

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**

**КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ**

**КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ**

**ПОДАГРА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”**

**Научна специалност „Ревматология”, шифър 03.01.18**

**Дисертант**

Д-р Рада Николаева Ганчева

**Научен ръководител**

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн

**София, 2015**

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
1. ВЪВЕДЕНИЕ .....	7
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	10
2.1. ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД .....	10
2.2. РАЗПРОСТРАНЕНИЕ, ПРИЧИНИ ЗА НАРАСТВАНЕ ЧЕСТОТАТА НА ХИПЕРУРИКЕМИЯТА И ПОДАГРАТА И ФИНАНСОВИ АСПЕКТИ. ....	13
2.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ.....	15
2.4. РОЛЯ НА IL-18 И IL-1В В СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА И БЪБРЕЧНАТА ПАТОЛОГИЯ .....	17
2.5. ВРЪЗКА МЕЖДУ ПИКОЧНАТА КИСЕЛИНА И БЪБРЕЧНАТА УВРЕДА. ....	19
2.6. ВРЪЗКА МЕЖДУ ПИКОЧНАТА КИСЕЛИНА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ НАРУШЕНИЯ. ....	21
2.6.1. Връзка между пикочната киселина и артериалната хипертония .....	25
2.6.2. Връзка между пикочната киселина и мозъчносъдовите инциденти.....	28
2.6.3. Сърдечно-съдови ефекти на уратпонижаващите медикаменти. Резултати от рандомизирани клинични проучвания. ....	29
2.6.4. Пикочна киселина, ендотелна дисфункция и съдова ригидност. ....	30
2.7. ХИПЕРУРИКЕМИЯ И МЕТАБОЛИТНИ НАРУШЕНИЯ. ....	32
2.7.1. Затлъстяване и механизми на засягане на сърцето и съдовете. ....	35
2.8. ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ НА ХЕМОДИНАМИКАТА. ВЪЗРАСТОВИ ПРОМЕНИ В БЪБРЕЦИТЕ, СЪРЦЕТО И СЪДОВЕТЕ.....	36
2.9. ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ НА ОБРАЗНИТЕ МЕТОДИ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ. ....	37
2.10. ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪБРЕЦИТЕ. ....	38
2.10.1 Изследване на сърцето. ....	39
2.10.2. Изследване на съдовете.....	43
2.11. ВЪЗМОЖНОСТИ НА КОМПЛЕКСНОТО УЛТРАСОНОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪБРЕЦИТЕ, СЪРЦЕТО И СЪДОВЕТЕ.....	44
2.12. ЗАКЛЮЧЕНИЯ. ....	45
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	47
3.1. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	47
3.2. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	47

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	48
4.1. МАТЕРИАЛ. ....	48
4.2. МЕТОДИ.....	50
4.2.1. Анкетен метод.....	50
4.2.2. Клинични методи .....	51
4.2.3. Статистически методи .....	57
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	59
5.1. ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНАТА МАСА (BMI KG/M <sup>2</sup> ) ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ.....	61
5.2. ПРОМЕНИ В ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ .....	62
5.2.1. Промени на пикочната киселина, уреята, креатининовия клирънс при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	62
5.2.2. Промени в серумните липиди при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи .....	66
5.2.3. Промени в хемоглобина и хематокрита при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	70
5.2.4. Промени в гликирания хемоглобин (HbA1C%) и НОМА индекса при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	73
5.2.5. Серумно ниво на албумина при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи .....	74
5.2.6. Промени в острофазовите показатели при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	75
5.2.7. Промени в нивото на IL-1 $\beta$ и IL-18 при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	77
5.3. ЕХОГРАФСКИ ПРОМЕНИ НА БЪБРЕЦИТЕ, СЪРЦЕТО И КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ СВЪРЗАНИ С ВЪЗРАСТТА .....	79
5.4. ПРОМЕНИ В ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА БЪБРЕЧНИЯ КРЪВОТОК ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ .....	86
5.5. ПРОМЕНИ В ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА СЪРЦЕТО ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ.....	89
5.6. ПРОМЕНИ В ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ .....	104
5.7. ОЦЕНКА НА ВЛИЯНИЕТО НА ПРЕДПОЛАГАЕМИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ ВЪРХУ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК.....	109

5.7.1. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо здравите контроли върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск. ....	109
5.7.2. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо контролна група с остеоартроза върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск. ....	116
6. ДИСКУСИЯ.....	123
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	135
8. ИЗВОДИ.....	137
9. ПРИНОСИ.....	138
10. ПРИЛОЖЕНИЯ.....	139
11. БИБЛИОГРАФИЯ .....	147

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Ao	– аорта
AX	– асимптомна хиперурикемия
OA	– остеоартроза
ССИ	– сърдечно-съдов инцидент
Am	– късно диастолично движение на митралния клапен анулул
A wave	– късен пик на трансмитралния кръвоток
ANOVA	– дисперсионен анализ
BMI	– Body Mass Index (индекс на телесната маса)
BP	– Blood Pressure (кръвно налягане)
CCARI	– Common Carotid Artery Resistive Index (резистивен индекс на общите каротидни артерии)
CD	– Color Doppler (цветен доплер)
CVD	– CardioVascular Disease (сърдечно-съдова болест)
CW	– Continuous Wave (постоянен доплер)
DT	– Deceleration Time (децелерационно време)
Em	– ранно диастолично движение на митралния клапен анулул
E wave	– ранен пик на трансмитралния кръвоток
EF	– Ejection Fraction (фракция на изтласкване)
eGFR	– гломерулна филтрационна скорост
FS	– Fractional Shortening (фракция на скъсяване)
HbA <sub>1C</sub>	– гликиран хемоглобин
НОМА-IR	– хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност
IL-1 $\beta$	– Interleukin-1 $\beta$
IL-6	– Interleukin-6
IL-18	– Interleukin-18
ILA	– Inter Lobar Artery (интерлобарна артерия)
IMT	– Intima-Media Thickness (дебелина на комплекса интима-медия)
LA	– Left Atrium (ляво предсърдие)
LVMI	– Left Ventricular Mass Index (индекс на левокамерната маса)
LMM	– Left ventricular Muscle Mass (левокамерна мускулна маса)
LVH	– Left Ventricular Hypertrophy (левокамерна хипертрофия)

MCP-1	– моноцитен хемотаксисен протеин-1
OR	– Odds Ratio (отношение на шансовете)
PW	– Pulse Wave (пулсов доплер)
RAAS	– Renin Angiotensin Aldosterone System (ренин ангиотензин алдостеронова система)
RRI	– Renal Resistive Index (резистивен индекс на бъбрека)
ROC	– Receiver Operating Characteristic (крива на съотношението чувствителност/специфичност)
RV	– Right Ventricle (дясна камера)
Sm	– систолно движение на митралния клапен анулус
SV	– Stroke Volume (ударен обем)
TDI	– Tissue Doppler Imaging (тъканен доплер)
TDV	– TeleDiastolic Volume (теледиастолен обем)
TNF- $\alpha$	– Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TSV	– TeleSystolic Volume (телесистолен обем)
Vd	– минимална диастолен скорост (RVd – на бъбреците, CVd – на каротидите)
Vp	– пикова скорост (RVp – на бъбреците, CVp – на каротидите)
VSMC	– Vascular Smooth Muscle Cells (съдови гладкомускулни клетки)

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Подаграта е често срещана болест от групата на кристалните артропатии. В етиопатогенезата ѝ се включват метаболитни, бъбречни, сърдечно-съдови и имунологични механизми. Смята се, че е болест на отлагането от изявата на първата подагрозна криза и дори по-рано. През последното десетилетие честотата ѝ двойно се е повишила. Случаите от подагра в Съединените щати достигат до 6.1 милиона. В Англия са засегнати 7% от населението [136, 162], докато в Китай честотата ѝ достига до 25% [176]. Подаграта се характеризира с нарушено качество на живот и значим коморбидитет [4]. В Съединените щати 6% от годишните разходи се отделят за грижи за болните от подагра [270], като през 2002 г. 1.4 милиона извънболнични прегледи са били във връзка с болестта [116]. Смята се, че широкото разпространение на болестта се дължи на промяната в начина на живот. Само за тридесет години приемът на фруктоза се е увеличил с около 2000%, което е рязка промяна и не може да се компенсира от еволюцията – ефективен, но много бавен процес [22, 43].

Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между подаграта и повишения сърдечно-съдов риск, за разлика от проспективните проучвания, при които резултатите са противоречиви. Подобни са и резултатите за ролята на хиперурикемията за прогресията на бъбречната патология, захарния диабет тип 2 и преживяемостта след исхемичен мозъчен инсулт. Трудностите произтичат от факта, че при повечето болни подаграта и хиперурикемията са в контекста на метаболитния синдром. Асимптомната хиперурикемия е обичайна за болните с хронична бъбречна недостатъчност. Самата хронична бъбречна недостатъчност акселерира останалите рискови фактори и е мощен самостоятелен рисков фактор, а това също затруднява преценката. Асимптомната хиперурикемия се среща и при болни с хронична сърдечна

недостатъчност и трудно лечима артериална хипертония – състояния, които изискват продължителен прием на диуретици. Задачата се усложнява, когато трябва да се оцени самостоятелната тежест на болестта върху сърдечно-съдовия риск.

В развитите Западни страни е налице тенденция за намаляване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Сред европейските страни само в България и Украйна липсва такава тенденция. Смъртността от сърдечно-съдови болести в България е сред най-високите в Европа – около 66% [31]. Най-разпространените методи за оценка на сърдечно-съдовия риск са точковите системи. Тяхната основна слабост е, че използват само някои, най-значими от множеството рискови фактори, като подаграта и хиперурикемията не се отчитат.

Напоследък голямо значение се отдава на образните методи, защото те могат да оценят промените, настъпили в таргетните органи (бъбреци, сърце и каротиди), от всички рискови фактори заедно. Това е голямо предимство, но неудобството е в изискването за скъпо оборудване, лъчево натоварване и висококвалифицирани изследователи, затова все по-голямо значение придобиват широкодостъпните, евтини и безвредни образни методи, какъвто е сонографският.

Обичайно проблемите при болните от подагра са свързани преди всичко с болковия синдром, бързото му повлияване, редуцирането на честотата на кризите и усложненията върху опорно-двигателния апарат. Проблемът със сърдечно-съдовия риск при тези болни не стои на дневен ред в ежедневната ревматологична практика.

Търсейки такъв евтин, безопасен, лесновъзпроизводим, достъпен и с голяма информативност образен метод, ние решихме да използваме комплексната мултимодална сонография. Чрез нея един изследовател в реално време, едноактно може да оцени въздействието върху основните



таргети. Когато се изследват няколко групи болни и се сравнят, могат да се оценят разликите и оттам – относителната тежест на болестта.

Единственото проучване, в което се разглеждат отделните стадии на болестта, е на Куо-Ли Рап и съавт. Те ултрасонографски са определили обема на лявото предсърдие и налягането на левокамерно пълнене, но в литературата не сме срещнали използването на комплексна мултимодална сонография за оценка на сърдечно-съдовия риск в различните стадии на заболяването.

Ние решихме да проучим обичайните рискови фактори при различни групи пациенти и да сравним засягането на таргетните органи посредством комплексна мултимодална сонография. Има множество публикации, че сонографските показатели, характеризиращи бъбречния кръвоток – бъбречен резистивен индекс (RRI), показателите, характеризиращи сърдечната морфология, систолната и диастолната функция, както и показателите, характеризиращи морфологията и кръвотока на каротидите – дебелина на интима-медия комплекса (IMT) и резистивен индекс на общите каротидни артерии (CCARI), са независими предиктори за сърдечно-съдов риск. Изследвайки ги и сравнявайки резултатите, бихме могли да оценим относителната тежест на асимптомната хиперурикемия, подаграта без тофи и подаграта с тофи върху сърдечно-съдовия риск.

## 2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 2.1. Исторически преглед

Подагрозният артрит е една от първите болести, обособени в самостоятелна нозологична единица. За първи път е описана от египтяните през 2640 г. Пр.Хр. [210]. Подаграта – остър болков синдром, ангажиращ първата метатарзофалангеална става, е описана и от Хипократ като болест, водеща до невъзможност за ходене. Хипократ свързва болестта с богатия начин на живот за разлика от ревматизма, описван при бедните [93]. В миналото на болестта се е гледало като остър артрит, преминаващ за няколко дни дори и без лечение, характеризиращ се с появата на тофи в областта на засегнатите ставни зони и като органно поражение наличието на нефролитиаза. Едва през последните години възниква един много съществен въпрос за връзката на болестта със сърдечно-съдовата патология, бъбречната патология и атеросклеротичния риск. Проведени са голям брой проучвания, чиято цел е била да се установи дали пикочната киселина е „свидетел” на нарушена функция в посочените органи, или има самостоятелно значение в патогенетичния процес. Този проблем е все още дискуссионен, тъй като болните с хиперурикемия и подагра са с множество придружаващи болести. Проучванията до този момент стигат до противоречиви резултати.

Още през 1988 г. Bengtsson и съавт. публикуват резултатите от проспективното проучване Gothenburg, в което са включени 1462 жени на възраст между 38 и 60 г., проследени за 12 г. [24]. Установена е значима връзка между хиперурикемията и смъртността. В проучването MONICA са били включени 1044 мъже на възраст между 45 и 64 г., проследени от 1985 до 1992 г. Болните с високостепенна хиперурикемия са били със значимо по-висок риск от миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт [144]. През 1998 г. Ward докладва за висока честота на миокардния инфаркт и

мозъчния инсулт при пациенти с хипертония и хиперурикемия [263]. През 2000 г. в Италия е проведено проучване върху болни с нелекувана есенциална хипертония. Пикочната киселина се е оказала предиктор за развитието на сърдечно-съдова патология и се е асоциирала с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти и смъртност [254]. В проучване, продължило 6 години, Puddu и Lanti са установили, че серумната пикочна киселина е независимо и сигнификантно асоциирана със сърдечно-съдови инциденти [194]. В едно от последните големи проспективни проучвания, проведено в Съединените щати от 2000 до 2006 г., в което са участвали 61 527 болни, е документирано, че смъртността при болните от подагра е по-висока от тази на болни с изолирана хиперурикемия и двойно по-висока от тази на болни с нормални серумни нива на пикочната киселина. Когато се отчетат възрастта, полът, наличието на метаболитен синдром и протеинурия, се установява, че смъртността при болните с подагра в сравнение с тази при болните с нормоурикемия е с 1.46 пъти по-висока, а при лица с асимптомна хиперурикемия в сравнение с нормоурикемичните е 1.07 пъти по-висока [130]. Смята се, че употребата на урат-понижаващи медикаменти до някаква степен намалява риска, но това все още не е потвърдено [267].

Обратно на цитираните проучвания, работната група на Framingham Risk Score не определя пикочната киселина за самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор, а изследователите препоръчват при оценката на сърдечно-съдовия риск да се обърне внимание на доказаните рискови фактори (артериална хипертония, избыток, дислипидемия, диабет и тютюнопушене) [55]. Специалистите смятат, че всяка причинна връзка между хиперурикемията и сърдечно-съдовата патология се дължи на асоциацията на пикочната киселина с конвенционалните сърдечно-съдови рискови фактори. Данните от проспективното проучване British Regional Heart Study, в което е изследвана връзката между серумното ниво на

пикочната киселина и риска от последващи големи сърдечно-съдови инциденти, са публикувани през 1997 г. В проучването са участвали 7688 мъже на възраст между 40 и 59 г., проследени за шестнадесет години и осем месеца. Изследователите са потвърдили, че пикочната киселина се асоциира с индекса на телесната маса, консумацията на алкохол, приема на антихипертензивни медикаменти, придружаващата коронарна сърдечна болест, серумните триглицериди, холестерола и диастолната хипертония. От анализа на резултатите се стига до заключението, че връзката между серумната пикочна киселина и риска от коронарна сърдечна болест зависи от наличието на предшестващ миокарден инфаркт, атеросклероза и придружаващи сърдечно-съдови рискови фактори. Това дава основание на учените да приемат, че серумната пикочна киселина не може да бъде определена за независим рисков фактор за коронарна сърдечна болест. Според тях пикочната киселина е част от рисковите фактори, асоциирани с инсулин резистентния синдром, който включва обезитет, повишени серумни триглицериди и холестерол [262].

Внимателният анализ на проспективните проучвания показва, че затруднението идва от трудностите при отчитането на придружаващите рискови фактори. Когато се отчете болестното състояние на пациентите – наличие на диабет, артериална хипертония и сърдечна недостатъчност, резултатите са еднозначни. Доказано е, че серумната пикочна киселина е сигурен патогенетичен фактор при болни с диабет, артериална хипертония и сърдечна недостатъчност. При болни със сърдечна недостатъчност и коронарна съдова болест повишените нива на пикочната киселина са предиктори за по-висока смъртност, докато при диабетици се асоциират с по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти [139].

## **2.2. Разпространение, причини за нарастване честотата на хиперурикемията и подаграта и финансови аспекти**

Честотата на подаграта варира сред различните популации от 1 до 15.3%. Тя е най-честата причина за възпалителен артрит при мъже над 40 г. Жените заболяват от подагра по-късно в живота си и при тях кризите по-често ангажират ставите на ръцете. Съотношението мъже:жени е 7-9:1 [136].

Широкото разпространение и нарастването на честотата на подаграта и хиперурикемията през последните десетилетия са свързани с промените в начина на живот. Има доказателства, че приемът на фруктоза, който сигнификантно се е повишил с консумираните храни и напитки, води до повишен риск от метаболитен синдром и подагра. Само за тридесет години приемът на фруктоза се е увеличил с около 2000%, което е рязка промяна и не може да се компенсира от еволюцията – ефективен, но много бавен процес [22, 43].

От хиперурикемия са засегнати 25-40% от болните с нелекувана хипертония, 50% от болните с хипертония на диуретично лечение, 70-100% от болните с малигна хипертония [66]. От болните с хронична бъбречна недостатъчност приблизително 50% са с асимптомна хиперурикемия [101]. Hyun Choi анализира данните на 5707 участници, включени в проучването NHANES за периода 2007-2008 г. Той установява, че честотата на подаграта и хиперурикемията се е повишила поради нарастването на процента от населението със затлъстяване и хипертония [277]. Авторът обобщава, че хиперурикемията корелира с метаболитния синдром [41], който е глобален проблем, асоцииран със западния начин на живот и с приема на висококалорийни храни [164].

През 2002 г. 1.4 милиона извънболнични прегледи в Съединените щати са били във връзка с болестта [116], а около 6% от годишните

разходи в здравеопазването [270] са свързани с грижите за болните. Характерно за подаграта е нарушеното качество на живот [204]. Подагриците използват повече свободни дни и са по-малко продуктивни, което е свързано с големи разходи за работодателя [123]. Подаграта се характеризира със значим коморбидитет и изисква комплексни здравни грижи [4, 225], но не сме открили проучване, което да оцени последствията от повишената сърдечно-съдова болестност и смъртност.

За нарастването на честотата на подаграта допринасят и по-голямата продължителност на живота, приемът на ниски дози салицилати и диуретици. Количеството на пикочната киселина в организма се повишава с напредването на възрастта, а това води до отлагането на уратни депозити в тъканите [5].

Дозата на аспирин от 75 до 84 mg повишава серумното ниво на пикочната киселина с приблизително 6%, а клирънсът ѝ се понижава с 23%. В тези дози аспиринът често се предписва заради антитромботичните си ефекти [215, 276]. При болни с бъбречна недостатъчност благоприятният ефект на аспирин в лечението на коронарната артериална болест е доказан. Приемът му в ниски дози се препоръчва от кардиолозите, защото не предизвиква повишен риск от кървене или влошаване на бъбречната функция. Според настоящите кардиологични препоръки ниска доза аспирин може да бъде използвана за първична профилактика при болни, които се нуждаят от диализа и като вторична профилактика на коронарна артериална болест при болни с хронична бъбречна болест [21].

Диуретиците често се използват при болните с хронична сърдечна недостатъчност и задръжка на течности и са едно от основните средства при лечението на артериалната хипертония. Когато се назначават еднократно, те повишават екскрецията на пикочна киселина през бъбреците, докато хроничната им употреба намалява нейното отделяне

[134]. Лечението с ниски дози бримков диуретик, напр. 5 mg еквивалент на тортаземид, не се асоциира с последващо развитие на хиперурикемия [67].

През 2006 г. Janssen докладва, че развитието на подаграта зависи по-скоро от състоянието, за което диуретиците се предписват, отколкото от употребата на самите медикаменти [102]. Обикновено диуретиците се включват при състояния, които се характеризират с намалена екскреция на урат – хипертония и сърдечна недостатъчност. Лечението с ниска доза диуретик може да е ефективно при болни с артериална хипертония, но тази ниска доза е недостатъчна при болни с хронична сърдечна недостатъчност, които често страдат и от хронична бъбречна недостатъчност. Проучването Systolic Hypertension in the elderly (SHEP) установява, че при болни, лекувани с тиазиден диуретик за артериална хипертония и съпътстваща хиперурикемия, не е констатиран благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система, в сравнение с болните, приемащи плацебо [76].

Гладът, диабетната кетоацидоза и лактатната ацидоза водят до натрупването на органични киселини, което конкурентивно инхибира екскрецията на пикочната киселина [69]. Приемът на алкохол променя баланса между пируват и лактат, а това намалява бъбречната екскреция на урат [6]. Консумацията на алкохол се характеризира с повишен разпад на АТР и повишен синтез на пикочна киселина. Поради това приемът му се асоциира с повишен риск от подагра [5, 242].

### **2.3. Патофизиологични механизми**

Част от механизмите, свързващи пикочната киселина с промените в бъбреците и сърдечно-съдовата система, са изяснени. Може да се каже, че пикочната киселина предизвиква ендотелна дисфункция, оказва ефект върху оксидативния метаболизъм, тромбоцитната адхезия, хемореологията и агрегацията, все механизми, които пряко са свързани с изявата и развитието на сърдечно-съдови събития [237]. Пикочната киселина има

както антиоксидативни, така и прооксидативни свойства. Това обяснява защо невинаги е определяна за самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор [103].

Известно е, че при хиперурикемия активността на ксантин-оксидазата е повишена, а това повишава нивото на реактивните кислородни радикали [186]. За да се изяви клиниката на подаграта, освен по-високата серумна концентрация на пикочната киселина и действието на ксантин-оксидазата е необходимо и наличието на тъканна ацидоза, която се развива в зони на хипоксия и създава условия за отлагането на мононатриевоуратни кристали. Хипоксията и тъканната ацидоза, свързана с нея, са по-изразени на ходилото, поради което подагрозната криза по-често ангажира големия пръст. Освен това ацидозата също повишава продукцията на реактивни кислородни радикали, което може да предизвика атеросклеротичен тип съдови промени [188] и поддържа възпалението, дължащо се на кристалите [5]. Тя е благоприятна за поддържане на високи концентрации на IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18 и GRO $\alpha$ , които се експресират в отговор на мононатриевоуратните кристали [275]. Доказано е, че те могат да предизвикат и сърдечно-съдови инциденти, включително аритмия, опосредствана от IL-6 [64]. Установено е, че възпалението може да предизвика следните сърдечно-съдови нарушения:

1. Директно засягане на миокарда и проводната система.
2. Цитокин-индуцирана нестабилност на плаките.
3. Активиране на симпатиковия тонус [275], което при болните с подагра се дължи на ацидозата, мононатриевоуратните кристали и активираната ксантин-оксидаза от повишеното серумно ниво на пикочната киселина.

Единственото проучване, в което тофите независимо се асоциират с ремоделирането на лявата камера и развитието на диастолна дисфункция, е на Куо-Ли Рап и съавт. [186]. Тофите са активни грануломи [59], в тях се откриват фагоцити, мастоцити, Т- и В-лимфоцити и плазмени клетки. В



тофата и извън нея се осъществява движение на мононуклеарни левкоцити, настъпва процес на апоптоза и експресия на матриксни металопротеинази [214]. Тофите, които се ремоделират в отговор на урат-понижаващо лечение, се асоциират с костна ерозия. Смята се, че те са отговорни за хроничното възпаление [160].

Хроничното възпаление, заедно с ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), нарушени баланс азотен окис-реактивни кислородни радикали и симпатиковата нервна система, свързва патологичните промени в бъбреците, сърцето и съдовете [169, 257].

#### **2.4. Роля на IL-18 и IL-1 $\beta$ в сърдечно-съдовата и бъбречната патология**

Ключовите за иницирането и поддържането на подагрозното възпаление интерлевкини – IL-18 и IL-1 $\beta$ , се асоциират със сърдечно-съдови и бъбречни нарушения.

IL-18 е плейотропен проинфламаторен цитокин с главна регулаторна функция в първичния имуен отговор и важна роля в съдовата патология. Серумните му нива корелират с инсулиновата резистентност. Използван е като биомаркер за клиничните прояви на метаболитния синдром [19].

Повишеното ниво на IL-18 в макрофагите на атеросклеротичните плаки е доказано. Ziad Mallat установява, че нивото на IL-18 mRNA е сигнификантно по-високо в нестабилните атеросклеротични плаки, отколкото в асимптомните стабилни плаки. Той счита, че IL-18 има роля в дестабилизирането на плаките и тяхната последваща руптура [154]. Интересен е фактът, че някои автори откриват зависимост между IMT и серумното ниво на IL-18. Връзката остава сигнификантна, дори при отчитане на конвенционалните атеросклеротични рискови фактори [273]. Stefen Blankenberg и екипът му са провели проучване при болни с

коронарна болест. Тези от тях, които са починали от сърдечно-съдови инциденти, са със сигнификантно по-високо серумно ниво на IL-18. Поради това Blankenberg определя серумното му ниво за независим предиктор за смърт от сърдечно-съдов произход [27]. При болни от диабет високото серумно ниво на IL-18 чрез механизъм, участващ в хиперхомоцистеинемията, ускорява развитието на атеросклероза [19]. При IgA нефропатия повишеното му серумно ниво е предиктор за влошаване на бъбречната функция [219]. Повишените му нива в урината предшестват промените в серумното ниво на креатинина, асоциират се с тубулоинтерстициално нарушение [118] и са ранен маркер за остра бъбречна недостатъчност [253].

При болни на хемодиализа не е изяснено дали нивото на IL-18 корелира със смъртността. Yen-Wen Liu и съавт. изследват ехокардиографски пациенти на хемодиализа и доказват, че тези от тях, които са с по-високо ниво на IL-18, са с по-лоша систолна функция. При хемодинамично стабилни болни на хронидиализа високото му серумно ниво се асоциира с лоша прогноза. Колективът доказват също, че ниското серумно ниво на албумин, артериалната хипертонията и повишеното серумно ниво на IL-18 са независимо асоциирани със смъртността [274].

Daniel Rader установява, че IL-1 $\beta$  също има отношение към атеросклеротичния процес. От експериментите му, проведени върху опитни животни, се установява, че извънклетъчните холестеролови кристали активират първичната имунна система с последващ синтез на активен IL-1 $\beta$  [199]. Според H. Kirii и съавт. дефицитът на IL-1 $\beta$  намалява атеросклеротичните промени при мишки с дефицит на apoE, чрез намалена експресия на съдова клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) и моноцитен хемотаксисен протеин-1 (MCP-1) в аортата [120]. Rader и сътр. считат, че IL-1 $\beta$  има модулиращо действие върху атеросклеротичния процес. Той повишава експресията на адхезионни молекули, които

привличат моноцитите към интимата на артериите, където те се превръщат в макрофаги, а след това в „пенести“ клетки с ключова роля в атерогенезата. IL-1 $\beta$  повлиява също метаболизма на плазмения холестерол и серумния амилоид А. Авторите отбелязват, че пътят IL-1R-MYD88 участва във възпалителния отговор, който може да предизвика сърдечно-съдови нарушения и остър коронарен синдром при млади хора [199]. Доказано е, че IL-1 $\beta$  въздейства по различен начин върху клетките в коронарните артерии. Galea и Armstrong определят локализацията в съдовата стена и фенотипа на клетките, съдържащи IL-1 $\beta$ , на болни с коронарна атеросклероза и кардиомиопатия. Те докладват, че концентрацията му е най-висока в адвентицията на атеросклеротично променените коронарни съдове, а нивото му е пропорционално на коронарната атеросклероза [80].

## **2.5. Връзка между пикочната киселина и бъбречната увреда**

Хроничната бъбречна недостатъчност акселерира класическите рискови фактори, но има и самостоятелно значение като сърдечно-съдов рисков фактор [56]. На този етап не е напълно изяснено дали повишените серумни нива на пикочната киселина имат причинна роля в прогресията на бъбречната патология, или са маркер, свързан със загубата на нефрони. Пикочната киселина има отношение към прогресията на бъбречната увреда при IgA гломерулонефрит [182]. В *in vivo* проучвания, проведени при плъхове, се установява, че пикочната киселина намалява бъбречния плазмен поток и скоростта на гломерулната филтрация. Тя предизвиква промени в интерстициума, дори при липсата на отложени уратни кристали. Хиперурикемията предизвиква артериолопатия на прегломерулните съдове, нарушава авторегулаторния отговор на аферентните артериоли, в резултат на което се стига до гломерулна хипертония и облитерация на лумена с последваща бъбречна хипоперфузия. Последваната исхемия

предизвиква тубулоинтерстициално възпаление, фиброза и артериална хипертония [149].

Леката хиперурикемия се характеризира с намален бъбречен кръвоток, без да се засяга гломерулната филтрационна скорост. Проявява се с микроалбуминурия и промени в ехографските характеристики на бъбреците, независимо от гломерулната филтрационна скорост. При болни с високи нива на пикочната киселина е намален бъбречният кръвоток и са повишени бъбречната съдова и периферна резистентност [161]. Нивото на пикочната киселина директно корелира с резистивния индекс при жени и с албуминурията при мъже и е обратнопропорционално на съотношението бъбречен обем към резистивен индекс както при мъже, така и при жени [256]. Болните с високо серумно ниво на пикочната киселина по-често са с албуминурия, повишени резистивни индекси и по-ниско съотношение бъбречен обем към резистивен индекс [249].

Хиперурикемията е независим рисков фактор за повишена смъртност при болни с бъбречна недостатъчност 3-4 степен [153]. С. Hsu и сътр. са анализирали данните на голяма кохорта от 177 570 участници, проследени за 25 г. Хиперурикемията се асоциира с повишен риск за развитието на терминална бъбречна недостатъчност [94]. Болни с бъбречна недостатъчност 3-4 степен са били включени в проучването Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) и са били проследени за 10 г. Хиперурикемията се е оказала независим рисков фактор за сърдечно-съдовата преживяемост, но не и за прогресията на бъбречната недостатъчност [153].

Хроничната бъбречна недостатъчност при болни от подагра се счита за лош прогностичен фактор, защото утежнява хиперурикемията и ограничава лечението с високи дози урат-понижаващи медикаменти. Бъбречната болест, независимо от своята етиология, може да предизвика хиперурикемия, тъй като дебит на урината под 1 ml/min се асоциира с

намалена екскреция на урат [6]. Преди въвеждането на урат-понижаващата терапия 10-25% от болните с подагра са стигали до терминална бъбречна недостатъчност [243]. Напредналата бъбречна недостатъчност се характеризира с по-малко подагрозни кризи. От изследванията в тази насока се установява имunosупресия на моноцитите при стимулация с мононатриевоуратни кристали, в резултат на което секрецията на проинфламаторни цитокини намалява. Това обяснява по-малкия брой подагрозни кризи при болни с хронична бъбречна недостатъчност, въпреки високото ниво на пикочната киселина в серума [183, 212].

## **2.6. Връзка между пикочната киселина и сърдечно-съдовите нарушения**

Дълго време връзката между хиперурикемията и сърдечно-съдовата патология е била неизяснена поради отсъствието на доказателства. Трудностите при определянето на директните ефекти на пикочната киселина се дължат на факта, че хиперурикемията е свързана с множество болести (диабет, затлъстяване, дислипидемия, хипертония). Целта на повечето от проучванията е била да се определи самостоятелното значение на хиперурикемията в сърдечно-съдовата патология. Прогностичната стойност на серумния урат след преживян остър или подостър макроваскуларен съдов инцидент е доказана. Две, независимо проведени проучвания в Англия доказват, че по-високото серумно ниво на пикочна киселина е свързано с по-висок риск от остър коронарен инцидент при жени след преживян исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака [125]. Хиперурикемията се асоциира с 47% повишен риск от исхемичен мозъчен инсулт и с 26% повишена смъртност след реализирането му [119]. С. Lazzetti и сътр. докладват, че серумното ниво на пикочната киселина е независим предиктор за общата и вътреболничната смъртност при болни, преживели миокарден инфаркт със ST-елевация [137]. Хиперурикемията е

предиктор за повишена смъртност при болни, преживели остър миокарден инфаркт, и при болни с хронична сърдечна недостатъчност [171, 258].

Налице са доказани механизми, чрез които може да се обясни връзката между пикочната киселина и сърдечно-съдовата болест:

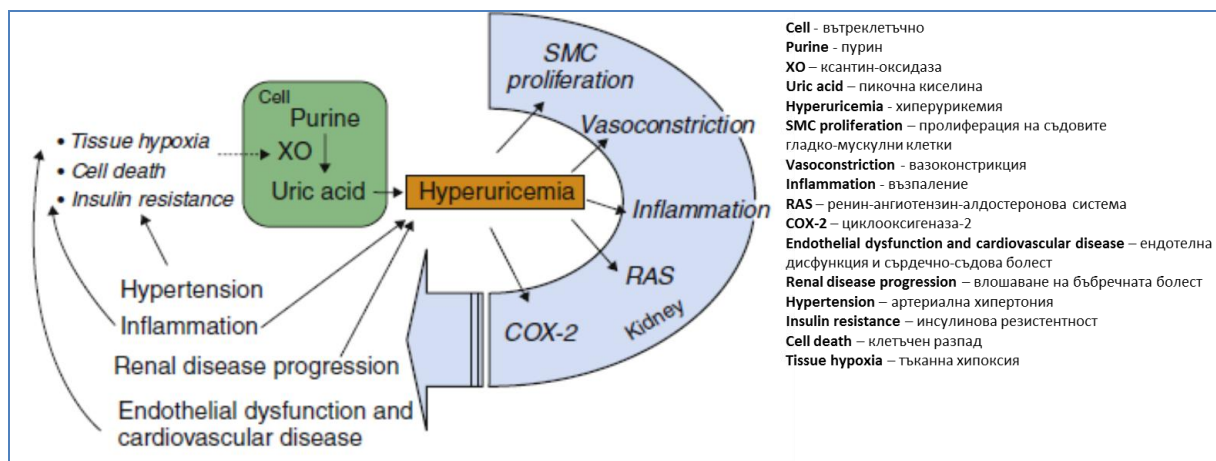
1. При хиперурикемия в организма се поддържа провъзпалително ниво [112].

2. При хиперурикемия често е налице инсулинова резистентност, която допринася за поддържането на провъзпалителното ниво [63].

3. Серумната пикочна киселина предизвиква пролиферативни и възпалителни промени в култивирани съдови гладкомускулни [109, 110] и ендотелни клетки [112, 115].

4. Има *in vivo* доказателства, че пикочната киселина оказва влияние върху метаболизма на азотен оксид и ренин-ангиотензиновата система [35, 52, 53].

Директното действие на разтворимия урат върху сърдечно-съдовата система не е доказано. Инфузията на урат в циркулацията не предизвиква нарушение в сърдечно-съдовата функция [265], което вероятно се дължи на антиоксидативните ефекти на разтворимия извънклетъчен урат. Пикочната киселина има прооксидативни ефекти интрацелуларно и когато нивото на други антиоксиданти е ниско, предизвиква оксидативен стрес с последващо сърдечно-съдово нарушение [103]. Понастоящем не е доказано дали пикочната киселина, или ксантинооксидазата е отговорна за сърдечно-съдовата патология при хиперурикемия (фиг. 1) [111].



**Фигура. 1.** Потенциални връзки между пикочната киселина, ксантиноксидазата и сърдечно-съдовите и бъбречните нарушения (по D. Kang and T. Nakagawa)

Поставя се въпросът дали терапевтичните ефекти, които се постигат с алопуринол и фебуксостат, се дължат на понижаването на серумните нива на пикочната киселина, или на блокирането на ксантиноксидазната активност. За ксантиноксидазата е установено, че се активира в мононуклеарните фагоцити и допринася за инфламаторното състояние на мононуклеарния фагоцит, главната клетка, задвижваща атеросклеротичния процес [84]. Проучена е ролята на ксантиноксидазата при конгестивна сърдечна недостатъчност, при която е доказано, че този ензим допринася за абнормното възбуждане, контракция и ремоделиране на сърдечните клетки [85]. Тези патогенетични промени могат да претърпят обратно развитие при лечение с ксантиноксидазен инхибитор [84]. От тези проучвания се предполага, че връзката между хиперурикемията и сърдечно-съдовата болест се дължи на генерирането на свободни радикали под действие на ксантиноксидазата.

Серумната пикочна киселина се свързва с повишен риск от инцидентна конгестивна сърдечна недостатъчност [68, 127], а повишаването на нивото ѝ при клиника на сърдечна недостатъчност с прояви на задълбочаването ѝ [163]. Хиперурикемията корелира с

възпалителните маркери при болни с хронична сърдечна недостатъчност [140], което може да бъде обяснено с тъканната хипоксия, характеризираща сърдечната недостатъчност и стимулирането на производството на урат [88]. При болни с хронична сърдечна недостатъчност е установена обратнопропорционална зависимост между серумната пикочна киселина и периферния кръвоток [16].

Eswar Krishnan анализира данните на болни без сърдечна недостатъчност от Framingham Offspring Cohort. Сърдечната функция е била оценявана чрез ехокардиографско измерване на левокамерната маса и показателите на помпената функция. Болните с хиперурикемия са със сигнификантно по-висока честота на ехокардиографските нарушения, в сравнение с тези с нормоурикемия. Болните от подагра, развили сърдечна недостатъчност, са значимо повече от болните без подагра. Смъртността при тях е сигнификантно по-висока [126].

Хиперурикемията се асоциира с повишено налягане в дясното предсърдие и намален сърдечен индекс при болни с първична пулмонална хипертония, а при болни с исхемична сърдечна патология и дилатативна кардиомиопатия – с повишено налягане в дясното и в лявото предсърдие [95]. В няколко проучвания е докладвана независимата връзка между серумната пикочна киселина и левокамерната хипертрофия [156, 166]. Едно от възможните обяснения е, че RAAS е отговорна за левокамерната хипертрофия чрез повишаване на артериалното налягане, директното действие на ангиотензин-2 върху миоцитите и действието на алдостерона [127].

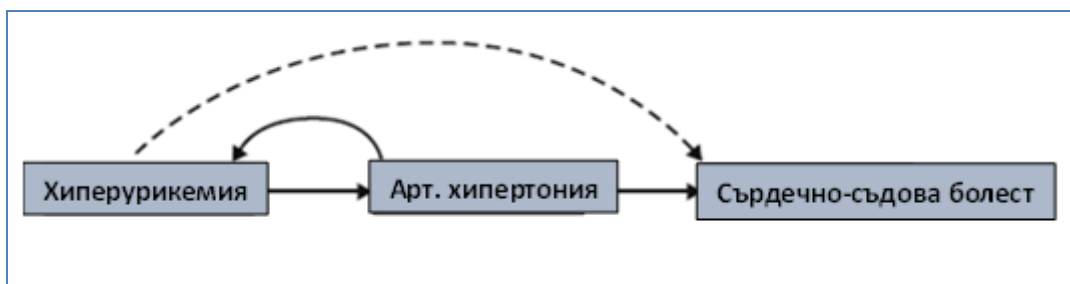
Левокамерната хипертрофия и показателите на систолна и диастолна дисфункция са независими предиктори за сърдечно-съдова смърт и това прави ехокардиографското им регистриране и проследяване особено ценно при болни с подагра [87].



### **2.6.1. Връзка между пикочната киселина и артериалната хипертония**

Артериалната хипертония е полигенно и многофакторно обусловено заболяване. При много от болните нейната етиология не може да се установи. В *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* се докладва за високостепенна корелация между хиперурикемията и хипертонията в детска възраст. Смята се, че пикочната киселина предизвиква вазоконстрикция на бъбречните съдове, отговорна за начална фаза в развитието на есенциалната хипертония. При млади хора епидемиологичните проучвания потвърждават по-силната връзка между серумното ниво на пикочната киселина и артериалната хипертония [108, 122]. Един от механизмите за развитие на хипертония е активирането на RAAS. J. Kanellis и M. Mazzali считат, че пикочната киселина я активира с последваща увреда на пререналните кръвоносни съдове [88, 109].

Хиперурикемията е предиктор за развитието на артериална хипертония [106] и за нейното задълбочаване [239] (фиг. 2). Двете състояния са причинно свързани. Артериалната хипертония е доказан сърдечно-съдов рисков фактор. Тя е връзката между хиперурикемията и сърдечно-съдовите нарушения. По този начин може да се стигне до погрешно заключение, че хиперурикемията няма самостоятелно действие върху сърдечно-съдовата система и да се пропусне ролята ѝ на модифициращ рисков фактор.



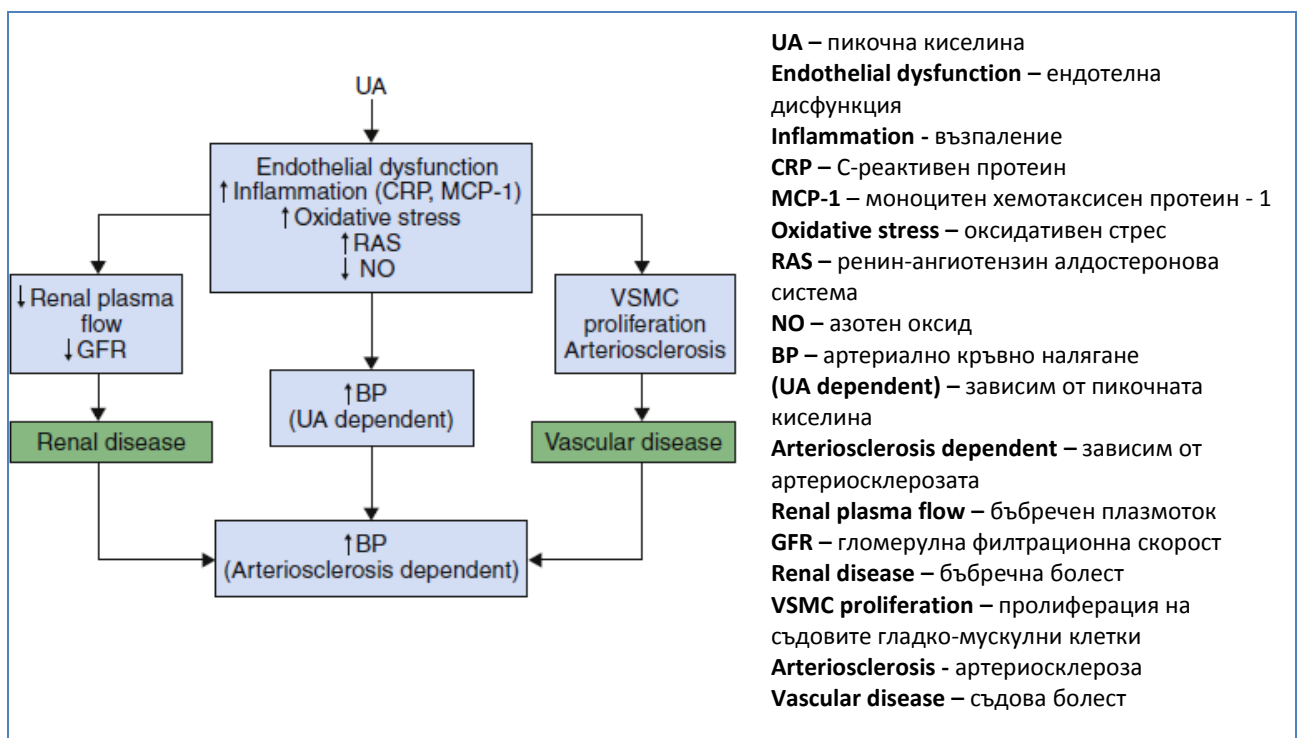
**Фигура 2.** Артериалната хипертония се намира по средата на патогенетичния път между хиперурикемията и сърдечно-съдовите нарушения, но също така предизвиква развитието на хиперурикемия чрез действие върху бъбрека (по J. Sundstrom и L. Sullivan)

Тезата се подкрепя и от факта, че терапията с урат-понижаващи медикаменти е свързана с намаляване на риска от сърдечно-съдова смърт и исхемичен мозъчен инсулт [40].

Доказателства от експерименти, проведени върху животни, и от епидемиологични проучвания потвърждават, че хиперурикемията е основа за развитието на артериална хипертония и метаболитен синдром. Плъхове, с предизвикана хиперурикемия, развиват хипертония чрез активиране на RAAS, индуциране на ендотелна дисфункция и пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки. Понижаването на пикочната киселина при тези животни предотвратява развитието на описаните процеси [149]. В един от най-големите метаанализи, с над 55 000 болни от 18 проспективни проучвания, хиперурикемията е била отговорна за покачване на риска от развитие на артериална хипертония с 41%. Изследователите не изключват и обратната последователност, защото предклиничната хипертония води до бъбречни промени и оттам – до хиперурикемия [89].

В проучване, проведено върху тридесет младежи с хиперурикемия и хипертония, понижаването на серумното ниво на пикочната киселина с алопуринол е понижило стойностите на кръвното налягане след четири-седмичен период [74]. Механизмите, които стоят в основата на хиперурикемията и развитието на хипертонията, включват част от разгледаните патогенетични пътища. Пикочната киселина предизвиква

ендотелна дисфункция чрез азот-оксид синтетазата, стимулира съдовата гладкомускулна клетъчна пролиферация и директно активира RAAS. Гладкомускулната клетъчна пролиферация е свързана с повишена експресия на тромбоцитен растежен фактор, локално производство на тромбоксан и стимулиране на COX-2 [52, 158, 202]. Разтворимият урат взема участие и във вътресъдовия синтез на CRP, в ендотелната клетъчна функция, възпалението и тромбоцитната адхезия [109]. Хиперурикемията предизвиква сол-чувствителна хипертония и съдово ремоделиране, които могат да бъдат предотвратени чрез понижаване на нивото ѝ. Урат-понижаващата терапия има ефект в началото на развитието на хипертонията. Патолофизиологичното обяснение е двустепенният модел в нейното развитие (фиг. 3) [266].



**Фигура. 3.** Двустепенен модел в развитието на хипертонията: урат-зависим и урат-независим (no S. Watanabe u D. Kang)

Ранната хипертония зависи от RAAS и биохимичните пътища, повлияващи се от азотния оксид, а върху тях влияние оказва пикочната киселина. Когато се развият късните етапи на прегломеруларна съдова

болест, хипертонията вече е резултат от настъпила артериосклероза. Такава хипертония не е сол-чувствителна и тогава понижаването на пикочната киселина е без протективна функция [266]. Расата също оказва влияние. Чернокожите американци са с по-висок риск от развитието на инцидентна хипертония. Това се основава на добре проучени крос-секционни връзки между хиперурикемията и хипертонията. Дали те са причинно-следствени, ще се изясни в бъдещи проучвания.

### **2.6.2. Връзка между пикочната киселина и мозъчносъдовите инциденти**

Връзката между пикочната киселина и мозъчния инсулт не е изяснена. Някои изследователи предполагат, че повишените серумни нива на пикочната киселина се асоциират с рисковите фактори за мозъчен инсулт (хипертония, инсулинова резистентност, метаболитен синдром) и поради това тя може да бъде възприемана като маркер за повишен риск от мозъчен инсулт [113]. Други считат, че пикочната киселина е независим рисков фактор за мозъчен инсулт, предизвикващ ригидност на артериалната стена, ендотелна дисфункция и активиране на свободните кислородни радикали [227]. Според трети антиоксидативните свойства на пикочната киселина са защита срещу исхемични промени в мозъка [264]. Резултатите от проведените проучвания отново са противоречиви.

Няколко проучвания показват, че хиперурикемията се асоциира с лоши дългосрочни резултати при болни, преживели мозъчен инсулт. В едно от тях са изследвани 5700 мъже и жени от общата популация. При мъжете повишаване на пикочната киселина с  $87 \mu\text{mol/l}$  се асоциира с 31% повишен риск от исхемичен мозъчен инсулт. Смъртността при тях е била повишена с 11%, а при жените с 16% [235]. Обратно на тези резултати, Chamorro и сътр. докладват за 12% по-голям шанс от възстановяване след исхемичен мозъчен инсулт с всяко повишаване на пикочната киселина с

59.5  $\mu\text{mol/l}$  [39]. Авторите смятат, че пикочната киселина има невропротективни свойства при болни, преживели исхемичен мозъчен инсулт.

### **2.6.3. Сърдечно-съдови ефекти на урат-понижаващите медикаменти. Резултати от рандомизирани клинични проучвания**

Ако пикочната киселина е причина за сърдечно-съдова болест, понижаването на серумното ѝ ниво ще се асоциира с по-нисък сърдечно-съдов риск. През последните години има немалък брой проучвания, потвърждаващи това.

Алопуринол подобрява ендотелната функция при болни с хиперхолестеролемия [36]. При лечение с алопуринол се установява намаляване на левокамерната хипертрофия, подобряване на ендотелната функция и клиничните прояви на сърдечна недостатъчност [84, 91, 236, 267, 271]. Оксипуринолът има благоприятен ефект при фракция на изтласкване под 40% [45]. При болни с нестабилна ангина пекторис лечението с алопуринол 600 mg/дн. е подобрило физическия капацитет. При болни с хронична сърдечна недостатъчност приема на 300 mg/дн. алопуринол не е подобрил физическия капацитет [83]. Дали тези различия се дължат на дозата, на патофизиологичните разлики или на други фактори, не е изяснено. Приемът на алопуринол при болни със сърдечна недостатъчност и хиперурикемия подобрява вазодилатативния капацитет и кръвния обем [65]. Лечението с алопуринол при болни с коронарен байпас намалява липидната пероксидация [48]. Алопуринолът при болни с хипертония и хиперурикемия понижава артериалното налягане и има добър ефект при хронична бъбречна болест [226].

От групата на ACE инхибиторите каптоприл и еналаприл повишават екскрецията на урат през бъбрека. Приемът на каптоприл намалява значително серумното ниво на пикочната киселина при болни с артериална

хипертония. Предизвиканата от диуретиците хиперурикемия може да се преодолее чрез едновременното им предписване с каптоприл или еналаприл [138]. В проучването Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) е установено, че болните, които са поддържали добър контрол на артериалното налягане с тиазиден диуретик, но едновременно с това са повишили серумното ниво на пикочната киселина, не са имали благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система [76].

В Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) е установено, че приемът на лозартан понижава серумното ниво на пикочната киселина и сърдечно-съдовата смъртност [96]. Приемът на сулфинпиразон при болни с коронарна сърдечна патология е свързан с по-нисък риск от миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт [238]. При болни с нестабилна ангина пекторис благоприятният ефект на сулфинпиразона не е доказан [34].

#### **2.6.4. Пикочна киселина, ендотелна дисфункция и съдова ригидност**

Повишената ригидност на съдовата стена се асоциира с повишен риск от сърдечно-съдови усложнения и смъртност [157, 268]. При постменопаузални жени е описана корелация между серумното ниво на пикочната киселина и повишената скорост на артериалната пулсова вълна [155, 209]. След отчитането на придружаващите сърдечно-съдови рискови фактори при 3772 болни хиперурикемията се е асоциирала с повишена артериална ригидност [143]. Обратно на тези данни, в крос-секционно оценяване на 6552 жени (74% от бялата раса) и 4966 мъже (79% от бялата раса) е докладвано за сигнификантна асоциация между хиперурикемията и задебеляването на ИМТ на общите сънни артерии при жените и мъжете от бялата раса. При отчитането на рисковите фактори за атеросклероза асоциацията е станала несигнификантна [99]. При 292-ма болни с нелекувана артериална хипертония серумното ниво на пикочната киселина

е асоциирано с нивото на С-реактивния протеин, но не и със скоростта на пулсовата вълна. Пикочната киселина в по-голяма степен се свързва с възпалителен процес в артериалните съдове отколкото с тяхната ригидност [251].

#### **2.6.4.1. Промени в сънните артерии**

Промените в сънните артерии са сурогатен маркер за субклинична атеросклероза и често се използват в оценката на сърдечно-съдовия риск. Промените в тях корелират с промените в коронарните съдове [223, 234].

Открити са корелации между серумното ниво на пикочната киселина и сурогатните маркери за атеросклероза като интима-медия дебелината на каротидните артерии. В крос-секционно проучване, проведено върху 234 постменопаузални жени, е установена сигнификантна връзка между серумната пикочна киселина и дебелината на интима-медия комплекса, независимо от наличието на други рискови фактори, като артериална хипертония, ниво на кръвната захар, дислипидемия, креатинин, тютюнопушене и употреба на диуретици [167]. Travil и неговият екип провеждат следното проучване: на тридесет пациенти с хиперурикемия и хипертония е измерена дебелината на интима-медия комплекса и е сравнена съответно с тази на 25 болни с хиперурикемия, но без хипертония и на 25 здрави доброволци [246]. При болните с хиперурикемия и хипертония се отчита сравнително по-изразена интима-медия дебелина в сравнение с другите две групи. Сигнификантната връзка между серумното ниво на пикочната киселина и дебелината на интима-медия комплекса е установена и при 120 деца със затлъстяване [185].

Cirrolì и сътр. изследват връзката между пикочната киселина и каротидните анатомични и хемодинамични параметри при мъже и жени с хипертония. Заключение е, че серумната пикочна киселина се свързва с повишен резистивен индекс на вътрешната каротидна артерия при жени с

хипертония. Този резултат предполага, че съществуват пол-зависими различия между серумната пикочна киселина и съдовата увреда при болни с артериална хипертония [47]. В тази насока е и доказаната връзка между серумната пикочна киселина и бъбречния резистивен индекс при болни с хипертония [161, 249]. Може да се твърди, че пикочната киселина е свързана с микросъдова увреда и дисфункция.

В друго сравнително проучване, в което са били включени 55 болни с подагра, 41 болни с ревматоиден артрит и 34 болни с асимптомна хиперурикемия, е установено, че ИМТ и честотата на атеросклеротичните плаки са сигнификантно по-високи при подагриците в сравнение с останалите групи. Чрез логистичен регресионен анализ е било установено, че възрастта и тофите са независими рискови фактори за наличието на атероматозни плаки. Авторите правят извода, че подагрозният артрит е свързан със сигнификантно по-висок атеросклеротичен риск от ревматоидния артрит и асимптомната хиперурикемия [54].

## **2.7. Хиперурикемия и метаболитни нарушения**

Освен промените, които настъпват в бъбреците, сърцето и съдовете, за хиперурикемията са характерни и метаболитните нарушения.

Метаболитният синдром е състояние на инсулинова резистентност, което се характеризира с повишени стойности на артериалното налягане, повишена кръвна захар и триглицериди, понижен HDL холестерол и абдоминално затлъстяване [70]. Според общоприетата дефиниция и консенсуса, приет през 2005 г. от Международната диабетна федерация (IDF), диагнозата на метаболитния синдром се базира на наличие на централно (абдоминално) затлъстяване, за каквото се приема обиколка на талията над 94 cm при мъже и над 80 cm при жени (за европейската раса), както и наличието на поне още два от следните 4 критерия:



- Повишени триглицериди в серума (стойности над 1.7 mmol/l или нормални при лечение със специфични средства).
- Намалени серумни нива на HDL (под 1.0 mmol/l за мъже, под 1.3 mmol/l за жени).
- Повишено артериално налягане (систолично над 130 mmHg, диастолично над 85 mmHg) или прием на антихипертензивни медикаменти.
- Отклонения в глюкозната хомеостаза: захарен диабет тип 2, предиабет (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс при обременяване с глюкоза) или прием на медикаменти за корекция на същите.

При болни с метаболитен синдром средното серумно ниво на пикочната киселина е по-високо в сравнение с контроли [195]. Серумното ниво на пикочната киселина корелира с честотата на метаболитния синдром [230]. От анализа на NHANES III е установена по-висока честота на метаболитния синдром при болни с хиперурикемия в сравнение с болните с нормоурикемия [43]. Отбелязано е, че връзката между хиперурикемията и метаболитния синдром не зависи от бъбречната функция. Причината за тази асоциация все още не е установена. Една от пресечните точки между пикочната киселина и метаболитния синдром е фруктозата [150, 213]. Неконтролираният фруктозен метаболизъм води до повишен вътреклетъчен разпад на АТФ, повишен синтез на пикочна киселина, ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и повишена липогенеза [114]. Увеличеният прием на фруктоза предизвиква инсулинова резистентност и други прояви на метаболитния синдром. Nakagawa и сътр. са провели изследване върху плъхове, хранени с богата на фруктоза храна, със и без прием на урат-понижаващи медикаменти. Плъховете не-приемащи урат-понижаваща терапия са развили хиперинсулинемия, хипертриглицеридемия, артериална хипертония и обезитет [174].

Хиперурикемията води до натрупването на масти в черния дроб, което се предизвиква от митохондриалния оксидативен стрес [104].

Есенциалната връзка между пикочната киселина, метаболитния синдром и диабет тип 2 е инсулиновата резистентност. Връзката между серумното ниво на пикочната киселина и инсулиновата резистентност е доказана при болни с нормално ниво на кръвната захар на гладно и нормална глюкозна толерантност [173]. Хиперурикемията може да предшества хиперинсулинемията, затлъстяването и диабета. Съществува хипотеза, която свързва хиперурикемията, пониженото отделяне на пикочна киселина с урината и инсулиновата резистентност. Според нея хиперурикемията е „върхът“ на мултиметаболитния синдром, при който инсулин-медираните бъбречни хемодинамични нарушения водят до увреждане на бъбрека от хипертония [263].

Nakagawa е установил, че пикочната киселина блокира медираното от ацелхолин съдово разширяване и нарушава ендотелната функция с последваща хиперинсулинемия [174]. От своя страна хиперинсулинемията повишава реабсорбцията на пикочна киселина в проксималния тубул [142]. Инсулинът намалява бъбречната екскреция на натрий, хлор и пикочна киселина. Тези ефекти на инсулина не се променят при болни с инсулинова резистентност и артериална хипертония [170].

Carnethon и сътр. установяват, че повишеното серумно ниво на пикочната киселина при 9000 болни без диабет се асоциира с повишен риск от развитието на инсулинова резистентност [37]. E. Krishnan и сътр. анализират данните на 5012 болни на възраст между 18 и 30 г., проследени за 15 г. При включването им в проучването са били без диабет. Авторите са установили, че болните с хиперурикемия са били с 1.36 пъти по-висок риск от развитието на инсулинова резистентност [128].

Няколко изследователи са документирали връзката между пикочната киселина и захарния диабет тип 2. Не всички проучвания, проведени в тази

насока, установяват значима асоциация между двете състояния. От метаанализ на 11 кохорти с 43 000 участници е установена корелация между серумното ниво на пикочната киселина и развитието на диабет тип 2. Авторите доказват 17% повишен риск от диабет с всяко покачване на пикочната киселина с 59.5  $\mu\text{mol/l}$  [124]. Някои изследователи са установили, че серумното ниво на пикочната киселина се повишава преди изявата на диабета, след което с неговото прогресиране се понижава [107]. В проспективно проучване, проведено в Япония с 6356 мъже, пикочната киселина не се е асоциирала с повишен риск от развитието на диабет тип 2 [245]. От друга страна, тя има предиктивна стойност за развитието на коронарна болест и бъбречна увреда при болни с диабет тип 2. При болни с диабет тип 2 и съхранена бъбречна функция хиперурикемията е независим рисков фактор за развитието на хронична бъбречна недостатъчност [161].

### **2.7.1. Затлъстяване и механизми на засягане на сърцето и съдовете**

В редица проучвания е документирана връзка между затлъстяването и засягането на бъбреците, сърцето и съдовете [233]. Това още повече затруднява определянето на самостоятелното значение на хиперурикемията, защото тя обикновено е в контекста на метаболитния синдром. Усилено се проучват механизмите на хиперфилтрацията, повишеното вътрегломерулно налягане, RAAS, симпатиковата активация, провъзпалителните фактори, оксидативния стрес върху функцията на сърцето и коронарното кръвообращение при затлъстяване [132]. W. Adam и сътр. изследват обезни мишки и ги сравняват със здрави. При обезните намират активирана RAAS, повишаване на свободните радикали в миокарда, смущения в инсулиновите сигнали и нарушения в глюкозното усвояване, натрупване на колаген и еластин в миокарда и нарушение преди всичко в диастолната функция на сърцето. В бъбреците намират данни за хиперфилтрация, намаление на натриуретичния пептид,

сигнификантни промени в подоцитите и епитела на проксималния тубул [14]. Някои автори свързват хиперфилтрацията с инфламаторните адипокини и предизвиканото от тях повишено вътрегломерулно налягане [69, 152, 233]. От друга страна, нарастването на честотата на затлъстяването, хроничните бъбречни и сърдечни заболявания в САЩ става паралелно с нарастването на консумацията на фруктозни сокове и сиропи [29]. Изследвания показват връзка на албуминурията и покачването на серумния креатинин с консумацията на фруктозни сокове и сиропи. Едно от възможните обяснения освен затлъстяването е и повишеният разпад на нуклеотидите, водещ до повишено ниво на пикочната киселина [29, 220].

## **2.8. Основни принципи на хемодинамиката. Възрастови промени в бъбреците, сърцето и съдовете**

Движението на кръвта в съдовете се подчинява на законите на хидравликата. То зависи от много фактори, от които най-голямо значение имат сърдечните контракции. Чрез тях сърцето осигурява налягане и обем в артериалната мрежа. Общият обем на кръвта не достига, за да се изпълнят всички съдове. Поради това е необходима особена регулация за икономичното ѝ използване. Аортата и големите съдове чрез еластичните си свойства осигуряват част от енергията и поддържат перманентността на артериалната кръв. Когато артериите са с намалена еластичност, скоростта на разпространение се повишава. Големите и средните артерии са нискорезистентни и не позволяват голям спад в налягането между аортата и малките артерии. Малките артерии и капилярите поемат над 90% от общата съдова резистентност [1, 147]. През последните години е установено, че за комплайънса на съдовете основно значение имат вътрешните еластични свойства и структурната характеристика на артериалната стена [147].

Паренхимните артерии, към които се отнасят и бъбречните артерии, са с по-ниско съпротивление и с висока диастолна скорост. Артериите, които кръвоснабдяват мускули и кожа, като външната сънна артерия, подключичната артерия и артериите на крайниците, имат повишено съдово съпротивление и ниска диастолна скорост. Например външната сънна артерия е мускулна артерия и е с ниска диастолна скорост, за разлика от вътрешната сънна артерия, която е паренхимна и е с висока диастолна скорост. Общата сънна артерия заема междинно положение, но кръвотокът ѝ повече се доближава до този на вътрешната сънна артерия, защото 80% от дебита ѝ се отправя за кръвоснабдяване на мозъка [3, 9, 12].

С напредване на възрастта количеството на колагена в сърцето се увеличава и обикновено след 70-годишна възраст доплер-ехографски се установява удължена релаксация [203]. С възрастта човешките артерии развиват по-комплексна интима, съдържаща артериални гладкомускулни клетки и фибрилари форми на интерстициален колаген. Бъбреците също се променят с възрастта, намаляват своя обем и маса, но това не е свързано с развитието на болест [10, 200, 207]. Загубата на бъбречна маса е за сметка на коровия слой и то най-вече на количеството гломерули, разположени в него. Съдовите промени, които съпътстват възрастовите изменения в бъбреците, се откриват още след 40-ата година [10, 60].

## **2.9. Възможности за използване на образните методи за прогнозиране**

Обикновено за оценка на сърдечно-съдовия риск се използват точкови системи. Тяхната основна слабост е, че не могат да оценят всички рискови фактори, а подаграта и хиперурикемията не се отчитат от тях.

Данните от различни проучвания са в подкрепа на използването на неинвазивни образни методи особено при болни с умерен сърдечно-съдов риск. Повечето от тях, при които се откриват промени при скрининговите тестове, не развиват клинична болест. Важно предимство на образните

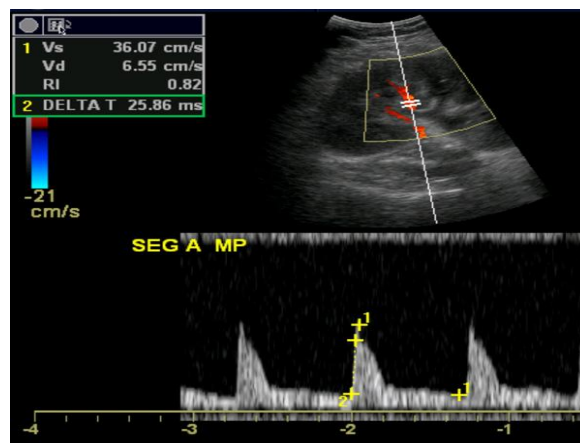
методи е, че чрез тях пациентите могат да се рекласифицират. Болните с нисък или умерен риск от скоровите системи могат да преминат в групата с висок риск, където е необходимо да се провежда агресивна терапия, или обратното – болните с висок риск да преминат в групата с умерен или нисък риск, където не е нужно провеждането на дългосрочно лечение [33, 86, 177]. Това е голямо предимство, но неудобството е в необходимостта от скъпо оборудване, лъчево натоварване, използване на контраст с риск за контрастна нефропатия и висококвалифицирани изследователи.

Важно за изследванията е освен да са достъпни като цена, да са безвредни и достатъчно надеждни. На тези условия до голяма степен отговарят ехографските техники. Все повече се налага мнението, че съвременната ехографска апаратура е с големи възможности и добавя значителна диагностична стойност към останалите изследвания.

## **2.10. Изследване на бъбреците**

През последното десетилетие редица публикации показват потенциала на доплеровата сонография за подобряване оценката на реналната дисфункция. Доплеровият резистивен индекс (RRI) е параметър, който успешно се използва за преценка на промените в бъбречния кръвоток. Тези промени лесно могат да се проследяват във времето. В много случаи е възможно да се намалят или да се избегнат инвазивни изследвания [1, 2]. За определяне на бъбречния кръвоток се вземат максималната систолна и крайната диастолна скорост за приблизително изчисление на съдовото съпротивление,  $RRI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ , (фиг. 4). Той не зависи много от ъгъла на инсонация, а това е особено важно за абдоминалните съдове, които се изобразяват по-трудно и само в определени срезни повърхности. При ниска периферна резистност неговите стойности ще намаляват, а при висока се увеличават [32].

Интерлобарните артерии са с ниска скорост и се изследват при нисък PRF и най-нисък степенен филтър. Те се предпочитат заради стабилните параметри, получавани при тяхното изследване. Необходимо е да се получат от 3 до 5 възпроизводими спектрални криви и да се вземе средната стойност на RRI за всеки бъбрек. Редица студии показват за нормална средната стойност на RRI около 0.60 ( $0.64 \pm 0.05$ ). Повечето проучвания посочват 0.70 като горна граница на нормален RRI при възрастни [252].



*Фигура. 4. Измерване на RRI. Представен е патологично висок RRI (0.82) с голяма разлика между пиковата и диастолната скорост*

С възрастта намалява съдовият комплайънс и се повишава RRI. Рядко при хора в напреднала възраст без бъбречна недостатъчност той може да надхвърли 0.70 [1, 168]. Неговите стойности са обратнопропорционални на гломерулната филтрация. Редица проучвания доказват връзка между RRI, влошаването на бъбречната функция и сърдечно-съдовите усложнения [26, 92, 129, 131].

### **2.10.1. Изследване на сърцето**

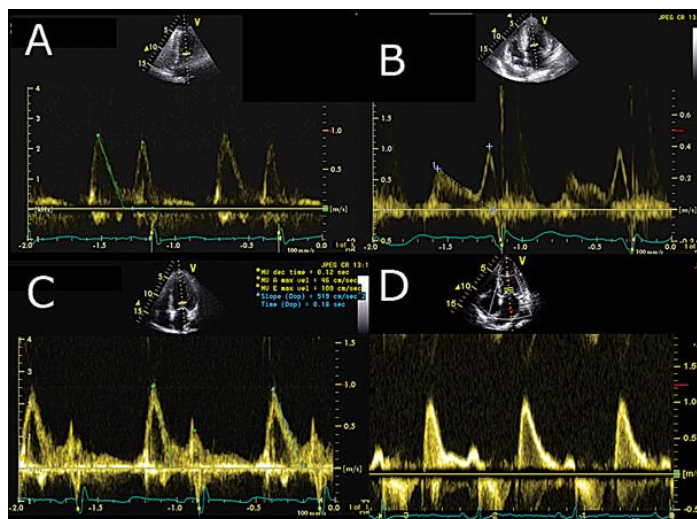
През 1982 г Kitabatake и сътр. въвеждат трансмитралния доплеров кръвоток за оценка на диастолната функция на лявата камера [121]. Този метод се утвърди като основен в клиничната практика за неинвазивно определяне на типа на левокамерното диастолно пълнене, въпреки недостатъците му, свързани със зависимостта от преднатоварването и

сърдечната честота. За регистриране на скоростите на митралния кръвоток се използва пулсов доплер с пробен обем при върха на митралните платна, където скоростта е най-висока от 4-кухинен апикален образ.

За оценка на левокамерната диастолна функция се използват следните доплер-ехокардиографски показатели на трансмитралния кръвоток – пикова скорост в ранната диастола – E-вълна, максимална скорост в късната диастола – A-вълна, съотношение E/A и време на децелерация на ранното диастолно пълнене (DT). Пиковите митрални E- и A-скорости са свързани главно с трансмитралния градиент на налягане след отварянето на митралната клапа.

Идентифицират се два абнормни профила на митрален кръвоток. При първия съотношението E/A обикновено е под 1 и времето на децелерация на ранното пълнене е удължено. Характерен е за нарушена (забавена, удължена) камерна релаксация. Той отразява по-бавното намаляване на левокамерното налягане при отваряне на митралната клапа и обикновено е свързан с нормално или почти нормално лявопредсърдно налягане. Вторият доплер модел на митрален кръвоток, наречен рестриктивен, се характеризира с повишено съотношение E/A повече от 2 и намалено време на децелерация. Той е резултат на значително намалена левокамерна разтежимост (комплайънс) и е налице при повишено лявопредсърдно налягане. Освен тези два добре дефинирани модела на левокамерно пълнене е описан и трети абнормен профил на митрален кръвоток, наречен псевдонормален, при който е налице диастолна дисфункция въпреки нормалното съотношение E/A (фиг. 5).



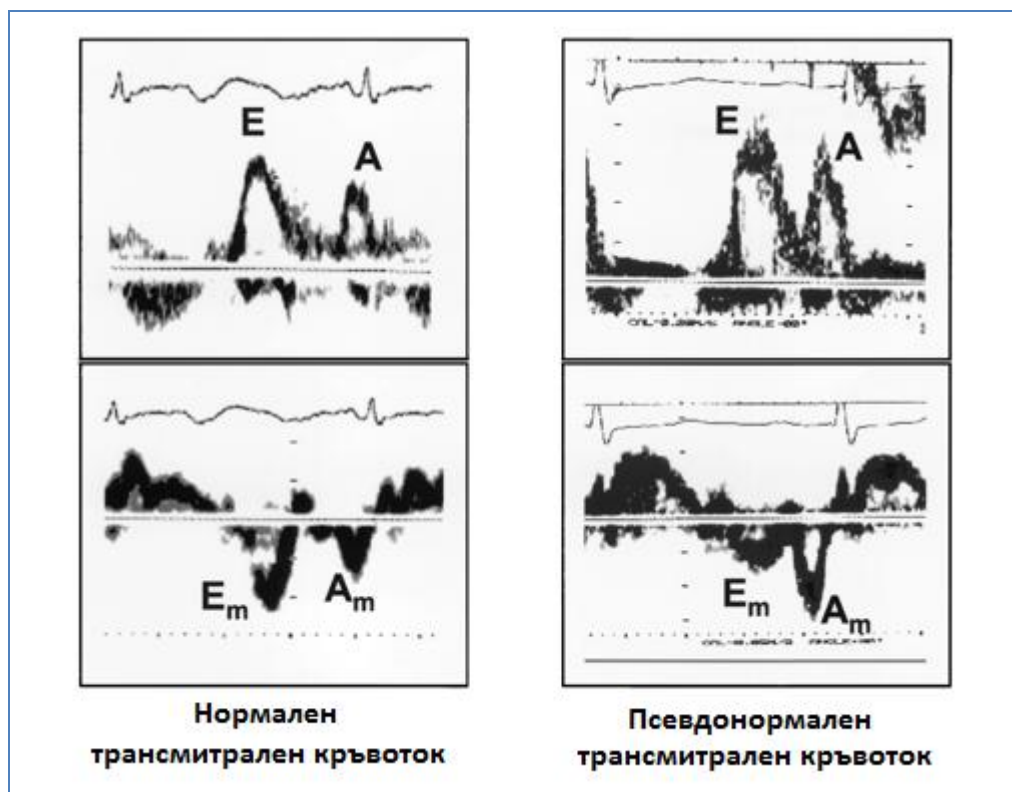


*Фигура. 5. Профили на трансмитрален кръвоток. А – нормален; В – нарушена камерна релаксация; С – псевдонормален; D – рестриктивен*

Пулсовата тъканна доплер ехокардиография (TDI) е един от най-полезните мощни видове тъканен доплер. Предимството ѝ е, че дава детайлна информация за движенията на миокарда, а недостатъкът ѝ е, че в един момент се изследва само една точка (пробен обем) [8, 18]. За оценка на глобалната левокамерна функция пробният обем се локализира върху митралния клапен пръстен, а за оценка на регионалната функция – върху съответния сегмент. От апикален четирикухинен срез се регистрират скоростите от латералната и септалната страна на митралния клапен пръстен. Предпочита се измерването да стане откъм латералната страна, тъй като движенията на дясната камера могат да се отразят на движенията на септума. Нормалната пулсова крива при тъканния доплер има две систолни и три диастолни вълни. В началото на систолата има един пик, следван от основната систолна контракция, обозначавана с Sm. При диастолата има три вълни – първата е през фазата на изоволуметричната релаксация и се обозначава с IVR [78]. Следват Em вълната при ранното (early) бързо пълнене на лявата камера и Am вълната от донапълването на лявата камера от предсърдното съкращение. Диастолната функция

обикновено се оценява по  $E_m$  вълната – колкото тя е по-ниска, толкова диастолната функция е по-увредена [8, 31].

Тъканната доплер-ехокардиография позволява да се разграничи нормалният от псевдонормалния трансмитрален кръвоток – при първия  $E_m$  е непроменена (обикновено над 0.08 m/s), а при втория е намалена под тези стойности (фиг. 6).



**Фигура 6.** Разграничаване на нормален от псевдонормален трансмитрален кръвоток с помощта на тъканен доплер. Високата  $E$ -вълна при псевдонормален кръвоток съответства на ниска  $E_m$  при изследване движението на митралния клапен анулус с тъканен доплер

Максималната скорост  $E$  на митралния кръвоток е зависима преди всичко от преднатоварването, а  $E_m$  корелира главно с релаксацията на лявата камера. Съотношението  $E/E_m$  отразява до голяма степен диастолното налягане на пълнене. Стойности над 15 са високоспецифични за повишено лявопредсърдно налягане, докато стойности под 8 показват нормално налягане на пълнене. Гранична стойност е 10 [23, 181, 231, 272].

Съотношението  $E/E_m$  дава възможност рано да се долови диастолна дисфункция, характеризираща се с покачено интравентрикулно налягане [117, 217].

Друг важен показател за проследяването на диастолната функция е размерът на лявото предсърдие. Докато доплер-ехокардиографските показатели дават информация за моментното състояние, то размерът на лявото предсърдие дава информация за продължителен ефект на повишено левокамерно пълнещо налягане [23, 133, 250]. Левокамерната хипертрофия е независим предиктор за сърдечно-съдов риск [46, 61, 62, 100, 189, 201, 211, 222, 241, 250]. Ехокардиографията дава възможност да се проследят еволюцията на левокамерната маса, нейната геометрия, систолната функция, показателите за левокамерна релаксация, динамиката на левокамерното пълнене, състоянието на клапите, перикарда и не на последно място – дясната камера и пулмоналното налягане [61, 133, 272].

### **2.10.2. Изследване на съдовете**

Съществуват различия в протокола за определяне на ИМТ, което прави трудно съпоставянето на резултати от различни центрове. Въпреки това определянето на ИМТ се използва в много проучвания и се асоциира с висока предиктивна стойност за сърдечно-съдов инцидент. Simons и сътр. са проследили повече от 1000 болни с прекаран един съдов инцидент, като използвали ИМТ на общата сънна артерия заедно с други обичайни рискови фактори за предсказване на вероятността от повторен инцидент [223]. Има консенсус изследването да се прави на отдалечената стена на общата сънна артерия на разстояние 1-2 cm от бифуркацията. Още повече че ИМТ не се определя от едно измерване, а от няколко по протежение на 1 cm. За големи епидемиологични проучвания се измерва само в този сегмент, за да има най-голяма възпроизводимост и точност. Обичайно място за развитие на атеросклеротична плака е началото на вътрешната сънна артерия, което

прави това място неподходящо за измерване на ИМТ. Измерването се прави в теледиастола, защото в зависимост от сърдечния цикъл може да има до 50% вариабилност. За подобряване на точността се препоръчват няколко последователни измервания и представяне на резултатите в средни стойности [9].

В търсенето на методи с голяма предсказваща сила за сърдечно-съдов инцидент, лесно достъпни в ежедневната практика, с голяма възпроизводимост, Staub и сътр. са изседвали 157 болни с повече от един рисков фактор и с установена артериосклероза – коронарна болест, транзиторни исхемични атаки, мозъчен инсулт, периферна съдова болест. Степента на артериосклерозата при включване в проучването е била определяна чрез SMART risk score. Изследвани са ИМТ на общата сънна артерия и резистивният индекс на вътрешната сънна артерия. Авторите са установили, че резистивният индекс се променя по-рано от ИМТ и по-добре корелира с релативния риск. Границата на чувствителността и специфичността им е 0.79 за ИМТ и 0.66 за резистивния индекс на вътрешната сънна артерия [234].

## **2.11. Възможности на комплексното ултрасонографско изследване на бъбреците, сърцето и съдовете**

Оценката на резистивния индекс на бъбречните съдове като интегрален показател, индексът на левокамерната маса, показателите за систолна и диастолна функция на сърцето, дебелината на комплекса интима-медия и резистивният индекс на общата сънна артерия сами по себе си са независими предиктори за сърдечно-съдова смърт [32, 87, 92, 200, 221, 222, 234, 241, 250, 272]. Когато се изследват едновременно и се анализират комплексно, получената информация става не добавена, а многократно умножена [129].

В литературата не сме срещнали комплексно изследване на резистентността и комплайънса на бъбречните артерии, резистентността (ригидността) и комплайънса на сърцето и резистентността и комплайънса на каротидните артерии в оценката на сърдечно-съдовия риск при болни от подагра (комплексна мултимодална сонография). Не сме срещнали и проучване при подагрици, което да разглежда бъбреците, сърцето и съдовете като съставни части на единен в хемодинамично отношение комплекс.

## **2.12. Заключение**

От направения обзор на литературата може да се направят следните заключения:

1. Ролята на пикочната киселина за прогресията на бъбречната патология не е изяснена и големи проучвания дават противоречиви резултати.
2. Хиперурикемията е рисков фактор за по-висока смъртност при болни със сърдечна недостатъчност, захарен диабет и преживели сърдечно-съдов или мозъчносъдов инцидент.
3. Проучванията, които изследват само връзката на хиперурикемията със сърдечно-съдовия риск, дават противоречиви резултати, докато тези, които изследват повишеното ниво на пикочната киселина в съчетание със сърдечна недостатъчност, диабет, преживян сърдечно-съдов и мозъчносъдов инцидент, дават еднопосочни резултати.
4. Серумното ниво на пикочната киселина се асоциира с дебелината на интима-медия комплекса, независимо от наличието на други рискови фактори, като съобщенията за ролята на подаграта върху интима-медия комплекса са единични. Не сме срещнали проучване за промени в каротидния кръвоток при болни с подагра.

5. Не открихме проучване, което да анализира сърдечно-съдовия риск във връзка с различните стадии на болестта – асимптомна хиперурикемия, подагра без тофи и подагра с тофи.
6. От прегледа на литературата не намерихме проучване, което да свързва тофите с повишен сърдечно-съдов риск.
7. Не сме срещнали комплексни ултрасонографски изследвания при болни от подагра. Комплексната мултимодална ултрасонография не е прилагана за определяне на сърдечно-съдовия риск при тях.

### **3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

#### **3.1. Цел на изследването**

**Цел:** Да се изясни ролята на подаграта като самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор.

#### **3.2. Задачи на изследването**

1. Да се изясни връзката между хиперурикемията, тежестта на подаграта и общоприетите сърдечно-съдови рискови фактори.
2. Да се изясни връзката между проинфламаторните цитокини, IL-1 $\beta$  и IL-18 с хиперурикемията, тежестта на подаграта и промените в бъбреците, сърцето и общите сънни артерии.
3. Да се изследват сонографски бъбречната морфология при здрави лица, болни с остеоартроза, с асимптомна хиперурикемия, подагрици без тофи и подагрици с тофи.
4. Да се изследват ехокардиографски миокардната структура, систолната и диастолната функция на сърцето при посочените групи.
5. Да се изследват сонографски каротидната анатомия и каротидният кръвоток при посочените групи.
6. Да се определи самостоятелното значение на тежестта на болестта върху ултрасонографските промени на бъбреците, сърцето и каротидите.
7. Да се определи ролята на тофите за сърдечно-съдовия риск.

## 4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 4.1. Материал

Изследвани са 211 лица, разделени в пет групи.

На табл. 1 е представена възрасто-половата характеристика на изследваните лица.

*Таблица 1. Възрасто-полова характеристика по групи*

Група	Пол	N (%)	Възраст (от – до)	Средна възраст
Контролна група – здрави (n = 41)	Мъже Жени	20 (48.8) 21 (51.2)	30 – 75 г. 32 – 76 г.	56.2 ± 12.3 г. 54.5 ± 13.7 г.
Контролна група – болни с остеоартроза (n = 35)	Мъже Жени	15 (42.9) 20 (57.1)	46 -77 г. 45 – 78 г.	61.7 ± 10.7 60.5 ± 9
Асимптомна хиперурикемия (n = 41)	Мъже Жени	23 (56.1) 18 (43.9)	28 – 84 г. 31 – 80 г.	49.6 ± 17.3 г. 61.1 ± 10.2 г.
Подагра без тофи (n = 52)	Мъже Жени	45 (86.5) 7 (13.5)	28 – 79 г. 45 – 78 г.	54.8 ± 11.7 г. 60.5 ± 9 г.
Подагра с тофи (n = 42)	Мъже Жени	41 (97.6) 1 (2.4)	26 – 84 г. 76 г.	58.4 ± 11.2 г. 76 г.

В нашето проучване имаме две контролни групи – здрави лица и болни с остеоартроза. Здравите са без сърдечно-съдови рискови фактори и не приемат медикаменти. Съответстват по възраст на останалите групи.

Болните са включени в изследването на случаен принцип от хоспитализираните в Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Св. Ив. Рилски” (януари 2013 г. – януари 2015 г.).



Не се наблюдава значима разлика във възрастта между изследваните групи ( $F(4;207) = 1.37, p = 0.247$ ).

*Включващи критерии:*

- Лица, съгласни да участват в изследването.
- Болни с остеоартроза, нормално серумно ниво на пикочната киселина и налични сърдечно-съдови рискови фактори.
- Болни с потвърдена диагноза подагра, съгласно класификационните критерии на ACR от 1977 г. [260].
- Болни с асимптомна хиперурикемия.

*Изключващи критерии:*

- Болни с анамнеза за малигнена болест.
- Болни с остра и хронично изострена сърдечна и бъбречна недостатъчност.
- Болни с тежка клапна болест.
- Болни с изкуствена сърдечна клапа.
- Болни с дилатативна и хипертрофична кардиомиопатия.
- Болни с предсърдно мъждене.
- Болни със стойности на артериалното налягане над 140/90 mmHg по време на изследването.
- Болни със сърдечна честота под 50 уд./min и по-голяма от 90 уд./min по време на изследването, поради влиянието на сърдечната честота върху показателите на кръвотока.

Болните с остеоартроза са с хронично невъзпалително ставно заболяване. Възпалителните изменения на синовиалната мембрана и на околоставните тъкани при тях са с вторичен характер [11]. Болните в тази група са с възли на Хеберден и Бушар, спондилартроза, гонартроза, коксартроза [15]. Те са с нормално серумно ниво на пикочната киселина,

налични сърдечно-съдови рискови фактори и липса на анамнеза за подагрозни кризи.

Асимптомна хиперурикемия се определя при серумно ниво на пикочната киселина  $> 360 \mu\text{mol/l}$  при жените и  $> 400 \mu\text{mol/l}$  при мъжете. Болните в тази група са без анамнеза за подагрозни кризи.

Болните с подагрозен артрит изпълват класификационните критерии на ACR от 1977 г. [260].

Болните с тофи периартикуларно, подкожно, в областта на палците, пръстите, лактите, колената, ахилесовите сухожилия и ушните миди са отнесени към групата подагрици с тофи.

## **4.2. Методи**

### **4.2.1. Анкетен метод**

За всеки болен е попълнен стандартен въпросник, включващ давност на болестта, честота на подагрозните кризи годишно. Отбелязано е наличието на тофи, захарен диабет, сърдечно-съдов коморбидитет, вредни навици (тютюнопушене), прием на медикаменти, преживян сърдечно-съдов инцидент.

Коронарна атеросклеротична болест се приема при данни за прекаран миокарден инфаркт и/или коронарна ангиопластика, стентирание или байпас хирургия.

Мозъчносъдова болест се отчита при анамнеза за мозъчен инсулт, каротидна ендартеректомия или стентирание.

Периферносъдова болест е налице при нетравматична ампутация на долен крайник, ангиопластика, стентирание или байпас хирургия на артерия на долен крайник.

## 4.2.2. Клинични методи

- На всички болни е извършен клиничен преглед и е попълнен предварително изготвен протокол (приложение 5).

### 4.2.2.1. Антропометрични методи

- Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесната маса по следната формула: масата в килограми, разделена на ръста в метри на квадрат –  $BMI = kg/m^2$ .
- Измерване на обиколката на талията – в хоризонталната равнина по средата между долния ръб на 12 ребро и горния ръб на илиачната криста. За европейци са приети следните норми: За мъже обиколка на талията < 94 cm, за жени под < 80cm. (според консенсуса приет през 2005 г. от международната диабетна федерация).
- Измерване на артериалното налягане при стандартни условия: артериалното кръвно налягане е измерено след период на покой, на нивото на мишницата, в седнало положение. Средата на мишницата е на нивото на сърцето, гърбът е подпрян и краката са плътно на пода.  
За артериална хипертония се определя състоянието, когато кръвното налягане е постоянно над 140/90 mmHg и/или е налице прием на антихипертензивни медикаменти.

### 4.2.2.2. Лабораторни методи

1. Стандартни хематологични показатели: хемоглобин, хематокрит, левкоцитен брой, еритроцитни индекси и тромбоцитен брой.

Анемия се приема при стойности на хемоглобина, по-ниски от 130 g/dl за мъже и 120 g/dl за жени.

2. Стандартни биохимични показатели: креатинин, урея, пикочна киселина, общ белтък, албумин, кръвна захар. Изследвани са острофазовите показатели СУЕ и С-реактивен протеин.

Пикочната киселина е определена чрез ензимен колориметричен тест.

3. Изследване на мастната обмяна: Определени са следните показатели на мастната обмяна: общ холестерол (Chol), триглицериди (TG), холестерол на високоплътностните липопротеини (HDL), холестерол на нископлътностните липопротеини (LDL). Липидният профил е изследван след 10-12-часово гладуване. За патологични са приемани следните стойности: Chol  $\geq$  5.5 mmol/l; LDL  $\geq$  3.5 mmol/l; HDL  $\leq$  1.29 mmol/l за жени;  $\leq$  1.02 mmol/l за мъже; TG  $\geq$  1.7 mmol/l. За дислипидемия се приема състояние, при което е повишено нивото на поне един от показателите: Chol, LDL, TG, и/или е понижен HDL, и/или е налице прием на антилипемични медикаменти.

4. Ниво на имунореактивния инсулин (IRI). Имунореактивният инсулин е определян чрез IMMULITE/IMMULITE 1000 инсулин, който е твърдофазов, двустепенен хемилуминисцентен имунометричен тест. Този показател не е определян при болни на заместителна терапия с инсулин.

5. Инсулиновата резистентност е определена чрез хомеостатичен модел на оценка НОМА. НОМА-IR = плазмена глюкоза на гладно (mmol/l) x серумен инсулин на гладно (mIU/L) /22.5. Стойностите на НОМА варират от 2 до 15. По-ниските стойности показват добра инсулинова чувствителност и добър гликемичен контрол. Стойности около и над 4 са признак на понижена чувствителност

на тъканите към инсулин или инсулинова резистентност. Индекс над 8 се асоциира с наличието на захарен диабет тип 2.

6. HbA1C% е определян чрез имунологичен метод. Дава информация за адекватността на лечението при болни с диабет до два месеца назад, независимо че в момента на изследване кръвната захар е нормална. Прицелни стойности до 6.5%.
7. За оценка на гломерулната филтрация е използван клирънсът на креатинина, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault в ml/min  $CrCl = (140 - \text{възраст}) \times \text{kg/серумен креатинин} \times 0.814$ . При жени стойността се умножава по коефициент 0.85. Стойност на CrCl < 90 ml/min се приема за понижена.
8. IL-1 $\beta$  и IL-18 в серума са изследвани чрез ензимосвързан имуносорбентен метод (ELISA) с Human IL-1 $\beta$  и IL-18 ELISA китове (Platinum, eBioscience, Vienna, Austria). Серумите на болните след центрофугиране са съхранявани в хладилна камера на t -80°C до обработването им. Минималната откриваемост на IL-1 $\beta$ , посочена от производителя, е под 0.3 pg/ml, а на IL-18 – под 9 pg/ml. Пробите са изработени в Лабораторията по клинична имунология към УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”.

#### **4.2.2.3. Инструментални методи**

##### **4.2.2.3.1. Ехографско изследване на бъбреците**

При всички болни е определен размерът на бъбреците (надлъжен и напречен), измерена е дебелината на паренхима и е определена неговата ехогенност по скалата на Hricak.

RRI е измерван на двата бъбрека на ниво интерлобарни съдове с трансдюсер 3.5 MHz, работещ с пулсова доплерова честота 2.5 MHz. С цветен доплер се изобразяват бъбречните съдове и се идентифицират

интерлобарните артерии (InterLobar Artery-ILA). Доплеровият пробен обем е 2 mm при PRF (Pulse Repetition Frequency) от 1.5 до 2 KHz и ъгъл на насочване < 60°. При спектралния доплеров анализ на нивото на ILA се маркират три последователни еднакви комплекса. От кривата компютърният софтуер отчита автоматично: пиковата скорост ( $V_p$ ), диастолната скорост ( $V_d$ ) и резистивния индекс:  $RRI = (V_p - V_d) / V_p$ . Резистивният индекс на ILA е отчетен на ниво горен, среден и долен полюс и за двата бъбрека. За нормални се приемат стойности от 0.50 до 0.70. За статистическия анализ са взети средните стойности от измерените на двата бъбрека.

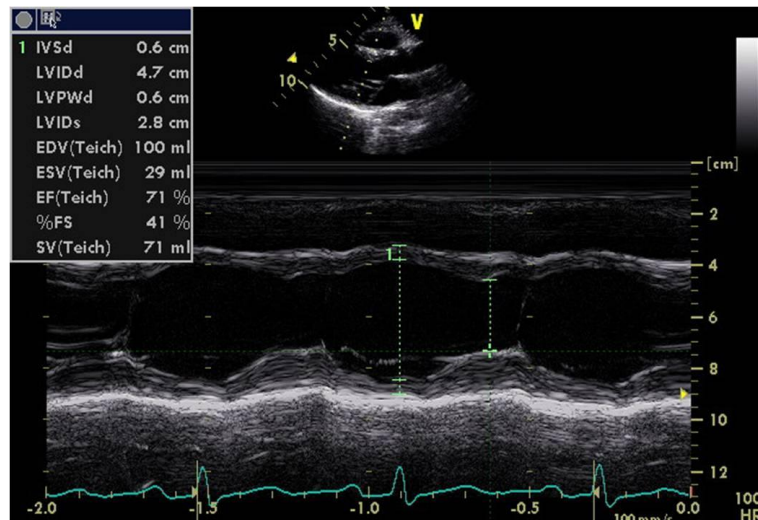
#### **4.2.2.3.2. Ехографско изследване на сърцето**

Ехокардиографските измервания са направени съгласно препоръките на Американската асоциация по Ехокардиография [133, 197]. Ехокардиографията е осъществена в ляво странично положение от парастернална и апикална позиция с 2.5 MHz трансдюсер Phased Array, работещ с пулсова доплерова честота 2.5 MHz.

С M-mode ЕхоКГ по метода на Тейхолц са отчетени диаметрите на сърдечните кухини, дебелината на миокарда, показателите на левокамерната помпена функция, теледиастолен, телесистолен размер и обем на лява камера, дебелина на междукамерната преграда и задната стена на лява камера (фиг. 7) [79].

Теледиастолният обем (TDV), телесистолният обем (TSV) и ударният обем (SV) са преизчислени на квадратен метър за по-добра сравнимост на резултатите. Левокамерната мускулна маса (LVMM) е определена по метода „площ/дължина” чрез формулата на Devereux-Reichek и се получава автоматично от заложения в апарата софтуер [81]. Индексът на LVMM (LVMI в  $g/m^2$ ) е получен, като LMM е отнесена към

телесната повърхност (The Mosteller formula). При мъже левокамерна хипертрофия приемаме при  $LVMl > 125 \text{ g/m}^2$ , а при жени  $> 110 \text{ g/m}^2$  [222].



*Фигура 7. Ехокардиографски измервания по метода на Тейхолц*

При всички болни е измерена големината на лявото предсърдие. Определен е малкият напречен размер на лявопредсърдната кухина. Нормалната стойност е от 20 до 42 mm [79].

Диаметърът на аортния корен е измерен на стандартно място, където се виждат двете аортни платна. Измерването е направено по метода на водещия ръб на ехата, по перпендикуляра, от предния контур на предната аортна стена до предния контур на задната аортна стена в края на диастолата. Нормалният теледиастолен диаметър на аортния корен е от 20 до 40 mm [2, 79].

При изследване на трансмитралния кръвоток пробният обем 2 mm е поставен на върха на митралната клапа в четирикухинен срез. Е- и А-вълната, както и тяхното съотношение се получават автоматично след очертаване на спектралната крива. Времето на децелерация (DT) е измервано от върха на Е-вълната по наклона до базовата линия. Нормалните стойности са  $199 \pm 32 \text{ ms}$ .

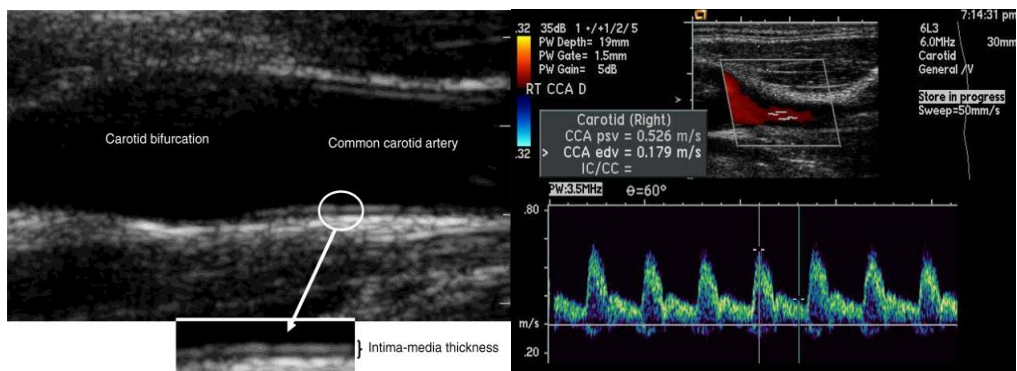
При изследване с тъканен доплер (TDI) пробният обем 2 mm е поставен на латералната стена на ниво митрален клапен анулус, за да се

избегне влиянието на дясната камера. Измервани са систолното движение ( $S_m$  – норма  $> 0.08$  m/s), ранното движение при бързата камерна релаксация ( $E_m$  – норма  $> 0.08$  m/s) и късното диастолно движение при съкращаване на лявото предсърдие ( $A_m$ ). Определено е съотношението  $E/E_m$ , отразяващо налягането на левокамерно пълнене. Когато то е над 10, приемаме, че налягането на левокамерно пълнене е повече от 15 mmHg.

#### **4.2.2.3.3. Ехографско изследване на общите каротидни артерии**

Общите каротидни артерии са скенирани в двуразмерен режим (2P) в лонгитудинална и трансверзална проекция, допълнително е използван цветен доплер. При обичайна настройка на апарата работната честота е 10 MHz, а при използването на пулсов и цветен доплер е 5 MHz. Измерванията са правени съгласно приетия Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология [9]. IMT е измерена с линеарен трансдюсер с висока разделителна способност на отдалечената стена в антеролатерална позиция на 1-2 cm от бифуркацията. За патологична се приема  $IMT \geq 0.90$  mm. При всеки пациент е направена индивидуална оптимизация на дълбочината и настройката. Отбелязано е наличието или липсата на плаки. За плака се приема локално задебеляване и протрузия към лумена с нарушаване на двуконтурния паралелизъм, 50% по-голямо от дебелината на съседния участък и над 1.5 mm. Направени са по три измервания в продължение на 1 cm и е вземана средната стойност. Резистивният индекс на общите сънни артерии (CCARI) е определян с пробен обем на пулсовия доплер 3 mm и ъгъл на насочване между  $30^\circ$  и  $60^\circ$  (фиг. 8). При спектралния анализ се маркират три еднакви комплекса и автоматично се отчитат  $V_p$ ,  $V_d$  и CCARI. Нормалните стойности на CCARI са между 0.50 и 0.70. Стойности над 0.70 се приемат за патологични [77].





**Фигура 8.** Измерване на IMT и CCARI

Ехографските изследвания на бъбреците, сърцето и каротидните артерии са проведени на апарат Aloka SSD-4000 с три трансдюсера с посочените характеристики. Изследванията са извършени от един сертифициран изследовател, незапознат с анамнестичните, клиничните и лабораторните данни на участниците.

#### 4.2.3. Статистически методи

При статистическата обработка на данните са използвани методи от дескриптивната статистика за таблично и графично представяне на резултатите и методи за проверка на статистически хипотези. Възприетото критично ниво на значимост е 0.05 при доверителна вероятност 95%.

1. Честотните разпределения на показателите са изследвани за нормалност с тестовете:

- Колмогоров-Смирнов
- Шапиро-Уилк

2. При сравняването на средните на две независими извадки (групи) са използвани:

- параметричен тест (t-тест) – при нормално честотно разпределение в групите
- непараметричен тест на Ман-Уитни при ненормално разпределение

3. При изследване на връзка между две качествени (алтернативни) променливи са използвани:

- Хи-квадрат
- точен тест на Фишер

4. Корелационният коефициент на Пирсън е използван за оценка на корелационните зависимости.

5. Влиянието на тежестта и хода на болестта върху изследваните показатели е проверено с методите за анализ на вариациите, какъвто е дисперсионният анализ (ANOVA). Когато условието за нормално разпределение в групите е нарушено, е използван непараметричният тест на Kruskal-Wallis. При показателите с нормално разпределение и значимо различие на дисперсиите в отделните групи е използвана статистиката на Welch.

6. Стъпкова логистична регресия е приложена, за да се оцени значението на болестта върху ултрасонографски показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск. Чувствителността и специфичността на моделите са оценени чрез ROC криви.

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите, които получихме, и статистическата обработка недвусмислено показаха, че най-висок сърдечно-съдов риск има групата на подагриците с тофи. Нека проследим данните и доказателствата за това.

Отделните рискови фактори в протокола са отбелязвани като факт, продължителност и наличие или липса на лечение. На табл. 2 е представена честотата на разпределение на някои основни рискови фактори при четирите групи болни. С  $\chi^2$  тест установихме асоциация между някои от тях и наличието на болест.

**Таблица 2.** Честота на основните рискови фактори при отделните групи болни и резултати от  $\chi^2$  теста

Показател		ОА	АХ	Подагра без тофи	Подагра с тофи	Р
Тютюнопушене	n	12	5	19	15	0,044
	%	33,3	12,2	36,5	35,7	
Диабет	n	8	9	6	5	0,343
	%	22,2	22,0	11,5	11,9	
Артериална хипертония	n	24	26	43	32	0,148
	%	66,7	63,4	82,7	76,2	
ССИ	n	5	5	6	11	0,202
	%	13,9	12,2	11,5	26,2	
Дислипидемия	n	29	34	44	37	0,006
	%	90,6	87,2	100,0	100,0	
eGFR (< 90 ml/min)	n	14	16	15	22	0,145
	%	38,9	39,0	28,8	52,4	
BMI (> 30 kg/m <sup>2</sup> )	n	11	17	23	19	0,539
	%	30,6	41,5	44,2	45,2	

Анализите показаха, че делът на пушачите е най-голям при подагриците. При групата с подагрозен артрит без тофи 36.5% от болните са пушачи, а при подагриците с тофи пушачи са 35.7% от болните. В

групата с остеоартроза 33.3% са пушачи. Най-малко пушачи има в групата с асимптомна хиперурикемия – 12.2%. Установихме сигнификантна асоциация между наличието на болест и тютюнопушенето ( $p = 0.044$ ). При ревматоидния артрит тютюнопушенето е доказан рисков фактор за развитието му и по-тежкия ход на протичане [11], а може и при подаграта да се окаже фактор, който има самостоятелно значение за нейната прогресия. В достъпната литература не сме срещнали проучвания в тази насока.

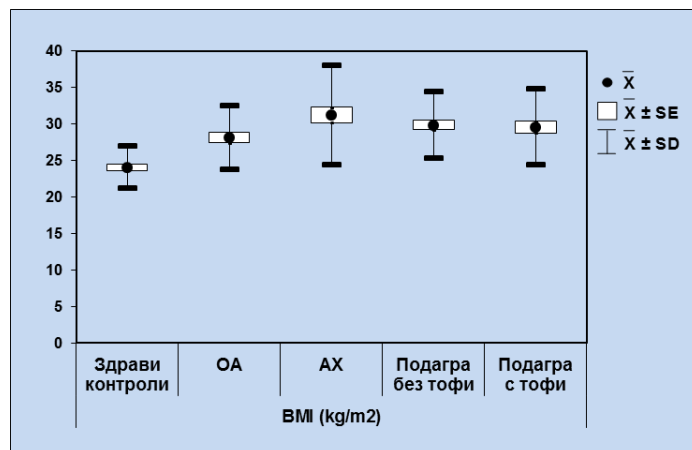
Делът на диабетците при болните с тофи е 11.9%, при болните без тофи е 11.5%, докато при асимптомната хиперурикемия и остеоартрозата честотата е съответно 22%, 22.2%. Асоциация между диабета и наличието на болест не се установи ( $p = 0.343$ ). При подагриците делът на болните с артериална хипертония е най-голям: 82.7% от подагриците без тофи и 76.2% от подагриците с тофи. С артериална хипертония са 63.4% от болните с асимптомна хиперурикемия и 66.7% от болните с остеоартроза. Въпреки това липсва връзка между артериалната хипертония и болестта ( $p = 0.148$ ). С анамнеза за сърдечно-съдов инцидент са 26.2% от подагриците с тофи, 11.5% от болните с подагрозен артрит без тофи, 12.2% от групата с асимптомна хиперурикемия и 13.9% от болните с остеоартроза. Интересен е фактът, че с дислипидемия са 100% от подагриците, 87.2% от лицата с асимптомна хиперурикемия и 90.6% от болните с остеоартроза. Между дислипидемията и наличието на болест доказахме сигнификантна асоциация ( $p = 0.006$ ). При подагриците с тофи 52.4% от болните са с намалена гломерулна филтрация. От групата с подагрозен артрит без тофи с намалена гломерулна филтрация са 28.8% от болните, а при групата с асимптомна хиперурикемия – 39%, а при остеоартрозата – 38.9%. Между групите болни липсва сигнификантна разлика в честотата на намалената гломерулна филтрация и липсва сигнификантна асоциация между наличието на болест и понижената гломерулна филтрация ( $p = 0.145$ ).

### 5.1. Индекс на телесната маса (BMI kg/m<sup>2</sup>) при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

На табл. 3 е представена описателната статистика на индекса на телесната маса. Между здравите контроли и четирите изследвани групи болни установихме сигнификантна разлика в индекса на телесната маса ( $p < 0.001$ ), (фиг. 9). При сравнение между четирите групи открихме, че болните с асимптомна хиперурикемия са със сигнификантно по-голям индекс на телесната маса от болните с остеоартроза ( $p = 0.021$ ). Между групата на асимптомната хиперурикемия и подагриците без тофи ( $p = 0.246$ ) и подриците с тофи ( $p = 0.216$ ) не се установи сигнификантна разлика. Между двете групи подагра с тофи и без тофи липсва значима разлика в индекса на телесната маса ( $p = 0.786$ ). Делът на болните със затлъстяване в групата с асимптомна хиперурикемия е 41.5%, при подагриците без тофи е 44.2%, при подагриците с тофи – 45.2%, докато при остеоартрозата е 30.6%. Сигнификантна асоциация между затлъстяването и наличието на болест не се доказва ( $p = 0.539$ ).

*Таблица 3. Описателна статистика на индекса на телесната маса*

Групи	N	BMI							
		$\bar{X}$	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
								25th	75th
Здрави контроли	41	24,05	0,45	2,90	24,11	17,30	29,38	22,37	26,08
ОА	36	28,12	0,73	4,37	27,69	19,15	39,20	24,95	31,57
АХ	41	31,23	1,06	6,81	29,30	21,94	50,78	26,91	34,51
Подагра без тофи	52	29,85	0,63	4,55	29,41	20,15	48,32	27,14	32,56
Подагра с тофи	42	29,58	0,80	5,20	29,79	19,20	42,45	25,50	32,43



**Фигура 9.** Обобщаващи статистически характеристики на индекса на телесната маса

В средните стойности на BMI липсва значима разлика между групите с асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.

При отчитане честотата на основните сърдечно-съдови рискови фактори между двете групи с подагра липсва сигнификантна разлика.

## 5.2. Промени в лабораторните показатели

### 5.2.1. Промени на пикочната киселина, уреята, креатининовия клирънс при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

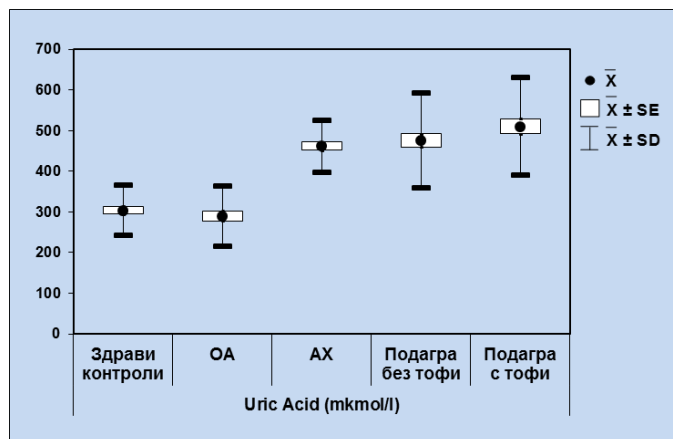
Влиянието на фактора болест върху изследваните показатели е проверено с методите на дисперсионния анализ (ANOVA).

**Таблица 4. Тестова статистика**

Показател	F	dfs	p
Uric Acid	48,92	4;204	<0,001
Urea	7,23	4;153	<0,001
eGFR	3,37*	4;89	0,013

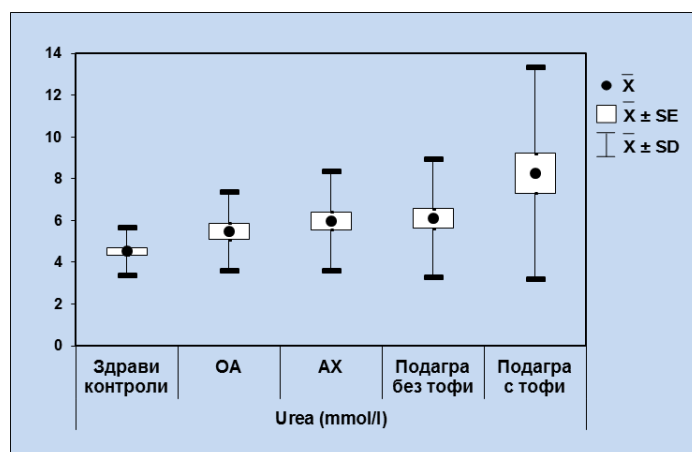
\*Статистика на Welch

При серумното ниво на пикочната киселина има сигнификантна разлика между здравите контроли и болните с асимптомна хиперурикемия, подагриците без и с тофи ( $p < 0.001$ ), (фиг. 10), докато между здравите и пациентите с остеоартроза липсва сигнификантна разлика ( $p = 0.376$ ). Между групата с остеоартроза и останалите групи болни има сигнификантна разлика ( $p < 0.001$ ). От средно  $304.23 \mu\text{mol/l}$  при здравите пикочната киселина се повишава до  $461.98 \mu\text{mol/l}$  в групата с асимптомна хиперурикемия, достига до  $475.98 \mu\text{mol/l}$  при подагриците без тофи и до  $510.60 \mu\text{mol/l}$  при болните с тофи. Между групата с асимптомна хиперурикемия и подагриците без тофи не установихме сигнификантна разлика ( $p = 0.492$ ). Подагриците с тофи са със значимо по-високо ниво на пикочната киселина от пациентите с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.025$ ). Между двете групи – подагра с тофи и без тофи, не се установи сигнификантна разлика по този показател ( $p = 0.164$ ). Puig и сътр. установяват, че болните с тофи екскретират през бъбрека по-малко количество пикочна киселина [195].



**Фигура 10.** Обобщаващи статистически характеристики на пикочната киселина

Промените в серумното ниво на уреята са паралелни с промените в серумното ниво на пикочната киселина. Отново нивото ѝ се повишава сигнификантно от средно 4.52 mmol/l при контролната група на 8.26 mmol/l при болните с тофи ( $p < 0.001$ ), (фиг. 11). Между групите болни серумното ниво на уреята е най-високо при подагриците с тофи. Когато сравнихме двете групи подагрици, наблюдавахме тенденция за по-висока стойност на уреята при болните с тофи, но сигнификантност не се достигна ( $p = 0.051$ ).

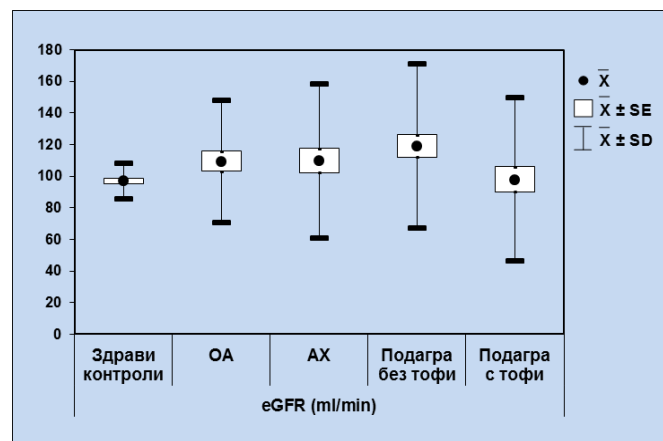


**Фигура 11.** Обобщаващи статистически характеристики на уреята

Креатининовият клирънс от средно 97.13 ml/min при здравите контроли се повишава сигнификантно на 109.45 ml/min в групата с остеоартроза ( $p = 0.009$ ). При асимптомната хиперурикемия достига средна



стойност 109.89 ml/min. В групата на подагриците без тофи се повишава до 119.16 ml/min и разликата със здравите е сигнификантна ( $p = 0.045$ ), след което се понижава до 98.06 ml/min при болните с тофи. Между четирите групи болни липсва сигнификантна разлика в този показател (фиг. 12). При подагриците с тофи в сравнение с тези без тофи креатининовият клирънс е по-нисък, без да се достига сигнификантност ( $p = 0.054$ ). При болните с тофи той варира в много широки граници ( $96.06 \pm 51.54$  ml/min) и делът на пациентите с понижена гломерулна филтрация е най-голям при тях (52.4%). Може би тофите акселерират бъбречната недостатъчност, имайки предвид че пикочната киселина се екскретира през бъбрека чрез трифакторния модел [173]. От своя страна бъбречната недостатъчност модифицира класическите рискови фактори, утежнява дислипидемията и атеросклерозата. Тя се явява комплексен и със самостоятелно значение сърдечно-съдов рисков фактор, който доказано има значение за ранното съдово засягане, и то по характерен начин. Бъбречната недостатъчност се асоциира с трансформация на гладкомускулните клетки в медията на съда в остеобластоподобни [148].



**Фигура 12.** Обобщаващи статистически характеристики на креатининовия клирънс

Установихме статистически значима обратнопропорционална корелация между eGFR и IMT в групите с асимптомна хиперурикемия ( $r = -0.459$ ,  $p = 0.003$ ), с подагрозен артрит без тофи ( $r = -0.430$ ,  $p = 0.001$ ) и с

подагра с тофи ( $r = -0.412$ ,  $p = 0.007$ ). Значима обратнопропорционална корелация доказахме и между eGFR и резистивния индекс на общите сънни артерии (CCARI) при групите с асимптомна хиперурикемия ( $r = -0.330$ ,  $p = 0.037$ ), с подагрозен артрит без тофи ( $r = -0.375$ ,  $p = 0.006$ ) и с подагра с тофи ( $r = -0.484$ ,  $p = 0.001$ ).

*Получените данни дават основание да се предположи, че пикочната киселина, уреята и гломерулната филтрация не могат да отразят добре сърдечно-съдовия риск при групите с асимптомна хиперурикемия, подагра без тофи и подагра с тофи.*

### **5.2.2. Промени в серумните липиди при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи**

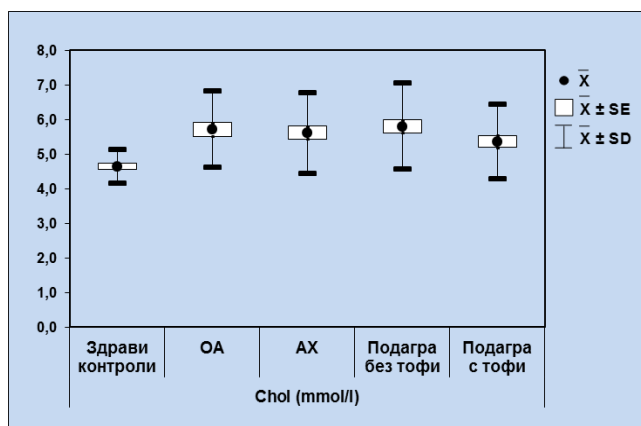
Наблюдава се статистически значима връзка между показателите на липидния статус и наличието на болест (табл. 5).

*Таблица 5. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA*

Показател	F	dfs	p
Chol	7,51	4;186	<0,001
HDL	7,05	4;175	<0,001
LDL	9,01	4;166	<0,001
VLDL	9,87	4;161	<0,001
TG	3,25	4;187	0,013

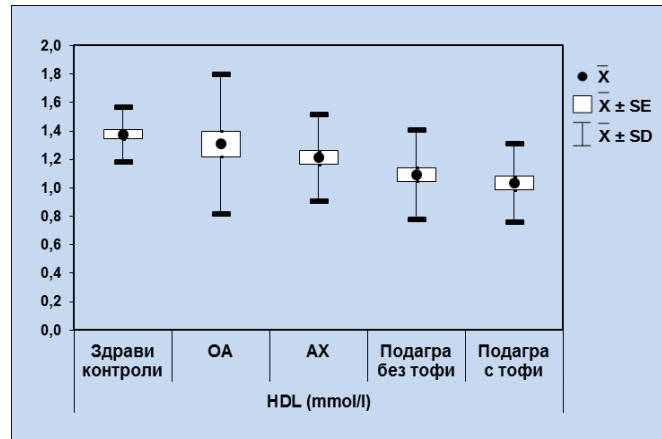
Между здравите контроли и четирите групи болни има сигнификантна разлика в серумното ниво на общия холестерол ( $p < 0.001$ ), (фиг. 13). Между болните липсва сигнификантна разлика по този показател. Наблюдавахме тенденция за по-висок холестерол при

подагриците без тофи (5.81 mmol/l) в сравнение с подагриците с тофи (5.37 mmol/l), ( $p = 0.092$ ).



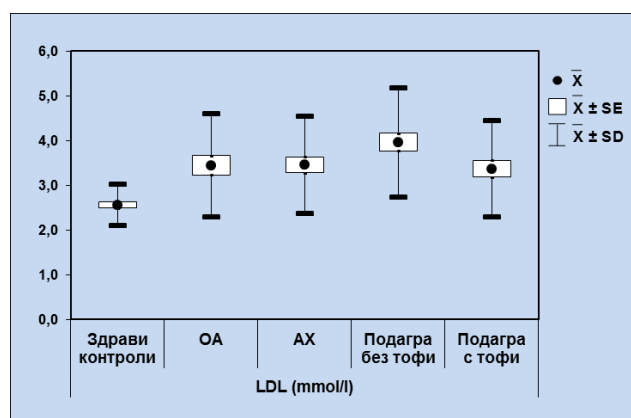
**Фигура 13.** Обобщаващи статистически характеристики на холестерола

Установихме, че нивото на HDL от средно 1.38 mmol/l при контролите намалява на средно 1.03 mmol/l при подагриците с тофи ( $p < 0.001$ ), (фиг. 14). Подагриците с тофи са със значимо по-ниска стойност на HDL от групата с асимптомна хиперурикемия, където средната стойност е 1.21 mmol/l ( $p = 0.012$ ). Средната стойност на HDL се понижава на 1.09 mmol/l при подагриците без тофи, без да се достига сигнификантна разлика ( $p = 0.092$ ). От средно 1.31 mmol/l при групата с остеоартроза HDL се понижава сигнификантно при подагриците без тофи ( $p = 0.040$ ) и подагриците с тофи ( $p = 0.007$ ). Между двете групи с подагра липсва сигнификантно различие по този показател ( $p = 0.387$ ). Голяма част от подагриците провеждат лечение с антилипемични медикаменти (статици). Те по-слабо повлияват нивото на HDL. Ниският HDL е фактор, който значимо покачва сърдечно-съдовия риск, и в случая болните с подагра са най-застрашени [21, 75].



**Фигура 14.** Обобщаващи статистически характеристики на HDL

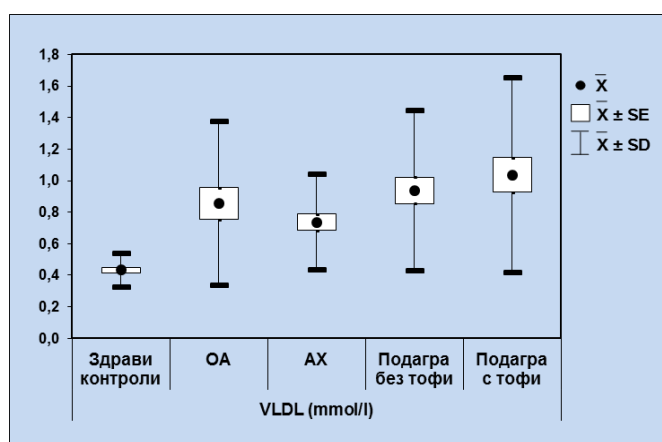
Между здравите контроли и останалите групи болни има сигнификантна разлика в нивата на LDL ( $p < 0.001$ ), (фиг. 15). Между групите болни най-ниски средни стойности установихме при подагриците с тофи (3.37 mmol/l), при болните с остеоартроза (3.45 mmol/l), при болните с асимптомна хиперурикемия (3.46 mmol/l) и най-високи стойности се отчетоха при подагриците без тофи (3.97 mmol/l). Сигнификантна разлика има между двете групи с подагра, като LDL е по-висок при тези без тофи ( $p = 0.036$ ). LDL е значим сърдечно-съдов рисков фактор и се отчита от почти всички точкови системи за оценка на риска.



**Фигура 15.** Обобщаващи статистически характеристики на LDL

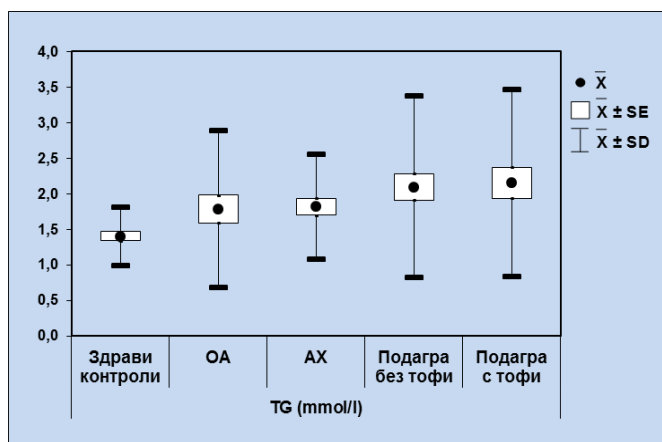
По показател VLDL между здравите контроли и четирите групи болни има сигнификантна разлика ( $p < 0.001$ ), (фиг. 16). От 0.43 mmol/l

при здравите контроли се повишава на 0.74 mmol/l при групата с асимптомна хиперурикемия, на 0.85 mmol/l при пациентите с остеоартроза, на 0.94 mmol/l при подагриците без тофи и на 1.04 mmol/l при подагриците с тофи. Между групата с асимптомна хиперурикемия, подагриците без тофи и с тофи се установи сигнификантна разлика ( $p = 0.047$ ), ( $p=0.014$ ). Между двете групи с подагра липсва значима разлика ( $p = 0.777$ ). Между групата с остеоартроза и подагра с тофи има сигнификантна разлика ( $p = 0.048$ ), докато с групата на подагриците без тофи няма такава ( $p = 0.530$ ).



**Фигура 16.** Обобщаващи статистически характеристики на VLDL

Триглицеридите се повишават също сигнификантно – от средно 1.40 mmol/l при здравите на 2.15 mmol/l при болните с тофи ( $p = 0.001$ ), (фиг. 17). Между четирите групи болни не установихме сигнификантна разлика.



**Фигура 17.** Обобщаващи статистически характеристики на TG

При разпределението на болните по основни рискови фактори всички групи показаха висока честота на дислипидемията. Най-ниска е тя при болните с асимптомна хиперурикемия – 87.2%. В групата с остеоартроза 90.6% от болните са с дислипидемия, докато 100% от подагриците са с дислипидемия (табл. 2). Някои изследователи считат, че дислипидемията може да предизвика хиперурикемия чрез негативния си ефект върху бъбречната функция [142]. При наличието на лека до умерена бъбречна дисфункция дислипидемията играе важна роля в атерогенезата, въпреки че някои проучвания показват, че при тези обстоятелства тя не е самостоятелен рисков фактор, а се свързва повече с конвенционалния рисков профил [55].

*Атерогенният профил на дислипидемията при различните групи болни дава противоречиви резултати.*

*Дислипидемията при болните от подагра се дължи на нисък HDL, висок VLDL и високи TG.*

### **5.2.3. Промени в хемоглобина и хематокрита при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи**

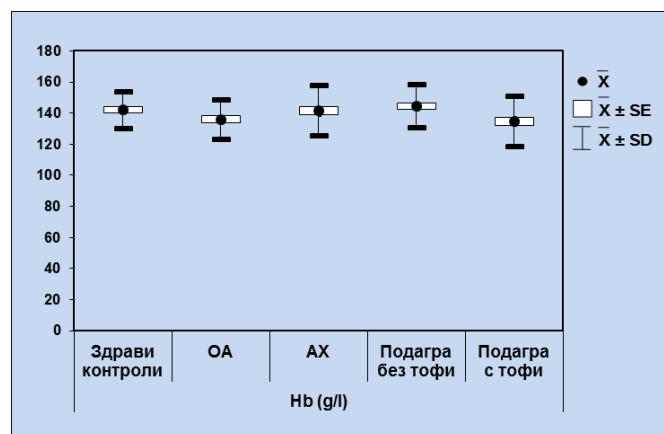
Чрез теста ANOVA установихме асоциация между наличието на болест и промените в хемоглобина ( $p = 0.009$ ), но асоциация между болестта и промените в хематокрита не се доказва ( $p = 0.052$ ), (табл. 6).

*Таблица 6. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA*

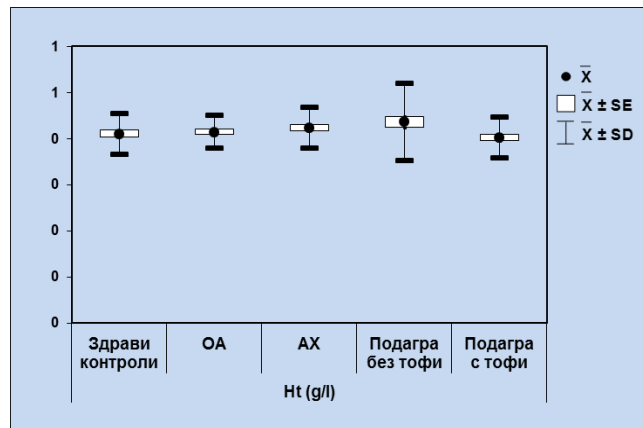
Показател	F	dfs	p
Hb	3,489	4;203	0,009
Ht	2,366	4;195	0,054

Според средните стойности на хемоглобина между здравите контроли и четирите групи болни има сигнификантна разлика с групата с остеоартроза ( $p = 0.034$ ) и подагриците с тофи ( $p = 0.023$ ). От средно 142.02 g/l при здравите неговото ниво се понижава на 135.97 g/l в групата остеоартроза. В групата с асимптомна хиперурикемия се повишава до 141.35 g/l и достига 144.24 g/l при подагриците без тофи, след което се понижава до 134.78 g/l при подагриците с тофи. Наблюдавахме тенденция за значимо по-нисък хемоглобин при болните с тофи в сравнение тези с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.068$ ).

Сигнификантна разлика установихме между подагриците с тофи и групата с остеоартроза ( $p = 0.006$ ). Болните с тофи в сравнение с подагриците без тофи са със значимо по-нисък хемоглобин ( $p = 0.003$ ), (фиг. 18). Промените в хематокрита се развиват паралелно и затова няма да се коментират поотделно (фиг. 19).



**Фигура 18.** Обобщаващи статистически характеристики на хемоглобина



**Фигура 19.** Обобщаващи статистически характеристики на хематокрита

Анемията е значим сърдечно-съдов рисков фактор и при болните с тофи тя е със смесена генеза. От една страна, делът на болните с намалена гломерулна филтрация е най-висок в тази група (52.4%). От друга страна – анемията може до голяма степен да се дължи на поддържането на възпалителна активност – inflammation anemia [225, 247].

Анемията като рисков фактор предизвиква увеличаване на сърдечния индекс. Хроничното нарастване на сърдечния индекс причинява ремоделиране на еластичните артерии, каквито са аортата и каротидите [208]. В резултат на това ремоделиране се задебелява ИМТ и се развива артериосклероза. И двата механизма са в основата на съдовото увреждане на таргетните органи. Анемията може да е предизвикана от хронична бъбречна и сърдечна недостатъчност, но може и самата тя да ги предизвиква. Процесите са свързани и взаимно се усложняват [72].

*Прави впечатление сигнификантната разлика в стойностите на хемоглобина и хематокрита между подагриците без тофи и с тофи. Анемията е важен сърдечно-съдов рисков фактор и този резултат може би има връзка с хроничното възпаление, защото тофите не са пасивни структури. Те са активни грануломи.*



### 5.2.4. Промени в гликирания хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>%) и НОМА индекса при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

Сигнификантна връзка между наличието на болест и стойностите на HbA<sub>1c</sub>% и НОМА индекса не се установи.

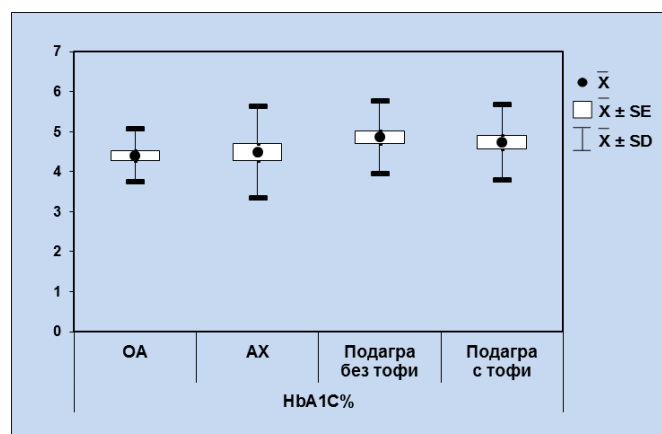
*Таблица 7. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и Kruskal-Wallis*

Показател	Статистика	dfs	p
HbA <sub>1c</sub> %	1,50 (F)	3;112	0,219
НОМА	0,55 (X)	3	0,718

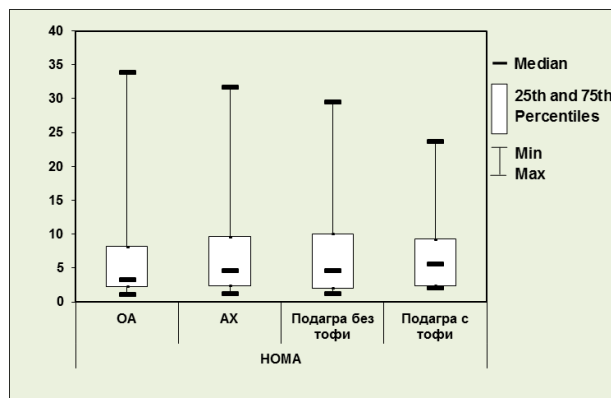
(X) – тест на Kruskal-Wallis

(F) – тест ANOVA

HbA<sub>1c</sub>% и НОМА индексът не бяха определяни при здравите контроли и затова те не бяха включени в анализа. Между четирите групи болни не се установи сигнификантна разлика в средните стойности на HbA<sub>1c</sub>% и НОМА индекса. Резултатите са представени графично (фиг. 20 и 21). През последните години става ясно, че инсулиновата резистентност и ендотелната дисфункция имат централна роля в патогенезата на атеросклерозата. Доказана е връзката на инсулиновата резистентност с ендотелната дисфункция и сърдечно-съдовия риск.



*Фигура 20. Обобщаващи статистически характеристики на HbA<sub>1c</sub>%*

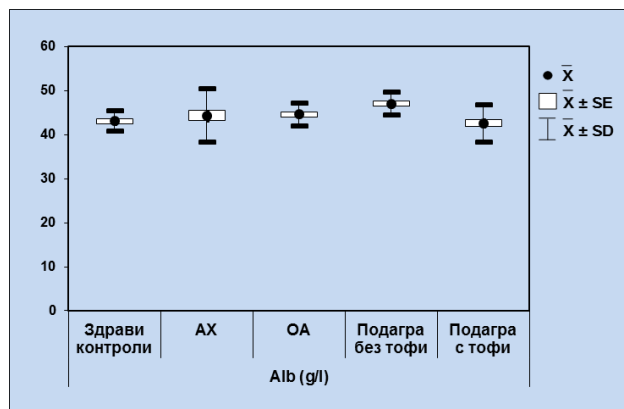


**Фигура 21.** Обобщаващи статистически характеристики на НОМА индекса

Няма статистически значима разлика между изследваните групи болни при нивата на гликирания хемоглобин и НОМА индекса. Ако има разлика в сърдечно-съдовия риск, то тя не се дължи на инсулиновата резистентност.

### 5.2.5. Серумно ниво на албумина при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

Серумното ниво на албумина се понижава несигнификантно – от средно 43.02 g/l при здравите контроли на 42.60 g/l при болните с тофи ( $p = 0.735$ ), (фиг. 22). Нивото на албумина е сигнификантно по-ниско при подагриците с тофи в сравнение с подагриците без тофи ( $p < 0.001$ ). Въпреки че нивото на албумина е най-ниско при болните с тофи, при сравнението с групата с асимптомна хиперурикемия не се установи сигнификантна разлика ( $p = 0.222$ ). Болните с асимптомна хиперурикемия са със значимо по-ниско серумно ниво на албумина в сравнение с подагриците без тофи ( $p = 0.032$ ). Получените резултати могат да се обяснят с факта, че голяма част от болните с асимптомна хиперурикемия са с понижена гломерулна филтрация (39%) и не се установява сигнификантна разлика в средните стойности на креатининовия клирънс между болните с асимптомна хиперурикемия и с подагра с тофи.



**Фигура 22.** Обобщаващи статистически характеристики на албумина

Установено е, че с намаляването на серумния албумин се увеличава възможността за отлагане на свободната йонизирана калциева фракция в съдовата стена [148].

*Тежестта на болестта не се асоциира със серумния албумин, който е адитивен фактор за съдова увреда.*

### 5.2.6. Промени в острофазовите показатели при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

При здравите контроли острофазовите показатели са изследвани при малък брой участници и поради тази причина те не влизат в статистическия анализ. Установихме връзка между наличието на болест и промените в СУЕ и С-реактивния протеин чрез теста ANOVA и непараметричния тест на Kruskal-Wallis.

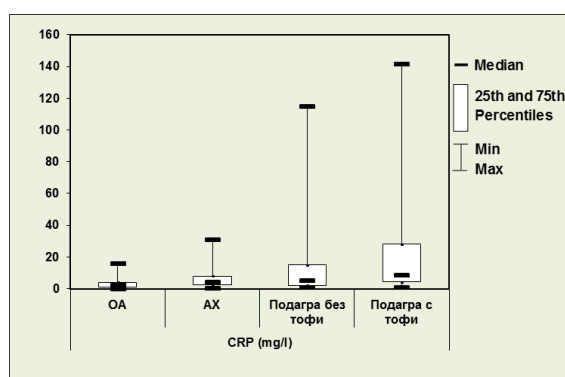
**Таблица 8.** Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и непараметричния тест на Kruskal-Wallis

Показател	Статистика	dfs	p
CYE	6,12 (F)	3;130	< 0,001
CRP	4,17 (X)	3	< 0,001

(X) – тест на Kruskal-Wallis

(F) – тест ANOVA

Медианата на С-реактивния протеин при болните с остеоартроза е най-ниска – 2.69 mg/l. Повишава се сигнификантно на 4.24 mg/l в групата с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.024$ ). При подагриците без тофи достига до 5.38 mg/l ( $p = 0.002$ ), а при болните с тофи до 8.48 mg/l ( $p < 0.001$ ). Болните с тофи в сравнение с останалите групи болни са със сигнификантно най-висок С-реактивен протеин (фиг. 23). Между двете групи с подагра няма сигнификантна разлика в процента на болните в подагрозна криза ( $p = 0.157$ ), (табл. 9).



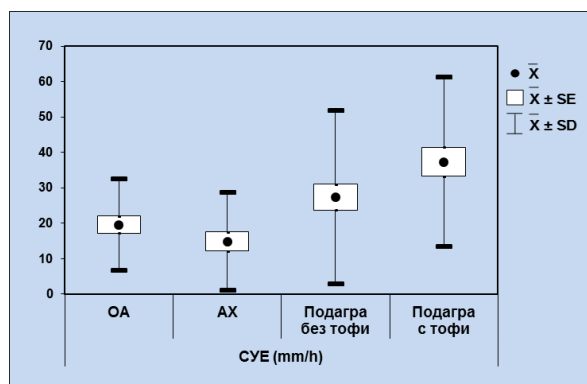
**Фигура 23.** Обобщаващи статистически характеристики на С-реактивния протеин

**Таблица 9.** Разпределение на болните с подагра в зависимост от състоянието в междупристъпен период и в подагрозна криза

Болни с подагра	Подагра между пристъп n (%)	Подагра в пристъп n (%)	Общо n (%)	p
Подагра без тофи	37 (60,7)	15 (45,5)	52 (55,3)	0,157
Подагра с тофи	24 (39,3)	18 (54,5)	42 (44,7)	
Общо	61 (100)	33 (100)	94 (100)	

СУЕ показва сходни промени. Показателят се повишава от 19.61 mm/h при групата на остеоартрозата на 37.32 mm/h при подагриците с тофи ( $p = 0.001$ ), (фиг. 24). Установихме, че СУЕ е по-ускорена при подагриците с тофи в сравнение с тези без тофи, но не се достига сигнификантна разлика ( $p = 0.074$ ). При асимптомната хиперурикемия СУЕ е сигнификантно по-ниска в сравнение с подагриците без тофи ( $p =$

0.007) и подагриците с тофи ( $p < 0.001$ ). Между двете групи асимптомна хиперурикемия и остеоартроза няма сигнификантна разлика по този показател ( $p = 0.193$ ).



**Фигура 24.** Обобщаващи статистически характеристики на СУЕ

*Болните с тофи са със сигнификантно най-високо ниво на С-реактивния протеин, който би могъл да отразява хроничното възпаление на активните грануломи. Това би могло да обясни по-ниските нива на хемоглобина и хематокрита в тази група и да предполага по-висок сърдечно-съдов риск при тях.*

### **5.2.7. Промени в нивото на IL-1 $\beta$ и IL-18 при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи**

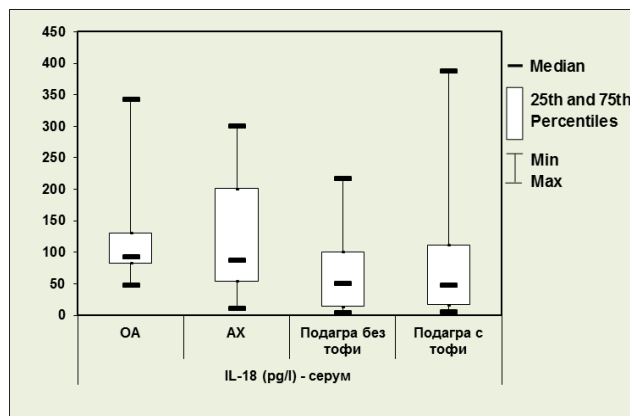
Серумното ниво на IL-1 $\beta$  и IL-18 не е определяно при здрави контроли. Установихме, че при повечето от болните серумното ниво на IL-1 $\beta$  е под минималните откриваеми стойности за кита. Поради това разделихме болните на две групи: болни, при които има резултат, и болни с неоткриваемо ниво на протеинова експресия. С точния тест на Фишер се установи връзка между серумното ниво на IL-1 $\beta$  и наличието на болест (табл. 10).

**Таблица 10.** Изследване на връзката между серумното ниво на IL-1 $\beta$  и наличието на болест с точен тест на Фишер

Група	IL-1 $\beta$ - серум			p
	Неоткриваемо ниво n (%)	Ниво над 0.3 pg/ml n (%)	Общо n (%)	
АХ	24 (39,3)	1 (16,7)	25 (37,3)	0,028
ОА	17 (27,9)	0 (0,0)	17 (25,4)	
Подагра без тофи	9 (14,8)	4 (66,7)	13 (19,4)	
Подагра с тофи	11 (18,0)	1 (16,7)	12 (17,9)	
Общо	61 (100)	6 (100)	67 (100)	

Между серумното ниво на IL-18 и наличието на болест не се установи сигнификантна асоциация ( $p = 0.052$ ). Медианата на IL-18 в групата с остеоартроза е 92.90 pg/ml (фиг. 25), в групата с асимптомна хиперурикемия се променя несигнификантно на 87.20 pg/ml ( $p = 0.382$ ), след което при подагриците без тофи се понижава до 51.30 pg/ml и достига медиана 47.60 pg/ml при подагратата с тофи. Между групите болни не се установи сигнификантна разлика. Наблюдавахме тенденция за по-високо ниво на протеинова продукция в групата с остеоартроза в сравнение с тази с подагра с тофи ( $p = 0.052$ ).

Има публикации, в които се съобщава, че серумното ниво на IL-18 се асоциира с повишен риск от сърдечно-съдов инцидент [27, 154, 273]. В литературата е описано, че серумното му ниво се повишава при състояния, характеризирани се с хипоксия [274]. Ние разделихме болните на две групи според концентрацията му:  $\leq 100$  pg/ml и  $> 100$  pg/ml. Сигнификантна асоциация между по-високото ниво на протеинова експресия и преживян сърдечно-съдов инцидент не се установи ( $p = 0.461$ ), (табл. 11).



**Фигура 25.** Обобщаващи статистически характеристики на IL-18

**Таблица 11.** Изследване на връзката между серумното ниво на IL-18 и сърдечно-съдов инцидент

Сърдечно-съдов инцидент	IL-18 серум		Общо	p
	≤100 pg/ml	>100 pg/ml		
Не	40 (88,9)	18 (81,8)	58 (86,6)	0,461
Да	5 (11,1)	4 (18,2)	9 (13,4)	
Общо	45 (100)	22 (100)	67 (100)	

В групата с асимптомна хиперурикемия установихме значима корелация между серумното ниво на IL-18 с индекса на левокамерната мускулна маса ( $r = 0.446$ ,  $p = 0.029$ ) и дебелината на интима-медия комплекса ( $r = 0.515$ ,  $p = 0.008$ ). При болните с подагра без и с тофи подобни корелации не се установиха.

*Серумното ниво на IL-1 $\beta$  и IL-18 не отразява тежестта на болестта и сърдечно-съдовия риск при болните от подагра.*

### 5.3. Ехографски промени на бъбреците, сърцето и каротидните артерии, свързани с възрастта

Здравите контроли бяха подбрани да са възрастово съотносими към другите групи. От резултатите се вижда промяната на някои параметри с възрастта. За да се прецени връзката на показателите с възрастта, здравите

контроли бяха разделени на три възрастови групи. Участниците в проучването бяха без обичайните рискови фактори и с нормални стойности на контролните лабораторни показатели.

**Таблица 12.** *Описателна статистика на бъбречните показатели при здравите контроли по възрастови групи*

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Median	Min	Max
eGFR	< 40	6	110,90	18,90	104,67	93,12	139,60
	40-60	21	96,67	9,23	94,17	90,34	128,48
	> 60	11	91,97	1,06	91,76	90,6	94,59
RRI	< 40	6	0,58	0,04	0,57	0,54	0,65
	40-60	21	0,57	0,03	0,57	0,53	0,66
	> 60	14	0,64	0,04	0,65	0,57	0,69
RVp	< 40	5	34,8	2,98	33,7	31,9	39,3
	40-60	20	35,54	7,81	37,05	20,8	49,35
	> 60	13	37,45	10,04	36,35	19,70	53,30
RVd	< 40	5	14,55	2,26	14,55	11,9	17,7
	40-60	20	15,33	3,34	15,15	9,3	22,85
	> 60	13	12,92	4,25	12,85	7,30	22,15

**Таблица 13.** *Описателна статистика на сърдечните показатели в групата на здравите контроли по възрастови групи*

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Ao	< 40	6	31,5	4,1	31,0	27,0	37,0
	40-60	21	31,9	4,5	31,0	24,0	43,0
	> 60	14	33,8	2,8	33,0	29,1	40,0
LA	< 40	6	31,5	4,5	31,5	25,0	38,0
	40-60	21	30,6	4,7	31,0	22,0	39,0
	> 60	14	36,0	3,0	36,5	32,0	40,0
TDVi	< 40	6	55,2	11,9	52,3	43,9	70,5
	40-60	21	49,6	12,7	54,1	29,1	68,5
	> 60	13	56,7	10,6	53,3	41,2	78,5
TSVi	< 40	6	14,7	2,0	14,1	12,5	17,8
	40-60	21	14,3	5,3	15,3	6,3	23,8
	> 60	13	16,6	3,3	17,5	10,7	21,7



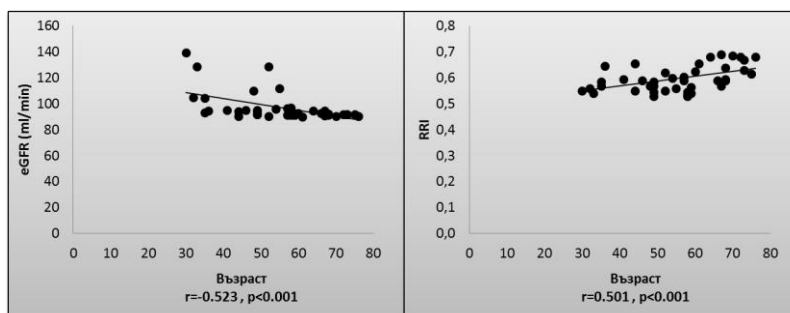
SVi	< 40	6	40,6	10,3	39,2	30,3	52,7
	40-60	21	35,8	9,7	37,4	22,4	60,3
	> 60	13	40,0	8,1	40,1	30,0	57,0
EF%	< 40	6	73,2	3,5	73,5	67,8	77,2
	40-60	21	71,7	5,0	71,7	63,4	79,3
	> 60	14	70,5	3,5	71,1	65,5	76,6
FS%	< 40	6	42,3	3,0	42,6	37,9	45,8
	40-60	20	40,9	4,1	41,5	33,7	47,0
	> 60	14	40,1	2,9	40,5	35,9	45,1
LVMI	< 40	6	77,2	19,4	79,9	46,9	104,4
	40-60	21	78,6	24,3	74,9	45,7	129,4
	> 60	13	96,6	21,9	95,7	64,9	129,7
E	< 40	6	0,71	0,10	0,74	0,54	0,80
	40-60	21	0,65	0,12	0,66	0,42	0,88
	> 60	14	0,62	0,16	0,62	0,36	0,99
A	< 40	6	0,44	0,09	0,43	0,31	0,59
	40-60	21	0,44	0,13	0,45	0,21	0,71
	> 60	14	0,58	0,17	0,55	0,32	0,94
E/A	< 40	6	1,70	0,42	1,66	1,24	2,20
	40-60	21	1,51	0,52	1,38	1,09	3,51
	> 60	13	1,10	0,25	1,14	0,64	1,50
DT	< 40	6	192,0	11,5	192,0	171,0	203,0
	40-60	21	194,6	15,7	199,0	160,0	224,0
	> 60	14	226,2	34,5	214,5	189,0	299,0
Sm	< 40	6	0,13	0,02	0,12	0,11	0,17
	40-60	21	0,13	0,03	0,13	0,09	0,18
	> 60	14	0,11	0,02	0,12	0,09	0,16
Em	< 40	6	0,20	0,04	0,19	0,16	0,25
	40-60	21	0,15	0,03	0,14	0,12	0,25
	> 60	14	0,12	0,02	0,12	0,08	0,15
Am	< 40	6	0,14	0,04	0,14	0,11	0,21
	40-60	21	0,12	0,03	0,12	0,06	0,24
	> 60	14	0,12	0,02	0,12	0,10	0,16
E/Em	< 40	6	3,67	0,57	3,62	3,00	4,44
	40-60	21	4,33	0,88	4,13	2,84	6,58
	> 60	14	5,36	1,58	4,92	3,58	9,00

**Таблица 14.** *Описателна статистика на показателите на каротидните артерии в групата на здравите контроли по възрастови групи*

Показател	Възрастова група	N	Mean	SD	Median	Min	Max
IMT	< 40	6	0,53	0,04	0,50	0,50	0,60
	40-60	21	0,58	0,05	0,60	0,50	0,70
	> 60	14	0,75	0,16	0,70	0,60	1,10
CCARI	< 40	6	0,64	0,02	0,63	0,61	0,66
	40-60	21	0,62	0,03	0,62	0,56	0,68
	> 60	14	0,67	0,03	0,67	0,61	0,72
CVp	< 40	3	27,8	9,5	31,0	17,1	35,3
	40-60	18	23,3	8,7	22,6	14,2	47,2
	> 60	11	38,4	14,8	34,4	18,7	66,1
CVd	< 40	3	9,8	3,1	10,3	6,4	12,6
	40-60	18	8,7	3,6	8,2	5,3	20,5
	> 60	11	12,0	4,4	11,1	6,0	18,1

Промени с възрастта бяха отчетени при някои ехографски и доплер-ехографски параметри на бъбреците, сърцето и каротидните артерии. Резистивният индекс на бъбреците се променя с възрастта, но не достига стойности, по-големи от 0.70. При нашите изследвания стойностите на RRI се движат от 0.53 до 0.69, средна стойност 0.60. RRI се променя сигнификантно с напредване на възрастта ( $r = 0.501$ ,  $p < 0.001$ ), (фиг. 26). С възрастта не се променят съществено пиковата и диастолната скорост на бъбречния кръвоток. За съжаление, ехографски не можем да установим структурата на бъбречните съдове поради малкия им размер и трудната визуализация (табл. 12).

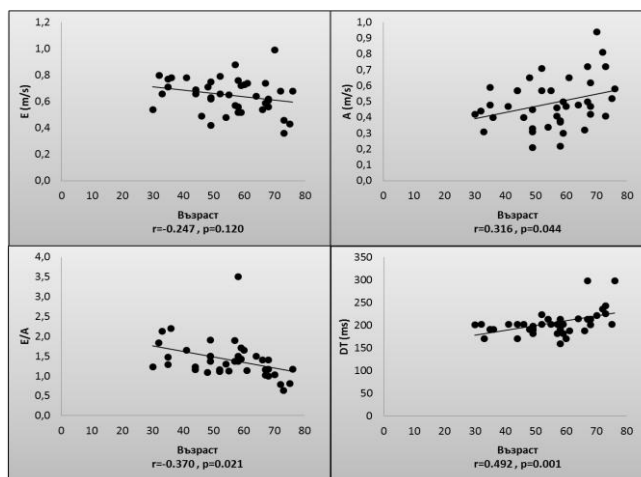
*RRI е доказан сърдечно-съдов рисков фактор и нараства сигнификантно с напредването на възрастта.*



**Фигура. 26.** Корелационна връзка между възрастта и някои бъбречни показатели

Левокамерната мускулна маса и индекс не се променят съществено с възрастта ( $r = 0.209$ ,  $p = 0.195$ ), (табл. 13). Показателите на трансмитралния кръвоток и движението на митралния клапен пръстен, характеризиращи диастолната функция, се променят сигнификантно (фиг. 27). С възрастта се променя структурата на миоцитите, а това се отразява на трансмитралния кръвоток и движението на сърдечните стени [269]. Е-вълната намалява и при здравите контроли се движи от 0.36 до 0.99, средна стойност 0.65 m/s, а А-вълната – от 0.21 до 0.94, средна стойност 0.49 m/s. Съотношението Е/А също се движи в широки граници – от 0.64 до 3.51, със средна стойност 1.41, като високите стойности при здрави и млади хора са в резултат на еластичността на лявата камера с висок комплайънс и голяма всмукваща сила.

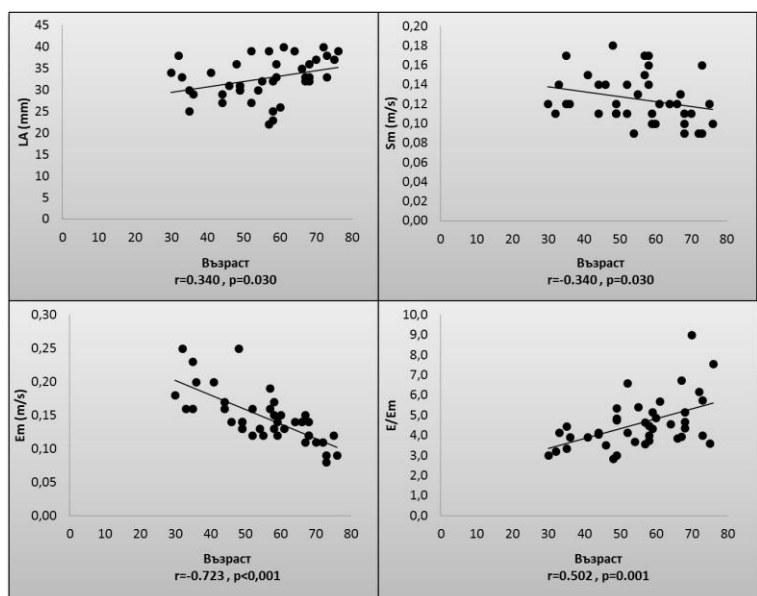
С възрастта се удължава сигнификантно времето на децелерация ( $r = 0.492$ ,  $p = 0.001$ ) и това удължаване отразява намаляването на комплайънса на левокамерния миокард в резултат на натрупване на колагенови влакна и промяна в структурата на миоцитите.



**Фигура 27.** Корелационна връзка между възрастта и показателите E-вълна, A-вълна, съотношението E/A и DT

С напредване на възрастта Em сигнификантно се понижава ( $r = -0.723$ ,  $p < 0.001$ ), но не спада под  $0.10 \text{ m/s}$  (фиг. 28). Отношението E/Em, отразяващо директно налягането на лявокамерно пълнене, сигнификантно се повишава с напредване на възрастта ( $r = 0.502$ ,  $p = 0.00$ ), но никога не преминава 10. Лявото предсърдие сигнификантно се увеличава с напредването на възрастта ( $r = 0.340$ ,  $p = 0.030$ ), но не надхвърля нормалните стойности. LVMI не се променя значимо с напредването на възрастта ( $r = 0.209$ ,  $p = 0.195$ ) и също не надхвърля нормата, табл. 13.

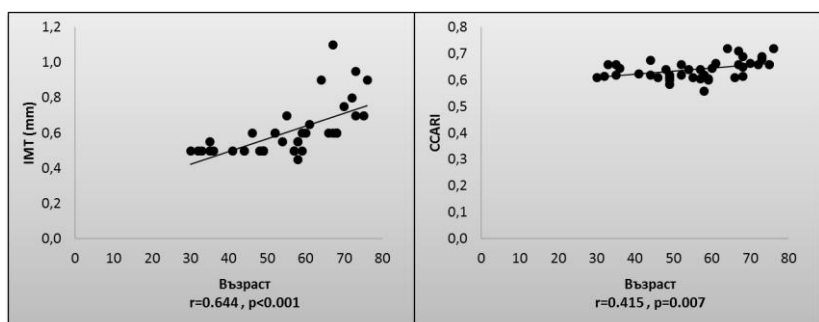
Показателят Sm, характеризиращ систолната функция на лявата камера, се понижава сигнификантно с напредване на възрастта ( $r = -0.340$ ,  $p = 0.030$ ).



**Фигура 28.** Корелационна връзка между възрастта и показателите LA, Sm, Em и E/Em

Показателите LA, E/A, DT, Em, E/Em и Sm имат доказана връзка със сърдечно-съдовия риск и се променят сигнификантно с напредване на възрастта, докато други показатели като LVMI, които също имат връзка със сърдечно-съдовия риск, не се променят сигнификантно.

С възрастта нараства и дебелината на комплекса интима-медия, но рядко достига стойности над 1 mm при липса на други рискови фактори (фиг. 29). Промените в CCARI с възрастта също са значими ( $r = 0.415$ ,  $p = 0.007$ ). Въпреки това неговите стойности рядко достигат 0.70 (табл.14).



**Фигура 29.** Корелационна връзка между възрастта и показателите IMT и CCARI

*Показателите на каротидните артерии IMT и CCARI са доказан маркер за субклинична атеросклероза и се променят сигнификантно с напредване на възрастта.*

#### **5.4. Промени в показателите на бъбречния кръвоток при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи**

От години в научните среди тече дебат за значението на RRI като показател за бъбречно увреждане. По-голямата част от проучванията потвърждават покачването му паралелно със степента на бъбречно увреждане [92, 184, 191, 192, 198, 221]. Между резистивния индекс на бъбреците и гломерулната филтрационна скорост съществува обратнопропорционална зависимост [129, 191].

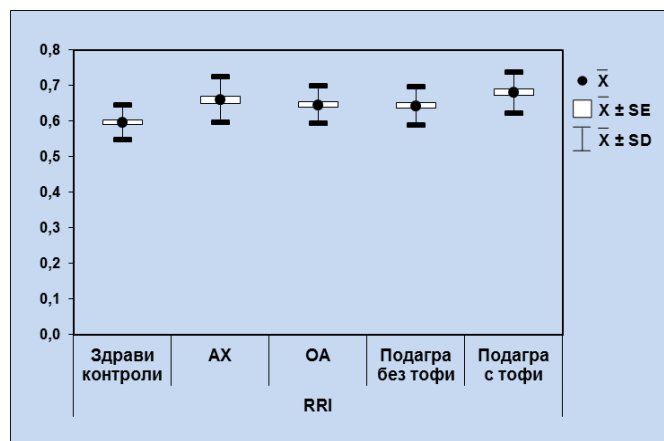
Проведеният тест ANOVA показва значима връзка на изследваните показатели на бъбреците с наличието на болест, като само за показателя RVp не се наблюдава такава връзка (табл. 15).

*Таблица 15. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA*

Показател	F	dfs	p
RRI	12,986	4;206	<0,001
RVp	2,215	4;203	0,069
RVd	7,396	4;203	<0,001

При RRI между здравите контроли и четирите групи болни установихме сигнификантна разлика ( $p < 0.001$ ), (фиг. 30). RRI от средно 0.60 при здравите се повишава на 0.64 при подагриците без тофи. RRI достига средна стойност 0.65 в групата на остеоартрозата, 0.66 в групата с асимптомна хиперурикемия и 0.68 при групата с подагра с тофи. Между групите с асимптомна хиперурикемия, с остеоартроза, подагратата без и с

тофи липсва сигнификантна разлика. Болните с тофи са със значимо по-висок RRI от пациентите с остеоартроза ( $p = 0.009$ ) и с подагра без тофи ( $p = 0.002$ ). Беше интересно за нас да установим, че съществува обратно-пропорционална корелация между RRI и eGFR в групите с асимптомна хиперурикемия ( $r = -0.484$ ,  $p = 0.001$ ) и с подагра с тофи ( $r = -0.553$ ,  $p < 0.001$ ), докато при подагриците без тофи подобна корелация не беше установена. Високият RRI при асимптомната хиперурикемия се обяснява с попадането в тази група на пациенти с влошена бъбречна функция и оттам – с повишени стойности на пикочната киселина. Механизмът на възникване при тях е преди всичко намаление на уратната екскреция, за разлика от пациентите с метаболитен синдром, при които в по-голяма степен е увеличена продукцията му. Доказахме значима корелация между RRI и IMT в групите с асимптомна хиперурикемия ( $r = 0.679$ ,  $p < 0.001$ ), с подагрозен артрит без тофи ( $r = 0.534$ ,  $p < 0.001$ ) и с подагра с тофи ( $r = 0.574$ ,  $p < 0.001$ ).

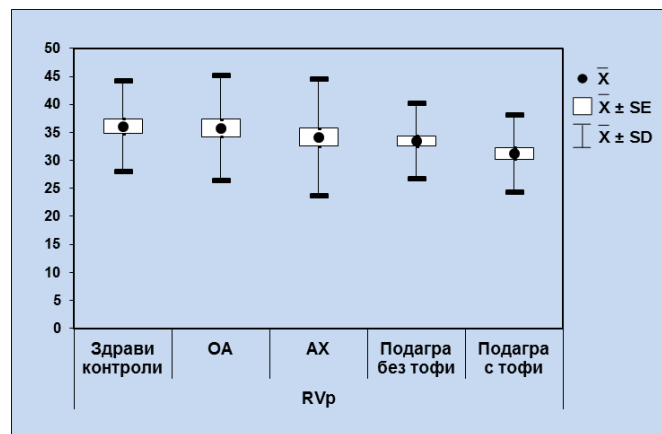


**Фигура 30.** Обобщаващи статистически характеристики на RRI

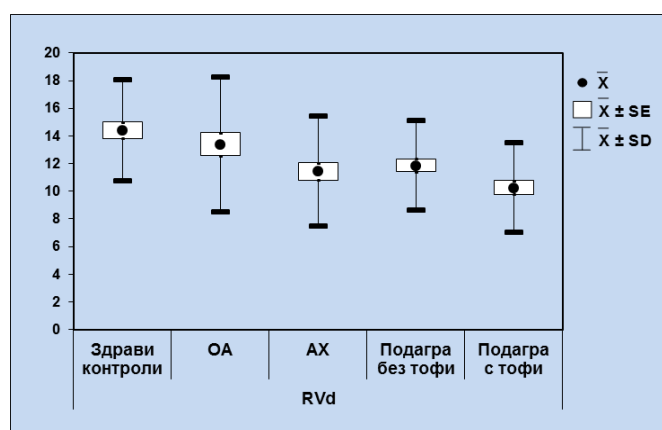
Разгледахме поотделно компонентите на резистивния индекс – пиковата (RVp) и диастолната скорост (RVd). Между здравите контроли и групите болни няма сигнификантна разлика в пиковата скорост. Сигнификантни различия между изследваните групи се наблюдават в диастолната скорост. Тя се понижава от средно 14.40 cm/s при здравите

контроли на 13.40 cm/s в групата с остеоартроза. Достига до 11.87 cm/s при подагриците без тофи, до 11.43 cm/s в групата с асимптомна хиперурикемия и се понижава до средна стойност 10.26 cm/s при подагриците с тофи. Болните с тофи са със значимо по-ниска RVd от групата с остеоартроза ( $p = 0.001$ ) и подагриците без тофи ( $p < 0.018$ ). Средните стойности на тези две скорости са представени на (фиг. 31 и 32).

Можем да направим извода, че при наличието на тофи повишаването на резистивния индекс се дължи на увеличаване на разликата между систолната и диастолната скорост, но за сметка на намаляването на диастолната без значима промяна на систолната.



**Фигура 31.** Обобщаващи статистически характеристики на RVp



**Фигура 32.** Обобщаващи статистически характеристики на RVd

Считаме, че понижената диастолна скорост на вътребъбречните артерии отразява влошеното органно кръвоснабдяване. Според нас



диастолната скорост по-добре отразява състоянието на бъбречната циркулация и крайната органна перфузия.

Изследванията ни показват, че с напредването на болестта пиковата скорост намалява малко. Установихме значителни промени в диастолната скорост, като при болните с асимптомна хиперурикемия и подагра с тофи е сигнификантно понижена. Резултатите обясняваме с факта, че голяма част от болните с асимптомна хиперурикемия са с понижена гломерулна филтрация, а тя корелира с висок резистивен индекс. За артериите, хранещи паренхимните органи, е характерна високата диастолна скорост. В случая ниските диастолни скорости отразяват влошаването на бъбречната перфузия. Може да се търси обяснение за влошената перфузия и в намаляването комплайънса на аортата и големите еластични артерии. Те служат за еластичен резервоар. В диастола потенциалната енергия се превръща в кинетична и поддържа висока диастолна скорост в паренхимните артерии от типа на реналните.

*Резистивният индекс на бъбреците е доказано свързан със сърдечно-съдовия риск и е сигнификантно по-висок при подагриците с тофи в сравнение с тези без тофи.*

### **5.5. Промени в показателите на сърцето при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи**

Резултатите от анализа на връзката между морфологичните и хемодинамичните показатели на сърцето и наличието на болест са представени на табл. 16.

**Таблица 16.** Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и непараметричния тест на Kruskal-Wallis

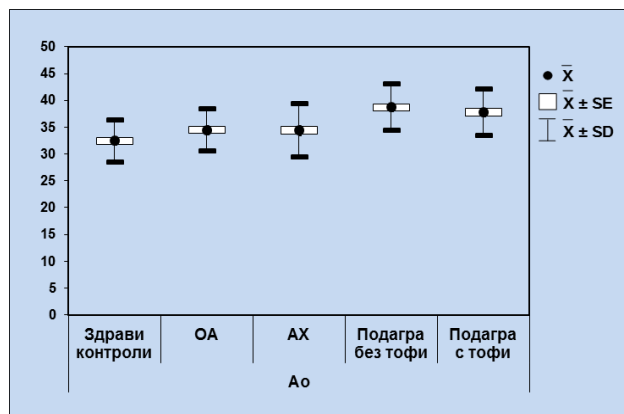
Показател	Статистика	dfs	p
Ao	15,83(F)	4;206	< 0,001
LA	16,48 (F)	4;206	< 0,001
TDVi	1,89 (F)	4;197	0,114
TSVi	4,02 (F)	4;197	0,004
SVi	0,89 (F)	4;197	0,471
EF%	3,81 (F)	4;205	0,005
FS%	3,15 (F)	4;205	0,015
Sm	6,70 (F)	4;203	< 0,001
LVMi	16,84 (F)	4;200	< 0,001
Е-вълна	2,35 (F)	4;202	0,055
А-вълна	7,82 (F)	4;199	< 0,001
Е/А	28,08 (X)	4	< 0,001
DT	10,35 (F)	4;196	< 0,001
Em	27,44 (F)	4;206	< 0,001
Am	10,02 (X)	4	0,040
Е/Em	9,52 (F)	4;201	< 0,001

(X) – тест на Kruskal-Wallis

(F) – тест ANOVA

Размерите на аортата се увеличават от средно 32.47 mm при здравите контроли на 37.76 mm при болните с тофи ( $p < 0.001$ ), (фиг. 33). Подагриците в сравнение с болните с асимптомна хиперурикемия и групата с остеоартроза са със значимо по-големи размери на аортата ( $p < 0.001$ ). Между подагриците с тофи и без тофи не установихме сигнификантна разлика в размера на аортата ( $p = 0.300$ ). Можем да обясним получените резултати с високия процент хипертоници при болните от подагра. С артериална хипертония са 82.7% от подагриците без тофи и 76.2% от подагриците с тофи. Друго възможно обяснение на резултатите е по-ранното връщане на рефлекторната вълна при ригидни големи съдове. Tang и сътр. установяват, че при болни с хипертония, но

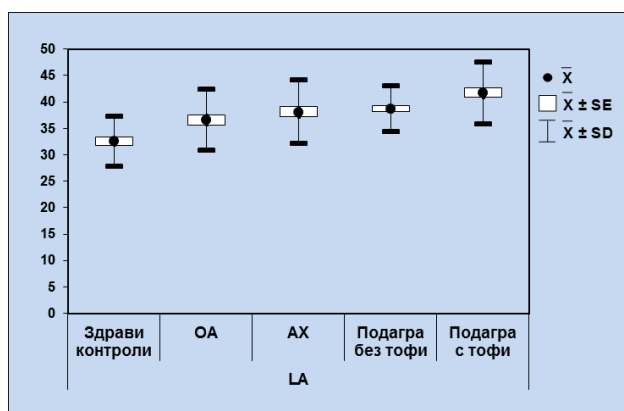
без метаболитен синдром, високото серумно ниво на пикочната киселина се асоциира независимо с размерите на аортата на нивото на синусите на Валсалва и проксималната асцендентна аорта [244], но няма проучване, свързващо тежестта на подаграта с нейните размери.



**Фигура 33.** Обобщаващи статистически характеристики на аортата

Увеличаването на размерите на аортата е свързано с повишаване на сърдечно-съдовия риск и нашето проучване показва, че има сигнификантна разлика между пациентите с подагра и останалите групи болни.

Размерите на лявото предсърдие се увеличават паралелно с напредването на болестта и най-големи размери има при подагриците с тофи (фиг. 34). От средно 32.59 mm при здравите контроли се увеличава на 41.75 mm при подагриците с тофи ( $p < 0.001$ ).



**Фигура 34.** Обобщаващи статистически характеристики на лявото предсърдие

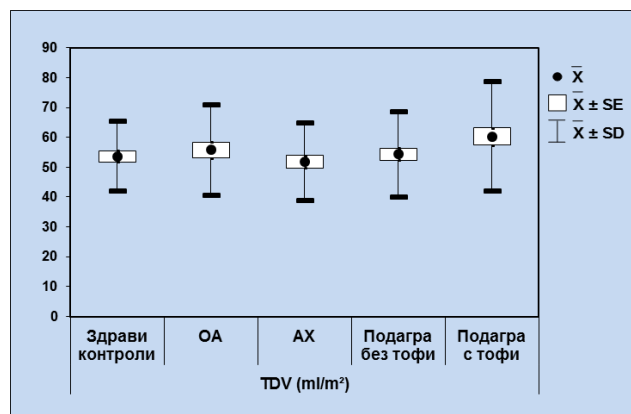
Подагриците с тофи са със сигнификантно по-големи размери на лявото предсърдие в сравнение с болните с подагрозен артрит без тофи ( $p = 0.006$ ), с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.007$ ) и с остеоартроза ( $p < 0.001$ ).

Промените, които настъпват в размерите на лявото предсърдие с напредването на болестта, са важни, защото те косвено, когато се тълкуват заедно с показателите на трансмитралния кръвоток и левокамерната хипертрофия, отразяват налягането на левокамерно пълнене при синусов ритъм, липса на значима клапа лезия и запазена помпена функция [23, 172].

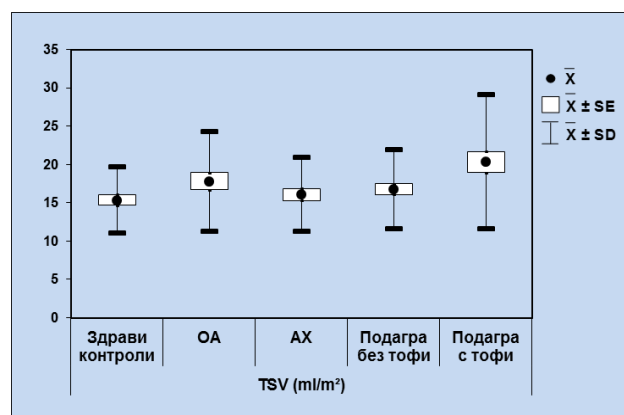
*Увеличаване на размерите на лявото предсърдие е пряко свързано с повишен сърдечно-съдов риск и нашето проучване показва, че при подагриците с тофи то е със сигнификантно най-големи размери.*

Теледиастолният обем (TDVi) се повишава, но не сигнификантно – от средно 53.65 ml/m<sup>2</sup> при здравите контроли на 60.27 ml/m<sup>2</sup> при подагриците с тофи ( $p = 0.058$ ), (фиг. 35). През 2014 г. Восзар и сътр. чрез компютърна томография на сърцето доказват частичната прогностична стойност на теледиастолния обем [28]. Телесистолният обем (TSVi) се повишава сигнификантно с прогресирането на болестта – от средно 15.37 ml/m<sup>2</sup> при здравите контроли на 20.32 ml/m<sup>2</sup> при подагриците с тофи ( $p = 0.002$ ), (фиг. 36). Подагриците с тофи са със значимо по-голям телесистолен обем в сравнение с подагриците без тофи ( $p = 0.019$ ) и болните с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.010$ ), но значима разлика с групата с остеоартроза не се установи ( $p = 0.178$ ). Доказано е, че промените в телесистолния обем са основен предиктор за преживяемостта при болни, преживели байпас хирургия [90].

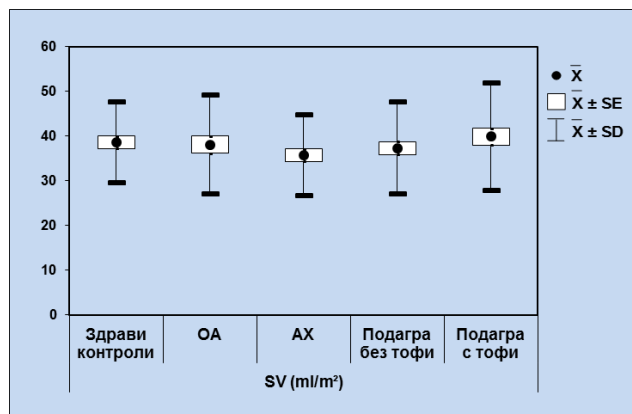
Производна на тези величини е ударният обем (SVi). Той не се променя сигнификантно с напредването на болестта и появата на тофи (фиг. 37). Средната му стойност при здравите контроли е 38.58 ml/m<sup>2</sup>, а при болните с тофи е 39.84 ml/m<sup>2</sup>. Изводът, който можем да направим, е, че промените в теледиастолния и телесистолния обем имат за цел да запазят ударния обем и така да приспособят организма към патологичните условия. Тези промени са свързани с активирането на механизмите на Frank-Starling и показват напреднал компенсаторен механизъм. Този извод, заедно с посочения – за намаляване на органната перфузия при напредване на патологичния процес, насочва към тезата, че при появата на тофи се засяга в по-голяма степен микроциркулацията, т.е. засягането е предимно от артериосклеротичен тип.



**Фигура 35.** Обобщаващи статистически характеристики на TDVi



**Фигура 36.** Обобщаващи статистически характеристики на TSVi

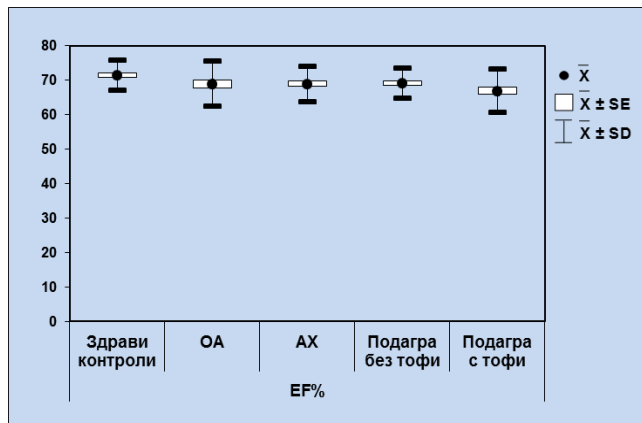


**Фигура 37.** Обобщаващи статистически характеристики на  $SV_i$

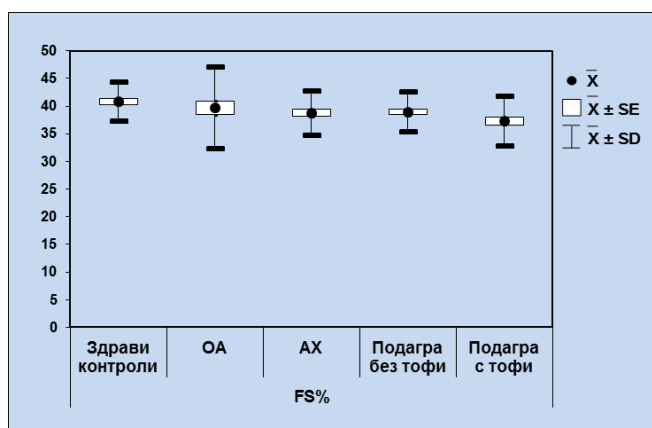
*Нарастването на  $TDV_i$  и  $TSV_i$  кореспондира с по-висок сърдечно-съдов риск, но нашето проучване показва, че те не могат да бъдат надеждни показатели при изследваните групи болни.*

Показателите на помпената функция на сърцето от конвенционалното ехографско изследване и тъканния доплер (Tissue Doppler Imaging) – EF, FS и Sm, са разгледани заедно. Средните им стойности са представени на фиг. 38, 39 и 40. Фракцията на изтласкване (EF) се понижава сигнификантно от средно 71.52% при здравите контроли на 66.91% при подагриците с тофи ( $p < 0.001$ ). Между четирите групи болни не установихме сигнификантна разлика в този показател. Подагриците с тофи бяха с по-ниска фракция на изтласкване от подагриците без тофи, но значима разлика не се достигна ( $p = 0.832$ ). Най-високи стойности фракцията на скъсяване (FS) има при здравите контроли (40.81%), понижава се последователно на 39.81% при групата с остеоартроза, на 38.95% при подагриците без тофи, на 38.78% при групата с асимптомна хиперурикемия и на 37.27% при болните с тофи. Между здравите контроли и групата с остеоартроза няма сигнификантна разлика в този показател ( $p = 0.398$ ), докато между здравите контроли и останалите групи болни разликата е сигнификантна. Между болните сигнификантна разлика има единствено между двете групи с подагра ( $p = 0.049$ ).

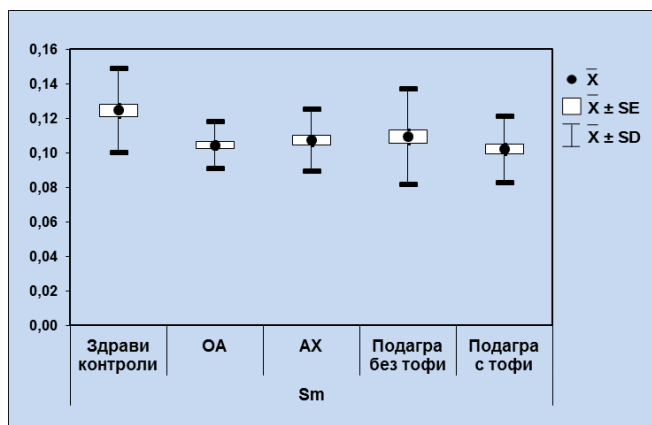
Показателят Sm от TDI се понижава значимо от средно 0.12 m/s при здравите контроли на 0.10 m/s при подагриците с тофи ( $p < 0.001$ ). Между групите болни липсва сигнификантна разлика в този показател.



Фигура 38. Обобщаващи статистически характеристики на EF



Фигура 39. Обобщаващи статистически характеристики на FS



Фигура 40. Обобщаващи статистически характеристики на Sm

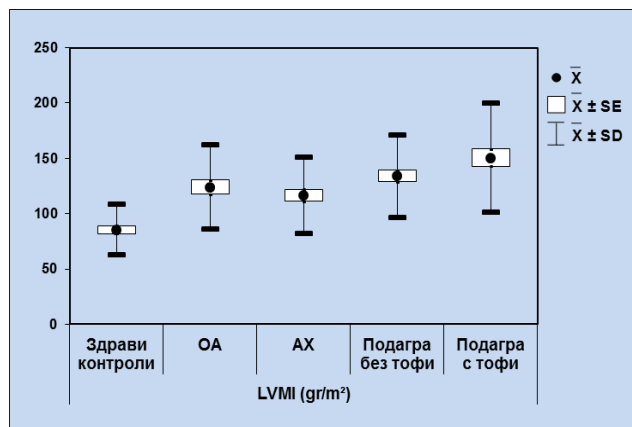
И трите показателя за оценка на помпената функция са надеждни, но възможностите за по-точна преценка се повишават при комплексното им използване. Данните от литературата свързват пряко помпените показатели на лявата камера със сърдечно-съдовия риск [196, 232].

*Показателите на помпената функция имат връзка със сърдечно-съдовия риск и нашето проучване показва, че тяхното значение нараства при комплексното им използване.*

Лewокамерната хипертрофия е важен прогностичен фактор за сърдечно-съдовия морталитет [58, 61, 62, 81, 100, 168, 201, 211, 222, 241, 250]. Няколко, независимо проведени проучвания доказват, че хиперурикемията се асоциира с левокамерна хипертрофия [100, 156, 166]. В литературата не сме открили проучване, което да оцени тежестта на подаграта върху индекса на левокамерната мускулна маса.

Установихме сигнификантна разлика в индекса на левокамерната маса (LVMI) между здравите контроли и групите болни ( $p < 0.001$ ), (фиг. 41). Той се повишава от  $85.63 \text{ g/m}^2$  при здравите контроли на  $116.63 \text{ g/m}^2$  при болните с АХ ( $p < 0.001$ ), на  $124.03 \text{ g/m}^2$  ( $p = 0.385$ ), при групата с остеоартроза, на  $133.97 \text{ g/m}^2$  ( $p = 0.235$ ) при подагрици без тофи и достига до  $150.49 \text{ g/m}^2$  ( $p = 0.071$ ) при тези с тофи. Между групите с асимптомна хиперурикемия и подагра без тофи има сигнификантна разлика ( $p = 0.025$ ), а между асимптомната хиперурикемия и подагриците с тофи тя е по-голяма ( $p = 0.001$ ). При подагриците с тофи установихме тенденция за по-голям индекс на левокамерната маса в сравнение с подагриците без тофи, ( $p = 0.071$ ). Доказахме значима корелация между LVMI и ИМТ в групите с асимптомна хиперурикемия ( $r = 0.524$ ,  $p < 0.001$ ), с подагрозен артрит без тофи ( $r = 0.592$ ,  $p < 0.001$ ) и с подагра с тофи ( $r = 0.574$ ,  $p < 0.001$ ).





**Фигура 41.** Обобщаващи статистически характеристики на LVMI

LVMI е важен индикатор за оценка на сърдечно-съдовия риск и нашето проучване показва най-високи стойности при подагриците с тофи. Фактът, че този показател не се променя сигнификантно с възрастта, засилва значението му при сравняване между отделните групи болни.

При изследване показателите, характеризиращи диастолната функция на лявата камера, отново използвахме комплексен подход за по-добра сравнимост на резултатите и техните диагностични способности. Изследвахме показателите на трансмитралния кръвоток: Deceleration Time (DT), E-вълна, A-вълна и съотношението E/A. Тези показатели зависят от преднатоварването и се променят двупосочно в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция, като се стига до т.нар. „псевдонормализиране”. Поради това сами по себе си те не могат да бъдат надеждни за оценка. Освен това DT и E/A показват зависимост от възрастта. Тяхната стойност може да се повиши, ако се разглеждат във връзка с левокамерната хипертрофия и уголемяването на лявото предсърдие като индикатор за повишено налягане на левокамерно пълнене [31, 172, 272].

E-вълната не се променя сигнификантно между отделните групи (фиг. 42). От средно 0.65 m/s при здравите се понижава на 0.59 m/s при подагриците с тофи ( $p = 0.075$ ). Установихме тенденция за понижаване, без да се достига сигнификантност, когато сравнихме групата с остеоартроза с

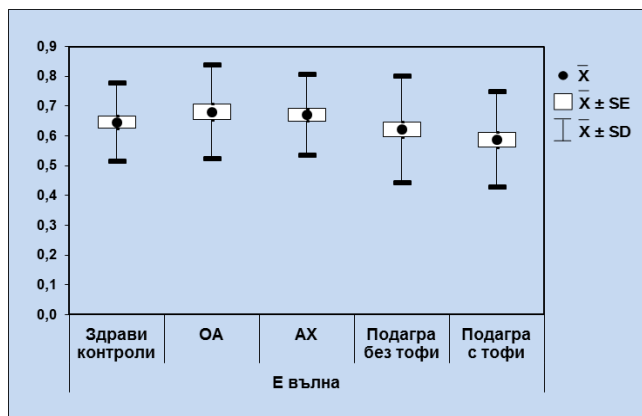
подагриците с тофи ( $p = 0.074$ ). А-вълната от 0.49 при здравите достига средна стойност 0.61 при подагриците без и с тофи, 0.62 при болните с асимптомна хиперурикемия и 0.71 при пациентите с остеоартроза. В групата с остеоартроза А-вълната (фиг. 43) е сигнификантно по-висока в сравнение с тази с подагрозен артрит без тофи ( $p = 0.025$ ) и подагра с тофи ( $p = 0.036$ ). Между двете групи подагра с тофи и без тофи липсва сигнификантна разлика в този показател ( $p = 0.905$ ). Е-вълната и А-вълната сами по себе си не характеризират добре трансмитралния кръвоток и диастолната функция. Тяхното съотношение по-точно отразява диастолната функция.

Медианата на съотношението Е/А при здравите контроли е 1.37 (фиг. 44). Понижава се на 1.10 в групата на асимптомната хиперурикемия ( $p = 0.020$ ), на 0.95 в групата на остеоартрозата ( $p < 0.001$ ), на 0.94 при подагриците без тофи ( $p < 0.001$ ) и достига медиана 0.87 при болните с тофи ( $p < 0.001$ ). Подагриците с тофи са със сигнификантно по-ниско Е/А съотношение в сравнение с болните с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.012$ ). Между двете групи с подагра не се установи сигнификантна разлика ( $p = 0.255$ ). Когато групата с остеоартроза беше сравнена с тази с асимптомна хиперурикемия, с подагра без и с тофи, не се установи сигнификантна разлика.

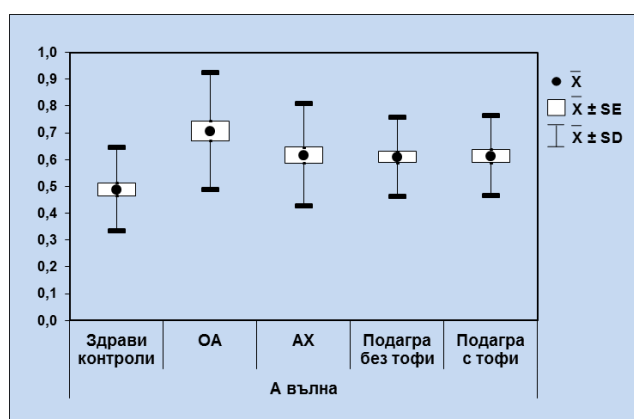
Съотношението Е/А варира в много широк диапазон в групата на асимптомната хиперурикемия от 0.52 до 4.95. Този резултат може да се обясни с факта, че тази група е твърде хетерогенна. В нея има млади хора без налични сърдечно-съдови рискови фактори. В този случай високата Е-вълна и повишеното съотношение Е/А са дължат на високия комплайънс и голямата всмукваща сила на лявата камера. От друга страна, са налице и възрастни болни с придружаващи няколко сърдечно-съдови рискови фактора. Тогава диастолната дисфункция е резултат от ригидната лява камера при високо налягане на левокамерно пълнене.

Съотношението E/A дава възможност за бърза ориентация за еластичните свойства на лявата камера още по време на изследването, като се съобрази с левокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция.

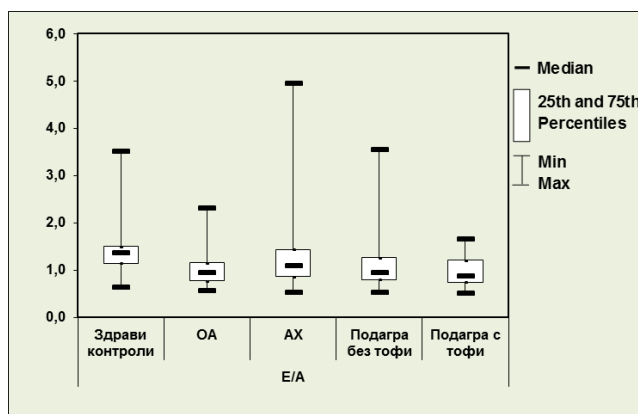
Времето на децелерация се удължава сигнификантно от средно 205.02 ms при здравите контроли на 241.23 ms при групата с асимптомна хиперурикемия, на 245.09 ms при групата с остеоартроза, на 249.17 ms при подагриците без тофи и достига 261.03 ms при подагриците с тофи ( $p < 0.001$ ), (фиг. 45). Между групите болни не се установи сигнификантна разлика. Тъй като показателите на трансмитралния кръвоток зависят от преднатоварването, те в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция могат да се променят двупосочно. Пациентите в отделните групи, които имат удължено децелерационно време и забавена релаксация, са много по-голям брой от тези с „псевдонормален” образ и рестриктивен тип диастолна дисфункция. Забелязва се, че в групите с асимптомна хиперурикемия и подагра с тофи има големи вариации в минималната и максималната стойност – съответно от 139 до 363 ms и от 114 до 416 ms. Това може да се обясни по следния начин: при групата с асимптомна хиперурикемия има пациенти без други значими рискови фактори, с еластична лява камера и неудължено децелерационно време, има и такива с придружаващи рискови фактори и удължено децелерационно време, докато при групата с тофи скъсеното децелерационно време в голяма степен отразява ригидна лява камера и компенсаторно повишено налягане на левокамерно пълнене. Това са болни в двата края на хемодинамичния спектър, със сходни показатели на трансмитралния кръвоток, но с коренно различна прогноза. Отново по-точната преценка може да се направи с комплексен подход и съобразяване с показателите на помпената функция и големината на лявото предсърдие.



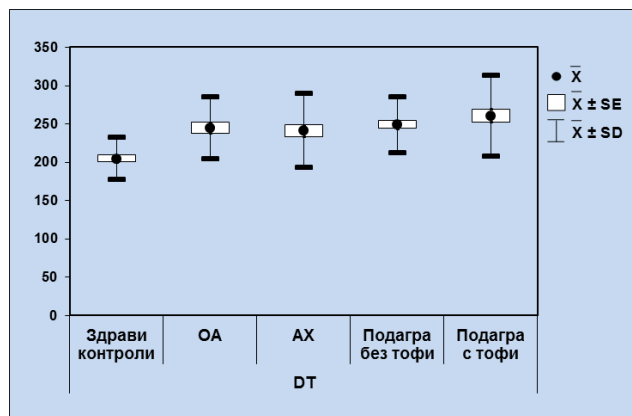
Фигура 42. Обобщаващи статистически характеристики на E-вълната



Фигура 43. Обобщаващи статистически характеристики на A-вълната



Фигура 44. Обобщаващи статистически характеристики на съотношението E/A



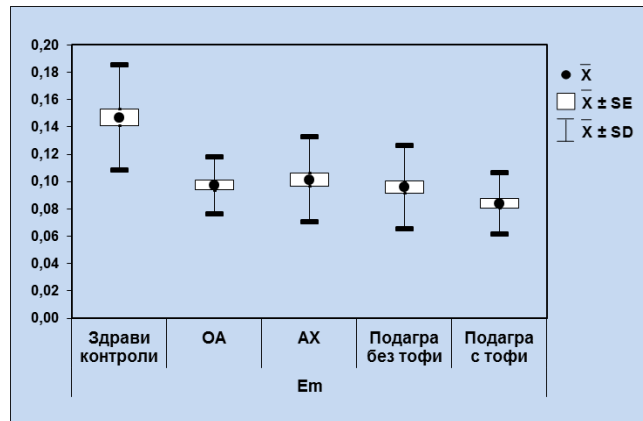
**Фигура 45.** Обобщаващи статистически характеристики на DT

Показателите на трансмитралния кръвоток имат връзка със сърдечно-съдовия риск, но поради двупосочните си промени в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция те не могат да бъдат надеждни за оценка. При комплексна оценка, съобразяване с левокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция техните диагностични способности нарастват значително.

Показателят Em от TDI паралелно и еднопосочно намалява с напредването на диастолната дисфункция. Той, както и другите показатели, отразяващи диастолната функция от TDI, не зависят от преднатоварването и нямат „псевдонормален” образ. Това им придава по-голяма сигурност за преценка и по-голяма независимост при проследяване.

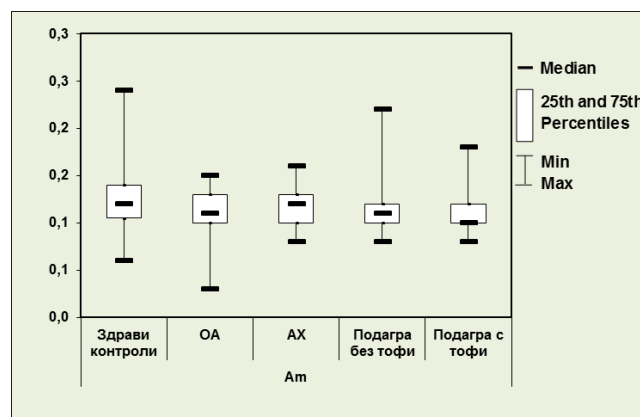
Между здравите и групите болни установихме сигнификантна разлика в Em ( $p < 0.001$ ), (фиг. 46). Средната стойност на Em при здравите е 0.147 m/s. Понижава се до 0.102 m/s в групата с асимптомна хиперурикемия. При болните с остеоартроза средната му стойност е 0.097 m/s, при тези с подагрозен артрит без тофи е 0.096 m/s и при болни с подагрозен артрит с тофи достига до 0.084 m/s. При болните с тофи Em е сигнификантно по-нисък в сравнение с тези с асимптомна хиперурикемия

( $p = 0.004$ ), с остеоартроза ( $p = 0.011$ ) и с подагрозен артрит без тофи ( $p = 0.041$ ).



**Фигура 46.** Обобщаващи статистически характеристики на Em

Показателят, характеризиращ предсърдната фаза на движение на митралния клапен пръстен (Am) също се понижава сигнификантно от здравите контроли при подагриците с тофи ( $p = 0.004$ ), (фиг. 47). Между четирите групи болни не се установи значима разлика.



**Фигура 47.** Обобщаващи статистически характеристики на Am

От направените анализи можем да заключим, че Em, като показател, характеризиращ ранната диастола, намалява паралелно и добре корелира с напредването на болестта.

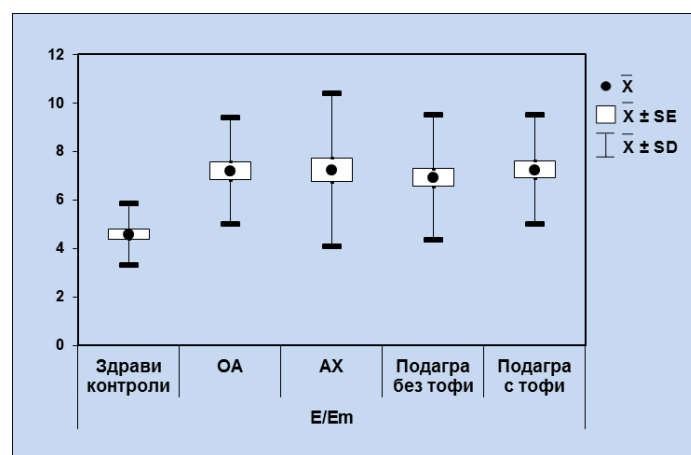
Но показателите на трансмитралния кръвоток, които зависят от преднатоварването, левокамерата хипертрофия, големината на лявото предсърдие, си имат и своите предимства. Чрез съвместното използване на

показателите на трансмитралния кръвоток и на TDI оценката на диастолната функция е значително по-комплексна и по-точна [31, 172].

E-вълната зависи преди всичко от преднатоварването, а Em от възможностите за релаксация на лява камера. Тяхното съотношение може сравнително точно да отрази налягането на левокамерно пълнене [31, 117, 217].

В съотношението E/Em между здравите контроли и четирите групи болни има сигнификантна разлика ( $p < 0.001$ ), (фиг. 48). То се повишава значимо от средно 4.59 при здравите на средно 7.26 при болните с тофи ( $p < 0.001$ ). Между групите болни липсва сигнификантна разлика в този показател. Той не се променя значително с прогресията на болестта.

*Стойностите на показателя Em се асоциират със сърдечно-съдовия риск и най-значимо са намалени при подагриците с тофи. Съотношението E/Em отразява налягането на левокамерно пълнене и не показва значима разлика между групите болни.*



**Фигура 48.** Обобщаващи статистически характеристики на E/Em

Съотношението E/Em допълва информацията за левокамерната маса и систолната функция и има независимо значение за сърдечно-съдовия

морталитет. Определен е като независим показател за смъртност при болни с левокамерна систолна дисфункция [261].

*Нашето проучване показва, че промените в сърцето, изследвани ехокардиографски, добре отразяват сърдечно-съдовия риск, но по-точна може да бъде оценката при комплексното им използване.*

### **5.6. Промени в показателите на каротидните артерии при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи**

Проведеният тест на ANOVA показва значима връзка между показателите на каротидните артерии с наличието на болест, като само за показателя CVd не се наблюдава такава връзка (табл. 17).

*Таблица 17. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA*

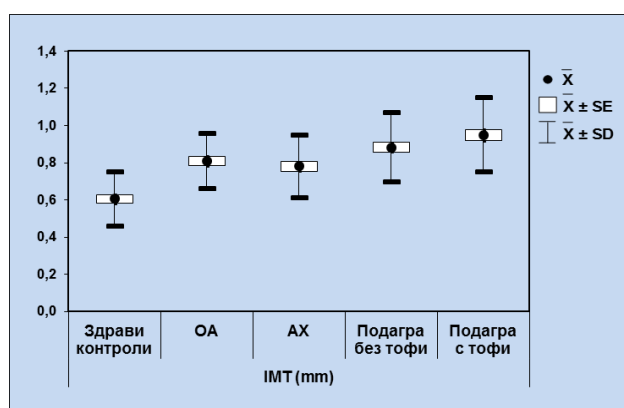
Показател	F	dfs	p
IMT	23,921	4;206	0,000
CCARI	21,929	4;205	0,000
CVp	2,860	4;199	0,025
CVd	0,310	4;199	0,874

Промените, които настъпват в IMT и резистивния индекс на общите сънни артерии (CCARI) са сурогатен маркер за субклинична атеросклероза [3]. От добре документирани проучвания знаем, че дори и малко нарастване на IMT корелира значително с коронарната болест. Стойност на IMT над 1.2 mm предсказва 94% вероятност за коронарна атеросклероза [1, 2, 3, 9].

Между здравите контроли и четирите групи болни установихме сигнификантна разлика в дебелината на интима-медия комплекса ( $p < 0.001$ ), (фиг. 49). От средно 0.60 mm при здравите контроли IMT нараства

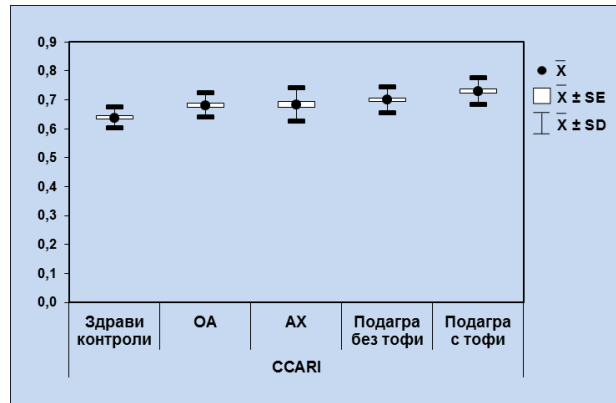


на 0.78 mm в групата с асимптомна хиперурикемия. Още повече се увеличава при болните с остеоартроза – 0.81 mm. При подагриците без тофи достига до 0.88 mm, а при болните с тофи – до средна стойност 0.95 mm. Сигнификантни разлики установихме, когато сравнихме групата с асимптомна хиперурикемия с тази с подагрозен артрит без тофи ( $p = 0.007$ ) и с пациентите с тофи ( $p < 0.001$ ). Болните с остеоартроза бяха с по-малка дебелина на интима-медия комплекса в сравнение с подагриците без тофи ( $p = 0.055$ ) и подагриците с тофи ( $p = 0.001$ ). Между двете групи с подагра липсва сигнификантна разлика в ИМТ ( $p = 0.102$ ).



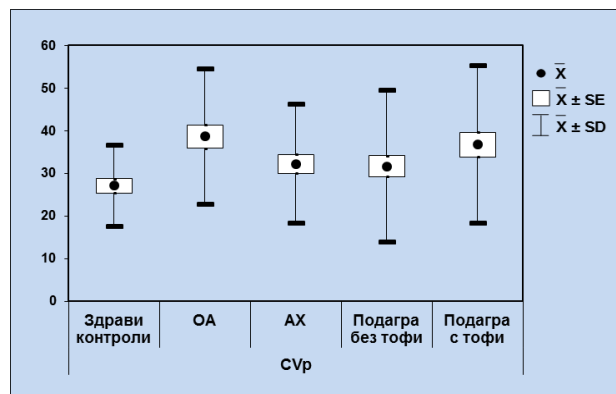
**Фигура 49.** *Обобщаващи статистически характеристики на ИМТ*

Staub и съавт. докладват, че промените в резистивния индекс на каротидните артерии настъпват по-рано от промените в интима-медия комплекса и по-добре корелират със сърдечно-съдовия риск. Нашите резултати подкрепят техните наблюдения. Между здравите контроли и четирите групи болни има сигнификантна разлика в този показател ( $p < 0.001$ ), (фиг. 50). Резистивният индекс от средно 0.64 при здравите контроли се повишава на 0.68 при болните с остеоартроза и асимптомна хиперурикемия ( $p < 0.001$ ). При подагриците без тофи достига средна стойност 0.70, а при подагриците с тофи до 0.73. Болните с тофи имат сигнификантно по-висок  $CCAR1$  в сравнение с групите с остеоартроза ( $p < 0.001$ ), с асимптомна хиперурикемия ( $p < 0.001$ ) и подагра без тофи ( $p = 0.002$ ).



**Фигура 50.** Обобщаващи статистически характеристики на *CCARI*

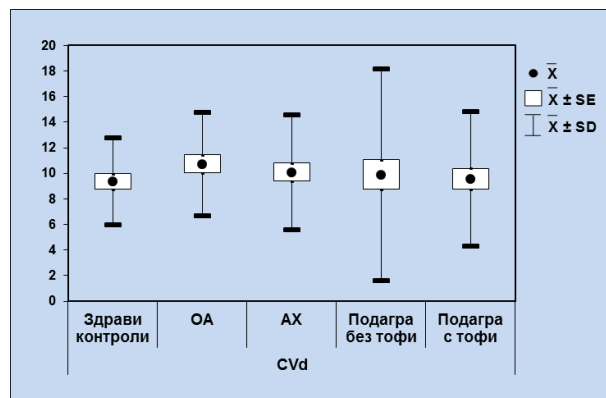
В пиковата скорост на каротидните артерии (*CVp*) има сигнификантна разлика между здравите контроли и групите с остеоартроза ( $p = 0.001$ ) и с подагра с тофи ( $p = 0.009$ ). Между четирите групи болни не се установи сигнификантна разлика, въпреки това забелязахме тенденция за по-висока *CVp* при пациентите с остеоартроза в сравнение с тези с асимптомна хиперурикемия ( $p = 0.069$ ) и подагра без тофи ( $p = 0.068$ ). Пиковата скорост от средно 27.10 cm/s при здравите се повишава на 31.67 cm/s при подагриците без тофи. В групата с асимптомна хиперурикемия достига до 32.24 cm/s, при болните с тофи до 36.73 cm/s и до 38.63 cm/s в групата с остеоартроза (фиг. 51).



**Фигура 51.** Обобщаващи статистически характеристики на *CVp*

Между здравите контроли и четирите групи болни не установихме сигнификантна разлика в диастолната скорост на каротидните артерии (*CVd*), за разлика от значимото понижение на диастолната скорост на

бъбреците с прогресията на болестта – от средно 9.35cm/s при здравите контроли се повишава несигнификантно на 9.56 cm/s при подагриците с тофи ( $p = 0.850$ ). При подагриците без тофи достига до 9.91 cm/s, при асимптомната хиперурикемия до 10.09 cm/s и в групата на остеоартрозата до 10.74 cm/s. Направи ни впечатление, че при подагриците без тофи диастолната скорост варира в много широк диапазон –  $9.91 \pm 8.28$  cm/s. Това означава, че при някои от болните в тази група органната перфузия е силно намалена, фиг. 52.



**Фигура 52.** *Обобщаващи статистически характеристики на CVd*

Можем да обобщим, че по-високият резистивен индекс при болните с тофи в сравнение с подагриците без тофи се дължи на по-високата пикова скорост, а не на понижена диастолна скорост, каквито бяха първоначалните ни предположения. Високата диастолна скорост е важна за добрата органна перфузия и ние можем да обясним различията с това, че мозъкът като орган е най-силно чувствителен към исхемия и с най-изразена авторегулация чрез барорецепторите, разположени в каротидния синус и хеморецепторите в гломус каротикус.

При болните с тофи установихме силна корелация между CVd и Em, ( $r = 0.613$ ,  $p < 0.001$ ). В групите с асимптомна хиперурикемия и подагра без тофи липсва подобна корелация. При пациентите с подагра има обратнопропорционална корелация между CCARI и Em – съответно в групата с подагрозен артрит без тофи ( $r = -0.435$ ,  $p = 0.002$ ) и с подагра с

тофи ( $r = -0.412$ ,  $p = 0.007$ ). Корелацията между Em и CVd се опитахме да си обясним с някои хемодинамични механизми. Известно е, че съдовете и тяхната ригидност са свързани със скоростта на рефлекторната вълна. Когато съдовете са еластични, рефлекторната вълна се връща в началото на диастолата и подпомага донапълването на лявата камера. При ригидни съдове рефлекторната вълна се връща по-рано и затруднява работата на сърцето [165, 187]. Показателите CCARI (и нейната диастолна скорост) заедно с Em отразяват тази функционална цялост. С влошаването на диастолната дисфункция Em прогресивно намалява. Ако вземем предвид формулата, чрез която се изчислява CCARI, понижаването на CVd води до по-висок резистивен индекс. Това потвърждава концепцията на Alovio и London, че промените в артериите са тясно свързани с функционалните промени в сърцето (левокамерна дисфункция) [20].

В дизайна на изследването беше заложено и отчитането на атеросклеротичните плаки на общите сънни артерии. Чрез  $\chi^2$  тест определихме честотата им в отделните групи. При болните с остеоартроза 38.9% са с атеросклеротични плаки, при асимптомната хиперурикемия – 29.3%, при подагриците без тофи – 50% и при подаграта с тофи – 47.6%. Между групите болни липсва сигнификантна разлика в честотата на атеросклеротичните плаки ( $p = 0.189$ ). Липсата на сигнификантна разлика в честотата на атеросклеротичните плаки и IMT между подагриците с тофи и без тофи, но наличието на сигнификантна такава в CCARI отново потвърждава, че появата на тофи води до промени в съдовете предимно от артериосклеротичен тип.

*Показателите IMT и CCARI са маркер за субклинична атеросклероза и повишените им стойности са най-изразени при подагриците с тофи. Сравняването на промените на двата показателя при различните групи болни и оценката на честотата на плаките ни*

дават основание да приемем, че появата на тофи се асоциира предимно с артериосклеротичен тип промени в големите съдове.

## **5.7. Оценка на влиянието на предполагаемите рискови фактори върху сърдечно-съдовия риск**

За количествена оценка на предполагаемите рискови фактори върху сърдечно-съдовия риск е приложена бинарна логистична регресия (при стъпкова процедура).

### **5.7.1. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо здравите контроли върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск**

При този анализ като фактори в логистичната регресия са включени три променливи: *група* – включваща отделните групи изследвани лица (здравни контроли, с асимптомна хиперурикемия, с подагрози артрит без тофи, с подагра с тофи); *пол*; *възраст*. Зависимата променлива е съответният сърдечно-съдов показател, групиран в две групи (0 – норма; 1 – патология), изследваните показатели са: LVMI; Em; IMT; CCARI; RRI. Избрахме посочените показатели поради факта, че има най-много доказателства за тях като предиктори за сърдечно-съдов риск. Освен това те са рутинно изследвани, достъпни, лесно установими и с добра възпроизводимост.

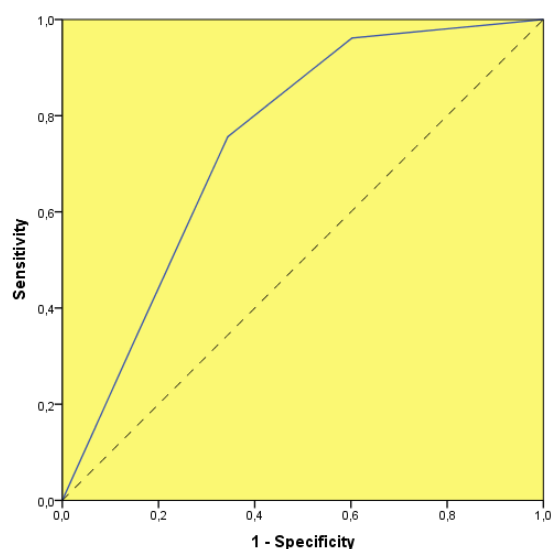
- Зависима променлива LVMI, стойност над 125 g/m<sup>2</sup> при мъжете и над 110 g/m<sup>2</sup> при жените се приемат за патологични.

С анализа се установи, че възрастта и полът не повлияват LVMI. Асимптомната хиперурикемия повишава риска от левокамерна хипертрофия с **OR = 8.222** (95% CI; 2.162 – 31.271, p = 0.002). Подаграта

без тофи го повишава с **OR = 22.611** (95% CI; 6.106 – 83.738,  $p < 0.001$ ). Подаграта с тофи повишава най-много риска от развитие на левокамерна хипертрофия с **OR = 22.905** (95% CI; 5.973 – 87.829,  $p < 0.001$ ). Проведеният анализ е със сензитивност 75.6% и специфичност 65.6%. При построяването на ROC кривата площта под нея е 0.742. На табл. 18 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 53 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

**Таблица 18.** *Резултати от ROC анализа*

AUC	SE	p	95%CI	
0,742	0,038	<0.001	0,669	0,816



**Фигура 53.** *ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива LVMI*

Тежестта на болестта оказва независимо влияние за развитието на левокамерна хипертрофия, което може отново да се обясни с хроничното възпаление. Neogi и съавт. установяват, че при болните с подагра не е повишена само активността на ксантинооксидазата, но и нивото на цитокините TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, които участват в патогенезата на миокардната дисфункция [178, 241].

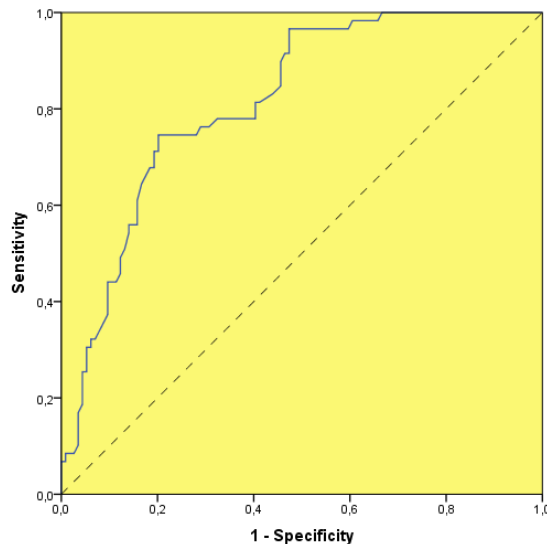
- Зависима променлива Em, стойност  $\leq 0.08$  m/s се приема за патологична.

Установи се, че възрастта повишава риска от патологично ниска Em с **OR = 1.076** (95% CI; 1.038 – 1.115,  $p < 0.001$ ), докато полът не влияе върху развитието на диастолна дисфункция.

Асимптомната хиперурикемия повишава риска за  $Em \leq 0.08$  m/s с **OR = 26.027** (95% CI; 3.083 – 219.679,  $p = 0.003$ ), докато подагрозният артрит без тофи го повишава с **OR = 42.968** (95% CI; 5.228 – 353.150,  $p < 0.001$ ). При появата на тофи рискът от развитието на диастолна дисфункция се повишава най-много с **OR = 51.437** (95% CI; 6.213 – 425.832,  $p < 0.001$ ). Сензитивността на модела е 55.9%, а специфичността му е 86%. Площта под ROC кривата е 0.815. На табл. 19 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 54 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

*Таблица 19. Резултати от ROC анализа*

AUC	SE	p	95%CI	
0,815	0,032	<0,001	0,753	0,878



**Фигура 54.** ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива *Em*

- Зависима променлива ИМТ, стойност  $\geq 0.90$  mm се приема за патологична.

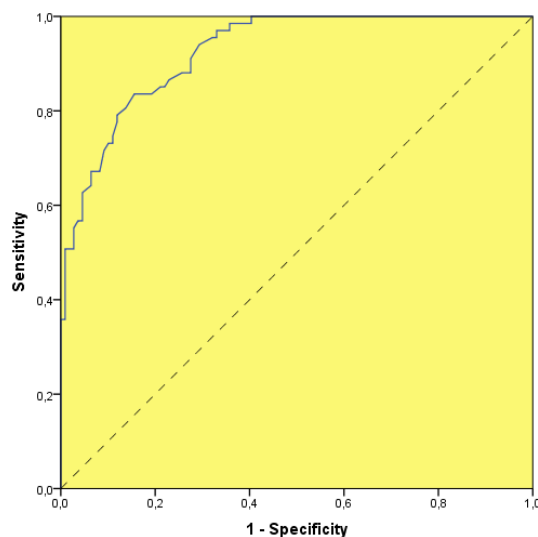
Стъпковата логистична регресия показва, че възрастта и полът повишават риска от развитие на задебелен интима-медия комплекс. Възрастта повишава риска с **OR = 1.262** (95% CI; 1.160 – 1.373,  $p < 0.001$ ), а мъжкият пол го повишава с **OR = 11.497** (95% CI; 2.572 – 51.397,  $p = 0.001$ ).

Асимптомната хиперурикемия повишава риска от развитие на абнормна стойност на ИМТ с **OR = 10.808** (95% CI; 1.738 – 67.215,  $p = 0.011$ ). Подагрозният артрит без тофи го повишава с **OR = 29.033** (95% CI; 5.183 – 162.643,  $p < 0.001$ ), докато подаграта с тофи отново повишава най-много риска с **OR = 53.256** (95% CI; 8.983 – 315.713,  $p < 0.001$ ). Сензитивността на модела е 74.6%, а специфичността му е 89%. При построяването на ROC кривата площта под нея е 0.925. На табл. 20 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 55 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.



Таблица 20. Резултати от ROC анализа

AUC	SE	p	95%CI	
0,925	0,018	<0,001	0,890	0,961



Фигура 55. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива ИМТ

- Зависима променлива ССАРИ, стойност  $> 0.70$  се приема за патологична.

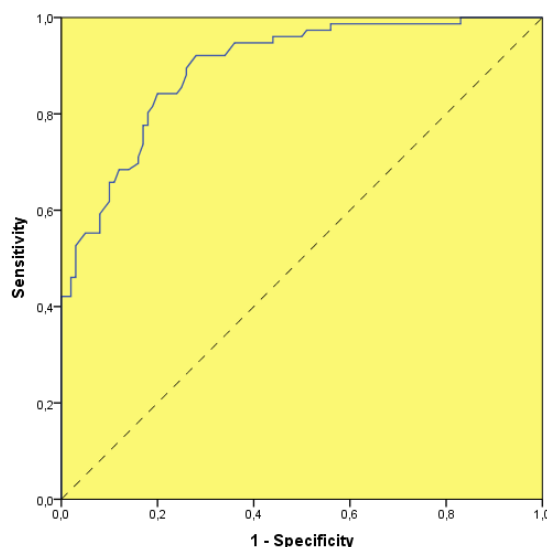
Анализът показва, че възрастта, но не и полът, оказва влияние за развитието на висок резистивен индекс на общите сънни артерии, като повишава риска с **OR = 1.156** (95% CI; 1.094 – 1.221,  $p < 0.001$ ).

Асимптомната хиперурикемия повишава риска за висок ССАРИ с **OR = 17.069** (95% CI; 3.573 – 81.540,  $p < 0.001$ ). Подагрозният артрит без тофи го повишава с **OR = 30.427** (95% CI; 6.470 – 143.096,  $p < 0.001$ ), докато подаграта с тофи повишава риска с **OR = 108.787** (95% CI; 20.642 – 573.324,  $p < 0.001$ ). Сензитивността на модела е 81.6%, а специфичността му е 81%. Площта под ROC кривата е 0.896. На табл. 21 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 56 са дадени графично

специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

*Таблица 21. Резултати от ROC анализа*

AUC	SE	p	95%CI	
0,896	0,023	<0,001	0,851	0,941



*Фигура 56. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива CCARI*

Този резултат отново потвърждава предположението ни, че промените в съдовете с напредване на болестта са в по-голяма степен от артериосклеротичен тип, отколкото от атеросклеротичен.

- Зависима променлива RRI, стойност  $> 0.70$  се приема за патологична.

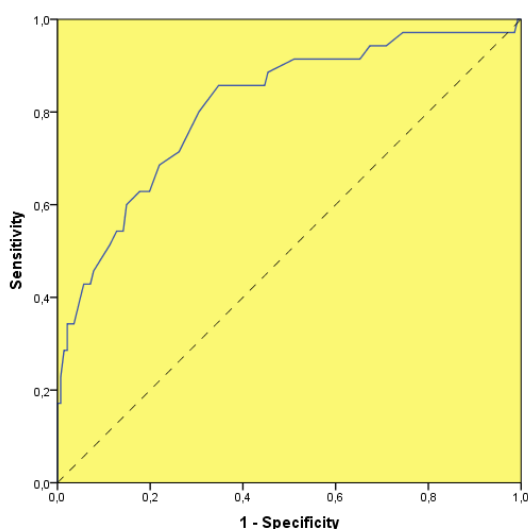
Интересно беше да установим, че наличието на болест не повлиява значимо стойността на RRI. Факторът с независимо значение за неговото високо ниво е възрастта. Тя повишава риска от висок резистивен индекс на бъбрека с **OR = 1.126** (95% CI; 1.075 – 1.178,  $p < 0.001$ ).

Сензитивността на модела е 34.4%, а специфичността му е 96.5%. Площта под ROC кривата е 0.813. На табл. 22 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 57 са дадени графично специфичността и

сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

*Таблица 22. Резултати от ROC анализа*

AUC	SE	p	95%CI	
0,813	0,043	<0,001	0,730	0,897



*Фигура 57. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива RRI*

Този резултат може да се обясни с механизма на бъбречното увреждане при хиперурикемия и подагра. При тях има отлагане на мононатриевоуратни кристали в бъбречния интерстициум под формата на микротофи. С напредване на процеса те предизвикват реакция тип „чуждо тяло” с последващо възпаление и фиброза. Влошаването на бъбречната функция се явява късно, а именно тя е свързана с по-високия бъбречен резистивен индекс [179].

### 5.7.2. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо контролна група с остеоартроза върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск

При този анализ като фактори в логистичната регресия са включени следните променливи: група, включваща отделни групи изследвани лица (болни с остеоартроза, с асимптомна хиперурикемия, с подагрозен артрит без тофи, с подагра с тофи), пол, възраст, тютюнопушене, диабет, артериална хипертония, преживян сърдечно-съдов инцидент, дислипидемия,  $eGFR < 90 \text{ ml/min}$ ,  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ . Зависимата променлива е съответният сърдечно-съдов показател, групиран в две групи (0 – норма; 1 – патология), изследваните показатели са: LVMI; Em; IMT; CCARI; RRI.

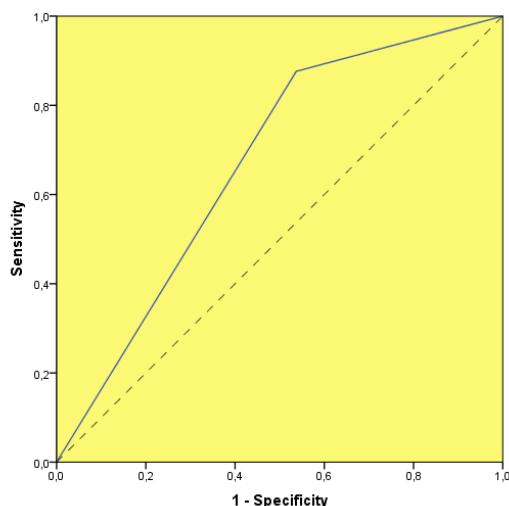
- Зависима променлива LVMI, стойност над  $125 \text{ g/m}^2$  при мъжете и над  $110 \text{ g/m}^2$  при жените се приемат за патологични.

Първо изследвахме връзката между левокамерната хипертрофия, конвенционалните рискови фактори и наличието на болест. От рисковите фактори сигнификантна асоциация с левокамерната хипертрофия показаха възрастта ( $p = 0.012$ ) и артериалната хипертония ( $p < 0.001$ ). Между левокамерната хипертрофия и наличието на болест също се установи сигнификантна асоциация ( $p = 0.045$ ).

Логистичната регресия показва, че артериалната хипертония е факторът, който независимо повишава риска от левокамерна хипертрофия с **OR = 6.100** (95% CI; 2.819 – 13.200,  $p < 0.001$ ). Сензитивността на модела е 87.6%, а специфичността му е 46.3%. Площта под ROC кривата е 0.669. На табл. 23 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 58 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

Таблица 23. Резултати от ROC анализа

AUC	SE	p	95%CI	
0,669	0,045	<0,001	0,582	0,757



Фигура 58. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива LVMI

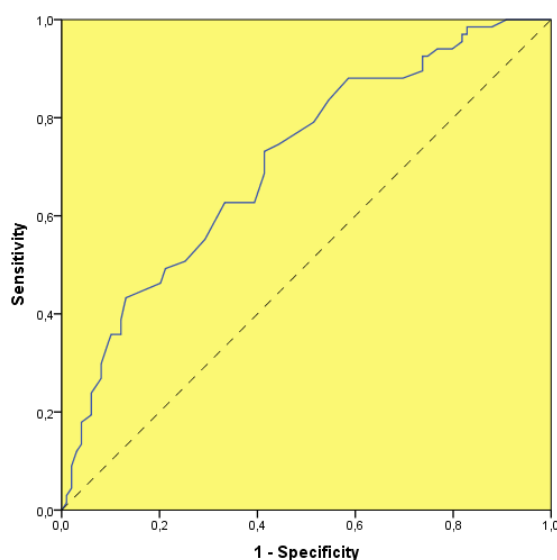
- Зависима променлива Em, стойност  $\leq 0.08$  m/s се приема за патологична.

При отчитането на конвенционалните рискови фактори се установи сигнификантна асоциация между понижената стойност на Em, възрастта ( $p < 0.001$ ) и понижената гломерулна филтрационна скорост ( $p = 0.002$ ). Между изследваните групи заболявания и патологичната стойност на Em липсва сигнификантна асоциация ( $p = 0.083$ ).

Логистичната регресия показва, че възрастта единствено повишава риска от абнормно ниска стойност на Em с **OR = 1.073** (95% CI; 1.039 – 1.108,  $p < 0.001$ ). Сензитивността на модела е 46.3%, а неговата специфичност е 79.8%. Площта под ROC кривата е 0.709. На табл. 24 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 59 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

**Таблица 24. Резултати от ROC анализа**

AUC	SE	p	95%CI	
0,709	0,040	<0,001	0,630	0,788



**Фигура 59. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива *Em***

- Зависима променлива ИМТ, стойност  $\geq 0.90$  mm се приема за патологична.

Когато отчетохме конвенционалните сърдечно-съдови рискови фактори, установихме сигнификантна асоциация между задебеляването на интима-медия комплекса, възрастта ( $p < 0.001$ ), пола ( $p = 0.001$ ), артериалната хипертония ( $p = 0.010$ ) и намалената гломерулна филтрационна скорост ( $p < 0.001$ ). Сигнификантна асоциация се доказва между наличието на болест и задебеления интима-медия комплекс ( $p < 0.001$ ).

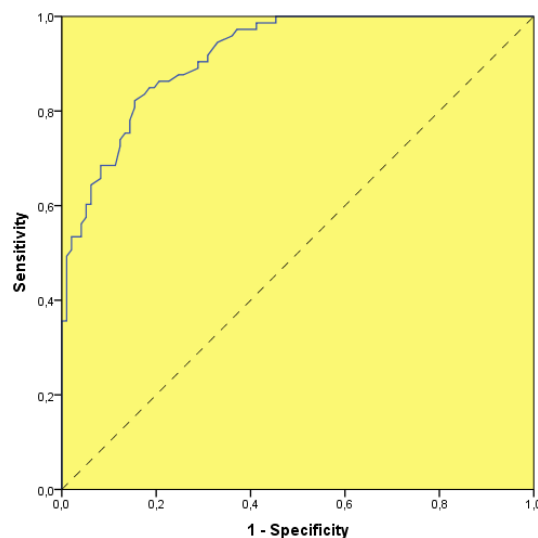
С логистичната регресия се установи, че възрастта повишава риска от развитие на ИМТ  $\geq 0.90$  mm с **OR = 1.265** (95% CI; 1.168 – 1.371,  $p < 0.001$ ). Мъжкият пол го повишава с **OR = 11.194** (95% CI; 2.861 – 43.803,  $p = 0.001$ ). Подагрозният артрит без тофи повишава риска от задебеляване на интима-медия комплекса с **OR = 6.245** (95% CI; 1.371 – 28.443,  $p = 0.018$ ),

докато подагратата с тофи го повишава най-много с **OR = 11.509** (95% CI; 2.315 – 57.213,  $p = 0.003$ ).

Хиперурикемията не повлиява задебеляването на интима-медия комплекса спрямо групата с остеоартроза. Сензитивността на модела е 78.1%, а специфичността му е 85.6%. Площта под ROC кривата е 0.917. На табл. 25 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 60 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

*Таблица 25. Резултати от ROC анализа*

AUC	SE	p	95%CI	
0,917	0,020	<0,001	0,879	0,956



*Фигура 60. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива ИМТ*

- Зависима променлива **CCARI**, стойност  $> 0.70$  се приема за патологична.

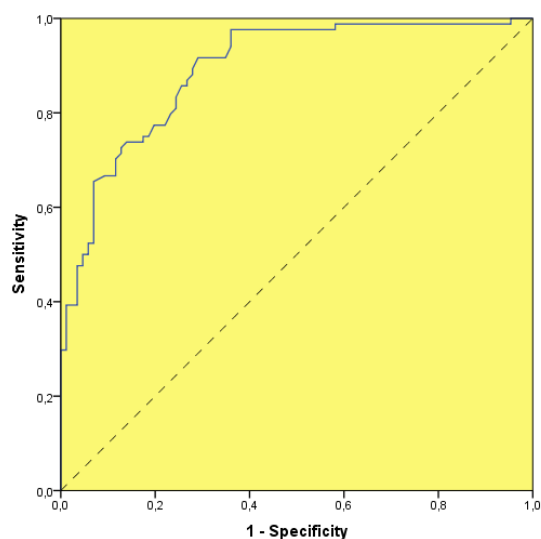
Установихме сигнификантна асоциация между високия **CCARI**, възрастта ( $p < 0.001$ ), пола ( $p = 0.048$ ), артериалната хипертония ( $p <$

0.001), намалената гломерулна филтрационна скорост ( $p = 0.008$ ) и наличието на болест ( $p < 0.001$ ).

Възрастта повишава риска от  $CCARI > 0.70$  с **OR = 1.181** (95% CI; 1.112 – 1.255,  $p < 0.001$ ). Мъжкият пол го повишава с **OR = 4.017** (95% CI; 1.289 – 12.516,  $p = 0.016$ ), а артериалната хипертония с **OR = 3.217** (95% CI; 1.105 – 9.363,  $p = 0.032$ ). Подаграта с тофи повишава най-много риска от абнормно висок  $CCARI$  с **OR = 11.179** (95% CI; 2.613 – 47.825,  $p = 0.001$ ), докато асимптомната хиперурикемия и подагрозният артрит без тофи не го променят значимо. Сензитивността на модела е 77.4%, а специфичността му е 79.1%. Площта под ROC кривата е 0.892. На табл. 26 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 61 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

**Таблица 26.** Резултати от ROC анализа

AUC	SE	p	95%CI	
0,892	0,024	<0,001	0,844	0,939



**Фигура 61.** ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива  $CCARI$



Получените резултати ни дават основание да твърдим, че тофите се асоциират с повишена ригидност и намален комплайънс на големите съдове.

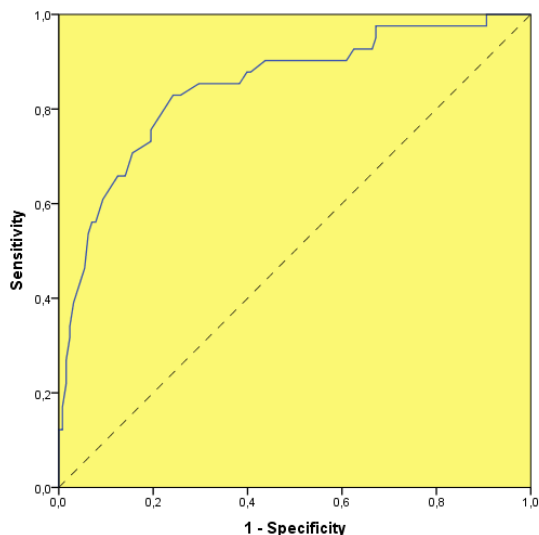
- Зависима променлива RRI, стойност  $> 0.70$  се приема за патологична.

Установихме сигнификантна асоциация между високия резистивен индекс на бъбреците, възрастта ( $p < 0.001$ ), артериалната хипертония ( $p = 0.002$ ) и намалената гломерулна филтрационна скорост ( $p < 0.001$ ). Между наличието на болест и  $RRI > 0.70$  липсва значима асоциация ( $p = 0.104$ ).

Логистичната регресия показва, че възрастта и артериалната хипертония са факторите, които независимо повлияват резистивния индекс на бъбреците. Възрастта повишава риска от  $RRI > 0.70$  с **OR = 1.143** (95% CI; 1.087 – 1.203,  $p < 0.001$ ), докато артериалната хипертония го повишава с **OR = 4.336** (95% CI; 1.093 – 17.212,  $p = 0.037$ ). Сензитивността на модела е 46.3%, а специфичността му е 94.5%. Площта под ROC кривата е 0.848. На табл. 27 са представени резултатите от ROC анализа, а на фиг. 62 са дадени графично специфичността и сензитивността при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

*Таблица 27. Резултати от ROC анализа*

AUC	SE	p	95%CI	
0,848	0,037	<0,001	0,776	0,920



**Фигура 62.** ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива RRI

Накратко получените резултати от логистичната регресия можем да обобщим по следния начин:

1. *Спрямо здравите контроли и при трите стадия на развитие на болестта се увеличава рискът от левокамерна хипертрофия, левокамерна диастолна дисфункция, нарастване на дебелината интима-медия комплекса и резистивния индекс на каротидните артерии, като това е най-изразено при подаграта с тофи. И трите стадия на болестта не оказват независимо влияние върху резистивния индекс на бъбреците.*

2. *Спрямо втората контролна група – болните с остеоартроза, болестният процес най-силно повлиява CCARI, като при подагриците с тофи стойността на CCARI е най-висока. Появата на тофи повишава риска от висок CCARI три пъти повече в сравнение с артериалната хипертония.*

***Артериалната хипертония е доказан силен сърдечно-съдов рисков фактор и за първи път се установява, че развитието на тофи при подагра е съизмерим и дори по-силен такъв.***

## 6. ДИСКУСИЯ

Целта на нашето проучване беше да определим сърдечно-съдовия риск в различните стадии на подаграта. За да я постигнем, изследвахме пет групи лица. Разделихме ги по следния начин: група с асимптомна хиперурикемия, с подагра без тофи и с тофи, за да установим, има ли разлики между отделните етапи на болестта и могат ли тези разлики да се обективизират. Останалите две групи здрави и болни с остеоартроза ни послужиха за контроли. По този начин ние разгледахме отделните състояния, свързани с хиперурикемия, от гледна точка на болестния процес и ефектите му върху сърдечно-съдовия риск като цяло, а не просто на един компонент, в случая степента на хиперурикемия.

От литературната справка, която направихме, установихме, че целта на повечето от изследователите е била да определят самостоятелното значение на пикочната киселина в сърдечно-съдовата и бъбречната патология, защото са смятали, че тя е водеща. Доказани са връзки между серумното ѝ ниво и повишения риск от смъртност при съчетанието на хиперурикемия с артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, захарен диабет, преживян сърдечно-съдов и мозъчносъдов инцидент [24, 137, 144, 194, 254, 263]. Поради тази причина до днес данните за самостоятелното ѝ значение в сърдечно-съдовата патология са противоречиви. Единственото проучване, в което се оценява тежестта на болестта, е на Куо-Ли Пан и съавт., които определят обема на лявото предсърдие и налягането на левокамерно пълнене в различните етапи на развитие на болестта и установяват, че промените в показателите са независимо асоциирани с тофите. Авторите са се опитали да обяснят получените резултати с продължителността и тежестта на хроничното възпаление [186]. В друго проучване, проведено от Çukurova и съавт., се установява, че възрастта и тофите имат независимо значение за

атеросклеротичните промени в каротидните артерии, но връзката с артериосклерозата не е била определена [54].

Обикновено за оценка на сърдечно-съдовия риск се използват точкови системи, но те не отчитат всички рискови фактори, като асимптомната хиперурикемия и подаграта не са включени в тях. Трудностите в този подход произтичат от факта, че много от важните рискови фактори, като тютюнопушенето, дислипидемията, затлъстяването, артериалната хипертония и др., във времето могат да се прекратят, модифицират или коригират и това създава друг тип затруднения при оценката. Но рисковите фактори, независимо от еволюцията, която са претърпели за времето, за което са действали, са оставили следа върху основния таргет – съдовия ендотел, съдовите стени, сърцето и бъбреците.

В нашето проучване се старахме целенасочено да включим клинични, лабораторни и инструментални методи, които обичайно и ежедневно се използват в клиничната практика, но подходът да бъде интегрален.

Считаме, че е необходимо да насочим дискусията по следния начин:

1. Как се променят обичайните рискови фактори при различните групи и ако се използват точковите системи за оценка на сърдечно-съдовия риск, може ли чрез тях да се установи разлика между групите болни?

2. Може ли комплексното ултрасонографско изследване да ни помогне по-точно да определим сърдечно-съдовия риск при тях?

3. Можем ли степенно да установим доколко силен сърдечно-съдов рисков фактор е появата на тофи при подагра?

Точковите системи, които често се използват в практиката, отчитат възраст, пол, артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, дислипидемия и тютюнопушене [49, 50, 51]. В подкрепа на използваните рискови фактори много проучвания добре представят самостоятелното значение на показателите на липидната обмяна, артериалната хипертония,

захарния диабет, тютюнопушенето и затлъстяването [14, 17, 22, 37, 104, 105, 108, 180].

Ако се опитаме да оценим сърдечно-съдовия риск при изследваните от нас болни чрез отчитането на споменатите фактори, получаваме противоречиви резултати. Относно възрастта няма разлика между групите. Болните с асимптомна хиперурикемия са подбрани на случаен принцип и разпределението мъже и жени е почти поравно (23 мъже и 18 жени). Подаграта е преди всичко болест на мъжете, а при мъжкия пол сърдечно-съдовия риск е по-висок. В групата на подаграта без тофи има 45 мъже и 7 жени, докато при групата подагра с тофи има 41 мъже и 1 жена. Разпределението на болестта по литературни данни е 7-9:1. В литературата не сме срещнали данни за съотношението мъже:жени при подагра с тофи и без тофи, а това е от съществено значение за оценката на риска. Нашето проучване показва значителното превалиране на мъжкия пол при подагриците с тофи – около 40:1. Изводът, който можем да направим, е, че появата на тофи е по-често свързана с мъжкия пол и това е един от факторите за по-висок сърдечно-съдов риск.

Разпределението на артериалната хипертония не показва сигнификантна разлика при отделните групи болни: с асимптомна хиперурикемия, с подагра без тофи и с подагра с тофи. По този рисков фактор не бихме могли да отчетем установения от нас по-висок сърдечно-съдов риск при подаграта с тофи. В индекса на телесната маса също няма значима разлика между трите групи болни. В разпределението на захарния диабет, който е доказан сърдечно-съдов рисков фактор, няма сигнификантна разлика между трите групи. Въпреки липсата на статистически значима разлика е видно, че при асимптомната хиперурикемия диабетът е по-често срещан и при използване на точковите системи би донесъл за тази група по-висок скор. В нивото HbA1C% и НОМА индекса също няма сигнификантна разлика между групите. Тогава

разликата в сърдечно-съдовия риск между групите болни не се дължи на инсулиновата резистентност. Отчитането на HbA1C% при болни без диабет и сърдечно-съдова болест не помага за по-точното определяне на риска.

При анализ на дислипидемията отново имаме противоречиви резултати както при честотата, така и при отделните показатели. Ако залагаме на отделните елементи на дислипидемията, не бихме могли да оценим подаграта с тофи като състояние със значително по-висок риск, което красноречиво личи от нашето проучване. Сто процента от подагриците са с дислипидемия, която се дължи главно на ниското ниво на HDL, висок VLDL и TG.

При групата с асимптомна хиперурикемия процентът на пушачите е сигнификантно по-нисък отколкото при подагриците без тофи и с тофи. Между двете групи с подагра няма сигнификантна разлика в процента на пушачите. Анализът на този важен фактор отново не би ни насочил към установения от нас с образен метод по-висок риск при болните с тофи.

При анализа на стойностите на пикочната киселина, уреята и креатининовия клирънс отново се натъкваме на подобни данни, които не дават основание да се предположи по-висок риск при подагриците с тофи. Поради това ние предположихме, че пикочната киселина, уреята и креатининовият клирънс не отразяват добре сърдечно-съдовия риск при групите с асимптомна хиперурикемия, подагра без тофи и подагра с тофи. От друга страна, серумната концентрация на пикочната киселина не може да отрази възпалителния процес [186]. Въпреки че липсва сигнификантна разлика в креатининовия клирънс между болните, при подагриците с тофи неговите стойности варират в много широки граници и процентът на пациентите с понижена гломерулна филтрация е най-голям.

Серумният албумин е друг лабораторен показател, който не се отчита от точковите системи. При болните с тофи и с асимптомна

хиперурикемия нивото му е сигнификантно по-ниско отколкото на групата с подагра без тофи. Установено е, че с намаляването на серумния албумин се увеличава възможността за отлагане на свободната йонизирана калциева фракция в съдовата стена. Ниският серумен албумин е адитивен фактор в процеса на съдова увреда, водеща до намален комплайънс [148]. В литературата не сме срещнали публикации, в които да е описано, че болните с тофи са със значимо по-ниско ниво на серумния албумин от тези без тофи.

Разликата в хемоглобина между двете групи с подагра е сигнификантна и може би по-голямото му намаление при болните с тофи се дължи на хроничното възпаление, защото тофите не са инертни структури. Те са активни грануломи, в които непрекъснато се осъществява транспорт на левкоцити [59]. Проинфламаторните цитокини IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , които имат основна роля за поддържането на подагрозното възпаление, предизвикват железен дефицит и анемия. Те индуцират синтез на феритин, главния протеин, свързан със съхраняването на желязо от макрофагите и хепатоцитите. Проинфламаторните цитокини нарушават пролиферацията и диференциацията на еритроцитните прекурсори. Те има директен токсичен ефект върху прогениторните клетки чрез индуциране синтеза на лабилни свободни радикали [64, 72, 140].

При подагриците с тофи С-реактивният протеин е сигнификантно най-висок, като между двете групи с подагра липсва значима разлика в процента на болните в криза. С-реактивният протеин може би отразява хроничното възпаление на активните грануломи. Това може да обясни по-ниските нива на хемоглобина и хематокрита в тази група и да предполага по-висок сърдечно-съдов риск при тях [135, 190]. Този показател отново не се отчита от рутинно използваните точкови системи. В серумното ниво на IL-1 $\beta$  и IL-18 липсва сигнификантна разлика между изседваните групи болни. Установената от нас корелация между серумното ниво на IL-18,

LVMІ и ІМТ единствено в групата на асимптомната хиперурикемия и липсата на асоциация между нивото му и преживян сърдечно-съдов инцидент ни накара да приемем, че той не отразява тежестта на болестта и не се асоциира с по-висок сърдечно-съдов риск при болните с подагра.

Както се вижда от посочените данни, показателите, които отразяват хроничното възпаление или пък зависят пряко от него, дават сигнификантни разлики и по-висок риск при болните с тофи, но пък те не се отчитат от точковите системи.

През последните години големи работни групи докладват, че точковите системи не са точен метод за оценка на сърдечно-съдовия риск, особено при болните, класифицирани в групата с умерен риск [33, 86, 177]. Те изтъкват предимствата на образните методи и считат, че ако точковите системи се съчетаят с комплексни образни изследвания, може значително да се повиши адитивната им предсказваща сила [218].

Ако в нашето проучване използвахме точкова система, не бихме могли да определим по-високия сърдечно-съдов риск при болните с тофи.

Определихме сонографските промени в бъбреците, сърцето и каротидите в различните стадии на болестта, а те кореспондират с различна продължителност и тежест на възпалителния процес. Сонографските показатели, които се променят сигнификантно между трите групи, са с доказана предиктивна стойност за повишена сърдечно-съдова смърт. Редица проучвания показват самостоятелното прогностично значение за сърдечно-съдов инцидент на RRI, LA, Ao, TDVi, TSVi, LVMІ, EF, FS, Sm, Em, E/Em, ІМТ и CCARI [1, 2, 3, 9, 23, 26, 28, 57, 58, 90, 168, 172, 196, 211, 232, 244, 250, 255]. Промените в повечето от тях са най-изразени при подагриците с тофи.

Разликите в сонографските параметри в трите стадия на развитие на болестта са съществени. Болните с тофи са със сигнификантно по-висок резистивен индекс на бъбреците в сравнение с подагриците без тофи.



Бъбреците имат важна роля в метаболизма на пикочната киселина и са основен таргет на увреда. Описано е, че тофите понижават екскрецията на пикочна киселина [195] и може би това е свързано с трифакторния модел на нейното отделяне през бъбреците [173]. Бъбречният резистивен индекс е независим рисков фактор за влошаването на бъбречната функция и корелира с бъбречната артериосклероза [191]. Високият резистивен индекс на бъбреците има самостоятелно значение за сърдечно-съдовия морталитет [26, 255]. Между резистивния индекс на бъбреците и дебелината на интима-медия комплекса и при трите групи болни има значима корелация.

Размерите на аортата са значимо по-големи при подагриците в сравнение с асимптомната хиперурикемия, въпреки че между групите липсва статистически значима разлика в честотата на артериалната хипертония. По-големите размери на аортата се асоциират с по-висока скорост на пулсовата вълна и по-ранно връщане на рефлекторната вълна, които имат доказано значение за сърдечно-съдовия риск [25]. Нормално рефлекторната вълна се връща в началото на диастолата и по този начин подпомага пълненето на сърцето. При ригидна аорта и големи съдове скоростта нараства и рефлекторната вълна започва да се връща по-рано по време на систола и да затруднява работата на сърцето. Това води до по-изразена дилатация на аортата. Болните с по-големи размери на аортата са с изразени промени в сърдечната структура и морфология на каротидните артерии. Дилатацията на аортния корен е показател за висок сърдечно-съдов риск, свързан с таргетна органна увреда [57]. В литературата не открихме проучване, което да анализира промените в размера на аортата в различните стадии на подаграта.

Размерът на лявото предсърдие е важен показател за проследяването на диастолната функция. Той отразява продължителен ефект на повишено левокамерно пълнещо налягане [250]. Тази информация може да се сравни с оценката на гликирания хемоглобин при захарния диабет. При болните с

тофи неговите размери са сигнификантно най-големи. Уголемяването му се асоциира с повишен сърдечно-съдов риск [23, 250]. Ние считаме, че тежестта на подаграта оказва влияние върху размера на лявото предсърдие, защото възпалението директно засяга миокарда, проводната система и активира симпатиковия тонус [275].

В литературата срещнахме единични проучвания, оценяващи предиктивната стойност на теледиастолния и телесистолния обем. Открихме, че теледиастолният обем има частична предиктивна стойност за повишен сърдечно-съдов риск [28]. В нашето проучване се установи, че теледиастолният обем не се увеличава значимо, докато телесистолният обем е сигнификантно по-голям при болните с тофи в сравнение с тези с асимптомна хиперурикемия и подагра без тофи. Намег и съавт. определят телесистолния обем за най-важния прогностичен параметър, свързан с преживяемостта след коронарна байпас хирургия [90]. Промените, които настъпват в теледиастолния и телесистолния обем, имат за цел да запазят ударния обем чрез механизма на Frank-Starling, което говори за по-напреднал патологичен процес и между групите болни липсва сигнификантна разлика в този показател.

От показателите на помпената функция на сърцето във фракцията на изтласкване и в показателя Sm от TDI няма значима разлика между трите групи, но фракцията на скъсяване е сигнификантно по-ниска при подагриците с тофи в сравнение с тези без тофи. Wachtell и съавт. отбелязват, че при запазена левокамерна функция може да има промени във фракцията на скъсяване и доказват прогностичната ѝ роля при болни със запазена фракция на изтласкване. Това означава, че FS е по-сензитивен показател за проследяване систолната функция на сърцето и има пряка връзка с повишен морталитет [259].

Индексът на левокамерната маса е широкоизследван показател като предиктор за сърдечно-съдова смъртност [58, 61, 62, 81, 100, 168, 201, 211,

222, 241]. При подагриците с тофи средната му стойност е най-голяма в сравнение с останалите групи болни. Прогресията на левокамерната хипертрофия има независимо значение за прогнозата на сърдечно-съдовия риск [43, 189, 201]. Нарастването на LVMI с  $1 \text{ g/m}^2$  на месец може да повиши риска от фатални и нефални сърдечно-съдови инциденти с 62% [278]. Този показател е важен и поради това, че не показва значима промяна с възрастта, но значима с напредване на болестта. В литературата има публикации, показващи независимата асоциация между хиперурикемията и левокамерната хипертрофия [156, 166], но не открихме проучване, което да оценява значението на болестта и нейната тежест върху индекса на левокамерната мускулна маса. В нашето проучване с провеждането на логистичната стъпкова регресия се опитахме да направим точно това. Спрямо здравите контроли и трите стадия на болестта повишават риска от развитие на левокамерна хипертрофия. Спрямо групата с остеоартроза, в която болните са с конвенционални сърдечно-съдови рискови фактори, асимптомната хиперурикемия, подагрозният артрит без тофи и подагратата с тофи не повишават значимо риска от левокамерна хипертрофия. Артериалната хипертония е факторът, който независимо повлиява LVMI. Полученият резултат може би потвърждава концепцията на J. Sundstrom и L. Sullivan, че артериалната хипертония е свързващото звено между хиперурикемията и сърдечно-съдовите нарушения [239].

Диастолната функция на сърцето е активен, АТФ изискващ процес и се възприема за „барометър” на миокардната функция. Между двете групи с подагра не установихме сигнификантна разлика в показателите на трансмитралния кръвоток, но те се променят двупосочно в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция. Въпреки това L. Groban и D. Kitzman определят показателите на трансмитралния кръвоток като точни предиктори за последващо развитие на сърдечни инциденти и

смъртност от рутинно определяната левокамерна фракция на изтласкване при болни, подложени на коронарна байпас хирургия [87].

Подагриците с тофи са със сигнификантно най-ниска стойност на показателя Em, който не зависи от преднатоварването и прогресивно намалява с напредването на диастолната дисфункция. От изложените резултати стигнахме до извода, че систолната и диастолната функция на сърцето се влошават с прогресията на болестта.

Чрез изследването на общите каротидни артерии в комплексния подход се прави преценка не само на сърдечно-съдовия и на мозъчно-съдовия риск. Дебелината на интима-медия комплекса и резистивният индекс на каротидите са широкоизползвани като сурогатни маркери на субклиничната атеросклероза и много проучвания доказват връзката им със сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Измерването на IMT и CCARI, отчитането наличието на плаки и техният характер могат бързо да ни ориентират за състоянието на мозъчносъдовото русло. От друга страна, мозъчносъдовият риск се определя и от състоянието на клапния апарат на сърцето, големината на лявото предсърдие, вътрепредсърдния кръвоток, наличието на ритъмни нарушения, информация, която получаваме от ехокардиографията [17, 18].

В честотата на атеросклеротичните плаки не установихме статистически значима разлика между четирите групи болни. При болните с подагра интима-медия комплексът е сигнификантно по-задебелен в сравнение с болните с асимптомна хиперурикемия. Установихме, че при наличието на тофи резистивният индекс на сънните артерии е сигнификантно най-висок. Интересното тук е, че CCARI не се дължи на понижена диастолна скорост, както е при бъбреците, а на по-висока пикова скорост. Можем да си обясним резултата с факта, че диастолната скорост е важна за органната перфузия, а мозъкът е най-чувствителен към исхемия. Включването на значимо по-изразената авторегулация на мозъчния

кръвоток чрез активиране на хеморецепторите в гломус каротикус и барорецепторите в синус каротикус може да обясни този феномен. Можем да направим извода, че появата на тофи води до промени в съдовете предимно по артериосклеротичен тип, след като с напредването на болестта се променя предимно резистивният индекс на каротидите, но не и честотата на плаките и дебелината на интима-медия комплекса. И при трите групи болни установихме силна корелация между дебелината на интима-медия комплекса и индекса на левокамерната мускулна маса.

От сравнителните анализи, които направихме между групите болни, установихме, че промените в бъбреците, сърцето и общите сънни артерии са най-изразени при подагриците с тофи, но при повечето от тях са налични няколко сърдечно-съдови рискови фактора. За да можем да оценим самостоятелното значение на отделните стадии на болестта върху таргетните органи, използвахме логистична стъпкова регресия. При асимптомната хиперурикемия в организма се поддържа провъзпалително ниво, което се дължи на повишената активност на ксантиноксидазата. С напредването на болестта възпалението става по-интензивно поради поддържането му от мононатриевоуратните кристали. По този начин разделянето на болните според етапа на развитие на болестта е добър индикатор за тежестта и продължителността на хроничното възпаление. Спрямо здрави и болни с остеоартроза доказахме, че тофите се асоциират с повишена ригидност и намален комплайънс на големите съдове. Установихме, че развитието на тофи при подагра е силен сърдечно-съдов рисков фактор, съизмерим и дори по-силен от артериалната хипертония.

Появата на тофи е състояние, което трябва да насочи лекуващите екипи към по-задълбочени диагностични търсения и терапевтични стратегии по отношение на сърдечно-съдовия риск. Досега появата на тофи се е свързвала предимно с развитието на костни ерозии, но нашето проучване показва, че това е етап от болестта, който изисква

интердисциплинарен подход. Можем да перифразираме заключението на проф. Джералд Лондон „меки кости – твърди артерии” така: „поява на тофи – костни ерозии – твърди артерии”.

## 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашето проучване използвахме различен методологичен подход от досега провежданите, за да оценим сърдечно-съдовия риск в различните стадии на подаграта.

Оценката на сърдечно-съдовия риск е предизвикателство за клиницистите. Измерването на относителната тежест на отделните рискови фактори и интерпретацията на лабораторните данни често дават противоречиви резултати при болни с подагра. Точковите системи не биха могли да определят по-високия сърдечно-съдов риск при подагриците с тофи в сравнение с тези без тофи. Самото заболяване подагра е хетерогенно като клинична изява и обикновено е част от метаболитния синдром, при който отделните рискови фактори са изяви в различна степен. Досега не е провеждано проучване, което да оценява сърдечно-съдовия риск в отделните стадии от развитието на болестта, и може би това е една от причините за нееднозначните резултати. Нашето проучване акцентира върху тях и доказва значението на тофите за рязкото повишаване на сърдечно-съдовия риск. Ние установихме, че развитието на тофи при подагра е съизмерим и дори по-силен рисков фактор от артериалната хипертония, водещ до повишена ригидност и намален комплайънс на големите съдове. За да го докажем, използвахме интегриран подход, включващ клиничен преглед, лабораторни и комплексни ултрасонографски изследвания, съобразени с възрастта на пациентите. Сравняването на болните, от една страна, със здрави контроли, а от друга, с пациенти с остеоартроза и налични сърдечно-съдови рискови фактори, ни помогна да определим самостоятелното значение на асимптомната хиперурикемия, подагрозния артрит без тофи и подаграта с тофи върху сърдечно-съдовия риск. Едно от предимствата на комплексната мултимодална ултрасонография е, че отразява въздействието през цялото

време на всички рискови фактори и отпечатъка им върху бъбреците, сърцето и съдовете. Друго предимство на метода е, че е евтин, безвреден, лесновъзпроизводим и значително допринася за по-добрата оценка и стратификация на риска.

Ограничения на проучването: Нашето проучване е крос-секционно и нямаше за цел да проследи болните във времето. Серумното ниво на пикочната киселина е определено при включването на лицата в проучването. Броят на болните в отделните групи не е голям, но е достатъчен за достоверна статистическа обработка и това ни позволява да правим аргументирани заключения.



## 8. ИЗВОДИ

1. Клиничните и лабораторните показатели, които се използват от точковите системи, не могат да определят по-високия сърдечно-съдов риск при болните с тофи.
2. Мъжкият пол предразполага за появата на тофи.
3. Тежестта на болестта не зависи от серумното ниво на IL-1 $\beta$  и IL-18 и нивото им не предопределя сърдечно-съдовия риск при болни от подагра.
4. С напредване на болестта и развитието на тофи се повишават резистивният индекс на бъбреците и резистивният индекс на общите сънни артерии.
5. Прогресията на болестта влошава систолната и диастолната функция на сърцето.
6. Появата на тофи е етап от болестта, при който се развиват повишена ригидност и намален комплайънс на големите съдове.
7. Тофите повишават сърдечно-съдовия риск, съизмеримо и дори повече от артериалната хипертония.
8. Продължителността на възпалителния процес, а не хиперурикемията, е водеща за сонографските промени в бъбреците, сърцето и общите сънни артерии.

## 9. ПРИНОСИ

1. За първи път се използва различен методологичен подход от досега провежданите, като се търси връзка между сърдечно-съдовия риск и клиничните стадии на болестта и акцентът не се поставя на нивото на пикочната киселина като рисков фактор.
2. За първи път се прави проучване на сърдечно-съдовия риск при подагра с такъв дизайн, отразяващ комплексен подход.
3. За първи път се прави комплексно сонографско изследване на болни с подагра.
4. За първи път се установява степенно и измеримо увеличаване на сърдечно-съдовия риск при развитието на тофи.
5. За първи път се установява, че развитието на тофи води до промени в съдовете предимно от артериосклеротичен тип.
6. За първи път се установява, че тофите при подагра са независим, съизмерим като сила и дори по-силен рисков фактор в сравнение с артериалната хипертония.

## 10. ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

Показател	Групи	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
									25th	75th
Chol	Здрави контроли	38	4,65	0,08	0,49	4,80	3,18	5,20	4,30	5,10
	ОА	31	5,72	0,20	1,10	5,76	3,66	8,48	5,07	6,19
	АХ	39	5,62	0,19	1,17	5,47	3,22	8,04	4,78	6,42
	Подагра без тофи	45	5,81	0,19	1,25	5,43	3,52	8,49	4,79	7,03
	Подагра с тофи	38	5,37	0,17	1,08	5,32	3,57	9,12	4,75	5,78
HDL	Здрави контроли	38	1,38	0,03	0,19	1,39	1,02	1,82	1,23	1,46
	ОА	30	1,31	0,09	0,49	1,13	0,62	2,49	0,95	1,59
	АХ	38	1,21	0,05	0,31	1,19	0,53	1,84	1,03	1,38
	Подагра без тофи	41	1,09	0,05	0,31	1,04	0,57	2,33	0,89	1,31
	Подагра с тофи	33	1,03	0,05	0,28	1,04	0,58	1,81	0,85	1,16
LDL	Здрави контроли	37	2,56	0,08	0,46	2,72	1,61	3,20	2,12	2,97
	ОА	27	3,45	0,22	1,15	3,41	1,35	6,44	2,62	4,00
	АХ	36	3,46	0,18	1,09	3,34	1,68	5,98	2,46	4,28
	Подагра без тофи	38	3,97	0,20	1,22	3,76	1,90	6,99	3,05	4,83
	Подагра с тофи	33	3,37	0,19	1,08	3,51	0,94	6,77	2,61	3,82
VLDL	Здрави контроли	37	0,43	0,02	0,11	0,45	0,27	0,75	0,35	0,45
	ОА	26	0,85	0,10	0,52	0,72	0,22	2,26	0,43	1,16
	АХ	35	0,74	0,05	0,30	0,70	0,15	1,61	0,50	0,95
	Подагра без тофи	36	0,94	0,08	0,51	0,76	0,37	2,18	0,58	1,11
	Подагра с тофи	32	1,04	0,11	0,62	0,87	0,20	2,95	0,60	1,34
TG	Здрави контроли	38	1,40	0,07	0,41	1,40	0,61	2,10	1,09	1,70
	ОА	32	1,78	0,20	1,11	1,51	0,32	4,96	0,85	2,40
	АХ	39	1,82	0,12	0,74	1,80	0,34	3,56	1,20	2,27
	Подагра без тофи	47	2,10	0,19	1,28	1,68	0,49	7,01	1,26	2,46
	Подагра с тофи	36	2,15	0,22	1,32	1,70	0,48	6,46	1,27	2,88
Hb	Здрави контроли	41	142,02	1,85	11,82	143,00	120,00	167,00	132,00	151,00
	ОА	35	135,97	2,14	12,64	136,00	107,00	166,00	128,00	145,00
	АХ	41	141,39	2,52	16,12	139,00	105,00	174,00	127,50	155,00
	Подагра без тофи	51	144,24	1,94	13,86	145,00	110,00	172,00	134,00	154,00
	Подагра с тофи	40	134,78	2,54	16,04	134,50	101,00	167,00	124,50	147,75
Ht	Здрави контроли	39	0,41	0,01	0,04	0,41	0,32	0,48	0,38	0,45
	ОА	33	0,41	0,01	0,04	0,42	0,35	0,49	0,38	0,44
	АХ	39	0,42	0,01	0,04	0,43	0,33	0,52	0,38	0,45
	Подагра без тофи	51	0,44	0,01	0,08	0,43	0,31	0,95	0,40	0,46
	Подагра с тофи	38	0,40	0,01	0,04	0,40	0,33	0,50	0,37	0,44
Кръвна захар	Здрави контроли	40	4,75	0,09	0,59	4,70	3,40	6,51	4,33	5,14
	ОА	36	5,82	0,15	0,90	5,52	4,40	8,23	5,26	6,42
	АХ	41	5,68	0,15	0,98	5,67	3,70	7,80	4,89	6,51
	Подагра без тофи	50	5,88	0,20	1,44	5,68	4,50	14,78	5,25	6,04
	Подагра с тофи	40	5,68	0,12	0,79	5,73	3,70	8,07	5,16	6,09
Пикочна киселина	Здрави контроли	40	304,23	9,72	61,46	301,00	161,00	420,00	261,00	357,25
	ОА	35	290,31	12,47	73,79	289,00	128,70	420,00	233,00	343,00
	АХ	41	461,98	9,95	63,73	467,00	321,00	660,00	426,00	491,85
	Подагра без тофи	51	475,98	16,33	116,58	503,00	196,00	708,00	415,00	549,00
	Подагра с тофи	42	510,60	18,61	120,60	513,00	252,00	767,00	427,25	596,25

Показател	Групи	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
									25th	75th
Urea	Здрави контроли	41	4,52	0,18	1,14	4,50	1,80	8,60	4,10	5,10
	ОА	23	5,49	0,39	1,88	5,20	1,67	10,04	4,60	6,08
	АХ	30	5,99	0,43	2,38	5,21	2,82	13,08	3,99	7,24
	Подагра без тофи	36	6,11	0,47	2,83	5,64	3,03	18,20	4,07	6,93
	Подагра с тофи	28	8,26	0,96	5,06	6,61	3,59	26,60	5,02	9,39
HbA1C%	ОА	26	4,40	0,13	0,66	4,25	3,36	6,72	3,97	4,79
	АХ	29	4,49	0,21	1,15	4,29	1,10	6,75	3,76	5,23
	Подагра без тофи	32	4,86	0,16	0,91	4,96	3,19	7,78	4,10	5,30
	Подагра с тофи	29	4,74	0,18	0,95	4,73	2,97	6,83	3,96	5,44
Общ белтък	ОА	21	70,83	1,00	4,60	70,04	63,27	80,03	68,02	73,61
	АХ	20	65,96	5,13	22,96	72,78	0,10	83,87	68,04	76,86
	Подагра без тофи	30	74,46	0,85	4,66	74,50	65,41	85,10	71,32	77,26
	Подагра с тофи	30	72,84	0,90	4,92	71,69	65,91	85,79	69,29	75,57
Албумин	Здрави контроли	13	43,02	0,64	2,30	44,00	40,00	46,00	40,50	45,00
	ОА	21	44,60	0,57	2,63	44,60	38,90	49,80	43,60	45,75
	АХ	28	44,32	1,15	6,07	45,40	22,00	51,80	42,20	48,73
	Подагра без тофи	29	47,03	0,49	2,64	47,60	41,30	51,40	45,30	49,10
	Подагра с тофи	28	42,60	0,80	4,22	42,50	34,30	51,10	40,18	46,05
IRI	ОА	22	23,02	6,21	29,15	12,75	4,07	143,00	10,29	30,68
	АХ	16	27,79	5,95	23,78	18,85	5,18	97,80	10,01	40,55
	Подагра без тофи	12	25,90	9,60	33,24	12,65	5,89	125,00	8,36	29,73
	Подагра с тофи	14	27,67	6,14	22,97	19,15	7,84	88,50	10,70	40,68
CRP	ОА	31	3,23	0,59	3,30	2,69	0,00	15,68	1,20	4,00
	АХ	25	7,18	1,67	8,35	4,24	0,40	30,98	2,35	8,06
	Подагра без тофи	45	13,85	3,55	23,79	5,38	0,56	114,96	2,13	15,02
	Подагра с тофи	39	24,46	5,84	36,47	8,48	0,97	141,77	4,28	27,97
CYE	ОА	28	19,61	2,44	12,91	14,50	6,00	50,00	10,00	25,75
	АХ	27	14,85	2,66	13,82	10,00	2,00	55,00	5,00	23,00
	Подагра без тофи	45	27,33	3,66	24,53	16,00	2,00	90,00	8,00	44,50
	Подагра с тофи	34	37,32	4,10	23,93	33,50	2,00	88,00	19,50	52,50
НОМА	ОА	19	5,91	1,71	7,44	3,25	1,11	33,88	2,28	8,19
	АХ	16	7,58	1,92	7,70	4,65	1,24	31,73	2,43	9,66
	Подагра без тофи	9	7,68	2,95	8,85	4,62	1,21	29,56	2,03	10,04
	Подагра с тофи	11	6,71	1,90	6,30	5,59	2,08	23,72	2,43	9,28
IL-1 $\beta$ - серум	ОА	18,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	АХ	25,00	0,72	0,72	3,60	0,00	0,00	18,00	0,00	0,00
	Подагра без тофи	13,00	32,28	21,40	77,17	0,00	0,00	272,00	0,00	24,30
	Подагра с тофи	12,00	8,05	8,05	27,89	0,00	0,00	96,60	0,00	0,00
IL-18 - серум	ОА	18	121,67	18,70	79,32	92,90	48,40	342,20	82,85	130,90
	АХ	25	117,26	16,03	80,16	87,20	11,70	300,00	54,40	201,25
	Подагра без тофи	13	69,34	18,00	64,90	51,30	4,13	217,13	14,20	100,55
	Подагра с тофи	12	82,72	30,20	104,62	47,60	5,55	387,40	16,74	111,81

**Приложение 2.**

Показатель	Группы	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
									25th	75th
eGFR	Здрави контроли	41	97,13	1,75	11,21	92,65	90,20	139,60	91,52	95,70
	ОА	36	109,45	6,45	38,73	104,95	43,30	233,70	84,27	124,98
	АХ	41	109,89	7,62	48,78	102,12	27,13	241,85	72,14	141,55
	Подагра без тофи	52	119,16	7,20	51,89	111,42	30,46	369,65	87,52	142,24
	Подагра с тофи	42	98,06	7,95	51,54	89,43	21,39	301,00	61,88	116,22
RRI	Здрави контроли	41	0,60	0,01	0,05	0,59	0,53	0,69	0,56	0,64
	ОА	35	0,65	0,01	0,05	0,64	0,55	0,77	0,61	0,69
	АХ	41	0,66	0,01	0,06	0,67	0,55	0,77	0,61	0,72
	Подагра без тофи	52	0,64	0,01	0,05	0,63	0,55	0,77	0,60	0,69
	Подагра с тофи	42	0,68	0,01	0,06	0,68	0,59	0,80	0,64	0,73
RVp	Здрави контроли	38	36,09	1,32	8,13	36,28	19,70	53,30	32,20	40,13
	ОА	35	35,77	1,58	9,35	36,20	11,00	53,50	29,05	41,50
	АХ	41	34,14	1,63	10,43	32,10	15,75	66,50	28,28	37,63
	Подагра без тофи	52	33,47	0,94	6,76	32,85	17,65	46,15	29,36	40,00
	Подагра с тофи	42	31,24	1,06	6,85	31,33	17,15	50,55	27,04	35,83
RVd	Здрави контроли	38	14,40	0,59	3,66	14,48	7,30	22,85	11,89	16,99
	ОА	35	13,40	0,82	4,87	12,45	5,05	30,15	10,50	15,20
	АХ	41	11,43	0,62	3,98	11,50	5,45	24,10	8,48	13,18
	Подагра без тофи	52	11,87	0,45	3,25	11,88	5,05	17,90	9,13	13,71
	Подагра с тофи	42	10,26	0,50	3,22	10,20	4,75	17,55	7,34	13,15

**Приложение 3.**

Показатель	Группы	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
									25th	75th
Ao	Здрави контроли	41	32,47	0,62	3,94	33,00	24,00	43,00	29,00	35,00
	OA	35	34,48	0,67	3,98	34,00	29,00	49,00	31,00	37,00
	AX	41	34,44	0,78	4,98	35,00	14,00	43,00	32,00	39,00
	Подагра без тофи	52	38,70	0,60	4,31	38,50	29,00	49,30	36,00	41,75
	Подагра с тофи	42	37,76	0,67	4,35	39,00	28,00	46,00	35,00	41,00
LP	Здрави контроли	41	32,59	0,74	4,75	33,00	22,00	40,00	30,00	36,50
	OA	35	36,63	0,97	5,72	35,00	30,00	51,00	32,00	39,30
	AX	41	38,15	0,94	6,05	39,00	27,00	52,00	33,00	43,00
	Подагра без тофи	52	38,77	0,61	4,36	39,00	29,00	48,00	36,00	42,00
	Подагра с тофи	42	41,75	0,90	5,83	42,00	30,00	57,00	38,75	46,00
LVs	Здрави контроли	41	27,54	0,63	4,01	28,00	19,00	35,00	25,00	31,00
	OA	35	28,89	0,84	4,95	28,00	21,00	41,40	25,00	31,00
	AX	40	29,10	0,73	4,61	29,00	20,00	37,00	25,25	33,30
	Подагра без тофи	50	29,64	0,59	4,14	30,00	20,00	40,00	26,00	32,25
	Подагра с тофи	41	31,65	0,90	5,76	31,00	22,00	49,00	27,50	34,50
LVd	Здрави контроли	41	46,32	0,91	5,85	46,00	35,00	58,20	42,50	50,50
	OA	35	47,57	1,15	6,80	48,00	36,00	60,00	42,00	53,10
	AX	40	48,01	0,95	6,02	47,00	36,00	59,00	43,25	53,00
	Подагра без тофи	50	49,39	0,80	5,66	49,50	38,00	62,00	44,00	53,00
	Подагра с тофи	41	50,66	1,05	6,75	50,00	35,00	64,00	45,50	55,50
TDV	Здрави контроли	40	53,65	1,84	11,66	54,13	33,19	78,51	44,16	62,16
	OA	33	55,75	2,65	15,23	53,16	27,63	86,02	47,04	66,51
	AX	39	51,83	2,06	12,86	52,46	27,31	84,24	41,01	61,18
	Подагра без тофи	50	54,29	2,02	14,29	53,84	29,82	94,10	43,15	62,75
	Подагра с тофи	40	60,27	2,90	18,34	55,38	24,52	113,57	49,42	73,21
TSV	Здрави контроли	40	15,37	0,68	4,30	15,79	7,12	23,83	12,65	17,84
	OA	33	17,82	1,13	6,51	16,28	8,69	36,91	13,81	19,64
	AX	39	16,09	0,78	4,85	15,74	9,08	26,49	12,81	19,18
	Подагра без тофи	50	16,78	0,73	5,13	16,88	8,39	33,95	12,59	19,93
	Подагра с тофи	40	20,32	1,38	8,76	17,57	7,69	45,75	13,50	26,68
SV	Здрави контроли	40	38,58	1,43	9,03	38,30	22,44	60,25	30,69	44,77
	OA	33	38,09	1,93	11,11	35,80	17,03	63,26	32,18	46,12
	AX	39	35,69	1,43	8,96	35,69	18,04	57,75	27,25	41,63
	Подагра без тофи	50	37,31	1,45	10,25	37,85	15,74	60,15	30,42	45,02
	Подагра с тофи	40	39,84	1,90	12,02	37,58	16,83	75,16	32,52	45,30
EF%	Здрави контроли	41	71,52	0,68	4,35	71,70	63,40	79,30	67,60	75,25
	OA	35	68,96	1,11	6,57	69,50	41,90	80,00	66,10	73,20
	AX	41	68,94	0,80	5,15	70,00	52,40	76,40	66,55	72,25
	Подагра без тофи	52	69,13	0,61	4,43	70,00	58,00	77,00	66,40	72,28
	Подагра с тофи	41	66,91	0,99	6,35	68,00	42,50	76,40	65,15	70,45
FS%	Здрави контроли	41	40,81	0,55	3,53	40,90	33,70	47,00	37,45	43,75
	OA	35	39,71	1,25	7,39	39,30	21,00	72,00	37,00	42,10
	AX	41	38,78	0,63	4,01	39,00	26,90	45,00	36,70	41,10
	Подагра без тофи	52	38,95	0,50	3,59	39,40	31,00	46,00	36,98	41,60
	Подагра с тофи	41	37,27	0,71	4,53	38,00	21,40	44,70	35,55	40,20
LVMI	Здрави контроли	40	85,63	3,65	23,11	84,30	46,86	129,74	66,84	104,43
	OA	34	124,03	6,56	38,26	128,14	58,33	228,78	99,18	142,47
	AX	40	116,63	5,46	34,53	108,98	53,24	193,23	89,69	148,38
	Подагра без тофи	51	133,97	5,19	37,04	129,26	64,41	222,16	111,18	151,16
	Подагра с тофи	40	150,49	7,79	49,24	137,30	83,95	300,65	111,36	187,91

Показател	Групи	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
									25th	75th
E-вълна	Здрави контроли	41	0,65	0,02	0,13	0,66	0,36	0,99	0,55	0,74
	OA	35	0,68	0,03	0,16	0,69	0,37	1,07	0,56	0,79
	AX	41	0,67	0,02	0,13	0,63	0,43	0,93	0,59	0,78
	Подагра без тофи	50	0,62	0,03	0,18	0,58	0,33	0,99	0,47	0,75
	Подагра с тофи	40	0,59	0,03	0,16	0,56	0,36	1,10	0,49	0,66
A-вълна	Здрави контроли	41	0,49	0,02	0,16	0,47	0,21	0,94	0,39	0,58
	OA	35	0,71	0,04	0,22	0,68	0,37	1,24	0,55	0,87
	AX	41	0,62	0,03	0,19	0,69	0,18	0,95	0,47	0,77
	Подагра без тофи	50	0,61	0,02	0,15	0,62	0,28	0,88	0,52	0,72
	Подагра с тофи	37	0,61	0,02	0,15	0,58	0,36	0,97	0,50	0,74
E/A	Здрави контроли	39	1,41	0,08	0,49	1,37	0,64	3,51	1,14	1,50
	OA	33	1,07	0,08	0,43	0,95	0,57	2,31	0,77	1,15
	AX	39	1,35	0,14	0,90	1,10	0,52	4,95	0,86	1,43
	Подагра без тофи	49	1,13	0,08	0,58	0,94	0,53	3,55	0,80	1,26
	Подагра с тофи	35	0,96	0,05	0,28	0,87	0,51	1,66	0,74	1,21
DT	Здрави контроли	41	205,02	4,33	27,71	203,00	160,00	299,00	191,50	214,00
	OA	34	245,09	7,00	40,81	239,50	161,00	333,00	215,50	278,50
	AX	39	241,23	7,73	48,24	239,00	139,00	363,00	203,00	278,00
	Подагра без тофи	48	249,17	5,24	36,30	250,00	171,00	331,00	224,00	276,50
	Подагра с тофи	39	261,03	8,47	52,91	256,00	114,00	416,00	224,00	289,00
Sm	Здрави контроли	41	0,125	0,004	0,024	0,120	0,090	0,180	0,110	0,140
	OA	35	0,105	0,002	0,014	0,110	0,070	0,130	0,100	0,110
	AX	41	0,107	0,003	0,018	0,110	0,070	0,160	0,100	0,120
	Подагра без тофи	50	0,109	0,004	0,028	0,105	0,070	0,220	0,098	0,120
	Подагра с тофи	41	0,102	0,003	0,019	0,100	0,070	0,170	0,090	0,110
Em	Здрави контроли	41	0,147	0,006	0,039	0,140	0,080	0,250	0,120	0,160
	OA	35	0,097	0,004	0,021	0,100	0,060	0,130	0,080	0,120
	AX	41	0,102	0,005	0,031	0,100	0,040	0,170	0,075	0,120
	Подагра без тофи	50	0,096	0,004	0,030	0,090	0,050	0,200	0,070	0,110
	Подагра с тофи	41	0,084	0,003	0,022	0,080	0,050	0,130	0,065	0,100
Am	Здрави контроли	41	0,124	0,005	0,031	0,120	0,060	0,240	0,105	0,140
	OA	35	0,111	0,004	0,023	0,110	0,030	0,150	0,100	0,130
	AX	41	0,117	0,003	0,022	0,120	0,080	0,160	0,100	0,130
	Подагра без тофи	50	0,115	0,004	0,025	0,110	0,080	0,220	0,100	0,120
	Подагра с тофи	37	0,109	0,003	0,021	0,100	0,080	0,180	0,100	0,120
E/Em	Здрави контроли	41	4,59	0,20	1,27	4,33	2,84	9,00	3,80	5,15
	OA	35	7,20	0,38	2,19	7,22	4,33	15,29	5,59	8,05
	AX	41	7,24	0,49	3,16	6,91	3,47	22,00	5,11	7,88
	Подагра без тофи	50	6,92	0,36	2,58	6,61	2,64	16,50	5,00	8,17
	Подагра с тофи	40	7,26	0,36	2,27	7,00	4,58	14,14	5,59	7,90

*Приложение 4.*

Показатель	Группы	N	Mean	SE	SD	Median	Min	Max	Percentiles	
									25th	75th
IMT	Здрави контроли	41	0,60	0,02	0,14	0,55	0,45	1,10	0,50	0,63
	ОА	35	0,81	0,03	0,15	0,80	0,50	1,10	0,70	0,90
	АХ	41	0,78	0,03	0,17	0,78	0,50	1,30	0,65	0,88
	Подагра без тофи	52	0,88	0,03	0,19	0,85	0,60	1,70	0,75	1,00
	Подагра с тофи	42	0,95	0,03	0,20	0,95	0,55	1,60	0,84	1,00
CCARI	Здрави контроли	41	0,64	0,01	0,04	0,64	0,56	0,72	0,61	0,66
	ОА	35	0,68	0,01	0,04	0,68	0,62	0,75	0,65	0,73
	АХ	40	0,68	0,01	0,06	0,68	0,59	0,82	0,64	0,73
	Подагра без тофи	52	0,70	0,01	0,04	0,70	0,63	0,80	0,66	0,73
	Подагра с тофи	42	0,73	0,01	0,05	0,74	0,62	0,81	0,70	0,77
CVp	Здрави контроли	32	28,89	2,29	12,98	23,90	14,20	66,05	18,98	35,34
	ОА	35	39,70	3,54	20,95	38,80	17,20	139,00	25,20	45,75
	АХ	40	32,37	2,26	14,31	27,38	13,90	73,55	22,45	43,40
	Подагра без тофи	52	33,31	3,59	25,85	25,88	13,45	180,00	20,28	33,26
	Подагра с тофи	42	37,36	3,13	20,29	28,68	10,30	110,00	24,71	54,70
CVd	Здрави контроли	32	9,93	0,71	4,04	8,63	5,25	20,50	6,41	12,01
	ОА	35	12,29	0,96	5,69	11,75	5,40	35,40	8,10	14,80
	АХ	40	10,13	0,73	4,59	8,63	4,50	20,80	6,28	12,95
	Подагра без тофи	52	10,41	1,39	10,00	7,85	3,60	58,25	5,76	10,98
	Подагра с тофи	42	9,65	0,84	5,47	7,23	3,00	25,40	5,80	13,13



Приложение 5.

<b>ПРОТОКОЛ НА ПАЦИЕНТ</b>					
Име: <input style="width: 95%;" type="text"/>					
ИЗ № <input style="width: 200px;" type="text"/>		Дата хоспитализация: <input style="width: 150px;" type="text"/>			
Адрес: <input style="width: 350px;" type="text"/>				Тел.: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Пол: <input type="checkbox"/> мъж <input type="checkbox"/> жена		Възраст: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Ръст: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Тегло: <input style="width: 40px;" type="text"/>					
Диагноза: <input style="width: 95%;" type="text"/>					
Анамнеза: <input style="width: 95%; height: 40px;" type="text"/>					
Давност: <input style="width: 60px;" type="text"/>		Честота на подагрозните кризи: <input style="width: 60px;" type="text"/>		ВМІ: <input style="width: 60px;" type="text"/>	
Тофи: <input style="width: 60px;" type="text"/>		Засегнати ставни зони: <input style="width: 60px;" type="text"/>			
Обиколка на талия: <input style="width: 60px;" type="text"/>		Арт. налягане: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/>			
Диабет (давност): <input style="width: 60px;" type="text"/>		АХ (давност): <input style="width: 60px;" type="text"/>		ССЗ: <input style="width: 60px;" type="text"/>	
НВТ: <input style="width: 60px;" type="text"/>					
<b><u>Лабораторни изследвания</u></b>					
Схол: <input style="width: 40px;" type="text"/>		HDL: <input style="width: 40px;" type="text"/>		LDL: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
VLDL: <input style="width: 40px;" type="text"/>		ТГ: <input style="width: 40px;" type="text"/>			
Нв: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Нт: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Кр. захар: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Креатинин: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Пик. к-на: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Урея: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Общ белтък: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Алб.: <input style="width: 40px;" type="text"/>		НвА <sub>1</sub> С%: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
ИРИ: <input style="width: 40px;" type="text"/>		CRP: <input style="width: 40px;" type="text"/>		СУЕ: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Креат. (урина): <input style="width: 40px;" type="text"/>		Пик. к-на (урина): <input style="width: 40px;" type="text"/>			
НомА: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Кр. клирънс: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Протеинурия <sub>24ч</sub> : <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Кр. пик. к-на: <input style="width: 40px;" type="text"/>		Кр. пик. к-на: <input style="width: 40px;" type="text"/>			
II-1β (в серум): <input style="width: 60px;" type="text"/>			II-18 (в серум): <input style="width: 60px;" type="text"/>		
II-1β (в синовиална течност): <input style="width: 60px;" type="text"/>			II-18 (в синовиална течност): <input style="width: 60px;" type="text"/>		



## 11. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Григоров Н. Основи на Доплеровото изследване. Клинична Доплер ехография. Лидер Прес; София, 1997.
2. Григоров Мл, Георгиев Л, Григоров Вл, Смилова Д. Сърдечна недостатъчност. Патофизиология, клиника и лечение. Арсо; София, 2003.
3. Владимирова-Китова Л. Неинвазивни техники за оценка на атеросклерозата. Българска кардиология. 2006, 12:12-20.
4. Коларов Зл. Подагра. Поредица двадесетте най-чести ревматични болести, София КЛИМН 2011.
5. Кънев К. Подагра. Медицина и физкултура, София, 1989.
6. Кънев К. Проучване на бъбречния фактор в патогенезата на подаграта. Мед. дис., София, 1976.
7. Кънев К. Лечение на подаграта с милурит. София, 1975.
8. Марчев С, Тишева С. Принципи на тъканната Доплер ехокардиография. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2011, 1:18-23.
9. Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология. Под редакцията на Титянова Е, Стаменова П, Гиров К, Петров И, Велчева И. София, 2011.
10. Ненов Д. Тодорова В. Съвременна геронтонефрология. Университетско издателство „Св. Климент Охридски“. Фондация „Бъбрек“, София, 1999.
11. Шейтанов Й. Ревматични болести – кратък курс. София, 1998.
12. Шотеков П. Патология на каротидната артерия. Ултразвукова диагноза и лечение. Медицинско издателство АРСО. София, 2008.
13. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiol. 1988, 41:237-42.
14. Adam WC, Lakshmi P, Vincent G et al. Overnutrition and the cardiorenal syndrome: Use of a rodent model to examine mechanisms. Cardiorenal Medicine. 2011, 1:23-30.
15. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines: Arthritis Rheum. 2000, 43(9):1905-15.
16. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA et al. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. Heart. 1997, 78:39-43.
17. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. Stroke. 2003, 34:2060-5.

18. Arnold MF, Voigt JU, Kukulski T et al. Does atrioventricular ring motion always distinguish constriction from restriction? A Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001, 14:391-5.
19. Aso Y, Okumura K, Tkebayashi K et al. Relationships of Plasma IL-18 Concentrations to Hyperhomocysteinemia and Carotid Intima-Media Wall Thickness in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003, 26(9):2622-7.
20. Avolio AO, Chen SG, Wang RP et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a Northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983, 68: 50-8.
21. Baigent C, Landray M, Leaper C et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005, 45(3):473–84.
22. Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr.* 2009, 139: 1263S–8S.
23. Barberato SH, Pecoits Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol.* 2007, 88:643-50.
24. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C et al. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand.* 1988, 224:549–55.
25. Blancher J, Asmar R, Djane S et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999, 33:1111-7.
26. Blancher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999, 99:2434-39.
27. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C et al. IL-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina *Circulation.* 2002, 106(1):24-30.
28. Boczar KE, Alam M, Chow B. Incremental prognostic value of estimated left ventricular end diastolic volume by cardiac CT. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014, 7(12):1280-81.
29. Bombardieri A, Derebail VK, Shoham DA et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia and kidney disease. *Kidney Int.* 2010, 77:609-16.
30. Bordoni V, de Cal M, Rassa M et al. “Protective effect of urate oxidase on uric acid induced-monocyte apoptosis,” *Current Drug Discovery Technologies.* 2005, 2(1):29-36.

31. Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia,PA:WB Saunders. 2012.
32. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*. 1999, 211:411-17.
33. Build DE, Bluemke DA, Burke GL et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and Design. *Am. J. Epidemiol*. 2002, 156: 871-81.
34. Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985, 313:1369–75.
35. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966, 275:457-64.
36. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO et al. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension*. 1997, 30:57-63.
37. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998, *Am J Epidemiol*. 2003. 158(11):1058–67.
38. Carter JD, Keder RP, Anderson SR et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*.2009, 48:1442-6.
39. Chamorro A, Obach V, Cervera A et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischaemic stroke. *Stroke*. 2002, 33:1048–52.
40. Chen JH, Pan WH. Effects of urate lowering therapy on cardiovascular mortality: a Taiwanese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2010, 62:S872.
41. Choi HK, Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007, 120:442–7.
42. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007, 116: 894-900.
43. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008, 59:109-16.
44. Cicoira M, Zanolli L, Rossi A et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2002, 143:1107-11.

45. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail.* 2006, 12:491–8.
46. Cioffi G, Tarantini L, Frizzi R et al. Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events. *Journal of Hypertension.* 2011, 29(3):565-73.
47. Cippoli JA, Ferreira-Sae MC, Martins RP et al. Relationship between serum uric acid and internal carotid resistive index in hypertensive women: a cross-sectional study, *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012, 12:52. Doi 10.1186/1471-2261-12-52.
48. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994, 107:248-56.
49. Conroy R.M, Pyörälä K, Fitzgerald A.P et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal.* 2003, 24:987-1003.
50. Cooney MT, Dudina AL, D'Agostino R et al. Cardiovascular Risk-Estimation Systems in Primary Prevention Do They Differ? Do They Make a Difference? Can We See the Future? *Circulation.* 2010, 122:300-10.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of CV risk: A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009. 54:1209-27.
52. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008, 26:269-77.
53. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2007, 20:83-9.
54. Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E et al. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2012, 32(6):1769-73.
55. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999, 131:7-13.
56. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease and mortality in a community base cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999, 56(6):2214-9.

57. Cuspidi C, Meani S, Fusi V et al. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *Journal of Hypertension*. 2006, 24(3):573-80.
58. Dahlöf B. Regression of the ventricular hypertrophy – are there differences between antihypertensive agents? *Cardiology*. 1992, 81:307-15.
59. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. 2010, 62(5):1549–56.
60. Davidson A, Talner L, Downs W. A study of the angiographic appearance of the kidney in an aging normotensive population. *Radiology*. 1969, 92(5):975-83.
61. Derregrotaglie S, Sands RL, Gillespie BW, Gnanasekaran G et al. Association between markers of collagen turnover, arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011, 26(9):2891-8.
62. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessments of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992, 20:1251-60.
63. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000, 59:539–43.
64. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G et al. Interleukin-1 (IL-1) as a mediator of crystal arthritis: stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL-1. *J Immunol*. 1987, 138(10):3213–8.
65. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002, 105:2619-24.
66. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology*. 2009, 48(2):ii2–8.
67. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1995, 49:121-42.
68. Ekundayo OJ, Dell’Italia LJ, Sanders PW et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity matched study. *Int J Cardiol*. 2010, 142:279–87.

69. Ensling M, Steinmann W, Whalley-Connell A. Hypoglycemia: A possible link between Insulin resistance, metabolic dislipidemia, and heart and kidney disease (the cardiorenal syndrome). *Cardiorenal Medicine*. 2011, 1:67-74.
70. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001, 285:2486–97.
71. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000, 283:2404-10.
72. Farmakis D, Filipatos G. Cardiorenal anemia syndrome – definition, epidemiology and management: The cardiologist’s view. *Hippokratia*. 2011, 15(2):9-14.
73. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008, 359:1811-21.
74. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA*. 2008, 300 (8): 924-32.
75. Fellstrom, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009, 360:1395-1407.
76. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens*. 2000, 18:1149–54.
77. Frauchinger B, Schmid HP, Roedel C et al. Comparison of Carotid Arterial Resistive Indices with Intima-Media Thickness as Sonographic Markers of Atherosclerosis. *Stroke*. 2001, 32:836-41.
78. Galderisi M, Cicala S, Sangiorgi G et al. Tissue Doppler-derived post-systolic motion in a patient with left bundle branch block: a sign of myocardial wall asynchrony. *Echocardiography*. 2002, 19:79-81.
79. Galderisi M, Henein MY, D’hooge J et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography. How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes *Eur J Echocardiogr*. 2011, 12 (5):339-53.
80. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P et al. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996, 16(8):1000-6.



81. Gardin J, Wagenknecht L, Anton-Culver H et al. Relationship of Cardiovascular Risk Factors to Echocardiography Left Ventricular Mass in Healthy Young Black and White Adult Men and Women. The GARDIA Study. *Circulation*. 1995, 92:380-7.
82. Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998, 32:865-75.
83. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart*. 2005, 91:749-53.
84. George J, Carr E, Davies J et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006, 114(23):2508-16.
85. Gibbings S, Elkins ND, Fitzgerald H et al. Xanthine oxidoreductase promotes the inflammatory state of mononuclear phagocytes through effects on chemokine expression, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  sumoylation, and HIF-1 $\alpha$ . *J Biol Chem*. 2011, 286:961-75.
86. González-Gay MA, González-Juanatey C, Ilorca J. Carotid Ultrasound in the Cardiovascular Risk Stratification of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum*. 2012, 71(6):796-8.
87. Groban L, Kitzman D. Diastolic function a barometer for cardiovascular risk? *Anesthesiology*. 2010, 112(6):1303-6.
88. Grum CM, Ketani LH, Myers CL et al. Purine efflux after cardiac ischemia: relevance to allopurinol cardioprotection. *Am J Physiol*. 1987, 252:H368-73.
89. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011. 63:102-110.
90. Hamer A, Takayama M, Abraham BM et al. End-systolic volume and long term survival after coronary bypass graft surgery in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1994, 90(6):2899-904.
91. Hare JM, Mangal B, Brown J et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008.51:2301-9.
92. Heine G, Reichart B, Ulrich C et al. Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2007, 22:163–170.
93. Hippocrates: *The Genuine Works of Hippocrates. Volume I and II*. Edited by Adams F. New York: Wood. 1886.

94. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009, 169(4):342–50.
95. Hoepfer MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J.* 1999, 13:682-5.
96. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004, 65:1041–9.
97. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL et al. Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis.* 1994, 23(3):347–51.
98. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis.* 2005, 46(4):603-9.
99. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Ann Epidemiol.* 1996, 694:331-40.
100. Iwashima Y, Horio T, Kamide K et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension.* 2006. 47:195-202.
101. Jalal DI, Chonchol M, Chen M et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013, 61(1):134–46.
102. Janssens HJEM, van de Lisdonk EH, Janssens M et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. *Ann Rheum Dis.* 2006, 65:1080–3.
103. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003. 41:1183–90.
104. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013, 62(10):3307-15.
105. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012, 308(16):1660-7.
106. Jossa F, Farinaro E, Panico S et al. Serum uric acid and hypertension: The Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens.* 1994, 8:677-81.
107. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Miller ER et al. Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population. *Am J Epidemiol.* 2014, 179(6):684–91.
108. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspective from the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1988, 41:237–42.

109. Kanellis J, Watanabe S, Li JH et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003, 41:1287–93.
110. Kang DH, Han L, Ouyang X et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. 2005, 25:425–33.
111. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002, 13:2888–97.
112. Kang DH, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005, 16:3553-62.
113. Khalil MI, Islam MJ, Ullah MA et al. Association of serum uric acid with ischemic stroke. *Mymensingh Med J*. 2013, 22(2):325–30.
114. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab*. 2013:682673.
115. Khosla UM, Zharikov S, Finch JK et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005, 67:1739-42.
116. Kim KY, Schumacher HR, Husche E et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clinical Therapeutics*. 2003, 25:1593-17.
117. Kim MK, Kim B, Lee JY et al. Tissue Doppler-derived E/e' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2013, 28(1):35-44.
118. Kim SS, Song SH, Kim IJ et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012, 97:251-7.
119. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009, 61:885–92.
120. Kirii H, Niwa T, Yamada Y et al. Lack of Interleukin 1-beta decreases the severity of atherosclerosis in Apo-E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003, 23(4): 656-60.
121. Kitabatake A, Inoue M, Asao M et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J*. 1982, 46:92-102

122. Klein RN. Serum uric acid: Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease: Evans County, Georgia. *Arch Intern Med.* 1973. 132:401-10.
123. Kleinman NL, Brook RA. The impact of gout on work absence and productivity. *Value Health.* 2007, 10:231-7.
124. Kodama S, Saito K, Yachi Y et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009, 32(9):1737–42.
125. Koton S, Howard SC, Warlow CP et al. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2008, 26:517-24.
126. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open* 2012, 2(1):e000282.
127. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009, 2:556-62.
128. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012, 176(2):108-16.
129. Kundurdjiev At, Bogov B, Nikolova M et al. The prognostic significance of some sonographic parameters of the heart and the carotid arteries in chronic renal disease. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences.* 2013, 66(12): 1785-94.
130. Kuo CF, See LC, Luo SF et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxf).* 2010, 49(1):141–6.
131. Krumme B. Renal Doppler Sonography-Update in clinical nephrology. *Nephron Clin Pract.* 2006, 103:24-28.
132. Kurella M, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk of chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005, 16:2134-40.
133. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006, 7:79-108.
134. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO et al. Is thiazide produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med.* 1987, 147:645-9.

135. Langrand WK, Visser CA, Hermens WT et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999, 100:96-102.
136. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008, 58: 26–35.
137. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì et al. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med*. 2012, 7(1):33-9.
138. Leary WP, Reyes AJ. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1987, 1:29-38.
139. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998, 29:635-9.
140. Leyva F, Anker SD, Godsland IF et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998, 19:1814-22.
141. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997, 18:858–65.
142. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013, 25(2):210–6.
143. Liang J, Li Y, Zhou N et al. Synergistic effects of serum uric acid and cardiometabolic risk factors on early stage atherosclerosis: the cardiometabolic risk in Chinese study. *PLoS One*. 2012, 7(12):e51101.
144. Liese AD, Hense HW, Lowel H et al. Association of serum uric acid with all cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *Epidemiology*. 1999, 10 (4):391-7.
145. Lindborg KA, Jacob S, Henriksen EJ. Effects of Chronic Antagonism of Endocannabinoid-1 receptors on glucose tolerance and insulin action in skeletal muscles of lean and obese Zucker rats. *Cardiorenal Medicine*. 2011, 1:31-44.
146. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F et al. “Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based colaus study,” *PLoS ONE*. 2011, 6(5)e1991.
147. London G, Covic A, Goldsmith D et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ flow-implications for CKD and cardiovascular disease. *Kidney International Supplements*. 2011, 1:10-12.
148. London G, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia. Pathogenesis. *Adv Renal Replace Ther*. 1997, 4:194-211.

149. Lozada L, Tapia E, Santamaria J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney International*. 2005, 67:237-47.
150. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 2001, 357:505–8.
151. Luk AJ, Levin GP, Moore EE et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxf)*. 2009, 48(7):804–6.
152. MacIsaac R, Thomas M, Panagiotopoulos S et al. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2008, 7:15. doi:10.1186/1475-2840-7-15.
153. Madero M, Sarnak MJ, Wang X et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009, 53(5):796–803.
154. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A et al. Expression of IL-18 in Human Atherosclerotic Plaques and Relation to Plaque Instability. *Circulation*. 2001, 104 (14):1598-603.
155. Maruhashi T, Nakashima A, Soga J et al. Hyperuricemia is independently associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women but not in premenopausal women. *BMJ Open*. 2013, 3(11):e003659.
156. Matsumura K, Ohtsubo T, Oniki H et al. Gender-Related Association of Serum Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension. *Circ J*. 2006. 70:885-888.
157. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006, 113(5):657–63.
158. Mazzali M, Kanellis J, Hang L et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002, 282:F991-7.
159. Mazzone T, Meyer PM, Kondos G et al. Relationship of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors to coronary artery calcium in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007, 56:849-55.
160. McCarty GM, Barthelemy CR, Veum JA et al. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*. 1991, 34:1489-94.
161. Messerli F, Christie B, JGR de Carvalho et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980, 93(6):817-21.

162. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:267-72.
163. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93: S9–30.
164. Misra D, Zhu Y, Zhang Y et al. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: a prospective longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2011, 41(3): 471-6.
165. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ et al. Changes in arterial stiffness and wave reflections with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004, 43:1239-45.
166. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J*. 2009, 73:667–72.
167. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C et al. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med*. 2007, 2:19-23.
168. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D. Persistence of left ventricular hypertrophy is a strong indicator of cardiovascular events than baseline left ventricular mass or systolic performance: 10 years of follow up. *J Hypertens Suppl*. 1996, 14 (5):543-9.
169. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008, 51:300–6.
170. Muscelli E, Natali A, Bianchi S et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996, 9:746–52.
171. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 160:487-92.
172. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelan HA et al. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll cardiol*. 1997, 30:1527–33.
173. Nakagawa T, Cirillo P, Sato W et al. The conundrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. *Intern Emerg Med*. 2008, 3(4):313-8.
174. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006, 290(3):F625–31.

175. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005, 46:454–62.
176. Nan H, Qiao Q, Dong Y et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol*. 2006, 33:1346–50.
177. Naqhavi M, Falk E, Hecht HS et al. SHAPE Task Force. The first SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) guideline. *CritPathw Cardiol*. 2006, 5(4):187-90.
178. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011, 364:443-52.
179. Nickenleit V, Mihatsch MJ. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease - review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1997, 12(9):1832-8.
180. O'Donnell C, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008, 61:299-310.
181. Oh J, Appleton C, Hattle L, Nishimura R et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997, 10:246-70.
182. Ohno I, Hosoya T, Gmi H et al. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 2001, 87:333–9.
183. Ohno I, Ichida K, Okabe H et al. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Intern Med*. 2005, 44(7):706–9.
184. Okura T, Kurata M, Irita J et al. Renal resistive index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol*. 2010. 23(02):175-80.
185. Pacifico L, Canticani V, Anania C et al. Serum uric acid and its association with the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J endocrinol*. 2009, 160:45-52.
186. Pan KL, Lin JC, Lin CL et al. Impact of Gout on Left Atrial Function: A Prospective Speckle-Tracking Echocardiographic Study. 2014, *Plos One* 9(9):e108357.
187. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005, 45: 592-6.
188. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney International*. 2008, 74(10):1335–42.



189. Payne J, Sharma S, De Leon D et al. Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis dependent chronic kidney disease\_Nephrol Dial Transplant. 2012, 27(2):694-700.
190. Pflutzner A, Forest T. High sensitive C-reactive protein as a cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther. 2006, 8(1):28-36.
191. Platt J, Rubin J, DiPietro MA et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease:correlation of resistive index with biopsy findings. AJR.1990, 154:1223-7.
192. Platt J, Rubin J, Ellis J. Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler ultrasound and comparison with serological and biopsy parameters. Radiology. 1997, 203:82-6.
193. Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension a marker of target organ damage. Nephrol Dial Transplant. 1999, 14:360-5.
194. Puddu PE, Lanti M, Menotti A et al. Gubbio Study Research Group. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio Population Study. Acta Cardiol. 2001, 56:243–51.
195. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2008, 20(2): 187-91.
196. Pullicino PM, Halperin JL, Thomson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Neurology. 2000, 54(2):288-94.
197. Quicones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography:a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2002, 15:167-84.
198. Rademaker J, Ellis S, Haller H. Renal resistive index and progression of renal disease. Hypertension. 2002, 39:699-703.
199. Rader D. IL-1 and atherosclerosis: a murine twist to an evolving human story. J Clin Invest. 2012, 122 (1):27-30.
200. Radke K. Renal physiology series: Part 6 of 8. The aging kidney: structure, function and nursing practice implications. Anna J. 1994, 21:181-90.
201. Raj DS, Mello S, Somiah S et al. Left ventricular morphology in chronic renal failure by echocardiography. Ren Fail. 1997, 19(6):799-806.

202. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem.* 1991, 266:8604–8.
203. Redfield M, Jacobsen S, Burnett J et al. Burden of systolic and diastolic dysfunction in the community. *JAMA.* 2003, 289:194-202.
204. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2007, 46:1441–4.
205. Rodrigues TC, Maahs DM, Johnson RJ et al. Serum uric acid predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals without renal disease. *Diabetes Care.* 2010, 33:2471-3.
206. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999, 340:115–126.
207. Roy A, Jonson L, Lee D et al. Renal failure in older 2026 people. UCLA grand rounds. *J Am Geriatr. Soc.* 1990, 38:239-53.
208. Roy SB, Bathia ML, Matur VS et al. Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation.* 1963, 28:346-56.
209. Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E et al. Relationships of C-reactive protein, uric acid, and glomerular filtration rate to arterial stiffness in Japanese subjects. *J Hum Hypertens.* 2005, 19(11):907–13.
210. Schartz S. Disease of distinction.
211. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. 2000, 35 (2):580-6.
212. Schreiner O, Wandel E, Himmelsbach F et al. Reduced secretion of proinflammatory cytokines of monosodium urate crystal-stimulated monocytes in chronic renal failure: an explanation for infrequent gout episodes in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2000, 15(5):644–9.
213. Schulze M, Manson JE, Ludwig D et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 2004, 292:927–34.
214. Schweyer S, Hemmerlein B, Radzun HJ et al. Continuous recruitment, co-expression of tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinases, and apoptosis of macrophages in gout tophi. *Virchows Arch.* 2000, 437(5):534–9.
215. Segal R, Lubart E, Leibovitz A et al. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Isr Med Assoc J.* 2006, 8(10):679-82.

216. Shankar A, Klein BE, Nieto FJ et al. Association between serum uric acid level and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2008, 196:749-55.
217. Sharma R, Pellerin D, Gase DC et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predict mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006, 19:266-73.
218. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all cause mortality. *Radiology*. 2003, 228:826-33.
219. Shi B, Ni Z, Cao L et al. Serum IL-18 is closely associated with tubulointerstitial injury and predicts renal prognosis in IgA Nephropathy. *Mediators of Inflammation*. 2012, 2012:728417.
220. Shoham D, Durazo-Arvizu R, Kramer H et al. Sugary soda consumption and albuminuria: result from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *PLoS One* 2008, 3(10):e3431.
221. Sigiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic renal disease: results of 4-year follow up. *Clin Exp Nephrol*. 2011, 15(1): 114-20.
222. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney International*. 1989, 36:286-90.
223. Simons PC, Algra A, Bots ML et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART study (Second Manifestation of ARterial disease). *Circulation*. 1999, 100:951-7.
224. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006, 355:2085-98.
225. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008, 67:1310-6.
226. Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006, 47:51-9.
227. Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PLoS One*. 2013, 8(3):e59121.
228. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P et al. Assessment of Cerebral Autoregulation Using Carotid Artery Compression. *Stroke*. 1996, 27:2197-03.

229. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 56:1712-9.
230. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout, *Arthritis Research and Therapy.* 2008, 10:221.
231. Sohn D, Chai I, Lee D et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 1997, 30:474–80.
232. Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al. *Circulation.* 2005, 112:3738-44.
233. Sowers J, Whaley-Connell, Hayden M. The role of overweight and obesity in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med.* 2011, 1(1):5-12.
234. Staub D, Meyerhans A, Bundi B et al. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke.* 2006, 37:800-5.
235. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013, 13:115.
236. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart.* 2002, 87:229-34.
237. Su P, Sahu PK, Mohapatra PC. The role of uric acid in cardiovascular disease and its clinical implications. *Journal of medical biochemistry.* 2004, 1:39-43.
238. Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The Anturane Reinfarction Trial. *N Engl J Med.* 1978, 298:289-95.
239. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension.* 2005, 45:28-33.
240. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000, 15:34-42.
241. Szardien S, Nef HM, Voss S et al. Regression of cardiac hypertrophy by granulocyte colony-stimulating factor stimulated interleukin-1 $\beta$  synthesis. *Eur Heart J.* 2012, 33:595-605.

242. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y et al. Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout—influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol*. 1994, 33:731–4.
243. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960, 39:405-67.
244. Tang L, Jiang J, Chen X et al. Relation of uric acid levels to aortic root dilatation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010, 11(8):592-8.
245. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001, 19(7):1209–15.
246. Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO et al. Uric acid level and its association with intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis*. 2008, 197:159-63.
247. Taub DD, Oppenheim JJ. Review of cytokine meeting. The third international symposium of chemotactic cytokines. *Cytokine*. 1993, 5:175-9.
248. The Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulfinpyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980, 302:250–6.
249. Thomas RD, Newill A, Morgan DB. The cause of the raised plasma urea of acute heart failure. *Postgrad Med J*. 1979, 55:10–14.
250. Tsang T, Barnes M, Gersh B et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American J of Cardiology*. 2002, 90(12):1284-9.
251. Tsioufi s C, Kyvelou S, Dimitriadis K et al. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2011, 25(9):554–9.
252. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol*. 2003, 180: 885-92.
253. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008, 48:463-93.
254. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: The PIUMA Study. *Hypertension*. 2000, 36:1072-8.
255. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE et al. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens*. 2014, 32(1): 149-53.

256. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E et al. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2007, 20(12):1276-82.
257. Viswanathan G, Gilbert S. The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. *International Journal of Nephrology.* 2011, (2090-214X):283137.
258. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2000, 117(1):19–24.
259. Wachtell K, Gerdts F, Palmieri V et al. In-treatment midwall and endocardial fractional shortening predict cardiovascular outcome in hypertensive patients with preserved baseline systolic function: The losartan intervention for endpoint reduction study. *J Hypertens.* 2010, 28(7):1541-6.
260. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977, 20(3):895-900.
261. Wang A, Wang M, Lam C et al. Left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with end-stage renal disease. *Hypertension.* 2008, 52:107-14.
262. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH: Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart.* 1997, 78:147-53.
263. Ward HJ: Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet.* 1998, 352:670-1.
264. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM.* 2002, 95(10):691–3.
265. Waring WS, Adwani SH, Breukels O et al. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart.* 2004, 90:155-9.
266. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002, 40:355–60.
267. Wei L, Fahey T, Struthers AD et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract.* 2009, 63:1327-33.
268. Weir MR, Townsend RR. Vascular stiffness as a surrogate measure of mortality in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2014, 32(4):744–5.
269. Whitbourne SK. The aging body. Physiological changes and physiological consequences. New York: Springer-Verlag. 1985, doi 10.1007/978-1-4612-5126-2.
270. Wu EQ, Patel PA. Disease-related and all-cause health care costs of elderly patients with gout. *J Manag Care Pharm.* 2008, 14:164–75.

271. Xu X, Hu X, Lu Z et al. Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J Card Fail.* 2008, 14:746-53.
272. Yamada H, Goh PP, Sun JP et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002, 15:1538-44.
273. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T et al. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005, 25:1458-62.
274. Yen-Wen Liu, Chi-Ting Su, Yu-Tzu Chang et al. Elevated IL-18 level is associated with all cause mortality in stable hemodialysis patients independently of cardiac dysfunction. 2014, *PLoS One* 9(3):e89457.
275. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000, 9(6):621–30.
276. Yu TF, Gutman AB. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. *J Clin Invest.* 1959, 38(8):1298-1315.
277. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011, 63(10):3136-41.
278. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of the left ventricular hypertrophy progression. *Kidney International.* 2004, 65:1492-8.
279. Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R et al. The complexity of the cardio-renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. *Kidney International Supplements.* 2011, 1:2-5.