0,045
Ср.сут. САДао mean и КСО ЛЖ	0,2*	слабая	0,043
Ср.сут. САДао mean и КДР ЛЖ	0,3*	умеренная	0,018
Ср.сут. САДао mean и МЖП	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао mean и ЗСЛЖ	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао mean и ММЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао mean и ИММЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао mean и Е/А	-0,4**	умеренная	0,001
Ср.сут. САДао mean и DTe	0,3**	умеренная	0,011
Ср.сут. САДао max и КДР ЛЖ	0,3*	умеренная	0,014
Ср.сут. САДао max и МЖП	0,3**	умеренная	0,002
Ср.сут. САДао max и ЗСЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао max и ММЛЖ	0,3**	умеренная	0,004
Ср.сут. САДао max и ИММЛЖ	0,3**	умеренная	0,001

Продолжение таблицы 19

Параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. САДао max и E/A	-0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао max и DTe	0,3**	умеренная	0,005
Ср.сут. ДАДао mean и КСО ЛЖ	0,2*	слабая	0,022
Ср.сут. ДАДао mean и КДР ЛЖ	0,2*	слабая	0,045

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/A – отношение E/A, DTe – время замедления раннего диастолического кровотока, Ср.сут. САДао min – минимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао mean – среднее среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао max – максимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. ДАДао mean – среднее среднесуточное диастолическое аортальное давление.

У мужчин с подагрой и нормотонией зависимости между структурно-функциональными показателями и данными СМАД не было установлено, но зарегистрирована обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между показателями трансмитрального потока (отношение E/A) и среднесуточным САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub> и ПД<sub>max</sub>, САД<sub>ao mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая умеренная корреляционная связь между DTe с среднесуточным ПД<sub>mean</sub> и ПД<sub>max</sub> (таблица 20), таким образом при повышении некоторых данных СМАД и ЦАД уменьшаются значения E/A, которые характеризуют наличие диастолической дисфункции левого желудочка в группе пациентов с подагрой с нормальными цифрами АД.



Взаимосвязь показателей транзитрального потока с показателями центральной и периферической гемодинамики у больных подагрой с нормотонией

Параметры	II группа n=40		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. САД <sub>min</sub> и E/A	-0,5*	умеренная	0,014
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> и E/A	-0,4*	умеренная	0,026
Ср.сут. ПД <sub>mean</sub> и E/A	-0,3**	умеренная	0,002
Ср.сут. ПД <sub>mean</sub> и DTe	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. ПД <sub>max</sub> и E/A	-0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. ПД <sub>max</sub> и DTe	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САДао <sub>mean</sub> и E/A	-0,5**	умеренная	0,018
Ср.сут. ПАД <sub>max</sub> и E/A	-0,5**	умеренная	0,005

Примечание: E/A – отношение E/A, DTe – время замедления раннего диастолического кровотока, Ср.сут. САД<sub>min</sub> – минимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САД<sub>mean</sub> – среднее среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. ПД<sub>mean</sub> – среднее среднесуточное пульсовое давление. Ср.сут. ПД<sub>max</sub> – максимальное среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. САДао<sub>mean</sub> – среднее среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. ПАД<sub>max</sub> – максимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление.

В таблице 21 представлена зависимость структурных изменений миокарда левого желудочка с параметрами сосудистой жёсткости в исследуемых группах.

У пациентов I группы установлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации и МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, значением DTe, у больных II группы выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации и значением DTe. Отношение E/A изменялось противоположно индексу аугментации в обеих исследуемых группах. У больных подагрой с АГ выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между показателем времени распространения отраженной волны и толщиной ЗСЛЖ и умеренная прямая корреляционная взаимосвязь и значением DTe. Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между скоростью распространения пульсовой волны в аорте и показателями ФВ и СУ в обеих исследуемых группах.

Оценка корреляционной зависимости структурных изменений миокарда левого желудочка с параметрами сосудистой жёсткости в исследуемых группах

Параметры	I группа n=42			II группа n=40		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
AIx и МЖП	0,3**	умеренная	0,006	-	-	-
AIx и ЗСЛЖ	0,3**	умеренная	0,008	-	-	-
AIx и ММЛЖ	0,3**	умеренная	0,006	-	-	-
AIx и ИММЛЖ	0,3**	умеренная	0,006	-	-	-
AIx и E/A	-0,4**	умеренная	<0,001	-0,4**	умеренная	<0,001
AIx и DTe	-	-	-	0,3**	умеренная	0,004
RWTT и ЗСЛЖ	0,2*	слабая	0,040	-	-	-
RWTT и DTe	0,4*	умеренная	0,049	-	-	-
CRPW и ФВ	-0,2*	слабая	0,033	-0,5*	умеренная	0,014
CRPW и СУ	-0,3*	умеренная	0,019	-0,5**	умеренная	0,006

Примечание: МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/A – отношение E/A, DTe – время замедления раннего диастолического кровотока, ФВ – фракция выброса, СУ – систолическое укорочение, AIx – индекс аугментации в аорте, RWTT – время распространения отраженной волны, CRPW – скорость распространения пульсовой волны.

Таким образом, у мужчин с подагрой как в сочетании с АГ, так и с нормотонией наблюдаются многочисленные и разнонаправленные корреляционные взаимосвязи между структурными изменениями миокарда левого желудочка и параметрами центральной, периферической гемодинамики, жёсткости артериальной стенки, характеризующими состояние сердечно-сосудистой системы у данной категории больных.

### **3.8. Взаимосвязь эхокардиографических показателей с некоторыми лабораторными данными и параметрами variability ритма сердца у больных подагрой**

В литературе имеются предположения, что взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и подагрой опосредуется рядом метаболических параметров и ангиогенными факторами роста. Для установления возможных взаимосвязей между уровнем вч-СРБ, инсулина, МК сыворотки крови и мочи, инсулиноподобного фактора роста-1, основного фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и структурно-функциональными параметрами левого желудочка нами проведен корреляционный анализ (таблица 22, 23).

В I группе больных выявлена прямая слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и КДО ЛЖ, во II группе пациентов определена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и КДР ЛЖ, IVRT. Уровень инсулина у больных подагрой с АГ взаимосвязан с показателями КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, IVRT между ними зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь, также выявлена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина и отношением Е/А. У пациентов I группы установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между концентрацией сывороточного содержания МК с МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ. У больных II группы концентрация сывороточного содержания МК изменялась параллельно с КДО ЛЖ и КДР ЛЖ ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,5$ ,  $p=0,018$  соответственно). Зарегистрирована обратная умеренная

корреляционная взаимосвязь между сывороточным содержанием МК и отношением Е/А с обеих исследуемых групп. В группе больных подагрой с АГ уровень МК мочи взаимосвязан со значениями КСО ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ в виде прямой умеренной корреляционной взаимосвязи, и параметров ИММЛЖ, IVRT в виде прямой слабой корреляционной взаимосвязи. Уровень IGF-1 у мужчин I группы ассоциировался с КСР ЛЖ, МЖП ( $r=0,5$ ,  $p=0,036$ ;  $r=0,3$ ,  $p=0,019$  соответственно), с IVRT ( $r=0,2$ ,  $p=0,028$ ). Определена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем IGF-1 и отношением Е/А в обеих исследуемых группах. У больных подагрой в сочетании с АГ установлены обратные корреляционные взаимосвязи фактора роста фибробластов с СУ, отношением Е/А ( $r=-0,3$ ,  $p=0,009$ ;  $r=-0,3$ ,  $p=0,002$  соответственно). У пациентов с подагрой с нормальными цифрами АД зарегистрированы прямая корреляционная взаимосвязь между фактором роста фибробластов и КДР ЛЖ ( $r=0,6$ ,  $p=0,004$ ), умеренная обратная корреляционная взаимосвязь между фактором роста фибробластов с СУ ( $r=-0,5$ ,  $p=0,007$ ), с отношением Е/А ( $r=-0,3$ ,  $p=0,007$ ). В I группе уровень тромбоцитарного фактора роста изменялся параллельно с МЖП и ЗСЛЖ ( $r=0,3$ ,  $p=0,013$ ;  $r=0,3$ ,  $p=0,016$  соответственно). Зарегистрирована обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем тромбоцитарного фактора роста и отношением Е/А в обеих исследуемых группах ( $r=-0,4$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,5$ ,  $p=0,014$  соответственно).

Оценка корреляционной зависимости структурных изменений миокарда левого желудочка с некоторыми лабораторными данными у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией

Параметры	I группа n=41		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
вч-СРБ и КДО ЛЖ	0,2*	слабая	0,027
Инсулин и КДО ЛЖ	0,3**	умеренная	0,006
Инсулин и КСО ЛЖ	0,2*	слабая	0,034
Инсулин и ЗСЛЖ	0,3*	умеренная	0,014
Инсулин и ММЛЖ	0,3*	умеренная	0,011
Инсулин и ИММЛЖ	0,2*	слабая	0,034
Инсулин и Е/А	-0,3**	умеренная	0,007
Инсулин и IVRT	0,3**	умеренная	0,009
МК сыв.кр. и МЖП	0,5**	умеренная	0,018
МК сыв.кр. и ЗСЛЖ	0,5**	умеренная	0,005
МК сыв.кр. и ММЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
МК сыв.кр. и ИММЛЖ	0,4**	умеренная	0,001
МК сыв.кр. и Е/А	-0,3**	умеренная	0,004
МК мочи и КСО ЛЖ	0,3*	умеренная	0,014
МК мочи и ЗСЛЖ	0,3**	умеренная	0,003
МК мочи и ММЛЖ	0,3*	умеренная	0,015
МК мочи и ИММЛЖ	0,2*	слабая	0,025
МК мочи и IVRT	0,2*	слабая	0,040
IGF-1 и КСР ЛЖ	0,5*	умеренная	0,036

Продолжение таблицы 22

Параметры	I группа n=41		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
IGF-1 и МЖП	0,3*	умеренная	0,019
IGF-1 и E/A	-0,4**	умеренная	<0,001
IGF-1 и IVRT	0,2*	слабая	0,028
FGFb и ФВ	-0,2*	слабая	0,034
FGFb и СУ	-0,3**	умеренная	0,009
FGFb и E/A	-0,3**	умеренная	0,002
PDGF-AA и МЖП	0,3*	умеренная	0,013
PDGF-AA и ЗСЛЖ	0,3*	умеренная	0,016
PDGF-AA и УО	-0,2	слабая	0,044
PDGF-AA и E/A	-0,4**	умеренная	<0,001

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E/A – отношение E/A, IVRT – время изоволюметрического расслабления, ФВ – фракция выброса, СУ – систолическое укорочение, УО – ударный объём, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, МК сыв.кр. – мочевая кислота сыворотки крови, МК мочи – мочевая кислота мочи, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, FGFb – основной фактор роста фибробластов, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.

Оценка корреляционной зависимости структурных изменений миокарда левого желудочка с некоторыми лабораторными данными у больных подагрой с нормотонией

Параметры	II группа n=28		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
вч-СРБ и КДР ЛЖ	0,4*	умеренная	0,048
вч-СРБ и IVRT	0,5*	умеренная	0,021
МК сыв.кр. и КДО ЛЖ	0,4**	умеренная	<0,001
МК сыв.кр. и КДР ЛЖ	0,5**	умеренная	0,018
МК сыв.кр. и E/A	-0,3**	умеренная	0,004
IGF-1 и E/A	-0,5*	умеренная	0,023
FGFb и КДР ЛЖ	0,6**	заметная	0,004
FGFb и СУ	-0,5**	умеренная	0,007
FGFb и E/A	-0,3**	умеренная	0,007
PDGF-AA и E/A	-0,5*	умеренная	0,014

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, E/A – отношение E/A, IVRT – время изоволюметрического расслабления, СУ – систолическое укорочение, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, МК сыв.кр. – мочевая кислота сыворотки крови, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, FGFb – основной фактор роста фибробластов, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.



Некоторые параметры variability ритма сердца также были взаимосвязаны с кардиогемодинамическими показателями у пациентов с подагрой (таблицы 24, 25).

Таблица 24

Взаимосвязь показателей кардиогемодинамики с параметрами variability ритма сердца у больных подагрой в сочетании с АГ

Параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
ЧСС и КСО ЛЖ	0,3*	умеренная	0,030
RRNN и КСО ЛЖ	0,3*	умеренная	0,037
SDNN и КСО ЛЖ	0,3*	умеренная	0,035
SDNN и МО	0,4*	умеренная	0,011
RMSSD и КСО ЛЖ	0,4**	умеренная	0,007
RMSSD и МО	0,4**	умеренная	0,006
pNN50 и УО	0,4**	умеренная	0,009
pNN50 и МО	0,5**	умеренная	<0,001
TP и КСР ЛЖ	0,3*	умеренная	0,045
TP и МО	0,3*	умеренная	0,039
LF и КСР ЛЖ	0,4*	умеренная	0,015
HF и КСО ЛЖ	0,4*	умеренная	0,021
LF/HF и КДО ЛЖ	0,4*	умеренная	0,029
LF/HF и КСО ЛЖ	0,4*	умеренная	0,017
LF/HF и КДР ЛЖ	0,4*	умеренная	0,013
LF/HF и КСР ЛЖ	0,3*	умеренная	0,028
LF/HF и УО	0,3*	умеренная	0,050
LF/HF и МО	0,3*	умеренная	0,043
% VLF и МО	0,3*	умеренная	0,031
%LF и КДО ЛЖ	0,4*	умеренная	0,024
%LF и КДР ЛЖ	0,4*	умеренная	0,014
%LF и КСР ЛЖ	0,4*	умеренная	0,015
%HF и КСО ЛЖ	0,4*	умеренная	0,011
%HF и КДР ЛЖ	0,3*	умеренная	0,040
%HF и МО	0,4*	умеренная	0,022

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объём левого желудочка.

Примечание к таблице 24: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, УО – ударный объем, МО – минутный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений,

Примечание к таблице 22: RRNN – среднее значение продолжительности R-R интервалов, SDNN – стандартное отклонение R-R интервалов, RMSSD – среднее квадратичное значение последовательных различий между соседними R-R, pNN50 – доля, деленная на общее количество R-R, TP – общая мощность спектра, LF – мощность волн низкой частоты, HF – мощность волн высокой частоты, LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса, %VLF – относительное значение мощности волн очень низкой частоты, %LF – относительное значение мощности волн низкой частоты, %HF – относительное значение мощности волн высокой частоты.

Как видно из представленной таблицы, параметры variability ритма сердца в группе больных подагрой с АГ демонстрировали прямые корреляционные взаимосвязи между значениями временного анализа (RRNN, SDNN, RMSSD) и КДО ЛЖ, между SDNN, RMSSD, pNN50 и МО. Среди показателей спектрального анализа зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между параметром общей мощности спектра (TP) с КСР ЛЖ и МО ( $r=0,3$ ,  $p=0,045$ ;  $r=0,3$ ,  $p=0,039$  соответственно). Показатель LF, отражающий мощность волн низкой частоты ассоциирован с КСР ЛЖ ( $r=0,4$ ,  $p=0,015$ ). Параметр HF, отражающий мощность волн высокой частоты изменялся параллельно с КСО ЛЖ ( $r=0,4$ ,  $p=0,021$ ). Определена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между коэффициентом вагосимпатического баланса (LF/HF) и КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, УО, МО. Установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между относительным значением мощности волн очень низкой частоты (%VLF) и МО ( $r=0,3$ ,  $p=0,031$ ) и между относительным значением мощности волн низкой частоты (%LF) с КДР ЛЖ и КСР ЛЖ ( $r=0,4$ ,  $p=0,014$ ;  $r=0,4$ ,  $p=0,015$  соответственно). Относительное значение мощности волн очень высокой частоты (%HF) изменялось параллельно с КСО ЛЖ, КДР ЛЖ ( $r=0,4$ ,  $p=0,011$ ;  $r=0,3$ ,  $p=0,040$  соответственно) и МО ( $r=0,4$ ,  $p=0,022$ ).

Зависимость показателей кардиогемодинамики с параметрами variability ритма сердца у больных подагрой с нормотонией

Параметры	II группа n=40		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
TP и УО	0,4*	умеренная	0,026
HF и УО	0,4*	умеренная	0,042
%HF и УО	0,4*	умеренная	0,040
K30:15 и МЖП	0,5*	умеренная	0,022

Примечание: МЖП – межжелудочковая перегородка, УО – ударный объём, TP – общая мощность спектра, HF – мощность волн высокой частоты, %HF – относительное значение мощности волн высокой частоты, K30:15 – коэффициент K30:15.

В группе больных подагрой с нормотонией выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между значениями TP, HF, %HF с ударным объёмом. Значение коэффициента K30:15 ассоциировано с МЖП в виде прямой умеренной корреляционной взаимосвязи.

Таким образом, у мужчин с подагрой как в сочетании с АГ, так и с нормотонией наблюдаются многочисленные корреляционные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами левого желудочка и некоторыми метаболическими показателями, ангиогенными факторами роста, данными variability ритма сердца.

### **3.9. Взаимосвязь лабораторных показателей с параметрами центральной и периферической гемодинамики, данными жесткости сосудистой стенки у больных подагрой**

Известно, что стойкое повышение артериального давления нарушает регуляцию тонуса гладкомышечных клеток – это является пусковым механизмом к ремоделированию артериальной стенки и повышению её жесткости. В

литературе имеются данные, что гиперурикемия является фактором риска развития ССЗ, так как повышенный уровень МК приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая предшествует развитию атеросклероза. Для установления возможных взаимосвязей между уровнем вч-СРБ, инсулина, МК сыворотки крови и мочи, инсулиноподобного фактора роста-1, основного фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и параметрами центральной, периферической гемодинамики, жесткости сосудистой стенки нами проведен корреляционный анализ.

Оценка корреляционной зависимости между параметрами жесткости сосудистой стенки и лабораторными данными представлена в таблице 26.

У больных подагрой с АГ установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации и концентрацией МК сыворотки крови, уровнем МК в моче, IGF-1, FGFb, PDGF-AA. У больных подагрой с нормотонией индекс аугментации изменялся параллельно со значениями МК сыворотки крови и PDGF-AA.

Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между СРПВ с концентрацией МК сыворотки крови, FGFb и PDGF-AA в группе мужчин с подагрой и АГ. Во II группе больных зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между СРПВ и значениями FGFb, PDGF-AA.

Оценка корреляционной зависимости параметров жесткости сосудистой стенки с некоторыми лабораторными данными в исследуемых группах

Параметры	I группа n=41			II группа n=28		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
AIx и МК сыв.кр.	0,3*	умеренная	0,021	0,5**	умеренная	0,017
AIx и МК мочи	0,3*	умеренная	0,012	-	-	
AIx и IGF-1	0,4**	умеренная	<0,001	-	-	-
AIx и FGFb	0,3*	умеренная	0,001	-	-	
AIx и PDGF-AA	0,4**	умеренная	<0,001	0,4*	умеренная	0,029
СРПВ и МК сыв.кр.	0,3**	умеренная	0,003	-	-	-
СРПВ и FGFb	0,3*	умеренная	0,004	0,3*	умеренная	0,012
СРПВ и PDGF-AA	0,2*	слабая	0,035	0,3*	умеренная	0,002

Примечание: AIx – индекс аугментации в аорте, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, МК сыв.кр. – мочевая кислота сыворотки крови, МК мочи – мочевая кислота мочи, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, FGFb – основной фактор роста фибробластов, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.

Определение корреляционных взаимосвязей лабораторных данных с показателями центральной и периферической гемодинамики у больных подагрой в сочетании с АГ представлены в таблице 27.

У пациентов с подагрой и АГ прямой характер корреляционных взаимосвязей установлен между уровнем вч-СРБ и среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub>, САДао<sub>min</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и среднесуточными ПД<sub>max</sub>. Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина сыворотки крови с среднесуточными значениями САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub>, ПД<sub>max</sub>, САДао<sub>mean</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина сыворотки крови и среднесуточными САД<sub>min</sub> и ПД<sub>min</sub>. Установлена прямая слабая корреляционная взаимосвязь между концентрацией МК сыворотки крови с среднесуточным значением ПД<sub>min</sub> ( $r=0,2$ ,  $p=0,036$ ). Уровень МК в моче изменялся параллельно с среднесуточными значениями САД<sub>mean</sub>, ДАД<sub>mean</sub>, ПД<sub>min</sub>. Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между IGF-1 и среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, САД<sub>max</sub>, ПД<sub>min</sub>, ПД<sub>mean</sub>, ПД<sub>max</sub>, САДао<sub>min</sub>, САДао<sub>mean</sub>, ПАД<sub>min</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>. Определена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между FGFb и среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая слабая корреляционная взаимосвязь между FGFb и среднесуточными САДао<sub>min</sub>, САДао<sub>mean</sub>, ПАД<sub>min</sub>. Уровень PDGF-AA ассоциирован с среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub>, ПД<sub>max</sub>, САДао<sub>mean</sub>, САДао<sub>max</sub>, ПАД<sub>min</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>.

Оценка корреляционной зависимости лабораторных данных с показателями центральной и периферической гемодинамики у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией

Параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. САД <sub>min</sub> с вч-СРБ	0,3*	умеренная	0,015
Ср.сут. САД <sub>min</sub> с инсулином	0,2*	слабая	0,029
Ср.сут. САД <sub>min</sub> с IGF-1	0,4**	умеренная	0,001
Ср.сут. САД <sub>min</sub> с FGFb	0,3*	умеренная	0,010
Ср.сут. САД <sub>min</sub> с PDGF-AA	0,3**	умеренная	0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> с вч-СРБ	0,3*	умеренная	0,016
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> с инсулином	0,3**	умеренная	0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> с МК мочи	0,3*	умеренная	0,019
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> с IGF-1	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> с FGFb	0,3**	умеренная	0,013
Ср.сут. САД <sub>mean</sub> с PDGF-AA	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. САД <sub>max</sub> с IGF-1	0,3*	умеренная	0,021
Ср.сут. ДАД <sub>mean</sub> с МК мочи	0,3*	умеренная	0,028
Ср.сут. ПД <sub>min</sub> с инсулином	0,2*	слабая	0,039
Ср.сут. ПД <sub>min</sub> с МК сыв.кр.	0,2*	слабая	0,036
Ср.сут. ПД <sub>min</sub> с МК мочи	0,3*	умеренная	0,014
Ср.сут. ПД <sub>min</sub> с IGF-1	0,3*	умеренная	0,014
Ср.сут. ПД <sub>mean</sub> с вч-СРБ	0,3*	умеренная	0,011
Ср.сут. ПД <sub>mean</sub> с инсулином	0,3**	умеренная	0,001

Продолжение таблицы 27

Клинические параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. ПДmean с IGF-1	0,4**	умеренная	<0,001
Ср.сут. ПД mean с PDGF-AA	0,3**	умеренная	0,006
Ср.сут. ПДmax с вч-СРБ	0,2*	слабая	0,028
Ср.сут. ПДmax с инсулином	0,3*	умеренная	0,012
Ср.сут. ПДmax с IGF-1	0,3**	умеренная	0,002
Ср.сут. ПДmax с PDGF-AA	0,3*	умеренная	0,012
Ср.сут. САДао min с вч-СРБ	0,3*	умеренная	0,025
Ср.сут. САДао min с IGF-1	0,3**	умеренная	0,010
Ср.сут. САДао min с FGFb	0,2*	слабая	0,048
Ср.сут. САДао mean с инсулином	0,3*	умеренная	0,013
Ср.сут. САДао mean с IGF-1	0,3**	умеренная	0,002
Ср.сут. САДао mean с FGFb	0,2*	слабая	0,042
Ср.сут. САДао mean с PDGF-AA	0,3**	умеренная	0,009
Ср.сут. САДао max с PDGF-AA	0,2*	слабая	0,045
Ср.сут. ПАДmin с IGF-1	0,3**	умеренная	0,004
Ср.сут. ПАДmin с FGFb	0,2*	слабая	0,034
Ср.сут. ПАДmin с PDGF-AA	0,3*	умеренная	0,009
Ср.сут. ПАДmean с вч-СРБ	0,3*	умеренная	0,011
Ср.сут. ПАДmean с инсулином	0,3**	умеренная	0,003
Ср.сут. ПАДmean с IGF-1	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. ПАДmean с FGFb	0,3**	умеренная	0,001



Продолжение таблицы 27

Клинические параметры	I группа n=42		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. ПАДmean с PDGF-AA	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. ПАДmax с вч-СРБ	0,3**	умеренная	0,007
Ср.сут. ПАДmax с инсулином	0,3**	умеренная	0,001
Ср.сут. ПАДmax с IGF-1	0,5**	умеренная	<0,001
Ср.сут. ПАДmax с FGFb	0,3**	умеренная	0,004
Ср.сут. ПАДmax с PDGF-AA	0,5**	умеренная	<0,001

Примечание: Ср.сут. САДmin – минимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САДmean – среднее среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. САДmax – максимальное среднесуточное систолическое артериальное давление, Ср.сут. ДАДmean – среднее среднесуточное диастолическое артериальное давление, Ср.сут. ПДmin – минимальное среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. ПДmean – среднее среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. ПДmax – максимальное среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. САДао min – минимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао mean – среднее среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао max – максимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmin – минимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmean – среднее среднесуточное пульсовое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmax – максимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, МК сыв.кр. – мочевая кислота сыворотки крови, МК мочи – мочевая кислота мочи, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, FGFb – основной фактор роста фибробластов, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.

Оценка корреляционной зависимости лабораторных данных с показателями центральной и периферической гемодинамики у больных подагрой с нормотонией

Клинические параметры	II группа n=40		
	Абсолютное значение r Пирсона	Сила корреляционной связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p
Ср.сут. ПДmax с PDGF-AA	0,5*	умеренная	0,028
Ср.сут. САДао min с вч-СРБ	0,5*	умеренная	0,017
Ср.сут. САДао min с инсулином	0,5*	умеренная	0,028
Ср.сут. САДао min с PDGF-AA	0,5*	умеренная	0,031
Ср.сут. САДао max с МК сыв.кр.	0,5*	умеренная	0,028
Ср.сут. ДАДао max с вч-СРБ	0,5**	умеренная	0,021
Ср.сут. ДАДао max с инсулином	0,5*	умеренная	0,016
Ср.сут. ДАДао max с МК мочи	0,5*	умеренная	0,025
Ср.сут. ПАД mean с IGF-1	0,5*	умеренная	0,010
Ср.сут. ПАД mean с FGFb	0,5*	умеренная	0,024
Ср.сут. ПАД max с PDGF-AA	0,5*	умеренная	0,040

Примечание: Ср.сут. ПДmax – максимальное среднесуточное пульсовое давление, Ср.сут. САДао min – минимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. САДао max – максимальное среднесуточное систолическое аортальное давление, Ср.сут. ДАДао max – максимальное среднесуточное диастолическое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmean – среднее среднесуточное пульсовое аортальное давление, Ср.сут. ПАДmax – максимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, МК сыв.кр. – мочевая кислота сыворотки крови, МК мочи – мочевая кислота мочи, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, FGFb – основной фактор роста фибробластов, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.

У пациентов с подагрой и нормотонией зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем PDGF-AA и среднесуточным ПДmax (r=0,5, p=0,028), прямая умеренная корреляционная

взаимосвязь между среднесуточным САДао min и вч-СРБ, инсулином, PDGF- AA. Концентрация МК сыворотки крови изменялась параллельно с среднесуточным САДао max ( $r=0,5, p=0,028$ ). Установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между среднесуточным ДАДао max и вч-СРБ, инсулином ( $r=0,5, p=0,021$ ;  $r=0,5, p=0,016$  соответственно) и прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между среднесуточным ДАДао max и уровнем МК в моче ( $r=0,5, p=0,025$ ). Значение среднесуточного ПАДmean изменялось параллельно с IGF-1 и FGFb ( $r=0,5, p=0,010$ ;  $r=0,5, p=0,024$  соответственно). Зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем PDGF-AA и среднесуточным ПАДmax ( $r=0,5, p=0,040$ ) (таблица 28).

Таким образом, у мужчин с подагрой как в сочетании с АГ, так и с нормальным уровнем АД наблюдаются многочисленные корреляционные взаимосвязи между некоторыми метаболическими показателями, ангиогенными факторами роста и параметрами центральной, периферической гемодинамики, жесткости сосудистой стенки. Установлены независимые детерминанты развития структурно-эластических изменений крупных сосудов у данной категории пациентов.

### **3.10. Прогнозирование риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой**

С целью установления вероятности развития у больных подагрой артериальной гипертензии проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Путем применения логистического регрессионного анализа определена значимость некоторых лабораторных показателей (сывороточного содержания мочевой кислоты, инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста, содержания мочевой кислоты в моче) в структуре модели, служащей для прогнозирования артериальной гипертензии у больных подагрой (таблица 29).

Коэффициенты регрессии в разработанной модели

Модель	B	Среднеквадратическая ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	3,640	1,385	6,907	1	0,009	3,640
Инсулин	-0,01	0,006	2,777	1	0,096	-0,010
МК сыв.крови	-0,006	0,002	7,192	1	0,007	-0,006
МК мочи	0,001	0,0001	4,135	1	0,042	0,001
IGF-1	0,0001	0,002	0,034	1	0,854	0,0001
PDGF-AA	0,0001	0,0001	0,111	1	0,739	0,0001

Примечание: МК сыв. крови- мочева я кислота сыворотки крови, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста-AA.

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,01 \times \text{инсулин} + 0,006 \times \text{МК сыв.кр.} - 0,001 \times \text{МК мочи} - 0,0001 \times \text{ИФР-1} - 0,0001 \times \text{PDGF-AA} - 3,64}}$$

где K – условный коэффициент, отражающий вероятность наличия артериальной гипертензии у больных подагрой; 3,64 – константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ); -0,01, -0,006, 0,001, и 0,0001 – нестандартизованные коэффициенты b; e – основание натурального логарифма ( $e \sim 2,72$ ); инсулин – концентрация инсулина сыворотки венозной крови (пмоль/л); МК сыв.крови – концентрация мочево й кислоты сыворотки крови (мкмоль/л); МК мочи – содержание мочево й кислоты в средней порции утренней мочи (мкмоль/л); ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста-1 (нг/мл); PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста (пг/мл). При значении K 0,65 и более прогнозирует наличие артериальной гипертензии у больных подагрой.

Чувствительность разработанной модели составляет 0,71, специфичность – 1,0; площадь под ROC-криво й составляет 0,87 (95% ДИ=0,75–0,99),  $p=0,02$ ; стандартная ошибка составляет 0,006 (рисунок 13).

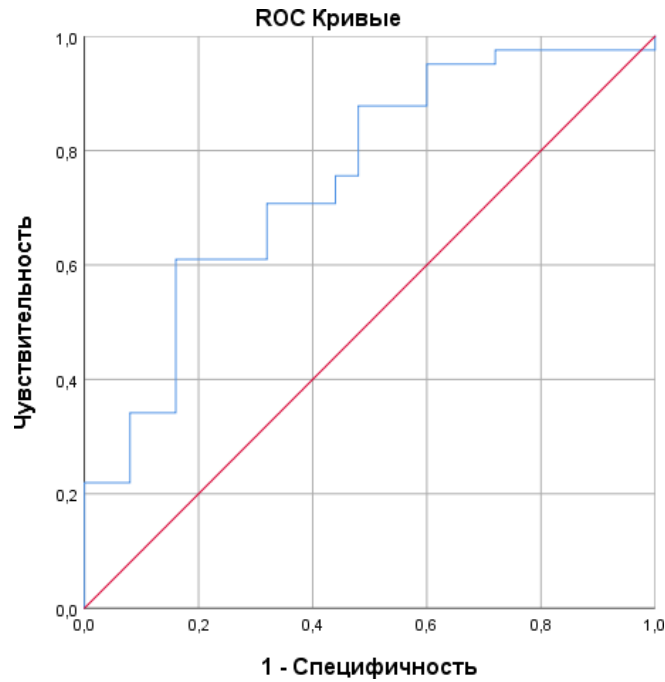


Рисунок 13. Площадь под ROC-кривой для разработанной модели.

Использование данного алгоритма позволит спрогнозировать развитие артериальной гипертензии у больных подагрой и своевременно назначить антигипертензивную терапию данной категории больным для предупреждения поражения органов-мишеней.

### 3.11. Клинический пример

У пациента Е. 49 лет, появились жалобы на покраснение, припухлость, болезненность в правом коленном суставе и первом плюснефаланговом суставе левой стопы, ограничение подвижности в указанных суставах, повышение температуры тела до  $37,8^{\circ}\text{C}$ , снижение трудоспособности. Приступ артрита возник среди ночи после посещения сауны.

Установлено, что первый приступ острого артрита с поражением первого плюснефалангового сустава правой стопы возник в 42-летнем возрасте, характеризующийся интенсивными болями, гиперемией, гипертермией, отёчностью, нарушением функции сустава, повышением температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ . Через 3 дня на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) суставной синдром был полностью купирован.

Повторная атака острого артрита с поражением правого коленного сустава развилась в 49 лет. В течение недели самостоятельно принимал НПВС (нимесулид 200 мг/сут), за медицинской помощью не обращался, отечность, боль, гиперемия в области правого коленного сустава сохранялись, появились боли в первом плюснефаланговом суставе левой стопы, госпитализирован в терапевтический стационар «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Читы.

*Дополнение к анамнезу:* отец и брат страдают подагрой с молодого возраста.

*Объективно:* состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно (ИМТ 29 кг/м<sup>2</sup>). При осмотре опорно-двигательного аппарата определяется ограничение подвижности и болезненность в правом коленном суставе и первом плюснефаланговом суставе левой стопы. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 90 уд.в минуту, АД 120/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края рёберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

*Общий анализ крови:* гемоглобин 167 г/л, эритроциты  $4,99 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $12,6 \times 10^9$  /л, тромбоциты  $218 \times 10^9$  /л, СОЭ 33 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* холестерин 5,2 ммоль/л, ХСЛПВП 0,94 ммоль/л, ХСЛПНП 3,2 ммоль/л, ТАГ 6,78 ммоль/л, индекс атерогенности 4,5. Мочевая кислота сыворотки крови 671 мкмоль/л, мочевая кислота мочи 2154 мкмоль/сут, вч-СРБ 70,1 мг/л, инсулин 86 пмоль/л, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) 184 нг/мл, основной фактор роста фибробластов (FGFb) 2,99 пг/мл, тромбоцитарный фактор роста AA (PDGF-AA) 2963 пг/мл.

*Электрокардиограмма:* ритм синусовый ЧСС 85 уд.в мин. Преобладание потенциалов левого желудочка.

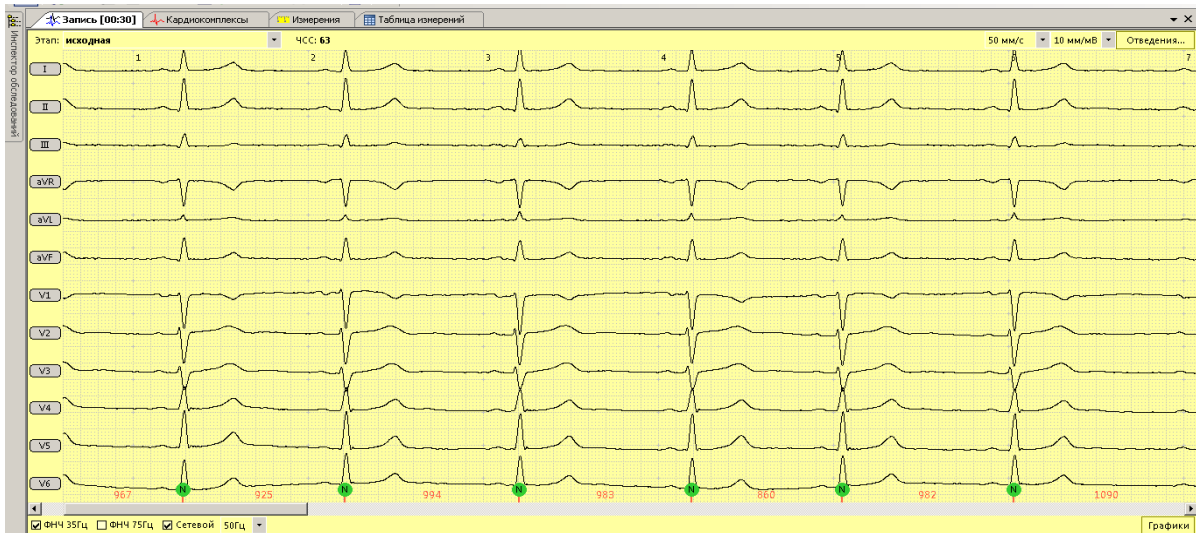


Рисунок 14. Электрокардиограмма пациента Е.

*Рентгенография стоп:* Заключение: Признаки подагрического артрита правого коленного сустава, первого плюснефалангового сустава с обеих сторон, 1 период.

*Основной диагноз:* Хроническая подагра, метаболический вариант, хронический подагрический артрит правого коленного сустава и первого плюснефалангового сустава обеих стоп.

*Осложнения основного заболевания:* НФС I степени.

С целью прогнозирования развития артериальной гипертензии у данного пациента мы применили программу ЭВМ [120]. Были введены данные о концентрации в сыворотке крови, взятой утром натощак, следующих параметров: инсулин, мочевая кислота, IGF-1, PDGF-AA, а также о содержании мочевой кислоты в средней порции утренней мочи. Вывод результата осуществляется в проекции пользовательского окна: загорелось красное окно, получили значение коэффициента К (условный коэффициент, отражающий вероятность развития артериальной гипертензии) более 0,77, что означает вероятность наличия артериальной гипертензии у данного пациента, поскольку доверительный интервал разработанной модели = 0,75–0,99,  $p=0,02$ ; стандартная ошибка составляет 0,006.

**Введите концентрацию параметров исследования:**

Инсулин	<input type="text" value="86"/>	пмоль/л
МК крови	<input type="text" value="671"/>	мкмоль/л
IGF-1	<input type="text" value="184"/>	нг/мл
PDGF-AA	<input type="text" value="2963"/>	пг/мл
МК мочи	<input type="text" value="2154"/>	мкмоль/л

**Условные обозначения:**

Инсулин - концентрация инсулина сыворотки венозной крови, взятой утром натощак (пмоль/л);  
 МК крови - концентрация мочевой кислоты сыворотки венозной крови, взятой утром натощак (мкмоль/л);  
 IGF-1 - концентрация инсулиноподобного фактора



**Рассчитать** вероятность артериальной гипертензии **77,2538350210** %

**Оценить** результат **Имеется артериальная гипертензия** **Очистить** **Выход**

Рисунок 15. Пользовательское окно программы ЭВМ.

Учитывая наличие высокого риска развития артериальной гипертензии (коэффициент К более 0,77 – по данным программы ЭВМ), дальнейшая тактика заключалась в подтверждении АГ методом суточного мониторирования АД с оценкой ЦАД и СРПВ.

*Суточное мониторирование АД:* мин.среднесут.САД 116 мм рт.ст., среднее среднесут.САД 140 мм рт.ст., макс.среднесут.САД 174 мм рт.ст.; мин.среднесут.ДАД 59 мм рт.ст., среднее среднесут.ДАД 61 мм рт.ст., макс.среднесут.ДАД 106 мм рт.ст.; мин.среднесут.ПД 26 мм рт.ст., среднее среднесут.ПД 59 мм рт.ст., макс.среднесут.ПД 84 мм рт.ст.

ИВ САД днем 52%, ночью 100%, ИВ ДАД днем 25%, ночью 33%. Степень ночного снижения САД -1%, ДАД 7%.

Показатели центрального аортального давления: мин.среднесут.САДао 104 мм рт.ст., среднее среднесут.САДао 127 мм рт.ст., макс.среднесут.САДао 162 мм рт.ст.; мин.среднесут.ДАДао 61 мм рт.ст., среднее среднесут.ДАДао 83 мм рт.ст., макс.среднесут.ДАДао 111 мм рт.ст.; мин.среднесут.ПАД 18 мм рт.ст., среднее среднесут.ПАД 44 мм рт.ст., макс.среднесут.ПАД 62 мм рт.ст. СРПВ 13 мс.



**Результаты суточного мониторинга АД**  
 Фамилия И.О.: Е. Код: 1482  
 Адрес: \_\_\_\_\_ Телефон: \_\_\_\_\_  
 Прочие названия: \_\_\_\_\_  
 Возраст: 49 Пол: м Рост (см): 182 Длина аорты (см): 62  
 Вес (кг): 96 История болезни №: \_\_\_\_\_ Отделение: Палата: \_\_\_\_\_  
 Монитор: **ВР1аб ВМСН-2 #12837435 Rev. ВР2095-01.03.00.1689**  
 Начало: 10.06.2013 (09:22) Общее время мониторинга: 23:20  
 Общее число: 98 Условных: 50 Проанализировано: 49 Валидность: 79,06  
 Коррекция по результатам тестовых измерений не проводилась

**Дневные часы (07:00 - 23:00). Число измерений: 34**

Среднее САД	140 мм рт.ст.	возм. повышенное (135...140)
Среднее ДАД	86 мм рт.ст.	норма (85...83)
Индекс времени САД	52 %	высокая (>30%)
Индекс времени ДАД	14 мм рт.ст.	возм. повышенное (15...30%)
Вариаб. САД	14 мм рт.ст.	норма (<15)
Вариаб. ДАД	11 мм рт.ст.	норма (<14)

**Ночные часы (23:01 - 06:59). Число измерений: 15**

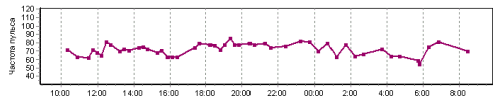
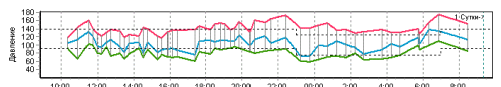
Среднее САД	141 мм рт.ст.	высокая (>125)
Среднее ДАД	77 мм рт.ст.	высокая (>75)
Индекс времени САД	100 %	высокая (>30%)
Индекс времени ДАД	33 %	высокая (>30%)
Вариаб. САД	12 мм рт.ст.	норма (<15)
Вариаб. ДАД	15 мм рт.ст.	высокая (>12)

Среднее пульсовое АД: 59 мм рт.ст., высокая (>53)  
 Степень ночного снижения САД: -18, найбэйвер (<0%)  
 Степень ночного снижения ДАД: 7%, найбэйвер (0%...10%)

**Утренняя динамика**

Величина утр. подъема САД	47 мм рт.ст.	норма (<56)
Величина утр. подъема ДАД	39 мм рт.ст.	высокая (>36)
Скорость утр. подъема САД	43 мм рт.ст./ч	высокая (>10)
Скорость утр. подъема ДАД	15 мм рт.ст./ч	высокая (>6)

**Данные суточного мониторинга АД**



Врач-диагност: \_\_\_\_\_ Лечащий врач: \_\_\_\_\_  
 Дата: " " 20 г.

Код: 1482 Начало исследования: 10.06.2013 (09:22)  
**Общее по 24/48 часам. Число измерений: 49**

	Минимум	Среднее	Максимум	Вариаб.	Коррип. вариаб.	мм рт.ст.
Систол. АД	116	140	174	14	---	мм рт.ст.
Диастол. АД	59	81	109	12	10	мм рт.ст.
Среднее АД	73	103	137	15	---	мм рт.ст.
Пульсовое АД	26	59	84	14	---	мм рт.ст.
Частота пульса	55	72	85	7	---	уд./мин
Индекс ДП	70	101	141	16	---	мм рт.ст./мин
Частота дыхания	---	---	---	---	---	(1/мин)

Систол. АД > 140/125 59%  
 Диастол. АД > 90/75 33%  
**Дневные часы (07:00 - 23:00). Число измерений: 34**

	Минимум	Среднее	Максимум	Вариаб.	Коррип. вариаб.	мм рт.ст.
Систол. АД	116	140	172	14	---	мм рт.ст.
Диастол. АД	61	82	103	11	---	мм рт.ст.
Среднее АД	76	104	132	13	---	мм рт.ст.
Пульсовое АД	26	57	81	14	---	мм рт.ст.
Частота пульса	62	73	85	6	---	уд./мин
Индекс ДП	79	103	131	15	---	мм рт.ст./мин
Частота дыхания	---	---	---	---	---	(1/мин)

Систол. АД > 140 мм 41%  
 Диастол. АД > 90 мм 32%  
**Ночные часы (23:01 - 06:59). Число измерений: 15**

	Минимум	Среднее	Максимум	Вариаб.	Коррип. вариаб.	мм рт.ст.
Систол. АД	127	141	174	12	---	мм рт.ст.
Диастол. АД	59	77	109	15	---	мм рт.ст.
Среднее АД	73	101	137	19	---	мм рт.ст.
Пульсовое АД	38	64	84	15	---	мм рт.ст.
Частота пульса	55	70	82	9	---	уд./мин
Индекс ДП	70	100	141	19	---	мм рт.ст./мин
Частота дыхания	---	---	---	---	---	(1/мин)

Систол. АД > 125 мм 100%  
 Диастол. АД > 75 мм 33%  
**Специальный интервал (10:00 - 10:00). Число измерений: 0**

	Минимум	Среднее	Максимум	Вариаб.	Коррип. вариаб.	мм рт.ст.
Систол. АД	---	---	---	---	---	мм рт.ст.
Диастол. АД	---	---	---	---	---	мм рт.ст.
Среднее АД	---	---	---	---	---	мм рт.ст.
Пульсовое АД	---	---	---	---	---	мм рт.ст.
Частота пульса	---	---	---	---	---	уд./мин
Индекс ДП	---	---	---	---	---	мм рт.ст./мин
Частота дыхания	---	---	---	---	---	(1/мин)

Систол. АД > 140 мм ---  
 Диастол. АД > 90 мм ---

Рисунок 16. Результаты суточного мониторинга артериального давления (оценка периферической гемодинамики).

мониторирования артериального давления (оценка периферической гемодинамики).

Код: 1482 Начало исследования: 10.06.2013 (09:22)  
**Vasotens<sup>®</sup> 24**  
**Анализ ригидности артерий**  
**Общее по 24/48 часам. Число измерений: 49**

Значение	Мин.	Среднее	Макс.	Вариаб.
САД, мм рт.ст.	116	140	174	14
ДАД, мм рт.ст.	59	81	109	12
СрАД, мм рт.ст.	73	103	137	15
ПАД, мм рт.ст.	26	59	84	14
ЧСС, уд./мин	55	72	85	7
Время распространения пульс. волны (RTT), мс	-	-	-	-
Время распространения пульс. волны (RTT), мс, приведенное к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин	-	-	-	-
Время распространения отраженной волны (RWT), мс	87	131	155	18
Время распространения отраженной волны (RWT), мс, приведенное к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин	-	124	-	17
Оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWVao), м/с	10,3	12,5	16,4	2,0
Оценочная скорость пульсовой волны в аорте (PWVao), м/с, приведенное к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин	-	13,0	-	1,9
Индекс ригидности артерий (ARI), мм рт.ст.	51	173	363	61
Индекс ригидности артерий (ARI), мм рт.ст., приведенное к САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд./мин	-	119	-	60
Индекс аугментации (AIx), %	-75	-41	37	22
Индекс аугментации (AIx), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	-	-	-	-
(dP/dt)max, мм рт.ст/с	259	766	1216	223

**Среднее ПАД** 59 мм рт.ст. высокая (>53)  
**Среднее AIx, приведенное к ЧСС=75 уд./мин** -41 % оптимально (<-30)  
**Среднее ARI** 173 мм рт.ст. Риск ИБС: умеренный (81...209)  
**Алгоритмический индекс ригидности сосудов (AASI)** 0,354 норма (<0.70)  
**Среднее PWVao** 12,5 м/с высокая (>10)

Код: 1482 Начало исследования: 10.06.2013 (09:22)  
**Vasotens<sup>®</sup> 24**  
**Анализ центрального артериального давления**  
**Общее по 24/48 часам. Число измерений: 49**

	Мин.	Среднее	Макс.	Вариаб.
САДao, мм рт.ст.	104	127	162	12
ДАДao, мм рт.ст.	61	83	111	13
СрАДao, мм рт.ст.	73	103	137	15
ПАДao, мм рт.ст.	38	64	84	11
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %	-16	11	48	12
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	9	---	11
Амплификация пульсового давления (PPA), %	122	135	148	7
Амплификация пульсового давления (PPA), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	137	---	7
Длительность периода изгибания (EI), мс	275	322	400	29
Длительность периода изгибания (EI), мс, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	316	---	25
Индекс эффективности субэпикардального кровотока (SEVR), %	51	117	194	33
Индекс эффективности субэпикардального кровотока (SEVR), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	121	---	31

Степень ночного снижения САДao: 0%  
 Степень ночного снижения ДАДao: 7%

**Специальный интервал (10:00 - 10:00). Число измерений: 0**

	Мин.	Среднее	Макс.	Вариаб.
САДao, мм рт.ст.	---	---	---	---
ДАДao, мм рт.ст.	---	---	---	---
СрАДao, мм рт.ст.	---	---	---	---
ПАДao, мм рт.ст.	---	---	---	---
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %	---	---	---	---
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	---	---	---
Амплификация пульсового давления (PPA), %	---	---	---	---
Амплификация пульсового давления (PPA), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	---	---	---
Длительность периода изгибания (EI), мс	---	---	---	---
Длительность периода изгибания (EI), мс, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	---	---	---
Индекс эффективности субэпикардального кровотока (SEVR), %	---	---	---	---
Индекс эффективности субэпикардального кровотока (SEVR), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин	---	---	---	---

Рисунок 17. Результаты суточного мониторинга артериального давления (оценка центральной гемодинамики).

мониторирования артериального давления (оценка центральной гемодинамики).

Заключение: при мониторинговании артериального давления в течение суток выявлена стабильная артериальная гипертензия за счет САД и лабильная артериальная гипертензия за счет ДАД с максимальным повышением САД до 174 мм рт.ст., ДАД до 109 мм рт.ст. с ночным повышением САД и недостаточным снижением ДАД ночью. Центральное аортальное давление повышено. Скорость распространения пульсовой волны в аорте повышена.

При проведении ЭхоКГ выявлена незначительная равномерная гипертрофия миокарда левого желудочка с нарушением диастолической функции левого желудочка по гипертрофическому типу, расширение левого и правого предсердий.

*Эхокардиография:* S тела 2,17 м<sup>2</sup>. Левое предсердие 39\*56 мм, КДО ЛП 68 мл, индексированный объем ЛП в 4х камерной позиции 31,3 мл/м<sup>2</sup> - незначительно расширено. Правое предсердие 38\*53 мм, КДО ПП 62 мл, индексированный объем ПП 28,5 мл/м<sup>2</sup> - незначительно расширено. КДР 43 мм, КСР 24 мм, КДО 151 мл, КСО 42 мл, ТМЖП 13 мм, ТЗСЛЖ 12,5 мм, пик E – 50,5, пик A – 89,1, E/A 0,57, DTe 250 мс, IVRT 92 мс, e' septal 8,6, e' lateral 12,9, E/e' mean 5,8, поток трикуспидальной регургитации V peak 297 см/сек., PG 33 мм рт.ст. ФВ по Simpson 4-х камерной позиции 72%, СУ 41%, УО 108 мл, МО 6,9 мл, ММЛЖ 271 г, ИММЛЖ 124 г/м<sup>2</sup>.

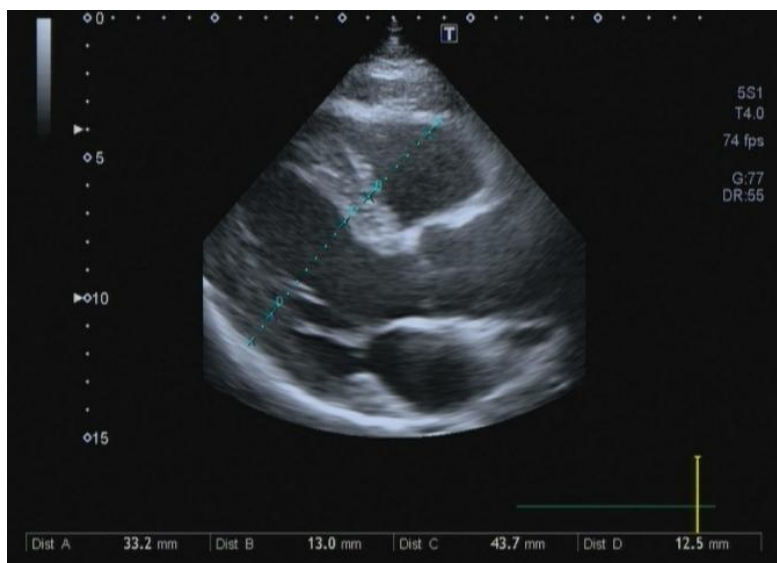


Рисунок 18. ЭхоКГ. Позиция по длинной оси левого желудочка.

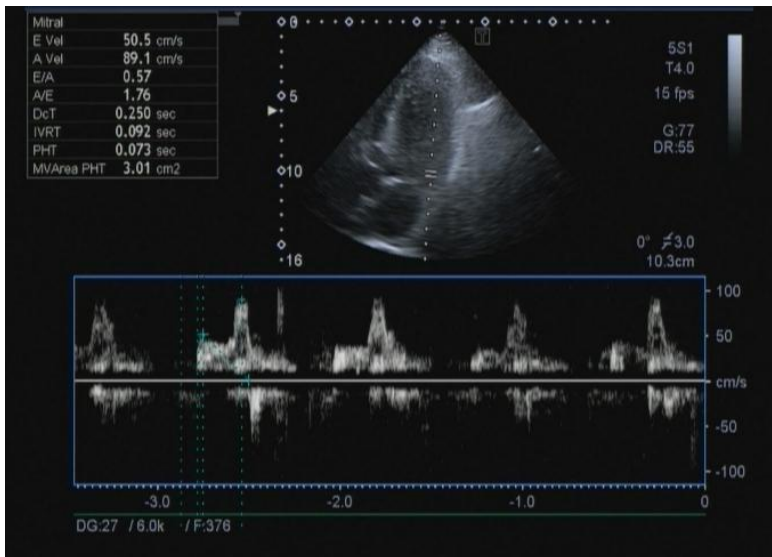


Рисунок 19. ЭхоКГ. Показатели трансмитрального потока.

При проведении variability ритма сердца установлено, что баланс отделов вегетативной нервной системы характеризуется преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при проведении ортостатической пробы снижена.

*Оценка ВРС:* Фоновая запись: ср. ЧСС 89 уд.в мин., TP 1454 мс, SDNN 49 мс, LF/HF 2,72; %VLF 45,1; %LF 40,13; %HF 14,8. Ортостатическая проба: ср. ЧСС 114 уд.в мин., TP 1952 мс, SDNN 40 мс, LF/HF 4,16; %VLF 41,1; %LF 30,5; %HF 14,9. K30/15 – 1,19.

При анализе клинического случая обращает внимание развитие первого приступа подагры у мужчины 42 лет с отягощенной наследственностью. Повторная атака артрита возникла спустя 7 лет, отличалась вовлечением в воспалительный процесс новых суставов, присоединением артериальной гипертензии, которая осложнилась кардиогемодинамическими нарушениями, увеличением жесткости артериальной стенки и повышением ЦАД. Программа ЭВМ прогнозировала высокий риск развития артериальной гипертензии.

Таким образом, применение программы ЭВМ в повседневной практике, обеспечивает возможность прогнозирования артериальной гипертензии у больных подагрой, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об истинном увеличении распространённости подагры [24, 26, 55, 56, 60]. Гиперурикемия традиционно рассматривается как единственная причина развития подагры и уратного нефролитиаза, однако накапливаются данные об ассоциации ее с риском общей и, особенно, сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов (инфаркт миокарда, инсульт), СД 2-го типа, нарушениями липидного обмена, фибрилляцией предсердий, развитием и прогрессированием ХБП, АГ, МС и ИР [12, 37, 39, 45, 49, 160, 173, 192].

Доказано, что ведущей причиной смерти больных подагрой являются кардиоваскулярные нарушения [176]. С учетом имеющихся данных по связи уровня мочевой кислоты с развитием ССЗ можно с большой долей вероятности говорить, что ГУ является серьезным фактором риска развития ССЗ. Кроме того, изучение влияния МК на сосудистую стенку человека показало, что ее повышенный уровень приводит к увеличению свертываемости крови, эндотелиальной дисфункции, которая предшествует развитию атеросклероза. Не случайно в российском Консенсусе 2019 г. по ведению пациентов с ГУ отмечено, что данный фактор риска необходимо рассматривать не только с точки зрения развития заболеваний суставов, но и ССЗ [72].

В нашем исследовании уровень мочевой кислоты сыворотки крови и мочи был повышен в обеих исследуемых группах по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p=0,007$ ). При проведении корреляционного анализа у пациентов I группы установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между концентрацией сывороточного содержания МК с МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, и обратная умеренная корреляционная взаимосвязь отношением Е/А. У больных II группы концентрация сывороточного содержания МК изменялась параллельно с КДО ЛЖ и КДР ЛЖ ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,5$ ,  $p=0,018$  соответственно). В группе больных подагрой с АГ уровень МК мочи взаимосвязан с значениями КСО ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, IVRT. Выявлено,

что концентрация МК в моче изменялась параллельно с значением ИМТ у мужчин с подагрой и АГ ( $r=0,3$ ,  $p=0,009$ ). Данные ассоциации подтверждают вклад ГУ в развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой.

В повседневной практике, диагноз «подагра» выставляют в среднем через 6-8 лет после дебюта болезни, в связи с чем не проводится адекватная коррекция ГУ, что влечёт за собой формирование хронического течения артрита, образования тофусов, функциональной недостаточности, а также развитие АГ, дислипидемии, поражение органов-мишеней, ИР [37, 42, 45, 46, 53, 56, 113].

Анализируя клиническую картину заболевания нами выявлено, что преобладающее большинство пациентов 69 человек (84,2%) имели классическое начало подагры, у 13 пациентов (15,8%) зарегистрирована атипичная картина дебюта болезни. Данные сопоставимы с работой М.В. Карнаковой и соавт., где отмечается статистически значимое увеличение частоты классического дебюта подагры – с 40,8 до 51,2% ( $p<0,001$ ), а также некоторое снижение частоты неклассического ее дебюта, при котором преимущественно поражались мелкие суставы кистей. Авторы показали, при изучении возраста дебюта подагры значимое увеличение числа больных трудоспособного возраста (до 60 лет). Это является свидетельством экономического ущерба, наносимого подагрой [61].

В исследовании М.С. Елисеева (2015) продемонстрировано, что подагра является заболеванием, снижающим качество жизни. Автор указывает, что на показатели качества жизни больных подагрой влияли, прежде всего, клинические проявления самого заболевания: число воспалённых суставов и частота приступов артрита, наличие подкожных тофусов, причем это влияние «перевешивает» влияние коморбидных заболеваний (таких как АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность) [44].

В работе О.А.Щербаковой [145] было доказано, что у больных подагрой на момент постановки данного диагноза в 85% случаев развивалась АГ, в 100% – дислипидемия, в 89% – различные модели архитектоники ЛЖ, у 69% пациентов – ДДЛЖ, которые являются предикторами высокого сердечно-сосудистого риска.

Исследования Е.И. Маркеловой, Н.Н. Кушнарченко, А.Ф. Сисоро, Т.А. Медведевой также доказывают полифункциональность подагры, увеличение удельного веса пациентов с тяжелыми формами заболевания при контролируемом течении АГ [81, 89, 91]. Известно, что подагра и коморбидные заболевания утяжеляют течение друг друга и приводят к выраженному снижению качества и продолжительности жизни больных [40, 44, 61, 68, 90, 181].

В настоящем исследовании у 51% пациентов с подагрой установлена АГ, усугубляющая тяжесть заболевания. Так, длительный анамнез, частота рецидивов, количество вовлеченных в воспалительный процесс пораженных суставов, а также продолжительность артрита у мужчин с подагрой с АГ превышало количество таковых у больных подагрой с нормотонией.

Ассоциация ГУ с ожирением в рамках МС обусловлена влиянием МК на развитие хронического субклинического воспаления в жировой ткани и формированием ИР: МК стимулирует выработку провоспалительных факторов в жировой ткани, таких как моноцитарный хемотаксический протеин-1, снижает выработку адипонектина, активизирующего действие инсулина в скелетных мышцах и печеночной ткани и обратно коррелирующего с факторами сердечно-сосудистого риска.

Избыточный вес часто ассоциирован с ИР и повышением продукции лептина, снижающего выведение МК. Сопряженная с ИР гиперинсулинемия, уменьшает почечную экскрецию МК, приводя к ГУ [47]. Триглицериды, чья повышенная концентрация является компонентом МС, могут стимулировать синтез пуринов *de novo*, увеличивая продукцию МК [188].

В нашем исследовании индекс массы тела у исследуемых мужчин колебался от 21,5 до 39 кг/м<sup>2</sup>. Установлено, что среди больных с АГ не встретились лица с нормальным весом, а среди нормотоников каждый третий мужчина имел нормальную массу тела. Избыточная масса тела у пациентов с подагрой регистрировалась одинаково часто в обеих группах, а ожирение I, II степени преобладало у больных подагрой с АГ (58% против 33%,  $p < 0,05$ ).

При изучении липидного профиля в обеих исследуемых группах, у 56 мужчин (82%) выявлена гиперхолестеринемия, за счет увеличения общей фракции, гипертриглицеридемия – у 43 больных (62%), повышение индекса атерогенности – у 62 пациентов (91%). Таким образом, нарушения липидного обмена у пациентов с подагрой характеризовались выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией, что указывает на глубину метаболических сдвигов и высокую распространенность дислипидемии при подагре.

Известно, что при АГ поражение сердца служит одним из наиболее серьёзных проявлений этого заболевания и мощным фактором риска развития ИБС, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [83]. Многие авторы указывают, что наиболее характерным изменением сердца у пациентов с АГ является ГЛЖ [115, 119, 219]. Полагают, что ведущая роль в развитии ГЛЖ принадлежит механическим (систолическое напряжение стенок левого желудочка, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общего периферического сопротивления и др.) и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам [83].

В настоящее время продолжают исследования, посвященные изучению механизмов формирования кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой. В 2008 г. изучалось утолщение миокарда ЛЖ и увеличение линейных размеров ЛП у пациентов с подагрой [85].

В исследовании Л.А. Шароновой зарегистрировано увеличение ММЛЖ и утолщение его стенок у больных подагрой, страдающих СД 2-го типа, данные изменения ассоциированы с тяжестью нарушений углеводного обмена, содержанием лептина и адипонектина [143].

В нашей работе при анализе ЭхоКГ показателей у пациентов с подагрой с АГ выявлены нарушения основных параметров кардиогемодинамики в виде увеличения размеров ЛП линейного и индексированного, увеличения толщины стенок левого желудочка, повышения значений ММЛЖ и ИММЛЖ [23].

При артериальной гипертензии интерес к изучению диастолической функции ЛЖ обусловлен возможностью развития диастолической сердечной недостаточности.

Под термином «диастолическая дисфункция» подразумевают неспособность желудочков принимать кровь под низким давлением без компенсаторного повышения давления в предсердиях [100]. При этом наполнение желудочков замедлено, отсрочено, либо происходит не полностью, вследствие чего развиваются признаки легочного или системного застоя. Одним из важнейших патогенетических механизмов диастолической дисфункции миокарда являются нарушения его релаксации. Расслабление миокарда – это процесс возвращения волокон сердечной мышцы к первоначальному состоянию после их сокращения. Он захватывает вторую половину систолы, период изоволюмического снижения давления в левом желудочке и начало фазы быстрого его наполнения. Расслабление миокарда является активным процессом, при котором расходуется около 15% всех энергетических затрат сердечной мышцы. При различных состояниях, приводящих к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (ишемия, гибернация миокарда, ГЛЖ), раньше всего нарушается именно эта функция миокарда [100].

Таким образом, нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка – это следствие нарушения процесса активной релаксации и нарастания жесткости камер сердца.

Увеличение жесткости сосудов является основной причиной прогрессирования гипертонического сердца с развитием диастолической сердечной недостаточности.

В работе А.Б. Хадзегова изучались возможности ТДГ, установлено, что эластичность системных артерий служит показателем функционального состояния ЛЖ и наиболее тесно связана с ранней диастолической скоростью ( $r=0,46$ ;  $p=0,004$ ), отношением  $E/E_m$  ( $r=-0,44$ ;  $p=0,005$ ) и систолической скоростью миокарда ЛЖ ( $r=0,41$ ;  $p=0,01$ ) по данным ТДЭхоКГ, а также с величиной САД ( $r=-0,70$ ;  $p<0,01$ ) и возрастом больных ( $r=-0,40$ ;  $p=0,01$ ). При отсутствии нарушений



диастолической функции ЛЖ эластичность системных артерий у больных АГ лучше коррелирует с систолической нагрузкой на миокард, уровнем предсердного натрий-уретического пептида и толерантностью к физической нагрузке (ФН) [22].

Показатели ТДГ исследования признаны более чувствительными индикаторами функционального состояния миокарда, чем данные стандартной ЭхоКГ [22]. ТДГ позволяет исследовать скрытую ДДЛЖ еще до развития ГЛЖ, достоверно дифференцировать псевдонормализацию трансмитрального профиля, а также оценивать давление наполнения ЛЖ [22].

В нашем исследовании анализ параметров ТДГ исследования скорости движения миокарда в период раннего диастолического наполнения ЛЖ при измерении на уровне митрального кольца в его латеральных отделах и миокарда перегородки показал наличие ДДЛЖ у 46% больных I группы и у 17% пациентов II группы (уровень значимости различий  $p=0,05$ ).

Далее мы проанализировали взаимосвязи между структурно-функциональными показателями ЛЖ и параметрами трансмитрального потока, так у пациентов с подагрой с АГ зарегистрирована обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между отношением E/A и МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между значением IVRT и МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ. У больных подагрой с нормотонией выявлена прямая заметная корреляционная взаимосвязь между показателем DTe и толщиной МЖП, ЗСЛЖ.

По данным разных авторов АГ страдают от 30 до 45% населения Земли [209].

Традиционным стандартом диагностики АГ является метод СМАД [76]. Общепринятым анализом показателей СМАД является вычисление средних величин АД за 24 часа и в отдельные отрезки времени (день, ночь), оценка вариабельности АД, а также СНС АД [29]. Уровень ночного АД, как и его утренний подъем, тесно связан с повышением концентрации вазоактивных веществ в плазме крови, он является фактором, тесно коррелирующим с

поражением органов мишеней, и, по-видимому, играет существенную роль в прогнозе заболевания [63, 64].

Нами установлено, что у больных подагрой, страдающих АГ, медиана среднесуточного САД была на 10,5% выше значений медианы среднесуточного САД у пациентов с подагрой с нормальным уровнем АД и на 14% выше медианы среднесуточного САД у здоровых лиц. Кроме того, у пациентов I группы медиана среднесуточного ДАД увеличивалась в среднем на 11,5% по сравнению со II группой и на 8,5% – по сравнению с III группой. При анализе параметров ПД установлено, что медиана среднесуточного ПД у больных подагрой с АГ превышала медиану данного показателя в контрольной группе в 1,31 раза и в группе сравнения – в 1,21 раза. Обращает на себя внимание тот факт, что медианные показатели среднесуточного ПД у пациентов II группы увеличивались относительно контрольной группы в 1,16 раза, что может указывать на повышение жесткости крупных артерий у мужчин, страдающих подагрой с нормальными цифрами АД [32].

Многие исследования доказывают взаимосвязь между характеристиками суточного профиля АД (вариабельностью АД и степенью его ночного снижения) со структурно-функциональными характеристиками ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа нами установлено большое количество ассоциаций между структурно-функциональными показателями ЛЖ и параметрами центральной и периферической гемодинамики у больных подагрой с АГ. В группе пациентов с подагрой с нормотонией были установлены корреляционные взаимосвязи между показателями трансмитрального потока и некоторыми данными СМАД.

Проанализировав показатели суточного ритма АД, нами установлено, что более чем у половины пациентов (62%) подагрой в сочетании с АГ регистрировалась недостаточная степень ночного снижения АД (нондипперы) за счет САД и каждого третьего пациента (29%) за счет ДАД. Артериальная гипертензия у больных I группы была сопряжена с формированием наиболее неблагоприятных вариантов суточного ритма АД: профиля с устойчивым

повышением АД в ночное время (найтпикеры) у 19% за счет САД и у 24% за счет ДАД; и профиля с избыточным снижением АД в ночное время (гипердипперы) у 7% за счет САД и у 16% за счет ДАД. В группе пациентов с подагрой с нормальными цифрами АД преобладали больные с нормальным профилем АД (дипперы) 68% за счет САД и 65% за счет ДАД. Между тем, треть пациентов II группы (30%) имели недостаточный уровень ночного снижения АД за счет САД (нондиппер).

Доказано, что центральное аортальное давление является предиктором развития ССЗ [1, 136].

Далее в своем исследовании мы оценили параметры центральной гемодинамики, выявлено значимое увеличение центрального среднесуточного систолического и диастолического аортального давления (среднего, максимального и минимального) у пациентов с подагрой и АГ как по сравнению с больными подагрой с нормальным уровнем АД, так и по сравнению с контрольной группой [79].

В настоящее время существует термин ПООГ (поражение органов, обусловленное гипертензией), отражающий структурные и функциональные изменения в таких органах как: сердце, сосуды, головной мозг, почки, сетчатка глаза [138]. В рекомендациях по лечению больных с артериальной гипертензией ESC/ESH от 2018 года говорится о большой важности включения оценки поражения органов-мишеней в план обследования больных гипертонической болезнью, т.к. это способствует выявлению пациентов с высоким и очень высоким риском [177].

Важным механизмом роста АД считается прогрессивное увеличение жёсткости крупных артерий, определяемое по уровню ПД. Согласно современным представлениям среднесуточная величина ПД  $> 53$  мм рт. ст. ассоциируется с высокой частотой ССО и неблагоприятным прогнозом у больных АГ [198].

В нашей работе у больных подагрой увеличены среднесуточные значения (среднее и максимальное) пульсового давления как периферического, так и

центрального, важно отметить наличие достоверной разницы между больными подагрой с АГ и нормотонией. Величина ПД определяет повреждающее действие пульсовой волны на сосуды органов-мишеней. Высокое ПД взаимосвязано с нарушением мозгового кровообращения и развитием инфаркта миокарда [155]. Величина ПД косвенно отражает жесткость сосудов, при повышении жесткости сосудов отраженная волна возвращается в восходящую часть аорты в раннюю систолу и приводит к увеличению систолического давления, и соответственно возрастает ПД в аорте.

Повышение ПД в обеих исследуемых группах больных влечет за собой комплекс неблагоприятных изменений суточного профиля АД, ответственных за развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, увеличение среднесуточных значений АД, ИВ нагрузки давлением.

К одним из факторов бессимптомного поражения органов, опосредованного гипертензией относится артериальная жесткость.

Крупные артерии, такие как аорта, сонные и подвздошные, не только доставляют кровь от сердца к периферическим тканям, но и являются своеобразным «амортизатором», преобразующим пульсирующий кровоток в равномерный. Благодаря пространственно организованной сети волокон эластина, аорта и другие крупные артерии могут расширяться под действием высокого давления и поглощать энергию, возникающую во время сокращения сердца. Волокна коллагена препятствуют чрезмерному растяжению артерий, а слой гладкомышечных клеток поддерживает давление, необходимое для нормального кровоснабжения органов во время диастолы [166].

При стойком повышении АД, например, при АГ, нарушается регуляция тонуса гладкомышечных клеток. Длительное стрессовое состояние мышечного слоя артериальной стенки является пусковым механизмом к ее ремоделированию. Волокна эластина заменяются коллагеном, слой гладкомышечных клеток гипертрофируется, что приводит к сужению внутреннего и расширению наружного диаметра сосуда и быстрому повышению жесткости артериальной стенки [117, 217].

Большинство исследований выявили повышение СРПВ у больных АГ по сравнению с нормотониками. Некоторые авторы отмечают наличие достоверной корреляционной взаимосвязи между СРПВ и уровнем систолического, диастолического или среднего АД, однако, в некоторых исследованиях такой зависимости выявлено не было [155]. Основной причиной повышения СРПВ у больных АГ является изменение эластических свойств артериальной стенки, уменьшение внутреннего диаметра сосуда, связанное с ремоделированием артерий. Недавно выполненные исследования показали, что жесткость крупных артерий также зависит от активности СНС. Повышение активности СНС при АГ приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления, сократимости миокарда и ЧСС. Частота сердечных сокращений является важным регулятором эластичности крупных артерий: сосуд становится более жестким, если время для его растяжения ограничено. Таким образом, увеличение СРПВ при АГ обусловлено не только уровнем АД, но и ремоделированием артериальной стенки, преобладанием симпатического влияния на сосуды, повышением ЧСС [155].

В исследованиях К. Cruickshank и Т. Willum-Hansen у пациентов с АГ, СД, атеросклерозом изучалось влияние ожирения на СРПВ, выявлено, что увеличение веса, ИМТ или окружности талии сопровождалось повышением СРПВ [171, 248].

В недавнем исследовании с 402 участниками с ГУ в сочетании с АГ в рамках МС была ассоциирована с повышением жесткости артериальной стенки [224].

В настоящее время определены нормативные значения для скорости распространения пульсовой волны. Считается, что повышение СРПВ более 10 м/с, является независимым маркером значимого нарушения функции аорты у пациентов с артериальной гипертензией [110]. Однако в рутинной практике данное исследование до сих пор пока не используется. Эталонным методом определения этого параметра является апplanationная тонометрия, но имеющиеся исследования [217] говорят о сопоставимости данных, полученных на аппарате SphygmoCor с данными суточного мониторирования на аппарате BPLab,

который мы применили в своем исследовании. Нами установлено увеличение СРПВ в обеих исследуемых группах по сравнению со здоровыми мужчинами. Частота встречаемости повышенных значений СРПВ у мужчин с подагрой и АГ практически в полтора раза превышала таковые по сравнению с больными подагрой с нормальным уровнем АД. Показатели времени распространения отраженной волны от бифуркации аорты, индекс аугментации в аорте увеличены в обеих группах пациентов с подагрой по сравнению с группой контроля, что косвенно говорит о большей скорости пульсовой волны и повышении ригидности сосудов у данной категории пациентов.

Нами установлено увеличение СРПВ и времени распространения отраженной волны в обеих группах пациентов с подагрой по сравнению с группой контроля. Индекс аугментации в аорте практически в полтора раза выше у мужчин I группы по сравнению с II группой (уровень значимости различий  $p=0,01$ ), в 2,5 раза выше в I группе по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p=0,007$ ), у больных II группы данный показатель также был выше по сравнению с III группой в 1,8 раза (уровень значимости различий  $p=0,014$ ). В последнее время индекс аугментации рассматривают как новый независимый предиктор кардиоваскулярных событий, индикатор механической перегрузки левого желудочка, ведущей к артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности [69].

Для установления возможных ассоциаций между структурно-функциональными параметрами ЛЖ и показателями артериальной ригидности, нами проведен корреляционный анализ. Установлено, что у пациентов I группы установлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации с МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, значением DTe, у больных II группы выявлена умеренная прямая корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации с значением DTe. Отношение E/A изменялось противоположно индексу аугментации в обеих исследуемых группах.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что у больных подагрой имеет место поражение органов-мишеней в виде увеличения жесткости сосудистой

стенки, что автоматически переводит пациентов из группы низкого риска по сердечно-сосудистой смертности в группу высокого риска, тем самым, меняя тактику ведения пациента. Помимо этого, у мужчин с подагрой с нормальными цифрами АД также имеются некоторые изменения, отражающие тенденцию к увеличению жесткости сосудистой стенки, как независимому предиктору сердечно-сосудистых событий. В результате полученных данных внедрение в рутинную практику обследования мужчин с подагрой СМАД и СПРВ является обоснованным и способствует выявлению ранних предикторов сердечно-сосудистых катастроф, что служит основанием для начала профилактических мероприятий и более тщательному диспансерному учету.

В рекомендациях American Heart Association (АНА) от 2017 года говорится о том, что измерение артериальной жесткости обладает дополнительной ценностью, при прогнозировании будущих сердечно-сосудистых событий с учетом стандартных факторов риска ССЗ (Класс IIa, уровень доказательности А) [149].

Известно, что ВНС играет ключевую роль в формировании любого патологического процесса в организме, в том числе и развитии гипертонической болезни, не вызывает сомнения важность ранней диагностики нарушений в ее работе [64].

Область применения исследования ВРС в клинической практике достаточно широка [17, 25, 70, 77]. Данный метод применяется для ранней диагностики диабетической и алкогольной нейропатии, для оценки сохранности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией с ГЛЖ и после трансплантации сердца [186]. Однако максимальное количество исследований посвящено исследованию ВРС у пациентов с различными вариантами поражения сердца для стратификации риска жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [3, 5, 94, 95, 186]. Установлено, что снижение показателей ВРС является независимым предиктором смерти у пациентов с инфарктом миокарда и неблагоприятных исходов у больных как со стабильной [109], так и нестабильной стенокардией

[28]. Снижение ВРС является предиктором желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти не только у больных с ИБС, но и с хронической сердечной недостаточностью и АГ. Предполагается, что эпизоды внезапной смерти у больных АГ, особенно при наличии ГЛЖ связаны как с желудочковыми аритмиями, так и со снижением ВРС [95]. Доказано, что у пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией, происходит ослабление тонуса вегетативной регуляции сердечного ритма, проявляющееся в снижении абсолютных значений общей мощности спектра ВРС, преимущественно за счет периферических симпатических и вагусных влияний [66]. Есть данные о взаимосвязи показателей ВРС у больных АГ с особенностями циркадных колебаний АД [67], с наличием ГЛЖ [70].

На основании короткой 5-ти минутной записи ЭКГ мы проанализировали базовые положения по данным кардиоинтервалографии: общий уровень нейрогуморальной регуляции оценивающийся по SDNN и TP у больных подагрой в обеих исследуемых группах был снижен; снижение параметров HF%, LF%, RMSSD, pNN50 у больных с подагрой в обеих исследуемых группах свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела; анализируя вегетативный баланс по показателю LF/HF у пациентов с подагрой в обеих исследуемых группах преобладала СНС. Таким образом, по результатам исследования короткой 5-ти минутной записи ЭКГ у пациентов с подагрой выявлено снижение показателя TP, преобладание в структуре спектральной мощности волн VLF и  $LF/HF > 1,5$ , что характеризует плохое функциональное состояние организма [94, 95]

При оценке показателей как во время фоновой записи, так и при ортостатической пробе обращает на себя внимание, что в структуре спектрального анализа преобладают волны очень низкой частоты у всех исследуемых пациентов. Волны данной частоты крайне медленные, не могут обеспечить адекватную реактивность сердечно-сосудистой системы, резко снижают толерантность к физической нагрузке.



Выявленные изменения указывают на нарушения как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. В доступной нам литературе мы не нашли работ посвященных изучению ВНС у больных подагрой, однако, имеются множество исследований, подтверждающих наличие симпатикотонии и парасимпатической недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [146].

Корреляционный анализ показал наличие ассоциаций между кардиогемодинамическими показателями (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КДР ЛЖ, УО, МО) и значениями временного анализа (RRNN, SDNN, RMSSD), спектрального анализа (TP, LF, HF, LF/HF, %VLF, %LF, %HF) ВРС у больных подагрой с АГ. В группе больных подагрой с нормотонией выявлена обратная умеренная корреляционная связь между значениями TP, HF, %HF с УО, значение коэффициента K30:15 ассоциировано с толщиной МЖП в виде прямой умеренной корреляционной взаимосвязи.

Установлено, что большая часть (около 2/3) больных подагрой погибают от ССЗ, связанных с атеросклерозом и хронической почечной недостаточностью. Надо отметить, что в последние годы подчеркивается значение иммунного воспаления в развитии атеросклероза [56]. Увеличение сывороточного уровня СРБ при кардиальной патологии связывают с неблагоприятным прогнозом [158, 213]. Аспект кардиоваскулярной патологии при подагре непосредственно связан с изучением роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [106].

В исследовании С.М. McEniery (2010), проведенном у людей с нормальным уровнем АД, было доказано, что повышение уровня СРБ является независимым предиктором развития у них в будущем АГ [153].

В работе Е.И. Маркеловой и соавт. (2012) было показано, что ГЛЖ у больных подагрой ассоциировалась с возрастом, АГ, ожирением, ГУ, повышением уровня СРБ, выявлена связь между уровнем СРБ и ИММЛЖ, ТМЖП [89]. Позже, в работе этого же автора была доказана связь С-реактивного протеина с ИММЛЖ у больных подагрой, что указывает на непосредственное

участие хронического системного воспалительного ответа в механизмах ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории больных [90].

В нашей работе уровень вч-СРБ был увеличен у пациентов с подагрой, как в сочетании с АГ, так и у нормотоников по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p < 0,001$ ). При проведении корреляционного анализа в I группе больных выявлена прямая слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и КДО ЛЖ ( $r=0,2$ ,  $p=0,027$ ), во II группе пациентов определена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и КДР ЛЖ, IVRT ( $r=0,4$ ,  $p=0,048$ ;  $r=0,5$ ,  $p=0,021$  соответственно) [80].

В 20-летнем наблюдении за 825 мужчинами было показано, что единственным независимым предиктором повышения СРПВ в период наблюдения был уровень СРБ, а не АД, концентрация глюкозы и окружность талии, что свидетельствовало о важности хронического воспаления в прогрессировании артериальной жесткости [153]. В нашей работе ассоциаций между концентрацией вч-СРБ и данными СРПВ не было найдено.

Как известно, повышенная концентрация инсулина при нормальном уровне глюкозы может свидетельствовать о наличии ИР [107]. Инсулин снижает уровень гликемии в первую очередь за счет усиления метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных тканях (скелетной мускулатуре и жировой ткани), а также за счет ингибирования продукции глюкозы в печени. При ИР вышеперечисленные органы и ткани не реагируют на инсулин в его нормальной концентрации, тем самым определяя увеличение уровня гликемии и ответное на это компенсаторное увеличение выработки инсулина.

В нашем исследовании концентрация инсулина была увеличена у пациентов с подагрой, как в сочетании с АГ, так и у нормотоников по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p < 0,001$ ).

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканей. ИР мышечной ткани связана с увеличением количества ТГ и изменением метаболизма СЖК, которые также являются субстратом для синтеза ТГ, тем самым приводя к развитию

гипертриглицеридемии. Повышение уровня ТГ усиливает ИР, так как триглицериды являются негормональными антагонистами инсулина. [141].

В своей работе мы зарегистрировали нарушения липидного обмена у пациентов с подагрой в виде выраженной дислипидемии и атерогенной триглицеридемии, что указывает на глубину метаболических сдвигов и высокую распространенность дислипидемии при подагре.

Влияние ИР на старение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции происходит за счет влияния инсулина на митогенез. В определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению ИФР-1 и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирующих мобилизацию прогениторных клеток из костного мозга или тканевых депо [196]. Гиперинсулинемия может сенсibilизировать клетки гладкой мускулатуры сосудов или эндотелиальные клетки к митогенному влиянию различных ростовых факторов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщению КИМ), развитию атеросклероза и ускоренному сосудистому старению.

В исследовании О.В. Шпагиной и соавт. (2014) изучалась прогностическая значимость гормона роста и ИФР-1 в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с избыточным весом и ожирением. Повышенный уровень ИРФ-1 наблюдался чаще в группе больных с ИБС. Найдена положительная связь между ИМТ и ИРФ-1. Выявлена положительная связь ИРФ-1 с АГ как в группе ИБС, так и в группе здоровых. Выявлены положительные корреляционные связи между концентрацией ИРФ-1 и уровнем триглицеридов ( $r=0,42$ ;  $p=0,001$ ), а также гормон роста и ИРФ-1 положительно коррелировали с показателями ЭхоКГ, ИРФ-1 с индексом коронарного кальция, ТГ и ЛПВП [31].

В нашем исследовании концентрация IGF-1 была увеличена у пациентов с подагрой, как в сочетании с АГ, так и у нормотоников по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p<0,001$ ). При статистическом анализе концентрация инсулина у больных подагрой с АГ ассоциировалась с

показателями КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, IVRT между ними зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь, также выявлена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина и отношением Е/А. Уровень IGF-1 у мужчин I группы ассоциировался с КСР ЛЖ, МЖП ( $r=0,5$ ,  $p=0,036$ ;  $r=0,3$ ,  $p=0,019$  соответственно), с IVRT ( $r=0,2$ ,  $p=0,028$ ). Определена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем IGF-1 и отношением Е/А как у пациентов с подагрой с АГ, так и у нормотоников ( $r=-0,4$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,5$ ,  $p=0,023$  соответственно). Полученные результаты доказывают участие IGF-1 в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Мы изучали содержание PDGF-AA и FGFb в сыворотке крови больных подагрой, их концентрация была увеличена как у пациентов с подагрой в сочетании с АГ, так и у нормотоников по сравнению с группой контроля (уровень значимости различий  $p<0,001$ ).

В работе S.N. Park и соавт. (2018) 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 [206].

В исследовании Т.А. Медведевой (2019) изучалось 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, автор установил стойкую связь повышенной экспрессии FGF-basic с гиперурикемией и содержанием вч-СРБ, что дополнительно негативно влияет на тонус сосудов и усугубляет патологические эффекты факторов клеточного роста [91].

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 ДДЛЖ (отношением E/Em, индексом КДО ЛП,  $p < 0,05$ ) [91].

В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа, у больных подагрой в сочетании с АГ, установлены обратные корреляционные взаимосвязи фактора роста фибробластов с СУ, отношением E/A ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,009$ ;  $r = -0,3$ ,  $p = 0,002$  соответственно). У пациентов с подагрой с нормальными цифрами АД зарегистрирована прямая корреляционная взаимосвязь фактора роста фибробластов с КДР ЛЖ ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,004$ ), обратная корреляционная взаимосвязь фактора роста фибробластов с СУ ( $r = -0,5$ ,  $p = 0,007$ ) и с отношением E/A ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,007$ ). В I группе уровень тромбоцитарного фактора роста изменялся параллельно с МЖП и ЗСЛЖ ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,013$ ;  $r = 0,3$ ,  $p = 0,016$  соответственно). Зарегистрирована обратная умеренная корреляционная связь между уровнем тромбоцитарного фактора роста и отношением E/A в обеих исследуемых группах ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,5$ ,  $p = 0,014$  соответственно).

Бесконтрольный синтез инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста активирует деление фибробластов, гладкомышечных клеток и усиливает тромбообразование. Таким образом, наблюдается снижение эластичных свойств, сужение просвета сосуда и изменение реакции на внешние факторы, что приводит к ускорению атеросклеротического процесса [218].

В нашей работе при оценке корреляционной зависимости между показателями центральной и периферической гемодинамики, жесткости сосудистой стенки и лабораторными данными выявлено большое количество ассоциаций. У больных подагрой с АГ установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации и концентрацией МК сыворотки крови, уровнем МК в моче, IGF-1, FGFb, PDGF-AA. У больных подагрой с нормотонией индекс аугментации изменялся параллельно со значениями МК сыворотки крови и PDGF-AA. Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между СРПВ с концентрацией МК сыворотки крови, FGFb, и PDGF-AA в группе мужчин с подагрой и АГ. Во II группе больных

зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между СРПВ и значениями FGFb, PDGF-AA.

Изучая корреляционную зависимость у пациентов с подагрой и АГ установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub>, САДао<sub>min</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем вч-СРБ и среднесуточными ПД<sub>max</sub>. Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина сыворотки крови с среднесуточными значениями САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub>, ПД<sub>max</sub>, САДао<sub>mean</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина сыворотки крови и среднесуточными САД<sub>min</sub> и ПД<sub>min</sub>. Установлена прямая слабая корреляционная взаимосвязь между концентрацией МК сыворотки крови с среднесуточным значением ПД<sub>min</sub> ( $r=0,2$ ,  $p=0,036$ ). Уровень МК в моче изменялся параллельно с среднесуточными значениями САД<sub>mean</sub>, ДАД<sub>mean</sub>, ПД<sub>min</sub>. Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между IGF-1 и среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, САД<sub>max</sub>, ПД<sub>min</sub>, ПД<sub>mean</sub>, ПД<sub>max</sub>, САДао<sub>min</sub>, САДао<sub>mean</sub>, ПАД<sub>min</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>. Определена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между FGFb и среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>; прямая слабая корреляционная взаимосвязь между FGFb и среднесуточными САДао<sub>min</sub>, САДао<sub>mean</sub>, ПАД<sub>min</sub>. Уровень PDGF-AA ассоциирован с среднесуточными значениями САД<sub>min</sub>, САД<sub>mean</sub>, ПД<sub>mean</sub>, ПД<sub>max</sub>, САДао<sub>mean</sub>, САДао<sub>max</sub>, ПАД<sub>min</sub>, ПАД<sub>mean</sub>, ПАД<sub>max</sub>.

У пациентов с подагрой и нормотонией зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем PDGF-AA и среднесуточным ПД<sub>max</sub> ( $r=0,5$ ,  $p=0,028$ ), прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между среднесуточным САДао<sub>min</sub> и вч-СРБ, инсулином, PDGF-AA. Концентрация МК сыворотки крови изменялась параллельно с среднесуточным САДао<sub>max</sub> ( $r=0,5$ ,  $p=0,028$ ). Установлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между среднесуточным ДАДао<sub>max</sub> и вч-СРБ, инсулином ( $r=0,5$ ,  $p=0,021$ ;  $r=0,5$ ,

$p=0,016$  соответственно) и прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между среднесуточным ДАД<sub>до тах</sub> и уровнем МК в моче ( $r=0,5$ ,  $p=0,025$ ). Значение среднесуточного ПАД<sub>mean</sub> изменялось параллельно с IGF-1 и FGFb ( $r=0,5$ ,  $p=0,010$ ;  $r=0,5$ ,  $p=0,024$  соответственно). Зарегистрирована прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем PDGF-AA и среднесуточным ПАД<sub>max</sub> ( $r=0,5$ ,  $p=0,040$ ).

Многочисленные исследования продемонстрировали влияние IGF-1, FGFb и PDGF-AA на патогенетические процессы, способствующие развитию кардиоваскулярных заболеваний, в зависимости от изменения концентрации данных белков [51, 57, 133].

## ВЫВОДЫ

1. У больных подагрой в 51% случаев выявлена артериальная гипертензия 1, 2 степени. Данная категория пациентов отличается длительным течением заболевания, имеет более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче по сравнению с больными подагрой с нормальным уровнем артериального давления. Количество вовлеченных в воспалительный процесс пораженных суставов и частота подагрических атак в год у мужчин с подагрой в сочетании с артериальной гипертензией превышало количество таковых у нормотензивных пациентов.
2. У больных подагрой, ассоциированной с артериальной гипертензией, выявлены нарушения основных параметров кардиогемодинамики. Увеличение индексированного размера левого предсердия, а также гипертрофия левого желудочка у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией регистрировалась чаще по сравнению с больными подагрой и нормотонией ( $p < 0,001$ ). Частота диастолической дисфункции левого желудочка у больных подагрой ассоциированной с артериальной гипертензией в 2,7 раза превышала таковую у мужчин с нормальным уровнем артериального давления ( $p < 0,05$ ).
3. При изучении variability ритма сердца выявлено значимое снижение абсолютных значений временных (SDNN, RMSSD, pNN50) и спектральных показателей (TP, LF, HF) у больных подагрой с артериальной гипертензией и нормотонией по сравнению с группой контроля. Преобладание волн сверхнизкой частоты и максимальное значение коэффициента LF/HF, свидетельствует об увеличении симпатических влияний у данной категории больных.
4. У больных подагрой, независимо от уровня артериального давления, зарегистрировано повышение центрального систолического и диастолического давления, пульсового аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации в аорте. Анализ показателей центральной гемодинамики и артериальной ригидности продемонстрировал более высокие значения в группе больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией по



сравнению с мужчинами с подагрой с нормотонией. У больных подагрой с артериальной гипертензией основные параметры, характеризующие жесткость сосудистой стенки (индекс аугментации в аорте, среднее и максимальное среднесуточное пульсовое давление, среднее среднесуточное пульсовое аортальное давление, минимальное среднесуточное систолическое аортальное давление) взаимосвязаны с уровнем мочевой кислоты сыворотки крови, изученными факторами роста ( $p < 0,001$ ).

5. Установлено увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, IGF-1, FGFb, PDGF-AA в сыворотке крови у мужчин с подагрой с артериальной гипертензией как по сравнению с больными подагрой без артериальной гипертензии, так и по сравнению с группой контроля. Значение вч-СРБ, инсулина, IGF-1 превышало таковые у больных подагрой при наличии артериальной гипертензии относительно группы сравнения. У больных подагрой с артериальной гипертензией уровень мочевой кислоты сыворотки крови положительно коррелировал со значениями индекса и массы миокарда ЛЖ ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,001$  в обоих случаях), тогда как показатели характеризующие диастолическую дисфункцию левого желудочка (отношение E/A) были обратно взаимосвязаны с уровнем IGF-1 и PDGF-AA ( $r = -0,4-0,5$ ,  $p < 0,001$ ) в группе больных подагрой с артериальной гипертензией и нормотензивными больными.

6. Сывороточное содержание мочевой кислоты, инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста, содержание мочевой кислоты в моче являются независимыми факторами риска развития артериальной гипертензии при подагре.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью своевременной диагностики сердечно-сосудистых нарушений пациентам с подагрой необходимо проведение суточного мониторинга артериального давления с оценкой центрального аортального давления и параметров жесткости сосудистой стенки, выполнение трансторакальной эхокардиографии с комплексной оценкой параметров трансмитрального потока с использованием тканевой доплерографии для выявления диастолической дисфункции левого желудочка.

2. Пациентам с подагрой необходимо определение мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови с расчетом условного коэффициента К, отражающего вероятность наличия артериальной гипертензии у больных подагрой, рассчитанного по формуле:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,01 \times \text{инсулин} + 0,006 \times \text{МКсыв.кр.} - 0,001 \times \text{МКмочи} - 0,0001 \times \text{ИФР1} - 0,0001 \times \text{PDGF} - 3,64}}.$$

Для этого необходимо применить разработанную программу ЭВМ, вывод результата осуществляется в проекции пользовательского окна: при наличии высокого риска развития артериальной гипертензии загорается красное окно, при отсутствии риска загорается зеленое окно. В случае высокого риска развития артериальной гипертензии необходимо рекомендовать консультацию кардиолога для наблюдения данной категории больных и назначения соответствующей терапии.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В целях разработки персонифицированной тактики диагностики, терапии подагры, планируется продолжить применение критериев прогнозирования развития артериальной гипертензии у больных подагрой, разработку возможных методов профилактики заболевания, использование ранней медикаментозной коррекции бессимптомной гиперурикемии.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АПФ – ангиотензин превращающий фермент
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВРС – вариабельность ритма сердца
- вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГУ – гиперурикемия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВ – индекс времени
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
- КДО ЛП – конечно-диастолический объем левого предсердия
- КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
- КИМ – комплекс интима-медиа
- КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка  
МК – мочева́я кислота  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МО – минутный объем  
МС – метаболический синдром  
ПД – пульсовое давление  
ППТ – площадь поверхности тела  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СНС – симпатическая нервная система  
СНС АД – степень ночного снижения артериального давления  
СРБ – С-реактивный белок  
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
СУ – систолическое укорочение  
ТДГ – тканевая доплерография  
ТГ – триглицериды  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса  
ФНО  $\alpha$  – фактор некроза опухолей  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин  
ЦАД – центральное аортальное давление  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

AGE – конечные продукты гликирования

FGFb – фактор роста фибробластов основной

GLUT4 – внутриклеточный переносчик глюкозы

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

IL1, IL6, IL 8 – интерлейкин 1, 6, 8

PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксенова Т.А. Центральное аортальное давление и артериальная ригидность у больных анкилозирующим спондилоартритом при суточном мониторинге / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, С.Ю. Царенок // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2016. – № 3. – С. 52–59.
2. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов / Ю.В. Котовская, А.Н. Рогоза, Я.А. Орлова [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 95–109.
3. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.
4. Антропова О.Н. Новые цели в контроле артериального давления: аргументы "за" и "против" / О.Н. Антропова, И.В. Осипова. – DOI 10.18087/cardio.2019.5.2510 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 87–91.
5. Бабунц И.В. Азбука вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Мшаех. – Ставрополь, 2002. – 112 с.
6. Баевский Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкина. – Москва : Наука, 1984. – 275 с.
7. Барскова В.Г. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой) / В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, Н.А. Чикаленкова // Терапевтический архив. – 2011. – № 5. – С. 57–61.
8. Барскова В.Г. Подагра и синдром инсулинорезистентности / В.Г. Барскова, В.А. Насонова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 23. – С. 12–16.
9. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Несмараев // Фарматека. – 2004. – № 6. – С. 62–72.
10. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Здоровье Украины. – 2009. – № 10/1. – С. 46–48.

11. Блинова Н.В. Гиперурикемия и артериальная гипертензия: взаимосвязи и риски / Н.В. Блинова, И.Е. Чазова. – DOI 10.24412/2071-5315-2021-1229 // Лечебное дело. – 2021. – № 1. – С. 45–51.
12. Бобкова И.Н. Многоликая подагра: современные концепции лечения / И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова. – DOI 10.47407/kr2021.2.10.00113 // Клинический разбор в общей медицине. – 2021. – № 10. – С. 14–19.
13. Большакова Е.Н. Целесообразность суточного мониторирования параметров жесткости сосудистой стенки при гипертонической болезни I стадии у работников локомотивных бригад / Е.Н. Большакова, В.В. Горбунов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S2. – С. 6.
14. Будневский А.В. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при применении препаратов различных групп / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Л.Е. Куликова. – DOI 10.20514/2226-6704-2019-9-4-290-295 // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – № 9 (4). – С. 290–295.
15. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 107–110.
16. Васюк Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (2). – С. 4–19.
17. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева [и др.] ; под редакцией А.М. Вейна. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. – 749 с. – ISBN 5-89481-121-X.
18. Взаимосвязь мочевой кислоты с показателями липидного обмена у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE / В.Н. Титов, С.А. Бойцов, С.Ж. Уразалина [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 2. – С. 31–39.



19. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой / В.А. Насонова, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова [и др.] // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 31–36.
20. Влияние инсулиноподобного фактора роста I типа на процессы ремоделирования костной ткани при физиологической беременности и нормальном уровне витамина D / Д.С. Судаков, Т.В. Новикова, О.С. Бибкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 14–17.
21. Влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на толщину комплекса интима-медиа у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Иванникова, В.Ю.Калашников, О.М. Смирнова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 47–55.
22. Возможности тканевой доплер-эхокардиографии в оценке функционального состояния левого желудочка при артериальной гипертензии (по материалам XXII–XXV конгрессов Европейского общества кардиологов) / А.Б. Хадзегова, С.В. Иванова, Н.И. Герасимова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3 (6). ч. II. – С. 97–99.
23. Выявление традиционных и новых факторов сердечно-сосудистого риска у больных подагрой / Н.Н. Кушнаренко, М.В. Губанова, О.А. Щербакова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 14–19. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2014-god/vyjavlenie-tradicionnyh-i-novyh-faktorov-serdechno-sosudistogo-riska-u-bolnyh-podagroj> (дата обращения: 22.11.2020).
24. Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов. – DOI 10.18786/2072-05052018-46-1-32-39 // Альманах Клинической Медицины. – 2018. – № 1. – С. 32–39.
25. Гиляревский С.Р. Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией: фармакологические аспекты // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 88–94.

26. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте / С.В. Тополянская, О.Н. Вакуленко, Т.А. Елисеева [и др.] // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : материалы VI Всероссийской конференции, г. Самара, 10-11 ноября 2017 года. – Самара : Самарский государственный медицинский университет, 2017. – С. 76.
27. 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.
28. Горбунов В.В. Патогенетическое значение изменений variability ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / В.В. Горбунов. – Чита, 2001. – 22 с.
29. Горбунов В.М. Значение исследования различных видов variability артериального давления у больных с артериальной гипертензией / В.М. Горбунов // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 66-69.
30. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизм // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 3. – С. 31–34.
31. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ИБС у пациентов с ожирением / О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко, М.Д. Куклина [и др.]. – DOI 10.14341/ОМЕТ2014433-40 // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 4. – С. 33–40.
32. Губанова М.В. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления в прогнозировании развития артериальной гипертензии у больных подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко, Т.М. Караваева. – DOI 10.29001/2073-8552-2021-36-3-104-110 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 3. – С. 104–110.
33. Денисов И.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре

- / И.С. Денисов, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 6. – С. 703–710.
34. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 6, Приложение 2. – С. 1–32.
35. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. – 2011. – № 10(6). – С. 1–64.
36. Драпкина О.М. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности / О.М. Драпкина, Ю.О. Шифрина // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16, № 5. – С. 436–440.
37. 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.
38. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) / М.С. Елисеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2015-581-585 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 6. – С. 581–585.
39. Елисеев М.С. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии / М.С. Елисеев, А.М. Новикова. – DOI 10.26442/00403660.2019.05.000232// Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 120–128.
40. Елисеев М.С. Метаболический синдром при подагре / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Вестник РАМН. – 2008. – № 6. – С. 29–32.
41. Елисеев М.С. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов / М.С. Елисеев, А.М. Новикова. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-12-93-104 // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 93–104.

42. Елисеев М.С. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Терапевтический архив. – 2010. – № 5. – С. 50–54.
43. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям / М.С. Елисеев. – DOI DOI 10.14412/1995-4484-2017-600-609 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (6). – С. 600–609.
44. 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 DOI 10.14412/1995-4484-2015-45-50 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (1). – С. 45–50.
45. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии // Современная ревматология. – 2018. – № 1. – С. 60–65.
46. Елисеев М.С. Подагра / М.С. Елисеев // Российские рекомендации. Ревматология / М.С. Елисеев ; под редакцией Е.Л. Насонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448. – ISBN 978-5-9704-5398-8.
47. Елисеева М.Е. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции / М.Е. Елисеева, М.С. Елисеев. – DOI 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54 // Доктор.Ру. – 2019. – № 2 (157). – С. 47–54.
48. Жемайтите Д.И. Анализ сердечного ритма / Д.Жемайтите, Л.Телькснис. – Вильнюс : Мокслас, 1982. – 130 с.
49. Жернакова Ю.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – что нового? / Ю.В. Жернакова. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11 // Медицинский алфавит. – 2020. – № 13. – С. 5–11.
50. Жесткость сосудистой стенки и атеросклероз у пациентов с артериальной гипертензией / И.Ю. Коробко, Т.А. Нечесова, О.П. Мельникова, О.С. Павлова // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 536–543.
51. Закирова В.Б. Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра / Практическая медицина. – 2010. – № 5 (44). – С. 27–31.

52. Значение воспаления в развитии жесткости сосудистой стенки / С.М. Носков, А.А. Заводчиков, К.Ю. Широкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51. – С. 159–162.
53. Значение суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у больных подагрой / Е.И. Маркелова, В.Г. Барскова, А.Е. Ильина, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 61–66.
54. Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, И.В. Марченко [и др.] // Южно-Российский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 39–43.
55. Ильина А.Е. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? / А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 24. – С. 1619–1621.
56. Ильина А.Е. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск / А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 56–62.
57. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии / В.А. Разин, Л.Т. Низамова, В.В. Гноевых [и др.] – DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17 // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 6–17.
58. Ионов М.В. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд / М.В. Ионов, Н.Э. Звартау, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 3. – С. 351–358.
59. Калякин И.Е. Влияние аллопуринола на обмен мочевой кислоты и перекисное окисление липидов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией / И.Е. Калякин, А.Ф. Митькин // Кардиология. – 1993. – № 2. – С. 15–16.
60. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой / В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, М.С.Елисеев [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 3. – С. 40–44.

61. Карнакова М.В. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? / М.В. Карнакова, А.Н. Калягин // Современная ревматология. – 2017. – № 11(1). – С. 23–27.
62. Квиткова Л.В. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие / Л.В. Квиткова, Т.С. Еленская, О.П. Благовещенская // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 12–16.
63. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых : год утверждения (частота пересмотра): 2020 ; год окончания действия: 2022 [разработаны специалистами Российского кардиологического общества ; Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ]. – 2020. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687> (дата обращения: 13.05.2022).
64. 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 DOI 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 131–142.
65. Кобалава Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Ефремцева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-3040-8.
66. Козлова О.А. Патогенетическая взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / О.А. Козлова. – Чита, 2003. – 135 с.
67. Комаров Ф.И. Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека / Ф.И. Комаров, Л.В. Захаров, В.А. Лисовский. – Ленинград : Медицина, 1966. – 200 с.

68. Кондрашов А.А. Ведение пациентов с подагрой: фокус на поражение почек / А.А. Кондрашов, А.А. Клименко, Н.А. Шостак. – DOI 10.24412/2071-5315-2021-12359 // Лечебное дело. – 2021. – № 3. – С. 51–57.
69. Кононенко И.В. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 18–22.
70. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению / А.О. Конради. – DOI 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 52–63.
71. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 105–109.
72. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, О.А. Кисляк [и др.]. – DOI 10.26442/2075082X.2019.4.190686 // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 8–21.
73. Коркушко О.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Т.В. Шатило // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31–39.
74. Коркушко Щ.В. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма / Щ.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневецкая // Вестник аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 30–33.
75. Корнеева О.Н. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 100–103.
76. Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 342–354.

77. Кошельская О.А. Типы нарушений вегетативной регуляции ритма сердца у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / О.А. Кошельская, А.В. Атрошенко, И.О. Курлов // Вестник аритмологии. – 2004. – Т. 35, приложение С. – С. 49–51.
78. Крайдашенко О.В. Роль биомаркеров в оценке характера повреждения почек у больных гипертонической болезнью / О.В. Крайдашенко, М.А. Долиная // Клиническая нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25.
79. Кушнаренко Н.Н. Клиническое значение жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнаренко, М.В. Губанова, А.В. Говорин // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6. – С. 43-47.
80. Кушнаренко Н.Н. Клиническое значение мочевой кислоты, С-реактивного белка в развитии гипертрофии левого желудочка у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнаренко, М.В. Губанова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2014. – № 8. – С. 41-44.
81. 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.
82. Кушнаренко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Н.Н. Кушнаренко. – Чита, 2012. – 53 с.
83. Ларева Н.В. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе : специальность : 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Н.В. Ларева. – Чита, 2008. – 43 с.
84. Ларина В.Н. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели / В.Н. Ларина, В.Г. Ларин. – DOI



- 10.26442/20751753.2020.5.200158 // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 62–66.
85. Логинова Т.К. Поражение сердца при подагре / Т.К. Логинова, Н.А. Шостак, А.А. Копелев // *Клиницист*. – 2008. – № 3. – С. 20–24.
86. Мазуров А.В. Морфология и функции тромбоцитов / А.В. Мазуров. – Москва : Литтерра, 2011. – 456 с. – ISBN 978-5-4235-0049-8.
87. Майоров А.Ю. Методы количественной оценки инсулинорезистентности / А.Ю. Майоров, К.А. Урбанова, Г.Р. Галстян // *Ожирение и метаболизм*. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
88. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения / Е.В. Макаренко. – DOI 10.22263/2312-4156.2017.6.7 // *Вестник ВГМУ*. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 7–22.
89. 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. 44–48.
90. 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.
91. Медведева Т.А. Клинико-патогенетическая взаимосвязь кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Т.А. Медведева. – Чита, 2019. – 197 с.
92. Медведенко И.В. Технологии Vasotens office в определении жесткости сосудистой стенки как маркера риска сердечно-сосудистых осложнений / И.В. Медведенко, Е.А. Григоричева // *Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : материалы V Всероссийской конференции, г. Самара, 21-22 октября 2016 г.* – Самара, 2016. – С. 195–197.
93. *Метаболический синдром* / под редакцией Г.Е. Ройтберга. – Москва : МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.

94. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
95. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – 2. изд., перераб. и доп. – Иваново : Иван. гос. мед. акад., 2002. – С. 42–50. – ISBN 5-89085-096-2 (в пер.).
96. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173.2021.1.148 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 1. – С. 148. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2021/algorithm-primeneniya-roc-analiza-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (дата обращения: 12.07.2021).
97. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 169–176. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/algoritmy-korreljacionnogo-analiza-dannyh-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (дата обращения: 12.07.2021).
98. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 177–190. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/algoritmy-regressionnogo-analiza-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (дата обращения: 12.07.2021).
99. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 140–150. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algoritmy-statisticheskogo-analiza-kachestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (дата обращения: 12.07.2021).

100. Нарушение диастолической функции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии. Часть 1. Клиническое значение, типы нарушения диастолической функции левого желудочка и методы их диагностики. Частота и основные механизмы нарушения диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии / А.И. Мартынов [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 74-78.
101. Нехайчик Т.А. Патогенетические взаимосвязи гиперурикемии и атеросклероза / Т.А. Нехайчик, А.С. Рудой, В.Н. Лычев // Актуальные вопросы военной клинической медицины : материалы научно-практической интернет-конференции с международным участием, г. Минск, 5-15 февраля 2019 г. / под редакцией В.Я. Хрыщановича, В.Г. Богдана. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2019. – С. 50–53.
102. Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Сердце. – 2006. – № 5. – С. 65–69.
103. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии / М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, И.Н.Мачхин// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6 (44). – С. 199–207.
104. Особенности дисфункции эндотелия и variability ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон, Т.И. Петелина [и др.]. –DOI 10.18705/1607-419X-2016-22-4-414-424 // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 4. – С. 414–424.
105. Оценка диастолической функции левого желудочка и сосудистого ремоделирования у пациентов с метаболическим синдромом / А. Слепухина, С.И. Давыдов, О.И. Бочкарева, А.Р. Бабаева // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 31–34.
106. Оценка параметров артериальной ригидности у больных подагрой и артериальной гипертензией / Е.В. Клинкова, Э.Н. Оттева, О.Г. Гарбузова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 6. – С. 40–45.

107. Пашенцева А.В. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова. – DOI 10.14341/ОМЕТ201729-17 // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 9–17.
108. Подагра и артериальная гипертензия. Роль гиперурикемии в развитии артериальной гипертензии / Э.А. Михневич, С.Е. Алексейчик, Т.А. Гончарик, Е.А. Мытник // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – № S. – С. 226–230.
109. Позднякова Н.В. Прогностическая значимость поздних потенциалов желудочков и вариабельности ритма сердца у больных с различными формами ИБС : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Н.В. Позднякова ; Саратовский государственный медицинский университет. – Саратов, 1997. – 24 с.
110. Показатели, вычисляемые при помощи технологии Vasotens®: в двух словах // BPLAB : сайт. – URL: <http://www.vasotens.ru/%D0%BF%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B8.html> (дата обращения: 2.09.2019).
111. Показатели иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки и их динамика на фоне терапии у больных подагрой с метаболическим синдромом / Л.И. Князева, О.Б. Ершова, В.Е. Ивакин [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154), выпуск 22. – С. 107–112.
112. Полозова Э.И. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Э.И. Полозова, Н.Н. Мамкина. – DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8737 // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 26–33.
113. Польская И.И. Метаболический синдром и суммарный сердечно-сосудистый риск при подагре / И.И. Польская, И.М. Марусенко, Н.Н. Везикова // Сборник материалов V съезда ревматологов России. – Москва, 2009. – С. 90.
114. Рамеев В.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии / В.В. Рамеев, М.С. Елисеев, С.В. Моисеев. – DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33 // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – № 2. – С. 28–33.

115. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6. – С. 4–11.
116. Ревматология : клинические рекомендации / под редакцией Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 738 с. – ISBN 978-5- 9704-1374-6.
117. Рогоза А.Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии: пособие для врачей / А.Н. Рогоза. – Москва : Медика, 2007. – 72 с.
118. Роль инсулинорезистентности и её коррекции в процессах сосудистого старения / Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева, И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (2). – С. 163–170.
119. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системн гипертенз. – 2010. – № 3. – С. 5–33.
120. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022613127 Российская Федерация. Программа для прогнозирования артериальной гипертензии у больных подагрой / Губанова М.В., Кушнарченко Н.Н., Горбунов В.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022611518 ; дата поступления 04.02.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 01.03.2022. – 1 с.
121. Связь между массой миокарда левого желудочка и нарушением обмена мочевиной кислоты у больных артериальной гипертензией / А.С. Донсков, И.М. Балкаров, Г.В. Голубь [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – № 6. – С. 31–33.
122. Серков В.К. Структурные изменения миокарда левого желудочка и пульсовое артериальное давление по данным суточного мониторирования у

- больных гипертонической болезнью / В.К. Серков, Н.В. Кузьмина // Вестник Харьковского национального университета. – 2008. – № 831. – С. 73–76.
123. Сидорова А.С. Клиническая характеристика, факторы риска подагры у мужчин г. Иркутска : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сидорова Анна Степановна. – Иркутск, 2009. – 23 с.
124. Синяченко О.В. Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Сообщение 1 / О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин // Кровообращение и гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 90–93.
125. Содержание мочевой кислоты и её роль на ранних стадиях гипертонической болезни / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, О.В. Половиткина, В.Н. Титов // Системные гипертензии. – 2009. – № 2. – С. 51–54.
126. Справочник по эхокардиографии : учебное пособие / А.Л. Бобров, А.В. Черномордова ; под ред. А.Н. Куликова. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2022. 96 с. – ISBN 978-5-9704-6474-8.
127. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М.Н. Алехин, С.Ю. Бартош-Зеленая, Н.Ф. Берестень [и др.]. – DOI 10.24835/1607-0771-2021-2-63-79 // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2021. – № 2. – С. 63–79.
128. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 93–100.
129. Суточное мониторирование центрального аортального давления и показателей артериальной ригидности при сочетании гипертонической болезни с хронической обструктивной болезнью легких / Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, Ю.В. Пархоменко, С.Ю. Царенок // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2012. – № 2. – С. 9–16. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2012-god/sutochnoe->

monitorirovanie-centralnogo-aortalnogo-davlenija-i-pokazatelej-arterialnoj-rigidnosti-pri-sochetanii-gipertonicheskoj-bolezni-s-hronicheskoj-obstruktivnoj-boleznju-legkih (дата обращения: 9.04.2022).

130. Тополянская С.В. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания / С.В. Тополянская. – DOI 10.18565/therapy.2020.7.71-82 // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 7 (41). – С. 71–82.

131. Троицкая Е.А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е.А. Троицкая, С.В. Вельмакин, Ж.Д. Кобалава. – DOI 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 2. – С. 160–171.

132. Умеренная тахикардия при артериальной гипертензии – точка приложения пульсурежающих препаратов с антигипертензивным эффектом / В.Э. Олейников, М.В. Лукьянова, А.В. Кулюцин, Л.И. Гусаковская // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т. 13, № 3 (77). – С. 179–186.

133. Участие инсулиноподобного фактора роста 1 в ремоделировании миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Э. Закирова, Д.Ф. Низамова, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева // Кардиосоматика. – 2019. – № 10 (2). С. 22.

134. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой / Е.И. Маркелова, В.Г. Барскова, А.В. Волков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 54, № 5. – С. 45–50.

135. Федорова Ю.О. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии / Ю.О. Федорова, Л.Г. Блиняева // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века : материалы 17-й международной научной конференции, г. Минск, 18-19 мая 2017 г. : в 2 ч. / под общей редакцией С.А. Маскевича, С.С. Позняка. – Минск : Информационно-вычислительный центр Министерства финансов Республики Беларусь, 2017. – С. 243–244. – ISBN 978- 985-7142-89-7 (общ.).

136. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения / А.А. Кузнецов, Е.Е. Цветкова, Д.В. Денисова [и др.] – DOI 10.18087/cardio.2019.3.10235 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 11–17.
137. Цопанов К.М. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Научный Лидер. – 2021. – № 20 (22). – С. 29–30.
138. Чазова И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова. – DOI 10.26442/2075082X.2019.1.190179 // Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1). – С. 6–31.
139. Чазова И.Е. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова. – DOI 10.26442/2075082X.2019.1.190179 // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31.
140. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования / В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, И.С. Денисов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 15–18.
141. Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность – польза ли вред? // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 89.
142. Шальнова С.А. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.В. Артамонова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (2). – С. 153–159.
143. 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. Цанавы // Медицина в Кузбассе. – 2016. – № 15 (1). – С. 33–41.
144. Шестакова М.В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // Сахарный диабет. – 2002. – № 4 (10). – С. 523–527.



145. Шиллер Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов. – Москва : Практика, 2005. – 344 с. – ISBN 589816049-3.
146. Шляхто Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 81–88.
147. Щербакова О.А. Прогностическое значение изменений в крови процессов липопероксидации, содержания неэтерифицированных жирных кислот и адениловых нуклеотидов в развитии кардиогемодинамических нарушений у больных первичной подагрой : специальность : 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Щербакова Олеся Анатольевна. – Чита, 2011. – 75 с.
148. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков, Д.Г. Балдин. – Изд. 2-е. – Москва : Издательский дом Видар М, 2018. – 600 с. – ISBN 978-5-88429-242-0.
149. ACC|AHA|AAPA|ABC|ACPM|AGS|APhA|ASH|ASPC| NMA|PCNA Guideline for the prevention, defection, evaluation, and management of high blood pressure in adults / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2017,11.006.4 // JACC. – 2018. – Vol. 15, № 71 (19). – P. e127-e248.
150. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration / J.J. Delgado, E. Sanchez, M. Baro [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. 1903–1912.
151. Alagebrium in combination with exercise ameliorates age-associated ventricular and vascular stiffness / J. Steppan, H. Tran, A.M. Benjo [et al.]. – DOI 10.1016/j.exger.2012.04.006 // Experimental Gerontology. – 2012. – Vol. 47 (8). – P. 565–572.
152. American College of Rheumatology guidelines for management of gout 2012. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna, J.D. Fitzgerald, P.P. Khanna [et al.]. – DOI 10.1002/acr.21772 // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. – Vol. 64 (10). – P. 1431–1446.

153. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year followup from the Caerphilly prospective study / C.M. McEniery, M. Spratt, M. Munnery [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150896 // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 36–43.
154. Andrae J. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine / J. Andrae, R. Gallini, C. Betsholtz. – DOI 10.1101/gad.1653708 // Genes Dev. – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 1276–1312.
155. Aortic stiffness is an independent prediction of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot[et al.]. – DOI 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64 // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1203– 1206.
156. ASE/EACVI guidelines and standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, M.D. Chair, O.A. Smiseth [et al.] // J Am SocEchocardiogr. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
157. ASE/EAE Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.]. – DOI 10.1093/ejehocard/jep007// European Journal of Echocardiography. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
158. 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.
159. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients / H.J. Schneider, J. Klotsche, B. Saller [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-07-0600 // Eur J Endocrinol. – 2008. – Vol. 158 (2). – P. 153–161.
160. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: a single-center cross-sectional study / H. Kim, S.H. Kim, A.R. Choi [et al.]. –

DOI 10.1097/MD.0000000000006565// *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – e6565.

161. Bardin T. Definition of hyperuricemia and gouty conditions / T. Bardin, P. Richette. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000028 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26 (2). – P. 186–191.

162. 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 Physiol.* – 2013. – № 306. – P. F430–F441.

163. 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.

164. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study / M.J. Roman, J.R. Kizer T. Ali [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, suppl II. – P. 778.

165. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals / S.M. Haffner, E. Ferrannini, H.P. Hazuda [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.20.1.38 // *Hypertension.* – 1992. – Vol. 20 (1). – P. 38–45.

166. Comparison of arterial stiffness indices measured by pulse wave velocity and pulse wave analysis / H. Zhu, Y. Gao, H. Cheng [et al.] – DOI 10.1080/08037051.2019.1598254 // *Blood Pressure.* – 2019. – Vol. 28 (3). – P. 206–213.

167. Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose. Role of increased rates of gluconeogenesis / G. Bock, E. Chittilapilly, R. Basu [et al.]. – DOI 10.2337/db06-1776 // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1703–1710.

168. 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.

169. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure/A.M.G.Paiva, A.A. Brandão, G.C.A. Novais [etal.]. – DOI 10.1111/jch.13477 // JournalofClinicalHypertension. – 2019. – T. 21, № 2. – C. 335–337.

170. 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.

171. Cruickshank K., Riste L. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2085–90.

172. De la Cruz Torres. Analysis of heart variability at rest during aerobic exercise: a study in healthy people and cardiac patients / B. De la Cruz Torres, C.L. Lypez, J.N. Orellana // British Journal of Sports Medicine. – 2008. – Vol. 42. – P. 715–720.

173. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements / Q. Li, X. Li, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2018-026677 // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9 (8). – P. 1–13.

174. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis / O.F. Sharifov, C.G. Schiros, I. Aban [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.115.002530 // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5. – P. e002530.

175. 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.

176. Elevated Serum Uric Acid Increases Risks for Developing High LDL Cholesterol and Hypertriglyceridemia: A Five-Year Cohort Study in Japan / M. Kuwabara, C.

Borghi, A.F. Cicero [et al.]. – DOI 10.5603/CJ.2018.0116 // Int J Cardiol. – 2018. – Vol. 261. – P. 183–188.

177. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / T.H. Jafar, P.C. Stark. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy339. 36 // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.

178. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl254 // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588–2605.

179. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.

180. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C.F. Kuo, M.J. Grainger, W. Zhang, M. Doherty // Nat. Rev. Rheumatol. – 2015. – Vol. 11, № 11. – P. 649–662.

181. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative 2015 / T. Neogi, T. Jansen, N. Dalbeth [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2015-208237 // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74 (10). – P. 1789–1798.

182. 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.

183. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

184. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971 // J. Bone Joint Surg. – 1972. – № 54A. – P. 357–372.

185. 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.
186. Heart rate variability and incident stroke: the atherosclerosis risk in Communities Study / A.L. Fyfe-Johnson, C.J. Muller, A. Alonso [et al.]. – DOI 10.1161 // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47 (6). – P. 1452–1458.
187. High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the abc-j ii study / K. Eguchi, H. Miyashita, K. Kario [et al.]. – DOI 10.1038/s41440-018-0075-8 // *Hypertension Research.* – 2018. – Vol. 41 (11). – P. 947–956.
188. Higher Plasma Levels of Advanced Glycation End Products Are Associated With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: A 12-year follow-up study / J.W. Nin, A. Jorsal, I. Ferreira [et al.]. – DOI 10.2337/dc10-1087 // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34 (2). – P. 442–447.
189. Hyperkinetik borderline hypertension is Tecumseh, Michigan / S. Julius, L. Krause, N. Scbork [et al.] // *J Hypertens.* – 1991. – Vol. 9. – P. 77–84.
190. 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.
191. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study / E. Krishnan, B. Pandya, L. Chung, O. Dabous. – DOI 10.1186/ar3322 // *Arthritis Research & Therapy.* – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 66–71.
192. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation / M. Kuwabara, K. Niwa, S. Nishihara [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2016.11.268 // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 231. – P. 137–142.
193. Increased arterial wave reflection predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions / T. Weber, J. Auer, M.F O'rourke[et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi504 // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2657–2663.

194. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality / A.G. Stack, A. Hanley, L.F. Casserly [et al.]. – DOI 10.1093/qjmed/hct083 // QJM. – 2013. – Vol. 106 (7). – P. 647–658.
195. Insulin receptor substrate 2 controls insulin-mediated vasoreactivity and perivascular adipose tissue function in muscle / A.H. Turaihi, W. Bakker, V.W. van Hinsbergh [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2018.00245 // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 245.
196. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis / M.S. Eliseev, V.G. Barskova, V.A. Nasonova, E.L. Nasonov // Abstracts. Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65, suppl 2. – P. 432.
197. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R.J. Johnson, D.H. Kang, D. Feig [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol.41. – P. 1183–1190.
198. Islam M.S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Treatment of Hypertension / M.S. Islam. – DOI 10.1007/5584.2016.177 // AdvExp Med Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 109–116.
199. Kahn B.B. The relative contributions of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, № 1. – P. 3–19.
200. 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.
201. 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.
202. Miyashita H. Clinical Assessment of Central Blood Pressure // CurrHypertens Rev. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 80–90.
203. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. – DOI 10.1016/j.cca.2018.05.046 // ClinicaChimicaActa. – 2018. – № 484. – P. 150–163.

204. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families / M.T. Radic, H. Valkenburg, R. Davidson [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9343(64)90129-9 // *Am. J. Med.* – 1964. – № 37. – P. 862–871.
205. Park S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness / S. Park, E.G. Lakatta // *Yonsei Med J.* – 2012. – Vol. 53. – P. 258–261.
206. 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.
207. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / A. Canau, R.B. Devereux, M.J. Roman [et al.]. – DOI 10.1016/0735-1097(92)90617-v // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – №. 19. – P. 1550–1558.
208. 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.
209. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Liu, C. Han, D. Wu [et al.]. – DOI 10.1155/2015/762820 // *Biomed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 762820.
210. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H.K. Choi, E.S. Ford, C. Li, G. Curhan // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57 (1). – P. 109–115.
211. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322 (22). – P. 1561–1566.
212. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1321–1360.
213. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension / C. Tsioufis, P.



- Stougiannos, A. Kakkavas [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2005.03.054 // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 96 (2). – P. 252–256.
214. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects / A. Pinter, T. Horvath, A. Sarkozi, M. Kollai. – DOI 10.1016/j.autneu.2012.05.005 // *AutonNeurosci.* – 2012. – Vol. 169 (2). – P. 107–112.
215. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona young men atherosclerosis risk factors study / E. Bonara, G. Tardher, M.B. Zanere [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Disorders.* – 1996. – Vol. 20 (11). – P. 975–980.
216. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehp546 // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
217. Rogoza A.N. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens® and SphygmoCor® technology / A.N. Rogoza, A.A. Kuznetsov // *Research Reports in Clinical Cardiology.* – 2012. – Vol. 3. – P. 27–33.
218. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease / Z. Hegab, S. Gibbons, L. Neyses, M. Mamas. – DOI 10.4330/wjc.v4.i4.90 // *World J Cardiol.* – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 90–102.
219. Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study / C.-F. Kuo, K.-H. Yu, S.-F. Luo [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keq095 // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49 (6). – P. 1189–1196.
220. Scarfors E.T. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men / E.T. Scarfors, H.O. Lithell, I. Selinus. – DOI 10.1097/00004872-199103000-00004 // *J Hypertens.* – 1991. – Vol. 9 (3). – P. 217–237.
221. Schachter M. Uric acid and hypertension // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11 (32). – P. 4139–4143.
222. Schumacher H.R. Jr. Crystal-induced arthritis: an overview // *Am J Med.* – 1996. – Vol. 100. – P. 46–52.

223. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis / J.G. Wheeler, K.D. Juszwishin, G. Eiriksdottir [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.0020076 // *PloS Med.* – 2005. – Vol. 2 (3). – P. 76.
224. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death. The Framingham Heart Study / B.F. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy. – DOI 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003 // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – №131. – P. 7–13.
225. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension / F. Viazzi, D. Parodi, G. Leoncini [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000161184.10873.ea// *Hypertension.* – 2005. – № 45. – P. 991–996.
226. 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.
227. 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. 246–252.
228. Simultaneous assessment of autonomic nervous and vascular endothelial functions in a rat model / H.T. Wu, C.C. Liu, C.K. Sun [et al.] // *Biomed Tech (Berl).* – 2013. – Vol. 58 (2). – P. 205–212.
229. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease / S. Watanabe, E. Amiya, M. Watanabe [et al.]. – DOI 10.1253/circj.cj-12-1043// *Circ J.* – 2013. – Vol. 77 (4). – P. 1018–1025.
230. Sodium nitrite de-stiffening of large elastic arteries with aging: Role of normalization of advanced glycation endproducts / B.S. Fleenor, A.L. Sindler, J.S. Eng [et al.]. – DOI 10.1016/j.exger.2012.05.004 // *ExperimentalGerontology.* – 2012. – Vol. 47 (8). – P. 588–594.

231. 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.
232. 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 // SeminVasc Surg. – 2014. – № 27. – P. 138–142.
233. Talk Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // European Hear Journal. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
234. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization / T. Ittermann, C. van Noord, N. Friedrich [et al.]. – DOI 10.1016/j.ghir.2011.11.001 // Growth Hormone & IGF Research. – 2012. – Vol. 22 (1). – P. 1–5.
235. The European Network for Non-invasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. van Bortel [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl254 // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27 (21). – P. 2588–2605.
236. 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.
237. Twenty-four-hour central blood pressure is not better associated with hypertensive target organ damage than 24-h peripheral blood pressure / A. De La Sierra, J. Pareja, S. Yun [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000001431 // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol. 35, № 10. – P. 2000–2005.
238. Updated 2016 EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209707 // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76 (1). – P. 29–42.
239. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction / P. Li, L. Zhang,

- M. Zhang [et al.]. – DOI 10.3892/ijmm.2016.2491 // *Int J Mol Med.* – 2016. – Vol. 37. – P. 989–997.
240. Uric acid impairs insulin signaling by promoting Enpp1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells / E.J. Tassone, A. Cimellaro, M. Perticone [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2018.00098 // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 98.
241. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women / M. Prasad, E.L. Matteson, J. Herrmann [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436 // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69 (2). – P. 236–242.
242. Uric Acid Is Associated With Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in HepG2 Cells / R. Spiga, M.A. Marini, E. Mancuso [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.117.309128 // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* – 2017. – № 37 (6). – P. 1241–1249.
243. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // *J. Hypertension.* – 2008. – № 26 (2). – P. 269–275.
244. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids / C. Cicerchi, N. Li, J. Kratzer [et al.]. – DOI 10.1096/fj.13-243634 // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28. – P. 3339–3350.
245. 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.
246. Ventricular-arterial interaction in diastolic heart failure: relationship of arterial compliance with cardiac function, haemodynamics and workload / P.M. Mottram, B.A. Haluska, R. Leano [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24 (abstr.). – P. 351.

247. Wang Z. Serum uric acid: a marker of metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in Korean men / Z. Wang, L. Bian, Y. Choi // *Angiology*. – 2012. – Vol. 63. – P. 420–428.
248. Willum-Hansen T., Staessen J.A. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 664–70.
249. Wu J-Sh. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function / J-Sh. Wu, Yi-Ch. Lu, Thy-Sh. Lin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1986–1901.
250. Zhu Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B.J. Pandya, H.K. Choi. – DOI 10.1002/art.30520 // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63 (10). – P. 3136–3141.