

# 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  $\omega$ -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  $\omega$ -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 аллопуринолом, нестероидными противовоспалительными препаратами, курение. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли при помощи аппарата «АВРМ» 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  $\chi^2$ -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 переменные 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 <sub>0</sub> , мм	4,3 [3,8; 4,7]	4,1 [3,9; 4,3]	4,2 [4,0; 4,7]
D <sub>1</sub> , мм	4,8 [4,5; 5,6]	4,5 [4,2; 4,8]*	4,6 [4,3; 5,0]*
D <sub>2</sub> , мм	5,3 [4,6; 6,0]	5,3 [4,9; 5,6]	5,2 [5,0; 5,7]
V <sub>0</sub> , см/с	42,0 [38,8; 45,1]	43,5 [39,0; 46,7]	45,7 [35,3; 47,1]
V <sub>1</sub> , 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]**

D<sub>0</sub> – исходный диаметр плечевой артерии; D<sub>1</sub> – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией; D<sub>2</sub> – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с нитроглицерином; V<sub>0</sub> – исходная скорость кровотока; V<sub>1</sub> – 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 <sub>2</sub> (нитриты), мкмоль/л	4,75 [3,65; 5,62]	8,96 [2,24; 13,67]*	10,77 [5,58; 13,74]*
NO <sub>3</sub> (нитраты), мкмоль/л	12,79 [8,37; 16,68]	23,54 [12,26; 40,87]*	33,63 [24,36; 38,30]**
NO <sub>x</sub> (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 придается 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 нитроксидпродуцирующей 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  $\omega$ -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., Буевич 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 subclinical 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. *Kardiologia* 1998; (3): 37-41. Russian (Иванова О.В., Порога 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. *Kardiologia* 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., Аветьяк 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