

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю.

Цель. Изучить особенности жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов и морфофункциональных нарушений левого желудочка (ЛЖ) у больных подагрой в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности (ИР).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 117 мужчин с подагрой в возрасте от 39 до 55 лет. Среди обследованных мужчин с подагрой 43,6% пациентов демонстрировали нормальные показатели индекса HOMA-IR, у 56,4% больных диагностирован синдром ИР. Изучен жирно-кислотный состав липидов мембран, морфофункциональные параметры ЛЖ с определением типов геометрии ЛЖ и оценкой его диастолической функции в зависимости от наличия синдрома ИР.

Результаты. Изменения жирнокислотного состава больных подагрой с синдромом ИР характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. В пуле полиненасыщенных жирных кислот отмечается увеличение содержания γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой и значительное снижение арахидоновой и докозапентаеновой кислот. Установлено, что показатели кардиогемодинамики у больных подагрой существенно отличаются в зависимости от наличия синдрома инсулинорезистентности. У мужчин с подагрой в сочетании с ИР преобладающим вариантом архитектоники ЛЖ являлась концентрическая гипертрофия ЛЖ (49,3%; $p < 0,05$). Больные с нормальными показателями глюкозо-инсулинового гомеостаза чаще демонстрировали нормальную геометрию (26,6%; $p < 0,05$) и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (46,8%; $p < 0,05$). Диастолическая дисфункция ЛЖ в 2,8 раза чаще регистрировалась у инсулинорезистентных больных. Установлены корреляционные взаимосвязи гиперурикемии, повышенного уровня инсулина с изменениями жирнокислотного состава и показателями кардиогемодинамики.

Заключение. Установленные взаимосвязи фракционного состава жирных кислот, морфофункциональных нарушений левого желудочка ЛЖ с параметрами углеводного обмена могут вносить существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 49–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55>

Ключевые слова: подагра, инсулинорезистентность, кардиогемодинамика, ремоделирование левого желудочка, фракционный состав жирных кислот, диастолическая дисфункция.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

Кушнаренко Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Медведева Т. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Говорин А. В. — д.м.н., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, Мишко М. Ю. — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 pochta@chitgma.ru

ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ГИ — гиперинсулинемия, ГУ — гиперурикемия, ДД — диастолическая дисфункция, ЖК — жирные кислоты, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИР — инсулинорезистентность, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — мочевая кислота, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ОТСЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 27.03.2018
 Рецензия получена 29.03.2018
 Принята к публикации 05.04.2018

THE ROLE OF FATTY ACID CONTENTS OF ERYTHROCYTES MEMBRANES IN CARDIOHEMODYNAMICS DISORDER IN GOUT PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE SYNDROME

Kushnarenko N. N., Medvedeva T. A., Govorin A. V., Mishko M. Yu.

Aim. To assess the specifics of fatty acid contents of erythrocyte membranes, and morpho-functional disorder of the left ventricle (LV) in gout patients depending on the syndrome of insulin resistance (IR).

Material and methods. In the study, 117 males participated, age 39 to 55 y.o., with gout. Among them, 43.6% presented with normal HOMA-IR, and the rest had IR. Fatty acid content of membrane lipids assessed, as the morphofunctional properties of the LV, with the types of LV geometry and its diastolic function assessment, according to presence or absence of IR.

Results. Changes of fatty acid contents in IR and gout patients cells membranes are characterized by increased amount of saturated fatty acids and decreased — of unsaturated, and in the pool of unsaturated acids there is increase of monoenoic, but significant decrease of polyenoic acids. In the pool of polyunsaturated acids there is increased amount of γ -linoleic and dihomo- γ -linoleic and significant decrease of arachidonic and docosapentaenoic acids. It is found, that cardiohemodynamics parameters in gout patients do significantly differ with IR. In males with gout and IR the prevailing variant of the LV architectonics was concentric hypertrophy (49.3%; $p < 0,05$). Patients with the normal parameters of glucose-insulin homeostasis more

commonly showed normal geometry (26.6%; $p < 0,05$) and eccentric hypertrophy of LV (46.8%; $p < 0,05$). Diastolic dysfunction of the LV was registered 2.8 times more frequently in the insulin resistant patients. There were correlations found of hyperuricaemia, increased insulin level and changes of fatty acid content and cardiohemodynamics parameters.

Conclusion. The found relations of the fractional contents of fatty acids, morphofunctional disorder of the LV and parameters of carbohydrate metabolism might impact significantly the development of cardiovascular complications in this category of patients.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 49–55
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55>

Key words: gout, insulin resistance, cardiohemodynamics, left ventricle remodeling, fractional content of fatty acids, diastolic dysfunction.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии (ГУ) является независимым фактором риска развития смерти от сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Большое количество работ посвящено изучению патогенетических механизмов, определяющих риск развития кардиоваскулярных событий, среди которых особое значение имеет структурно-функциональное ремоделирование миокарда и нарушение обмена жирных кислот (ЖК) [3]. Дефицит эссенциальных полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) приводит к нарушению их активного рецепторного транспорта, изменению физико-химических свойств клеточных мембран, функционирования рецепторов к инсулину и поступления в клетку глюкозы [4]. Приспособление клеток к такому типу транспорта ЖК активирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя возникновение внутриклеточной гипогликемии, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и периферической ИР.

В свою очередь, существенная роль в возникновении процесса ремоделирования миокарда принадлежит так называемым нейротрофическим гормонам — инсулину, трийодтиронину, предсердному натрийуретическому пептиду. В настоящее время описано рост-стимулирующее или митогенное действие инсулина, которое реализуется через сложную цепь сигнальных событий: активация протеинкиназ, фосфорилирование фактора транскрипции и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [5].

Таким образом, нарушения обмена высших жирных кислот в условиях ИР при подагре могут служить одним из пусковых факторов ремоделирования ЛЖ.

Цель исследования — изучить особенности жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов и морфофункциональных нарушений ЛЖ у больных подагрой в зависимости от наличия синдрома ИР.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 117 мужчин с подагрой в возрасте от 39 до 55 лет. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S. L. Критериями исключения из исследования явились: наличие острого подагрического артрита, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения при индексе массы тела (ИМТ) более 40 кг/м², острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, сосудистых заболеваний головного мозга.

Мочевую кислоту (МК) сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (“Нитана”, Германия). Показатели углеводного обмена включали определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак глюкозооксидазным методом, уровня инсулина натощак — иммуноферментным методом. Рассчитывали индекс НОМА-IR — уровень инсулина (в мЕд/мл) × уровень

глюкозы (в ммоль/л)/22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕд/мл диагностировали ГИ, при индексе НОМА-IR выше 2,77 ед. — ИР [6].

Для изучения фракционного состава высших ЖК в мембранах эритроцитов использовали метод газовой хроматографии (“Кристалл 2000М”, Россия). Определяли концентрации миристиновой (C14:0), пентадекановой (C15:0), пентадеценовой (C15:1), пальмитиновой (C16:0), пальмитоолеиновой (C16:1), гептадекановой (C17:0), гептадеценовой (C17:1), стеариновой (C18:0), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2ω6), α-линоленовой (C18:3ω3), γ-линоленовой (C18:3ω6), дигомо-γ-линоленовой (C20:3ω6), арахидоновой (C20:4ω6), эйкозапентаеновой (C20:5ω3) и докозапентаеновой (C22:5ω3) кислот. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили по методике Американской ассоциации на аппарате Artida Pro (Toshiba, Япония). Для выявления типа ремоделирования ЛЖ проводился расчет относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ) по формуле [7]:

$$\text{ОТСЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ},$$

где ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ.

На основании значений индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и ОТСЛЖ выделялись следующие геометрические модели ЛЖ [8]:

1. концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ОТСЛЖ ≥ 0,42 и ИММЛЖ больше нормы;
2. эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ОТСЛЖ < 0,42 и ИММЛЖ больше нормы;
3. концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ОТСЛЖ ≥ 0,42 и нормальный ИММЛЖ;
4. нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): ОТСЛЖ < 0,42 и нормальный ИММЛЖ.

Для оценки диастолической функции ЛЖ проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской ЭхоКГ из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана по стандартной методике [7]. Для оценки типов диастолической дисфункции (ДД) определяли следующие величины: максимальные скорости потоков раннего (Е) и позднего наполнений (А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедленного раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана из области межжелудочковой перегородки (\dot{e}_n), отношение Е-волны кровотока на митральном клапане к \dot{e}_n -волне при тканевом доплере (Е/ \dot{e}_n). К ДД первой степени (тип наполнения с замедленным расслаблением) относили при IVRT > 100 мс, DT > 250 мс и Е/А < 1, \dot{e}_n < 8 см/сек, Е/ \dot{e}_n ≤ 8; вторую степень (псевдонормаль-

Таблица 1

**Показатели движения трансмитрального потока
в режиме импульсно-волновой доплеровской эхокардиографии у пациентов с подагрой**

Показатель	Нормальный тип спектра (n=34)	Тип наполнения с замедленным расслаблением (n=46)	Псевдонормализация (n=37)
E, см/сек	73,4 [68,1; 85,7]	57,6* [51,3; 68,8]	78,4*** [68,1; 85,7]
A, см/сек	64,3 [54,5; 71,8]	73,1* [65,4; 83,8]	68,0** [55,7; 76,8]
E/A	1,14 [1,08; 1,79]	0,79* [0,74; 0,91]	1,15** [1,01; 1,89]
\dot{e}_a , см/сек	12,1 [10,3; 14,8]	8,1* [6,3; 9,8]	7,91* [6,3; 9,8]
E/ \dot{e}	6,07 [5,3; 6,89]	7,1* [6,53; 9,69]	9,81* [4,53; 6,79]
IVRT, мсек	54,3 [52,8; 69,7]	115,4* [96,7; 142,3]	110,6* [93,7; 121,4]
DT, см/сек	171,0 [154,0; 193,8]	267,4* [192,3; 272,4]	187,4*** [168,3; 232,4]

Примечание: здесь и в посл. табл. данные представлены в виде медианы ([25й; 75й перцентили]), * — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, ** — статистическая значимость различий по сравнению с группой без ИР (p<0,05).

Таблица 2

Показатели пуринового, углеводного обмена у мужчин с подагрой

Показатели	Контрольная группа (n=29)	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)
МК, ммоль/л	247,5 [200,0; 293,5]	515,4* [428,9; 645,5]	610,0*** [445,0; 660,0]
ИМТ, кг/м ²	23,6 [23,4; 24,2]	27,4 [25,5; 29,8]	32,7* [28,9; 35,1]
ОТ, см	78,8 [72,4; 79,2]	92 [86,4; 96,2]	106,8 [99,4; 111,7]
Гликемия, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,1 [4,0; 4,6]	4,9*** [4,1; 5,5]
Инсулин, мЕд/л	7,9 [6,9; 10,7]	12,9* [10,6; 14,2]	22,6*** [20,7; 25,9]
Индекс HOMA-IR, ед.	1,46 [1,24; 2,01]	2,37* [1,97; 2,74]	4,83*** [4,24; 5,72]

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05), ** — достоверность различий по сравнению с группой без инсулино-резистентности (p<0,05).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, МК — мочевая кислота, ОТ — окружность талии.

ный тип) регистрировали при IVRT >100 мс, DT =150-250 мс, E/A >1, \dot{e}_a <8 см/сек, E/ \dot{e} =9-15; третью (рестриктивный тип) — при IVRT <100 мс, DT <160 мс, E/A >2, \dot{e}_a <8 см/сек, E/ \dot{e} ≥15 [8]. Учитывая, что из всех типов нарушений диастолического наполнения ЛЖ у наших больных “замедление расслабления” (39,1%) и “псевдонормализация” (31,4%) встречались практически с одинаковой частотой (табл. 1), в последующем ДД оценивалась как качественный показатель. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 10,0. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях p<0,05. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде: Me — медиана, ДИ — интерквартильный (процентильный) доверительный интервал (указан в скобках).

Результаты

Среди обследованных мужчин с подагрой 43,6% пациентов демонстрировали нормальные показатели

индекса HOMA-IR, у 56,4% больных диагностирован синдром ИР.

Пациенты с подагрой в сочетании с ИР отличались ранним дебютом заболевания (41,3 [35,7; 44,2] и 43,7 [38,3; 46,5] лет, соответственно, p<0,05), в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита (4,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [0,5; 2,0], соответственно; p<0,05), количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов (5,0 [2,0; 7,0] и 2,0 [1,0; 2,0], соответственно, p<0,05) и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (44,5 [37,0; 55,0] и 38,5 [33,5; 47,0], соответственно, p<0,05) по сравнению с пациентами без ИР. Пациенты с ИР демонстрировали высокое содержание МК сыворотки крови и высокие показатели ИМТ по сравнению с пациентами без ИР (табл. 2).

При изучении ЖК состава эритроцитарных мембран установлено, что общее содержание насыщенных ЖК кислот у больных с синдромом ИР достоверно превышало показатели пациентов без ИР (табл. 3). Установлено, что в группе мужчин с подагрой с ИР по сравнению с контролем повышено содержание миристиновой кислоты на 25%, пальмитиновой на 16%, стеариновой кислоты на 12%, пен-

Таблица 3

Жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран у больных подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)
C14:0, %	1,13 [1,03; 1,25]	1,34* [1,07; 1,66]	1,41* [1,05; 1,76]
C15:0, %	0,52 [0,50; 0,66]	1,31* [1,17; 2,17]	1,29* [1,19; 2,16]
C15:1, %	0,90 [0,67; 1,12]	1,39* [0,92; 1,64]	1,45* [1,16; 1,64]
C16:0, %	24,86 [22,38; 25,60]	26,50* [25,27; 29,32]	28,95***** [27,20; 31,18]
C16:1, %	3,18 [2,20; 3,54]	2,73* [1,86; 3,25]	2,40* [1,58; 3,36]
C17:0, %	0,54 [0,31; 0,63]	1,38* [1,20; 1,63]	1,37* [1,27; 1,44]
C17:1, %	0,94 [0,69; 1,04]	1,26* [0,87; 1,48]	1,09* [0,79; 1,48]
C18:0, %	15,94 [14,25; 16,50]	16,79* [15,94; 17,90]	17,81***** [16,64; 19,38]
C18:1, %	15,57 [14,71; 17,09]	17,06* [15,25; 18,08]	17,79***** [16,03; 19,04]
C18:2ω6, %	10,30 [9,98; 10,47]	9,90 [9,37; 11,47]	9,82 [9,21; 10,39]
C18:3ω3, %	3,94 [3,39; 4,39]	1,40* [1,21; 2,21]	1,29***** [1,21; 1,50]
C18:3ω6, %	1,05 [0,78; 1,70]	1,96* [1,57; 2,66]	1,94* [1,60; 2,57]
C20:3ω6, %	1,01 [0,79; 1,08]	2,42* [2,17; 2,89]	2,33* [1,63; 2,95]
C20:4ω6, %	10,08 [9,25; 11,05]	5,02* [4,29; 6,35]	4,28***** [3,30; 4,92]
C20:5ω3, %	4,23 [3,97; 5,14]	3,02* [2,49; 3,99]	2,89***** [2,43; 3,36]
C22:5ω3, %	6,18 [3,83; 7,97]	2,56* [2,09; 3,34]	1,88***** [1,59; 2,52]
Σ насыщенных кислот (НК)	42,51 [40,25; 43,95]	48,22* [46,73; 50,93]	51,20***** [48,78; 54,29]
Σ ненасыщенных кислот (ННК)	57,49 [55,93; 59,75]	51,78* [49,07; 53,27]	48,80***** [45,71; 51,22]
Σ моноеновых кислот (МК)	20,59 [19,11; 21,68]	22,64* [21,09; 23,55]	22,99*** [21,09; 24,54]
Σ полиеновых кислот (ПК)	37,64 [35,45; 39,46]	28,94* [25,84; 31,03]	24,83***** [22,63; 27,23]
Σω3 к-т	15,09 [13,42; 16,33]	7,96* [6,96; 9,51]	6,08***** [5,46; 7,19]
Σω6 к-т	22,38 [21,26; 23,29]	19,88* [18,37; 21,68]	18,69***** [16,88; 19,95]
НК/ННК, ед.	0,74 [0,67; 0,78]	0,93* [0,88; 1,04]	1,05***** [0,95; 1,19]
ПК/МК, ед.	1,80 [1,70; 2,01]	1,28* [1,16; 1,46]	1,06***** [0,99; 1,23]
ω3/ω6, ед.	0,66 [0,57; 0,73]	0,39* [0,33; 0,45]	0,34***** [0,30; 0,38]

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), ** — достоверность различий по сравнению с группой без инсулино-резистентности ($p < 0,01$), *** — достоверность различий по сравнению с группой без инсулинорезистентности ($p < 0,001$).

тадекановой в 2,4 раза и гептадекановой кислот в 2,5 раза; при этом содержание пальмитиновой кислоты превышало на 10%, а уровень стеариновой кислоты на 6% выше таковых показателей пациентов без ИР. Отмечено понижение общего содержания ненасыщенных ЖК в липидах эритроцитарных мембран у больных подагрой, при этом наиболее глубокие сдвиги выявлены у пациентов с синдромом ИР. Концентрация мононенасыщенных кислот у больных подагрой в сочетании с ИР была на 12% выше, а ПНЖК — значительно снижена (в 1,5 раза) по сравнению с группой здоровых лиц. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 42% выше, а отношение ПНЖК к мононенасыщенным в 1,7 раза снижено по сравнению с группой здоровых лиц. В пуле мононенасыщенных кислот у больных подагрой в сочетании с ИР выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценной (на 61%), гептадеценной (на 16%) и олеиновой (на 14%) кислот и значительное снижение уровня пальмитоолеиновой (в 1,3 раза) по сравнению с мужчинами контрольной группы.

Наиболее выраженные сдвиги у больных подагрой в зависимости от наличия ИР зарегистрированы в пуле ПНЖК. Суммарное количество ω-3 ПНЖК у больных подагрой в сочетании с ИР было в 2,4 раза ниже, чем у здоровых и в 1,3 раза ниже по сравнению с лицами без ИР. При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных ЖК были выявлены достоверные различия между группами пациентов практически по каждой кислоте. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации α-линоленовой кислоты: содержание ее уменьшалось в 3 раза по сравнению с группой здоровых лиц и на 8% — с пациентами без ИР. Выявлено значительное снижение уровней эйкозапентаеновой (в 1,5 раза) и докозапентаеновой (в 3,3 раза) кислот у больных подагрой в сочетании с ИР по сравнению со здоровыми лицами. Содержание арахидоновой кислоты у больных подагрой в сочетании с ИР было снижено значительно: в 2,4 раза ниже, чем в контроле, и на 15% по сравнению с мужчинами без ИР. Концентрация γ-линоленовой и дигомо-γ-линоленовой кислот превышала в 1,8 и в 2,3 раза показатели здоровых лиц, соответственно. Коэффициент, характеризующий

Таблица 4

Показатели кардиогемодинамики у мужчин с подагрой в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)
Размер ЛП, см	3,50 [2,8; 3,8]	3,51 [3,20; 3,60]	3,60 [3,50; 4,15]
Объем ЛП, мл	41,7 [36,2; 48,3]	49,5* [43,0; 49,7]	61,0*** [49,8; 64,0]
ППТ, м ²	1,91 [1,76; 1,93]	1,95 [1,78; 2,05]	1,92 [1,86; 1,99]
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	21,6 [17,5; 23,8]	24,9* [20,8; 29,6]	31,3*** [29,6; 33,7]
КДР ЛЖ, см	4,7 [4,41; 4,87]	4,92* [4,60; 5,13]	5,01* [4,70; 5,17]
КДО ЛЖ, мл	108,5 [91,33; 109,86]	115,1* [103,10; 147,42]	118,13* [92,40; 131,45]
КСР ЛЖ, см	3,01 [2,91; 3,16]	3,10* [2,80; 3,30]	3,30*** [2,90; 3,85]
КСО ЛЖ, мл	35,50 [32,21; 40,96]	31,15 [27,77; 42,87]	38,91 [30,12; 45,17]
ТМЖП, см	0,93 [0,91; 0,94]	1,10* [0,95; 1,19]	1,30*** [1,15; 1,40]
ТЗСЛЖ, см	0,89 [0,87; 0,92]	1,05* [0,85; 1,08]	1,18*** [1,10; 1,35]
ОТСЛЖ	0,41 [0,39; 0,42]	0,46* [0,42; 1,07]	0,48*** [0,42; 0,55]
ММЛЖ, г	143,53 [121,32; 142,53]	209,46* [168,61; 231,43]	276,45*** [190,27; 376,50]
ИММЛЖ, г/м ²	78,33 [70,03; 93,89]	110,07* [103,62; 131,66]	145,56*** [98,39; 174,57]
ФВ, %	72 [68; 78]	68 [64; 73]	69 [63; 72]
СУ, %	39 [37; 43]	38 [34; 43]	39 [35; 43]

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, ** — статистическая значимость различий по сравнению с пациентами без инсулинорезистентности (p<0,05).

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, объем ЛП/ППТ — индексированный объем ЛП, ОТСЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, СУ — систолическое укорочение.

Таблица 5

Частота различных геометрических моделей левого желудочка
в зависимости от наличия инсулинорезистентности (%)

Показатель	НГЛЖ (n=13)	КРЛЖ (n=21)	КГЛЖ (n=49)	ЭГЛЖ (n=34)
ИР выявлена	5,3	22,7	49,3	22,7
Без ИР	26,6	6,6	20,0	46,8
p	0,006	0,05	0,036	0,048

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

соотношение ω -3/ ω -6 ПНЖК у больных подагрой с ИР снижался в 1,9 раза по сравнению с контролем и на 13% с показателями больных без ИР.

Наличие ИР было взаимосвязано со структурными показателями ЛЖ (табл. 4). Установлено, что больные подагрой с синдромом ИР демонстрировали увеличение максимального и индексированного объема ЛП, показатели КДР ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ), конечного систолического размера (КСР) и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ, увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ, а также показателей ММЛЖ и ИММЛЖ. Максимальное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ зарегистрировано у мужчин с синдромом ИР, что составило 129% и 134%, соответственно, от показателей группы без ИР. Систолическая функция у больных обеих групп не страдала.

Для установления патогенетических взаимосвязей изменений в ЖК составе с показателями углеводного обмена, был проведен корреляционный анализ. Установлена прямая корреляционная связь индекса НОМА-IR с уровнем пальмитиновой, стеариновой и дигомо-γ-линоленовой (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,41, p<0,01) и отрицательно — с уровнем арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от -0,29 до -0,44, p<0,01). Установлено, что концентрация инсулина сыворотки крови находилась в обратной взаимосвязи с уровнем арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от -0,31 до -0,54, p<0,01).

В нашем исследовании установлены положительные корреляционные связи содержания инсулина с ИММЛЖ (r=0,37, p<0,01); ТЗСЛЖ (r=0,42, p<0,01)

Таблица 6

**Частота встречаемости диастолической дисфункции
левого желудочка в зависимости
от наличия инсулинорезистентности (%)**

Показатель	Без ИР (n=51)	С ИР (n=66)	p
ДД ЛЖ выявлена	54,9% (28 чел.)	83,3% (55 чел.)	0,001
ДД ЛЖ отсутствует	45,1% (19 чел.)	16,7% (15 чел.)	0,001

Сокращения: ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИР — инсулинорезистентность.

и ТМЖП ($r=0,39$, $p<0,01$). Особо следует отметить зависимость гипертрофии миокарда МЖП от сывороточной концентрации МК не только у пациентов с наличием ИР, но и среди больных подагрой с нормальными показателями НОМА-IR, что свидетельствует о сложных механизмах формирования гипертрофии ЛЖ у пациентов с подагрой.

Среди других факторов, оказывающих влияние на процессы гипертрофии миокарда ЛЖ в группе больных подагрой с наличием ИР следует отметить сывороточный уровень МК. Так, установлены положительные корреляционные связи ГУ с ИММЛЖ ($r=0,32$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ ($r=0,42$; $p<0,001$) и ТМЖП ($r=0,38$; $p<0,001$). Таким образом, на структурно-функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ оказывают влияние нарушения фракционного состава ЖК, повышенный уровень МК и инсулина, свидетельствующие о вкладе ГУ и инсулина на процессы гипертрофии и последующей дилатации ЛЖ.

На следующем этапе нашего исследования в зависимости от наличия ИР выделены группы больных, имеющих тот или иной тип геометрии ЛЖ (табл. 5). Установлено, что у мужчин с подагрой с ИР превалировала КГЛЖ, а у больных без ИР — ЭГЛЖ и НГЛЖ. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие ИР у 73,4% пациентов регистрировались нарушения архитектоники ЛЖ. Анализируя частоту встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ у больных подагрой установлено, что данное нарушение регистрируется в 2,8 раза чаще в группе пациентов с ИР по сравнению с мужчинами без нарушений углеводного обмена (табл. 6).

Обсуждение

Большое количество работ посвящено роли ИР в развитии атеросклероза и его осложнений [9-11]. В настоящем исследовании у 56,4% больных подагрой диагностирован синдром ИР, наличие которого утяжеляет клиническое течение заболевания. Для этой категории пациентов характерен ранний дебют заболевания, частота атак артрита и выраженность болевого синдрома. Установлено, что в условиях дефицита ПНЖК нарушается активное поглощение клетками эссенциальных ПНЖК, компенсаторно увеличивается пассивное поглощение клетками ненасыщенных ЖК,

активация липолиза, увеличение секреции инсулина [12]. Нарушение углеводного обмена приводит к накоплению в сосудистой стенке конечных продуктов гликирования (AGEs). Присоединение AGEs к AGE-рецепторам эндотелиоцитов обусловлено развитием механизмов истощения антиоксидантной клеточной защиты и повышенной генерацией активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса AGE-активированные эндотелиоциты экспрессируют молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, прокоагулянтный фактор РТФ, инсулиноподобный фактор роста IGF-1, цитокины, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, сосудистого ремоделирования и изменению цитоархитектоники ЛЖ, представляющих собой единый процесс [13].

Изучению кардиогемодинамических нарушений при подагре посвящены работы отечественных и зарубежных исследователей [14-16]. У мужчин с подагрой в сочетании с сахарным диабетом 2 типа было установлено увеличение ММЛЖ и влияние адипонектина и лептина на показатели структуры и функции миокарда ЛЖ [14].

Анализ ЭхоКГ параметров у наших пациентов продемонстрировал достоверное увеличение показателей, ответственных за гипертрофию миокарда ЛЖ: ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Существенные нарушения морфометрических показателей ЛЖ были выявлены среди пациентов подагрой, ассоциированные с синдромом ИР.

Известно, что у больных подагрой изменения объемно-функциональных показателей ЛЖ способствуют увеличению ЛП, однако в большинстве российских исследований приводятся данные линейных размеров ЛП [14, 15], а данные иностранной литературы содержат сведения, оценивающие его функцию преимущественно по максимальному объему ЛП [16]. В проведенном нами исследовании было показано увеличение объемных характеристик ЛП и его индексированного показателя среди всех больных подагрой, более выраженное у пациентов с наличием ИР. При этом, переднезадний размер ЛП оставался в пределах нормальных величин. Проведенный статистический анализ показал значимую связь индексированного объема ЛП с ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ, отношением E/e' , что свидетельствует об ассоциации неблагоприятных гемодинамических условий, создаваемых при непосредственном участии нагрузки давлением, нарушении диастолического наполнения ЛЖ и процессов изменения морфофункциональных свойств ЛП.

В настоящее время роль повышенного содержания МК в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушении его диастолических свойств является предметом многочисленных дискуссий. В ряде работ показана связь ГУ с ММЛЖ и другими маркерами органного поражения [2, 16], другие исследователи,

напротив, не выявили значимой ассоциации МК с ММЛЖ, поражением сонных артерий и кардиоваскулярной заболеваемостью [17, 18].

Ранее нами и рядом других авторов было показано участие МК в развитии окислительного стресса, инициации эндотелиальной дисфункции, изменении цитокинового статуса, нарушении гемостаза и микроциркуляции [16, 19]. Установленные взаимосвязи показателей МК с некоторыми параметрами кардиогемодинамики (ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ) у пациентов с подагрой в сочетании с ИР свидетельствуют о вкладе метаболических нарушений в процессы ремоделирования миокарда ЛЖ у данной категории пациентов.

По результатам настоящего исследования было установлено, что у мужчин с подагрой в сочетании с ИР превалировала КГЛЖ (49,3%; $p < 0,05$), а у больных без ИР — ЭГЛЖ и НГЛЖ. Известно, что КГЛЖ является немодифицируемым фактором кардиоваскулярного риска и самым неблагоприятным в плане

развития сердечно-сосудистых осложнений [20, 21], а ЭГЛЖ — свидетельствует о субклиническом поражении миокарда и развитии хронической сердечной недостаточности без гемодинамического повреждения миокарда [22]. Кроме того, выявлено нарастание частоты нарушений диастолического наполнения ЛЖ у больных подагрой, ассоциированной с наличием синдрома ИР.

Заключение

Таким образом, у 56,4% больных подагрой выявлена ИР, наличие которой утяжеляет клиническое течение заболевания. Существенные изменения ЖК состава мембран эритроцитов выявлены при наличии синдрома ИР, взаимосвязаны с содержанием МК сыворотки крови, морфофункциональными расстройствами ЛЖ, которые могут играть определенную роль в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Литература

- Loginova TK, Shostak NA, Kopelev AA. Heart lesions in patients with gout. *Klinitsist* 2008; 3: 20-4. (In Russ.) Логинова Т.К., Шостак Н.А., Копелев А.А. Поражение сердца при подагре. *Клиницист* 2008; 3: 20-4.
- Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011; 32 (6): 712-20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq473.
- Volkova AR, Krasil'nikova EI, Berkovich OA, et al. Obesity and other cardiovascular risk factors in patients with heart ischemic disease with coronarography confirmed atherosclerosis. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* 2010; 4 (32): 59-62. (In Russ.) Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Беркович О.А., и др. Ожирение и другие факторы сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца с коронарографически подтвержденным атеросклерозом. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2010; 4 (32): 59-62.
- Titov VN, Rozhkova TA, Amelyushkina VA. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia and insulin. M.: Infra-M, 2016. p. 197. (In Russ.) Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М.: Инфра-М, 2016. с. 197.
- Kimball SR, Jefferson LS. Control of translation initiation through integration of signals generated by hormones, nutrients, and exercise. *J Biol Chem* 2010; 285 (38): 29027-32. DOI: 10.1074/jbc.R110.137208.
- Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol* 2014; 51(2): 193-7. DOI: 10.1007/s00592-013-0461-2.
- Lang MR, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (1): 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Vasyuk YuA. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. *Rus J of Cardiol* 2012; 3 (95): 1-28. Suppl. 1 (In Russ.) Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *к Российский кардиологический журнал* 2012; 3 (95): 1-28, Приложение 1.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial Adiposity as Risk Factor of Coronary Atherosclerosis. *Kardiologia* 2013; 53 (1): 51-5. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология* 2013; 53 (1): 51-5.
- Koshel'skaya OA, Sushkova AS, Zhuravleva OA, et al. Prediction of basal glycaemia dynamics during treatment with 6-month lipid-lowering therapy in patients at high risk of cardiovascular disease. *Diabetes Mellitus* 2017; 20 (5): 374-83. (In Russ.) Кошельская О.А., Сушкова А.С., Журавлева О.А., и др. Прогнозирование динамики базальной гликемии в ходе полугодовой липидснижающей терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. *Сахарный диабет* 2017; 20 (5): 374-83. DOI: 10.14341/DM8633.
- Shul'kina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial Hypertension* 2017; 23 (6): 552-60. (In Russ.) Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия* 2017; 23 (6): 552-60. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560.
- Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: 9. DOI: 10.1017/S146239940900101X.
- Golovach IYu. Left ventricular hypertrophy and arterial hypertension: new pathogenetic and therapeutic concepts. *Consilium Medicum* 2013; 10: 13-7. (In Russ.) Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Medicum* 2013; 10: 13-7.
- Sharonova L, Verbovoy A, Tsanova I. Adipokines and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus, gout, and a combination thereof. *Medicine in Kuzbass* 2016; 15 (1): 33-41. (In Russ.) Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Цанова И.А. Адипокины и эхокардиографические показатели у больных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием. *Медицина в Кузбассе* 2016; 15 (1): 33-41.
- Shukurova SM, Hamidov NH, Toyrov HK. Myocardial structure and function in patients with gout. *Eurasian Journal of Internal Medicine* 2016; 3: 33-6. (In Russ.) Шукурова С.М., Хамидов Н.Х., Тоиров Х.К. Структурно-функциональное состояние миокарда при подагре. *Евразийский журнал внутренней медицины* 2016; 3: 33-6.
- Krishnan E, Hariri A, Dabbous O, et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012; 18 (3): 138-43. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x.
- Mule' G, Nardi E, Costanzo M, et al. Absence of an independent association between serum uric acid and left ventricular mass in Caucasian hypertensive women and men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23 (8): 715-22. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.01.007.
- Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (4): 407-416. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.086.
- Kushnarenko NN, Govorin AV. Clinical importance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout associated with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9 (5): 482-7. (In Russ.) Кушнarenко Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (5): 482-87.
- Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med* 2017; 5 (15): 310. DOI: 10.21037/atm.2017.06.14.
- Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 2012; 98 (4): 330-4. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300819.
- Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV, et al. Risk factors of left ventricular hypertrophy in patients with gout. *Rheumatology science and practice* 2012; 5 (54): 45-50. (In Russ.) Маркелова Е.И., Барскова В.Г., Волков А.В., и др. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология* 2012; 5 (54): 45-50. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1181.