

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Архангельский, А.В. О синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания при инфаркте миокарда / А.В. Архангельский, В.И. Ковалев // Кардиология. – 1993. – № 8. – С. 37-40.
2. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при сердечно-сосудистой патологии / Е.И. Соколов, И.В. Новикова, Т.П. Хованская и др. // Советская медицина – 1987. – № 3. – С. 3-8.
3. Инструкция по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. – М., 1986. – С. 107-133.
4. Крашутский, В.В. ДВС-синдром в клинической медицине / В.В. Крашутский // Клиническая медицина. – 1998. – № 3. – С. 8-14.
5. Люсов, В.А. Внутрисосудистая коагуляция при хронических формах ИБС / В.А. Люсов, Ю.В. Белоусов // Терапевтический архив. – 1978. – Т. 50. – № 9. – С. 128-131.
6. Люсов, В.А. Внутрисосудистая коагуляция при ишемической болезни сердца / В.А. Люсов, Ю.В. Белоусов, В.А. Асосков // Советская медицина. – 1975. – № 4. – С. 12-15.
7. Продукты деградации фибриногена и фибрина в крови больных острым инфарктом миокарда на этапе больницы реабилитации / А.В. Соловьев, Г.А. Ермолин, Г.В. Игнашенкова и др. // Терапевтический архив. – 1987. – № 10. – С. 21-23.
8. Система гемостаза и фибринолиза у больных с различной распространенностью атеросклеротического поражения / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский, К.К. Давлетов, Е.В. Титаева и др. // Кардиология. – 1995. – № 4. – С. 18-23.
9. Соколов, Е.И. Синдром диссеминированной внутрисосудистой коагуляции у больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Соколов // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 9-13.
10. Сыркин, А.Л. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца – стабильной стенокардией напряжения / А.Л. Сыркин, Е.А. Печорина, С.В. Дриницина // Клиническая медицина. – 1998. – № 6. – С. 52-58.

УДК 616-002.78-06:616-018.74-008.6]-085.27-074(045)

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

А.П. Ребров – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Н.А. Магдеева** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета. E-mail rebrov @ sgmu.ru

Целью настоящей работы явилось изучение вопросов, связанных с особенностями эндотелиальной дисфункции у больных подагрой. Исследовалась антитромбогенная активность сосудистой стенки и активность фактора Виллебранда. У больных подагрой выявлена эндотелиальная дисфункция, выраженность которой уменьшается через 3 месяца терапии.

Ключевые слова: подагра, эндотелиальная дисфункция, фактор Виллебранда.

PECULIARITIES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH GOUT AND ITS CHANGES DURING THE TREATMENT

A.P. Rebrov – Saratov State Medical University, Head of Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **N.A. Magdeeva** – Saratov State Medical University, Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty, Post-graduate. E-mail rebrov @ sgmu.ru

The purpose of the present work was to study questions connected with peculiarities of endothelial dysfunction in patients with gout. Anticoagulant and fibrinolytic activities and activity of Vilebrand factor were investigated. We have revealed endothelial dysfunction, which expressiveness decreased after 3-months treatment in patients with gout.

Key words: gout, endothelial dysfunction, Vilebrand factor.

В настоящее время продолжает увеличиваться количество больных подагрой, что связано с изменением образа жизни населения, увеличением потребления алкоголя, нарушениями питания, гиподинамией и другими факторами, приводящими к метаболическим нарушениям [6]. Подагра рассматривается как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [3]. Воспаление является основным и характерным признаком болезни. Как известно, в воспалительный процесс, возникающий при системном заболевании, вовлекается, в том числе, эндотелий сосудов [9].

Согласно современным представлениям эндотелий рассматривается как динамичный, гетерогенный орган, выполняющий секреторную, синтетическую,

метаболическую и иммунную функции [10]. В ходе различных исследований установлено, что эндотелий регулирует процессы свертывания крови, адгезии и агрегации тромбоцитов; препятствует гемокоагуляции и участвует в фибринолизе за счет тромборезистентной поверхности эндотелиальных клеток, тканевого активатора плазминогена [1, 4, 10, 11]. Кроме того, нормальный эндотелий также играет важную роль в адгезии моноцитов, иммунорегуляции, метаболизме циркулирующих аминов [10].

Одной из основных функций эндотелиальных клеток является поддержание выраженной антитромбогенной активности [1, 10, 11]. Антитромбогенная активность включает в себя антиагрегационную, антикоагулянтную и фибринолитическую. Антиагрегационная активность эндотелия осуществляется в основном за счет образования дезагрегантов (простациклин оксид азота). Антикоагулянтная активность эндотелиальных клеток заключается, в первую очередь, в

контроле над образованием тромбина, который выполняет разнообразные функции в гемостазе и коагуляции. Матрикс, окружающий эндотелий, содержит гликозаминогликаны, которые способствуют активации антитромбина III [10]. На долю антитромбина III приходится около 75% всей антикоагулянтной активности плазмы. Более 70% тромбина инактивируется антитромбином III с образованием неактивного комплекса [1]. Дефицит антитромбина III является показателем высокой тромбогенной опасности [1].

В поддержании антитромбогенной активности стенки сосудов важную роль играет и фибринолитическая активность эндотелия. В организме стимуляция системы фибринолиза, как и активация процессов свертывания крови, может осуществляться по внешнему и внутреннему пути [2]. Внешняя активация фибринолиза осуществляется, в основном, синтезируемым в сосудистом эндотелии тканевым активатором плазминогена. Нарушение синтеза активатора плазминогена, его истощение, нарушение высвобождения из клеток в кровоток является важным механизмом тромбогенеза [2]. Поддержание целостности сосудов и гемостаза обусловлено также прокоагулянтными и проагрегантными факторами сосудистой стенки. Эти свойства эндотелия осуществляются за счет факторов, синтезируемых эндотелиоцитами: фактор Виллебранда, тканевой тромбопластин и другие [1].

Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими эндотелий-зависимые процессы [7]. В последние годы произошел значительный прогресс в представлениях ученых о роли нарушения функциональных свойств эндотелия в патогенезе развития различных заболеваний. Эндотелиальная дисфункция наблюдается при наличии артериальной гипертензии [12], сердечной недостаточности [5] и других патологиях. Большое значение имеют нарушения функции сосудистого эндотелия и его взаимодействия с кровотоком для процессов атеротромбоза [13]. Ряд авторов предлагает использовать показатели функции эндотелия в качестве маркеров атеросклеротических изменений артерий, в том числе и при подагре [8, 9]. Однако, несмотря на актуальность проблемы, наличие большого количества исследований по дисфункции эндотелия при различных патологиях, работ по изучению функций эндотелия при подагрическом артрите крайне мало.

Целью исследования явилось выявление изменений антитромбогенной активности эндотелия сосудов (антикоагулянтной активности сосудистой стенки – АКСС, фибринолитической активности сосудистой стенки – ФАСС) и выраженности повреждения эндотелия у больных подагрой на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 больных первичной подагрой – 32 мужчины и 8 женщин, средний возраст $52,88 \pm 2,08$ года (от 30 до 76 лет), составившие основную группу (ОГ). Диагноз подагры был определен на основании классификационных критериев Wallace и соавт., рекомендованных АРА в 2001 г. Критериями невключения в исследование являлись наличие ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ) состояний (в том числе сахарный диабет, ишемическая болезнь серд-

ца), сопутствующие хронические болезни в стадии обострения, острый приступ подагрического артрита. Все обследованные пациенты страдали АГ (длительность болезни от 1 года до 30 лет), риск был расценен как высокий и очень высокий.

Группу сравнения (ГС) составили 20 пациентов с артериальной гипертензией, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующей патологии. Все больные АГ относились к группе высокого и очень высокого риска. В качестве гипотензивной терапии в стационаре пациенты ГС принимали препараты из группы пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в адекватных дозах, на фоне чего в 90% случаев АД было нормальным либо высоким нормальным. У двух больных для достижения целевого уровня АД потребовалась комбинация с аденоблокаторами в средних терапевтических дозах.

В контрольную группу (КГ) были включены 20 клинически здоровых лиц. Всем обследованным лицам проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД в условиях стационара, определение антитромбогенной активности сосудистой стенки, фактора Виллебранда.

У больных подагрой проводились исследования, необходимые для подтверждения диагноза, выявления особенностей течения заболевания, поражения различных органов и систем (мочевая кислота сыворотки крови и суточной мочи, рентгенография пораженных суставов, пункция суставов, ультразвуковое исследование почек). Наиболее часто поражались суставы нижних конечностей. У подавляющего большинства (87%) больных вовлечение суставов началось с артрита плюснефалангового сустава I пальца стопы. Средняя длительность заболевания составила $9,65 \pm 2,03$ года (от 0,6 до 32 лет), обращались к врачу в среднем на 10-й год болезни. Артрит у наблюдаемой группы больных за последний год рецидивировал $4,2 \pm 0,7$ раз (от 1 до 12). У 68% пациентов диагностирована тофусная подагра, к которой относили подкожные, внутрикостные тофусы (симптом «пробойника»), нефролитиаз. Количество подкожных тофусов варьировало от 1 до 50, в среднем $4,89 \pm 2,7$. Нефролитиаз был выявлен у 11 (27,7%) пациентов. Гиперурикемия определялась у 73% больных подагрой. Артериальная гипертензия у данной категории пациентов клинически отличалась малосимптомностью, в связи с чем более половины пациентов не контролировали АД и не принимали регулярно гипотензивные препараты. На амбулаторном этапе 46% обследованных больных подагрой с гипотензивной целью принимали иАПФ, антагонисты кальция, аденоблокаторы, диуретики (10%), комбинированные препараты, на фоне терапии целевой уровень АД был достигнут лишь у 15% больных.

В исследуемой группе больных аллопуринол на догоспитальном этапе принимали 29% пациентов в дозе $228,6 \pm 8,9$ мг/сутки (от 100 до 700 мг), средняя длительность лечения составила $1,5 \pm 0,6$ года (от 0,75 до 5 лет), причем контроль уровня урикемии осуществлялся лишь у 17,6% пациентов.

Антитромбогенные свойства сосудистой стенки (антикоагулянтная активность сосудистой стенки – АКСС, фибринолитическая активность – ФАСС) определяли при проведении «манжеточной» пробы [5],

в которой изменяется содержание в крови антитромбина III, активатора плазминогена. По разнице в содержании или активности этих факторов в крови, взятой до и после манжеточной пробы, судили о состоянии антитромбогенной, фибринолитической активности сосудистой стенки.

Для оценки повреждения эндотелия у всех больных использовалось определение активности фактора Виллебранда (ФВ), основанное на его способности вызывать агглютинацию тромбоцитов. Известно, что в нормальной плазме здоровых лиц активность ФВ составляет 50-150%.

В качестве антигиперурикемической терапии 37 (92,5%) больным подагрой был назначен аллопуринол в дозе от 100 до 700 мг/сутки, с рекомендациями последующего контроля уровня урикемии для коррекции дозы препарата. В двух случаях целевой уровень урикемии был достигнут на фоне диетотерапии, у одного пациента отмечалась индивидуальная непереносимость аллопуринола. Всем больным ОГ в качестве гипотензивной терапии назначался амлодипин – в начальной дозе 5 мг/сутки. Титрование дозы препарата осуществлялось через 3-5 дней пребывания в стационаре с увеличением до 10 мг/сутки при необходимости (или комбинирование с иАПФ).

Исследования проводились при поступлении в стационар и при динамическом наблюдении – через 3 месяца терапии. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, описательной статистики. Результаты расценивались как статистически значимые при величине достигнутого уровня достоверности (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки представлены в табл. 1. У обследованных больных подагрой выявлено снижение активности антитромбина III до пробы с окклюзией плечевой артерии ($p < 0,01$). По сравнению с лицами контрольной группы у больных меньше выражено повышение активности антитромбина III после «манжеточной» пробы ($p < 0,001$). Антикоагулянтная активность достоверно ниже у больных подагрой ($p < 0,001$), что говорит о нарушении антикоагулянтных свойств сосудистой стенки. У пациентов, страдающих подагрой, и у больных артериальной гипертензией получены сопоставимые уровни активности антитромбина III. Однако у больных подагрой выявлено более выраженное угнетение антикоагулянтной активности сосудистой стенки по сравнению с аналогичным показателем лиц группы сравнения.

При изучении ФАСС установлено, что время лизиса эуглобулинового сгустка у лиц, страдающих подагрой, по сравнению со здоровыми обследованными увеличено ($p < 0,05$), а после проведения пробы с окклюзией плечевой артерии не сокращается. Однако достоверных различий между фибринолитической активностью стенки сосудов у больных подагрой и здоровых лиц не выявлено, также не отмечено существенной разницы фибринолитической активности сосудистой стенки у больных подагрой и пациентами группы сравнения.

У обследованных здоровых лиц активность ФВ была в пределах нормальных значений –

$121,7 \pm 10,9\%$, повреждение эндотелия, то есть повышение активности ФВ более 150%, определялось у 15 % здоровых. У больных артериальной гипертензией активность ФВ в среднем составляла $151,52 \pm 12,38\%$. Повреждение эндотелия было выявлено у 8 (40%) пациентов. В группе больных подагрой активность ФВ составляла $185 \pm 9\%$, при этом повреждение эндотелия сосудов выявлено у 31 (77,5%) пациента, что значительно чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Через 3 месяца лечения (гипотензивного, антигиперурикемического) все обследованные пациенты отметили улучшение самочувствия, что выражалось в значительном урежении или отсутствии подагрических атак, уровень АД при казуальном измерении у 65 % больных находился в пределах от целевого до высокого нормального. При обследовании в стационаре нормоурикемия достигнута у 82% больных, у 12% пациентов потребовалось дальнейшее титрование дозы аллопуринола.

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки, фактор Виллебранда в динамике представлены в табл. 2.

При динамическом наблюдении за пациентами на фоне проводимой терапии отмечалась тенденция к увеличению активности антитромбина III ($p > 0,05$). Однако выявлено значимое увеличение активности антитромбина III после «манжеточной» пробы ($p < 0,05$) и АКАСС ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют об улучшении антикоагулянтных свойств эндотелия на фоне проводимой терапии.

Изменение фибринолитической активности эндотелия как до манжеточной пробы, так и после нее статистически не значимо, отмечается общая тенденция к уменьшению времени лизиса эуглобулинового сгустка. ФАСС также достоверно не изменилась, что может быть связано с недостаточным сроком наблюдения, отсутствием длительного периода нормоурикемии у пациентов.

При динамическом наблюдении на фоне терапии и снижении уровня урикемии у больных подагрой через 3 месяца активность ФВ снизилась и составила $150 \pm 13\%$ ($p < 0,05$). Нормализация показателя была достигнута у 35 (87,5%) больных подагрой.

Таким образом, у больных подагрой выявлено повреждение эндотелия и наличие эндотелиальной дисфункции – преимущественное нарушение антикоагулянтной активности сосудистой стенки. Нарушение функций эндотелия связано, по-видимому, с влиянием гиперурикемии на стенку сосудов, о чем свидетельствует уменьшение выраженности и частоты встречаемости повреждения эндотелия, улучшение антикоагулянтной активности стенки сосудов на фоне проводимой терапии и нормализации уровня урикемии.

Выводы:

1. У больных подагрой выявлены повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция.

2. Для больных подагрой характерно нарушение антикоагулянтной активности сосудистой стенки.

У больных подагрой установлены уменьшение выраженности и частоты встречаемости повреждения эндотелия, улучшение антикоагулянтной активности стенки сосудов на фоне проводимой терапии и нормализации уровня урикемии.

Таблица 1

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных подагрой и артериальной гипертензией

Показатели	Основная группа, n=40	Контрольная группа, n=20	Группа сравнения, n=20
Антитромбин III до пробы, %	93,6±1*	103,4±3,7	93,93±1,7
Антитромбин III после пробы, %	94,3±1**	113,6±5,3	94,4±1,9
Индекс АКАСС, у.е.	0,9±0,0087**, J	1,1±0,03	0,99±0,017
Время фибринолиза до пробы, мин	10,9±1	8,5±0,9	9,6±0,8
Время фибринолиза после пробы, мин	10,6±1	6,02±0,5	9,8±0,8
Индекс ФАСС, у.е.	1,03±0,024	1,38±0,6	0,98±0,018

Примечание: * $p<0,01$ – достоверность различий между показателями основной и контрольной группы; ** $p<0,001$ – достоверность различий между показателями основной и контрольной группы; J $p<0,05$ – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения

Таблица 2

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки, фактора Виллебранда у больных подагрой при динамическом наблюдении

Показатели	Первое обследование, n=40	Повторное обследование (через 3 месяца), n=40
Антитромбин III до пробы, %	93,6±1	94,64±1,48
Антитромбин III после пробы, %	94,3±1	97,8±1,4*
Индекс АКАСС, у.е.	0,9±0,0087	1,03±0,0084**
Время фибринолиза до пробы, мин	10,9±1	8,5±1,27
Время фибринолиза после пробы, мин	10,6±1	8,75±1,25
Индекс ФАСС, у.е.	1,03±0,024	0,97±0,014
Активность фактора Виллебранда, %	185±9	150±13*

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий между показателями при обследовании в динамике; ** $p<0,001$ – достоверность различий между показателями при обследовании в динамике

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов, И.К. Тлепшуков. – М., 1995. – 243 с.
2. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 1999. – 217 с.
3. Барскова, В.Г. Диагностика и лечение подагрического артрита / В.Г. Барскова // Лечащий врач. – 2007. – №2. – С. 88-90.
4. Бахтияров, Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р.З. Бахтияров // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т. 2. – №46. – С. 76-79
5. Беленков, Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ИАПФ / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Марё, Ф.Т. Алеев // Кардиология. – 2001. – №5. – С. 100-104.
6. Морфологические изменения эритроцитов при подагре / Ю.И. Жуков, В.И. Семкин, В.В. Цурко, Е.В. Виноградова // Клиническая геронтология. – 2006. – №2. – С. 19-22.
7. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68-80.
8. Лапкина, Н.А. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре / Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, В.Г. Барскова и др. // Терапевтический архив. – 2005. – №5. – С. 62-65.
9. Uric Acid and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension / Carmine Zoccali, Raffaele Maio, Francesca Mallamaci et al. // J Am Soc Nephrol. – 2006. – №17. – P. 1466-1471.
10. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / Douglas B. Cines, Eleanor S. Pollak, Clayton A. Buck et al. // Blood. – 1998. – Vol. 91. – №10. – P. 3527-3561.
11. Sagripanti, A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium / A. Sagripanti, A. Carpi // Biomed. Pharmacother. – 2000. – Vol. 54. – №2. – P. 107-111.
12. Taddis, S. Endothelial dysfunction in hypertension / S. Taddis, A. Viridis, L. Ghiadoni et al. // J. Nephrol. – 2000. – Vol. 13. – №3. – P. 205-210.
13. Worthley, S.G. Atherosclerosis and the vulnerable plaque – pathogenesis: Part I / S.G. Worthley, G. Helft, A.G. Zaman et al. // Aust. N. Z. J. Med. – 2000. – Vol. 30. – № 5. – P. 600-607.