

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-р Рада Николаева Ганчева

ПОДАГРА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн

Научна специалност „Ревматология”, шифър 03.01.18

София, 2015

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-р Рада Николаева Ганчева

ПОДАГРА И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научен ръководител

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн

Рецензенти

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн

Доц. д-р Борислав Георгиев Георгиев, дм

София, 2015

Дисертационният труд е представен на 167 стандартни машинописни страници, съдържа 62 фигури и 27 таблици. В библиографията са включени 279 заглавия, от които 12 на кирилица и 267 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 7 публикации, 6 доклада и 5 постерни презентации. Дисертационният труд е обсъден в Катедрата по вътрешни болести и е насочен за защита пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”, МУ – София
2. Проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”, МУ – София
3. Доц. д-р Борислав Георгиев Георгиев, дм – външен за МУ – София, Национална кардиологична болница – София
4. Доц. д-р Антоанета Рангелова Бозукова-Тончева, дм – външен за МУ – София, Клиника по вътрешни болести, НМТБ „Цар Борис III” – София
5. Доц. д-р Николай Георгиев Николов, дм – външен за МУ – София, Клиника по ревматология и кардиология, УМБАЛ „Георги Странски” – Плевен

Резервни членове:

1. Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”, МУ – София
2. Доц. д-р Мария Стоянова Панчовска-Мочева, дм – външен за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, МУ – Пловдив

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 23.09.2015 г. от 13:00 ч. в Аулата на УМБАЛ „Св. Ив. Рилски”. Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука” на Медицински факултет.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	6
1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	8
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	12
2.1. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	12
2.2. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	12
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	13
3.1. МАТЕРИАЛ.....	13
3.2. МЕТОДИ.....	14
3.2.1. Анкетен метод.....	14
3.2.2. Клинични методи.....	15
3.2.3. Статистически методи.....	21
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	23
4.1. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА БОЛНИТЕ ПО ОСНОВНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ В ОТДЕЛНИТЕ ГРУПИ.....	23
4.2. ПРОМЕНИ В ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	25
4.2.1. Промени на пикочната киселина, уреята, креатининовия клирънс при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	25
4.2.2. Промени в хемоглобина и хематокрита при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	29
4.2.3. Промени в гликирания хемоглобин (HbA1C%) и НОМА индекса при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	30
4.2.4. Промени в серумното ниво на албумина при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	32
4.2.5. Промени в С-реактивния протеин, IL-1 β и IL-18 при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи.....	33
4.3. ЕХОГРАФСКИ ПРОМЕНИ НА БЪБРЕЦИТЕ, СЪРЦЕТО И КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ, СВЪРЗАНИ С ВЪЗРАСТА.....	37
4.4. ПРОМЕНИ В ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА БЪБРЕЧНИЯ КРЪВОТОК ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ.....	40

4.5. ПРОМЕНИ В ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА СЪРЦЕТО ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ.....	43
4.6. ПРОМЕНИ В ПОКАЗАТЕЛИТЕ НА КАРОТИДНИТЕ АРТЕРИИ ПРИ БОЛНИ С ОСТЕОАРТРОЗА, АСИМПТОМНА ХИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРОЗЕН АРТРИТ БЕЗ ТОФИ И ПОДАГРА С ТОФИ.....	57
4.7. ОЦЕНКА НА ВЛИЯНИЕТО НА ПРЕДПОЛАГАЕМИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ ВЪРХУ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК.....	63
4.7.1. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо здравите контроли, върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск.....	63
4.7.2. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо контролна група с остеоартроза върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск.....	68
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	75
6. ИЗВОДИ.....	77
7. ПРИНОСИ.....	78
8. ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ И ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	79

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Ao	– аорта
AX	– асимптомна хиперурикемия
OA	– остеоартроза
ССИ	– сърдечно-съдов инцидент
Am	– късно диастолично движение на митралния клапен анурус
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)
CW	– Continuous Wave (постоянен доплер)
DT	– Deceleration Time (децелерационно време)
Em	– ранно диастолично движение на митралния клапен анурус
E wave	– ранен пик на трансмитралния кръвоток
EF	– Ejection Fraction (фракция на изтласкване)
eGFR	– гломерулна филтрационна скорост
FS	– Fractional Shortening (фракция на скъсяване)
HbA1C	– гликиран хемоглобин
HOMA-IR	– хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност
IL-1 β	– Interleukin-1 β
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)
LVMl	– Left Ventricular Mass Index (индекс на левокамерната маса)
LMM	– Left ventricular Muscle Mass (левокамерна мускулна маса)
LvH	– Left Ventricular Hypertrophy (левокамерна хипертрофия)
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- α	– Tumor Necrosis Factor- α
TSV	– TeleSystolic Volume (телесистолен обем)
Vd	– минимална диастолен скорост (RVd – на бъбреците, CVd – на каротидите)
Vp	– пикова скорост (RVp – на бъбреците, CVp – на каротидите)

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 7% от населението е засегнато, докато в Китай честотата ѝ достига до 25%. Подаграта се характеризира с нарушено качество на живот и значим коморбидитет. В Съединените щати 6% от годишните разходи се отделят за грижи за болните от подагра, като през 2002 г. 1.4 милиона извънболнични прегледи са били във връзка с болестта. 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.

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 става сложна, 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. От европейските страни само в България и Украйна такава тенденция липсва. Смъртността от сърдечно-съдови болести в България е сред най-високите в Европа – около 66%. Най-разпространените методи за оценка на сърдечно-съдовия риск са точковите системи. Тяхната основна слабост е, че използват само някои, най-значимите 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 честотата на кризите и усложненията върху опорно-двигателния апарат. Проблемът със сърдечно-съдовия риск при тези болни не е на дневен ред в ежедневната ревматологична практика.

В търсенето на 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-Li Pan и съавт. Те ултрасонографски определят обема на лявото предсърдие и налягането на лявокамерно пълнене и установяват, че промените в тях са независимо асоциирани с тофите. 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.

От направения преглед на литературата стигнахме до следните заключения:

1. Ролята на пикочната киселина за прогресията на бъбречната патология не е изяснена и големи проучвания дават засега противоречиви резултати.
2. Хиперурикемията е рисков фактор за по-висока смъртност при болни със сърдечна недостатъчност, захарен диабет, 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, захарен 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 сме открили 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.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел на изследването

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

2.2. 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 β 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, при болни с остеоартроза, 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.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

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

Между петте групи липсва сигнификантна разлика във възрастта ($F(4;207) = 1.37, p = 0.247$).

В нашето проучване контролните групи са две – здрави лица и болни с остеоартроза. В изследването болните са включени на случаен принцип от хоспитализираните в Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Св. Ив. Рилски” (януари 2013 г. - януари 2015 г.).

Включващи критерии:

- Лица, съгласни да участват в изследването.
- Болни с остеоартроза с налични сърдечно-съдови рискови фактори, нормално серумно ниво на пикочната киселина и липса на анамнеза за подагрозна криза.
- Болни с потвърдена диагноза подагра, съгласно класификационните критерии на ACR от 1977 г.
- 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./мин и по-голяма от 90 уд./мин по време на изследването, поради влиянието на сърдечната честота върху показателите на кръвотока.

3.2. Методи

3.2.1. Анкетен метод

За всеки болен е попълнен стандартен въпросник, включващ давност на болестта и 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.

Показател за мозъчносъдова болест е анамнезата за мозъчен инсулт, каротидна ендартеректомия или стентирание.

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

3.2.2. Клинични методи

- На всички болни е извършен клиничен преглед и е попълнен предварително изготвен протокол.

3.2.2.1. Антропометрични методи

- Измерване на ръст и тегло и изчисляване на индекс на телесната маса (ВМІ) по следната формула: масата в килограми, разделена на ръста в метри на квадрат ($ВМІ = \text{kg}/\text{m}^2$).
- 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 80 cm. (според консенсуса, приет през 2005 г. от Международната диабетна федерация).
- Измерване на артериалното налягане при стандартни условия.

За артериална хипертония се приема състояние, при което кръвното налягане е постоянно над 140/90 mmHg и/или при прием на антихипертензивни медикаменти.

3.2.2.2. Лабораторни методи

1. Стандартни хематологични показатели: хемоглобин, хематокрит, левкоцитен брой, еритроцитни индекси и тромбоцитен брой. Анемия е налице при стойности на хемоглобина, по-ниски от 130 g/dl за мъже и от 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. Дислипидемия приемаме при повишено ниво на поне един от показателите: Chol, LDL, TG и/или понижен HDL, и/или 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. $\text{НОМА-IR} = \text{плазмена глюкоза на гладно (mmol/l)} \times \text{серумен инсулин на гладно (mIU/L)} / 22.5$. 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. $\text{HbA}_{1\text{C}}\%$ 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.
 $\text{CrCl} = (140 - \text{възраст}) \times \text{kg/серумен креатинин} \times 0.814$. При жени стойността се умножава по коефициент 0.85. Стойност на $\text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ се приема за понижена.
8. $\text{IL-1}\beta$ и IL-18 в серума са изследвани чрез ензимосвързан имуносорбентен метод (ELISA) с Human $\text{IL-1}\beta$ и IL-18 ELISA китове (Platinum, eBioscience, Vienna, Austria). Серумите на болните след центрофугиране са съхранени в хладилна камера при $t -80^\circ\text{C}$ до обработването им. Минималната откриваемост на $\text{IL-1}\beta$, 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“.

3.2.2.3. Инструментални методи

3.2.2.3.1. Ехографско изследване на бъбреците

На 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.

3.2.2.3.2. Ехографско изследване на сърцето

Ехокардиографските измервания са направени съгласно препоръките на Американската асоциация по ехокардиография. 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 лявата камера, дебелината на междукамерната преграда и задната стена на лявата камера.

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. Индексът на LVMM (LVMI в g/m^2) е получен, като LMM е отнесена към телесната повърхност (The Mosteller formula). При мъже левокамерна хипертрофия се приема при $\text{LVMI} > 125 \text{ g}/\text{m}^2$, а при жени $> 110 \text{ g}/\text{m}^2$.

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.

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.

При изследване на трансмитралния кръвоток пробният обем 2 mm е поставен на върха на митралната клапа в четирикухинен срез. E- и A-вълната, както и тяхното съотношение се получават автоматично след очертаване на спектралната крива. Времето на децелерация (DT) е измервано от върха на E-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 $> 0.08 \text{ m}/\text{s}$), ранното движение при бързата камерна релаксация

(Em-норма > 0.08 m/s) и късното диастолно движение при съкращаване на лявото предсърдие (Am). Определено е съотношението E/Em, отразяващо налягането на лявокамерно пълнене. Когато то е над 10, се приема, че налягането на лявокамерно пълнене е повече от 15 mmHg.

3.2.2.3.3. 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 – 5 MHz. Измерванията са правени съгласно приетия Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология. 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° и 60° . При спектралния анализ се маркират три еднакви комплекса и автоматично се отчитат – Vp, Vd и CCARI. Нормалните стойности на CCARI са между 0.50 и 0.70. Стойности над 0.70 се приемат за патологични.

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.

3.2.3. 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 приложена статистиката на Welch.

6. За да се оцени значението на болестта върху ултрасонографски показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск, е приложена стъпкова логистична регресия. Чувствителността и специфичността на моделите са оценени чрез ROC криви и са представени графично при гранична предсказана вероятност от логистичния модел 0.5.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. Разпределение на болните по основни рискови фактори в отделните групи

Резултатите, които получихме, и статистическата обработка недвусмислено показаха, че с най-висок сърдечно-съдов риск е 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 представено разпределението на основните рискови фактори в групите болни. С χ^2 тест установихме асоциация между някои от тях и наличието на болест.

Таблица 2. Честота на основните рискови фактори в отделните групи болни и резултати от χ^2 тест

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 ²)	n	11	17	23	19	0,539
	%	30,6	41,5	44,2	45,2	

Анализите показват, че делът на пушачите е най-голям при подагриците. При подагрозния 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 изследваните групи заболявания и тютюнопушенето ($p=0.044$). При ревматоидния артрит тютюнопушенето е доказан фактор за развитието и по-тежкия му ход на протичане. Може и при подаграта да се окаже фактор със самостоятелно значение за прогресията ѝ. В достъпната литература не сме срещнали проучвания в тази насока.

Делът на диабетиците 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 асимптомната 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 тези с асимптомна хиперурикемия и 90.6% от болните с остеоартроза. Дислипидемията при болните от подагра се дължеше на нисък HDL, висок VLDL и високи триглицериди. Между дислипидемията и изследваните групи заболявания има сигнификантна асоциация ($p=0.006$). При 52.4% от подагриците с тофи се установява намалена гломерулна филтрация. От болните с подагрозен артрит без тофи с намалена гломерулна филтрация са 28.8%, при групата с асимптомна хиперурикемия – 39%, а при тези с

остеоартроза – 38.9%. Липсва сигнификантна разлика в честотата на болните в отделните групи с понижена гломерулна филтрация, както липсва и значима асоциация между изследваните групи заболявания и намалената гломерулна филтрация ($p=0.145$).

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

4.2. Промени в лабораторните показатели

4.2.1. 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).

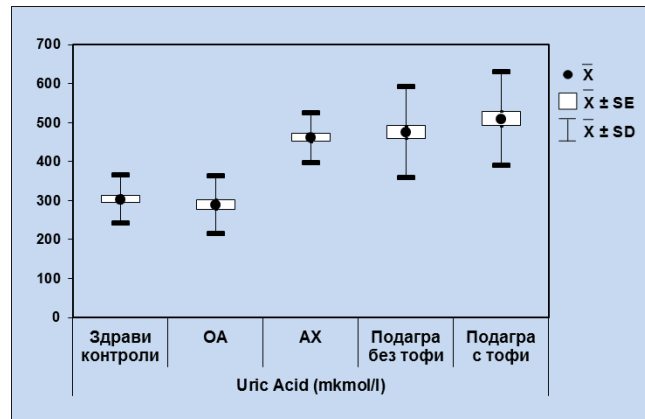
Таблица 3. Тестова статистика

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

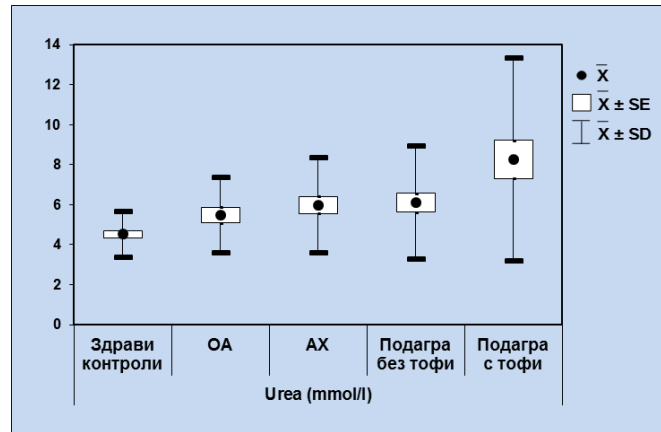
В серумното ниво на пикочната киселина има сигнификантна разлика между здравите контроли и болните с асимптомна хиперурикемия, подагриците без и с тофи ($p < 0.001$), (фиг. 1). Между здравите контроли и пациентите с остеоартроза няма сигнификантна разлика ($p=0.376$). Между групата с остеоартроза и останалите групи болни има сигнификантна разлика ($p < 0.001$). От средно 304.23 $\mu\text{mol/l}$ при здравите лица 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 болните 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 в този показател ($p=0.164$).



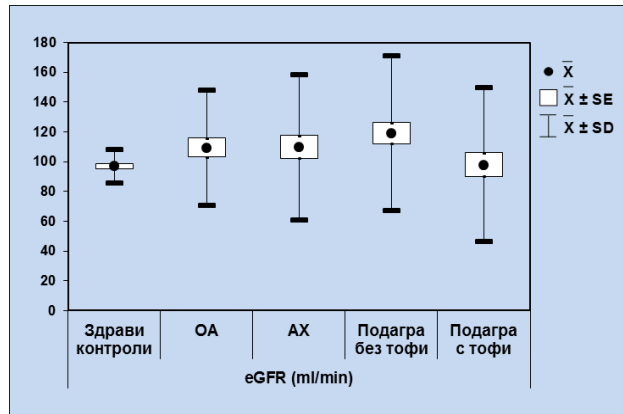
Фигура 1. Обобщаващи статистически характеристики на пикочната киселина

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. 2). При подагриците с тофи уреята е сигнификантно по-висока в сравнение с болните с асимптомна хиперурикемия ($p=0.031$) и пациентите с остеоартроза ($p=0.016$). Наблюдавахме тенденция за сигнификантно по-високо ниво на този показател при болните с тофи в сравнение с подагриците без тофи ($p=0.051$).



Фигура 2. 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 лица е сигнификантна ($p=0.045$), след което се понижава до 98.06 ml/min при болните от подагра с тофи. Между четирите групи болни липсва сигнификантна разлика в този показател (фиг. 3). При подагриците с тофи в сравнение с тези без тофи креатининовият клирънс е по-нисък, но не се достига сигнификантна разлика ($p=0.054$). При болните с тофи той варира в много широки граници (96.06 ± 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, предвид факта, че пикочната киселина се екскретира през бъбрека чрез трифакторния модел.



Фигура 3. Обобщаващи статистически характеристики на креатининовия клирънс

Установихме статистически значима обратнопропорционална корелация между eGFR и IMT в групата 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 ($r = -0.412$, $p=0.007$). Обратнопропорционална корелация се наблюдава и между eGFR и резистивния индекс на общите сънни артерии (CCARI) при асимптомната хиперурикемия ($r = -0.330$, $p=0.037$), подагрозния артрит без тофи ($r = -0.375$, $p=0.006$) и подаграта 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.

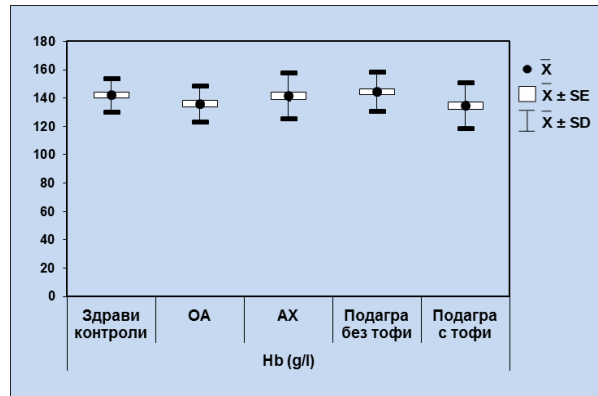
4.2.2. Промени в хемоглобина и хематокрита при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

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 доказа ($p=0.052$), (табл. 4).

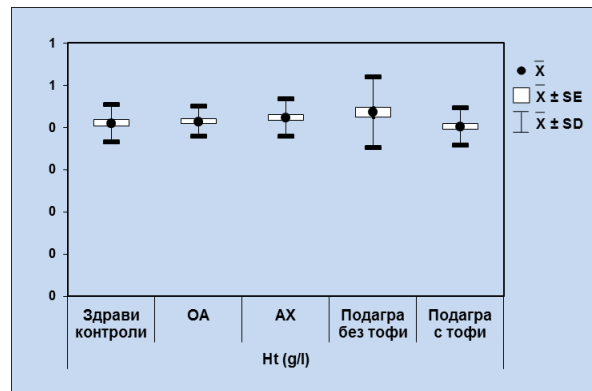
Таблица 4. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA

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

В средните стойности на хемоглобина между здравите контроли и четирите групи болни сигнификантна разлика има с групата с остеоартроза ($p=0.034$) и при 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 с остеоартроза. При болните с асимптомна хиперурикемия се повишава до 141.35 g/l и достига 144.24 g/l при подагриците без тофи, след което отново се понижава до 134.78 g/l при подагриците с тофи. Наблюдавахме тенденция за значимо по-нисък хемоглобин при болните с тофи в сравнение с групата 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. 4). Промените в хематокрита се развиват паралелно и за това няма да се коментират поотделно (фиг. 5).



Фигура 4. Обобщаващи статистически характеристики на хемоглобина



Фигура 5. Обобщаващи статистически характеристики на хематокрита

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.

4.2.3. Промени в гликирания хемоглобин (HbA_{1c}%) и НОМА индекса при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

Не се установи сигнификантна връзка между наличието на болест и стойностите на HbA_{1c}% и НОМА индекса.

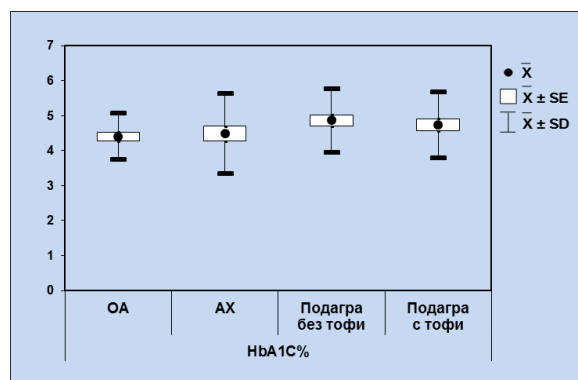
Таблица 5. Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и Kruskal-Wallis

Показател	Статистика	dfs	p
НbA1C%	1,50 (F)	3;112	0,219
НОМА	0,55 (X)	3	0,718

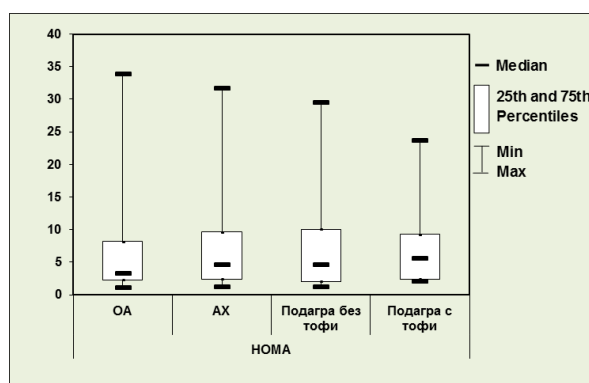
(X) – тест на Kruskal-Wallis

(F) – тест ANOVA

Между четирите групи болни липсва сигнификантна разлика в средните стойности на НbA1C% и НОМА индекса. Резултатите са представени графично (фиг. 6 и 7).



Фигура 6. Обобщаващи статистически характеристики на НbA1C%



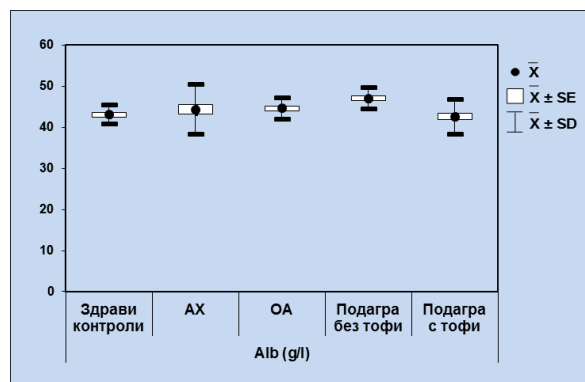
Фигура 7. Обобщаващи статистически характеристики на НОМА индекса

Между изследваните групи болни няма статистически значима разлика в нивата на гликирания хемоглобин и НОМА индекса. Ако има

разлика в сърдечно-съдовия риск, то тя не се дължи на инсулиновата резистентност.

4.2.4. Промени в серумното 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. 8). Албуминът е сигнификантно по-нисък при болните с тофи в сравнение с подагриците без тофи ($p<0.001$). Нивото му е най-ниско при болните с тофи, но при сравнение с групата с асимптомна хиперурикемия не се установи сигнификантна разлика ($p=0.222$). Болните с асимптомна хиперурикемия са със значимо по-нисък серумен албумин 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%).



Фигура 8. Обобщаващи статистически характеристики на албумина

При подаграта с тофи серумният албумин е сигнификантно по-нисък в сравнение с болните от подагра без тофи. Ниският серумен албумин е адитивен фактор за съдова увреда, водеща до намален

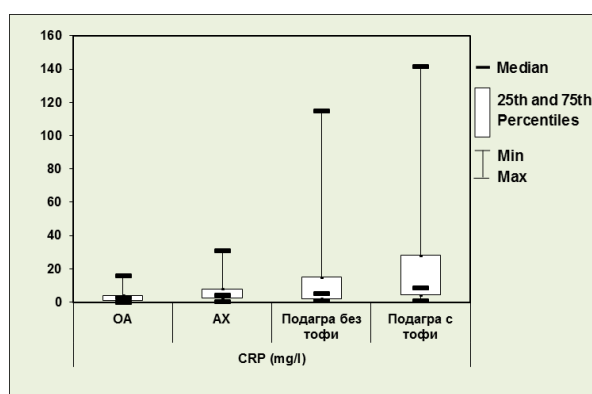
комплайънс. Ниските му нива увеличават възможността за отлагане на свободната йонизирана калциева фракция в съдовата стена.

4.2.5. Промени в С-реактивния протеин, IL-1 β и IL-18 при болни с остеоартроза, асимптомна хиперурикемия, подагрозен артрит без тофи и подагра с тофи

При здравите контроли показателите са изследвани при малък брой участници и поради тази причина те не влизат в статистическия анализ.

С теста ANOVA установихме връзка между наличието на болест и стойността на С-реактивния протеин ($p < 0.001$).

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. Пациентите с тофи в сравнение с останалите групи са със сигнификантно най-висок С-реактивен протеин (фиг. 9). Между двете групи с подагра няма сигнификантна разлика в процента на болните в подагрозна криза ($p = 0.157$), (табл. 6).



Фигура 9. Обобщаващи статистически характеристики на С-реактивния протеин

Таблица 6. *Разпределение на болните с подагра в зависимост от състоянието в междупристъпен период и в подагрозна криза*

Болни с подагра	Подагра между пристъп н (%)	Подагра в пристъп н (%)	Общо н (%)	Р
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)	

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.

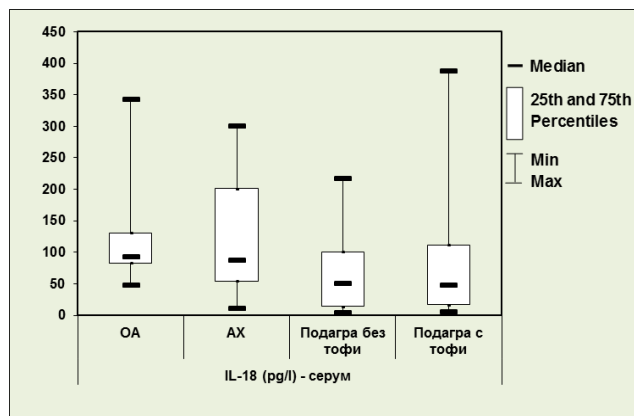
При повечето от болните серумното ниво на IL-1 β беше под минималните откриваеми стойности за кита. Поради това разделихме болните на две групи: болни, при които има резултат, и болни с неоткриваемо ниво на протеинова експресия. С точния тест на Фишер се установи връзка между серумното ниво на IL-1 β и наличието на болест (табл. 7).

Таблица 7. Изследване на връзката между серумното ниво на IL-1 β и наличието на болест с точен тест на Фишер

Група	IL-1 β - 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 на остеоартрозата е 92.90 pg/ml (фиг. 10), като в групата с асимптомна хиперурикемия се променя несигнификантно на 87.20 pg/ml ($p=0.382$). При подагриците без тофи се понижава до 51.30 pg/ml и достига медиана 47.60 pg/ml при подаграта с тофи. Между групите болни не се установи сигнификантна разлика. Наблюдавахме тенденция за по-високо ниво на протеинова продукция в групата на остеоартрозата в сравнение с подагрозния артрит 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. В литературата е описано, че при състояния, характеризиращи се с хипоксия, серумното му ниво се повишава. Ние разделихме болните на две групи според концентрацията му: ≤ 100 pg/ml и > 100 pg/ml, и не установихме сигнификантна асоциация между по-високото ниво на протеинова продукция и преживян сърдечно-съдов инцидент ($p=0.461$), (табл. 8).



Фигура 10. Обобщаващи статистически характеристики на IL-18

Таблица 8. Изследване на връзката между серумно 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)	

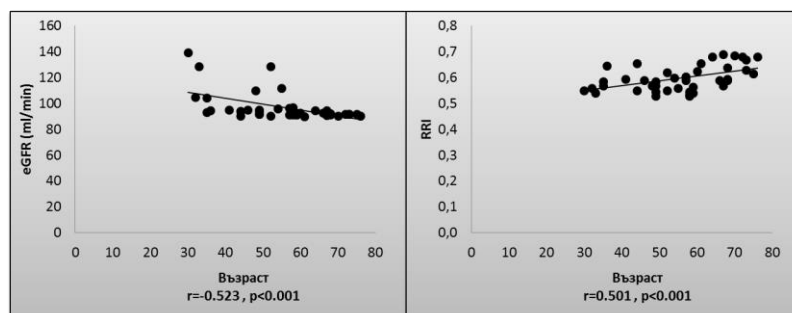
В групата с асимптомна хиперурикемия установихме значима корелация между серумното ниво на IL-18 с индекса на левокамерната мускулна маса ($r = 0.446$, $p=0.029$) и дебелината на интима-медия комплекса ($r = 0.515$, $p=0.008$). При подаграта без и с тофи подобни корелации не се доказаха.

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

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

При подбора на участниците в проучването здравите контроли са възрастово съотносими към другите групи. От резултатите може да се направи изводът, че промяната на някои параметри е свързана с възрастта. За да преценим връзката на показателите с възрастта, здравите контроли бяха разделени на три възрастови групи.

Резистивният индекс на бъбреците се повишава сигнификантно с напредване на възрастта ($r = 0.501$, $p < 0.001$), но не достига стойности, по-големи от 0.70 (фиг. 11). При нашите изследвания стойностите на RRI се движат от 0.53 до 0.69, средна стойност 0.60.

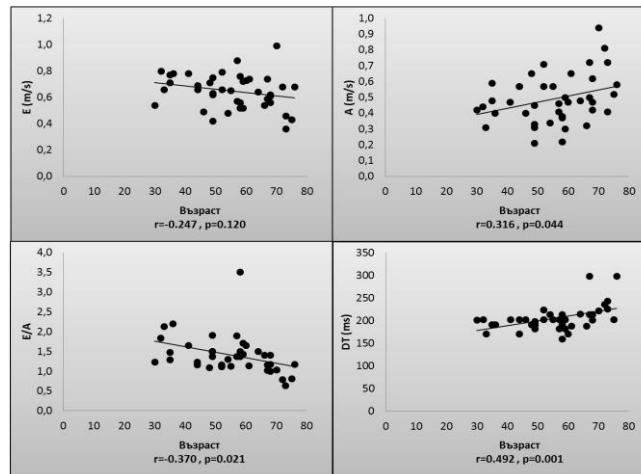


Фигура 11. Корелационна връзка между възрастта и някои бъбречни показатели

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

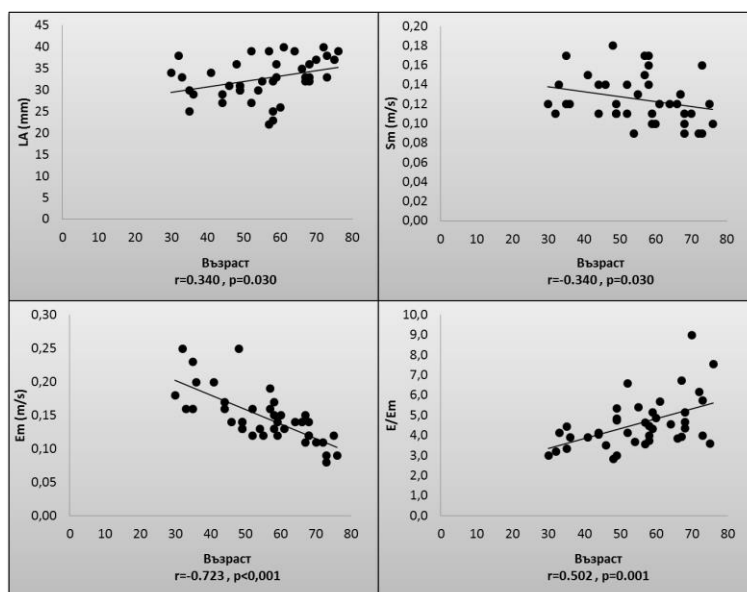
Лewокамерната мускулна маса и индекс не се променят съществено с възрастта ($r = 0.209$, $p = 0.195$). Показателите на трансмитралния кръвоток и движението на митралния клапен пръстен, характеризиращи диастолната функция, се променят сигнификантно (фиг. 12). Е-вълната намалява и съотношението Е/А обикновено е < 1 над 65-годишна възраст. С възрастта се удължава сигнификантно DT ($r = 0.492$, $p = 0.001$). Това отразява

намаляването на комплайънса на левокамерния миокард в резултат на натрупване на колагенови влакна и промяна в структурата на миоцитите.



Фигура 12. Корелационна връзка между възрастта и показателите E-вълна, A-вълна, съотношението E/A и DT

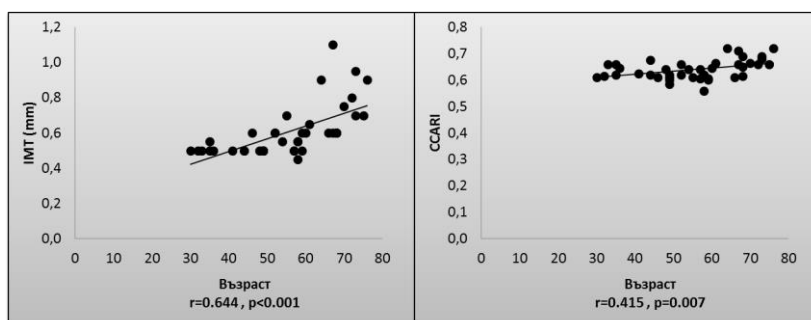
С напредване на възрастта E_m сигнификантно се понижава ($r = -0.723$, $p < 0.001$), но не спада под 0.10 m/s (фиг. 13). Съотношението E/E_m , отразяващо директно налягането на лявокамерно пълнене, сигнификантно се повишава с напредване на възрастта ($r = 0.502$, $p = 0.001$), но никога не преминава 10 . Показателят S_m , характеризиращ систолната функция на лявата камера, се понижава сигнификантно с напредване на възрастта ($r = -0.340$, $p = 0.030$). Лявото предсърдие сигнификантно се увеличава с напредването на възрастта ($r = 0.340$, $p = 0.030$), но не надхвърля нормалните стойности.



Фигура 13. 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, например LVMI, които също имат връзка със сърдечно-съдовия риск, не се променят сигнификантно.

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



Фигура 14. 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.

4.4. 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 се обсъжда значението на RRI като показател за бъбречно увреждане. По-голямата част от проучванията потвърждават покачването му, паралелно със степента на бъбречно увреждане. Между резистивния индекс на бъбреците и гломерулната филтрационна скорост съществува обратнопропорционална зависимост.

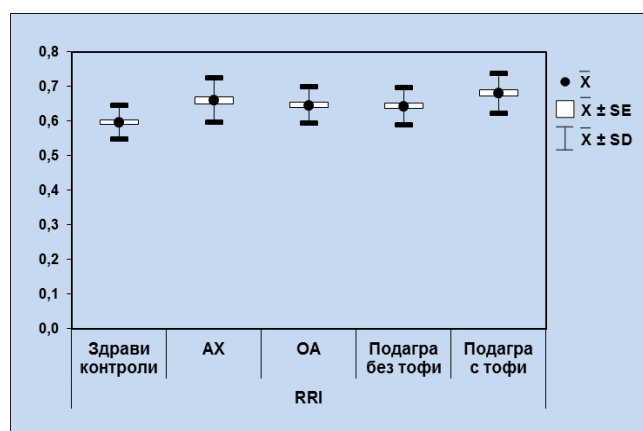
Проведеният тест ANOVA показва значима връзка на изследваните показатели на бъбреците с наличието на болест, като само за показателя RVp не се наблюдава такава връзка (табл. 9)

Таблица 9. 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

В RRI между здравите контроли и четирите групи болни установихме сигнификантна разлика ($p < 0.001$), (фиг. 15). RRI от средно 0.60 при здравите се повишава на 0.64 при подагриците без тофи. RRI достига средна стойност 0.65 в групата с остеоартроза, 0.66 в групата с асимптомна хиперурикемия и 0.68 при болните от подаграта с тофи. Между групите с асимптомна хиперурикемия, остеоартроза, подагра без и

с тофи липсва сигнификантна разлика. Болните с тофи са със значимо по-висок RRI от пациентите с остеоартроза ($p=0.009$) и подагриците без тофи ($p=0.002$). Установихме обратнопропорционална корелация между RRI и eGFR в групата 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 преди всичко е свързан с намаление на уратната екскреция за разлика от пациентите с метаболитен синдром, при които в по-голяма степен е увеличена продукцията му. Доказахме 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 ($r = 0.574$, $p<0.001$).

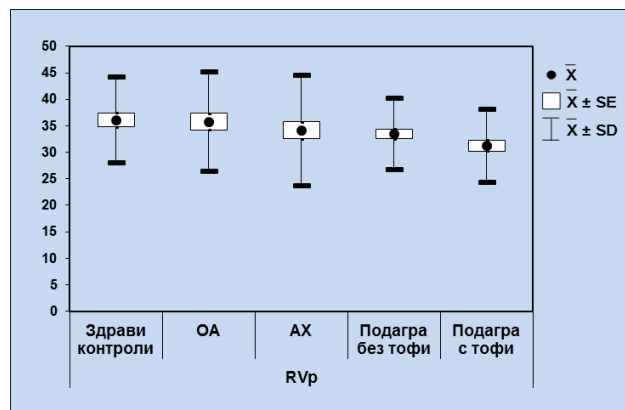


Фигура 15. Обобщаващи статистически характеристики на RRI

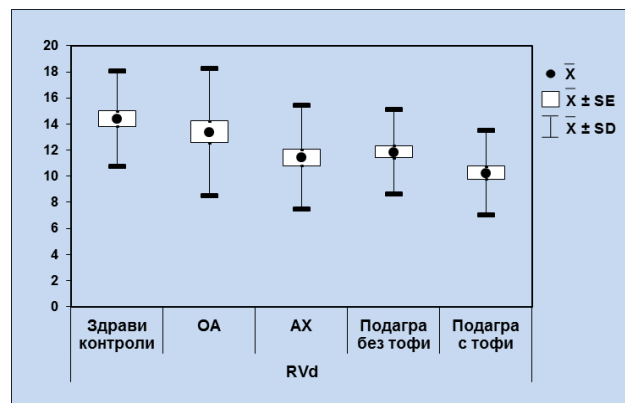
Разгледахме поотделно компонентите на резистивния индекс – пиковата (RVp) и диастолната скорост (RVd). Между здравите контроли и групите болни няма сигнификантна разлика в пиковата скорост. Между групите болни сигнификантни различия има в диастолната скорост. Диастолната скорост се понижава от средно 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 тези с остеоартроза (p=0.001) и от подагриците без тофи (p<0.018). Средните стойности на тези две скорости са представени на фиг. 16 и 17.

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 16. Обобщаващи статистически характеристики на RVp



Фигура 17. 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.

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.

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

Резултати от анализа на връзката между морфологичните и хемодинамичните показатели на сърцето и наличието на болест са представени на табл. 10.

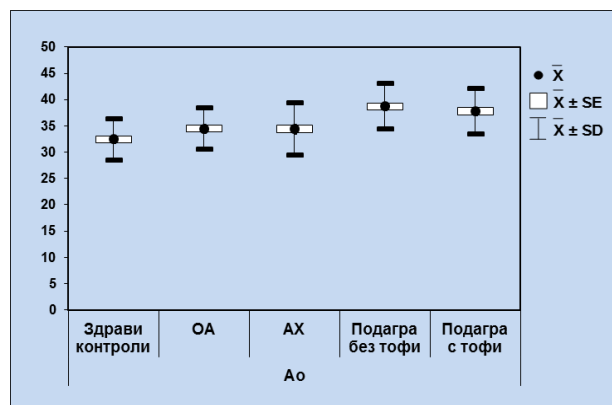
Таблица 10. *Тестова статистика – резултати от теста ANOVA и непараметричния тест на Kruskal-Wallis*

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

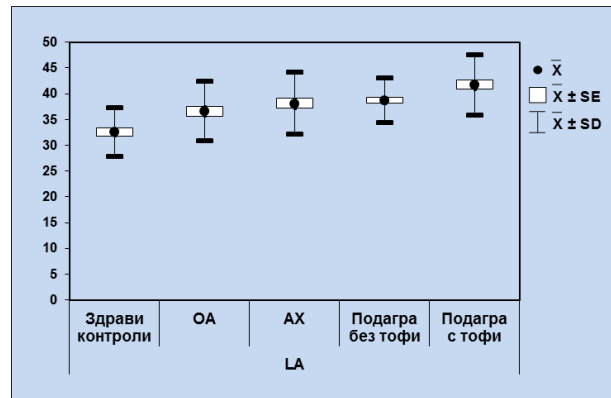
Размерите на аортата се увеличават от средно 32.47 mm при здравите лица на 37.76 mm при болните с тофи ($p < 0.001$), (фиг. 18). В сравнение с болните с асимптомна хиперурикемия и групата с остеоартроза при подагриците се установяват значимо по-големи размери на аортата ($p < 0.001$). Не установихме сигнификантна разлика в размера на аортата между подагриците с тофи и без тофи ($p = 0.300$). 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 съавт. 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, но няма проучване, анализиращо нейните размери в различните стадии на подагратата.



Фигура 18. 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. Най-големи са размерите му при подагриците с тофи (фиг. 19), като от средно 32.59 mm при здравите контроли се увеличава на 41.75 mm при подагриците с тофи ($p < 0.001$).



Фигура 19. *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 ($p < 0.001$).

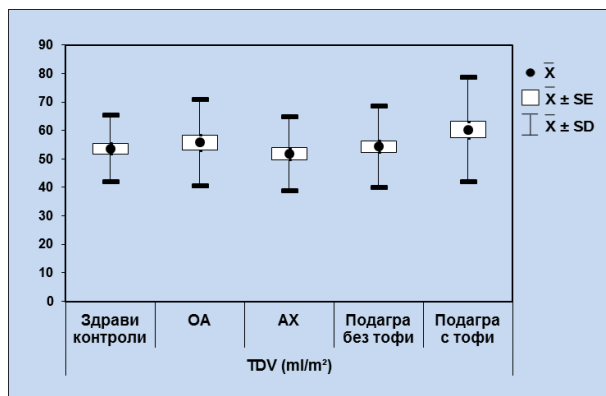
Промените, които настъпват в размерите на лявото предсърдие с напредването на болестта, са важни, защото те косвено (когато се тълкуват заедно с показателите на трансмитралния кръвоток и левокамерната хипертрофия) отразяват налягането на левокамерно пълнене при синусов ритъм, липса на значима клапа лезия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

Увеличаването на размерите на лявото предсърдие е пряко свързано с повишен сърдечно-съдов риск и нашето проучване показва, че при подагриците с тофи то е сигнификантно най-голямо.

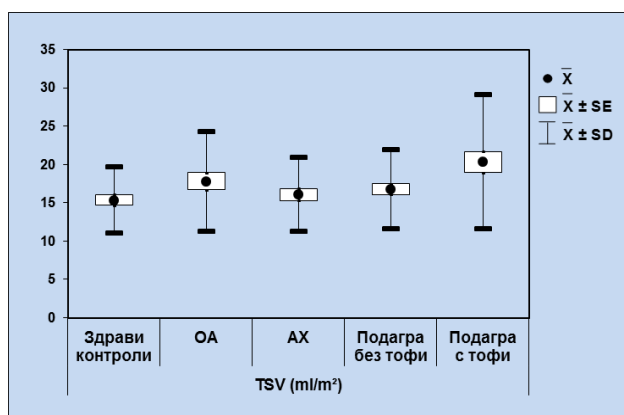
Теледиастолният обем (TDVi) се повишава, но не сигнификантно – от средно 53.65 ml/m² при здравите контроли на 60.27 ml/m² при

подагриците с тофи ($p=0.058$), (фиг. 20). През 2014 г. Восзар и съавт. чрез компютърна томография на сърцето доказват частичната прогностична стойност на теледиастолния обем. Телесистолният обем (TSVi) се повишава сигнификантно с прогресирането на болестта – от средно 15.37 ml/m² при здравите контроли на 20.32 ml/m² при подагриците с тофи ($p=0.002$), (фиг. 21). 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 на остеоартрозата не се установи ($p=0.178$). Доказано, е че промените в телесистолния обем са основен предиктор за преживяемостта при болни след байпас хирургия.

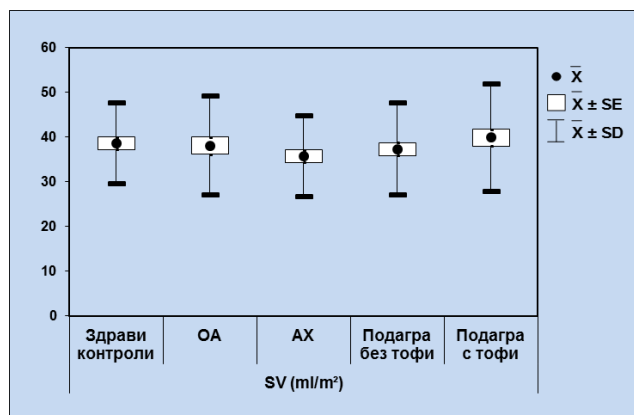
Производна на тези величини е ударният обем (SVi). Той не се променя сигнификантно с напредването на болестта и появата на тофи (фиг. 22). Средната му стойност при здравите контроли е 38.58 ml/m², а при болните с тофи е 39.84 ml/m². Изводът, който можем да направим, е че промените в теледиастолния и 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, означава, че при появата на тофи се засяга в голяма степен микроциркулацията, т.е. засягането е предимно от артериосклеротичен тип.



Фигура 20. Обобщаващи статистически характеристики на TDVi



Фигура 21. Обобщаващи статистически характеристики на TSVi

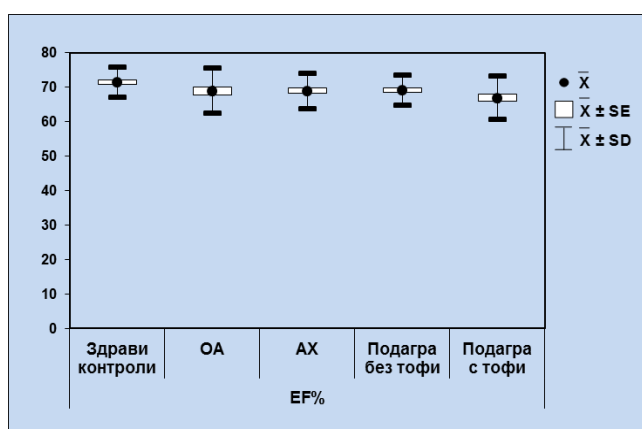


Фигура 22. Обобщаващи статистически характеристики на SVi

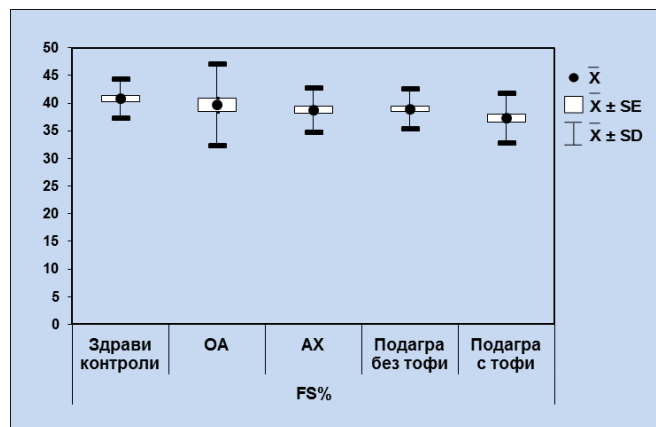
Нарастването на TDVi и TSVi кореспондира с по-висок сърдечно-съдов риск, но нашето проучване показва, че те не могат да бъдат надеждни показатели при изследваните групи болни.

Показателите на помпената функция на сърцето от конвенционалното ехографско изследване и тъканния доплер (Tissue Doppler Imaging – TDI) – EF, FS и Sm, са разгледани заедно. Средните им стойности са представени на фиг. 23, 24 и 25. 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 при този показател. Подагриците с тофи бяха с по-ниска фракция на изтласкване от подагриците без тофи, но значима разлика не се отчита ($p = 0.832$). Фракцията на скъсяване (FS) е с най-високи стойности 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% в 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 ($p = 0.049$).

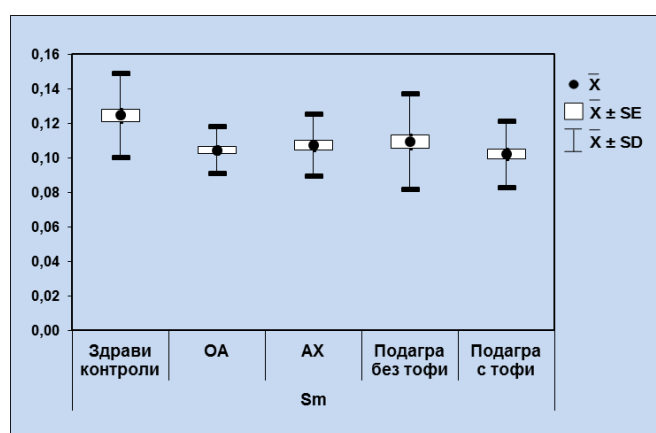
Показателят Sm от TDI се понижава значимо от средно 0.12 m/s при контролната група на 0.10 m/s при подагриците с тофи ($p < 0.001$). Между групите болни липсва сигнификантна разлика при този показател.



Фигура 23. Обобщаващи статистически характеристики на EF



Фигура 24. Обобщаващи статистически характеристики на FS



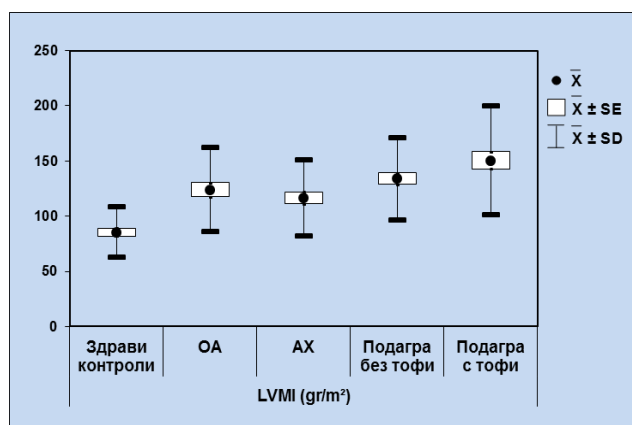
Фигура 25. Обобщаващи статистически характеристики на Sm

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-съдов морталитет. Няколко, независимо проведени проучвания доказват, че хиперурикемията се асоциира с левокамерна хипертрофия. В литературата не сме открили проучване, което да анализира връзката между тежестта на подаграта и индекса на левокамерната мускулна маса.

Установихме сигнификантна разлика в индекса на левокамерната маса (LVMI) между здравите контроли и групите болни ($p < 0.001$), (фиг.

26). Той се повишава от 85.63 g/m² при здравите контроли на 116.63 g/m² при болните с АХ (p<0.001), на 124.03 g/m² (p=0.385) в групата с остеоартроза, на 133.97 g/m² (p=0.235) при подагрици без тофи и достига до 150.49 g/m² (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), подагрозен артрит без тофи (r = 0.592, p<0.001) и подагра с тофи (r = 0.574, p<0.001).



Фигура 26. 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 на 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.

E-вълната не се променя сигнификантно между отделните групи (фиг. 27). 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 понижение, когато сравнихме групата с остеоартроза с подагриците с тофи ($p=0.074$). A-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 A-вълната е сигнификантно по-висока в сравнение с групата с подагрозен артрит без тофи ($p=0.025$) и с подагра с тофи ($p=0.036$). Между двете групи подагра с тофи и без тофи липсва сигнификантна разлика по този показател ($p=0.905$), (фиг. 28). E-вълната и A-вълната сами по себе си не характеризират добре трансмитралния кръвоток и диастолната функция. Тяхното съотношение по-точно отразява диастолната функция.

Медианата на съотношението E/A при здравите контроли е 1.37 (фиг. 29). Понижава се на 1.10 в групата с асимптомна хиперурикемия ($p=0.020$), на 0.95 в групата с остеоартроза ($p<0.001$), 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 съотношение E/A в сравнение с болните с асимптомна хиперурикемия ($p=0.012$). Между двете

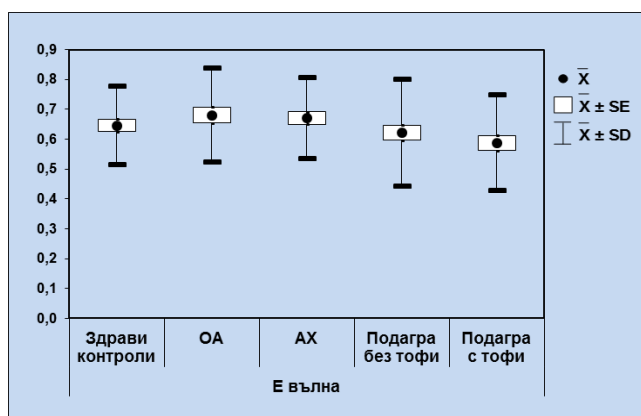
групи с подагра не се установи сигнификантна разлика ($p=0.255$). Когато групата на остеоартрозата беше сравнена с тези с асимптомна хиперурикемия, с подагра без и с тофи, не се установи сигнификантна разлика.

Съотношението E/A варира в широк диапазон в групата с асимптомна 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 E-вълна и повишеното съотношение E/A се дължат на високия комплайънс и голямата всмукваща сила на лявата камера. От друга страна, са налице и възрастни болни с няколко придружаващи сърдечно-съдови рискови фактори. Тогава диастолната дисфункция е резултат от ригидна лява камера при високо налягане на левокамерно пълнене.

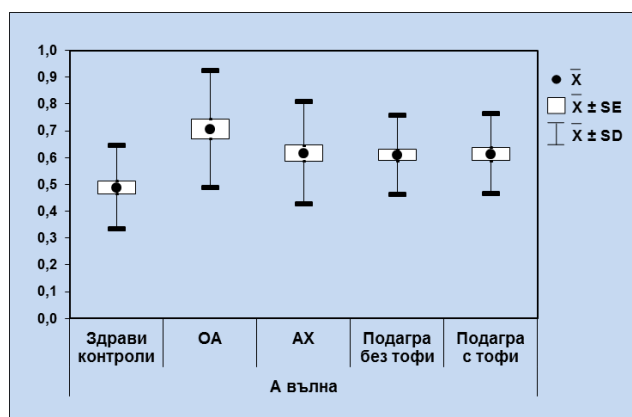
Съотношението E/A дава възможност за бърза ориентация за еластичните свойства на лявата камера още по време на изследването, като се съобрази с левокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция.

Времето на децелерация се удължава сигнификантно от средно 205.02 ms при здравите контроли на 241.23 ms при лицата 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. 30). Между групите болни не се установи сигнификантна разлика. Тъй като показателите на трансмитралния кръвоток зависят от преднатоварването, те могат да се променят двупосочно в хода на задълбочаване на диастолната дисфункция. Броят на пациентите в отделните групи, които имат удължено децелерационно време и забавена релаксация, е много по-голям брой от този на болните с „псевдонормален” образ и рестриктивен тип диастолна дисфункция. Забелязва се, че в групите с асимптомна хиперурикемия и подагра с тофи има големи

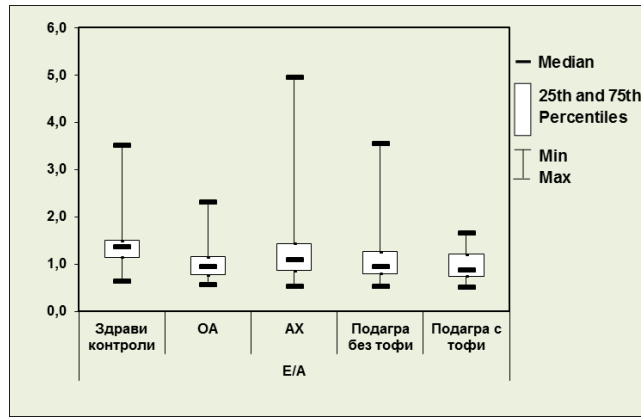
вариации в минималната и максималната стойност – съответно от 139 до 363 ms и от 114 до 416 ms. Това може да се обясни по следния начин: в групата с асимптомна хиперурикемия има пациенти без други значими рискови фактори, с еластична лява камера и неудължено децелерационно време, а има и такива с придружаващи 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 точната преценка може да се направи с комплексен подход и съобразяване с показателите на помпената функция и големината на лявото предсърдие.



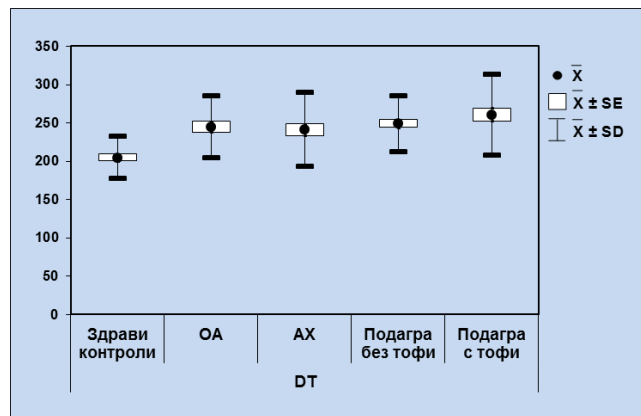
Фигура 27. Обобщаващи статистически характеристики на E-вълната



Фигура 28. Обобщаващи статистически характеристики на A-вълната



Фигура 29. Обобщаващи статистически характеристики на съотношението E/A



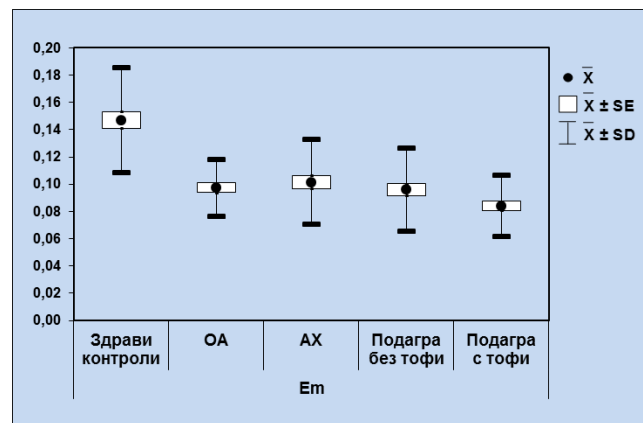
Фигура 30. Обобщаващи статистически характеристики на DT

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 E_m от TDI паралелно и еднопосочно намалява с напредването на диастолната дисфункция. Той, както и другите показатели, отразяващи диастолната функция от TDI, не зависи от

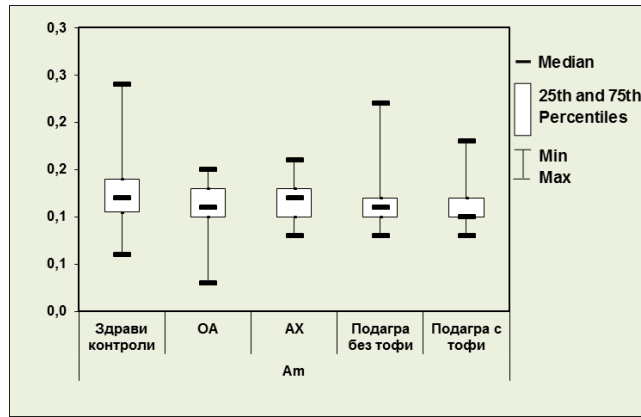
преднатоварването и няма „псевдонормален” образ. Това придава по-голяма сигурност за преценка и по-голяма независимост при проследяване.

Установихме сигнификантна разлика в Em ($p < 0.001$) между здравите и групите болни. 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 подагрозния артрит без тофи е 0.096 m/s и при подагрозния 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 31. 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. 32). Между четирите групи болни не се установи значима разлика.



Фигура 32. Обобщаващи статистически характеристики на Am

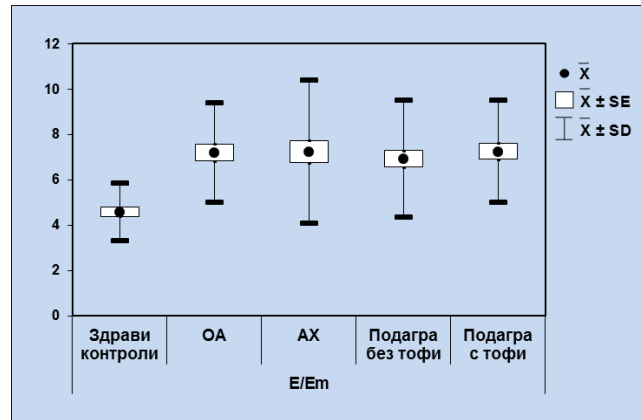
От направените анализи можем да направим извода, че Em, като показател, характеризиращ ранната диастола, намалява паралелно и добре корелира с напредването на болестта.

Но анализирането на показателите на трансмитралния кръвоток, които зависят от преднатоварването, съобразени с левокамерната хипертрофия, големината на лявото предсърдие и помпената функция, има своите предимства. Чрез съвместното използване на показателите на трансмитралния кръвоток и от TDI оценката на диастолната функция е значително по-комплексна и по-точна.

E-вълната зависи преди всичко от преднатоварването, а Em – от възможностите за релаксация на лявата камера. Тяхното съотношение може сравнително точно да отрази налягането на левокамерно пълнене.

В съотношението E/Em между здравите контроли и четирите групи болни има сигнификантна разлика ($p < 0.001$), (фиг. 33). 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 E_m се асоциират със сърдечно-съдовия риск и най-значимо са намалени при подагриците с тофи. Съотношението E/E_m отразява налягането на левокамерно пълнене и не показва значима разлика между групите болни.



Фигура 33. Обобщаващи статистически характеристики на E/E_m

Съотношението E/E_m 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.

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

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

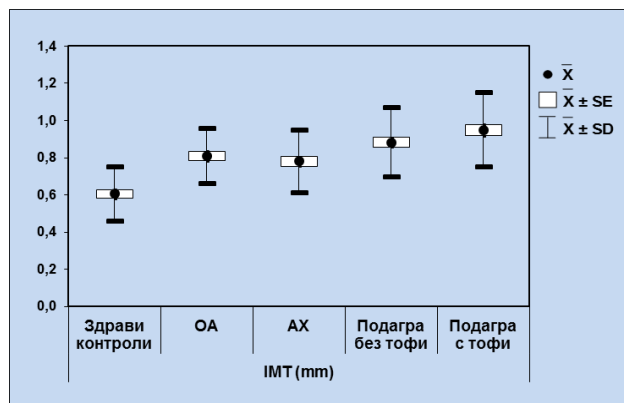
Проведеният тест на ANOVA показва значима връзка между показателите на каротидните артерии с наличието на болест, като само за показателя CVd не се наблюдава такава връзка (табл. 11).

Таблица 11. 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

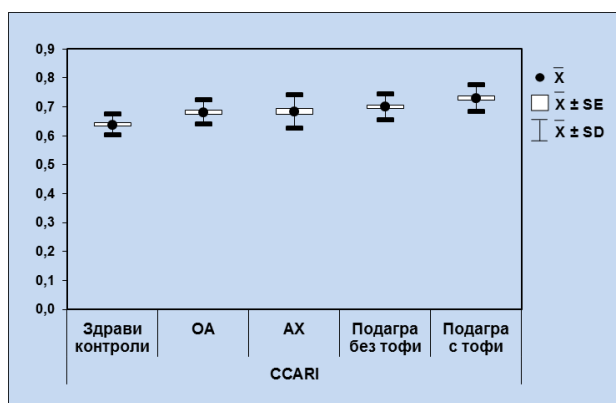
Промените, които настъпват в интима-медия комплекса и резистивния индекс на общите сънни артерии са сурогатен маркер за субклинична атеросклероза. От добре документирани проучвания знаем, че дори и малко нарастване на дебелината на интима-медия комплекса корелира значително с коронарната болест. Стойност на IMT над 1.2 mm предсказва 94% вероятност за коронарна атеросклероза.

Между здравите контроли и четирите групи болни установихме сигнификантна разлика в дебелината на интима-медия комплекса ($p < 0.001$), (фиг. 34). 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 тези с подагрозен артрит без тофи ($p=0.007$) и 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 IMT ($p=0.102$).



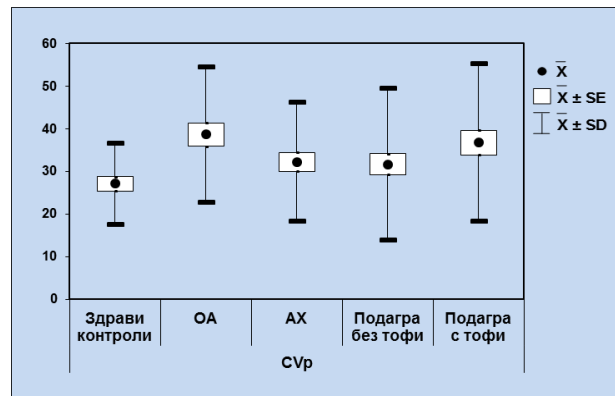
Фигура 34. Обобщаващи статистически характеристики на IMT

Staub и съвт. 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. 35). Резистивният индекс от средно 0.64 при здравите контроли се повишава на 0.68 при болните с остеоартроза и с 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 CCARI в сравнение с групите с остеоартроза ($p < 0.001$), с асимптомна хиперурикемия ($p < 0.001$) и с подагра без тофи ($p = 0.002$).



Фигура 35. Обобщаващи статистически характеристики на CCARI

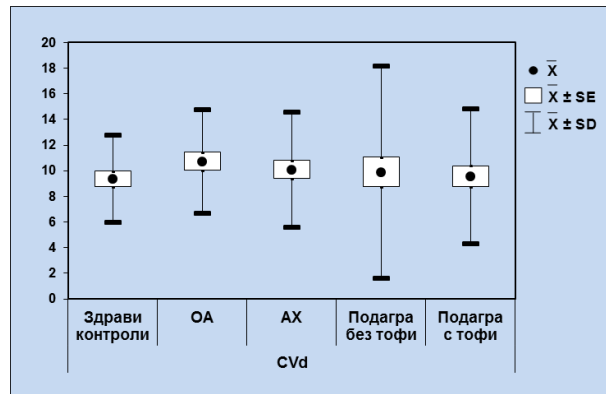
Сигнификантна разлика между здравите контроли и групите с остеоартроза ($p=0.001$) и с подагра с тофи ($p=0.009$) се установява в пиковата скорост на каротидните артерии. Между четирите групи болни не се установи сигнификантна разлика, въпреки това забелязахме тенденция за по-висока CVp при пациентите с остеоартроза в сравнение с тези с асимптомна хиперурикемия ($p=0.069$) и с 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. 36).



Фигура 36. 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 понижениe на диастолната скорост на бъбреците с прогресията на болестта – от средно 9.35 cm/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 тези с асимптомна хиперурикемия – до 10.09 cm/s , а в групата с остеоартроза – до 10.74 cm/s . Направи ни впечатление, че при подагриците без тофи диастолната скорост варира в много широк диапазон – $9.91 \pm 8.28 \text{ cm/s}$.

Това означава, че при някои от болните в тази група органната перфузия е силно намалена.



Фигура 37. 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 значима корелация между CVd и Em ($r = 0.613$, $p < 0.001$). В групите с асимптомна хиперурикемия и подагра без тофи липсва подобна корелация. При подагриците – в групата с подагрозен артрит без тофи ($r = -0.435$, $p = 0.002$) и с тофи ($r = -0.412$, $p = 0.007$), установихме обратнопропорционална корелация между CCARI и Em. 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. Показателят SCARI (и неговата диастолна скорост) заедно с Em отразява тази функционална цялост. С влошаването на диастолната дисфункция Em прогресивно намалява. Ако вземем предвид формулата, чрез която се изчислява SCARI, 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).

В дизайна на изследването беше заложено и отчитането на атеросклеротичните плаки на общите сънни артерии. Чрез χ^2 тест определихме честотата им в отделните групи. 38.9% от болните с остеоартроза, 29.3% от тези с асимптомна хиперурикемия, 50% от подагриците без тофи и 47.6% от болните с подаграта с тофи са с атеросклеротични плаки. 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 разлика в SCARI отново потвърждава, че появата на тофи води до промени в съдовете предимно от артериосклеротичен тип.

Показателите IMT и SCARI 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.

4.7. 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).

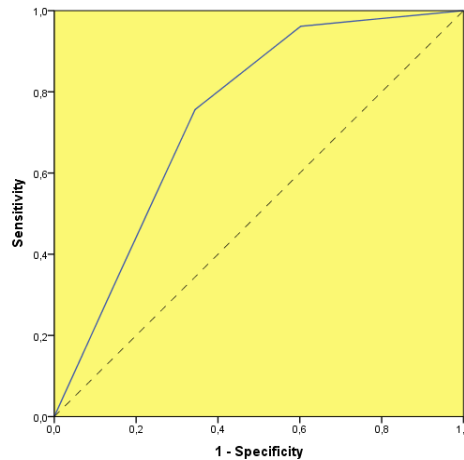
4.7.1. Оценка на влиянието на различните стадии на болестта спрямо здравите контроли върху показатели, независимо асоциирани с повишен сърдечно-съдов риск

При този анализ като фактори в логистичната регресия са включени три променливи: *група* – включваща отделните групи изследвани лица (здравни контроли, с асимптомна хиперурикемия, с подагрозен 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/m² при мъжете и над 110 g/m² 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 площта под ROC кривата е 0.742.



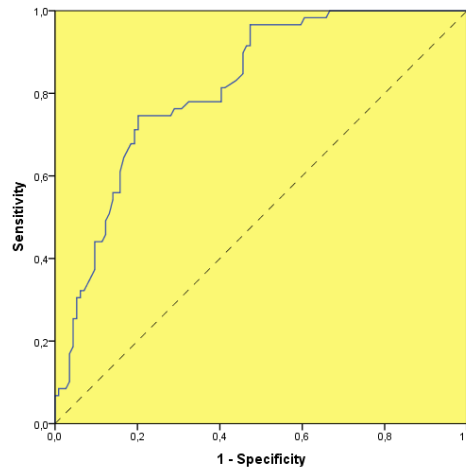
Фигура 38. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива LVMI

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 освен активността на ксантиноксидазата е повишено и нивото на цитокините TNF- α , IL-6, IL-8, които участват в патогенезата на миокардната дисфункция.

- Зависима променлива Em, стойност ≤ 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 диастолната 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.

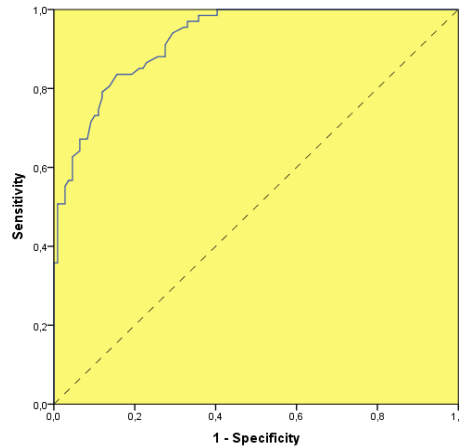


*Фигура 39. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива *Et**

- Зависима променлива ИМТ, стойност ≥ 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.

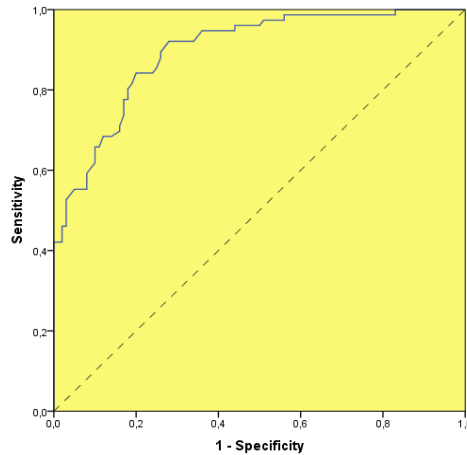


Фигура 40. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива ИМТ

- Зависима променлива CCARI, 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 от развитие на висок CCARI 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 подагратата 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.



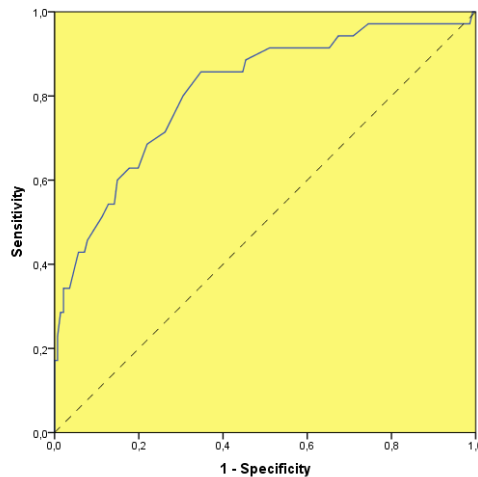
Фигура 41. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива *CCARI*

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 бъбреците 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.



Фигура 42. 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 проявява късно, а именно тя е свързана с по-високия бъбречен резистивен индекс.

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

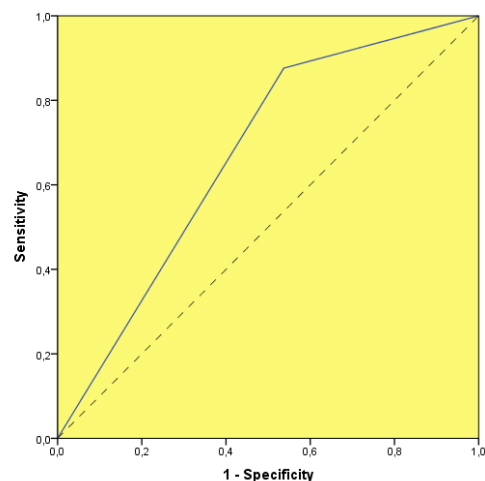
При този анализ като фактори в логистичната регресия са включени следните променливи: група, включваща отделни групи изследвани лица (болни с остеоартроза, с асимптомна хиперурикемия, с подагрозен артрит без тофи, с подагра с тофи), пол, възраст, тютюнопушене, диабет, артериална хипертония, преживян 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 g/m² при мъжете и над 110 g/m² 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 изследваните групи заболявания също се установи сигнификантна асоциация ($p=0.045$).

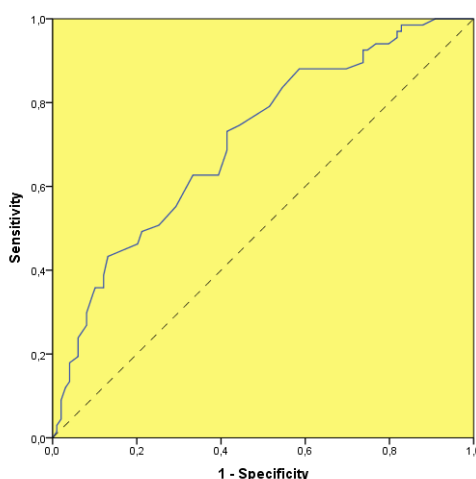
Логистичната регресия показва, че артериалната хипертония е факторът, който независимо повишава риска от левокамерна хипертрофия с **OR = 6.100** (95% CI; 2.819 – 13.200, $p<0.001$). Сензитивността на модела е 87.6%, а специфичността му е 46.3%. Площта под ROC кривата е 0.669.



Фигура 43. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива LVMI

- Зависима променлива E_m , стойност ≤ 0.08 m/s се приема за патологична.

При отчитането на конвенционалните рискови фактори се установи сигнификантна асоциация между понижената стойност на E_m , възрастта ($p < 0.001$) и понижената гломерулна филтрационна скорост ($p = 0.002$). Между изследваните групи заболявания и абнормната стойност на E_m липсва сигнификантна асоциация ($p = 0.083$). Логистичната регресия показва, че възрастта единствено повишава риска от абнормно ниска стойност на E_m 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.



Фигура 44. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива E_m

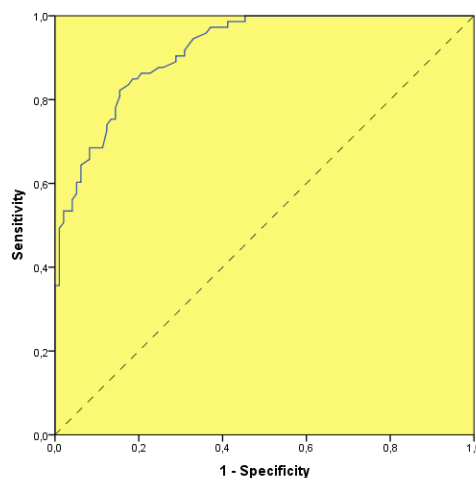
- Зависима променлива ИМТ, стойност ≥ 0.90 mm се приема за патологична.

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 $IMT \geq 0.90$ 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, $p = 0.003$).

Интересно беше да установим, че хиперурикемията не повлиява задебеляването на IMT спрямо групата с остеоартроза. Сензитивността на модела е 78.1%, а специфичността му е 85.6%. Площта под ROC кривата е 0.917.



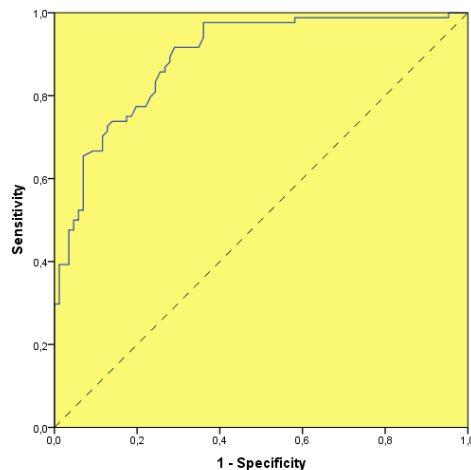
Фигура 45. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива IMT

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

Установихме сигнификантна асоциация между високият 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.



Фигура 46. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива $CCARI$

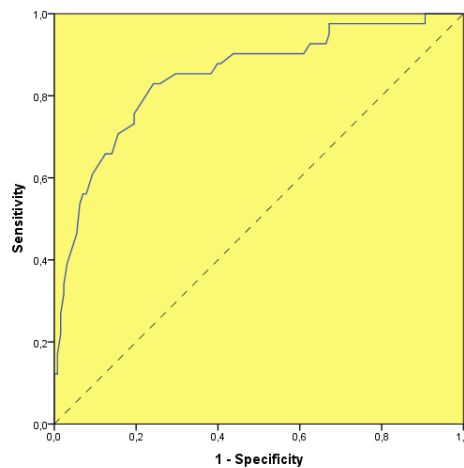
Получените резултати ни дават основание да твърдим, че тофите се асоциират с повишена ригидност и намален комплайънс на големите съдове.

- 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

изследваните групи заболявания 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.



Фигура 47. ROC крива, представяща специфичността и сензитивността при логистична регресия със зависима променлива RRI

Резултатите от логистичната регресия можем накратко 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 на 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 SCARI, като при подагриците с тофи стойността на SCARI е най-висока. Появата на тофи повишава риска от висок SCARI 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.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Оценката на сърдечно-съдовия риск е предизвикателство за клиницистите. Измерването на относителната тежест на отделните рискови фактори и интерпретацията на лабораторните данни често дава 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 допринася в значителна степен за по-добрата оценка и стратификация на риска.

6. 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 появата на тофи.
3. Тежестта на болестта не зависи от серумното ниво на IL-1 β 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 таргетните органи.

7. 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.

8. ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ И ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. Зл. Коларов, С. Маринчева, П. Павлова, Р. Ганчева. Подагра – лечение и диети. София, КЛМН, 2012.
2. Р. Ганчева и Зл. Коларов. Съвременни патогенетични концепции при подагра – метаболитна или автоинфламаторна болест. Ревматология, 21, 2013, № 1, 39-45.
3. Р. Ганчева и Зл. Коларов. Бъбречни, сърдечно-съдови усложнения и атеросклеротичен риск при болни с хиперурикемия. Ревматология, 21, 2013, № 4, 13-20.
4. Р. Ганчева, Ат. Кундурджиев, Зл. Коларов. Хиперурикемия и сърдечно-съдов риск. Medical magazine, 2014, № 4, 64-65.
5. Р. Ганчева, Ат. Кундурджиев, Р. Стоилов, Р. Рашков, Зл. Коларов. Етиология, патогенеза, класификация и клиника на подаграта. Ревматология, 23, 2015, № 1, 53-63.
6. R. Gancheva, At. Kundurdjiev, M. Ivanova, T. Kundurzhiev, Zl. Kolarov. Assessment of cardiovascular risk in patients with gout by a complex multimodal ultrasonography. Comptes Rendus de l'Académie Bulgare des Sciences, 2014, 67(9), 1301-1310. (IF 0.284)
7. At. Kundurdjiev, B. Bogov, M. Nikolova , R. Gancheva, T. Kundurdjiev. 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), 1785-1794. (IF 0.198)

Участия в национални форуми

1. Р. Ганчева и Зл. Коларов. Необходима ли е нова патогенетична класификация при подагра? Национална конференция по ревматология, XII кръгли маси, 20-23 септември 2012 г., кк. Златни пясъци, Варна (Доклад).
2. С. Маринчева, Р. Ганчева, Зл. Коларов. Подагра – патогенетични механизми. Национална конференция по ревматология, XII кръгли маси, 20-23 септември 2012 г., кк. Златни пясъци, Варна (Доклад).
3. Р. Ганчева и Зл. Коларов. Роля на кристалите пикочна киселина в патогенезата на остеоартрозата или механизми на хронично протичаща подагра. Трета национална конференция по остеопороза и остеоартроза с международно участие, 22-24 ноември 2012 г., Сандански (Доклад).
4. Р. Ганчева и Зл. Коларов. Новости в уратната хомеостаза – генетика на уратните транспортери. Трета национална конференция по остеопороза и остеоартроза с международно участие, 22-24 ноември 2012 г., Сандански (Постер).
5. Ат. Кундурджиев, Р. Ганчева, Зл. Коларов, Т. Кундурджиев. Сонографска оценка на съдовото засягане на бъбреците и каротидите при болни с подагра. Национална конференция по нефрология, 10-12 октомври 2014 г., Хисар (Доклад).
6. Р. Ганчева, Ат. Кундурджиев, Т. Кундурджиев, Р. Рашков, Зл. Коларов. Сонографска оценка на диастолната функция на лява камера като показател за сърдечно-съдов риск при болни от подагра. IV национална конференция по остеопороза и остеоартроза, 11-13 декември 2014 г., Пловдив (Доклад).

Участия в международни форуми

1. R. Gancheva, A. Kundurdjiev, T. Kundurdjiev, R. Rashkov, Z. Kolarov. Ultrasonographic examination of kidneys, heart and carotid arteries in patients with gout. First International Conference on pathogenesis and treatment of gout, March 14-15, 2014, Paris, France (Oral presentation).
2. R. Gancheva, At. Kundurdjiev, M. Ivanova, T. Kundurdjiev, R. Rashkov, Zl. Kolarov. Ultrasonographic examination of target organs in gout. EULAR 11-14 June 2014, Paris, France (Poster), (IF 9.270).
3. R. Gancheva, At. Kundurdjiev, M. Ivanova, T. Kundurzhiev, R. Rashkov, Zl. Kolarov. Ultrasonographic measurement of renal and carotid artery resistive indices and diastolic function of the heart in gout patients. Annual American Meeting of Rheumatology, 14-19 November 2014, Boston, MA (Poster), (IF 7.871).
4. R. Gancheva, A. Kundurdjiev, M. Ivanova, T. Kundurzhiev, R. Rashkov, Z. Kolarov. How the appearance of tophi changes ultrasonographic parameters independently associated with cardiovascular risk. 6th European Crystal Workshop, 5-6 March 2015, Paris, France (Poster).
5. R. Gancheva, A. Kundurdjiev, M. Ivanova, T. Kundurzhiev, R. Rashkov, Z. Kolarov. Examination of some ultrasonographic parameters of the heart and carotid arteries for assessment of cardiovascular risk in gout. EULAR 10 - 13 June 2015, Rome, Italy (Poster), (IF 9.270)

Научни проекти

Млад изследовател, МУ – София

1. Изследване на IL-1 β , IL-18 и фактори на метаболитния синдром при подагра. Проект 14-Д/2013 г. Договор 23-Д/2013 г.

Водещ изследовател: д-р Рада Николаева Ганчева

Научен ръководител: проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн

2. Определяне на сонографските параметри на бъбрек, сърце, каротиди и серумните нива на IL-1 β и IL-18 при болни с хронична подагра.

Проект 3-Д/2014 г. Договор 9-Д/2014 г.

Водещ изследовател: д-р Рада Николаева Ганчева

Научен ръководител: проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн