

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Н. Кушнаренко*, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Цель. Изучить функциональное состояние эндотелия и установить взаимосвязь между показателями эндотелиальной дисфункции и параметрами углеводного обмена у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 175 больных подагрой. У всех из них проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Исследование функции эндотелия выполняли с помощью ультразвуковой доплерографии плечевой артерии в условиях проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая реакция) и нитроглицерином (эндотелий-независимая реакция). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание нитрита/нитрата и эндотелина-1 в сыворотке крови. Определяли содержание в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, уровень инсулина натощак иммуноферментным методом. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR; при индексе HOMA-IR выше 2,77 ед. пациентов считали инсулинорезистентными (ИР).

Результаты. У пациентов с подагрой выявлены признаки повреждения эндотелия, сопровождающегося усилением нитроксидпродуцирующей функции, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови (1,36 фмоль/мл [0,91; 2,32 фмоль/мл] против 0,19 фмоль/мл [0,16; 0,27 фмоль/мл] в контроле, $p<0,05$) и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (6,4% [3,3; 7,3%] против 17,8% [12,7; 23,9%] в контроле, $p<0,05$). Выявленные изменения были наиболее выражены у пациентов с сочетанием подагры и АГ. Установлена взаимосвязь между некоторыми показателями эндотелиальной дисфункции и параметрами углеводного обмена.

Заключение. Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой необходимо использовать метод СМАД, ультразвуковую доплерографию плечевой артерии с определением эндотелий-зависимой вазодилатации, исследование параметров углеводного обмена. В комплексное лечение сердечно-сосудистых расстройств у больных с подагрой необходимо включать препараты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, в качестве антигипертензивной терапии применять ингибиторы рецепторов к ангиотензину-II.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, нитроксидпродуцирующая функция, эндотелин-1, инсулинорезистентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):482-487

Clinical importance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout associated with arterial hypertension

N.N. Kushnarenko*, A.V. Govorin

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study the endothelium status and determine the correlation between endothelial dysfunction and glucose metabolism in men with gout associated with arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients ($n=175$, all are males) with gout were enrolled into the study. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed in all patients. Endothelial function was studied in tests with reactive hyperemia (endothelium-dependent reaction) and nitroglycerin (endothelium independent reaction) in brachial artery by ultrasonic Doppler examination. The level of nitrite-nitrate and endothelin-1 in blood serum was determined by ELISA technique. Fasting blood glucose and oral glucose tolerance tests were performed as well as fasting insulin blood level was determined by immunoenzyme method. Insulin-resistance index (HOMA-IR) was calculated. Patients with HOMA-IR >2.77 were considered as insulin-resistant.

Results. Patients with gout demonstrated endothelial deterioration associated with activation of nitroxid producing function, elevation in endothelin-1 serum level (1.36 fmol/ml [0.91; 2.32 fmol/ml] vs 0.19 fmol/ml [0.16; 0.27 fmol/ml] in controls, $p<0.05$) and impairments of endothelium-dependent vasodilation (6.4% [3.3; 7.3%] vs 17.8% [12.7; 23.9%] in controls, $p<0.05$). The revealed changes were the most marked in patients with gout associated with HT. The correlation between some endothelial dysfunction indices and glucose metabolism was observed.

Conclusion. ABPM, brachial artery endothelium-dependent vasodilation and glucose metabolism status should be studied in patients with gout. Complex treatment of cardiovascular diseases in patients with gout should include ω -3 polyunsaturated fatty acids, angiotensin receptor antagonists should be used for antihypertensive therapy.

Key words: gout, arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitrate-producing function, endothelin-1, insulin resistance.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):482-487

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natnikkush@rambler.ru

Результаты многочисленных клинических исследований последних лет показали важную роль эндотелия в развитии многих состояний – артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1,2]. На сегодняшний день сформировалось понятие эндотелиальной дисфункции, под которой понимают дисбаланс противовоспалительных, вазодилатирующих, антиатерогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны, и выработкой провоспалительных, про-

тромботических и вазоконстрикторных субстанций – с другой [3,4]. Дисфункция эндотелия выявляется при многих состояниях, ассоциирующихся с риском возникновения атеросклероза, и отражает самую раннюю стадию атеросклеротического поражения сосудов [5]. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) выступает в качестве важного фактора эндотелиальной дисфункции, играющей непосредственную роль в патогенезе сердечно-сосудистого поражения [6-8]. Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия служит увеличение выработки веществ, относящихся к классу вазоконстрикторов, в частности эндотелинов, и, как следствие, нарушение эндотелий-зависимых вазомоторных реакций [9]. В основе дисрегуляции эндотелия может лежать наличие синдрома инсулинорезистентности

Сведения об авторах:

Кушнаренко Наталья Николаевна – д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней ЧГМА

Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ЧГМА, ректор ЧГМА

(ИР), основное клиническое значение которого заключается в преждевременном развитии и прогрессировании атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [10]. Однако тонкие механизмы эндотелиального повреждения у больных подагрой до конца не изучены. В связи с этим, целью нашего исследования было изучение функционального состояния эндотелия у мужчин, страдающих подагрой в сочетании с АГ, а также установление взаимосвязи между функциональным состоянием эндотелия с показателями углеводного обмена.

Материал и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 175 мужчин, страдающих подагрой с различным течением заболевания (рецидивирующее и хроническое). Работа проводилась с учетом Хельсинской декларации, конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S.L. (1977) [11]. Критериями исключения из исследования явились: вторичная подагра, острый подагрический артрит, ИБС, сахарный диабет, острые воспалительные и хронические заболевания в стадии обострения, терапия аллопурином, нестероидными противовоспалительными препаратами, курение. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли при помощи аппарата «ABPM» фирмы «Meditech» (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Интервал между измерениями артериального давления (АД) – 15 мин днем и 30 мин ночью. Время сна указывалось индивидуально. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [12]. Исследование состояния эндотелия проводили с помощью ультразвукового аппарата «Philips-EMVISOR». Плечевая артерия лоцировалась на правой верхней конечности в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба, её диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и эдвентициальную оболочки сосуда. При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая реакция, ЭНЗВД). Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывался коэффициент чувствительности плечевой артерии к изменению механического стимула – напряжения сдвига на эндотелии (К), характеризующего ее способность к вазодилатации [13]. Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводили методом дуплексного

сканирования с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц в продольном сечении нижней трети с коррекцией доплеровского угла с определением средней максимальной КИМ плечевой артерии. МК сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание нитрита/нитрата («Parameter™», Австрия) и эндотелина-1 в сыворотке крови («Biomedica Group», Австрия). В исследование углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина натощак иммуноферментным методом (наборы фирмы «Mercodia Insulin ELISA», Германия), рассчитывали индекс HOMA-IR [14] – уровень инсулина натощак (в мЕД/мл) × уровень глюкозы натощак (в ммоль/л) / 22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕД/мл диагностировали гиперинсулинемию (ГИ), при индексе HOMA-IR выше 2,77 ед. пациентов считали инсулинорезистентными [15]. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc.) с применением методов непараметрической статистики. Для оценки различий между несколькими группами применялся критерий Крускала-Уоллиса и медианный тест, в последующем группы сопоставлялись между собой при помощи критерия Дана. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ^2 -квадрат. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $47,1 \pm 6,0$ лет. Средняя длительность мониторирования составила $23,3 \pm 1,03$ час. На основании показателей СМАД были выделены пациенты, страдающие подагрой, с нормальным АД (74 мужчины) – 1 группа и в сочетании с АГ (101 мужчина) – 2 группа. Некоторые показатели СМАД у мужчин с подагрой представлены в табл. 1.

У всех включенных в исследование мужчин было получено качественное изображение плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать ЭЗВД – показатель функционального состояния эндотелия, а также коэффициент чувствительности к напряжению сдвига кровотока (К). Установлено, что по исходному диаметру плечевой артерии и исходной скорости кровотока различий между здоровыми мужчинами и больными подагрой не вы-

Таблица 1. Некоторые показатели СМАД у мужчин с подагрой

Показатель	1 группа Нормотоники (n=74)	2 группа Пациенты с АГ (n=101)
ЧСС сутки, уд/мин	69 [63,5; 80]	69,5 [60; 78,5]
Циркадный индекс	1,19 [1,13; 1,31]	1,21 [1,15; 1,22]
САД день, мм рт.ст.	129 [122; 134]	140,5 [128; 146]*
Вариабельность САД день, %	14 [11; 16]	15 [12; 18]*
ДАД день, мм рт.ст.	82 [78; 87]	92 [79; 95]*
Вариабельность ДАД день, %	10 [9; 12]	10 [8; 11]
Среднее АД день, мм рт.ст.	99 [93; 101]	95 [90; 103]
Вариабельность среднего АД день, %	10 [8; 12]	10 [8; 10]
САД ночь, мм рт.ст.	119 [117; 120]	136 [120; 141]*
Вариабельность САД ночь, %	12 [8; 16]	13,5 [11; 18]*
ДАД ночь, мм рт.ст.	69 [63; 75]	86,5 [72; 92]*
Вариабельность ДАД ночь, %	8 [6; 9]	8 [6; 9]*
Среднее АД ночь, мм рт.ст.	71,5 [68; 83]	94 [82; 102]*
Вариабельность среднего АД ночь, %	11 [7; 14]	8 [7; 9]*
САД сутки, мм рт.ст.	124 [119; 126,5]	140 [124; 141]*
ДАД сутки, мм рт.ст.	76 [70,5; 82,5]	88 [75,5; 93]*
Среднее АД сутки, мм рт.ст.	93 [89; 97]	101,00 [88; 111]*
Здесь и в последующих таблицах данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]; *p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в группе 1; ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД		

явлено (табл. 2). На пике пробы с реактивной гиперемией у больных с нормальным АД и гипертензией увеличение диаметра плечевой артерии к исходному было достоверно меньшим в сравнении с группой здоровых мужчин, при этом величина указанного параметра у больных 1 и 2 групп статистически не различалась. Увеличение диаметра артерии в ответ на прием нитроглицерина у всех больных подагрой происходило в одинаковой степени, и по показателю ЭНЗВД достоверных различий в исследуемых группах не выявлено. Установлено, что в группе больных с АГ наблюдалось статистически большее снижение пиковой скорости кровотока, указывающей на то, что способность артериальных сосудов реагировать изменением своего диаметра в ответ на различные стрессовые реакции связана со способностью эндотелия «чувствовать» (или «не чувствовать») напряжение сдвига, которое напрямую зависит от изменения скорости

кровотока. В наибольшей степени был изменен и коэффициент, характеризующий чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии (К). Указанный коэффициент у мужчин с нормальным АД был снижен в 8,5 раза по сравнению с контрольной группой, а в сочетании с АГ среднее значение данной величины было отрицательным. Эта величина определяет, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига, зависящая в основном от релаксирующих свойств сосуда; чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии; нулевое или отрицательное значение К свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции [16] у данной категории больных. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) периферических артерий с высоким разрешением может служить одним из методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов, наиболее доступным маркером которого считают утолщение КИМ [17]. По нашим данным, величина КИМ у больных с артериальной гипертензией оказалась достоверно большей, чем у пациентов с нормальным АД.

В результате проведения УЗДГ плечевой артерии и проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином получены очень вариабельные значения показателей, и усреднение в некоторой степени лишало их физиологического смысла. Мы исследовали также частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции в различных группах мужчин с подагрой, оценив эндотелиальную дисфункцию как качественный показатель. Показателем наличия дисфункции эндотелия является значение ЭЗВД менее 10% [18], что было установлено у 113 мужчин, страдающих подагрой. У пациентов с подагрой с АГ эндотелиальная дисфункция встречалась чаще – в 72,2% случаев против 54% в группе мужчин с нормальным АД ($p=0,01$).

Установлено, что количество нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у мужчин с АГ в 2,6 раза и 2,5 раза превышали показатели здоровых, с нормальным АД – в 1,8 раза и в 1,4 раза превышали уровни указанных показателей, зарегистрированных в контрольной группе, а по содержанию нитритов у больных подагрой с нормальными и повышенными цифрами АД статистически значимых различий не обнаружено. При определении уровня эндотелина-1 у больных подагрой установлено, что максимальная концентрация исследуемого показателя отмечалась у пациентов с АГ, что превышало показатели больных с нормальным АД и здоровых мужчин в 7,1 раза и на 35,3%, соответственно (табл. 3).

При анализе показателей углеводного обмена у пациентов, страдающих подагрой, была выявлена ГИ на фоне выраженной ИР, о чем свидетельствовало уве-

Таблица 2. Показатели ультразвуковой доплерографии плечевой артерии у мужчин с подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1 группа Нормотоники (n=74)	2 группа Пациенты с АГ (n=101)
D ₀ , мм	4,3 [3,8; 4,7]	4,1 [3,9; 4,3]	4,2 [4,0; 4,7]
D ₁ , мм	4,8 [4,5; 5,6]	4,5 [4,2; 4,8]*	4,6 [4,3; 5,0]*
D ₂ , мм	5,3 [4,6; 6,0]	5,3 [4,9; 5,6]	5,2 [5,0; 5,7]
V ₀ , см/с	42,0 [38,8; 45,1]	43,5 [39,0; 46,7]	45,7 [35,3; 47,1]
V ₁ , см/с	56,2 [49,2; 57,4]	52,0 [45,9; 58,0]	47,1 [43,0; 52,8]**
ЭЗВД, %	17,8 [12,7; 23,9]	8,7 [6,1; 12,6]*	6,4 [3,3; 7,3]**
ЭНЗВД, %	25,8 [17,7; 36,3]	27,9 [21,2; 35,7]	26,2 [17,1; 30,0]
K, усл. ед.	1,8 [0,95; 2,92]	0,21 [- 1,8; 0,72]*	- 0,54 [- 2,39; 0,29]**
КИМ, мм	0,36 [0,31; 0,37]	0,41 [0,36; 0,51]	0,45 [0,37; 0,53]**

D₀ – исходный диаметр плечевой артерии; D₁ – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией; D₂ – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с нитроглицерином; V₀ – исходная скорость кровотока; V₁ – скорость кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией; K – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии; КИМ – толщина комплекса интима-медиа; *p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,05 по сравнению с группой 1

Таблица 3. Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия и содержание эндотелина-1 сыворотки крови у мужчин с подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1 группа Нормотоники (n=74)	2 группа Пациенты с АГ (n=101)
NO ₂ (нитриты), мкмоль/л	4,75 [3,65; 5,62]	8,96 [2,24; 13,67]*	10,77 [5,58; 13,74]*
NO ₃ (нитраты), мкмоль/л	12,79 [8,37; 16,68]	23,54 [12,26; 40,87]*	33,63 [24,36; 38,30]**
NO _x (суммарные метаболиты оксида азота), мкмоль/л	17,08 [14,34; 22,26]	24,61 [21,30; 54,54]*	42,99 [26,66; 51,11]**
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19 [0,16; 0,27]	0,88 [0,77; 1,62]*	1,36 [0,91; 2,32]**

*p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,05 по сравнению с группой 1

Таблица 4. Показатели углеводного обмена у больных подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1 группа Нормотоники (n=74)	2 группа Пациенты с АГ (n=101)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,8 [4,3; 5,55]*	5,5 [4,85; 5,65]*
Глюкоза через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,4]	6,20 [5,5; 7,8]	6,55 [5,8; 7,95]*
Инсулин, мЕд/л	7,99 [6,99; 10,71]	17,57 [16,34; 20,63]*	20,12 [18,28; 21,69]**
Индекс НОМА-IR, ед	1,46 [1,24; 2,01]	3,92 [3,33; 4,77]*	4,57 [4,21; 5,28]**

*p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,05 по сравнению с группой 1

личение индекса НОМА-IR в 2,7 и 3,1 раза у больных 1 и 2 групп по сравнению со здоровыми мужчинами, соответственно (табл. 4).

Анализируя клиническое течение заболевания, мы установили, что при сочетании подагры с АГ количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов превышало количество пораженных суставов у больных подагрой с нормальным АД. Больные подагрой с АГ в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуально-анало-

говой шкале (ВАШ) по сравнению с нормотониками. Мужчины, страдающие подагрой в сочетании с АГ, имели более высокий уровень МК сыворотки крови по сравнению с больными подагрой с нормальным АД (табл. 5).

Для установления взаимосвязи показателей ИР и эндотелиальной дисфункции у мужчин с подагрой был проведен корреляционный анализ. Установлено, что показатель K, характеризующий тяжесть эндотелиальной дисфункции, находился в отрицательной взаимосвязи с концентрацией эндотелина-1 ($r = -0,42$; $p < 0,05$) и

Таблица 5. Клиническая характеристика больных подагрой

Показатель	1 группа Нормотоники (n=74)	2 группа Пациенты с АГ (n=101)
МК сыворотки крови, мкмоль/л	476,0 [426,0; 514,0]	522,0 [464,0; 610,0]*
Длительность заболевания, годы	3,0 [2,0; 4,0]	8,0 [5,0; 15,0]*
Количество поражённых суставов, n	2,0 [1,0; 2,0]	5,0 [2,0; 7,0]*
Количество атак в год, n	2,0 [0,5; 2,0]	3,0 [2,0; 7,0]*
Интенсивность боли по ВАШ, мм	38,5 [33,5; 47,0]	44,5 [37,0; 55,0]*

*p<0,05 по сравнению с группой 1

толщиной КИМ ($r=-0,40$; $p<0,05$). Установлена отрицательная взаимосвязь между показателем ЭЗВД и уровнем МК сыворотки крови ($r=-0,34$; $p<0,05$). Установлено, что показатель К, характеризующий тяжесть эндотелиальной дисфункции, находился в отрицательной взаимосвязи с концентрацией инсулина ($r=-0,44$; $p<0,05$), показателем индекса НОМА-IR ($r=-0,62$; $p<0,05$) и толщиной КИМ ($r=-0,40$; $p<0,05$). Установлена отрицательная взаимосвязь между показателем эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем МК сыворотки крови ($r=-0,34$; $p<0,05$). Положительная взаимосвязь ($r=0,42$; $p<0,05$) существовала также между содержанием МК сыворотки крови и величиной КИМ плечевой артерии.

Обсуждение

Существенную роль в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой отводят дисфункции эндотелия, которой в настоящее время придают роль универсального пускового механизма и фактора прогрессирования атеросклеротического процесса [2]. В клинических исследованиях последних лет появились сведения об эндотелиальной дисфункции у больных с подагрой [6], однако тонкие клиничко-патогенетические механизмы ее становления требуют дальнейшего изучения. В настоящее время предложены различные способы оценки функции эндотелия, которые включают функциональные методы исследования, а также клеточные и молекулярные маркеры активации и повреждения эндотелия. В нашем исследовании функциональное состояние эндотелия было изучено комплексно, с оценкой его нитрооксидпродуцирующей способности [18], содержанием эндотелина-1 сыворотки крови, эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией с ис-

пользованием ультразвуковой доплерографии. Последний способ является наиболее используемым в клинической практике ввиду своей относительной простоты и доступности [13].

Нами установлено, что продукция оксида азота, содержание эндотелина-1 сыворотки крови, была повышена у всех включенных в исследование мужчин с подагрой, при этом у пациентов с наличием АГ выявлены максимальные нарушения. Вероятнее всего, повышение синтеза оксида обусловлено выработкой провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, атакой сосудистой стенки МК, механическим повреждением сосудистой стенки у больных подагрой в условиях специфического подагрического воспаления, возникающего у данной категории пациентов [9]. Предполагается, что повышение уровня МК в крови вызывает ингибирование базального и сосудистого эндотелиального факторов роста, индуцирующих образование оксида азота с последующим развитием дисфункции эндотелия и повышением АД [19].

В литературе имеются противоречивые данные о взаимовлиянии метаболизма глюкозы, МК и инсулина [20]. Одним из механизмов, предопределяющим диабетогенные эффекты МК и подагры, может быть опосредованное ими подострое хроническое воспаление. Оно ассоциировано с гиперпродукцией интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, которые снижают чувствительность к инсулину и индуцируют воспаление в клетках островков поджелудочной железы. Имеющееся при воспалении свободнорадикальное окисление также связано с риском развития сахарного диабета 2 типа. Отмечают, что ГУ может служить суррогатным маркером ИР [21].

При анализе клинического течения подагры при сочетании с АГ установлено, что наличие АГ утяжеляет течение заболевания. Так, количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов, частота атак в течение последнего года наблюдения и выраженность болевого синдрома у мужчин, страдающих подагрой в сочетании с АГ, превышали число пациентов с подагрой с нормальным АД. У 64,6% мужчин с подагрой выявлены нарушения функционального состояния эндотелия, характеризующиеся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и утолщением КИМ; у больных подагрой с АГ эндотелиальная дисфункция встречалась чаще, величина КИМ у больных с артериальной гипертензией также оказалась достоверно большей, чем у пациентов с нормальным АД.

Установленные взаимосвязи между показателями, характеризующими эндотелиальную дисфункцию и ИР, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, вносящих существенный вклад в развитие и прогрессирование АГ у данной категории больных.

Заключение

Таким образом, у пациентов с подагрой развивается повреждение эндотелия, сопровождающееся усилением нитроксидпродуцирующей способности эндотелия, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. Выявленные нарушения наиболее выражены при подагре в сочетании с АГ. Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой необходимо использовать метод СМАД, ультразвуковую доплерографию в условиях пробы с реактивной гиперемией и определением толщины КИМ плечевой артерии, исследование нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и показателей ИР. В комплексное лечение сердечно-сосудистых расстройств у

больных с подагрой необходимо включать препараты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, способных оказывать нормализующее влияние на функциональное состояние эндотелия, а в качестве антигипертензивной терапии применять препараты, обладающие потенциальным урикозурическим действием (ингибиторы рецепторов к ангиотензину-II). Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза у больных подагрой, которые нуждаются в тщательном контроле урикемии и мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Kotovshikova E.F., Sulzhina E.N., Buevich E.I., Veretennikova L.S. Endothelial dysfunction indices in acute myocardial infarction. *Siberia Medical Journal (Ircutsk)* 2011; (1): 46-7. Russian (Котовщикова Е.Ф., Сольжина Е.Н., Бувич Е.И., Веретенникова Л.С. Маркеры дисфункции эндотелия при остром инфаркте миокарда. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2011; (1): 46-7).
- Namakanov B.A., Rasulov M.M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension – risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 4(6): 98-101. Russian (Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; 4(6): 98-101).
- Petrishev N.N., Vlasov T.D. Physiology and pathologic physiology of endothelium. // N.N. Petrishev Dysfunction of endothelium. Causes, mechanisms, pharmacologic correction. Saint Petersburg: St.PSMU; 2003. Russian (Петришев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петришев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2003).
- Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989; 3: 2007-18.
- Nebieridze D.V. Endothelial dysfunction and its management in arterial hypertension. *Russia Medical Journal* 2006; 2(254): 127-31. Russian (Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал.* 2006; 2(254): 127-31).
- Lapkina N.A., Baranov A.A., Barskova V.G. et al. Endothelial activation markers in gout. *Ther arkhiv* 2005; (6): 62-5. Russian (Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. Маркеры активации эндотелия при подагре. *Тер архив* 2005; (6): 62-5).
- Urazalina S.Zh., Titov V.N., Balakhonova T.V. et al. Correlation of uric acid and subclinic atherosclerotic disturbances of arterial wall. *Cardiologic Vestnik* 2011; (2): 31-7. Russian (Уразалина С.Ж., Титов В.Н., Балахонова Т.В. и др. Взаимосвязь мочевой кислоты с параметрами субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки. *Кардиологический вестник.* 2011; (2): 31-7).
- Kanellis J., Kang D.H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular diseases. *Semin Nephrol* 2005; 25: 39-42.
- Kuznik B.I. Cellular and molecule mechanisms of hemostasis regulation in health and disease. – Chita: Express-publication; 2010. Russian (Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство; 2010).
- Laakso M., Sarlund H., Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subject with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 223-231.
- Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N. et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1582-87.
- Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999; 11: 1149-57.
- Ivanova O.V., Rogosa A.N., Balakhonova T.V. et al. Determination of the braehial artery sensitivity to transverse strain on endothelium as an assessment method of endothelium-dependent vasodilatation by Doplerography in patients with arterial hypertension. *Kardiologiia* 1998; (3): 37-41. Russian (Иванова О.В., Порожа А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; (3): 37-41).
- Hollenbeck C. B., Chen N., Chen Y.-D. I., Reaven G.M. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984; 33: 460-463.
- Roitberg G.E. Metabolic syndrome. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Russian (Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. Москва: МЕДпресс-информ; 2007).
- Zateitshikova A.A., Zateitshikov D.A. Endothelial regulation of vascular tone: methods and clinical value. *Kardiologiia* 1998; (9): 68-76. Russian (Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998; (9): 68-76).
- ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 21: 1011-53.
- Martynov A.I., Avetyak N.A., Akatova E.V. et al. Endothelial dysfunction and method of its diagnosis. *Russia Cardiologic Journal* 2005; (4): 94-8. Russian (Мартынов А.И., Аветяк Н.А., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Российский Кардиологический Журнал* 2005; (4): 94-8).
- Lebedeva M.V., Stakhova T.J., Minakova E.G., et al. Endothelial function in patients with arterial hypertension and impaired uric acid metabolism. *Vestnik RAMS* 2010; (12): 44-46. Russian (Лебедева М.В., Стахова Т.Ю., Минакова Е.Г. и др. Функция эндотелия у больных с артериальной гипертензией и нарушением обмена мочевой кислоты. *Вестник Российской АМН* 2010; 12: 44-46).
- Herman J.B., Goldbord U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet* 1982; 2: 240-3.
- Fam A.G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002; 29: 1350-5.

Поступила: 10.06.2013

Принята в печать: 02.07.2013