

УДК 616-002.78-085.036.8:616.12-008.331.1

**Кондратюк В. Є.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, професор

**Синиця Ю. П.<sup>1</sup>**, аспірант

**Кравчук Е. Ю.<sup>2</sup>**, лікар-кардіолог

**Корсак І. С.<sup>2</sup>**, лікар-кардіолог

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна

## Геометричні та гемодинамічні зміни лівих відділів серця у хворих з безтофусною формою подагри з артеріальною гіпертензією та їх корекція кверцетином

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення геометричних і гемодинамічних змін лівих відділів серця у хворих із безтофусною формою подагри в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) порівняно з хворими, в яких діагностовано лише подагру або АГ. Проведено комплексний аналіз предикторів розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) у хворих з поєднаною патологією. Запропоновано нову схему лікування цих хворих із додатковим включенням до базисної терапії рослинного препарату кверцетину й оцінено його ефективність. Було обстежено 121 пацієнта і розділено на три групи дослідження. До 1-ї групи увійшли хворі з АГ (38 осіб), до 2-ї – хворі на подагру, які не мали тофусів (20 осіб), до 3-ї – пацієнти з безтофусною формою подагри й АГ (63 особи). Окрім того, пацієнти 3-ї групи були розділені на дві групи лікування. До основної групи лікування входили 43 хворих, які, окрім антигіпертензивної (лозартан та амлодипін) і гіпоурикемічної (алопуринол) базисної терапії, додатково приймали кверцетин. Контрольну групу становили 20 хворих, які перебували лише на базисній терапії. Усім хворим вимірювали артеріальний тиск, визначали рівень сечової кислоти (СК) та проводили ехокардіографічне дослідження серця. Хворі з безтофусною формою подагри в поєднанні з АГ мають більш виражені геометричні зміни лівого шлуночка зі збільшенням його камер та об'ємів і лівого передсердя (ЛП) порівняно з хворими лише на подагру. Під час аналізу хворих за типами геометрії ЛШ виявлено, що в 3-й групі в 33,3 % випадках переважає найнесприятливіший тип – концентрична гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) проти 15,8 % у 1-й групі та 5 % у 2-й групі. Діастолічна дисфункція ЛШ була виявлена в 3-й групі у 92,1 % випадків проти 68,4 % серед хворих 1-ї групи та в 60 % у хворих 2-ї групи. Основними предикторами ДД ЛШ є тривалість подагри та маса міокарда ЛШ. Додаткове включення кверцетину до базисної терапії сприяє регресії ГЛШ, поліпшенню ДД ЛШ, зниженню середнього рівня СК на 33,7 % та дає гіпотензивний ефект зі зниженням систолічного тиску на 5,5 %, а діастолічного – на 3,6 %.

**Ключові слова:** подагра, артеріальна гіпертензія, діастолічна функція, кверцетин.

### Вступ

Подагра – це хронічне метаболічне захворювання, що часто асоційоване з артеріальною гіпертензією (АГ). За даними Національної програми дослідження здоров'я та харчування США 2012 р., 74 % хворих на подагру мали супутню АГ [1]. У разі підвищення сечової кислоти (СК) на 1 мкмоль/л у плазмі крові підвищується ризик розвитку АГ на 0,3 % в осіб із нормальним рів-

нем СК, а в пацієнтів із гіперурикемією (ГУ) ризик появи АГ відразу зростав до 111 % [2]. Серед інших факторів, що зумовлюють розвиток АГ у хворих на подагру, можна назвати такі: тривалість останньої, наявність больового синдрому та підвищення в крові прозапальних цитокінів [3]. Найчастішими ураженнями серця при АГ є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) та гіпертрофія лівого передсердя (ЛП), що спричиняє збільшення ригідності його стінок [4], а також розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ).

За даними дослідження із вивчення структурно-функціональних особливостей серця серед хворих на подагру порівняно з особами, які мали лише підвищений рівень СК, виявлено достовірне збільшення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) ( $193,9 \pm 52,6$  проти  $164,5 \pm 47,9$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), індексу ММЛШ (іММЛШ) ( $107,2 \pm 29,5$  проти  $95,4 \pm 26,6$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), кінцево-діастолічний розмір ЛШ ( $48,3 \pm 5,5$  проти  $46,4 \pm 5,5$  мм,  $p = 0,03$ ). Під час оцінювання діастолічної функції у хворих на подагру виявлено достовірні відмінності порівняно з особами, в яких відзначали ГУ за такими параметрами: зниження ранньої діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $E^-$ ) ( $7,0 \pm 2,0$  проти  $8,45 \pm 2,7$  см/с,  $p = 0,001$ ), підвищення співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $E/E^-$ ) ( $10,1 \pm 2,9$  ум. од.,  $p < 0,01$ ) та індексу об'єму ЛП ( $16,96 \pm 7,39$  мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Поширеність ДД ЛШ серед хворих на подагру вища порівняно з особами з ГУ (23 % проти 8 %,  $p = 0,02$ ) [5]. Під час дослідження (SURPHER) у хворих на подагру виявлено достовірне збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки (ЗС) ЛШ, розмірів ЛП та правого шлуночка [6]. При поєднаній патології подагри з АГ частота появи ДД ЛШ в 2,3 раза вища, ніж у хворих на подагру з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) [7]. Однак особливості функції та структури ЛШ у хворих на подагру з АГ досі залишаються не вивченими.

Для лікування хворих з АГ, у яких спостерігається ДД ЛШ, згідно з останніми рекомендаціями Європейської спільноти кардіологів (2016 р.), пропонується застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів кальцієвих каналів, які поліпшують релаксацію ЛШ, сартанів та бета-блокаторів для зменшення ГЛШ, а також діуретиків для зменшення об'єму циркулюючої крові. Однак за наявності супутньої подагри застосування бета-блокаторів є обмеженим, а діуретиків – протипоказаним. Своєю чергою, існують суперечливі дані щодо впливу на рівень урикемії антигіпертензивних препаратів групи блокаторів кальцієвих каналів і блокаторів рецепторів ангіотензину, проте застосування амлодипіну та лозартану через їх властивість зменшувати реабсорбцію уратів, навпаки, є рекомендованим [8].

Для потенціювання антигіпертензивної дії перелічених вище препаратів додатково застосовують метаболічні препарати, одним з яких є рослинний препарат кверцетин, який чинить протизапальну, антиоксидантну, сечогінну, антиульцерогенну дію [9], а також гіпоурикемічну дію, що продемонстровано експериментально на тваринах, а також *in vivo* у чоловіків з ГУ [10]. Питання вивчення ефективності застосування кверцетину в комплексній антигіпертензивній та гіпоурикемічній терапії хворих на подагру з АГ та його впливу на діастолічну функцію ЛШ є актуальним.

**Мета**

Вивчити особливості геометричних і гемодинамічних змін лівих відділів серця у хворих із безтофусною формою подагри з АГ та корекції виявлених порушень при комбінованій терапії кверцетином.

**Матеріали та методи**

Під час дослідження обстежено 121 особу чоловічої статі та розділено на три групи. До 1-ї групи увійшло 38 чоловіків з есенціальною АГ II стадії, 2-го ступеня; до 2-ї – 20 чоловіків з первинною безтофусною подагрою без АГ; до 3-ї групи – 63 особи чоловічої статі з первинною подагрою, які не мають тофусів та АГ II стадії, 2-го ступеня. Клінічна характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 1.

**Таблиця 1**

**Клініко-анамнестична характеристика та біохімічний профіль обстежених хворих, (M ± m)**

| Показник                            | АГ<br>(n = 38) | Подагра<br>(n = 20) | АГ + подагра<br>(n = 63) |
|-------------------------------------|----------------|---------------------|--------------------------|
| Середній вік, роки                  | 56,2 ± 1,1     | 52,9 ± 1,3          | 56,8 ± 0,9               |
| Тривалість АГ, роки                 | 6,4 ± 0,4      | -                   | 7,3 ± 0,4                |
| Тривалість подагри, роки            | -              | 5,9 ± 0,6           | 7,1 ± 0,4                |
| Частота загострень подагри, за рік  | -              | 2 ± 0,3             | 4 ± 0,4                  |
| Тривалість загострення подагри, дні | -              | 10,8 ± 0,4          | 10,4 ± 0,3               |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 32,5 ± 0,7     | 29,1 ± 0,5          | 30,9 ± 0,4               |
| ХХН 0–1 ст.                         | 21 (55,3 %)    | 13 (65 %)           | 18 (28,6 %) #§           |
| ХХН 2–3 ст.                         | 17 (44,7 %)    | 7 (35 %) *          | 45 (71,4 %) #§           |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>      | 81,4 ± 24,0    | 82,7 ± 24,0         | 85,2 ± 21,1              |
| САТсд, мм рт. ст.                   | 140,2 ± 2,3    | 126,3 ± 2,3         | 150,7 ± 2,3 #            |
| ДАТсд, мм рт. ст.                   | 92,1 ± 1,6     | 83,8 ± 1,3          | 96,3 ± 1,6 #             |
| СК крові, мкмоль/л                  | 357,8 ± 14,3   | 401,2 ± 24,7 *      | 518,3 ± 13,9 #§          |
| СРБ, мг/мл                          | 2,3 ± 0,5      | 7,6 ± 1,3 *         | 6,0 ± 0,6 #              |
| ЗХ, мкмоль/л                        | 5,8 ± 0,2      | 7,1 ± 2,8           | 5,9 ± 0,1                |
| ЛПНЩ, мкмоль/л                      | 2,9 ± 0,2      | 3,4 ± 0,1           | 3,5 ± 0,1                |
| ЛПВЩ, мкмоль/л                      | 1,2 ± 0,07     | 1,4 ± 0,09 *        | 1,2 ± 0,06               |
| ТГ, мкмоль/л                        | 1,8 ± 0,1      | 1,8 ± 0,1           | 2,3 ± 0,1 #§             |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л        | 5,4 ± 0,2      | 5,2 ± 0,2           | 5,6 ± 0,1                |

Примітка. \* – достовірна відмінність між 1-ю та 2-ю групами, p < 0,05; # – достовірна відмінність між 2-ю та 3-ю групами, p < 0,05; § – достовірна відмінність між 1-ю та 3-ю групами, p < 0,05. ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за формулою дослідження MDRD-4 (Modification in Diet in Renal Diseases); САТсд – середньодобовий систолічний артеріальний тиск; ДАТсд – середньодобовий діастолічний артеріальний тиск; СРБ – С-реактивний білок; ЗХ – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ТГ – тригліцериди.

Групи дослідження статистично не відрізнялися за віком, значенням індексу маси тіла (ІМТ), тривалістю подагри й АГ, загострень подагри та рівнем глікемії.

Діагноз подагри встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2016), а АГ – відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року.

До дослідження не входили хворі з АГ 3-го ступеня та III стадії, постійною формою аритмій (фібриляція та тріпотіння передсердь), хронічною хворобою нирок (ХХН) IV–V стадії, печінковою недостатністю, цукровим діабетом, психічними, онкологічними й інфекційними захворюваннями.

Усім хворим для визначення геометричних та основних гемодинамічних параметрів проводили ехокардіографічне дослідження серця на апараті іЕ 33 Philips (США) за стандартною методикою та оцінювали такі показники: товщину ЗС ЛШ, товщину МШП ЛШ в діастолу, індекс кінцево-діастолічного об'єму (іКДО, мл/м<sup>2</sup>) та індекс кінцево-систолічного об'єму (іКСО, мл/м<sup>2</sup>) ЛШ, фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ. Критерієм ГЛШ був іММЛШ > 1,15 г/м<sup>2</sup>.

Типи геометрії ЛШ розраховували на основі показників відносної товщини стінки ЛШ та іММЛШ. За Devereux R. В. виділено 4 типи геометрії: нормальна геометрія ЛШ (НГ ЛШ); концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ); концентрична гіпертрофія ЛШ (КГ ЛШ) та ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГ ЛШ).

За допомогою дослідження трансмітрального кровотоку в імпульсному режимі, у тому числі з використанням тканинної доплерографії, вимірювали основні показники діастолічної функції: максимальну швидкість раннього (Е, см/с) та пізнього (А, см/с) діастолічного наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А, ум. од.), тривалість інтервалу сповільненого кровотоку в ранню фазу діастолі (DT, см/с) і час ізволюметричного розслаблення (IVRT, м/с), а за даними тканинної доплерографії вивчали – Е/Е', ум. од.

Залежно від отриманих показників розраховували типи діастолічної функції ЛШ (Zile M. R.): нормальна діастолічна функція ЛШ, гіпертрофічний тип ДД, псевдонормальний і рестриктивний типи.

Також усім хворим проводили вимірювання офісного АТ на плечовій артерії протягом усього періоду обстеження.

Із лабораторних досліджень виконували аналіз крові з визначенням рівня СК на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Хворим 3-ї групи проводили корекцію АТ за допомогою комбінованої 6-тижневої антигіпертензивної терапії (яка включала лозартан 100 мг та амлодипін 5–10 мг) і корекцію рівня СК за допомогою алопуринолу, спочатку в дозі 100 мг на добу, потім титраційно збільшуючи по 100 мг кожні 2 тижні до 300 мг на добу. Хворі з АТ менше ніж 140/100 мм рт. ст. та рівнем СК більшим за 360 мкмоль/л після 6-тижневого лікування були включені в дослідження із вивчення ефективності включення кверцетину додатково до базисної антигіпертензивної та гіпоурикемічної терапії. Пацієнти основної групи (n = 43) продовжували збільшувати дозу алопуринолу по 100 мг кожні 4 тижні до досягнення цільового рівня СК (< 360 мкмоль/л) та додатково приймали кверцетин у дозі 2 г тричі на добу впродовж 3 місяців з наступним переходом на 2 г один раз на добу ще протягом 3 місяців.

Контрольна група (n = 20) перебувала на базисній терапії, поступово збільшуючи дозу алопуринолу до досягнення цільового рівня СК, але без додавання кверцетину. Групи статистично не відрізнялися за основними показниками. Хворі 3-ї групи були обстежені до початку лікування та через 3 і 6 місяців на тлі лікування.

Для статистичної обробки результатів використовували програму «Statistica 13.2». Кількісні дані представлено у вигляді  $M \pm m$  (M – середнє арифметичне значення, m – середнє квадратичне відхилення) для нормального розподілу. Для встановлення кореляційного зв'язку між ознаками використовували критерій Пірсона (r). Визначення предикторів здійснювали покроковим регресійним аналізом ( $\beta$ ). Для визначення достовірності зрушень клінічно-лабораторних показників на тлі лікування кверцетином був застосований аналіз ANOVA для повторних досліджень (Repeated Measures Analysis of Variance with Effect Sizes and Powers). Різницю між значеннями вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати

Серед обстежених ГЛШ відзначали: 1-а група – 24 пацієнти (63,2 %); 2-а група – 5 пацієнтів (25 %), 3-я група – 43 пацієнти (68,3 %). Зважаючи на те, що наявність АГ зумовлює ГЛШ та розвиток ремоделювання ЛШ, під час нашого дослідження було виявлено, що при порівнянні хворих з АГ та в поєднанні АГ з подагрою достовірної різниці за частотою ГЛШ не виявлено, як і за більшістю структурно-функціональних показників, але у випадках поєднаної патології зміни більш виражені (таблиця 2).

**Таблиця 2. Структурно-геометричні показники та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки в досліджуваних групах, ( $M \pm m$ )**

| Показник                | АГ<br>(n = 38) | Подагра<br>(n = 20) | АГ + подагра<br>(n = 63) | P1-2 | P1-3 | P2-3 |
|-------------------------|----------------|---------------------|--------------------------|------|------|------|
| іКДО, мл/м <sup>2</sup> | 64,3 ± 4,2     | 67,4 ± 6,09         | 74,4 ± 2,9               | 0,74 | 0,02 | 0,51 |
| іКСО, мл/м <sup>2</sup> | 30,2 ± 2,3     | 32,6 ± 3,1          | 32,3 ± 1,5               | 0,68 | 0,09 | 0,79 |
| ФВ, %                   | 59,9 ± 0,5     | 58,4 ± 0,9          | 59,5 ± 0,4               | 0,41 | 0,92 | 0,58 |
| ЛП <sub>пз</sub> , см   | 3,9 ± 0,1      | 3,6 ± 0,1           | 4,7 ± 0,1                | 0,44 | 0,42 | 0,04 |
| ЛП, см                  | 3,8 ± 0,1      | 3,6 ± 0,1           | 4,0 ± 0,1                | 0,64 | 0,57 | 0,03 |
| МШП, см                 | 1,2 ± 0,03     | 1,1 ± 0,02          | 1,3 ± 0,01               | 0,45 | 0,11 | 0,02 |
| ЗС ЛШ, см               | 1,1 ± 0,02     | 1,0 ± 0,12          | 1,2 ± 0,01               | 0,01 | 0,30 | 0,01 |
| ММЛШ, г                 | 215,3 ± 7,6    | 186,3 ± 6,9         | 219,5 ± 5,1              | 0,08 | 0,89 | 0,04 |
| іММЛШ, г/м <sup>2</sup> | 107,4 ± 3,1    | 97,4 ± 4,0          | 115,1 ± 2,5              | 0,09 | 0,14 | 0,01 |

Примітка. ЛП<sub>пз</sub> – передньо-задній розмір лівого передсердя.

Під час аналізу хворих за типами геометрії ЛШ виявлено, що в 3-й групі в 33,3 % випадках переважає найнесприятливіший тип – КГ ЛШ, проти 15,8 % у 1-й групі та 5 % у 2-й групі, що демонструє збільшене навантаження на міокард ЛШ, а в подальшому – підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу. За іншими типами отримали такі результати: НГ ЛШ відзначали в 1-й групі 28,9 %, у 2-й –

10 %, у 3-й групі – 14,3 %; КР ЛШ спостерігали в 1-й групі – 42,1 %, у 2-й – 60 %, у 3-й групі – 36,5 %; ЕГ ЛШ відзначали в 1-й групі – 13,2 %, у 2-й – 25 %, у 3-й групі – 15,9 %.

Загальна кількість хворих із ДД ЛШ становила 96 (79,3 %) осіб. Серед хворих 1-ї групи ДД ЛШ встановлено у 26 (68,4 %) обстежених, із них I тип був у 26 (44,7 %) хворих, II тип – у 9 (23,7 %) осіб, III тип – не виявлено взагалі. Серед хворих 2-ї групи ДД ЛШ була виявлена у 12 (60 %) хворих, з них I тип був у 9 (45 %) осіб, II тип – у 3 (15 %) пацієнтів, III тип також був відсутній. Серед хворих 3-ї групи ДД ЛШ відзначали у 58 (92,1 %) осіб; I тип було виявлено у 30 (47,6 %) обстежених, II тип – у 26 (41,3 %) осіб, а III тип – у 2 (3,2 %) хворих. Під час аналізу доплерокардіографічних параметрів, які відображають стан діастолічної функції ЛШ, виявлено достовірну різницю між трьома групами лише для найчутливішого показника, отриманого тканинним датчиком, –  $E/E'$ . Найвищим він був серед хворих 3-ї групи порівняно з 1-ю та 2-ю групами (відповідно  $8,8 \pm 0,2$  ум. од. проти  $7,9 \pm 0,4$  ум. од. та  $7,8 \pm 0,2$  ум. од., обидва  $p = 0,03$ ). Також достовірну різницю мала тривалість інтервалу сповільненого кровотоку в ранню фазу діастолі між 3-ю та 2-ю групами ( $214,8 \pm 5,5$  с проти  $213,3 \pm 8,1$  с,  $p = 0,01$ ) та між 1-ю і 2-ю групами (відповідно  $213,3 \pm 8,1$  с проти  $173,8 \pm 7,5$  с,  $p = 0,02$ ). Значення інших показників ( $E$ ,  $A$ ,  $E/A$ ,  $IVRT$ ) достовірно між групами не відрізнялися, що може бути пов'язано з особливостями структури ДД ЛШ.

Під час проведення кореляційного аналізу серед хворих 3-ї групи виявлено прямий зв'язок між найчутливішим показником діастолічної функції –  $E/E'$  та тривалістю подагри ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ), рівнем СК ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,01$ ), ММЛШ ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ), іММЛШ ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,01$ ), розміром ЗС ЛШ ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,02$ ), а також між тривалістю подагри і  $E$  ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,04$ ), тривалістю АГ і  $E$  ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,05$ ) та  $A$  ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ). Це свідчить про те, що тяжкість ДД ЛШ зростає зі збільшенням ступеня ГЛШ та рівня ГУ, тривалості АГ та подагри.

Для визначення залежності  $E/E'$  у хворих 3-ї групи від вивчених факторів були побудовані регресійні моделі. Наші дослідження обмежилися вибором таких факторів: тривалість перебігу подагри, рівень СК, розмір ЛП, ЗС ЛШ, ММЛШ та іММЛШ. Модель була побудована шляхом покрокового виключення факторів, які не впливають на досліджуваний показник.

У результаті розрахунків була побудована така модель, яка є статистично значущою з прийнятним рівнем значущості  $p < 0,001$  та пояснює 50,6 % ( $R^2 = 0,51$ ) варіативності показника:

$$E/E' = 2,57 + 0,31 \times \text{тривалість подагри (роки)} + 0,45 \times \text{ММЛШ (г)}.$$

Усі хворі 3-ї групи після 6 місяців проведеної базисної антигіпертензивної та гіпоурикемічної терапії мали позитивні зміни структурно-функціональних показників ЛШ. У хворих основної групи на тлі 6 місяців лікування відзначалася регресія ГЛШ за рахунок зменшення МШП на 8 % ( $p = 0,03$ ); ММЛШ на 7 % ( $p = 0,02$ ); іММЛШ на 9 % ( $p = 0,03$ ), а також зменшення товщини стінок ЛШ на 7 % ( $p = 0,05$ ) без змін об'ємів ЛШ. Своєю чергою, у контрольній групі достовірного зменшення розмірів камер і стінок ЛШ не відзначалося (таблиця 3).

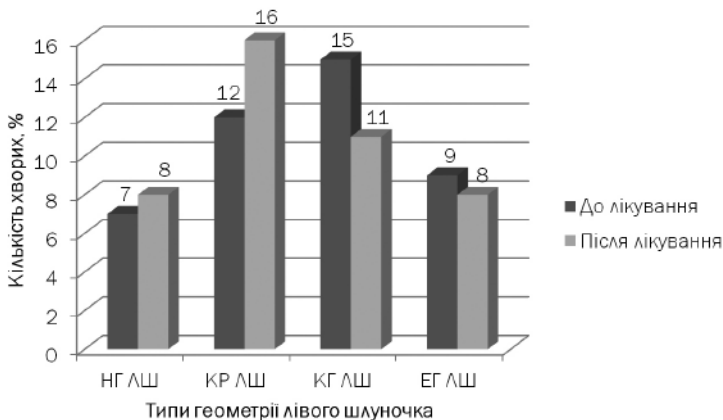
Достовірних змін у структурі типів геометрії ЛШ не відбулося, проте спостерігалося незначне поліпшення як в основній, так і в контрольній групах на тлі лікування (рисунки 1).

Таблиця 3. Структурно-функціональні параметри лівого шлуночка на тлі комплексного лікування

| Показник                | Основна група лікування (n = 43) |                 | Контрольна група лікування (n = 20) |                 |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
|                         | До лікування                     | Через 6 місяців | До лікування                        | Через 6 місяців |
| іКДО, мл/м <sup>2</sup> | 73,2 ± 1,6                       | 69,8 ± 2,0      | 72,8 ± 2,2                          | 71,3 ± 2,0      |
| іКСО, мл/м <sup>2</sup> | 38,1 ± 0,8                       | 46,3 ± 0,8      | 36,5 ± 1,3                          | 34,2 ± 1,4      |
| ФВ, %                   | 59,7 ± 0,6                       | 61,1 ± 0,5      | 59,5 ± 0,8                          | 60,1 ± 0,7      |
| ЛП, см                  | 3,9 ± 0,1                        | 3,9 ± 0,1       | 4,0 ± 0,1                           | 4,0 ± 0,1       |
| МШП, см                 | 1,3 ± 0,02                       | 1,2 ± 0,01*     | 1,2 ± 0,02                          | 1,2 ± 0,03      |
| ЗС ЛШ, см               | 1,2 ± 0,01                       | 1,12 ± 0,01*    | 1,2 ± 0,02                          | 1,2 ± 0,02      |
| ММЛШ, г                 | 218,7 ± 6,3                      | 204,9 ± 6,4*    | 220,1 ± 8,2                         | 218,9 ± 8,4     |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> | 112,7 ± 3,1                      | 103,3 ± 2,5*    | 100,7 ± 4,0                         | 99,5 ± 3,7      |

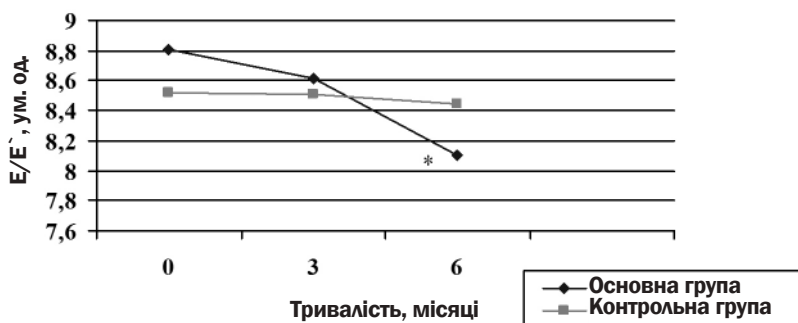
Примітка. \* – достовірна відмінність до та після лікування, p < 0,05.

Поряд зі структурними змінами спостерігається поліпшення діастолічної функції ЛШ на тлі запропонованої схеми лікування із додаванням кверцетину. Достовірно знизився показник E/E<sup>′</sup> через 6 місяців лікування на 8,1 % від 8,81 ± 0,17 ум. од. до 8,10 ± 0,14 ум. од., p = 0,01 (рисунок 2), у той час як у контрольній групі лікування достовірного зрушення не спостерігалось, E/E<sup>′</sup> знизився лише на 2,4 % (від 8,6 ± 0,2 ум. од. до 8,4 ± 0,2 ум. од., p = 0,9). Інші показники діастолічної функції достовірно не змінилися, хоча тенденція щодо їх поліпшення спостерігалась як в основній, так і в контрольній групах лікування.



**Рисунок 1**  
Структурні зміни типів геометрії ЛШ на тлі проведеного лікування

Також зменшилася кількість хворих з основної групи з II типом ДД ЛШ на 12 % із поступовим збільшенням на 7 % I типу та на 5 % кількості хворих, у яких відновилися діастолічна функція ЛШ. Слід зауважити, що поліпшення діастолічної функції серед пацієнтів з III типом як в основній, так і в контрольній групах не спостерігалось.



**Рисунок 2. Динаміка показника E/E` на тлі проведеного лікування**

Примітка. \* – достовірна відмінність до та після лікування,  $p < 0,05$ .

На тлі базисної терапії із додаванням кверцетину спостерігався гіпоурикемічний ефект. До початку терапії всі 100 % хворих мали ГУ (СК > 360 мкмоль/л). В основній групі вже через 1 місяць приймання алопуринолу в дозі 400 мг/добу цільового рівня СК досягли 32 % хворих, через 2 місяці приймання в дозі 500 мг/добу – 73 % хворих, а через 3 місяці на тлі дози алопуринолу 600 мг/добу – усі 100 %. Причому сумарно рівень СК в середньому знизився на 24,6 % (від  $452,5 \pm 13,2$  мкмоль/л до  $341,2 \pm 5,6$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) за 3 місяці лікування та на 33,7 % (до  $301 \pm 8,4$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) за 6 місяців. У контрольній групі через 1 місяць, приймаючи алопуринол у дозі 400 мг/добу, цільового рівня СК досягли 21 % хворих, через 2 місяці приймання в дозі 500 мг/добу – 55 %, через 3 місяці в дозі 600 мг/добу – 90 % хворих. 10 % (2 чоловіки) так і не досягли рівня СК < 360 мкмоль/л навіть через 6 місяців лікування. Сумарно через 3 місяці терапії рівень СК у контрольній групі знизився на 14,5 % (від  $448,3 \pm 14,3$  мкмоль/л до  $383,3 \pm 7,6$  мкмоль/л,  $p = 0,01$ ), а через 6 місяців – на 20,3 % (до  $341,3 \pm 10,2$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ).

Поліпшення діастолічної функції та гіпоурикемічний ефект асоціювався із антигіпертензивною дією. Під час аналізу показників АТ відзначено, що через 6 місяців курсового лікування кверцетином САТ зменшився на 5,5 % (від  $137,1 \pm 2,3$  мм рт. ст. до  $129,5 \pm 2,7$  мм рт. ст.,  $p = 0,02$ ), беручи до уваги те, що ці хворі не приймали інші антигіпертензивні препарати та не збільшували дози тих, які вони вже приймали на момент включення в дослідження. Аналогічну динаміку демонструє ДАТ із поступовим зменшенням на 3,6 % (від  $94,4 \pm 1,9$  мм рт. ст. до  $90,8 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p = 0,05$ ) через 6 місяців лікування. У контрольній групі достовірних зрушень як для САТ (від  $138,0 \pm 1,1$  мм рт. ст. до  $133,3 \pm 1,3$  мм рт. ст.,  $p = 0,40$ ), так і для ДАТ (від  $93,2 \pm 1,9$  мм рт. ст. до  $90,8 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p = 0,08$ ) не виявлено.

## Висновки

1. Для хворих з гіпертонічною хворобою в поєднанні з подагрою характерне часте (92 %) та виражене порушення ДД ЛШ. Вираженість пов'язана зі ступенем ГЛШ, рівнем урикемії, тривалістю подагри та АГ. Хворі з поєднаною патологією мають достовірно збільшені об'єми та розміри камер лівих відділів серця порівняно з хворими на подагру.



2. Додаткове включення кверцетину до базисної антигіпертензивної та гіпоурикемічної терапії сприяє поліпшенню ДД ЛШ (зниження Е/Е` на 8,1%).

3. У хворих з АГ в поєднанні з подагрою додавання кверцетину до комбінованої гіпоурикемічної та антигіпертензивної терапії протягом 6 місяців сприяло більш швидкому та вираженому досягненню цільового рівня СК (зниження СК на 33,7 %). Комбінація цих препаратів дає акумулятивний антигіпертензивний ефект (зниження САТ на 5,5 %, а ДАТ – на 3,6 %) без збільшення дози або додавання нових антигіпертензивних препаратів.

**Kondratiuk V. E.<sup>1</sup>**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department

**Synysia I. P.<sup>1</sup>**, Post-graduate Student of Internal Medicine

**Kravchuk E. Y.<sup>2</sup>**, Cardiologist

**Korsak I. S.<sup>2</sup>**, Cardiologist

<sup>1</sup>Department of Propedeutics of Internal Medicine no. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>GI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

## Geometric and haemodynamic changes of left heart in patients with gout and essential hypertension and their correction by quercetin

### SUMMARY

**AIM.** The aim of the study is to research the geometric and haemodynamic changes of the left heart in patients with gout combined with essential hypertension comparing to the patients with merely gout or hypertension. The complex analysis of left ventricular diastolic dysfunction (DD LV) development predictors in patients with combined pathology was made. A new treatment scheme for patients with additional inclusion into the basic therapy by herbal medication quercetin was proposed and its effectiveness was evaluated.

**MATERIALS AND METHODS.** 121 patients were examined and divided into three groups. The first group included patients with hypertension (38 patients), the second group was made up by patients with gout without tophi (20 patients), and the third group consisted of the patients with gout, without tophi combined with hypertension (63 patients). In addition, patients in all the groups were divided into two treatment groups. The main treatment group included 43 patients who received quercetin in addition to antihypertensive (losartan and amlodipine) and urate-lowering (allopurinol) baseline therapy. The control group consisted of 20 patients, who were only on baseline therapy. All patients performed blood pressure measurements, determined the level of uric acid (UA) and conducted an echocardiography research of the heart.

**RESULTS.** Patients with gout combined with hypertension had more pronounced geometric changes of chambers and volume in the left ventricle (LV) and left atrium comparing to the patients who had only gout. The analysis of patients with LV geometry type showed, that in the third group in 33.3 % of cases the most unfavourable type – concentric hypertrophy of LV took place versus 15.8 % in the first group and 5 % in the second group. DD LV was detected in the third group in 92.1 % of cases, compared to 68.4 % among patients in the first group and 60 % patients in the second group. The main predictors of DD LV are the duration of gout and myocardial mass of LV. Additional inclusion of quercetin in baseline therapy contributes to regression of LV hypertrophy, improvement of DD LV, decrease the level of UA by

---

33.7 % and has a hypotensive effect with decrease the level of systolic blood pressure by 5.5 % and diastolic – by 3.6 %.

**CONCLUSIONS.** In a combination of gout and hypertension, the deterioration of the structural and functional state of the left heart is observed. At the same time, the additional inclusion of quercetin contributes to its restoration and is associated with hypouricaemic and hypotensive effects.

**KEYWORDS:** gout, hypertension, diastolic function, quercetin.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

### REFERENCES

1. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811–817.
2. Wu L, He Y, Jiang B, et al. Association between serum uric acid level and hypertension in a Chinese elderly rural population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(6):505–512.
3. Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, Udall M, Mardekian J, Makinson GT. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: A retrospective analysis using electronic medical record data. *Journal of clinical rheumatology*. 2017;23(3):160–166.
4. Silverman DI, Manning WJ, Sudbury MA. *The complete guide to echocardiography*. Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2011.
5. Lin JC, Lin CL, Chen MC, et al. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function. *Arthritis Research and Therapy*. 2015;17:323.
6. Saddekni MB, Saag KG, Dudenbostel T, et al. The effects of urate lowering therapy on inflammation, endothelial function, and blood pressure (SURPHER) study design and rationale. *Contemporary clinical trials*. 2016;50:238–244.
7. Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Misko MY, Gubanova MV, Rutschina EA, Kushnarenko KE. Clinical regularities of forming structural and functional changes of left ventricular and circadian blood pressure rhythms in men with gout. *Transbaikal medical bulletin*. 2016;2:80–84. (in Russian).
8. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *British Medical Journal*. 2012;12:344–353.
9. Haghi A, Azimi H, Rahimi R. A comprehensive review on pharmacotherapeutics of three phytochemicals, Curcumin, Quercetin, and Allicin, in the treatment of gastric cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2017;48(4):314–320.
10. Shi Y, Williamson G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *The British Journal of Nutrition*. 2016;115:800–806.

Стаття надійшла в редакцію 22.10.2017 р.