

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И АДЕНИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

Наталья Николаевна Кушнаренко, Анатолий Васильевич Говорин, Олеся Анатольевна Щербакова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, зав. – к.м.н. Н.Н. Кушнаренко, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. У 114 больных первичной подагрой изучено содержание свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови, показатели глюкозо-инсулинового гомеостаза в зависимости от тяжести клинического течения заболевания. У больных подагрой выявлены выраженные нарушения энергетического метаболизма, проявляющиеся увеличением содержания СЖК в плазме крови, сдвигом в системе АТФ-АДФ-АМФ. Нарушения энергетического метаболизма и наличие инсулинорезистентности (ИР) в большей степени выражены у больных с хроническим течением подагры и взаимосвязаны с параметрами кардиогемодинамики.

Ключевые слова: подагра, кардиогемодинамика, свободные жирные кислоты, адениловые нуклеотиды, инсулинорезистентность.

CONTENT OF FREE FATTY ACIDS AND ADENYLIC NUCLEOTIDES IN BLOOD OF PATIENTS WITH GOUT

N.N. Kushnarenko, A.V. Govorin, O.A. Shcherbakova
(Chita State Medical Academy)

Summary. We have studied the content of free fatty acids, adenylic nucleotides and glucose-insulin homeostasis in 114 patients with different clinical symptoms of gout. In patients with gout increased content of free fatty acids and disorders in the systems of ATP-ADP-AMP were noted. In patients with chronic gout the most changes of energy metabolism and insulin resistance have been noted. The correlation changes in energy metabolism and cardiohemodynamics parameters have been noted.

Key words: gout, cardiohemodynamics, free fatty acids, adenylic nucleotides, insulin resistance.

Подагра – это системное метаболическое заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях, формированием тофусов у лиц с гиперурикемией [6]. Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [3]. Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста [9,15], изучение механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений представляет значительный интерес. Одним из таких механизмов может быть нарушение жирно-кислотного статуса. Повышенные концентрации свободных жирных кислот (СЖК) оказывают многоплановое неблагоприятное воздействие на ряд метаболических процессов: разобщение окислительного фосфорилирования, торможение митохондриальных ферментов, нарушение пути инсулинового сигнала [12], ингибирующего транслокационный перенос АТФ [10]. Энергетический дефицит может вызывать ограничение транспортно-трофического обеспечения миокарда, итогом которого является структурно-функциональная перестройка сердца [2].

Исследований, посвященных изучению взаимосвязи нарушений обмена СЖК с параметрами глюкозо-инсулинового гомеостаза и структурно-функциональным состоянием левого желудочка у больных первичной подагрой, в литературе нет.

В связи с этим, целью нашего исследования было изучение содержания СЖК, макроэргических фосфатов и показателей глюкозо-инсулинового гомеостаза в крови у больных подагрой в зависимости от тяжести клинического течения заболевания.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 114 мужчин с первичной подагрой с различными клиническими стадиями течения заболевания (интермиттирующее и хроническое). Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по S.L. Wallace (1997). Критерием исключения явилось наличие ишемической болезни сердца,

сахарного диабета, гипертонической болезни, хронических заболеваний в стадию обострения, а также острых воспалительных заболеваний, терапия аллопуринолом. Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), по стандартной методике на аппарате Logic 400. На основании показателей, полученных при проведении ЭхоКГ, рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R.B. Devereux (1997) [16]. В плазме крови определяли общий уровень незастерифицированных (свободных) жирных кислот с использованием колориметрического метода определения медных солей [8]. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой [17].

Эритроциты крови служили объектом исследования уровней АТФ [11], АДФ и АМФ [12]. В исследование углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина натощак иммуноферментным методом (наборы фирмы «Mercodia Insulin ELISA», Германия), рассчитывали индекс F. Caro – отношение глюкозы в плазме крови натощак к инсулину в плазме крови натощак [14]. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Среди обследованных мужчин с первичной подагрой у 80 больных была интермиттирующая стадия течения заболевания (1-я группа), 34 больных имели хроническую стадию течения подагры (2-я группа). Средний возраст в 1-й группе составил $46,34 \pm 6,14$ лет, во 2-й – $49,03 \pm 5,66$ лет. Длительность заболевания подагры у больных 1-й группы составила 3,0 (1,75; 5,0) года, у 2-й группы – 15,0 (8,0; 18,0) лет. Выявлено, что у всех больных подагрой, независимо от клинического течения, уровень мочевой кислоты был повышен.

ви у больных подагрой, напротив, было увеличено по сравнению со здоровыми лицами. Так, уровень АМФ у больных 1-й и 2-й групп превышал показатель контрольной группы в 1,3 раза и в 2,2 раза, соответственно. Содержание АМФ у больных 2-й группы в 1,6 раза превышало таковой показатель больных 1-й группы. Отношение АТФ/АДФ было снижено на 13% у больных 1-й и в 1,7 раза – у больных 2-й группы по сравнению с группой контроля, соответственно. Коэффициент АДФ×АМФ/АТФ превышал контрольный показатель в 1,4 раза у больных 1-й группы и в 3,4 раза – у больных 2-й. По коэффициенту СЖК/АТФ можно оценивать

Содержание свободных жирных кислот в плазме крови и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных подагрой

Таблица 1

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Больные подагрой	
		интермиттирующее течение (n=80)	хроническое течение (n=34)
СЖК, мкмоль/л	429,60 (403,21; 500,54)	645,67* (548,35; 789,00)	788,01*** (702,80; 900,92)
Глицерол, мкг/дл	3,59 (3,09; 3,67)	2,25* (1,88; 2,61)	1,98*** (1,64; 2,39)
СЖК/глицерол, усл.ед.	131,96 (117,69; 149,28)	285,79* (219,64; 409,01)	409,50*** (301,63; 566,91)
АТФ, ммоль/л	1,88 (1,72; 1,96)	1,39* (1,24; 1,52)	0,85*** (0,68; 0,95)
АДФ, ммоль/л	1,16 (1,04; 1,24)	0,99* (0,89; 1,12)	0,88*** (0,77; 0,90)
АМФ, ммоль/л	0,94 (0,76; 0,97)	1,24* (0,90; 1,40)	2,08*** (1,52; 2,33)
АТФ/АДФ, ед	1,62 (1,50; 1,79)	1,40* (1,11; 1,73)	0,96* (0,85; 1,07)
АДФ×АМФ/АТФ, ед	0,56 (0,47; 0,63)	0,78* (0,62; 1,24)	1,93*** (1,60; 2,43)
СЖК/АТФ, ед	237,04 (216,35; 273,26)	471,55* (384,70; 629,13)	943,52*** (860,97; 1150,55)

Примечание: здесь и в последующих таблицах данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й перцентили); * – значимость различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); ** – значимость различий по сравнению с 1 группой ($p < 0,01$).

У больных первичной подагрой было обнаружено повышение уровня СЖК в сыворотке крови (табл. 1). При этом содержание СЖК у больных 1-й группы увеличивалось в 1,5 раза по сравнению со здоровыми мужчинами, тогда как у больных 2-й группы уровень СЖК составил 173% по отношению к показателю контрольной группы и 122% больных 1-й группы. Показатели глицерола в плазме крови были наиболее низкими у больных с хроническим течением заболевания, отличаясь от аналогичного параметра в группе больных с интермиттирующим течением заболевания и в контрольной группе. Информативным маркером, характеризующим степень утилизации СЖК, служит коэффициент СЖК/глицерол [7]. Наибольшее его значение отмечено у больных с хроническим течением заболевания и превышало в 3,1 раза показатель контрольной группы и в 1,4 раза показатель больных 1-й группы.

Содержание АТФ в эритроцитах крови во всех группах больных подагрой было снижено по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Так, у больных с интермиттирующим течением заболевания содержание АТФ было снижено в 1,3 раза, а у больных с хроническим течением заболевания в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой, соответственно. При этом содержание АТФ у больных 2-й группы было снижено на 38% по сравнению с 1-й группой. Уровень АДФ в эритроцитах крови больных подагрой 1-й и 2-й групп также был снижен на 15% и 25%, соответственно, при этом разница между показателями обеих групп была также статистически значимой. Содержание АМФ в эритроцитах кро-

ви у больных подагрой, напротив, было увеличено по сравнению со здоровыми лицами. Так, уровень АМФ у больных 1-й и 2-й групп превышал показатель контрольной группы в 1,3 раза и в 2,2 раза, соответственно. Содержание АМФ у больных 2-й группы в 1,6 раза превышало таковой показатель больных 1-й группы. Отношение АТФ/АДФ было снижено на 13% у больных 1-й и в 1,7 раза – у больных 2-й группы по сравнению с группой контроля, соответственно. Коэффициент АДФ×АМФ/АТФ превышал контрольный показатель в 1,4 раза у больных 1-й группы и в 3,4 раза – у больных 2-й. По коэффициенту СЖК/АТФ можно оценивать тяжесть сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, поскольку этот показатель позволяет косвенно судить о скорости окисления жирных кислот в миокарде [5]. Этот показатель превышал в 2 раза и 3,9 раза коэффициент СЖК/АТФ контрольной группы у больных первичной подагрой с интермиттирующим и хроническим течением заболевания, соответственно. При этом отношение СЖК/АТФ у больных с хроническим течением заболевания превышало указанный показатель по сравнению с интермиттирующим течением заболевания в 2 раза.

При исследовании глюкозо-инсулинового гомеостаза у всех больных подагрой независимо от тяжести течения заболевания выявлена гиперинсулинемия (ГИ) на фоне выраженной инсулинорезистентности (ИР), о чем свидетельствовало уменьшение индекса F. Caro менее чем в 1,8 раза и 2,1 раза у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля, соответственно. Интересно отметить, что различия показателей концентрации инсулина и индекса F. Caro у больных обеих групп оказались статистически значимыми. Кроме того, анализируя показатели глюкозы натощак и показатели глюкозы через 2 часа после проведения орального глюкозо-толерантного теста, становится понятным, что появление гиперинсулинемии у больных подагрой является ранним признаком нарушения углеводного обмена и предшествует появлению патологического теста толерантности к углеводам.

При анализе параметров кардиогемодинамики выявлены существенные изменения в зависимости от стадии клинического течения заболевания. Анализируя величины ММЛЖ и ИММЛЖ, выявлено, что оба этих показателя менялись в одном направлении, увеличиваясь по мере тяжести заболевания, причём различия внутри исследуемых групп были статистически значимы. Максимальное увеличение данных параметров зарегистрировано у мужчин 2-й группы (табл. 2).

Для установления патогенетических взаимосвязей показателей СЖК, макроэргических фосфатов и глюкозо-инсулинового гомеостаза с кардиогемодинамическими параметрами у больных первичной подагрой был проведён корреляционный анализ. Установлено, что ряд показателей энергетического метаболизма миокарда (АМФ, АДФ×АМФ/АТФ, СЖК/АТФ) положительно взаимосвязан с количеством СЖК и индексом F. Caro (коэффициенты корреляции от 0,41 до 0,74, $p < 0,01$), в то время как такие параметры как АТФ, АТФ/АДФ коррелировали отрицательно с уровнем СЖК (коэффициенты корреляции от -0,32 до -0,52, $p < 0,01$). Установлено, что большинство показателей структуры левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки, масса миокарда, конечный систолический и диастолический размер и объем левого желудочка, размеры левого предсердия) положительно коррелиро-

Таблица 2

Показатели углеводного и пуринового обменов плазмы крови, некоторые параметры кардиогемодинамики у больных подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Больные подагрой	
		интермиттирующее течение (n=80)	хроническое течение (n=34)
Мочевая кислота, ммоль/л	247,49 (200,0; 293,5)	500,0* (443,0; 581,0)	543,5* (479,5; 619,0)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 (3,8; 4,4)	5,2* (4,7; 5,6)	5,5* (4,9; 6,3)
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	5,1 (4,8; 5,4)	5,8 (4,5; 7,6)	7,2* (5,5; 7,7)
Инсулин, мЕд/л	7,99 (6,99; 10,71)	18,41* (16,34; 20,25)	21,80* ** (20,58; 26,60)
Индекс F.Caro, ед.	0,51 (0,39; 0,54)	0,28* (0,25; 0,31)	0,24* ** (0,19; 0,28)
ММЛЖ (г)	144,47 (141,89; 146,57)	280,98* (224,82; 326,13)	314,96* ** (249,70; 363,88)
ИММЛЖ (г/м²)	78,39 (72,41; 81,04)	133,51* (106,82; 153,29)	151,06* ** (125,96; 173,18)

Примечание: * – значимость различий по сравнению с контрольной группой (p<0,05); ** – значимость различий по сравнению с 1 группой (p<0,05).

вали с рядом показателей энергетического метаболизма (СЖК, СЖК/глицерин, АДФ×АМФ/АТФ, СЖК/АТФ) (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,66, p<0,01) и концентрацией инсулина плазмы крови (коэффициенты корреляции от 0,33 до 0,53, p<0,01). Наряду с этим, выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи указанных кардиогемодинамических параметров с содержанием АТФ, АДФ, АТФ/АДФ и индексом F.Caro (коэффициенты корреляции от -0,34 до -0,71, p<0,01).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинорезистентности и ишемии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №4. – С.120-122.
2. Гончарова Е.В. Анемическое сердце: закономерности развития, патогенетическое обоснование терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Чита, 2008. – 39 с.
3. Кобалава Ж.Д., Толкачёва В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – №11. – С.32-39.
4. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
5. Молчанов С.Н. Клиническое значение изменений сывороточных липидов и процессов перекисного окисления липидов при различных морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 25 с.
6. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце 20 века // Consilium Medicum. – 2002. – №8. – С.400-402.
7. Неверов И.В., Говорин А.В., Иванов В.Н. Лабораторная диагностика инфаркта миокарда. – Чита, 1990. – 114 с.
8. Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот. // Лабораторное дело. – 1977. – №9. – С.535-536.

Итак, у больных, страдающих подагрой, развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся накоплением в крови СЖК при одновременном снижении уровня глицерола, который зависит от тяжести клинического течения заболевания, а также коррелирует с кардиогемодинамическими расстройствами. Одним из значительных фактов, полученных в исследовании, следует считать выявленные корреляционные взаимосвязи между показателями СЖК и параметрами глюкозо-инсулинового гомеостаза. Это может подтверждать предположение о СЖК как маркёре инсулинорезистентности [1].

Таким образом, повышенное содержание СЖК у больных первичной подагрой может являться лабораторными маркерами ИР у данной категории больных. Кроме того, установлены корреляционные взаимосвязи между наличием ИР и нарушениями кардиогемодинамики. Повышение содержания СЖК можно также рассматривать и как ранний маркер нарушений углеводного обмена у больных подагрой. Действительно, установленные нами взаимосвязи между нарастанием гиперинсулинемии, массы миокарда левого желудочка и тяжести заболевания, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, которые вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных первичной подагрой.

9. Склянова М.В., Злобина Т.И., Калягин А.Н. Клиническая характеристика и распространенность подагры по материалам Иркутского городского ревматологического центра // Сиб. мед. журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 74. №7. – С.96-98.
10. Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незастерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. №1. – С.93-103.
11. Явербаум П.М., Издебская Л.И. Методика определения АТФ в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1986. – №1. – С.32-34.
12. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis // Weinheim. Verlag. Chemie. – 1965. – 1963 p.
13. Boden G., Chen X., Capulong E., Mozzoli M. Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and autoregulation of glucose production in type 2 diabetes // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. №4. – P.810-816.
14. Caro F. Insulin resistans in obes and non obes man // J. Clin Endocrinol. Metabol. – 1991. – Vol. 73. – P.691-695.
15. Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L., et al. Trends in the manifestations of gout in Taiwan // Rheumatology (Oxford). – 2003. – Vol. 42. – P.1529-1533.
16. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N., et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements // J.Am.Coll.Cardiol. – 1984. – Vol. 4. – P.1222-1230.
17. Tietz N.B. Fundamentals of Clinical Chemistry // Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1987. – P.809-861.

Информация об авторах: г. Чита, ул. Горького, 69-а, тел. 8-(3022)-35-43-24, e-mail: zhenia5@rambler.ru; Кушнарченко Наталья Николаевна – заведующая кафедрой, к.м.н.; Говорин Анатолий Васильевич – ректор, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Щербатова Олеся Анатольевна – ассистент.