

Н.Н. Кушнаренко, А.В. Говорин, О.А. Щербакова, С.Г. Сотникова, О.В. Иваницкая

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Клиническое значение синдрома инсулинорезистентности в развитии дисфункции эндотелия у больных первичной подагрой

В работе представлены результаты изучения функционального состояния эндотелия у 175 мужчин, страдающих первичной подагрой. Установлено, что частота развития эндотелиальной дисфункции у больных первичной подагрой зависела от клинического течения заболевания и была наиболее выраженной у пациентов с хронической подагрой. Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими наличие эндотелиальной дисфункции и нарушение углеводного обмена, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, которые вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза у данной категории больных. Ключевые слова: подагра, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность.

60

Результаты многочисленных клинических исследований последних лет показали важную роль эндотелия в развитии многих состояний — артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, метаболического синдрома, хронической сердечной недостаточности [1, 2]. На сегодняшний день сформировалось понятие эндотелиальной дисфункции, под которой понимают дисбаланс противовоспалительных, вазодилатирующих, антиатерогенных, антипролиферативных факторов — с одной стороны, и выработку провоспалительных, протромботических 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 выступает в качестве важного фактора эндотелиальной дисфункции, играющей непосредственную роль в патогенезе сердечно-сосудистого поражения [6]. Гиперурикемия вызывает активацию эндотелиальных клеток с экспрессией на их поверхности клеточных молекул адгезии в условиях системного воспа-

ления, возникающего при подагре [7]. В основе дисрегуляции эндотелия может лежать наличие синдрома инсулинорезистентности, основное клиническое значение которого заключается в преждевременном развитии и прогрессировании атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [8].

Однако вопрос о взаимосвязи эндотелиальной функции у больных первичной подагрой с тяжестью клинического течения заболевания и показателями углеводного обмена практически не освещен. Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи между функциональным состоянием эндотелия у мужчин, страдающих первичной подагрой, в зависимости от тяжести клинического течения заболевания и показателями углеводного обмена.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 175 мужчин с первичной подагрой с раз-

N.N. Kushnarenko, A.V. Govorin, O.A. Shcherbakova, S.G. Sotnikova, O.V. Ivanitskaya

Chita State Medical Academy Ministry of Healthcare and Social development of Russia, Chita, Russia

Clinical Significance of Insulin Resistance Syndrome in Development of Endothelial Dysfunction in Patients with Primary Gout

Endothelial function has been studied in 175 males with primary gout. It has been established that incidence of endothelial dysfunction in patients with primary gout was associated with the clinical course and was marked most of all in patients who had a chronic gout. The correlations found between the parameters of endothelial dysfunction and impaired carbohydrate metabolism suggest close link and coordination between the above processes which contribute greatly to development and progress of atherosclerosis in such patients.

Key words: gout, endothelial dysfunction, insulin resistance.

Таблица 1. Показатели индекса массы тела (ИМТ), пуринового и углеводного обмена у мужчин с первичной подагрой (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1 группа (интермиттирующее течение) (n=124)	2 группа (хроническое течение) (n=51)
ИМТ, кг/м ²	23,6 [23,4; 24,3]	29,8 [26,3; 31,3]	30,9* [28,7; 34,6]
Мочевая кислота, мкмоль/л	247,49 [200,0; 293,5]	500,0* [443,0; 581,0]	543,5*, ** [479,5; 619,0]
Глюкоза натощак, моль/л	4,1 [3,8; 4,4]	5,2* [4,7; 5,6]	5,5* [4,9; 6,3]
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,4]	5,8 [4,5; 7,6]	7,2* [5,5; 7,7]
Инсулин, мЕд/л	7,99 [6,99; 10,71]	18,41* [16,34; 20,25]	21,80*, ** [20,58; 26,60]
Индекс НОМА, ед	1,46 [1,24; 2,01]	4,50 [3,50; 4,86]	5,79 [4,27; 5,98]

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** — достоверность различий по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$).

личным течением заболевания (интермиттирующее и хроническое) в сравнении с группой контроля (29 здоровых мужчин). Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace [9]. Критериями исключения из исследования послужили вторичная подагра, острый подагрический артрит (криз), ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хронические заболевания в стадии обострения, а также острые воспалительные заболевания, терапия аллопурином, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, курение. 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. Ее диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочку сосуда. При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация, 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, характеризующего ее способность к вазодилатации [10]. Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводили методом дуплексного сканирования с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц в продольном сечении нижней трети, коррекцией доплеровского угла и определением средней максимальной КИМ плечевой артерии. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (HUMAN, Германия). В исследовании углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина натощак иммуноферментным методом (наборы фирмы «Mercodia Insulin ELISA», Германия), рассчитывали индекс НОМА [11] — 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 НОМА выше 2,77 Ед. пациентов считали инсулинорезистентными (ИР) [12]. Индекс массы тела (ИМТ) оценивали по индексу Кетле (ВОЗ, 1997), рассчитанному путем деления массы тела в килограммах (кг) на величину роста в метрах, возведенную в квадрат (м²).

Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применялся пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft) с применением методов непараметрической статистики. Для оценки различий между несколькими группами применялся критерий Крускала–Уоллиса и медианный тест; в дальнейшем группы сопоставлялись между собой при помощи критерия Дана. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ -квадрат. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

61

Результаты и обсуждение

Среди обследованных мужчин с первичной подагрой у 124 больных (средний возраст $46,34 \pm 6,14$ лет) было интермиттирующее течение заболевания (1-я группа); у 51 пациента (средний возраст $49,03 \pm 5,66$ лет) — хроническое (2-я группа). Больные, страдающие хронической подагрой, имели более длительное по продолжительности заболевание ($13,4 \pm 6,0$ года) по сравнению с больными 1-й группы ($3,2 \pm 2,2$ года; $p < 0,05$). Выявлено, что у больных с хроническим течением подагры содержание мочевой кислоты в сыворотке крови превышало показатели урикемии у пациентов с интермиттирующей формой болезни (табл. 1) Установлено, что у больных подагрой с хроническим течением показатели ИМТ превышали таковые у пациентов 1-й группы (см. табл. 1).

У всех включенных в исследование пациентов 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. Установлено, что по исходному диаметру плечевой артерии и исходной скорости кровотока не существует различий между здоровыми мужчинами и страдающими подагрой (табл. 2). В пробе с реактивной гиперемией скорость кровотока нарастала в одинаковой степени, однако у мужчин с интермиттирующим течением реакция сосуда не отличалась от реакции у здоровых мужчин, а у пациентов с хроническим течением этот показатель составил 95% величины данного параметра в контрольной группе ($p < 0,05$).

Увеличение диаметра артерии в ответ на прием нитроглицерина у всех больных подагрой происходило в одинаковой степени, и по показателю ЭНЗВД достоверных

Таблица 2. Результаты ультразвуковой доплерографии плечевой артерии у мужчин с первичной подагрой (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контроль (n=29)	1 группа (интермиттирующее течение) (n=124)	2 группа (хроническое течение) (n=51)
D ₀ , мм	4,1 [3,4; 4,7]	4,2 [4,0; 4,4]	4,2 [4,0; 4,6]
D ₁ , мм	4,7 [4,1; 5,4]	4,7 [4,5; 5,0]	4,5 [4,2; 4,9]*
D ₂ , мм	5,1 [4,5; 5,9]	5,2 [5,1; 5,7]	5,2 [5,0; 5,6]
V ₀ , см/с	41,2 [37,1; 45,2]	43,2 [36,1; 47,9]	44,5 [39,0; 47,0]
V ₁ , см/с	56,4 [48,6; 61,1]	51,0 [45,8; 56,3]	48,0 [45,9; 51,0]
ЭЗВД, %	17,9 [12,7; 24,9]	8,1* [6,8; 19,0]	5,0*,** [2,3; 9,3]
ЭНЗВД, %	27,8 [21,9; 36,3]	25,5 [19,0; 33,3]	23,4 [13,1; 28,6]
K, усл. ед.	1,84 [1,19; 2,34]	0,32* [-1,70; 0,74]	-1,5*,** [-3,85; 0,13]
КИМ, мм	0,36 [0,31; 0,37]	0,41* [0,36; 0,51]	0,50*,** [0,37; 0,59]

Примечание. 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, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНЗВД — эндотелий-независимая вазодилатация, КИМ — толщина комплекса интима-медиа;

* — достоверность различий с группой контроля (p<0,05), ** — достоверность различий с группой 1 (p<0,05).

62

различий в исследуемых группах не выявлено. Показатель ЭЗВД был существенно снижен у всех пациентов с подагрой: величина его у пациентов 1-й и 2-й групп была в 2,2 и 3,6 раза меньше, чем в контроле, соответственно (p<0,05); при этом уровень исследуемого параметра с хронической формой подагры составил 62% уровня, зафиксированного в 1-й группе. В наибольшей степени был изменен и коэффициент, характеризующий чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии (K). Указанный коэффициент у мужчин с интермиттирующим течением заболевания был снижен в 5,7 раз по сравнению с контрольной группой, а при хронической подагре среднее значение данной величины было отрицательным. Эта величина определяет, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда: чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии; нулевое или отрицательное значение K свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига, то есть говорит о выраженной эндотелиальной дисфункции [13] 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 [14]. По нашим данным, величина КИМ у больных с хроническим течением заболевания оказалась достоверно большей, чем у пациентов с интермиттирующей подагрой и здоровыми мужчинами (p<0,05).

В результате УЗДГ плечевой артерии и проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином получены переменные значения показателей, и усреднение в некоторой степени лишило их физиологического смысла. Проведено также исследование частоты встречаемости эндотелиальной дисфункции в различных группах мужчин с подагрой с оценкой эндотелиальной дисфункции как качественного показателя. При этом наличие дисфункции эндотелия регистрировалось при значении ЭЗВД менее 10% [15]. Частота нарушений функционального состояния эндотелия у всех исследуемых мужчин, страдающих подагрой, составила 65% (113 человек). У паци-

ентов с хроническим течением подагры эндотелиальная дисфункция встречалась чаще — в 72,3% случаев против 54,6% в группе мужчин с интермиттирующим течением заболевания (p=0,028).

У всех больных подагрой выявлена ГИ на фоне выраженной ИР, о чем свидетельствовало увеличение индекса НОМА — в 3 раза у мужчин с интермиттирующей подагрой и в 3,9 раза у пациентов с хроническим течением заболевания по сравнению со здоровыми. Показатель индекса НОМА у больных с хроническим течением заболевания на 29% превысил этот параметр в группе мужчин с интермиттирующим течением подагры (см. табл. 1).

Для установления взаимосвязи показателей ИР и эндотелиальной дисфункции у мужчин с первичной подагрой был проведен корреляционный анализ. Установлено, что показатель K, характеризующий тяжесть эндотелиальной дисфункции, находился в отрицательной корреляционной взаимосвязи с концентрацией инсулина (коэффициент корреляции -0,44; p<0,05), показателем индекса НОМА (-0,62; p<0,05) и толщиной КИМ (-0,40; p<0,05). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем мочевого кислоты в сыворотке крови (-0,34; p<0,05). Положительная корреляционная взаимосвязь (0,42; p<0,05) существовала также между содержанием мочевого кислоты в сыворотке крови и величиной КИМ плечевой артерии.

Таким образом, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации выявлены у большинства мужчин, страдающих первичной подагрой, при этом частота эндотелиальной дисфункции зависела от клинического течения заболевания. Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими эндотелиальную дисфункцию и ИР, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, которые вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза у данной категории больных. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза у больных первичной подагрой, которые нуждаются в тщательном контроле урикемии и нормализации показателей углеводного обмена, мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Трусов В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом Нолипрел у больных метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (6): 62–66.
3. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. *Спб.: СПбГМУ*. 2003. 184 с.
4. Furchgott R.F, Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989; 3: 2007–2018.
5. Rackley C.E. Endothelial UpToDate. 2002; 10. URL: <http://www.uptodate.com>
6. Kanellis J., Kang D.H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular diseases. *Semin. Nephrol.* 2005; 25: 39–42.
7. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия при подагре. *Тер. архив*. 2005; 6: 62–65.
8. 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.
9. 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: 1582–1587.
10. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 1998; 3: 37–41.
11. 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.
12. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. *Москва*. 2007.
13. Затеишкова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология*. 1998; 9: 68–76.
14. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 21: 1011–1053.
15. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 426–432.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кушнаренко Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов Читинской государственной медицинской академии.

Говорин Анатолий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ректор ГОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии, заведующий кафедрой факультетской терапии.

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а

Тел.: (3022) 35-43-24, **факс:** (3022) 32-30-58

E-mail: pochta@medacadem.chita.ru