УДК 616.12-008.331.1

СОДЕРЖАНИЕ НЕЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И АДЕНИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Наталья Николаевна КУШНАРЕНКО, Анатолий Васильевич ГОВОРИН, Олеся Анатольевна ЩЕРБАКОВА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

Изучено содержание неэтерифицированных жирных кислот и адениловых нуклеотидов у пациентов с первичной подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Выявлены увеличение содержания неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови и сдвиг в системе адениловых нуклеотидов у всех обследованных больных. Наиболее выраженные нарушения субстратного и энергетического метаболизма отмечены у пациентов с первичной подагрой, страдающих артериальной гипертензией.

Ключевые слова: подагра, неэтерифицированные жирные кислоты, адениловые нуклеотиды, артериальная гипертензия.

Результатами многочисленных клинических исследований показано, что ведущей причиной смерти больных подагрой являются кардиоваскулярные нарушения [1]. Важнейшим фактором, определяющим риск развития сердечно-сосудистых осложнений, служит артериальная гипертензия (АГ) [2]. Одним из патогенетических механизмов развития АГ у больных подагрой может быть нарушение жирно-кислотного статуса. Повышенные концентрации неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) оказывают многоплановое неблагоприятное воздействие на ряд метаболических процессов: разобщение окислительного фосфорилирования, угнетение активности митохондриальных ферментов, нарушение трансдукции инсулинового сигнала [3], ингибирующего перенос АТФ [4]. Энергетический дефицит может вызывать ограничение транспортно-трофического обеспечения сосудистой стенки, итогом которого является развитие АГ [5]. Между тем исследований, посвященных изучению содержания НЭЖК, состояния системы адениловых нуклеотидов в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ, в литературе нет.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение содержания НЭЖК и макроэргических фосфатов в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 29 здоровых мужчин (контрольная группа) и 117 больных первичной подагрой, сопоставимых по возрасту. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S.L. et al. [6]. Критерием исключения явилось наличие вторичной подагры, острого подагрического артрита, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни, острых воспалительных и хронических заболеваний в стадию обострения, прием нестероидных противовоспалительных средств и аллопуринола. Всем пациентам проводилось тщательное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, применялась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществля-

Кушнаренко Н.Н. *– к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, e-mail: natnikkush@rambler.ru*
Говорин А.В. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии, ректор e-mail: pochta@medacadem.chita.ru*
Щербакова О.А. *– ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, e-mail: zhenia5@rambler.ru*

ли с помощью аппарата «АВРМ» («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 согласно рекомендациям Канадского общества по артериальной гипертензии [7]. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В плазме крови измеряли общий уровень НЭЖК с использованием колориметрического метода определения медных солей [8]. Концентрацию глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой [9]. Эритроциты крови служили объектом исследования содержания АТФ [10], АДФ и АМФ [11]. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

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. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании показателей СМАД были выделены пациенты, страдающие первичной подагрой с нормальным АД (18 мужчин, 1-я группа) и в сочетании с АГ (99 мужчин, 2-я группа). Больные первичной подагрой с АГ отличались более длительным течением заболевания, имели более высокий уровень мочевой кислоты сыворотки крови по сравнению с больными подагрой с нормальным АД. Количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов у пациентов с подагрой с АГ превышало величину аналогичного показателя у больных подагрой с нормальным АД. Мужчины с подагрой с наличием АГ в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по шкале ВАШ, по сравнению с нормотониками (табл. 1).

У больных первичной подагрой было обнаружено повышение относительно контроля уровня НЭЖК в сыворотке крови (табл. 2), которое у пациентов 2-й группы составило 158 %, 1-й – 128 %. Уровень глицерола в крови был наиболее низким у мужчин с первичной подагрой с наличием АГ, отличаясь от аналогичного параметра лиц контрольной группы и пациентов без АГ на 41 и 24 % соответственно. Максимальное значение соотношения концентраций НЭЖК и глицерола отмечено у больных 2-й группы, у которых оно в 2,9 раза превышало показатель контроля и в 1,8 раза – коэффициент мужчин 1-й группы (см. табл. 2).

Концентрация АТФ и АДФ в эритроцитах всех больных подагрой была ниже, чем у лиц контрольной группы (см. табл. 2). Так, у мужчин 1-й и 2-й групп содержание АТФ было соответственно в 1,3 и 2,1 раза меньше, чем в контроле. В свою очередь, уровень АТФ у больных с наличием АГ был снижен на 37 % по сравнению с группой нормотоников. Концентрация АДФ в эритроцитах пациентов с подагрой 1-й и 2-й групп также была меньше, чем у лиц контрольной группы, на 16 и 23 % соответственно, при этом нормо- и гипертоники статистически зна-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных первичной подагрой (медиана [25-й; 75-й процентили])

Показатель	Нормотоники (n = 18)	Пациенты с АГ (n = 99)
Длительность заболевания, лет	3,0 [2,0; 4,0]	8,0** [5,0; 15,0]
Количество пораженных суставов	2,0 [1,0; 2,0]	5,0** [2,0; 7,0]
Количество атак в год	2,0 [0,5; 2,0]	3,0** [2,0; 7,0]
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	476,0 [426,0; 514,0]	522,0** [464,0; 610,0]
Интенсивность боли по ВАШ, мм	38,5 [33,5; 47,0]	44,5** [37,0; 55,0]

** Здесь и в табл. 2 отличие от соответствующего значения в группе нормотоников статистически значимо при $p < 0,01$.

Таблица 2

Содержание НЭЖК и адениловых нуклеотидов в крови больных подагрой в зависимости от наличия АГ (медиана [25-й; 75-й процентили])

Показатель	Контрольная группа (n = 29)	Больные подагрой	
		1-я группа, нормотоники (n = 18)	2-я группа, пациенты с АГ (n = 99)
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 [409,35; 488,78]	560,26* [540,63; 576,34]	718,57*,** [608,82; 880,03]
Глицерол, мкг/дл	3,44 [2,89; 3,96]	2,67* [2,23; 3,17]	2,02*,** [1,79; 2,23]
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	131,59 [119,14; 149,28]	208,71* [174,30; 267,35]	374,60*,** [266,81; 449,94]
АТФ, ммоль/л	1,88 [1,72; 1,96]	1,45* [1,33; 1,54]	0,91*,** [0,71; 0,99]
АДФ, ммоль/л	1,16 [1,04; 1,24]	0,98* [0,87; 1,14]	0,88*,** [0,78; 0,95]
АМФ, ммоль/л	0,94 [0,76; 0,97]	1,21* [0,88; 1,26]	1,99*,** [1,59; 2,33]
НЭЖК/АТФ, усл. ед.	237,04 [216,35; 273,26]	389,90* [351,42; 459,08]	880,03*,** [652,19; 984,08]

* Отличие от соответствующего значения в контрольной группе статистически значимо при $p < 0,05$.

чимо различались по величине данного показателя. Содержание АМФ в эритроцитах крови у больных подагрой было выше, чем у здоровых лиц. Так, уровень АМФ у больных подагрой с АГ и без АГ превышал показатель контрольной группы на 29 и 112 % соответственно, при этом первые статистически значимо отличались от вторых. Коэффициент НЭЖК/АТФ был выше в 3,7 раза у пациентов с АГ и в 1,6 раза у мужчин без АГ, чем у здоровых лиц; выявлено увеличение показателя у пациентов 2-й группы в 2,3 раза по сравнению с больными без АГ.

Для установления патогенетических взаимосвязей между содержанием НЭЖК, макроэргических фосфатов и мочевой кислоты в сыворотке крови у больных первичной подагрой был проведен корреляционный анализ. Установлено, что ряд показателей субстратного и энергетического метаболизма миокарда (содержание НЭЖК, АМФ, коэффициенты НЭЖК/глицерол и НЭЖК/АТФ) положительно связаны с концентрацией мочевой кислоты (коэффициенты корреляции от 0,42 до 0,58, $p < 0,05$), в то время как между уровнем АТФ, АДФ и глицерола, с одной стороны, и урикемией, с другой, выявлены отрицательные корреляции (коэффициенты корреляции от −0,38 до −0,46, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с первичной подагрой зафиксированы существенные сдвиги в состоянии субстратного и энергетического метаболизма независимо от наличия или отсутствия АГ. Максимальные нарушения выявлены у больных первичной подагрой с наличием АГ. Проведенный корреляционный анализ подтвердил роль гиперурикемии в разбалансировке субстратного и энергетического метаболизма у мужчин с первичной подагрой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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 // JAMA. 2000. 238. 2404–2410.

2. *Маркелова Е.И., Барскова В.Г., Ильина А.Е., Насонов Е.Л.* Значение суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертонии у больных подагрой // Научно-практическая ревматология. 2010. (1). 61–66.

Markelova E.I., Barskova V.G., Ilina A.E., Nasonov E.L. Significance of blood pressure monitoring to 24 hours in diagnostics of hypertension in patients with gout // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2010. (1). 61–66.

3. *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. 50. (4). 810–816.

4. *Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н.* Роль неэстерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. 2010. 16. (1). 93–103.

Tsvetkova M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N. Significance of non-etherified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases // Arterial'naya gipertenziya. 2010. 16. (1). 93–103.

5. *Говорин А.В.* Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск, 2010. 230 с.

Govorin A.V. Non-coronarogenic myocardial damages. Novosibirsk, 2010. 230 p.

6. *Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T.* Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // Arthritis Rheum. 1977. 20. 895–900.

7. *Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W.* Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // Am. J. Hypertens. 1999. 12. 1149–1157.

8. *Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А.* Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот // Лаб. дело. 1977. (9). 535–536.

Prokhorov M.Yu., Tiunov M.P., Shakalis D.A. Simple calorimetric method of free fatty acids evaluation // Lab. delo. 1977. (9). 535–536.

9. *Tietz N.B.* Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1987. 809–861.

10. *Явербаум П.М., Издебская Л.И.* Методика определения АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. (1). 32–34.

Yaverbaum P.M., Izdebskaya L.I. Method of ATP in erythrocytes assessment // Lab. delo. 1986. (1). 32–34.

11. *Bergmeyer H.U.* Methods of enzymatic analysis. Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie; N.Y.: Acad. Press, 1965. 1963 p.

CORRELATION BETWEEN ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-ETHERIFIED FATTY ACIDS AND ADENINE NUCLEOTIDES LEVELS IN BLOOD OF PATIENTS WITH PRIMARY GOUT

Natalia Nikolaevna KUSHNARENKO, Anatoly Vasilievich GOVORIN, Olesya Anatolievna SHCHERBAKOVA

Chita State Medical Academy of Roszdraw
672090, Chita, Gorky str., 39a

The correlation between arterial hypertension and non-etherified fatty acids and adenylic nucleotides levels has been studied in patients with primary gout. Elevated non-etherified fatty acids levels in blood plasma and changes in ATP-ADP-AMP system have been revealed in all examined subjects. The most evident substrate and energy metabolism disturbances have been determined in patients with primary gout associated with arterial hypertension.

Key words: gout, non-etherified fatty acids, adenine nucleotides, arterial hypertension.

Kushnarenko N.N. *– candidate of medical sciences, head of the chair for internal diseases of pediatric and stomatology faculty, e-mail: natnikkush@rambler.ru*
Govorin A.V. *– doctor of medical sciences, professor, head of the chair for departmental therapy, rector, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru*
Shcherbakova O.A. *– assistant of the chair for internal diseases of pediatric and stomatology faculty, e-mail: zhenia5@rambler.ru*