

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.1.49>

Т. А. Нехайчик, А. А. Бова, В. С. Кудравец

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ПРИ СИМПТОМНОЙ И АСИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Военно-медицинский институт  
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлены результаты оценки влияния выраженности гиперурикемии, возраста и пола на формирование патологического структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с подагрой и асимптомной гиперурикемией. Установлена ключевая роль выраженности ГУ, а также ассоциация эксцентрической гипертрофии с мужским полом и дебютом подагры до 45 лет, концентрической гипертрофии – с умеренной асимптомной гиперурикемией и женским полом. Нарушения пуринового обмена развивались у женщин на 10 лет позже, на фоне высокой коморбидности. Обсуждаются перспективы ранней диагностики микрокристаллического воспаления для инициации урикоstaticической терапии при асимптомной гиперурикемии.

**Ключевые слова:** подагра, асимптомная гиперурикемия, патологическое ремоделирование миокарда, микрокристаллическое воспаление.

Т. А. Nekhaichik, A. A. Bova, V. S. Kudravec

## STRUCTURAL-FUNCTIONAL REMODELING OF MYOCARDIAL IN WOMEN AND MEN WITH SYMPTOMIC AND ASYMPTOMIC HYPERURICEMIA

The results of assessing the influence of the severity of hyperuricemia, age and gender on the formation of pathological structural and functional remodeling of the left ventricular myocardium in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia are presented. The key role of the severity of hyperuricemia has been established, as well as the association of eccentric hypertrophy with male gender and the onset of gout before 45 years of age, and concentric hypertrophy with moderate asymptomatic hyperuricemia and female gender. Purine metabolism disorders developed in women 10 years later, against the background of high comorbidity. The prospects for early diagnosis of microcrystalline inflammation to initiate uricostatic therapy for asymptomatic hyperuricemia are discussed.

**Key words:** gout, asymptomatic hyperuricemia, pathological myocardial remodeling, microcrystalline inflammation.

Воспаление – один из ведущих факторов индукции и прогрессирования атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и ассоциированной кардиоваскулярной патологии. Острое или хроническое системное воспаление характерно для многих ревматических

заболеваний, как аутоиммунных, так и аутовоспалительных [1, 2]. К последним относятся подагру, распространенность которой в последние десятилетия непрерывно возрастает, а прогнозируемое увеличение смертности к 2060 году по данным ВОЗ составит 55%.

Безусловным критерием подагры является гиперурикемия (ГУ), которая обычно длительное время предшествует дебюту клинически очерченной подагры. Подагра развивается только у 2–36% пациентов с ГУ [3], что обусловлено индивидуальными буферными свойствами протеогликанов плазмы, которые не позволяют реализоваться кристаллообразованию [2]. В тоже время существуют убедительные доказательства того, что не только подагра, но и асимптомная ГУ (АГУ) являются независимыми факторами риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений, которые ухудшают качество жизни и сокращают ее продолжительность [4, 5]

Однако не все научные исследования подтверждают негативное влияние повышенного уровня мочевой кислоты (МК) на организм и потенциальный положительный эффект его снижения [6]. Многие годы идет полемика «pro» и «contra», что обуславливает отсутствие на сегодняшний день единого мнения по ряду аспектов стратегии и тактики ведения пациентов с подагрой и АГУ. Во многом разнородность мнений определяется особенностями развития нарушений пуринового обмена в разных популяционных группах, многофакторностью этого процесса, а также патогенетическими особенностями реализации влияний ГУ на организм.

Выделяют кристалл-зависимые и кристалл-независимые механизмы патогенеза ГУ. Кристаллизованная форма МК способна запускать и поддерживать инфламмационное аутовоспаление с гиперпродукцией воспалительных цитокинов, многие из которых играют важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений [2].

Эффекты растворимой формы МК определяются ее расположением – внеклеточно МК выступает как антиоксидант, внутриклеточно реализует свои прооксидативные свойства. Основные патологические эффекты растворимой формы МК связывают с избыточной выработкой активных

форм кислорода ( $H_2O_2$  и  $O_2^-$ ) при превращении гипоксантина в МК с непосредственным участием ксантиноксидазы. Избыток активных форм кислорода способен индуцировать снижение синтеза оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов и сердца, запуская каскад коморбидной патологии, прежде всего – сердечно-сосудистой [7].

Цель исследования: оценить структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от возраста, пола и выраженности ГУ у пациентов с подагрой и АГУ.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 80 медицинских карт стационарных пациентов за период 2017–2022 гг. с ГУ. Оценке подлежали возраст, пол, уровень ГУ, сопутствующая патология. ГУ определялась как выраженная при уровне более 600 мкмоль/л и как умеренная – в диапазоне 360–600 мкмоль/л.

Обязательным условием включения в группу исследования являлось выполнение эхокардиографического исследования сердца (ЭхоКГ). Для оценки ремоделирования миокарда ЛЖ использовали отдельные структурно-функциональные показатели протокола ЭхоКГ: фракция выброса (ФВ, %), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм), индекс массы миокарда (ИММ, г/м<sup>2</sup>), конечный диастолический размер (КДР, мм) и объем (КДО, мл) ЛЖ, а также расчетный показатель – относительная толщина стенок миокарда (ОТС) – отношение суммы толщины МЖП и ЗСЛЖ к КДР ЛЖ (Lang R., Bierig M., Devereux R. и др., 2012).

На основании значений ОТС и ИММ ЛЖ определялся тип патологического ремоделирования миокарда: нормальная геометрия (ИММЛЖ ≤ нормы, ОТС < 0,45), концент-

рическое ремоделирование (ИММЛЖ  $\leq$  нормы, ОТС  $\geq 0,45$ ), концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ  $>$  нормы, ОТС  $\geq 0,45$ ), эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ  $>$  нормы, ОТС  $< 0,45$ ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2019. Данные в таблицах представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. За достоверные принимали отличия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Общую группу выборки составили 48 мужчин и 32 женщины в возрасте от 32 до 93 лет (средний возраст  $67,39 \pm 12,69$  лет) с средним уровнем урикемии  $521,49 \pm 114,72$  мкмоль/л. Умеренное повышение уровня МК определено в 65 случаях (81,3%), выраженное – в 15 (18,7%).

Диагноз подагры был установлен у 14 пациентов, в абсолютном большинстве у мужчин ( $n = 11$ ). Асимптомная ГУ констатирована у 37 мужчин и 29 женщин.

Для каждой из подгрупп (мужчины – женщины, АГУ – подагра) был рассчитан сред-

ний уровень МК в сыворотке крови (табл. 1). Максимальные значения урикемии с достоверным отличием от подгруппы с АГУ определены у пациентов с подагрой (табл. 1), хотя все они, в отличие от пациентов с АГУ, получали урико статические препараты – аллопуринол ( $n = 11$ ) или фебуксостат ( $n = 3$ ).

С позиций гендерных отличий, средний возраст женщин оказался почти на 10 лет больше, чем у мужчин, при достоверно более низких значениях урикемии (табл. 1).

Средние значения толщины стенок ЛЖ во всех подгруппах превышали нормативные показатели и соответствовали незначительно выраженной гипертрофии миокарда. Максимальные значения ИММЛЖ определены в подгруппах мужчин (в сопоставлении с женщинами  $p = 0,0057$ ) и у пациентов с подагрой (в сопоставлении с АГУ  $p = 0,0198$ ). Эти же подгруппы имели признаки относительной объемной перегрузки по КДО ( $p = 0,0113$  и  $p = 0,024$  соответственно). Минимальный показатель ИММЛЖ с незначительным превышением нормы, а также нормальные значения КДО отмечены в подгруппе женщин (табл. 2).

Таблица 1. Возрастные и гендерные характеристик подгрупп сравнения в сопоставлении с уровнем урикемии

Показатель	n (%)	Возраст, годы	p	Урикемия, мкмоль/л	p
Подагра	14 (18%)	$65,64 \pm 12,91$	нд	$655,09 \pm 165,63$	0,0063
АГУ	66 (82%)	$67,76 \pm 12,71$		$493,15 \pm 88,04$	
Мужчины	48 (60%)	$63,94 \pm 11,86$	0,0048	$533,5 \pm 123,4$	0,0146
Женщины	32 (40%)	$72,56 \pm 12,28$		$503,47 \pm 117,82$	

Таблица 2. Основные структурно-функциональные показатели по данным ЭхоКГ в подгруппах сравнения

Показатель	Мужчины (n = 48)	Женщины (n = 32)	Подагра (n = 14)	АГУ (n = 66)
МЖП, мм	$12,32 \pm 1,88$	$12 \pm 2,07$	$11,89 \pm 1,27$	$12,26 \pm 2,06$
ЗСЛЖ, мм	$11,3 \pm 1,59$	$10,53 \pm 1,9$	$11,14 \pm 1,61$	$10,95 \pm 1,8$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$143,03 \pm 47,9$	$116,93 \pm 27,81$	$140,6 \pm 42,9$	$131,01 \pm 43,1$
КДО ЛЖ, мл	$125,73 \pm 41,69$	$86,31 \pm 26,85$	$128,93 \pm 39,9$	$106,02 \pm 40,6$
ФВ ЛЖ, %	$55,25 \pm 13,09$	$57,91 \pm 12,05$	$47,79 \pm 16,98$	$58,12 \pm 10,48$

Примечание – достоверность отличий в подгруппах мужчины / женщины; пациенты с подагрой / пациенты с АГУ представлены в тексте.

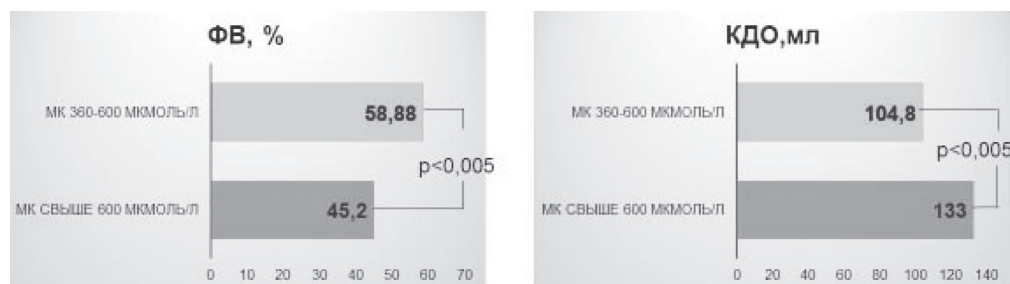


Рис. 1. Сравнение показателей ФВ и КДО ЛЖ при умеренной и выраженной ГУ

Самый низкий показатель ФВ (менее 50%) среди всех сравниваемых подгрупп определен у пациентов с подагрой ( $p = 0,0239$  по сравнению с АГУ).

При сопоставлении уровня ГУ с ФВ и КДО ЛЖ выявлена прямая зависимость между выраженностью ГУ и отрицательным изменением этих параметров (рис. 1)

Признаки патологического структурно-функционального ремоделирования имели 80% пациентов группы исследования независимо от пола. Однако при анализе отдельных типов ремоделирования выявлены определенные отличия (табл. 3). Суммарно концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ определена у 66,7% мужчин и 81% женщин. Однако у женщин преобладающим вариантом была концентрическая, а у мужчин – эксцентрическая гипертрофия (табл. 3).

В табл. 4 представлены средний возраст и уровень урикемии при различных

вариантах ремоделирования, из которых следует, что концентрическая и эксцентрическая гипертрофии миокарда были характерны для старших возрастных групп в отличие от концентрического ремоделирования и нормальной геометрии сердца.

При всех типах ремоделирования урикемия превышала 500 мкмоль/л, с максимальными значениями при эксцентрическом варианте. При нормальной геометрии ЛЖ средние значения урикемии были наименьшими, хотя и превышали норму (табл. 4). Дальнейшее сопоставление урикемии с типами ремоделирования подтвердило взаимосвязь патологической перестройки миокарда с выраженностью ГУ (рис. 2)

С учетом широкого возрастного диапазона пациентов в группе исследования – от 32 до 93 лет, дополнительно были проанализированы параметры лиц в возрасте до 45 лет. Их оказалось 6 человек,

Таблица 3. Типы ремоделирования по расчетным показателям у мужчин и женщин в группе выборки

Тип ремоделирования	Мужчины, n = 48	Женщины, n = 32	Достоверность отличий
Нормальная геометрия	18,75% (n = 9)	18,75% (n = 6)	$P < 0,026$
Концентрическое ремоделирование	14,58% (n = 7)	0	
Концентрическая гипертрофия	29,17% (n = 14)	53,13% (n = 17)	$P < 0,05$
Эксцентрическая гипертрофия	37,5% (n = 18)	28,13% (n = 9)	нд

Таблица 4 Сопоставление типа ремоделирования с возрастом и уровнем ГУ

Тип ремоделирования	n	Средний возраст, годы	Урикемия, мкмоль/л
Нормальная геометрия	15	64,6±15,34	484,053±96,03
Концентрическое ремоделирование	7	60±15,65	530,6±88,88
Концентрическая гипертрофия	31	71,26±10,44	500±104,13
Эксцентрическая гипертрофия	27	66,41±11,92	564,56±148,8

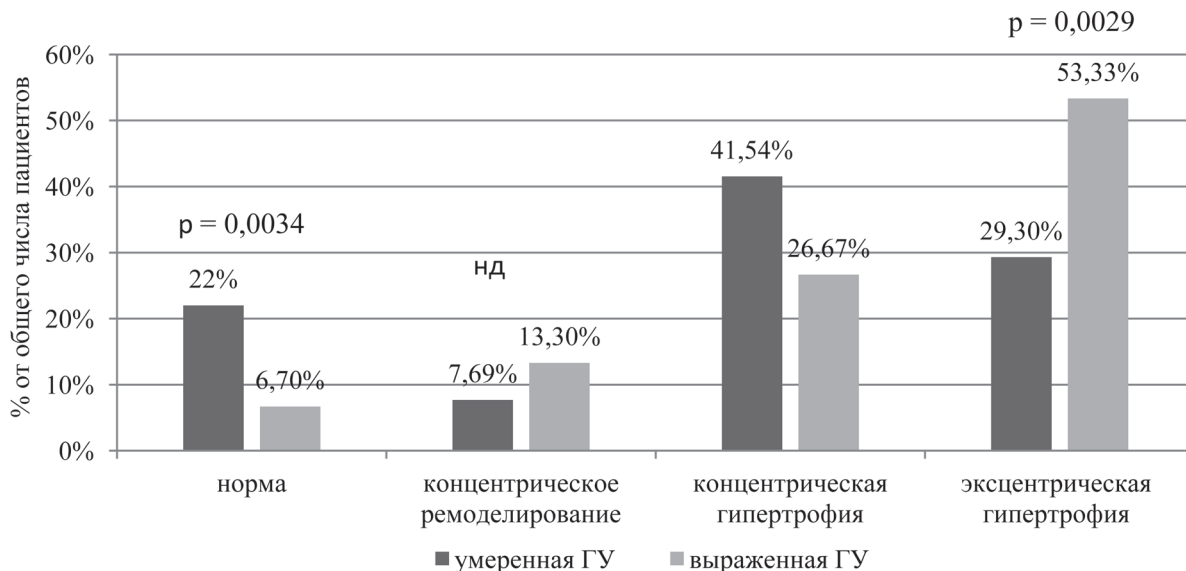


Рис. 2. Оценка взаимосвязи выраженности ГУ с типом ремоделирования

что составило 7,5% от всей группы, все мужчины, средний возраст  $41,4 \pm 5,37$  лет. У 5-х имела место асимптомная ГУ, и лишь у одного – подагра, однако средние уровни ГУ оказались довольно высокими –  $579,2 \pm 131,118$  мкмоль/л. Соотношение выраженной и умеренной ГУ составило 1:1, в отличие от общей группы, где выраженная ГУ встречалась в 4 раза реже, чем умеренная. Профиль структурных показателей миокарда ЛЖ (толщина стенок, ИММ) существенно не выходил за границы нормы. По сравнению с аналогичным параметром прочих подгрупп опре-

ремоделирования соответствовали норме и в 1 случае имело место концентрическое ремоделирование. Несмотря на достаточно молодой возраст, все пациенты в этой подгруппе были коморбидными – ИБС (3), АГ (2), СД 2 типа (1), ФП (1).

Частота отдельных видов сопутствующей патологии в общей группе была представлена следующим образом: ИБС (61,3%), АГ (51,3%), сахарный диабет 2 типа (36,3%), ХБП 31,3%, фибрилляция предсердий (17,5%). Долевые соотношения по гендерному признаку представлены в табл. 5.

Таблица 5. Анализ сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин с ГУ

	ИБС	АГ	СД2	ХБП	ФП
Мужчины	56,25 (27)	52,08 (25)	31,25 (15)	33,3 (16)	16,67 (8)
Женщины	68,75 (22)	50 (16)	43,75 (14)	28,13(9)	18,75 (6)

Примечания: 1) данные представлены в формате % (n); 2) СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ФП – фибрилляция предсердий.

делено относительное увеличение КДО ( $126,4 \pm 56,89$  мл) при ФВ  $55,6 \pm 13,9\%$ . По типам ремоделирования у 2 определена эксцентрическая, 2 – гипертрофическая структурно-функциональная перестройка миокарда, у одного пациента показатели

### Обсуждение

На сегодняшний день ГУ является единственным доказанным критерием развития подагры. В полностью физиологических условиях точка насыщения уровня

уратов в сыворотке крови составляет примерно 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл). В *in vivo* показатель ГУ, ассоциированный с инициацией процесса кристаллизации в организме, может быть еще ниже, и составляет > 356 мкмоль/л (> 6,0 мг/дл) [8]. Соответственно, обратный процесс растворения кристаллов достигается в большинстве случаев при стойком снижении урикемии ниже этого уровня и единодушно рассматривается как «целевое» значение при проведении урико статической терапии в большинстве случаев лечения подагры как у мужчин, так и у женщин.

Однако значения МК, отделяющие норму от ГУ, достаточно условны, т.к. могут быть подвержены влиянию различных факторов – пол, раса, пищевые привычки, социально-демографический индекс, прием медикаментов и др., что отражается в дифференциации подходов к определению ГУ как таковой. С позиций гендерного критерия предельная норма уровня МК у женщин составляет 360 мкмоль/л, у мужчин – более 420 мкмоль/л (7 мг/дл). По унифицированному критерию ГУ соответствует повышение более 416,5 мкмоль/л при среднем значении  $298,0 \pm 0,7$  мкмоль/л [8, 11, 13].

Вышеуказанные причины частично объясняют разброс данных распространенности ГУ и подагры. В целом, во всем мире подагрой страдают от < 1 до 6,8% взрослого населения. В Российской Федерации этот показатель составляет 0,3% [9], в США – 3,9% [10]. Частота выявления АГУ значительно выше, достигая на популяционном уровне соотношения 5:1 [10]. Эпидемиология ГУ в различных регионах России колеблется от 9,8% до 16,8% [11], в США составляет 21,4% [10], в китайской популяции ГУ выявляют у 21,6% мужчин и 8,6% женщин [12].

Проведенное нами исследование не ставило целью оценить эпидемиологию распространенности нарушений пуринового обмена. Группа выборки была представлена

преимущественно «возрастными» пациентами с коморбидной патологией, с повышенными рисками не только первичного, но и вторичного нарушения метаболизма мочевой кислоты. Однако при сопоставлении числа случаев подагры и АГУ как в общей группе, так и среди пациентов младше 45 лет, мы получили данные, сопоставимые с общими эпидемиологическими трендами. ГУ в общей группе встречалась в 4,7 раз чаще подагры (82% vs 18%), а пропорция АГУ: подагра в подгруппе до 45 лет составила 1:5, что позволяет предположить независимость этого соотношения от возрастного фактора.

Данные о гендерных отличиях распространенности подагры и ГУ переменны, но большинство авторов сходятся во мнении, что как симптомные, так и асимптомные варианты ГУ у мужчин встречаются в среднем от 2 до 5 раз чаще [10, 11, 13]. В первую очередь это связано с исходно повышенным уровнем пуринового обмена у мужчин по сравнению с женщинами. В результате риски патологической ГУ нарастают у мужчин после 30 лет, подагры – после 40 лет, в то время как у женщин эти сроки отодвигаются за 50-летний рубеж, что традиционно связывают с защитным действием эстрогенов до периода менопаузы [12]. Кроме меньшей продолжительности персистенции ГУ, более благоприятный профиль нарушений пуринового обмена у женщин связывают с относительно низким уровнем алкоголизации. Однако приверженность к диуретикам и высокая распространенность сопутствующих заболеваний, обуславливающих вторичный характер ГУ и подагры, могут нивелировать указанные преимущества [14, 15].

Наши данные продемонстрировали соотношение мужчины: женщины при подагре как 1:4,7, а при АГУ – 1:1,3 при достоверно более низких средних уровнях урикемии у женщин. Аналогичные результаты распространенности АГУ представлены в эпидемиологическом исследовании Zhu Y,

и соавт. [10], где АГУ у мужчин и женщин была определена в 21,2% и 21,6% соответственно. Полученные минимальные гендерные отличия по распространенности АГУ могут быть обусловлены статистически значимым превышением среднего возраста женщин в группе анализа по сравнению с мужчинами. При более позднем дебюте, с течением времени у женщин определено увеличение частоты выявления ГУ, но не ее выраженность.

В 2021 было проведено многоцентровое исследование, в ходе которого было продемонстрировано влияние возраста дебюта ГУ на кардиоваскулярные клинические проявления [16]. У пациентов с развитием ГУ в возрасте до 45 лет были установлены значительно более высокий риск инфаркта миокарда, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами, у которых содержание МК начало превышать норму в более старшем возрасте. В наиболее благоприятном положении находились пациенты, впервые столкнувшиеся с ГУ в возрасте 65 лет и старше.

Проецируя эти данные на результаты нашего исследования, можно было ожидать у женщин более благоприятный прогноз с позиций отсроченных нарушений пуринового обмена в отличие от мужчин с ГУ до 45 лет, у которых были определены высокий уровень урикемии, коморбидности и признаки патологического ремоделирования с тенденцией к дилатации ЛЖ. Однако по сопутствующей патологии женская подгруппа была сопоставима, а по некоторым нозологиям даже опережала общую подгруппу мужчин. Кроме того, существует мнение, что различия в риске ССЗ у пациентов разных полов практически исчезают, если установлено наличие ГУ или подагры, что связывают с более значимым атерогенным эффектом воспаления у женщин по сравнению с мужчинами [6]. Однако, является ли ассоциация коморбидной патологии и ГУ причинной

или эпифеноменом, в том числе у женщин, в настоящее время продолжает исследоваться и обсуждаться [15].

Клиническое значение ГУ определяется тем, что даже минимальные изменения продукции или выведения МК могут привести к развитию токсических эффектов. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл ассоциируется с повышением риска развития ИБС на 48 % [13, 6]. Поэтому наряду с длительностью ГУ правомочно обсуждать ее выраженность. В группе анализа выраженная ГУ встречалась в 4 раза реже умеренной, преимущественно за счет пациентов с подагрой, у которых средние значения урикемии превышали 600 мкмоль/л. Такие высокие уровни урикемии при 100% охвате пациентов с подагрой урикемостатической терапией в группе исследования не являются исключением, а подтверждают глобальные проблемы в ведении пациентов с подагрой. Недавний метаанализ лечения подагры продемонстрировал, что уратснижающую терапию получают около 50% всех пациентов с подагрой, только половина из них принимают терапию постоянно, и лишь треть из них достигают целевого уровня уратов в сыворотке [17].

Низкая приверженность к уратснижающей терапии связывают с психологическими проблемами пациентов и ошибками врачебного сопровождения. К первой группе причин относят отрицание необходимости постоянного приема препаратов ввиду восприятия подагры как эпизодического заболевания, отсутствие быстрого положительного результата при хронических формах, возможность обострения при инициации лечения, неоправданно высокие ожидания от соблюдения диетических рекомендаций и др. Основные врачебные проблемы связаны с недостаточной осведомленностью врачей, отсутствием должного контроля за эффективностью терапии без соблюдения правил титрования доз уратснижающих препаратов [15, 18]. Вместе с тем, немалый вклад

в проблему ведения пациентов с подагрой вносят множественные противоречия и пробелы в научных знаниях этой медицинской проблемы. К примеру, существуют четыре потенциальных механизма частичной устойчивости к аллопуринолу: снижение конверсии аллопуринола в оксипуринол, повышенная почечная экскреция оксипуринола; аномалии в структуре ксантиноксидазы и/или функции, снижающие эффективность оксипуринола, и/или лекарственные взаимодействия. Однако определить причину резистентности, как и использовать методы ее терапевтической коррекции на сегодняшний день не представляется возможным [18].

Возвращаясь к проблеме микрокристаллического воспаления, следует отметить, что важное значение имеет не только острое инфламмационное воспаление во время подагрического приступа, но и его персистенция вне обострения подагры, обусловленная наличием микрокристаллов МК в тканях. Таким образом, острому и персистирующему микрокристаллическому воспалению при нарушениях пуринового обмена соответствуют два клинических состояния – подагра и АГУ с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН). Диагноз АГУ с отложением кристаллов МУН подразумевает выявление депозитов МК при ультразвуковом исследовании и/или двухэнергетической компьютерной томографии. Однако, если использование второго метода ограничено прежде всего его высокой стоимостью, то для идентификации кристаллов МУН с помощью сонографии проблемным остается ее специфичность и чувствительность. Ультразвуковая диагностика эффективна при хронических тофусных формах подагры, но имеет существенный разброс данных при использовании полуколичественных критериев группы OMERACT на ранних стадиях подагры и при АГУ – от 24 до 87%. С учетом отсутствия на сегодняшний день единого мнения о целесообразности урат-

снижающей терапии у пациентов с АГУ, данный метод следует рассматривать как перспективный с позиций кардиоваскулярно профилактики. В нашем исследовании дифференциация вариантов АГУ не имела большого значения ввиду патогенетических реализации патологических эффектов МК не только в кристаллической, но и растворенной форме через ксантиноксидазные реакции, где основную роль имеет уровень ГУ и длительность ее персистенции.

Термин «ремоделирование сердца» был введен в литературу N. Sharp в конце 70-х гг. и подразумевает структурно-геометрические изменения сердца, возникающие под действием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии. Основные геометрические типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) связаны с условиями, в которых они формируются.

При подагре и АГУ эндотелиальная дисфункция является ведущим механизмом формирования ремоделирования миокарда ЛЖ, которая реализуется как вследствие избыточного образования активных форм кислорода, так и в связи с непосредственным повреждением эндотелия кристаллами МУН. Результатом является индукция атеросклероза, атеротромбоза, активизация ренин-ангиотензиновой системы с развитием АГ, которая вносит дополнительный вклад в ремоделирование ЛЖ за счет перегрузки давлением. Развитие гипертрофии и фиброза миокарда усугубляются вовлечением активных форм кислорода в ишемически-реперфузионное повреждение, что в конечном итоге приводит к снижению сократимости миокарда с клинической картиной ХСН [7].

Литературные данные о структурно-функциональных изменениях ЛЖ при подагре и АГУ ограничены. Большинство работ посвящены изучению влияния ГУ на структурно-геометрические параметры миокарда при сочетании с АГ, фибрилля-



цией предсердий [19]. Анализ сердечно-сосудистых рисков и уровня МК с позиций гендерных позиций демонстрирует более тесную связь между уровнями МК и индексом массы ЛЖ у женщин и напрямую коррелирует с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, являясь маркером неблагоприятного исхода [20].

Структурные изменения миокарда в виде незначительной гипертрофии миокарда были выявлены у всех пациентов группы исследования. Наиболее неблагоприятные тенденции структурно-функциональных параметров (наибольший ИММЛЖ, КДО, минимальная ФВ) определены у мужчин с подагрой, минимальные отрицательные изменения имели женщины с АГУ (табл. 2).

Важным фактом, подтверждающим значимость уровня урикемии, является выявление прямой зависимости между выраженностью ГУ и КДО, и обратной – между ГУ и ФВ ЛЖ.

Анализ вариантов патологического ремоделирования подтвердил результаты исследования структурно-функциональной перестройки ЛЖ. У мужчин было определено преобладание эксцентрической гипертрофии (гипертрофия с дилатацией), а у женщин – концентрической. Следует отметить, что в подгруппе женщин не было случаев гипертрофического ремоделирования как переходного типа перестройки ЛЖ. Это может быть обусловлено тем, что женщины были значимо старше мужчин и к моменту оценки результатов имели завершённое ремоделирование миокарда в отличие от мужчин, у которых доля концентрического ремоделирования составила 15%.

С учетом того, что при эксцентрическом варианте гипертрофии и при концентрическом ремоделировании преобладали пациенты с выраженной ГУ, можно предположить, что преобладающим итоговым типом ремоделирования у мужчин будет эксцентрическая гипертрофия, в то время как умеренная ГУ ассоциирована с концентрическим вариантом гипертрофии.

Результаты анализа типа ремоделирования с уровнем урикемии и возрастом были сопоставимы с предшествующими результатами. Максимальные значения урикемии отмечены при эксцентрической гипертрофии и гипертрофическом ремоделировании, наименьшие – при концентрической гипертрофии, которой соответствовал и максимальный возраст.

При нормальной геометрии ЛЖ среднее значение урикемии было наименьшим и составило  $484,053 \pm 96,03$  мкмоль/л, что превышало целевой уровень на 25,6% и было близко к значению урикемии, которое является критерием для инициации урико-статической терапии у молодых лиц с / или без коморбидности при АГУ (480 мкмоль/л). Возможно, что при дальнейших исследованиях на больших выборках можно будет получить подтверждение, что указанный уровень урикемии ассоциирован с началом патологического ремоделирования, что послужит дополнительным обоснованием для уратснижающей терапии при асимптомных формах ГУ.

### Заключение

Выраженная ГУ, мужской пол и дебют нарушений пуринового обмена в молодом возрасте могут рассматриваться в качестве основных факторов риска патологического ремоделирования сердца по типу эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Женский пол ассоциирован с концентрической гипертрофией миокарда ЛЖ и преобладанием асимптомной умеренно выраженной ГУ. Частота АГУ у женщин сопоставима с частотой АГУ мужчин, но развивается в среднем на 10 лет позже. С учетом высокой коморбидности, которая по некоторым позициям превышает коморбидность у мужчин, у женщин можно предполагать преимущественно вторичный характер нарушений пуринового обмена.

Выраженность ГУ вероятно является определяющим фактором риска перехода АГУ

в подагру. Значение урикемии 480 мкмоль/л в качестве «порогового» уровня может применяться для инициации уратснижающей терапии у более широкого круга пациентов при подтверждении его значимости при дальнейших исследованиях.

Неудовлетворительные результаты применения уратснижающей терапии у пациентов с подагрой указывают на целесообразность более широкого внедрения образовательных программ по типу «Школа подагры» для пациентов всех возрастных групп, в том числе младше 45 с нарушениями пуринового обмена и с факторами риска их развития.

Улучшение диагностики АГУ с отложениями кристаллов МУН позволит усовершенствовать подход к отбору пациентов для превентивного назначения уратснижающей терапии с позиций кардиоваскулярных рисков.

### Литература

1. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7910. doi: 10.3390/ijms24097910. PMID: 37175617.
2. Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. *Клин фармакол тер* 2019;28(2):28-33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.
3. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol* 2000; 27 (6): 1501-5
4. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 16;11:582680. doi: 10.3389/fphar.2020.582680. eCollection 2020
5. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Apr;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27. Epub 2017 Mar 2.
6. Головач ИЮ, Егудина ЕД, Ханюков АА. Подагра, кардиоваскулярные риски и сердечно-сосудистые заболевания: кристаллическая неразбериха. *Артеріальна гіпертензія.* 2019; 2(64):45-51.
7. Желябина ОВ, Елисеев МС. Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности. *Современная ревматология.* 2019;13(3):109-115.
8. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 26. № 2. P. 186-191].
9. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
10. Zhu Y., Pandya V.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136-3141.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (2): 153-9.
12. Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2011; 11: 832.
13. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019; 16 (4): 8-21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
14. Te Kampe R, Janssen M, van Durme C, et al. Sex differences in the clinical profile among patients with gout: cross-sectional analyses of an observational study. *J Rheumatol* 2021; 48: 286-292.
15. Sivera F, Andres M, Dalbeth N. A glance into the future of gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221114098. Published 2022 Jul 28. doi:10.1177/1759720X221114098
16. Lijun Li, Maoxiang Zhao, Chi Wang et al. Early onset of hyperuricemia is associated with increased cardiovascular disease and mortality risk // *Clinical Research of Cardiology.* 2021: 1: 15-24.
17. Son CN, Stewart S, Su I, et al. Global patterns of treat-to-serum urate target care for gout: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 677-684.
18. Желябина О. В., Чикина М. Н., Елисеев М. С. Применение аллопуринола при подагре // *Доктор. Ру.* 2017. № 10 (139). С. 57-62.
19. Взаимосвязь гиперурикемии со структурно-функциональными показателями сердца у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Т. Л. Борисенко, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, Г. А. Мадекина, Е. Н. Черная, Ж. Г. Епифанова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2022. Т. 20, № 2. С. 187-196. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196>.

20. Prognostic Value of Uric acid Levels in Elderly Chronic Heart Failure Patients / Y. Mitsuke [et al.] // J. Cardiac Fail. – 2013. – Vol. 19, № 10 (suppl). – P. 138. – doi: 10.1016/j.cardfail.2013.08.166.

## References

1. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7910. doi: 10.3390/ijms24097910. PMID: 37175617.
2. Rameev V.V., Eliseev M.S., Moiseev S.V. Konczepczija autovospaleniya v geneze podagry i giperurikemii. *Klin farmakol ter* 2019;28(2):28-33. (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.
3. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol* 2000; 27 (6): 1501-5
4. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 16;11:582680. doi: 10.3389/fphar.2020.582680. eCollection 2020
5. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Apr;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27. Epub 2017 Mar 2.
6. Golovach IYu, Egudina ED, Khanyukov AA. Podagra, kardiovaskulyarny`e riski i serdechno-sosudisty`e zabolevaniya: kristallicheskaya nerazberikha. *Arterial`na gipertenziya.* 2019;2(64):45-51. (In Russ.).
7. Zhelyabina OV, Eliseev MS. Uratsnizhayushhaya terapiya pri serdechnoj nedostatochnosti. *Sovremennaya revmatologiya.* 2019;13(3):109-115. (In Russ.).]
8. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 26. № 2. P. 186-191].
9. Galushko EA, Nasonov EL. Rasprostranennost` revmaticeskikh zabolevanij v Rossii. *Al`manakh klinicheskoy medicziny`.* 2018;46(1):32-9. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
10. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136-3141.
11. Shal`nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. i dr. Giperurikemiya i ee korrelyaty` v rossijskoj populyaczii (rezul`taty` e`pidemiologicheskogo issledovaniya E`SSE-RF). *Racional`naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2014; 10 (2): 153-9. (In Russ.).
12. Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2011; 11: 832.
13. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. i dr. Konsensus po vedeniyu paczientov s giperurikemiej i vy`sokim serdechno-sosudisty`m riskom. *Sistemny`e gipertenzii.* 2019; 16 (4): 8-21. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
14. Te Kampe R, Janssen M, van Durme C, et al. Sex differences in the clinical profile among patients with gout: cross-sectional analyses of an observational study. *J Rheumatol* 2021; 48: 286-292.
15. Sivera F, Andres M, Dalbeth N. A glance into the future of gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221114098. Published 2022 Jul 28. doi:10.1177/1759720X221114098
16. Lijun Li, Maoxiang Zhao, Chi Wang et al. Early onset of hyperuricemia is associated with increased cardiovascular disease and mortality risk // *Clinical Research of Cardiology.* 2021: 1: 15-24.
17. Son CN, Stewart S, Su I, et al. Global patterns of treat-to-serum urate target care for gout: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 677-684.
18. Zhelyabina O. V., Chikina M. N., Eliseev M. S. Primenenie allopurinola pri podagre // *Doktor.Ru.* 2017. N 10 (139). S. 57-62. (In Russ.).
19. Vzaimosvyaz` giperurikemii so strukturno-funkcional`ny`mi pokazatelyami serdca u paczientov s arterial`noj gipertenziej i fibrillyacziej predserdij / T. L. Borisenko, V. A. Snezhiczkiy, M. N. Kurbat, G. A. Madekina, E. N. Chernaya, Zh. G. Epifanova // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo mediczinskogo universiteta.* 2022. T. 20, N 2. S. 187-196. (In Russ.) [https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196.](https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196)]
20. Prognostic Value of Uric acid Levels in Elderly Chronic Heart Failure Patients / Y. Mitsuke [et al.] // *J. Cardiac Fail.* – 2013. – Vol. 19, N 10 (suppl). – P. 138. – doi: 10.1016/j.cardfail.2013.08.166.

Поступила 22.11.2023 г.