

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Н. Н. Кушнаренко, А. В. Говорин, О. А. Щербакова*

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

*Изучен жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов и показатели углеводного обмена у больных первичной подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот; при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно уменьшено содержание полиеновых кислот. Выявлено, что в пуле полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) отмечается значительное уменьшение количества  $\omega$ -3 ПНЖК, количество же  $\omega$ -6 ПНЖК изменяется разнонаправленно: относительное содержание  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот увеличено, а количество арахидоната значительно меньше, чем у здоровых мужчин. Содержание фракционного состава высших жирных кислот у больных подагрой зависит от наличия артериальной гипертензии и взаимосвязано с показателями углеводного обмена. Полученные данные, возможно, свидетельствуют о роли нарушений обмена жирных кислот и инсулинорезистентности в формировании синдрома артериальной гипертензии у больных первичной подагрой.*

*Ключевые слова:* подагра, фракционный состав жирных кислот, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF ABNORMAL FATTY ACID COMPOSITION IN RED CELL MEMBRANES AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH PRIMARY GOUT AND ARTERIAL HYPERTENSION

*N.N. Kushnerenko, A.V. Govorin, O.A. Shcherbakova*

Chita State Medical Academy

*We studied changes in fatty acid composition in the lipid fraction of red cell membranes and carbohydrate metabolism in patients presenting with primary gout with and without arterial hypertension. They were characterized by an increased content of saturated and decreased level of unsaturated fatty acids. The latter contained more monoenoic and significantly less polyenoic acids compared with the normal values. The pool of polyunsaturated fatty acids (PUFA) contained a small amount of  $\omega$ -3 PUFA whereas that of  $\omega$ -6 PUFA varied oppositely, i.e. the relative amount of gamma-linolenic acid was elevated and that of dihomo-gamma-linolenic acid significantly decreased compared with healthy men. The fractional composition of higher fatty acids in patients with gout depended on AH and peculiarities of carbohydrate metabolism. The data obtained suggest the contribution of disturbances in fatty acid metabolism and insulin resistance to the development of AH syndrome in patients with primary gout.*

*Key words:* gout, fractional composition of fatty acids, arterial hypertension, insulin resistance

Подагра — системное метаболическое заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях, формированием тофусов у лиц с гиперурикемией [1]. Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [2—4]. Одним из возможных механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой может быть нарушение обмена жирных кислот. Дефицит эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) может приводить к нарушению их активного транспорта [5], развитию внутриклеточной гипогликемии, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР) [6]. В свою очередь ГИ и ИР являются важнейшими патогенетическими факторами в формировании как хронической неконтролируемой подагры, так и артериальной гипертензии [7, 8], однако данных о взаимосвязи нарушений в жирнокислотном составе мембран эритроцитов с показателями углеводного обмена и наличием артериальной гипертензии (АГ) у больных, страдающих первичной подагрой, в литературе нет. В связи с этим целью настоящего исследования были изучение жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов и показателей углеводного обмена у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ.

#### Материал и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 114 больных, страдающих первичной подагрой. Диагноз подагры установлен на основании классификационных критериев по J. Wallace и соавт. [9]. Кри-

териями исключения из исследования явились дебют АГ до возникновения подагрического артрита, сосудистые заболевания головного мозга, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение при индексе массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>, ряд соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации. У всех пациентов проводили тщательное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью аппарата АВРМ фирмы Meditech (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Средняя длительность мониторирования составила 23,3 ± 1,03 ч, интервал между измерениями артериального давления (АД) — 15 мин днем и 30 мин ночью. Время сна указывалось индивидуально. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили в соответствии с рекомендациями Канадского общества по артериальной гипертензии [10]. Для изучения фракционного состава высших жирных кислот в мембранах эритроцитов использовали метод газовой хроматографии на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. Обсчет, идентификацию пиков проводили с помощью программно-аппаратного комплекса Analytica for Windows с использованием IBM Pentium IV 1800. Определяли концентрации следующих высших жирных кислот: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пентадекановой (C15:0), гептадекановой (C17:0), пентадеценной (C15:1), гептадеценной (C17:1), пальмитоолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2 $\omega$ 6),  $\alpha$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 3),  $\gamma$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 6), дигомо-  $\gamma$ -линоленовой (C20:3 $\omega$ 6), арахидоновой (C20:4 $\omega$ 6), эйкозапентаеновой (C20:5 $\omega$ 3) и докозапен-

Таблица 1. Жирнокислотный состав (в %) липидов мембран эритроцитов у больных подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Контрольная группа (n = 29)	Пациенты	
		с нормальным АД (n = 16)	с АГ (n = 98)
C14:0	1,13 [1,03; 1,25]	1,51* [1,22; 1,94]	1,41* [1,07; 1,53]
C15:0	0,52 [0,50; 0,66]	1,33* [1,19; 2,23]	1,29* [1,17; 2,17]
C15:1	0,90 [0,67; 1,12]	1,47* [1,04; 1,65]	1,30*, ** [1,04; 1,59]
C16:0	24,86 [22,38; 25,60]	26,48* [24,06; 29,06]	28,44* [26,07; 30,00]
C16:1	3,18 [2,20; 3,54]	2,40* [1,82; 3,65]	2,45* [1,85; 3,47]
C17:0	0,54 [0,31; 0,63]	1,37* [1,20; 1,56]	1,36* [1,14; 1,44]
C17:1	0,94 [0,69; 1,04]	1,26* [0,79; 1,63]	1,11*, *** [0,79; 1,41]
C18:0	15,94 [14,25; 16,50]	16,79* [15,69; 18,25]	18,40*, *** [16,80; 19,58]
C18:1	15,57 [14,71; 17,09]	16,90* [15,08; 18,16]	18,52*, *** [17,06; 19,71]
C18:2ω6	10,30 [9,98; 10,47]	9,98 [9,00; 11,47]	10,07 [9,37; 11,20]
C18:3ω3	3,94 [3,39; 4,39]	1,39* [1,18; 2,18]	1,23*, ** [1,18; 1,34]
C18:3ω6	1,05 [0,78; 1,70]	2,22* [1,57; 2,94]	1,85*, ** [1,56; 2,57]
C20:3ω6	1,01 [0,79; 1,08]	2,02* [1,48; 2,82]	2,55*, *** [2,23; 3,01]
C20:4ω6	10,08 [9,25; 11,05]	5,14* [4,20; 6,54]	4,25*, *** [3,40; 4,70]
C20:5ω3	4,23 [3,97; 5,14]	3,14* [2,47; 4,06]	2,97*, *** [2,44; 3,61]
C22:5ω3	6,18 [3,83; 7,97]	2,89* [2,18; 4,69]	2,18*, *** [1,54; 2,52]
∑ насыщенных кислот	42,51 [40,25; 43,95]	48,21* [45,58; 50,13]	50,71*, *** [48,78; 52,64]
∑ ненасыщенных кислот	57,49 [55,93; 59,75]	51,87* [49,87; 54,42]	49,29*, ** [47,36; 51,55]
∑ моноеновых кислот	20,59 [19,11; 21,68]	21,94* [20,95; 23,41]	23,57*, ** [21,95; 25,19]
∑ полиеновых кислот	37,64 [35,45; 39,46]	29,83* [27,03; 33,04]	25,12*, *** [23,77; 27,36]
∑ ω3 кислот	15,09 [13,42; 16,33]	8,04* [6,96; 11,06]	6,08*, *** [5,48; 7,14]
∑ ω6 кислот	22,38 [21,26; 23,29]	19,95* [17,87; 22,25]	19,02*, ** [17,88; 20,32]
Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным	0,74 [0,67; 0,78]	0,93* [0,83; 1,00]	1,02*, ** [0,94; 1,11]
Отношение полиненасыщенных кислот к мононенасыщенным	1,80 [1,70; 2,01]	1,34* [1,16; 1,56]	1,06*, *** [0,97; 1,17]
ω3/ω6	0,66 [0,57; 0,73]	0,43* [0,33; 0,63]	0,33*, *** [0,28; 0,38]
ИН	154,02 [146,33; 165,85]	121,31* [110,63; 134,52]	102,83*, *** [98,56; 110,63]

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]; \* — достоверность различий с показателями в контрольной группе ( $p < 0,05$ ); достоверность различий с показателями у пациентов с нормальным АД: \*\* —  $p < 0,05$ , \*\*\* —  $p < 0,01$ .

таеновой (C22:5ω3) кислот. Интегральным показателем изменений в ряду жирных кислот является индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как сумма произведений количества двойных связей в каждой жирной кислоте на ее относительное процентное содержание [11]. В исследование углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина натощак иммуноферментным методом (ELISA, Германия); рассчитывали индекс НОМА [12]: уровень инсулина натощак (в мЕд/мл) × уровень глюкозы натощак (в ммоль/л)/22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕд/мл диагностировали ГИ, при индексе НОМА более 2,77 пациентов считали инсулинорезистентными [13]. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применяли пакет статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинилось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применяли методы непараметрической статистики. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На основании показателей СМАД были выделены пациенты, страдающие первичной подагрой с нормальным АД (16 мужчин) — 1-я группа и в сочетании с АГ (98 мужчин) — 2-я группа. Средний возраст больных в 1-й группе составил  $46,34 \pm 6,14$  года, во 2-й —  $49,03 \pm 5,66$  года.

Длительность заболевания подагрой у больных 1-й группы составила  $3,17 \pm 2,27$  года, 2-й —  $13,4 \pm 6$  лет. Мужчины, страдающие первичной подагрой в сочетании с АГ, имели более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ( $532,1 \pm 130,4$  ммоль/л) по сравнению с больными подагрой с нормальным АД ( $435,2 \pm 109,3$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ).

При изучении жирнокислотного состава эритроцитарных мембран установлено, что общее содержание насыщенных жирных кислот у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, достоверно превышало показатели у больных с нормальным АД (табл. 1). Установлено, что в группе мужчин, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, по сравнению со здоровыми лицами повышено содержание пальмитиновой и стеариновой кислот (на 15%), миристиновой кислоты (на 25%), пентадекановой и гептадекановой кислот (в 2,5 раза); при этом содержание стеариновой кислоты на 10% превышало, а уровень миристиновой кислоты был, напротив, на 11% ниже показателей в группе больных с нормальным АД.

Выявлено уменьшение общего содержания ненасыщенных жирных кислот в липидах эритроцитарных мембран у больных с подагрой; при этом наиболее глубокие сдвиги выявлены у пациентов с АГ (см. табл. 1). Концентрация мононенасыщенных кислот у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, была в среднем на 15% выше, а полиненасыщенных — значительно снижена (в среднем в 1,5 раза) по сравнению с показателями в контрольной группе. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 38% выше, а отношение полиненасыщенных кислот к мононенасыщенным составило 58,9% по сравнению с таковым в контрольной группе.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Контрольная группа (n = 29)	Нормотоники (n = 16)	Гипертоники (n = 98)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,8* [4,3; 5,55]	5,5* [4,85; 5,65]
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,4]	6,20 [5,5; 7,8]	6,55* [5,8; 7,95]
Инсулин, мЕд/л	7,99 [6,99; 10,71]	17,57* [16,34; 20,63]	20,12* ** [18,28; 21,69]
Индекс НОМА	1,46 [1,24; 2,01]	3,92* ** [3,33; 4,77]	4,57* ** [4,21; 5,28]

Примечание. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) с показателями: \* — в контрольной группе; \*\* — в группе пациентов с нормальным АД.

В пуле мононенасыщенных кислот у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценной (на 45%), гептадеценной (на 18%) и олеиновой (на 19%) кислот и значительное снижение уровня пальмитолеиновой (на 75%) по сравнению с показателями в контрольной группе.

Наиболее выраженные сдвиги у больных, страдающих первичной подагрой, в зависимости от наличия АГ зарегистрированы в пуле ПНЖК. Суммарное количество  $\omega$ -3 ПНЖК у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, было в 2,5 раза меньше, чем в контрольной группе, и в 1,3 раза меньше, чем у больных с нормальным АД. При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных жирных кислот были выявлены различия между группами в отношении практически каждой кислоты. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации  $\alpha$ -линоленовой кислоты: в 3,2 раза по сравнению с показателями в контрольной группе и на 13% — с уровнем, зафиксированным у больных с нормальным АД. Выявлено значительное снижение уровня эйкозапентаеновой (в 1,4 раза) и докозапентаеновой (в 2,8 раза) кислот у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, по сравнению с показателями у здоровых людей. Содержание арахидоновой кислоты у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, было снижено значительно: в 2,3 раза по сравнению с

показателями в контрольной группе и в 1,2 раза по сравнению с показателями у больных с нормальным АД. Концентрация  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот превышала в 1,7 и 2,5 раза соответственно показатели у здоровых людей; при этом концентрация  $\gamma$ -линоленовой кислоты ниже в 1,2 раза, а дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот в 1,3 раза выше, чем у больных с нормальным АД. Коэффициент, характеризующий соотношение  $\omega$ -3- и  $\omega$ -6-ПНЖК у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, снижался значительно: в 2 раза по сравнению с показателями у больных с нормальным АД. ИН у больных, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ, был снижен в 1,5 раза по сравнению с показателями у здоровых людей и в 1,2 раза — у больных с нормальным АД.

При анализе показателей углеводного обмена у больных с нормальным и повышенным АД, страдающих подагрой, была выявлена ГИ на фоне выраженной ИР, о чем свидетельствовало увеличение индекса НОМА в 2,7 и 3,1 раза соответственно у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с показателями у здоровых людей. Установлено различие показателей индекса НОМА в исследуемых группах (табл. 2).

Для установления патогенетических взаимосвязей изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов с показателями углеводного обмена у больных подагрой был проведен корреляционный анализ. Установлено, что индекс НОМА, характеризующий тяжесть ИР, положительно взаимосвязан с уровнем арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,54;  $p < 0,05$ ) и отрицательно — с уровнем  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот (коэффициенты корреляции от -0,32 до -0,49;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных подагрой выявлены существенные изменения жирнокислотного состава мембран эритроцитов, наиболее выраженные при наличии АГ. У всех больных подагрой независимо от наличия АГ выявлены ГИ и ИР. ГИ у больных подагрой является ранним признаком нарушения углеводного обмена и предшествует появлению патологического теста толерантности к углеводам. Наличие АГ у больных, страдающих первичной подагрой, еще в большей степени усугубляет нарушения жирнокислотного статуса и углеводного обмена, которые могут вносить существенные изменения в формирование сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

#### Сведения об авторах:

##### Читинская государственная медицинская академия

Кушнарченко Наталья Николаевна — канд. мед. наук, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов.

Говорин Анатолий Васильевич — доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии; ректор академии.

Щербак Олесь Анатольевна — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов; e-mail: zhenia5@rambler.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце 20 века. *Consilium Medicum* 2002; 8: 400—402.
2. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 11: 32—39.
3. Niskanen L. K., Laaksonen D. E., Nyyssonen K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1546.
4. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971—1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. J.A.M.A.* 2000; 238: 2404—2410.
5. Титов В. Н., Арабаева А. А., Кухарчук В. В. Этерифицированные и неэтерифицированные жирные кислоты липидов сыворотки крови у пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов. *Клин. лаб. диагн.* 2006; 1: 1—8.
6. Титов В. Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. М.; 2002.
7. Reaven G. M. The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X. *Am J. Kidney Dis.* 1997; 30: 928—931.
8. Титов В. Н., Дугин С. Ф., Дмитриев В. А. и др. Эссенциальные полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния. *Клин. лаб. диагн.* 2006; 11: 3—12.
9. Wallace S. L., Robinson H., Masi A. T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr. and Rheum.* 1977; 20: 895—900.
10. Myers M. G., Haynes R. B., Rabkin S. W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.* 1999; 11: 1149—1157.
11. Новгородцева Т. П., Караман Ю. К., Антонюк М. В. и др. Роль свободных и этерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома. *Клин. мед.* 2009; 5: 33—37.
12. Hollenbeck C. B., Chen N., Chen Y.-D. I. et al. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984; 33: 460—463.
13. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.; 2007.

Поступила 17.03.11