

В.С. Кудравец

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ УРОВНЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ
НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Т.А. Нехайчик

Кафедра военно-полевой терапии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.S. Kudravec

**ASSESSMENT OF THE EFFECT OF HYPERURICEMIA
ON MYOCARDIAL REMODELING**

Tutor: associate professor T.A. Nekhaichik

Department of Military Field Therapy

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Изучены особенности структурно-функционального ремоделирования сердца у мужчин и женщин в зависимости от уровня гиперурикемии. Установлена взаимосвязь выраженной гиперурикемии и мужского пола с неблагоприятными вариантами патологического ремоделирования. Подтверждена возможность верификации кристаллов моноурата натрия в прокрашенных гистоморфологических препаратах.

Ключевые слова: гиперурикемия, ремоделирование миокарда, эхокардиография, кристаллы моноурата натрия, гистоморфология.

Resume. The features of structural and functional remodeling of the heart in men and women, depending on the level of hyperuricemia, have been studied. The relationship between severe hyperuricemia and male with unfavorable variants of pathological remodeling has been established. The possibility of verification of sodium monaurate crystals in stained histomorphological preparations has been confirmed.

Keywords: hyperuricemia, myocardial remodeling, echocardiography, monosodium urate crystals, histomorphology.

Актуальность. В большинстве международных консенсусов гиперурикемия (ГУ) и подагра рассматриваются как системное поражение с неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему [5;6;1]. Вместе с тем единого подхода к урат-снижающей терапии при асимптомной ГУ (АГУ) не выработано, что может быть обусловлено сложными влияниями мочевой кислоты (МК) на физиологические процессы в организме. На внеклеточном уровне растворимая МК проявляет антиоксидантные эффекты посредством связывания свободных радикалов. Однако внеклеточная кристаллизованная форма МК запускает и поддерживает инфламмасомное аутовоспаление с гиперпродукцией воспалительных цитокинов [3]. Внутриклеточное прооксидантное действие реализуется через ксантинооксидазную реакцию [5;1]. При обоих механизмах – кристалл-индуцированном и кристалл-независимом, происходит подавление синтеза оксида азота, что в конечном итоге приводит к увеличению оксидативного стресса и апоптозу, через которые реализуются многочисленные неблагоприятные эффекты ГУ, в том числе структурно-функциональное ремоделирование миокарда.

Со способностью кристаллов МК непосредственно повреждать эндотелий сосудов связывают индукцию развития атеросклеротической бляшки в коронарных сосудах, аорте [3], описаны редкие случаи массивного отложения кристаллов моноурата

натрия (МУН) в эндокарде и миокарде (Заратьянц О.В., 2018). Однако описания визуализации кристаллов МУН в структурах сердечно-сосудистой системы очень немногочисленны.

Цель: изучить влияние различных уровней ГУ на ремоделирование миокарда и провести поиск доказательств возможных локальных эффектов кристаллов МУН на сердечно-сосудистую систему.

Задачи:

1. Сопоставить эхокардиографические параметры ремоделирования сердца при различных уровнях ГУ.
2. Изучить различия структурно-функциональных изменений и ремоделирования миокарда у мужчин и женщин с ГУ.
3. Оценить возможности верификации кристаллов МУН вне костно-суставной системы в общеклинической практике.

Материалы и методы. Для решения первых двух поставленных задач был проведен ретроспективный анализ 80 медицинских карт стационарных пациентов за период 2017 – 2022 гг. Обязательным критерием включения являлась ГУ – с подагрой или АГУ, а также наличие протокола эхокардиографического исследования (ЭхоКГ). 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.

Для оценки ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) использовали отдельные структурно-функциональные показатели, а также расчетный показатель – относительная толщина стенок миокарда (ОТС) [7]. На основании значений ОТС и индекса массы миокарда (ИММ ЛЖ) определялся тип патологического ремоделирования миокарда [7]. К концентрической гипертрофии относили случаи увеличения ИММ при $ОТС < 0,45$; эксцентрической – увеличение ИММ и $ОТС > 0,45$; к концентрическому ремоделированию – нормальные значения ИММ при $ОТС > 0,45$.

На втором этапе исследования были изучены гистоморфологические материалы (блоки ткани), полученные при вскрытии 15 пациентов с тяжелой кардиоваскулярной патологией, умерших в отделении реанимации за 2020-2021 гг. Исходно все препараты были пересмотрены патоморфологом на предмет визуализации кристаллических структур на обычном микроскопе, затем на поляризационном микроскопе «МИН-1».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2019.

Результаты и их обсуждение.

Табл. 1. Сопоставление возрастных и гендерных характеристик группы выборки с уровнем урикемии ($M \pm SD$)

Показатель	n (%)	Возраст, годы	Урикемия, мкмоль/л
Общая группа	80 (100%)	67,39±12,69	521,49±114,72
Подагра	14 (18%)	65,64±12,91	655,09±165,63
Бессимптомная ГУ	66 (82%)	67,76±12,71	493,15±88,04
Мужчины	48 (60%)	63,94±11,86	533,5±123,4
Женщины	32 (40%)	72,56±12,28	503,47±117,82

В соответствии с данными, представленными в таблице 1, выборку составили пациенты в возрасте от 32 до 93 лет, 60% из которых были мужчины, а 40% – женщины.

При этом АГУ встречалась в 4,7 раз чаще (82% vs 18%), чем подагра. Преобладание ГУ над подагрой соответствует популяционным исследованиям, по которым ГУ встречается чаще подагры в 5 раз (21,4% vs 3,9%) [5;6]. Преобладанием АГУ может быть обусловлен достаточно большой процент женщин в группе выборки, тогда как диагноз подагры традиционно доминировал среди пациентов мужского пола – 11 из 14 пациентов. По литературным данным соотношение мужчин и женщин с подагрой составляет 3–4:1 [5;2]. В некоторых работах указывается на более поздний возраст развития у женщин нарушений пуринового обмена, ишемической болезни сердца, что связывают с защитной функцией эстрогенов [4]. Мы получили аналогичные тенденции гендерных отличий с позиций возраста – женщины в группе выборки оказались в среднем на 10 лет старше мужчин.

Уровень МК в сыворотке крови у женщин был меньше, чем у мужчин с достоверностью $p=0,018$ (табл. 1). Выраженная ГУ встречалась в 4 раза реже умеренного повышения уровня МК – 18,7% и 81,3% соответственно. Максимальные значения урикемии были определены у пациентов с подагрой, хотя все они получали урикоσταтическую терапию, в отличие от пациентов с АГУ.

Из коморбидной патологии наиболее часто встречались ИБС (61,3%), АГ (51,3%), сахарный диабет 2 типа (36,3%), ХБП 31,3%, фибрилляция предсердий (17,5%), что в целом соответствует литературным данным [5;6;1].

При анализе структурно-функциональных показателей сердца (табл. 2) более неблагоприятные тенденции выявлены у пациентов мужского пола с подагрой – гипертрофия миокарда с дилатацией полости ЛЖ и снижением ФВ по сравнению с женщинами и пациентами, имеющими АГУ.

Табл. 2. Основные структурно-функциональные показатели по данным ЭхоКГ

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

Анализ зависимости ФВ и КДО ЛЖ от выраженности ГУ продемонстрировал достоверную взаимосвязь неблагоприятных структурно-функциональных изменений с более высокими уровнями урикемии (рис. 1).

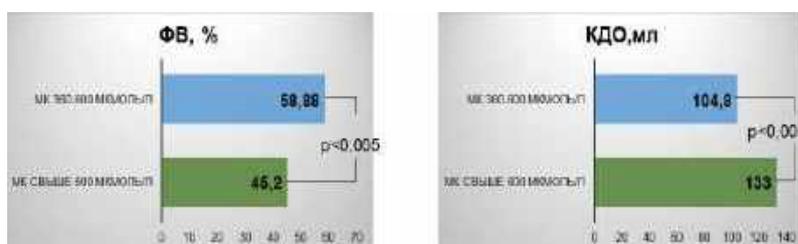


Рис. 1 – Сравнение показателей ФВ и КДО ЛЖ при умеренной и выраженной ГУ

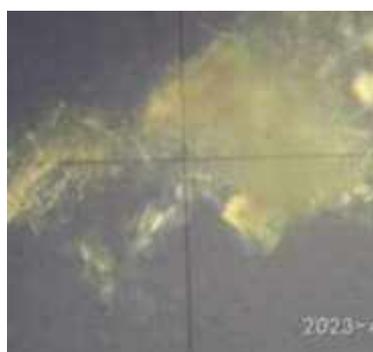
Выявленные структурно-функциональные изменения коррелировали и с особенностями ремоделирования в подгруппах выборки. При оценке общей доли патологического ремоделирования по расчетным данным среди мужчин и женщин, в обеих гендерных подгруппах патологические изменения миокарда отмечены в 80% случаев. Однако по качественному составу ремоделирования выявлены определенные отличия. Суммарно, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ была выявлена в 66,7% у мужчин и 81% женщин. Однако у женщин преобладающим вариантом была концентрическая гипертрофия, а у мужчин чаще встречался наиболее неблагоприятный вариант – эксцентрическая гипертрофия (табл. 3).

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

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

Оценка вариантов ремоделирования ЛЖ в зависимости от уровня урикемии подтвердила неблагоприятные тенденции, выявленные при анализе структурно-функциональных параметров сердца. При выраженной ГУ отмечен минимальный процент нормальной геометрии ЛЖ – 6,7% vs 22% в подгруппе с умеренной ГУ, $p=0,0034$, преобладание эксцентрической гипертрофии – 53,33% vs 29,3%, $p=0,0029$. Доминирующим вариантом при умеренной ГУ была обычная концентрическая гипертрофия миокарда – 41,54% vs 26,67%, $p=0,004$.

По литературным данным мнение о «выживаемости» кристаллов моноурата натрия (МУН) после обработки и прокрашивания гистологических срезов неоднозначно (Барскова В.Г. и соавт., 2010; 2020; Weaver J. et al, 2009) [2]. Поэтому на первом этапе исследования мы выполнили контрольную визуализацию кристаллов МУН в поляризованном свете в мазках-отпечатках (рис. 2а) и гистоморфологическом препарате (рис. 2б) из раневой поверхности у пациента с подагрой, прооперированного по поводу тофусного бурсита. Положительный результат позволил продолжить исследование.



2а



2б

Рис. 2 – Визуализация кристаллов МУН при поляризационной микроскопии (2а – мазок-отпечаток, 2б – прокрашенный гистоморфологический препарат)

При первичной визуализации на обычном микроскопе ни в одном из 15 случаев кристаллические структуры, в том числе кристаллы МУН, обнаружены не были. При использовании поляризационной микроскопии было выявлено большое количество различных микрокристаллических и не микрокристаллических структур. Результаты были зафиксированы в виде фотоматериалов 76 изображений для дальнейшего анализа патоморфологом экспертного класса.

Выводы:

1. Частота и выраженность АГУ у женщин сравнима с аналогичными показателями у мужчин, однако развивается позже в среднем на 10 лет.
2. Выявленная ГУ встречается реже умеренной и чаще ассоциирована с подагрой, а не с АГУ.
3. Патологическое ремоделирование миокарда выявляется у 80% пациентов с ГУ.
4. Для мужчин с выраженной ГУ характерно формирование неблагоприятных структурно-функциональных изменений сердца и развитие эксцентрического варианта гипертрофии миокарда ЛЖ, для женщин и при умеренной АГУ более характерна концентрическая гипертрофия.
5. Подтверждение сохранения кристаллов МУН в прокрашенных гистоморфологических препаратах обосновывает возможность изучения кристалл-индуцированного воспаления в сердечно-сосудистой системе.

Литература

1. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 7. С. 32–38. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38
2. Мигалкин НС, Ступина ТА, Каминский АВ и др. Особенности патоморфологической диагностики микрокристаллических артропатий в практике исследования операционного материала. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):286-289.
3. Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):28-33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.
4. Цурко В.В., Громова М.А. Гендерные особенности течения подагры и различия в ответе на прием ингибиторов ксантиоксидазы. Медицинский совет. 2021;(19):164–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-164-169>
5. 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
6. Borghi C., et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol. J.* 2021;28(1):1–14.
7. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
8. Lang R., Bierig M., Devereux R. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95); Приложение 1: 1-28.