



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**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2023

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Кушнаренко Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Лифшиц Галина Израилевна – доктор медицинских наук, доцент. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая лабораторией персонализированной медицины, г. Новосибирск

Шестерня Павел Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, г. Красноярск

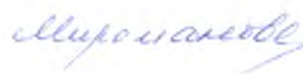
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

Защита диссертации состоится «26» июня 2023 года в __⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г.Чита, ул.Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, [http: //chitgma.ru/](http://chitgma.ru/)

Автореферат разослан « __ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.077.01
д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Многочисленными клиническими и эпидемиологическими исследованиями установлено, подагра – независимый предиктор сердечно-сосудистых нарушений (Насонов Е.Л., 2017). Известно, что при подагре вследствие воспалительно-метаболических процессов, обусловленных длительной гиперурикемией (ГУ), развивается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с возможным нарушением его диастолической функции (Медведева Т.А., 2019; Ndrepera G., 2018).

Повышенный уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови индуцирует иммуно-воспалительные нарушения, изменения процессов секреции инсулина, факторов сосудистого роста, являющихся важными звеньями кардиогемодинамических нарушений (Закирова Н.Э., 2019; Разин В.А., 2021). В литературе отсутствуют сведения, посвященные изучению прогностической роли инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой.

Уровень МК – фактор риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) (Кушнаренко Н.Н., 2012). При этом особую актуальность у больных подагрой приобретает ранняя диагностика поражения органов-мишеней и прогнозирование АГ на основе изучения показателей центрального аортального давления (ЦАД) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

Установлено, что МК стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, симпатoadреналовую систему и, как следствие, изменение регуляции реактивности сердечной деятельности, что демонстрирует дальнейший вклад в повреждение сердечно-сосудистой системы (Гиляревский С.Р., 2014). Изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных подагрой лежит в основе доказательства ГУ как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности.

Степень разработанности темы исследования. Механизмы развития АГ в условиях ГУ продолжают изучаться (Ларина В.Н., 2020; Блинова Н.В., 2021). Среди многочисленных факторов риска развития АГ важное значение имеет повышение жесткости сосудистой стенки (ЖСС), характеризующаяся уменьшением ее эластичности и податливости (Коробко И.Ю., 2019; Wang J., 2014). В свою очередь, параметры ЦАД, индекс аугментации ассоциируются с высоким сердечно-сосудистым риском (Медведенко И.В., 2016; Большакова Е.Н., 2020). Взаимосвязи ангиогенных факторов роста с показателями ЦАД и артериальной ригидности у больных подагрой не изучались. В экспериментальных исследованиях установлена роль симпатической нервной системы в развитии АГ (Гиляревский С.Р., 2014). Изучение ВРС у мужчин с подагрой не проводилось.

Таким образом, становится актуальным проведение комплексного исследования по выявлению ранних предикторов ССЗ, 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 мониторинга 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 variability 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

трансмитрального 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 программ 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.

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 мониторирования 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.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в работу терапевтического, кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы». Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней педиатрического и

стоматологического факультетов, пропедевтики внутренних болезней, функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы

Степень разработанности темы определяется достаточной выборкой участников исследования, оптимальным количеством современных методов исследования и подтверждается методами статистического анализа.

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 мониторинга 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); III, IV, IX, XI съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2015, 2016, 2021, 2023).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 2 публикации в журналах, входящих в международные базы цитирования SCOPUS, 1 статья в иностранном журнале (Q1), 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).

Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с подагрой, проведенного на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» (г.Чита), ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ЧГМА (№30 от 09.11.2011 г.).

Критерий включения в исследование: пациенты мужского пола в возрасте от 18 до 54 лет с подтвержденным диагнозом подагры, установленным в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR, 2015 г., Wallace S.L., 1977 г.

Критерии исключения из исследования: дебют АГ до возникновения подагрического артрита, ревматические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, сахарный диабет, злокачественные новообразования, применение некоторых лекарственных средств (аспирина, цитостатиков, диуретиков), заболевания бронхолегочной системы с тяжелой дыхательной недостаточностью, острые и обострение хронических заболеваний, черепно-мозговая травма в предшествующие 12 месяцев, хроническая почечная и печеночная недостаточность, заболевания почек (поликистозная болезнь почек, мочекаменная болезнь, хронический гломерулонефрит).

Критерии включения в контрольную группу: пациенты мужского пола от 18 до 54 лет, отсутствие АГ и патологических отклонений от общепринятых нормативов при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании.

Критерии исключения из контрольной группы: все критерии исключения из клинической группы.

Всем испытуемым проводилось клиничко-лабораторное обследование, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой ЦАД и СРПВ, оценка ВРС.

МК в сыворотке венозной крови и суточной моче определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия).

Высокочувствительный СРБ (вч-СРБ) определяли турбидиметрическим методом исследования – наборы реагентов фирмы «HUMAN», Германия для определения *in vivo* содержания вч-СРБ (№ ФСЗ 2008/01163 от 29.02.2008).

Инсулин определяли методом твердофазного одностадийного иммуноферментного анализа (ИФА) «сэндвич» – типа тест Insulin ELISA – наборы реагентов *in vitro* (№ ФСЗ 2010/06182 от 02.02.2010).

Факторы роста (IGF-1, PDGF-AA, FGFb) определялись в плазме крови с помощью ИФА с помощью комплекса ELISA Abscam.

ЭхоКГ проводилось по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате Artida pro Toshiba.

СМАД проводилось с помощью аппарата BPLab («Петр Телегин», Россия) с дополнительным программным обеспечением Vasotens с возможностью оценки ЦАД и СРПВ.

ВРС оценивалась на аппарате «Поли-Спектр 8EX» Нейрософт, Россия.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета 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. Интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. 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. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость относительного риска (р) оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала. На основании уравнения логистической регрессии была создана модель, позволяющая прогнозировать ожидаемый результат. Информативность диагностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней. Результаты во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Особенности клинического течения подагры

В исследование включены 82 мужчины с диагнозом «подагра» с различным клиническим течением заболевания: рецидивирующий и хронический подагрический артрит. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия АГ: I группа – пациенты с подагрой в сочетании с АГ, II группа – пациенты с подагрой с нормальным уровнем артериального давления. В группу контроля (III группа) были включены 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту, полу и антропометрическим показателям.

Таблица 1

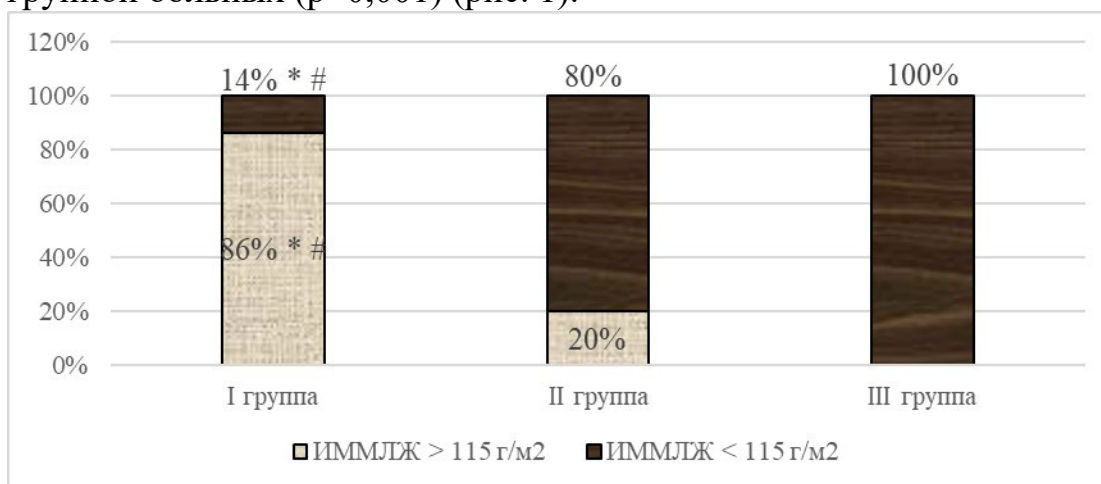
Клиническая характеристика больных подагрой
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Пациенты с подагрой		Статистическая значимость, р
	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
Длительность артрита, дни	9,0 [5,0; 14,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002

У больных подагрой в 51% случаев наблюдалась АГ 1, 2 степени. Данная категория пациентов отличалась от нормотензивных больных подагрой длительным течением заболевания, большим количеством вовлеченных в воспалительный процесс пораженных суставов, большей частотой подагрических атак в год. Уровень МК в сыворотке крови статистически значимо отличался в группе больных подагрой с АГ (624,9 [583,2; 666,7] и 537,6 [515,3; 559,9] мкмоль/л, соответственно) по сравнению с нормотониками и группой контроля ($p < 0,001$).

2. Структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ у больных подагрой

При анализе параметров кардиогемодинамики у больных подагрой выявлены изменения следующих показателей: конечно-диастолического размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ ($p < 0,001$). У мужчин I группы ГЛЖ регистрировалась чаще по сравнению со II группой больных ($p < 0,001$) (рис. 1).

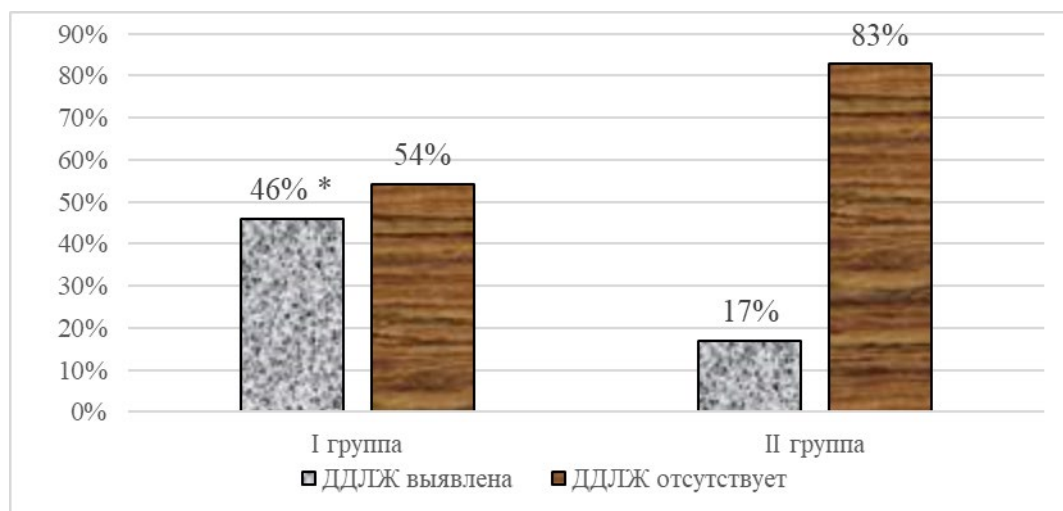


Примечание: * – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий I группы и II группы, # – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий I группы и III группы.

Рисунок 1. Значение индекса массы миокарда ЛЖ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия АГ, %

На первом этапе диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) мы оценили как качественный показатель: «выявлена – отсутствует» в режиме импульсно-волнового доплера (рис. 2).

Следующим этапом оценки ДДЛЖ было тканевое доплерографическое исследование фиброзного кольца митрального клапана. Результаты углубленного изучения показателей ДДЛЖ показали, 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/с, латеральная $e' < 10$ см/с, $E/e'_{ср} > 14$, индексированный объем левого предсердия > 28 мл/м², максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/сек.



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

Рисунок 2. Частота встречаемости ДДЛЖ у больных с подагрой в зависимости от наличия АГ, %

3. Особенности суточного профиля АД у больных подагрой

У больных подагрой при осциллометрическом 24-часовом измерении показателей СМАД выявлены повышение среднесуточных показателей (минимального, среднего и максимального) систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового давления (ПД), установлены значимые различия между данными параметрами у больных подагрой с АГ и нормотонией. Известно, что увеличение величины среднесуточного ПД > 53 мм.рт.ст. ассоциируется с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений (Islam M.S., 2017). Нами установлено повышение ПД в обеих исследуемых группах больных, что влечет за собой комплекс неблагоприятных изменений суточного профиля АД, ответственных за развитие ГЛЖ, увеличения среднесуточных значений АД, индекса времени нагрузки давлением, формирования неблагоприятного профиля суточного ритма АД за счет САД и ДАД, преимущественно в I группе больных.

Проанализировав показатели суточного ритма АД, выявлено, что у 62% больных подагрой с АГ регистрировалась недостаточная степень ночного снижения АД за счет САД и у каждого третьего – за счет ДАД. АГ у больных I 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. Во II группе встречались пациенты с нормальным профилем АД (68% за счет САД и 65% за счет ДАД). Между тем, треть (30%) имели недостаточный уровень ночного снижения АД за счет САД.

4. Параметры ЖСС и ЦАД у мужчин с подагрой

Анализ показателей центральной гемодинамики с оценкой среднесуточных показателей (минимального, среднего и максимального) систолического и диастолического аортального давления показал достоверное

их увеличение в группе больных подагрой в сочетании с АГ как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с нормотензивными пациентами. Среднее и максимальное среднесуточное пульсовое аортальное давление повышено в обеих группах больных подагрой по сравнению с группой контроля. Параметры артериальной ригидности у больных подагрой представлены в таблице 2.

Таблица 2

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

Показатели	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. RWTT – время распространения отраженной волны, AIx – индекс аугментации в аорте.

Установлено повышение параметров ЖСС в группе больных подагрой как в сочетании с АГ, так и с нормотонией, что свидетельствует о повышенной артериальной ригидности у данной категории больных.

При проведении корреляционного анализа между структурно-функциональными показателями миокарда ЛЖ и параметрами центральной и периферической гемодинамики, ЖСС выявлены многочисленные и разнонаправленные корреляционные взаимосвязи, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы у данной категории больных.

4. Вегетативная дисфункция у больных подагрой

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. Выявлено значимое повышение VLF% в группе больных подагрой 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).

Таким образом, снижение показателя TP, SDNN, RMSSD, pNN50, HF%, LF%, преобладание в структуре спектральной мощности волн VLF и LF/HF > 1,5 свидетельствуют о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы у больных подагрой в обеих исследуемых группах.

5. Клиническое значение вч-СРБ, инсулина, факторов сосудистого роста у больных подагрой

В сыворотке крови мужчин с подагрой концентрация вч-СРБ, инсулина, значимо различалась по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

Некоторые лабораторные показатели и факторы сосудистого роста у больных подагрой (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Исследуемые группы			Статистическая значимость
	I группа n=41	II группа n=28	III группа n=30	
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
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
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.

Нами установлено существенное повышение IFG-1 у больных подагрой с нормальным АД и в сочетании с АГ в среднем в 5,36 раза по сравнению со здоровыми мужчинами, уровень IFG-1 больных I и II групп не отличался. У больных подагрой в сочетании с АГ уровень FGFb более чем в 2 раза превышал таковой показатель у больных подагрой с нормальным АД и здоровыми мужчинами, значение FGFb в 1,3 раза выше у пациентов II группы по сравнению с III группой мужчин. Значение PDGF-AA у больных подагрой в сочетании с АГ превышало данный показатель у мужчин с подагрой с

нормотонией в 1,2 раза и в 4,03 раза здоровых лиц, PDGF-AA у больных подагрой без АГ превышал таковой группы контроля в 3,47 раза.

У мужчин с подагрой как в сочетании с АГ наблюдаются многочисленные корреляционные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами ЛЖ, показателями центральной, периферической гемодинамики, ЖСС с ангиогенными факторами роста, значениями вч-СРБ и инсулина. Установлены независимые детерминанты развития структурно-эластических изменений крупных сосудов у данной категории пациентов.

6. Прогнозирование риска развития АГ у больных подагрой

С целью установления вероятности развития у больных подагрой АГ проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Путем применения логистического регрессионного анализа определена значимость некоторых лабораторных показателей (сывороточного содержания МК, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, содержания МК в моче) в структуре модели, служащей для прогнозирования АГ у больных подагрой (табл. 4).

Таблица 4

Коэффициенты регрессии в разработанной модели

Модель	B	Среднеквадратичная 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

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,01 \times \text{инсулин} + 0,006 \times \text{МК сыв.кр.} - 0,001 \times \text{МК мочи} - 0,0001 \times \text{IGF1} - 0,0001 \times \text{PDGF} - 3,64}}$$

где K – условный коэффициент, отражающий вероятность наличия АГ 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 МК сыворотки крови (мкмоль/л); МК мочи – содержание МК в средней порции утренней мочи (мкмоль/л); IGF1 – инсулиноподобный фактор роста-1 (нг/мл); PDGF-AA – тромбоцитарный фактор роста (пг/мл).

При значении K более 0,65 прогнозируется наличие АГ у больных подагрой.

Чувствительность разработанной модели составляет 0,71, специфичность – 1,0; площадь под ROC-кривой составляет 0,87 (95% ДИ=0,75–0,99), $p=0,02$; стандартная ошибка составляет 0,006 (рис. 3).

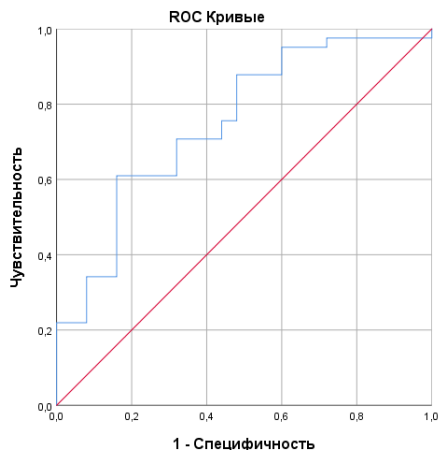


Рисунок 3. Площадь под ROC-кривой для разработанной модели

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

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 мочевого 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 вариабельности 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 свидетельствуют 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 всем пациентам с подагрой необходимо проведение СМАД с оценкой ЦАД и параметров ЖСС, выполнение трансторакальной эхокардиографии с комплексной оценкой параметров трансмитрального потока с использованием ТДГ для выявления ДДЛЖ.

2. Пациентам с подагрой, необходимо определение МК в сыворотке крови и моче, инсулина, IGF-1, PDGF-AA в сыворотке крови с расчетом условного коэффициента К, отражающего вероятность наличия АГ у больных подагрой, рассчитанного по формуле:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,01 \times \text{инсулин} + 0,006 \times \text{МК в ср.} - 0,001 \times \text{МК в мч} - 0,0001 \times \text{ИФР1} - 0,0001 \times \text{PDGF} - 2,64}}$$

Для этого необходимо применить разработанную программу ЭВМ, вывод результата осуществляется в проекции пользовательского окна: при наличии

высокого риска развития АГ загорается красное окно, при отсутствии риска загорается зеленое окно. В случае высокого риска развития АГ необходимо рекомендовать консультацию кардиолога для наблюдения данной категории больных и назначения соответствующей терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Кушнарченко Н.Н. Клиническое значение мочевой кислоты, С-реактивного белка в развитии гипертрофии левого желудочка у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнарченко, М.В. Губанова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2014. – № 8. – С. 41-44.
2. Выявление традиционных и новых факторов сердечно-сосудистого риска у больных подагрой / Н.Н. Кушнарченко, 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-olnyh-podagroj> (дата обращения: 22.11.2020).
3. Кушнарченко Н.Н. Клиническое значение жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнарченко, М.В. Губанова, А.В. Говорин // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6. – С. 43-47.
4. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка и циркадных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнарченко, Т.А. Медведева, М.В. Губанова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 2. – С. 80-84. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2016-god/klinicheskie-zakonomernosti-formirovaniya-strukturno-funkcionalnyh-arushenij-levogo-zheludochka-i-cirkadnyh-ritmov-arterialnogo-davlenija-u-muzhchin-s-podagroj> (дата обращения: 22.11.2020).
5. 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 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – № 3. – С. 104-110.

Публикация в иностранном журнале:

6. The clinical significance of vascular wall stiffness and central aortic pressure in men with gout / T. Medvedeva, N. Kushnarenko, K. Kushnarenko, M. Gubanova. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.550 // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 263. – e172 (Q1).

Программа для ЭВМ:

7. 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.

Прочие публикации:

8. Губанова М.В. Оценка суточного мониторирования артериального давления и центрального аортального давления у мужчин с подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко, О.А. Щербакова // Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – II: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 5-6 июня 2014 г., г. Санкт-Петербург. – С. 45.

9. Губанова М.В. Особенности кардиогемодинамических нарушений и оценка спектрального анализа variability ритма сердца у мужчин с подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // Функциональная диагностика – 2014 : VI Всероссийская конференция ; Медицинская диагностика – 2014 : VI научно-образовательный форум : материалы конференции. – Москва : МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», 2014. – С. 242-243.

10. Губанова М.В. Оценка показателей variability ритма сердца у мужчин с подагрой на основании спектрального анализа / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // 15-й Конгресс Российского холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) ; 7-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология: сборник тезисов, 23-24 апреля 2014 г., г. Белгород. – Белгород, 2014. – С. 15-16.

11. Губанова М.В. Новые и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у больных подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко, В.С. Баркан // 16-й Конгресс Российского холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) ; 8-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология ; I-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России : сборник тезисов, 22-23 апреля 2015 г., г. Казань. – Казань, 2015. – С. 85-86.

12. Кушнарченко Н.Н. Клиническое значение жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у мужчин с подагрой / Н.Н. Кушнарченко, М.В. Губанова // III съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 24-27. – ISBN 978-5-904934-05-7.

13. Губанова М.В. Клиническое значение центрального аортального давления у мужчин с подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // VI Международный конгресс "Кардиология на перекрестке наук" совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией "Актуальные вопросы кардиологии" : тезисы докладов, 20-22 мая 2015 г., г. Тюмень. – Тюмень : ТюмКЦ, 2015. – С. 59-60. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.

14. Губанова М.В. Скорость распространения пульсовой волны у мужчин с подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // Российский национальный

конгресс кардиологов : материалы конгресса, 22-25 сентября 2015 г., г. Москва. – Москва, 2015. – С. 196-197.

15. Губанова М.В. Новые предикторы сердечно-сосудистого риска у мужчин с подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // IV съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 17-18 марта 2016 г. / ответственный за выпуск Н.В. Ларева. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 86.

16. Губанова М.В. Оценка диастолической функции левого желудочка у больных подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 13-14 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.В. Ларёва. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 60-61. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-30-9.

17. Губанова М.В. Оценка состояния вегетативной регуляции сердечного ритма у больных подагрой / М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко // XI съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов, 13-14 апреля 2023 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 52–53. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-53-8.

18. Губанова М.В. Клиническое значение высокочувствительного С-реактивного белка, инсулина, факторов сосудистого роста у больных подагрой/ М.В. Губанова, Н.Н. Кушнарченко// XI съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов, 13-14 апреля 2023 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 53–55. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-53-8.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

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

ЖСС – жесткость сосудистой стенки

ИФА – иммуноферментный анализ

МК – мочевая кислота

ПД – пульсовое давление

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЦАД – центральное аортальное давление

ЭхоКГ – эхокардиография