

DOI: 10.26693/jmbs03.03.083

УДК 616 – 002.78:616.12 – 008.331. 1:616.124.2]

Данюк І. О., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г.

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ПЕРВИННОЇ ПОДАГРИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК

Запорізький державний медичний університет, Україна

daniuk.inna.alex@gmail.com

Збільшення захворюваності на подагру та її часта асоціація з артеріальною гіпертензією потребує детального дослідження особливостей ураження серця та нирок як основних органів-мішеней. З метою дослідження зв'язку між функціональним станом нирок та особливостями ремоделювання лівого шлуночка було досліджено 50 чоловіків, хворих на первинну подагру із синдромом артеріальної гіпертензії. Методом трансторакальної ехокардіоскопії визначали основні морфологічні та функціональні параметри лівого шлуночка, досліджували концентрацію сечової кислоти, креатиніну, цистатину С у сироватці та рівень альбумінурії. Виявлено достовірне збільшення об'ємних показників лівого шлуночка, зменшення фракції викиду на 8,3% та переважання в структурі геометрії концентричної гіпертрофії лівого шлуночка у хворих подагрою порівняно з контролем. Встановлено зв'язок між збільшенням альбумінурії та сироваткового вмісту цистатину С та погіршенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Виявлено, що концентрація цистатину С в крові починає збільшуватись в період субклінічного зниження швидкості клубочкової фільтрації при нормальному рівні альбумінурії та креатиніну.

Ключові слова: подагра, артеріальна гіпертензія, ремоделювання лівого шлуночка, альбумінурія, цистатин С.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Особливості ремоделювання судин еластичного типу та ранніх проявів нефропатії у хворих на есенціальну гіпертензію у поєднанні з метаболічним синдромом та інсуліннезалежним цукровим діабетом», № держ. реєстрації: 0110U002667.

Вступ. Подагра – найбільш часта причина запального артриту у чоловіків старше 30 років, на частку якої припадає від 0,1% до 1,7% загальної захворюваності [8]. Розповсюдженість хвороби в

деяких регіонах України складає понад 400 на 100 тис. населення, а питома вага хвороби серед ревматичних захворювань в Україні досягає 1,5-2% [1]. Нирки є одним із основних органів-мішеней для подагри, хронічний перебіг якої призводить до формування подагричної нефропатії [3, 5, 7]. Активна ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція, що мають місце у хворих на подагру, сприяють формуванню артеріальної гіпертензії (АГ), що є найбільш частим коморбідним станом у хворих на подагру [5, 7, 9, 10, 12]. Ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – закономірний процес перебудови міокарду у хворих АГ, а наявність супутньої патології впливає на особливості цього процесу [2]. Саме тому перспективним є дослідження особливостей кардіо-ренальних взаємовідношень у хворих з коморбідністю.

Мета роботи: дослідити зв'язок між функціональним станом нирок та особливостями ремоделювання лівого шлуночка у хворих АГ на фоні первинної подагри.

Матеріали та методи дослідження. Група дослідження – 50 чоловіків, хворих на первинну подагру із синдромом АГ (середній вік 53,4±8,2 років). Контрольна група – 20 практично здорових чоловіків (в середньому 49,5±4,5 років).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили за допомогою ультразвукового апарату «ULTIMA PRO-30» (м. Харків). Визначали основні морфологічні та функціональні параметри ЛШ. Для визначення типу геометрії ЛШ розраховували відносну товщину стінок ЛШ, проводили розрахунок маси міокарду ЛШ (ММЛШ) та індексу ММЛШ (ІММЛШ). Із лабораторних методів проводилося визначення концентрацій сечової кислоти, креатиніну, цистатину С у сироватці крові. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації за допомогою формули СКD-ері. Для діагностики альбумінурії використовували співвідношення вмісту альбуміну

до концентрації креатиніну в сечі в одноразовій ранішній порції сечі.

Критеріями включення були наявність інформованої згоди на участь у дослідженні у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.), первинний характер подагри, розвиток АГ на фоні подагри, відсутність систематичної антигіпертензивної та гіпоурикемічної терапії протягом щонайменше трьох місяців перед включенням в дослідження.

В дослідження не включались хворі з вторинною подагрою, декомпенсованим цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця, загостренням хронічних хвороб та онкологічними захворюваннями.

Статистична обробка результатів проводилася з використання програми "Statistica 6.0". Аналіз нормальності розподілу показників визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення (m) при нормальному розподіленні ознак та у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху [Q25; Q75] при розподіленні, відмінному від нормального. Для порівняння груп використовували t-тест Стьюдента (у випадку нормального розподілення ознаки) та критерій Манна-Уїтні (при асиметричному розподіленні). Для визначення зв'язку між показниками проводили кореляційний та однофакторний дисперсійний аналіз. Різницю між значеннями вважали статистично достовірною при рівні критерію значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Було встановлено достовірне збільшення об'ємних параметрів ЛШ та його маси у хворих на подагру. Виявлено, що кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ був на 10,8% ($p = 0,02$), кінцево-систолический (КСР) ЛШ на 22,2% ($p = 0,01$), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ на 32,0% ($p = 0,01$), кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ на 65,0% ($p < 0,001$), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) на 37,6 % ($p < 0,001$), товщина задньої стінки (ЗС) ЛШ на 36,3 % ($p < 0,001$) були достовірно більшими порівняно з контролем. Також у хворих на подагру спостерігалось зменшення фракції викиду (ФВ) на 8,3 % ($p = 0,001$). Встановлено достовірне погіршення функції нирок у хворих на подагру. Виявлено збільшення вмісту креатиніну на 30,2% ($p < 0,001$), цистатину С ($p < 0,001$), рівню альбумінурії ($p < 0,001$) та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 24,1% ($p < 0,001$).

Таблиця 1 – Морфологічні параметри ЛШ та показники функції нирок

Показник	Подагра + АГ (n=50)	Контроль (n=20)
КДР, см	5,1 ± 0,75	4,6 ± 0,48**
КДО, мл	133,0 ± 40	108,1 ± 17,4**
КСР, см	3,3 ± 0,7	108 ± 17,4**
КСО, мл	53,0 [34; 68]	32,6 ± 4,8**
ФВ, %	61,4 ± 7,1	67,0 ± 4,1**
МШП, см	1,28 ± 0,13	0,93 ± 0,1*
ЗС ЛШ, см	1,24 ± 0,14	145,0 ± 29,2
ММЛШ, г	273,5 ± 82,7	145,0 ± 29,2*
iММЛШ, г/м ²	142,2 ± 41,3	75,6 ± 15,6*
Креатинін, мколь/л	97,3 ± 18,2	74,5 ± 8,4*
СКД-ері	80,0 ± 22,5	105,4 ± 6,7*
Цистатин С, мг/л	1,78 ± 0,41	0,89 ± 0,11*
Альбумінурія, мг/г	25,0 [14; 56]	8,5 [6; 11]*
Сечова к-та, мкмоль/л	530,1 ± 74,5	347,2 ± 75,7

Примітка: * – достовірна різниця між першою та другою групами.

Аналіз структури типів геометрії ЛШ показав, що у хворих на подагру переважаючими типами геометрії ЛШ були концентрична гіпертрофія (44%) та концентричне ремоделювання ЛШ (26%).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що рівень альбумінурії достовірно корелював з наступними показниками: віком пацієнта ($R = +0,35$, $p < 0,05$, тривалістю подагри ($R = +0,5$, $p < 0,05$), концентрацією сечової кислоти в сироватці крові ($R = +0,3$, $p < 0,05$). Виявлено зв'язок між рівнем альбумінурії та станом внутрішньосерцевої гемодинаміки. Так, рівень альбумінурії корелював з КСР ЛШ ($r = +0,3$, $p < 0,05$), КДР ЛШ ($r = +0,35$, $p < 0,05$), КДО ($r = +0,45$, $p < 0,05$), КСО ($r = +0,3$, $p < 0,05$), ФВ ($r = -0,3$, $p < 0,05$), товщиною МШП ($r = +0,3$, $p < 0,05$), товщиною ЗС ЛШ ($r = +0,35$, $p < 0,05$), ММЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$) та iММЛШ ($r = +0,5$, $p < 0,05$). У хворих на подагру встановлено достовірний кореляційний зв'язок між ШКФ та концентрацією сечової кислоти в сироватці крові ($r = +0,55$, $p < 0,05$). Проведений багатфакторний дисперсійний аналіз показав, що у хворих на подагру тривалість подагри достовірно впливала на ШКФ ($p = 0,002$).

Проаналізовано рівень альбумінурії в залежності від типу геометрії ЛШ. Отримані результати представлені на **рис. 1**.

Як видно з графічного зображення, рівень альбумінурії не був розподілений нормально. Найменший розмах та медіана рівню альбумінурії були зафіксовані у осіб з нормальною геометрією (НГ) ЛШ; найбільше значення медіани та інтерквартильного розмаху мали особи з концентричною

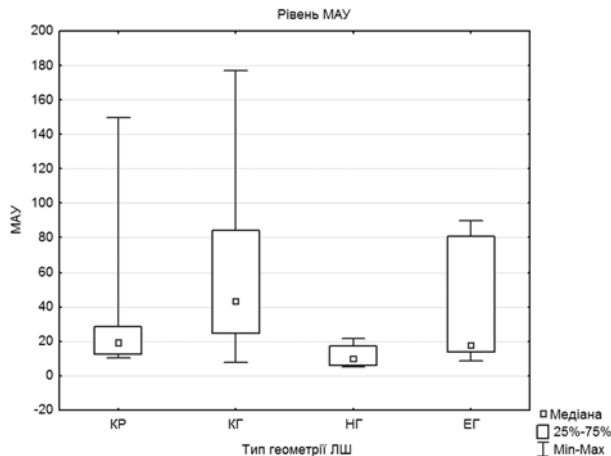


Рис. 1. Рівень альбумінурії в залежності від типу геометрії лівого шлуночка

гіпертрофією (КГ) ЛШ та ексцентричною гіпертрофією (ЕГ) ЛШ.

Було встановлено, що у хворих з альбумінурією ($n = 19$) порівняно з хворими без альбумінурії ($n = 31$) спостерігалось погіршення систолічної функції ЛШ, що проявлялось у збільшенні КСР на 7,8% ($p = 0,04$), КСО ($p = 0,03$) та зменшенні ФВ на 9,3% ($p = 0,003$). Також у пацієнтів з альбумінурією спостерігалось достовірне збільшення ММЛШ на 16,3% ($p = 0,02$) та іММЛШ на 20,3% ($p = 0,02$).

Діастолічна функція ЛШ погіршувалась у випадку наявності альбумінурії. З 19 хворих на подагру, в яких виявлено альбумінурію, у 4 осіб було діагностовано I тип діастолічної дисфункції (ДД) (сповільненої релаксації), у 7 – II тип (псевдонормальний), у 8 – III тип (рестриктивний), а випадків з нормальною діастолічною функцією ЛШ зафіксовано не було. Результати представлено на рис. 2.

Чоловіки, що мали збережену діастолічну функцію ЛШ не мали альбумінурії, а переважна кількість хворих ($n = 19$) мали I тип ДД, в той час, як зустрічальність III типу ДД була мінімальною. Результати представлені графічно на **рисунок 2**.

Встановлено, що у осіб з першим ступенем АГ концентрація сироваткового креатиніну та рівень альбумінурії не мали достовірної різниці від аналогічних показників групи здорових ($p > 0,05$), а вміст цистатину С був на 68,5 % більшим ($p < 0,001$). Отримані результати узгоджуються з рядом науко-

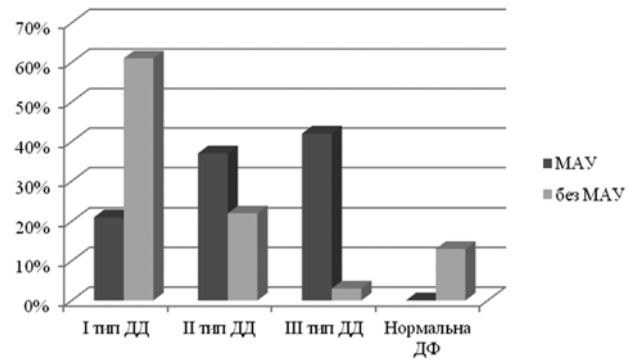


Рис. 2. Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих в залежності від альбумінурії

вих робіт, які показали, що концентрація цистатину С починає збільшуватись на етапі субклінічного ураження нирок при відсутності альбумінурії та нормальної концентрації креатиніну [4, 6]. Концентрація цистатину С також мала зв'язок з гемодинамічними параметрами ЛШ: КДР ($r = +0,4$, $p < 0,05$), КСР ЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$), КДО ($r = +0,4$, $p < 0,05$), КСО ($r = -0,4$, $p < 0,05$), ФВ ($r = -0,3$, $p < 0,05$), товщиною МШП ($r = +0,2$, $p < 0,05$), товщиною ЗС ЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$), ММЛШ ($r = +0,4$, $p < 0,05$) та іММЛШ ($r = +0,5$, $p < 0,05$), що також узгоджується з результатами деяких зарубіжних наукових робіт [11].

Висновки

1. Хворі на первинну подагру в поєднанні із АГ характеризуються значним погіршенням систолічної та діастолічної функції ЛШ та переважанням в структурі геометрії концентричної гіпертрофії ЛШ, яка є найбільш несприятливим типом ремоделювання.
2. У хворих на подагру в поєднанні із АГ існує кореляція між збільшенням альбумінурії та погіршенням морфо-функціональних показників ЛШ, що є відображенням концепції кардіоренального синдрому та вказує на залежність серцево-судинної системи від функціональної здатності нирок.
3. Збільшення сироваткового вмісту цистатину С достовірно корелює із погіршенням показників систолічної функції ЛШ та починає підвищуватись в сироватці крові в період субклінічного зниження ШКФ при нормальному рівні альбумінурії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення особливостей ремоделювання серця та судин на фоні системних захворювань сполучної тканини.

References

1. Dzyak GV, Homazyuk TA. *Podagra: "kapkan metabolichnih problem"* [Gout: "a trap of metabolic problems"]. Dnipropetrovsk: OOO "Royal print", 2010. [Ukrainian]
2. Sirenko YuN. *Gipertonicheskaya bolezn i arterialnyie gipertenzii* [Hypertonic disease and arterial hypertension]. Donetsk: Izdatel Zaslavskiy 2011. [Russian]
3. Habizhanova VB. Klinicheskie formy uratnogo porazheniya pochek u bolnyih podagroy [Clinical forms of urate kidney damage in patients with gout]. *Medicine*. 2014; 10: 46-8. [Russian]

4. Svensson-Färbom P, Ohlson Andersson M, Almgren P, Hedblad B, Engström G, Persson M, Christensson A, Melander O. Cystatin C identifies cardiovascular risk better than creatinine-based estimates of glomerular filtration in middle-aged individuals without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2014; 275 (5): 506-21. PMID: 24279862. DOI: 10.1111/joim.12169
5. Ferri C. The problem of cardio-renal diseases in patients with gout. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33: 9-13. PMID: 28952391. DOI: 10.1080/03007995.2017.1378518
6. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, Levey AS. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (6): 1195-203. PMID: 24449101. PMCID: PMC4471437. DOI: 10.1093/ndt/gft509
7. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 90. PMID: 25889144. PMCID: PMC4404569. DOI: 10.1186/s13075-015-0610-9
8. Ragab G, Elshahaly M, Bardin TJ. Gout: An old disease in new perspective: a review. *Adv Res.* 2017; 8 (5), 495-511. PMCID: PMC5512152. Doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
9. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (1): 102-10. PMID: 20824805. PMCID: PMC3016454. DOI: 10.1002/acr.20344
10. Zamudio-Cuevas Y, Hernández-Díaz C, Pineda C, Reginato AM, Cerna-Cortés JF, Ventura-Ríos L, López-Reyes A. Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. *Clin Rheumatol.* 2015; 34 (10): 1667-72. PMID: 25854697. DOI: 10.1007/s10067-015-2933-й
11. Li X, Zhu H, Li P, Xin Q, Liu J, Zhang W, Xing YH, Xue HJ. Serum cystatin C concentration as an independent marker for hypertensive left ventricular hypertrophy. *Geriatr Cardiol.* 2013; 10 (3): 286-90.
12. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancina G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015; 33 (9), 1729-41. discussion 1741. PMID: 26136207. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701

УДК 616 – 002.78:616.12 – 008.331. 1:616.124.2]

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Данюк И. А., Доценко С. Я., Рекалов Д. Г.

Резюме. Увеличение заболеваемости подагрой и ее частая ассоциация с артериальной гипертензией требует детального исследования особенностей поражения сердца и почек как основных органов-мишеней. С целью исследования связи между функциональным состоянием почек и особенностями ремоделирования левого желудочка было исследовано 50 мужчин, больных первичной подагрой с синдромом артериальной гипертензии. Методом трансторакальной эхокардиоскопии определяли основные морфологические и функциональные параметры левого желудочка, исследовали концентрацию мочевой кислоты, креатинина, цистатина С в сыворотке и уровень альбуминурии. Выявлено достоверное увеличение объемных показателей левого желудочка, уменьшение фракции выброса на 8,3 % и преобладание в структуре геометрии концентрической гипертрофии левого желудочка у больных подагрой по сравнению с контролем. Установлено связь между увеличением альбуминурии и сывороточной концентрацией цистатина С и ухудшением систолической и диастолической функции левого желудочка. Выявлено, что концентрация цистатина С в крови начинает увеличиваться в период субклинического снижения скорости клубочковой фильтрации при нормальном уровне альбуминурии и креатинина.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка, альбуминурия, цистатин С.

UDC 616 – 002.78:616.12 – 008.331. 1:616.124.2]

Features of Left Ventricle Remodeling in Patients with Hypertension on the Primary Gout Background depending on Functional State of Kidneys

Daniuk I. O., Dotsenko S. Ya., Rekalov D. G.

Abstract. Gout is the most common cause of inflammatory arthritis in men elder 30, whose share accounts are from 0,1 % to 1,7 % of the total morbidity. An increase of the incidence of gout and its frequent association with hypertension require a detailed study of the features of heart and kidneys damage as the main target organs.

The purpose of the study was to investigate the correlation between functional state of the kidneys and features of the left ventricle (LV) remodeling in patients with hypertension combined with primary gout.

Material and methods. 50 men with primary gout with hypertension and 20 healthy men were investigated. We used ultrasound to detect the main morphological and functional parameters of LV. Concentration of serum uric acid, creatinine, cystatin C and the level of albuminuria were also determined.

Results and discussion. In the course of study we found the significant increase of volumetric parameters of LV and significant decrease of ejection fraction on 8,3% in patients with gout. The prevalent type of LV geometry was concentric hypertrophy (44%). Albuminuria level significantly correlated with age of patients ($R = +0,35$, $p < 0,05$), duration of gout ($R = +0,5$, $p < 0,05$) and concentration of uric acid in serum ($R = + 0,3$, $p < 0,05$). We detected the connection between albuminuria level increasing and increasing of LV volumetric parameters, LV mass ($r = +0,4$, $p < 0,05$) and reduction of ejection fraction ($r = -0,3$, $p < 0,05$). Patients with albuminuria ($n = 19$) in comparison to patients without albuminuria ($n = 31$) were characterized by decrease of ejection fraction on 9,3%. Moreover, there was a significant increase of LV mass on 16,3% and index of LV mass on 20,3% in comparison to patients without albuminuria.

In patients with hypertension of the first degree the concentration of serum creatinine and level of albuminuria were not significantly different from the same parameters of the control group but cystatin C concentration was on 68,5% higher ($p < 0,001$). Serum level of cystatin C correlated with ejection fraction ($r = -0,3$, $p < 0,05$) and LV mass ($r = +0,4$, $p < 0,05$).

Conclusions. Patients with hypertension combined with primary gout are characterized by significant deteriorations of systolic and diastolic function of LV and prevalence of concentric hypertrophy in the remodeling structure. There is the significant correlation between albuminuria increasing and worsening of morphological and functional parameters of LV which indicate dependence of cardiovascular system from renal function. The increase in the serum level of cystatin C significantly correlates with the deterioration of the LV systolic function and begins to increase in the period of subclinical reduction of GFR and normal level of albuminuria.

Keywords: gout, hypertension, remodeling of the left ventricle, albuminuria, cystatin C.

Стаття надійшла 09.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування