На правах рукописи

ГУЩИНА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА

**«содержание мочевой кислоты В сывороткЕ крови и мочЕ И состояние органов-мишеней (сосуды, почки) у больных гипертонической болезнью среднего и высокого риска»**

Кардиология — 14.01.05.

Биохимия — 03.01.04.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

 2011

Работа выполнена в Лаборатории профилактики артериальной гипертонии и Лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ

**Научные руководители**:

Доктор медицинских наук,

Профессор Ощепкова Елена Владимировна

Доктор медицинских наук,

Профессор Титов Владимир Николаевич

**Официальные оппоненты**:

Доктор медицинских наук,

профессор Сидоренко Борис Алексеевич

Доктор медицинских наук,

профессор Шевченко Ольга Павловна

**Ведущая организация**: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ и СР РФ.

Защита диссертации состоится « » 2012г. в на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБГУ «РКНПК» МЗ и СР РФ.

Автореферат разослан « » 201 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук Т.Ю. Полевая

**Список сокращений**

АСБ— атеросклеротические бляшки

БЦА — брахиоцефальные артерии

ВМФЭ — вазомоторная функция эндотелия

ГМК — гладкомышечные клетки

ГУ— гиперурикемия

ДЭ — дисфункция эндотелия

КДР — конечно-диастолический размер

КДАД— клиническое диастолическое артериальное давление

КСАД— клиническое систолическое артериальное давление

ЛДФ — лазерная допплеровская флоуметрия

ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс

НВ— неспецифичное воспаление

МДА — малоновый диальдегид

МК — мочевая кислота

МКМ — мочевая кислота в моче

МКСК — мочевая кислота в сыворотке крови

МС — метаболический синдром

ОАА— общая антиокислительная активность сыворотки

ОТ — окружность талии

ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка

ПОМ — поражение органов-мишеней

РАС— ренин-ангиотензиновая система

РВД — резерв вазодилятации

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СПВ — скорость распространения пульсовой волны

СРБ — С- реактивный белок

ССР — сердечно - сосудистый риск

ФР — фактор риска

**Актуальность проблемы**

Артериальная гипертония (АГ) во всем мире остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем и важнейшим фактором риска (ФР) тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, которые, в свою очередь, являются ведущими причинами высокой смертности населения в нашей стране [Чазов Е.И.]. Изучение ранних признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) чрезвычайно важно, так как позволит осуществлять раннюю профилактику осложнений и предотвращать дальнейшее прогрессирование заболевания. В настоящее время активно изучают содержание в сыворотке крови и моче ранних маркеров ПОМ (микроальбуминурия (МАУ), высокочувствительный СРБ, мочевая кислота и др.). [Belomo G. 2006, Brazilay J.2004, Cifcova R. 2004].

Гиперурикемию (ГУ), по данным эпидемиологических исследований, рассматривают как фактор риска развития ССЗ включая АГ [Freedman D. 1995, France L. 2000]. ГУ приводит к дисфункции эндотелия (ДЭ), активации сиситемы ренин-ангиотензин (РАС), симпатико-адреналовой системы, снижению секреции NO в юкстагломерулярном аппарате почек и повышению АД [Johnson R.J., Duk-Hee Kang. 2003, Sundström J., Sulliva L. и соавт. 2005]. Обсуждают и другие механизмы повышения АД, в частности, развитие тубулоинтерстициального нефрита [Мухин Н.А. 2004, Taverner D. 1984]. Недостаточно изучены вопросы развития тубулоинтерстициального воспаления на ранних стадиях ГБ. В эксперименте выявлено, что субклиническая гиперурикемия активирует синтез провоспалительных цитокинов: ФНО-α, интерлейкина-1, СРБ [Netea M., Rullberg B. 1997], — что, приводит к ДЭ, усиливая процессы окисления, повышая жесткость сосудистой стенки и тем самым способствуя повышению АД [Nieto F., и соавт. 2000, Venugopal S. и соавт. 2002]. Отмечены значительные колебания ГУ в общей популяции от 8% у женщин до 35% у мужчин [Conen D. 2004]. Гиперурикемия чаще встречается у лиц с метаболическим синдромом (МС) [Ishizaka N. 2005].

Участие ГУ в ПОМ (сосудистая стенка, функциия эндотелия, функция почек) у больных ГБ изучено недостаточно, особенно на ранних стадиях заболевания. Данные исследований зачастую противоречивы. В единичных работах описано, что ГУ положительно коррелирует с толщиной комплекса «интима-медиа», индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), МАУ у больных ГБ [Viazzi F. 2005, Kang D. 2002].

В эксперименте обнаружена позитивная взаимосвязь между содержанием мочевой кислоты (МК) и малоновым диальдегидом (МДА) за счет активации ксантиноксидазы с последующим образованием активных форм кислорода, что свидетельствует об атиоксидантной активности МК [Sanchez-Lozada L.G. и соавт. 2008, McCord J.M. и соавт.1985]; в других экспериментальных работах показано, что МК может обладать антиокислительной активностью [Ames B.N. et al., Hink H.U. et al. 2002].

Клинических работ по выяснению взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови (МКСК) и моче (МКМ) с показателями неспецифичного воспаления (НВ) (СРБ, ИЛ-6), процессами окисления (МДА) у больных ГБ в литературе не найдено.

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче с состоянием органов-мишеней (сосудов, почек), показателями неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью среднего и высокого риска, а также оценить их динамику в процессе лечения.

**Задачи исследования:**

1. Оценить содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и моче у больных ГБ среднего и высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и лиц с нормальным АД, и сопоставить с уровнем АД по показателям СМАД и клинического АД, возрастом, полом и клинической характеристикой.

2. Выделить группу больных ГБ с субклинической гиперурикемией, урикозурией и дать клинико-инструментальную и биохимическую характеристику.

3. Провести сопоставление между содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови и моче и показателями, характеризующими неспецифичное воспаление (СРБ, ИЛ-6), активность окислительных процессов (малоновый диальдегид).

4. Провести сопоставление содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче с вазомоторной функцией эндотелия, жесткостью артерий и показателями вазодилятаторного резерва сосудов микроциркуляторного русла.

5. Изучить взаимосвязь содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче с функциональным состоянием почек (скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия).

6. Оценить динамику уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и моче при 6–8-недельном курсе монотерапии ингибитором АПФ (лизиноприл) или блокатором рецепторов ангиотензина II (лозартан).

**Научная новизна**

Впервые проведено комплексное изучение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче в сопоставлении с клинико-инструментальными и биохимическими характеристиками у больных ГБ среднего и высокого сердечно-сосудистого риска молодого и среднего возраста на ранних стадиях заболевания.

Выявлены положительные взаимосвязи содержания мочевой кислоты в сыворотке крови с показателями суточного профиля АД и субклиническими признаками поражения органов-мишеней: сосуды (ДЭ, жесткость артерий), почки (МАУ, клубочковая гиперфильтрация). Впервые установлена отрицательная взаимосвязь содержания МКСК с показателем вазодилататорного резерва сосудов микроциркуляторного русла.

В работе определен уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, равный 324 мкмоль/л (медиана), выше которого у больных ГБ отмечено повышение частоты ранних признаков поражения сосудов и почек. Впервые установлена позитивная взаимосвязь МКСК с перекисным окислением липидов (МДА) и неспецифичным воспалением (СРБ), что позволяет рассматривать МКСК как показатель неспецифичного воспаления.

На фоне 6-8 недельной монотерапии блокатором рецепторов ангиотензина II (лозартан) или ингибитором АПФ (лизиноприл) установлено достоверное снижение уровня МКСК, активности перекисного окисления липидов.

**Практическая значимость**

В связи с участием мочевой кислоты в развитии поражения органов-мишеней (сосуды, почки) целесообразно определять ее уровень в сыворотке крови у больных ГБ. Необходимо оценивать функциональное состояние почек и у больных ГБ с содержанием МКСК более 324 мкмоль/л (медиана) осуществлять динамическое наблюдение за их состоянием в связи с повышенным риском развития тубулоинтерстициального поражения. При необходимости назначения антигипертензивной терапии больным ГБ с повышенным уровнем МКСК препаратами выбора могут быть блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан) или ингибиторы АПФ (лизиноприл) в связи с установленным фактом снижения МКСК на фоне их приема.

**Апробация диссертации** состоялась 4 октября 2011г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Диссертация рекомендована к защите.

**Сообщения по теме диссертации:**

Основные положения диссертации были доложены на:

1) 19-th European meeting on Hypertension, June 12-16, 2009, Milan, Italy

2) 20-th European meeting on Hypertension, June 18-22, 2010, Oslo, Norwey

3) 21-th European meeting on Hypertension, June 17-20, 2011, Milan, Italy

**Публикации:** по теме диссертации опубликовано 15 печатных работ: 4 статьи, 11 тезисов.

**Объем и структура диссертации:** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изолжена на странице машинописного текста, проиллюстрирована таблицами и рисунками. Указатель включает 293 работы отечественных и зарубежных авторов.

**Материалы и методы исследования**

**Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Из общего числа обследованных - 207 больных АГ, согласно критериям включения и исключения, в исследование были включены 85 (58 мужчин) больных ГБ 1–3 степени повышения АД среднего и высокого ССР. Средний возраст больных ГБ составил 44,8 ± 1,3 лет. Длительность течения ГБ по данным анамнеза в среднем была 4,4 ± 0,3 лет. Антигипертензивная терапия исходно отсутствовала у 62 (73%) больных, у 23 (27%) больных ГБ постепенно отменялась в течение 2 недель до начала исследования. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольца из них 19 мужчин с нормотензией сопоставимого возраста (41,3 ± 1,9 лет).

**Критериями включения** в исследование являлись: наличие гипертонической болезни низкого, среднего или высокого ССР, мужчины и женщины молодого и среднего возраста; при наличии острых и обострении хронических воспалительных заболеваний больные были включены в исследование не ранее чем через 2 месяца после выздоровления.

**Критериями исключения** из исследования являлись: вторичные формы артериальной гипертонии, паренхиматозные и воспалительные заболевания почек, клинически значимые заболевания желудочно-кишечного тракта, дыхательной, нервной, эндокринной систем, заболевания системы кроветворения, перенесенное нарушение мозгового кровообращения и/или инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, подагра, чрезмерное употребление алкоголя.

**Получение образцов крови**

Взятие образцов крови осуществляли из кубитальной вены самотеком через 12 часов после последнего приема пищи между 8 и 10 часами утра. Для получения сыворотки крови образцы центрифугировали в течение 20 минут при 3000 g и в дальнейшем хранили при температуре -70 ºС.

**Методы исследования**

Все больные ГБ и здоровые лица с нормотензией прошли обследование в «Лаборатории профилактики артериальной гипертонии» НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с целью верификации диагноза ГБ и определения состояния органов-мишеней по принятой двухэтапной схеме обследования [Арабидзе Г.Г. и соавт. 1997г, Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и соавт. 2005г]. Дополнительные исследование проводили в Лаборатории клинической биохимии и липидного обмена (проф. Титов В.Н.) и Отделе новых методов диагностики (проф. Рогоза А.Н.) НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Дополнительные исследования включали:

1. определение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче проводили уриказным методом на биохимическом автоанализаторе «HITACHI» 912 фирмы Хофман ля рош, Швейцария (норма МКСК 202,3–416,5 мкмоль/л; МКМ- 1,48–4,43 ммоль/сут);

2. концентрацию высокочувствительного СРБ определяли методом турбидиметрии на автоанализаторе «HITACHI» 912 фирмы Хофман ля рош, Швейцария (норма менее 3 мг/л). Воспроизводимость метода 5,4 ± 0,05 мг/дцл (1,0%);

3. концентрацию интерлейкина-6 и интерлейкина-1β измеряли ферментсвязанным иммуносорбентным методом (ELISA) на анализаторе «TECAN», использованы наборы реактивов фирмы Biosource, Бельгия (норма ИЛ-6: 2,9 ± 0,21 пг/мл; ИЛ-1β: 3,9 ± 0,13 пг/мл);

4. уровень креатинина крови и мочи был определен Яффе - кинетическим методом;

5. микроальбуминурию определяли методом турбидиметрии на биохимическом автоанализаторе «HITACHI» 912 фирмы Хофман ля рош, Швейцария (нормальное содержание альбумина в моче за сутки менее 30 мг/сутки, микроальбуминурия 30–300 мг/сутки);

6. расчет клиренса креатинина проводили по формуле Кокрофта-Гаулта (мл/мин): 88 × (140 – возраст, годы) × масса тела, кг / 72 × креатинин, мкмоль/л, для женщин результат умножался на 0,85. Клиренс креатинина > 120 мл/мин расценивался как клубочковая гиперфильтрация, < 60 мл/мин как снижение клубочковой фильтрации;

7. содержание малонового диальдегида в сыворотке крови измеряли колориметрическим методом с помощью диагностического набора для определения продуктов перекисного окисления липидов «АГАТ» (ООО «Агат-Мед», Россия). Принцип метода: продукты перекисного окисления липидов (МДА) при кипячении в кислой среде с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) образуют окрашенный триметиновый комплекс, который затем экстрагируют бутанолом. Концентрацию хромогена в экстракте измеряли колориметрически с применением коэффициента экстинкции ε, для МДА, равному 0,156 мкмоль/(л∙см).

Ход определения концентрации малонового диальдегида:

- в пробирки вносили по 3 мл 1,4% раствора ортофосфорной кислоты и 0,25 мл сыворотки крови (в холостую пробу вместо сыворотки — 0,25 мл дистиллированной воды) и 1 мл 4,8% раствора ТБК, после чего их помещали в кипящую водяную баню (100 °С) на 45 мин с последующим охлаждением в холодной воде в течение 3–5 мин; затем в пробирки вносили по 4 мл Н-бутанола и интенсивно встряхивали до образования однородной белой суспензии с розоватым оттенком; после чего раствор центрифугировали при 3000 g в течение 8 минут;

- после центрифугирования отбирали по 3 мл над осадком в отдельные чистые пробирки;

- проводили измерение оптической плотности опытных проб против холостой пробы с использованием длин волн 535 и 570 нм с помощью спектрофотометра «HITACHI» 557. Расчет содержания ТБК-активных продуктов производили по формуле: С = (D535 – D570)∙16/0,156 [мкмоль/л], где D535 — оптическая плотность опытной пробы при 535 нм; D570 — оптическая плотность холостой пробы при 570 нм; 16 — коэффициент разведения сыворотки; 0,156 — коэффициент молярной экстинкции, мкмоль/(л∙см). Нормальные величины МДА определяли с помощью метода Гаусса: 2,2–4,8 мкмоль/л.

8. определение общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови проводили электрохимическим методом на жидкостном хроматографе (без колонки) при использовании амперометрического детектора, «Цвет-Яуза-01-АА» фирмы «НПО Химавтоматика» (норма: 0,07- 0,83 мг/мл)

9. структуру и функцию миокарда левого желудочка оценивали методом эхокардиографии в М- и В-режимах (аппарат Sonos 7500, Philips, Нидерланды) с частотой датчика 2,7–3,5 МГц. Измерение конечно-диастолического размера полости левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка проводили согласно «Пенсильванскому соглашению». Расчет массы миокарда левого желудочка проводили по формуле «Пенн-куб»: ММЛЖ = 1,04 × ((КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)3 — КДР3) – 13,6.

Для выявления ГЛЖ рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТидеал., где ППТидеал. — площадь поверхности тела идеальной фигуры соответствующего роста рассчитывали по формуле: ППТидеал. = 0,197 × рост2,7 + 0,95 — для мужчин, ППТидеал. = 0,216 × рост2,7 + 0,83 — для женщин [Салтыкова М.М., Рогоза А.Н. 2006]. Нормальные значения ИММЛЖ для мужчин менее 125 г/м2, для женщин менее 110 г/м2. Для оценки геометрической перестройки левого желудочка вычисляли относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС) по формуле: ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР. Нормальное значение ОТС ≤ 0,42 [Саидова М.А. 2007, Чазова И.Е. 2010].

10. брахиоцефальные артерии оценивали методом дуплексного сканирования и цветового картирования потоков крови (аппаратами ACUSON 128 ХР 10, линейным датчиком 7 МГц и Vivid 7, GE Medical Systems, США, датчиком М 12 L) с целью выявления атеросклеротических бляшек и признаков ремоделирования артерий (увеличения толщины комплекса «интима-медиа» общих сонных артерий). Величину комплекса «интима-медиа» рассчитывали на рабочей станции MultiVox в дистальной трети (1–2см) ОСА справа и слева (при анализе учитывалось максимальное из двух значений). За нормальную величину комплекса «интима-медиа» принимали значение менее 0,9 мм.

11. жесткость артерий мышечно-эластического и эластического типа определяли методом объемной сфигмографии на участке «плечо-лодыжка» (осциллометрическим аппаратом VaSera VS-1000, Fukuda Denshi, Япония). 4 манжеты аппарата накладывали на уровне плеча и лодыжек с обеих сторон. ЭКГ-электроды закрепляли в области запястья справа и слева, датчик фонокардиограммы во втором межреберье слева от грудины. Также прибором VaSera VS-1000 определяли величину лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) систолического давления. По результатам проведенного исследования определяли наличие или отсутствие асимметрии АД, окклюзионных поражений артерий нижних конечностей (ЛПИ), регистрировали значение СПВ на участке «плечо-лодыжка» с определением соответствия показателей жесткости артерий возрастной норме. За нормальную величину ЛПИ принимали значение более 0,9.

12. вазомоторную функцию эндотелия (ВМФЭ) определяли методом регистрации СПВ в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией (аппарат VaSera VS-1000, Fukuda Denshi, Япония) с последующим расчетом показателя ∆ СПВ%. ВМФЭ в пределах нормы диагностировали при значении ΔСПВ% > 5,1% (чувствительность и специфичность метода составляет 65% и 90% соответственно) [Рогоза А.Н., Заирова А.Р. 2008].

13. функциональное состояние микроциркуляторного русла (МЦР) оценивали методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) при помощи одноканального лазерного анализатора «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра (λ = 630 нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» (ЛАЗМА, Россия), которые позволяют оценивать характеристики периферического кровотока в 1 мм3 кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32 °С) [Рогоза А.Н., Федорович А.А. 2010]. Регистрировали базальную перфузию — М (ЛДФ-грамма), исходную амплитуду эндотелиального ритма — исх. АЭ (диапазон частот вазомоций 0,007–0,017 Гц) и амплитуду миогенного ритма — исх. АМ (частоты 0,06–0,15 Гц). Резерв вазодилятации (РВД) микрососудов кожи оценивали методом измерения степени максимального прироста перфузии (уровень перфузии по ЛДФ-грамме) при выполнении пробы с пятиминутной артериальной окклюзией. Степень увеличения перфузии (∆М) рассчитывали по формуле: ∆М = Мmax/Мbas × 100%, где Мbas — средний уровень исходной перфузии, Мmax — максимальный уровень перфузии при проведении пробы, который рассчитывали на протяжении 3–5 сердечных циклов. В периоде гиперемии при проведении пробы вновь регистрировали амплитуды эндотелиального (пр. АЭ) и миогенного (пр. АМ) ритма.

14. суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью мультисенсорной системы «ABPM-04» (Meditech, Венгрия). СМАД начинали в 10 ч утра и проводили не менее 22 часов (в большинстве случаев в течение 23 часов) с интервалами между измерениями 15–30 мин во время бодрствования (7–23 ч) и 30–60 мин во время сна (23–7 ч).

После первичного обследования у больных ГБ в пилотном исследовании изучено влияние 6-8 недельной монотерпии блокатором рецепторов ангиотензина II (типа АТ 1) - Лозартан и монотерапии ингибитором АПФ –Лизиноприл на содержание МКСК и МКМ.

Методом закрытых конвертов 40 больных ГБ были рандомизированы на 2 группы. Больным в группе 1, n=20 (14 М и 6 Ж, возраст 41,2 ± 3,4 лет) проводили монотерапию Лозартаном (однократный прием в дозе 25–100 мг в сутки в период с 8 до 10 часов утра длительностью 6–8 недель). Больным в группе 2, n=20 (15 М и 5 Ж, возраст 43 ± 2,6 лет) проведена монотерапияЛизиноприлом (однократная суточная доза 10–40 мг/сутки в период с 8 до10 часов утра). Оценивали влияние терапии указанными препаратами на содержание МКСК и МКМ. Эффективность антигипертензивной терапии определяли по достижению целевого клинического АД. За целевое АД принимали снижение САД менее 140 мм рт. ст., ДАД менее 90 мм рт. ст. [Чазова И.Е. 2010].

**Статистическая обработка полученных данных**

Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных программ STATISTICA 6,0. Результаты представлены в виде M ± SE. Межгрупповые отличия рассчитывались по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Достоверными, статистически значимыми считались отличия при значении p < 0,05. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий в частоте «событий» использовали точный критерий Фишера. При изучении взаимосвязей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмана. Для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа по Вилкоксону. Достоверными считали различия при p < 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Содержание МКСК и МКМ в сопоставлении с суточным профилем АД, полом, возрастом и клинической характеристикой больных гипертонической болезнью и практически здоровых лиц с нормотензией

Обследовано 85 больных ГБ 1–3 степени повышения АД, среднего [n=25 (30%)] и высокого ССР [n=60 (70%)]. Средний возраст больных ГБ составил 44,8 ± 1,3 лет. Длительность течения ГБ по данным анамнеза была в среднем 4,4 ± 0,3 лет. Уровень 24 - ч САД составил 138,1 ± 1,4 мм рт. ст., ДАД 84,3 ± 1,1 мм рт. ст., клиническое систолическое АД (КСАД) -148±2 мм рт. ст., клиническое диастолическое АД (КДАД) -92±1,04 мм рт.ст. У 71% (57/80) больных выявлен гемодинамически не значимый атеросклероз БЦА. Жесткость артерий повышена у 40% (30/75); признаки ремоделирования сердца: ГЛЖ- 52% (30/57), ОТС левого желудочка > 0,42 – 33% (19/57); МАУ отмечалась у 10% (8/78); гиперхолестреинемия выявлена у 64% (54/84) больных ГБ. Окружность талии (ОТ) превышала норму у 52% (44/85); 30 % (25/85) больных курили.

Содержание МКСК у больных ГБ в целом по группе достоверно выше, чем у лиц, составивших группу контроля; содержание МКМ достоверно не различалось (табл.1).

Таблица 1. Содержание МКСК и МКМ убольных ГБ и в группе контроля

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Больные ГБ** **n = 85 (58 М)** | **Группа контроля****n = 32 (19 М)**  | **Р** |
| МКСК, мкмоль/л | 335,9 ± 10,2 | 282,4 ± 19,4 | P = 0,03 |
| МКМ, ммоль/сутки | 6,3 ± 1,2 | 6,4 ± 1,5 | р = 0,6 |

Гиперурикемия у больных ГБ встречалась в два раза чаще, чем в группе контроля: у 18 из 83 (22%) и у 4 из 31 (13%) соответственно (р = 0,2), рис.1.

Рис. 1. Частота гиперурикемии и гиперурикозурии у больных ГБ и в группе контроля

Изучено содержание МКСК и МКМ у мужчин и женщин с ГБ. У мужчин содержание МКСК достоверно выше, чем у женщин, а содержание МКМ достоверно не отличалось (табл. 2).

**Таблица 2. Содержание МКСК и МКМ у мужчин и женщин больных ГБ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Мужчины** **n = 58**  | **Женщины****n = 27** | **р** |
| МКСК, мкмоль/л | 364,9 ± 11,1 | 268,8 ± 15,6 | р = 0,001 |
| МКМ, ммоль/сутки | 6,5 ± 1,6 | 5,7 ± 1,8 | р = 0,14 |

Гиперурикемия достоверно чаще отмечалась у мужчин с ГБ, по сравнению с женщинами: 29% (17/58) и 4% (1/27) соответственно, р = 0,01. Выявленные гендерные различия содержания МКСК согласуются с данными литературы [Tuttle K., Short R. и соавт. 1997] .

Для оценки влияния избыточной массы тела на содержание МКСК и МКМ у больных ГБ выделена подгруппа, состоящая из 41 больного ГБ (32 М, 9 Ж) с нормальной ОТ (менее 102 см для М и 88 см для Ж), в возрасте 43,1 ± 2,3 лет. В группе контроля выделена подгруппа состоящая из 24 человек (16 М, 8 Ж) с ОТ в пределах нормы, их возраст составил 40,3 ± 2,3 лет. Подгруппы сопоставимы по полу и возрасту (р > 0,05 для обоих показателей). У больных ГБ с нормальной ОТ установлено достоверно более высокое содержание МКСК по сравнению с группой контроля; содержание МКМ достоверно не отличалось (табл.3).

Таблица 3. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ и в группе контроля с нормальной окружностью талии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Больные ГБ****n = 41 (М 32)** | **Группа контроля****n = 24 (М 16)** | **р** |
| МКСК, мкмоль/л | 341,2 ± 16 | 266,7 ± 17,6 | р = 0,03 |
| МКМ, ммоль/сутки | 6,9 ± 2,5 | 4,9 ± 1,2 | р= 0,44 |

Полученные нами данные о более высоком содержании МКСК у больных ГБ, чем у здоровых лиц с нормотензией не зависимо от массы тела согласуются с данными других исследований [Krishnan E. И соавт. 2007, Verdechia P. и соавт. 2000].

Изучено содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от ССР. 25 больных ГБ (17 М, 8 Ж) среднего ССР в возрасте 39 ± 2,9 лет составили подгруппу 1 и 60 больных (41 М, 19 Ж) высокого риска в среднем возрасте 47 ± 1,5 лет – подгруппу 2. Изучаемые подгруппы были сопоставимы по полу (р = 0,6) и достоверно различались по возрасту (р = 0,01). Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ среднего и высокого риска достоверно не отличалось (табл. 4).

Таблица 4. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ среднего и высокого риска

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Подгруппа 1** | **Подгруппа 2** | **Р** |
| Возраст, лет | 39 ± 2,9 | 47 ± 1,5 | Р=0,01 |
| МКСК, мкмоль/л | 324,3 ± 21,1 | 342,1 ± 12,9 | р = 0,43 |
| МКМ, ммоль/сутки | 4,7 ± 1,7 | 6,1 ± 1,3 | р = 0,52 |

**Проведена оценка взаимосвязи МКСК и МКМ с показателями суточного профиля АД у больных ГБ среднего и высокого риска**

В целом по группе больных ГБ среднего и высокого ССР (n = 85) установлена положительная корреляционная взаимосвязь МКСК с уровнем 24-ч САД (r = 0,35, p = 0,003), рис. 2.

Рис. 2. Положительная корреляционная взаимосвязь концентрации МКСК с уровнем 24 ч САД (r = 0,35, p = 0,003)



У больных ГБ среднего ССР установлен ряд положительных корреляционных взаимосвязей МКСК с показателями клинического и суточного профиля АД (табл. 5). У больных ГБ высокого ССР аналогичных взаимосвязей не обнаружено.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции МКСК с показателями суточного профиля АД, у больных ГБ среднего риска ССО

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Коэффициент корреляции** | **Р** |
| Клиническое САД | 0,68 | 0,003 |
| Клиническое ДАД | 0,76 | 0,001 |
| САД/день  | 0,53 | 0,03 |
| ДАД/день  | 0,52 | 0,03 |
| САД/ночь | 0,47 | 0,05 |
| ДАД/ночь | 0,55 | 0,02 |
| ИВ дневного ДАД  | 0,74 | 0,003 |

Изучение содержания МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от возраста

Для оценки возрастных особенностей содержания МКСК и МКМ проводился межквартильный анализ с выделением 4 возрастных подгрупп больных ГБ, рис. 3. Выделенные подгруппы больных сопоставимы по полу и длительности ГБ (P > 0,05 для 1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4).

Рис. 3. Распределение больных ГБ по возрасту с помощью квартилей

18 лет

37 лет

49 лет

54 года

66 лет

Подгруппа 1

n = 23

19 мужчин;

 4 женщины. Возраст, лет 27,6 ± 1,3

Подгруппа 2

n = 23

13 мужчин;

10 женщин. Возраст, лет 44,4 ± 0,7

Подгруппа 3

n = 20

13 мужчин;

7 женщин. Возраст, лет 52,1 ± 0,3

Подгруппа 4

n = 19

13 мужчин;

 6 женщин. Возраст, лет 58,6 ± 0,8

Содержание МКСК и МКМ в разных возрастных подгруппах достоверно не различалось, табл. 6.

Таблица 6. Содержание МКСК, МКМ и длительность ГБ у больных в зависимости от возраста

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Подгруппа 1** | **Подгруппа 2** | **Подгруппа 3** | **Подгруппа 4** | **Р** |
| Длительность ГБ, лет | 4,2 ± 0,7 | 4,6 ± 0,7 | 4,9 ± 0,6 | 4,1 ± 0,5 | 1–2–н/д1–3–н/д1–4–н/д2–3–н/д2–4–н/д3–4–н/д |
| МКСК, мкмоль/л | 352,7 ± 17,6 | 332,5 ± 19 | 352,3 ± 28,2 | 304,3 ± 16,6 |
| МКМ, ммоль/сутки | 7,3 ± 2,9 | 5,9 ± 1,6 | 4,1 ± 1,4 | 7,7 ± 3,5 |

У больных ГБ в подгруппе 1 установлена положительная корреляционная взаимосвязь МКСК с КСАД (r=0,60, p<0,01), в подгруппе 2 МКСК с уровнем ночного ДАД (r=0,52, p<0,01) и ИВ ночного ДАД (r=0,62, p<0,01). В старших возрастных подгруппах аналогичных взаимосвязей не установлено.

В ряде зарубежных исследований показано неблагоприятное прогностическое значение МКСК относительно риска развития и прогрессирования ГБ преимущественно у лиц молодого возраста с непродолжительным анамнезом ГБ [Faig D.L. и соавт. 2003, Syamala S. И соавт. 2007, Brand F.N. 1985, Chih-Cheng Huang 2005, Paul S. 1975], что свидетельствует, по мнению авторов, об участии МК в формировании ГБ преимущественно на ранних стадиях заболевания и у лиц более молодого возраста, что согласуется с данными полученными в нашем исследовании.

**Содержание МКСК и МКМ в сопоставлении с показателями структурно-функционального состояния сосудов магистрального типа**

У 71% (57/80) больных ГБ диагностирован гемодинамически не значимый атеросклероз БЦА (АСБ от 20% до 35%). Увеличение комплекса «интима-медиа» отмечалось у 8 (27%) больных ГБ. Содержание МКСК и МКМ достоверно не различалось у больных ГБ с наличием и отсутствием атеросклероза (табл.8).

Таблица 8. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от наличия атеросклероза БЦА

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **Атеросклероз БЦА есть****N = 57 (35 М, 22 Ж)** | **Атеросклероза БЦА нет****N = 23 (18 М, 5 Ж)** | **p** |
| Возраст, лет | 50,1 ± 1,3 | 32,5 ± 2,7 | Р = 0,001 |
| МКСК, мкмоль/л | 326,8 ± 15,5 | 346,1 ± 17,9 | Р = 0,3 |
| МКМ, ммоль/сутки | 6,3 ± 1,6 | 5,9 ± 1,8 | Р = 0,8 |

Содержание МКСК и МКМ также достоверно не различалось в зависимости от величины комплекса «интима-медиа» у больных ГБ.

В настоящее время нет единого мнения относительно влияния МК на развитие атеросклероза. В эксперименте получены данные об участии МК в развитии атеросклероза посредством активации НВ и процессов окисления. В единичных клинических работах установлена положительная взаимосвязь МК с увеличением комплекса «интима-медиа» [Hoeschen R.J. 1997, Ruggierro C. и соавт. 2006, Tavil Y. и соавт. 2008].

Нами изучено содержание МКСК и МКМ в сопоставлении с показателями жесткости (СПВ) и вазомоторной функции эндотелия (∆ СПВ%) артерий магистрального типа у больных ГБ. У 40% (30/75) больных ГБ выявлена повышенная жесткость артерий магистрального типа. Содержание МКСК и МКМ достоверно не отличалось в зависимости от жесткости артерий у больных ГБ, табл.10.

Таблица 10. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от жесткости артерий (СПВ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **СПВ в норме****N = 45 (28 М, 17 Ж)** | **СПВ выше нормы****N = 30 (24 М, 6 Ж)** | **p** |
| Возраст, лет | 45,2 ± 1,9 | 43,8 ± 2,3 | Р = 0,4 |
| МКСК, мкмоль/л | 336,3 ± 14,9 | 333,5 ± 17,4 | Р = 0,3 |
| МКМ, ммоль/сутки | 3,9 ± 0,6 | 5,9 ± 1,4 | Р = 0,9 |

Нарушение ВМФЭ выявлено у 37 (49%) больных ГБ. Наблюдатся тенденция к более высокому содержанию МКСК у больных ГБ с нарушенной ВМФЭ, содержание МКМ достоверно не различалось (табл. 11).

Таблица 11. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от наличия нарушения ВМФЭ магистральных артерий (∆ СПВ%)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **ВМФЭ в норме****(∆ СПВ% > 5,1)****N = 38 (26 М, 12 Ж)** | **ВМФЭ нарушена****(∆ СПВ% < 5,1)****N = 37 (26 М, 11 Ж)** | **p** |
| Возраст, лет | 43,6 ± 2,1 | 45,7 ± 2,1 | Р = 0,8 |
| МКСК, мкмоль/л | 324,1 ± 16,6 | 345,9 ± 15,3 | Р = 0,2 |
| МКМ, ммоль/сутки | 4,7 ± 1,1 | 4,8 ± 0,9 | Р = 0,5 |

В работе изучена взаимосвязь МКСК со СПВ в различных возрастных подгруппах (межквартильный анализ) больных ГБ. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь МКСК со СПВ у больных наиболее молодого возраста — от 18 до 35 лет – относящихся к I квартилю (r = 0,52, p = 0,02). У больных старших возрастных подгрупп аналогичных корреляций не установлено.

У больных среднего ССР также обнаружена положительная взаимосвязь МКСК со СПВ (r = 0,55, p = 0,02). В группе больных высокого ССР подобные взаимосвязи не установлены.

Полученные данные подтверждают существующую в литературе гипотезу о влиянии МК на развитие ПОМ, в том числе сосудов, у больных ГБ преимущественно молодого возраста [Kampus P. 2006, Mary J. 2005, Zoccali C. 2006, Waring W. 2000].

Сопоставление содержания МКСК и МКМ c показателями состояния сосудов микроциркуляции у больных ГБ

Изучено содержание МКСК и МКМ у 19 (12М) больных ГБ в возрасте 43 ± 3,4 лет в зависимости от резерва вазодилятации (РВД) (∆М) на уровне МЦР.

Содержание МКСК в сыворотке крови у больных ГБ со сниженным РВД было достоверно выше, чем у больных с сохранным РВД микроциркуляторного русла, а содержание МКМ достоверно не различалось (табл. 12).

Таблица 12. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от РВД (∆М) сосудов микроциркуляторного русла

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **Больные ГБ со сниженным РВД (∆М)****N = 8 (5 М)****Возраст 40,1 ± 5,02 лет** | **Больные ГБ с нормальным РВД (∆М)****N = 11 (7 М)****Возраст 46,7 ± 4,7 лет** | **Р**  |
| МКСК, мкмоль/л | 399,4 ± 39,4 | 300,6 ± 17,3 | Р = 0,03 |
| МКМ, ммоль/сут | 4,2 ± 0,8 | 3,1 ± 0,6 | Р = 0,4 |

Установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи содержания МКСК с исходной амплитудой эндотелиального ритма [исх. АЭ](r = -0,56, p = 0,02) и РВД (∆М) сосудов микроциркуляции (r = -0,52, p = 0,03) у больных ГБ.

Аналогичных клинических исследований в литературе не найдено. В экспериментальных работах показано, что МК путем уменьшения биодоступности NO, активации НВ и локальной РАС приводит к поражению микрососудов почек, независимо от наличия АГ [Culleton B.F. и соавт. 1999, Feig D. И соавт. 2004, Kang D. И соавт. 2005], на основании этих результатов, авторы полагают, что МК на ранних стадиях ГБ приводит к поражению преимущественно сосудов микроциркуляции.

**Содержание МКСК и МКМ в сопоставлении с функциональным состоянием почек**

Гиперурикозурия обнаружена у 23 (28%) больных ГБ (9 М) в ср. возрасте 41,7 ± 2,6 лет которые составили подгруппу 1. Больные ГБ с нормальным содержанием МКМ, n=51 (38 М), сопоставимого возраста (46,2 ± 1,6 лет) составили подгруппу 2. В составе подгруппы 1 больных ГБ больше женщин, повышенное выведение МКМ у которых, по-видимому, обусловлено влиянием эстрогенов на экскрецию МК.

У больных ГБ с гиперурикозурией отмечен достоверно более высокий уровень КСАД, содержание МКСК, скорость клубочковой фильтрации и концентрация ИЛ-6 (табл. 13).

Таблица 13. Сопоставление показателей клинической характеристики больных ГБ в зависимости от наличия гиперурикозурии

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Гиперурикозурия**  | **Нормальное содержание МКМ** | **Р** |
| Возраст, лет | 41,7 ± 2,6 | 46,2 ± 1,6 | Р = 0,1 |
| Длительность ГБ, лет | 4,2 ± 0,6 | 4,5 ± 0,4 | Р = 0,6 |
| Клин. САД, мм рт. ст. | 148,2 ± 3,3 | 140,4 ± 2,9 | Р = 0,04 |
| МКСК, мкмоль/л | 386,5 ± 21 | 318,9 ± 10,9 | Р = 0,004 |
| ИЛ-6 | 4,02 ± 0,4 | 3,3 ± 0,2 | Р = 0,05 |
| Клиренс креатинина, мл/мин | 137,3 ± 8,2 | 106,7 ± 3,3 | Р = 0,001 |

В целом по группе больных ГБ установлены положительные корреляционные взаимосвязи содержания МКСК с клиренсом креатинина (r = 0,44 р = 0,001) и экскрецией альбумина с мочой (r = 0,27 P = 0,02).

Результаты, полученные в исследовании, согласуются с данными клинических и экспериментальных работ, в которых показана способность МК вызывать повреждение паратубулярной интерстициальной ткани, артериолопатию почек посредством усиления экспрессии медиаторов воспаления и активации РАС [Мухин Н.А.2011, Johnson R.J. 2002, Yagnik D.2004 J. E. Lee 2006 Kang D.K.2005]. Из полученных данных можно предположить, что у больных ГБ с гиперурикозурией в сочетании с повышенным содержанием МКСК, ИЛ-6, гиперфильтрацией, повышен риск повреждения тубулоинтерстициального аппарата почек при отсутствии адекватных мер профилактики и снижения повышенного содержания МКСК и МКМ.

**Изучение содержания МКСК ассоциированного с риском развития поражения органов-мишеней у больных ГБ**

Участие МК в развитии и прогрессировании ГБ, а также ее взаимосвязь с развитием ПОМ в настоящее время не вызывает сомнений и подтверждается в данном исследовании. Однако остаетя не ясным - с какого уровня МКСК начинает проявлять свое негативное влияние. С целью определения уровня МКСК, который ассоциировался бы с ранними признаками ПОМ, проведен межквартильный анализ и выделены 4 подгруппы больных в зависимости от содержания МКСК (рис. 5). В подгруппу 4 вошли 18 больных с ГУ.

**Рис. 5. Распределение подгрупп больных ГБ согласно квартилям содержания МКСК**

150 мкмоль/л

269 мкмоль/л

324 мкмоль/л

402 мкмоль/л

594 мкмоль/л

Подгруппа 1 n = 20 (М6) Возраст 45 ± 2,5

МКСК 225,1 ± 8,8

Подгруппа 2 n= 21(М16) Возраст 45 ± 3,2

МКСК 297,4 ± 3,7

Подгруппа 3 n = 21(М17) Возраст 46 ± 2,7

МКСК 354,2 ± 4,5

Подгруппа 4 n = 23 (М19) Возраст 44 ± 2,5

МКСК 461,8 ± 11,2

Все подгруппы были сопоставимы по возрасту и длительности ГБ. По полу достоверно отличалась подгруппа 1, в которой было больше женщин; подгруппы 2, 3 и 4 были сопоставимы (табл. 7).

Таблица 7. Характеристика подгрупп больных ГБ в зависимости от содержания МКСК

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Подгруппа 1** | **Подгруппа 2** | **Подгруппа 3** | **Подгруппа 4** | **Р** |
| Возраст, лет | 45 ± 2,5 | 45 ± 3,2 | 46 ± 2,7 | 44 ± 2,5 | 1–2–н/д1–3–н/д1–4–н/д2–3–н/д2–4–н/д3–4–н/д |
| Длительность ГБ, лет | 4,3 ± 0,7 | 4,4 ± 0,5 | 4,1 ± 0,6 | 4,9 ± 0,7 |

У больных ГБ в 3 и 4 подгруппах достоверно более часто наблюдалась гиперурикозурия, МАУ, клубочковая гиперфильтрация, повышенное содержание СРБ и нарушенная ВМФЭ (рис. 6).

Рис. 6. Частота признаков поражения органов-мишеней и факторов риска у больных ГБ в зависимости от содержания МКСК

Гиперурикозурия

У больных ГБ с содержанием МКСК выше медианы (324 мкмоль/л) установлена положительная взаимосвязь содержания МКСК с уровнем ТГ(r = 0,43, p = 0,01) и отрицательная с холестерином ЛПВП (r = -0,47, p = 0,004).

В ряде крупных эпидемиологических исследований установлено увеличение риска развития ССЗ (АГ, ИМ, инсульт, МС) и смертности при содержании МКСК в верхних пределах или выше нормы. Кроме того, выявлены «неблагоприятные» уровни МКСК в пределах 295 – 327 мкмоль/л [Nieto F. 2000, Faig D.L. 2003, Lehto S. 1998], что согласуется с данными нашего исследования и позволяет предположить, что МК участвует в развитии ГБ и способствует формированию ПОМ не только при значениях превышающих норму, но и при содержании МК более 324 мкмоль/л у больных ГБ молодого и среднего возраста.

**Содержание МКСК и МКМ в сопоставлении с показателями неспецифичного воспаления (СРБ, ИЛ-6) и окисления (МДА) у больных ГБ**

Повышенное содержание СРБ выявлено у 24 больных ГБ (15 мужчин) в ср. возрасте 46,1 ± 2,2 лет, составивших подгруппу 1. У 59 больных ГБ (М43), ср. возраст 44,1 ± 2 лет, обнаружена нормальная концентрация СРБ - подгруппа 2. Подгруппы сопоставимы по полу и возрасту (р > 0,05 для обоих показателей).

Достоверно более высокое содержание МКСК отмечалось у больных с повышенным содержанием СРБ, а различий по содержанию МКМ не отмечено (табл. 14).

Таблица 14. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от наличия неспецифичного воспаления

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **Подгруппа 1** | **Подгруппа 2** | **Р** |
| МКСК, мкмоль/л | 357,7 ± 15,6 | 325,9 ± 12,8 | р = 0,04 |
| МКМ, ммоль/сутки | 4,8 ± 1,3 | 5,4 ± 1,3 | р = 0,4 |

У больных ГБ с повышенным содержанием СРБ по сравнению с больными, у которых уровень СРБ был в пределах нормы, достоверно чаще отмечалось увеличение комплекса «интима-медиа» — у 5 из 10 (50%) и у 3 из 20 (15%) р=0,04; повышение клубочковой гиперфильтрации — у 12 из 24 (50%) и у 13 у 56 (28%) р=0,02; нарушение ВМФЭ (∆ СПВ%) — у 12 из 19 (63%) и у 24 из 54 (44%) p = 0,1 соответственно.

У больных с повышенным СРБ установлена положительная взаимосвязь содержания МКСК с уровнем МДА, рис. 7.

Рис. 7. Положительная взаимосвязь содержания МКСК с уровнем малонового диальдегида у больных ГБ с повышенной концентрацией СРБ (r = 0,49, p = 0,026)



Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными литературы [Manzato E. и соавт. 2007, Lyngdoh T. и соавт. 2011, Olexa P. и соавт. 2007] и позволяют заключить, что содержание МКСК ассоциируется с процессами неспецифичного воспаления, что в свою очередь может способствовать развитию ГБ и ПОМ.

**Динамика содержания МКСК и МКМ у больных ГБ на фоне 6–8-недельной монотерапии Лозартаном**

На фоне терапии Лозартаном (Лоз) отмечено достоверное снижение показателей суточного профиля и клинического АД: КСАД исходно- 144,2 ± 2,4 мм рт. ст., на фоне терапии - 125,1 ± 1,4 мм рт. ст. (р = 0,001), КДАД исходно - 88,2 ± 1,3 мм рт. ст., на фоне терапии - 81 ± 0,8 мм рт. ст. (р=0,001), 24 ч САД исходно-132,1 ± 2,3 мм рт. ст., на фоне терапии- 124,9 ± 1,9 мм рт. ст. (р=0,02), 24 ч ДАД исходно - 80,6 ± 2,3 мм рт. ст., на фоне терапии - 74,4 ± 1,8 мм рт. ст. (р=0,03). Целевой уровень АД на фоне терапии Лозартаном был достигнут у 40% (8/20) больных ГБ.

На фоне терапии Лоз отмечено достоверное снижение содержания МКСК, а содержание МКМ достоверно не изменилось (табл. 16). ∆% МКСК составила 10,8±5,3.

Таблица 16. Динамика содержания МКСК и МКМ у больных ГБ на фоне 6–8-недельной монотерапии Лозартаном в дозе 25–100 мг/сутки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Исходно** | **На фоне терапии** | **Р** |
| МКСК, мкмоль/л | 322,8 ± 18 | 276,4 ± 15,9 | р = 0,01 |
| МКМ, ммоль/сутки | 4,9 ± 1,3 | 3,5 ± 0,4 | р = 0,3 |

У больных с положительной динамикой МКСК не выявлено достоверных отличий степени гипотензивного эффекта по сравнению с больными, у которых отсутствовала положительная динамика МКСК. Ранговый корреляционный анализ не показал различий между ∆ МКСК и степенью гипотензивного эффекта у больных ГБ с положительной динамикой МКСК, что свидетельствует о снижении уровня МКСК независимо от антигипертензивного эффекта препарата.

На фоне терапии установлено достоверное снижение содержания малонового диальдегида с 8,5 ± 0,7 мкмоль/л до 6,7 ± 0,5 мкмоль/л (р = 0,01) и увеличение ОАА сыворотки крови с 0,6 ± 0,05 мг/мл до 0,74 ± 0,04 мг/мл (р = 0,04).

У больных ГБ на фоне 6–8-недельной монотерапии Лоз обнаружена положительная взаимосвязь МКСК с МДА (r = 0,45, р = 0,04).

**Динамика содержания МКСК и МКМ у больных ГБ на фоне 6–8-недельной монотерапии Лизиноприлом**

У 20 больных ГБ на фоне монотрапии Лизиноприлом (Лиз) установлено достоверное снижение показателей суточного профиля и клинического АД: КСАД исходно- 152,1 ± 2,9 мм рт. ст., на фоне терапии - 128,9 ± 1,3 мм рт. ст. (р = 0,001), КДАД исходно - 95,8 ± 2,1 мм рт. ст., на фоне терапии - 83,5 ± 0,9мм рт. ст. (р=0,001), 24 ч САД исходно - 140,6 ± 2,9 мм рт. ст., на фоне терапии- 126,9 ± 1,4 мм рт. ст. (р=0,02), 24 ч ДАД исходно - 85,3 ± 2,4 мм рт. ст., на фоне терапии - 77,1 ± 1,5 мм рт. ст. (р=0,03). Целевых значений АД удалось достичь у 45% (9/20) больных ГБ.

На фоне терапии Лиз отмечено достоверное снижение содержания МКСК и МКМ (табл. 19). ∆%МКСК составила 9,4±3,4.

Таблица 19. Динамика содержания МКСК и МКМ у больных ГБ на фоне 6–8 недельной монотерапии Лизиноприлом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Исходно** | **На фоне терапии** | **Р** |
| МКСК, мкмоль/л | 381,3 ± 22 | 335,3 ± 16 | P = 0,02 |
| МКМ, ммоль/сутки | 8,2 ± 3,1 | 3,4 ± 0,5 | P = 0,01 |

У больных ГБ с положительной динамикой МКСК не выявлено достоверных отличий степени гипотензивного эффекта по сравнению с больными, у которых отсутствовала положительная динамика МКСК. Также не установлено взаимосвязи между ∆ МКСК и степенью гипотензивного эффекта у больных ГБ с положительной динамикой МКСК по данным рангового корреляционного анализа.

На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение концентрации малонового диальдегида с 9,4 ± 0,7 мкмоль/л до 6,02 ± 0,5 мкмоль/л (р = 0,001) и увеличение ОАА сыворотки крови с 0,68 ± 0,1 мг/мл до 0,81 ± 0,05 мг/мл (р = 0,04).

Результаты проведенного исследования согласуются с данными других работ. В клинических и экспериментальных исследованиях показано снижение уровня МКСК на фоне монотерапии Лозартаном, что объясняется его ингибирующим влиянием на постсекреторную реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек [Høieggen A. 2004, Borghi C. 2008, Burnier M. 1996, Nakashima M. 1992]. Влияние ингибиторов АПФ на содержание МКСК изучено не достаточно. Отмечено уменьшение уровня МКСК на фоне лечения каптоприлом, эналаприлом и рамиприлом. Основным механизмом авторы полагают уменьшение концентрации ангиотензина II [Tsouli S. 2006, Labeeuw M. 1987, Learly W. 1985, Lant A. 1984]. Исследований посвященных оценке влияния лизиноприла на содержание МКСК, в литературе не найдено.

 В нашей работе установлено достоверное снижение уровня МДА как на фоне монотерапии Лозартаном, так и Лизиноприлом. Аналогичных клинических работ в литературе не найдено. По данным экспериментальных исследований МК способна вызывать образование активных форм кислорода посредством активации РАС, что предотвращалось при применении Каптоприла или Лозартана [Corry D.B. 2008, Brasier A. 2002, Ruitz-Otrega M. 2001].

**Выводы**

1. У больных ГБ среднего и высокого сердечно – сосудистого риска в возрасте 44,8±1,3 лет содержание мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно выше, чем у практически здоровых лиц с нормотензией сопоставимого возраста и пола; содержание мочевой кислоты в моче достоверно не отличалось. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и моче у больных ГБ не зависело от возраста; выявлены гендерные отличия: у мужчин уровень мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно выше, чем у женщин.
2. Установлены положительные корреляционные взаимосвязи содержания мочевой кислоты в сыворотке крови с клиническим АД и рядом показателей суточного профиля АД: дневными и ночными величинами САД и ДАД, индексом времени дневного ДАД у больных ГБ среднего риска; а у больных высокого риска аналогичных взаимосвязей не установлено. Взаимосвязей содержания мочевой кислоты в моче с показателями суточного профиля АД у больных ГБ не установлено.
3. У больных ГБ с содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови >324 мкмоль/л (медиана) достоверно чаще встречается гиперурикозурия, микроальбуминурия, клубочковая гиперфильтрация, нарушение вазомоторной функции эндотелия. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови положительно коррелирует с уровнем триглицеридов, общего холестерина и отрицательно с холестерином ЛПВП.
4. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно выше у больных ГБ с повышенной концентрацией СРБ; мочевая кислота сыворотки крови положительно коррелирует с малоновым диальдегидом; также в этой группе больных достоверно чаще встречается увеличение комплекса «интима - медиа» общих сонных артерий.
5. Не выявлено зависимости содержания мочевой кислоты сыворотки крови от наличия гемодинамически незначимого атеросклероза брахиоцефальных артерий, величины комплекса «интима - медиа» общих сонных артерий и жесткости артерий (СПВ).
6. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно выше у больных ГБ со сниженным вазодилататорным резервом сосудов микроциркуляторного русла. Установлена отрицательная взаимосвязь содержания мочевой кислоты сыворотки крови с показателем резерва вазодилятации микроциркуляторного русла у больных ГБ.
7. Гиперурикозурия выявлена у 28 % больных ГБ, у которых также выявлены достоверно большее содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, ИЛ-6 и клубочковая фильтрация. Мочевая кислота сыворотки крови положительно коррелирует с суточной экскрецией альбумина в моче.
8. На монотерапии лозартаном (25-100 мг/сутки) и монотерапии лизиноприлом (10-40 мг/сутки) в течение 6-8 недель наблюдалось достоверное снижение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, малонового диальдегида и увеличение общей антиокислительной активности сыворотки крови.

**Практические рекомендации**

 У больных ГБ целесообразно определять уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и при выявлении ее содержания более 324 мкмоль/л (без симптомов подагры) необходимо оценить функциональное состояние почек (микроальбуминурия, клиренс креатинина), уровень высокочувствительного С - реактивного белка, изменение значений которых могут указывать на повышенный риск развития тубулоинтерстициального поражения почек. Эта категория больных нуждается в динамическом наблюдении; при лечении наряду с диетическими рекомендациями, антигипертензивными препаратами выбора могут быть блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан) или ингибиторы АПФ (лизиноприл и др.).

**Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. «Содержание мочевой кислоты и ее роль на ранних стадиях гипертонической болезни». Ощепкова. Е.В., Дмитриев В.А., Половиткина О.В., Титов В.Н. «Системные гипертензии» 2009; №2: стр. 51-54.
2. «Современные представления о роли мочевой кислоты в развитии гипертонической болезни». Половиткина О.В., Ощепкова Е.В, Дмитриев В.А., Титов В.Н. Терапевтический архив 2011. №8. Том 83. Стр. 38-41.
3. «Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия- нарушение биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического, артериального давления». Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гущина О.В., Ощепкова Е.В., Яшин А.Я. Успехи современной биологии 2011. Том 131. №5. Стр.494-513.
4. «Гиперурикемия тест нарушения биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления». Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гущина О. В., Ширяева Ю.К., Яшин А. Я. Клиническая лабораторная диагностика 2011, № Стр.
5. “Uric acid serum, uric acid in urine and subclinical renal damage in the hypertensive patients” Oschepkova E, Dmitriev V, Titov V, Polovitkina O, Rogoza A. Abstract Book. S458. P46.414
6. “D-lactate and malondialdehyde in the hypertensive patients” Dmitriev V, Oschepkova E, Titov V, Dugin S, Polovitkina O, Rogoza A . Abstract Book. S305. P30.421
7. “Uric acid in urine and subclinical inflammation in the hypertensive patients”. O. Gushchina, E.Oschepkova, V.Dmitriev, V.Titov. Journal of Hypertension 2010. Vol.28. Issue- p e189. Pp.12.461
8. Gender differences of methylglyoxal and arterial stiffness in the hypertensive patients, V.Dmitriev, E.Oschepkova, O. Polovitkina, V.Titov, A.Rogoza. Journal of Hypertension 2010. Vol.28. Issue- p e189. Pp.12.463
9. The effect of losartan therapy on serum uric acid and malondialdehyde in patients with essential hypertension . O.Gushchina, E. Oschepkova, V. Dmitriev, V. Titov, N. Lazareva, A. Rogoza. 21st European Meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, Milan, June 17-20, 2011. Pp 25. 308.
10. The influence of lisinopril on the level of uric acid in serum, in urine and renal function in hypertensive patients. E. Oschepkova, O. Gushchina, V. Dmitriev, V. Titov. 21st European Meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, Milan, June 17-20, 2011. Pp 25.309.
11. «Influence of C-reactive protein and serum uric acid on subclinical damage arteries in the essential hypertensive patients» E. Oschepkova, V. Dmitriev, O. Gushchina, V. Titov, A. Rogoza. 21st European Meeting on Hypertension and cardiovascular prevention, Milan, June 17-20, 2011.

 Pp 25.305.

1. «Мочевая кислота и раннее поражение почек у больных гипертонической болезнью» Ощепкова Е.В., Половиткина О.В., Титов В.Н., Дмитриев В.А. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2009г; 8(6), стр. 267 Тезис
2. «Мочевая кислота и гипертоническая болезнь, есть ли связь?» Половиткина О.В., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н., Рогоза А.Н. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2009г; 8 (6), стр. 287. Тезис.
3. «Мочевая кислота и нарушения липидного обмена у больных гипертонической болезнью» Дмитриев В.А, Половиткина О.В., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2009г; 8 (6), стр. 116. Тезис.
4. «Мочевая кислота – эндогенный захватчик активных форм кислорода и тест биологической реакции воспаления» В.Н. Титов, В.В. Крылин, Ю.К. Ширяева, В.А. Дмитриев, О.В. Гущина, Е.В. Ощепкова. Клиническая лабораторная диагностика. 2010г. №9. Стр. 9.