

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И ЛОЗАРТАНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПОДАГРЫ

© Волобуева И.Н., Масалова Е.А., Князева Л.И.

Кафедра внутренних болезней № 1
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: kafedra_n1@bk.ru

У больных подагрой с артериальной гипертензией исследованы показатели активности иммунного воспаления, эндотелиальной функции. Выявлено наличие статистически достоверных корреляционных связей между показателями иммунного статуса и эндотелиальной функции. Установлено корригирующее влияние лизиноприла и лозартана на активность иммунного воспаления, функциональные нарушения эндотелиальной функции, почечной гемодинамики. Комбинированное применение препаратов повышало результативность терапии.

Ключевые слова: цитокины провоспалительного действия, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия на фоне подагры, лизиноприл, лозартан.

THERAPUTIC INFLUENCE OF LISINAPRIL AND LOSARTAN ON ACTIVITY OF IMMUNE INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH GOUT

Volobueva I.N., Masalova E.A., Knyazeva L.I.

Department of Internal Diseases N 1 of the Kursk State Medical University, Kursk

Indexes of immune inflammation and endothelial function were investigated in patients with arterial hypertension associated with gout. Presence of statistically authentic correlative association between immunological tests and parameters of endothelial function were recovered. Corrigible influence of Lisinopril and Losartan on the activity of immune inflammation and endothelial dysfunction was established. Combine therapy with Lisinopril + Losartan was more effective than monotherapy.

Keywords: proinflammatory cytokines, endothelial dysfunction, arterial hypertension associated with gout, Lisinopril, Losartan.

Заболеваемость подагрой составляет около 1% и продолжает неуклонно расти. В настоящее время установлено, что 66% больных подагрой погибают вследствие кардиоваскулярных осложнений. Особенностью подагры является частая ассоциация с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3].

Сочетание артериальной гипертензии и подагры, для которых характерен высокий риск кардиоваскулярных катастроф, представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку обе патологии в результате тесной патогенетической связи и взаимного отягощения ухудшают качество жизни больных, несут угрозу преждевременной инвалидизации и смерти пациентов от многочисленных осложнений [8].

Накапливается все больше фактов, указывающих на значимость воспалительных изменений сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции как факторов атерогенеза и связанного с этим более раннего и частого развития кардиоваскулярных катастроф у больных подагрой [2]. Установлено, что ряд показателей воспаления (интерлейкины-1, -6, фактор некроза опухоли α , растворимые молекулы адгезии и др.) ассоциируются с

высоким риском развития и прогрессирования кардиальной патологии [7].

В этой связи изучение иммунных как наиболее ранних и, следовательно, потенциально обратимых механизмов формирования эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулоренального континуума у больных АГ на фоне подагры является актуальным, поскольку будет способствовать оптимизации терапии и улучшению прогноза заболевания.

С учетом патогенетической роли активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ЭД, потенцировании иммунного воспаления при кардиоваскулярной патологии [10], представляет интерес исследование иммунотропных и эндотелиопротективных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) у больных АГ на фоне подагры. Выбор лозартана и лизиноприла в качестве препаратов для лечения АГ у больных подагрой обусловлен наличием у лозартана уникальных гипотуркемического и урикозурического эффектов [9], у лизиноприла – доказанного нефропротективного действия [14].

Цель исследования: изучение влияния терапии ингибитором ангиотензинпревращающего

фермента (лизиноприлом) и блокатором ангиотензиновых рецепторов (лозартаном) на показатели иммунного статуса и функционального состояния эндотелия сосудов у больных артериальной гипертензией на фоне подагры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 138 мужчин с АГ I-II ст, 1-3 ст., ассоциированной с первичной подагрой, в возрасте от 42 до 56 лет (средний возраст $46,8 \pm 7,3$ года), с длительностью заболевания от 1 до 10 лет, с сохранной азотовыделительной функцией почек (СКФ > 60 мл/мин). У всех больных дебют подагры предшествовал выявлению АГ. Диагноз подагры удовлетворял классификационным критериям S. Wallace с соавт. (1977), одобренным ВОЗ (2000). Диагноз АГ устанавливался согласно классификации ВОЗ/ВНОК 2003/2008 гг.

Группу сравнения составили 30 больных АГ без нарушения пуринового обмена. Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами (мужчинами).

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины в возрасте от 42 до 56 лет; наличие первичной подагры в сочетании с АГ 1-3 ст, I-II

ст.; дебют подагры, предшествовавший выявлению АГ; межприступный период течения подагры, отсутствие воспалительных изменений в суставах; информированное согласие пациента.

Критерии исключения из исследования: хроническая почечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность выше II ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), артериальная гипертензия, не ассоциированная с подагрой, острый подагрический артрит, вторичная подагра, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, воспалительные процессы любой локализации.

Исследование исходных изучаемых параметров проводилось после 7-дневного контрольного периода. Затем больным с сочетанной патологией назначали аллопуринол в индивидуально подобранной дозе под контролем уровня мочевой кислоты (МК) в крови (в среднем 250 ± 50 мг/сутки) с включением лизиноприла (Диротона, «Gedeon Richter») или лозартана (Козаара, «Merck Sharp&Dohme»), или их комбинации (табл. 1).

При проведении терапии больные распределялись на подгруппы с учетом степени тяжести АГ, эндотелиальной дисфункции (ЭД), установленной по результатам исследования эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) (рис. 1).

Таблица 1

Распределение больных АГ на фоне подагры в зависимости от проводимой терапии

№ группы	n	Степень тяжести ЭД (n)			Схема лечения
		I	II	III-IV	
1	51	19	17	15	Лизиноприл ($35,0 \pm 5,0$ мг/сут)
2	52	18	18	16	Лозартан ($125,0 \pm 25,0$ мг/сут)
3	35	-	19	16	Лизиноприл ($25,0 \pm 5,0$) мг/сут) + лозартан ($75,0 \pm 25,0$ мг/сут)
Всего	138	37	54	47	

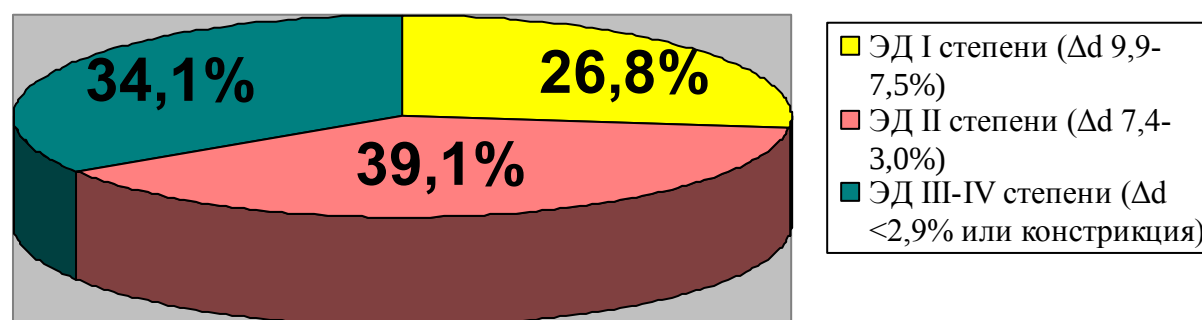


Рис. 1. Распределение больных АГ на фоне подагры (%) в зависимости от степени тяжести дисфункции эндотелия по результатам пробы с реактивной гиперемией.

Контроль эффективности терапии осуществлялся на основании анализа динамики клинической симптоматики (достижение целевого уровня АД). Оценка иммунологических показателей, функционального состояния эндотелия осуществлялась дважды: исходно и через 6 месяцев комплексного лечения. Концентрация МК крови исследовалась каждые 2 недели до достижения нормоурикемии, затем – по окончании 6-месячного курса комплексной терапии.

Содержание в сыворотке крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург.

Уровень sVCAM-1 в крови изучали иммуноферментным методом (ЗАО «БиоХимМак», Москва).

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladovec (1978). Оценку уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) проводили с помощью набора для радиоиммунного анализа (Amersham, США). Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом (IMMUZITE Aigh Sensirity CRP, ОМБ, Москва).

Для изучения почечного кровотока выполнялось ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование почек на ультразвуковом аппарате "Vivid 3" (США) с применением фазово-контрастного датчика 3,2 МГц для почечных артерий по общепринятым методикам. Степень тяжести эндотелиальной дисфункции устанавливали по изменению диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией по методике О.В. Ивановой с соавторами (1998), использовали линейный датчик 7,5 МГц ультразвукового аппарата «Vivid-3» (США).

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 5.0 for Windows XP с использованием корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента, за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных АГ в сочетании с подагрой выявлено снижение вазодилаторного ответа (Δd менее 10%), причем у 15 (10,9%) больных наблюдалась вазоконстрикторная реакция (в группе сравнения парадоксальная вазоконстрикция отмечена в 6,7% случаев). Анализ полученных результатов показал, что у большинства обследованных больных ($n=54$) имела место II ст. ЭД ($\Delta d=7,4-3,0\%$), эту группу составили больные со 2

и 3 ст. АГ. Следует отметить, что только у 37 (26,8%) больных АГ на фоне подагры было выявлено минимальное снижение ЭЗВД ($\Delta d=9,9-7,5\%$), что соответствовало ЭД I ст.; ЭД III-IV ст. определена у 34,1% больных (рис. 1).

Оценка функционального состояния эндотелия включала также исследование уровня ЭТ-1 и количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови больных АГ без подагры в среднем было на 47,3% ниже, чем у больных с сочетанной патологией. Максимальный уровень ЭТ-1 выявлен у больных АГ на фоне подагры с III-IV ст. вазорегулирующей дисфункции ($50,3 \pm 2,1$ нг/л, $p < 0,05$).

Количество ЦЭК в крови больных АГ в сочетании с подагрой при наличии III-IV ст. ЭД статистически значимо превышало эндотелиоцитемию не только в группах контроля и сравнения, но также у больных с I и II ст. ЭД (в 1,8 и 1,4 раза соответственно).

Поскольку почки являются органом-мишенью у больных АГ с подагрой и их поражение во многом определяет формирование кардиоваскулярно-ренального континуума и исход заболевания, проведено изучение параметров почечного кровотока при сочетании АГ и подагры. Результаты исследований выявили достоверное увеличение максимальной скорости кровотока (V_{max}), отношения V_{max}/V_{min} , индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса в магистральных почечных артериях у обследованных больных АГ с подагрой. Более выраженные изменения почечного кровотока определены у больных с III-IV ст. ЭД.

Установлено наличие прямой корреляционной связи между величиной V_{max}/V_{min} , характеризующей периферическое сопротивление почечной артерии, и уровнем ЭТ-1 ($r=0,74$, $p < 0,01$), обратная зависимость определена между величиной V_{max}/V_{min} и ЭЗВД ($r=0,63$, $p < 0,05$), что свидетельствует о значимой роли ЭД в процессах ремоделирования сосудов почек.

Исследование содержания цитокинов провоспалительного действия установило повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α в сыворотке крови больных АГ на фоне подагры в сравнении с больными АГ без нарушений пуринового обмена (табл. 2).

Выявлено, что при III-IV ст. ЭД концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 достоверно превышала данные показатели у больных с I ст. ЭД и II ст. вазорегулирующей дисфункции эндотелия. Так, у больных с III-IV ст. ЭД концентрация ФНО α была выше, чем у больных с I ст. и II ст. ЭД, на 41,8% ($p < 0,01$) и 36,5% ($p < 0,01$) соответственно. Сывороточное содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 в группе больных подагрой с АГ при наличии III-IV ст. ЭД

было больше соответственно на 27,8% ($p<0,05$), 36,7% ($p<0,05$) и 30,7% ($p<0,05$), в сравнении с показателями у больных со II ст. ЭД (рис. 2).

У пациентов с сочетанной патологией содержание sVCAM-1 в 2,2 раза превышало контрольные значения, и в 1,5 раза – показатель у больных АГ без подагры. Содержание sVCAM-1 в крови больных АГ, ассоциированной с подагрой, увеличивалось с тяжестью функциональных расстройств эндотелия сосудистого русла, достигая максимального значения у пациентов с III-IV ст. ЭД ($722,1\pm45,6$ нг/мл, $p<0,05$).

Одним из основных маркеров активности воспаления является СРБ, определяемый высокочувствительным иммуноферментным методом. Установлена достоверно более высокая концентрация СРБ в сыворотке крови больных АГ на фоне подагры в сравнении с контролем и показателем у больных АГ без нарушений пуринового

обмена. Оценка уровня СРБ у больных с сочетанием АГ и подагры при различной степени вазорегулирующей дисфункции выявила наибольшую его концентрацию ($18,9\pm1,1$ мг/л, $p<0,01$) при III-IV ст. ЭД.

Проведенный регрессивный анализ показал наличие достоверных корреляционных связей между показателями иммунного статуса, эндотелиальной функции, почечной гемодинамики. Установлена достоверная прямая связь между содержанием в сыворотке крови обследованных больных ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и концентрацией ЭТ-1 и ЦЭК; и обратная – между величиной ЭЗВД и уровнем изучаемых цитокинов, что косвенно подтверждает патогенетическую роль гиперэкспрессии цитокинов провоспалительного действия в формировании дисфункции эндотелия сосудов у больных подагрой с АГ.

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ на фоне подагры

№ п/п	Группы обследованных	n	Показатель			
			ФНО α (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)
1	Контроль	20	32,4 $\pm$ 3,6	25,4 $\pm$ 4,1	18,8 $\pm$ 3,9	9,8 $\pm$ 2,4
2	Больные АГ	30	76,2 $\pm$ 3,2 ^{*1}	59,7 $\pm$ 2,6 ^{*1}	69,4 $\pm$ 1,7 ^{*1}	26,9 $\pm$ 4,8 ^{*1}
3	Больные АГ и подагрой с ЭД I ст.	37	168,4 $\pm$ 10,2 ^{*1,2}	150,1 $\pm$ 8,9 ^{*1,2}	158,3 $\pm$ 9,1 ^{*1,2}	35,9 $\pm$ 3,9 ^{*1,2}
4	Больные АГ и подагрой с ЭД II ст.	54	208,4 $\pm$ 16,6 ^{*1-3}	180,8 $\pm$ 18,6 ^{*1-3}	191,8 $\pm$ 9,7 ^{*1-3}	58,8 $\pm$ 5,3 ^{*1-3}
5	Больные АГ и подагрой с ЭД III-IV ст.	47	277,8 $\pm$ 23,4 ^{*1-4}	216,5 $\pm$ 18,8 ^{*1-4}	257,2 $\pm$ 13,4 ^{*1-4}	82,7 $\pm$ 11,3 ^{*1-4}

Примечание. *- различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

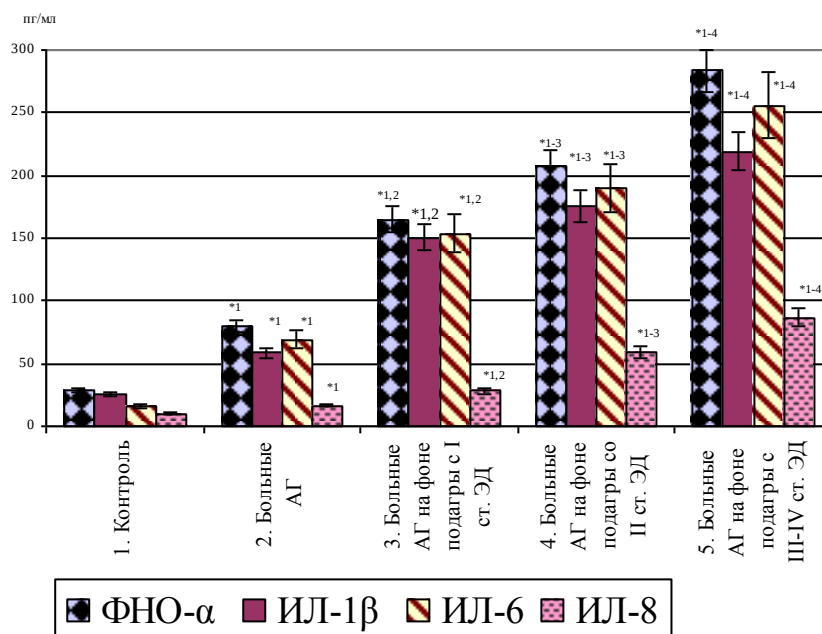


Рис. 2. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ на фоне подагры в зависимости от степени ЭД.

Примечание: * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Установлена высокой степени прямая корреляционная связь между маркерами ЭД (ЭТ-1, ЦЭК) и концентрацией молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 (соответственно $r=0,73$, $p<0,05$ и $r=0,69$, $p<0,05$) и обратная – между величиной ЭЗВД и содержанием sVCAM-1 ($r=-0,57$, $p<0,05$). Также прямая зависимость определена между уровнем СРБ и содержанием ЭТ-1, ЦЭК ($r=0,69$, $p<0,05$; $r=0,49$, $p<0,05$ соответственно), обратная – между СРБ и величиной ЭЗВД ($r=-0,63$, $p<0,01$).

Достоверные корреляционные связи наблюдались между концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, ИЛ-8), СРБ и параметрами почечной гемодинамики (табл. 3). Прямая корреляционная зависимость установлена между уровнем цитокинов провоспалительного действия, СРБ и показателями сопротивления в почечных артериях (PI, RI), также определена обратная связь между данными показателями и величиной линейных скоростей (V_{max} , V_{min}).

Полученные результаты свидетельствуют об иницирующей роли иммунного воспаления в формировании васкулоренального континуума при АГ на фоне подагры. Полученные данные выявили патогенетическую роль цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8) в формировании эндотелиальной дисфункции, нарушений почечной гемодинамики, что напрямую связано с функциональной активностью данных медиаторов. Известно, ФНО α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительной реакции, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов, является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, дислипидемии. Уровень

ИЛ-8 коррелирует с активацией моноцитов, гиперпродукция ИЛ-8 приводит к увеличению образования активных форм кислорода, что способствует генерализации поражения сосудистого русла. ИЛ-1 β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками и атерогенез. ИЛ-6 инициирует гиперпродукцию ФНО α , ИЛ-1 β , повышает гиперкоагуляционный потенциал крови, запускает каскад локальных и

системных воспалительных реакций, продукцию СРБ. СРБ является плюрипротективным медиатором воспаления, присутствие которого обнаруживается как на начальном этапе повреждения сосудов, так в уже сформировавшейся атеросклеротической бляшке [13]. Повышение его уровня при кардиоваскулярной патологии связывают с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф [17]. Согласно последним литературным данным, СРБ, действуя как провоспалительный стимул, вызывает увеличение экспрессии молекул адгезии sVCAM-1, способствует адгезии нейтрофилов к эндотелию, участвует в активации комплемента, также активизирует синтез моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, способствует экспрессии моноцитарного тканевого фактора, играющего важную роль в атерогенезе, в процессах коагуляции [15, 18]. Кроме того, СРБ принимает участие в регуляции действия ангиотензин-1 рецепторов [19]. В этой роли СРБ может оказывать влияние на процессы синтеза NO, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, формирования неоинтимы. Гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 способствует миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами [5]. Измененные под влиянием данных цитокинов эндотелиоциты приобретают свойства продуцировать ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, sVCAM-1, поддерживая, таким образом, постоянную цитокинемию, способствующую прогрессированию нарушений функционального состояния эндотелия сосудистого русла, формированию кардиоваскулоrenalного континуума.

Полученные результаты обосновали целесообразность использования в лечении АГ у больных подагрой препаратов, обладающих корригирующим влиянием на активность иммунного воспаления и эндотелиальную дисфункцию. С учетом литературных данных о патогенетической роли гиперактивации РААС в развитии функциональных нарушений эндотелия и активации иммуновоспалительных процессов при сердечно-сосудистой патологии, проведено исследование эффективности влияния ИАПФ (лизиноприла) и БАР (лозартана) при АГ у больных подагрой.

Таблица 3

Корреляционные связи параметров почечного кровотока и уровнем про- и противовоспалительных цитокинов у больных АГ на фоне подагры

Исследуемые цитокины	Параметры почечного кровотока			
	V_{max}	V_{min}	PI	RI
ФНО α	$r= -0,79^{**}$	$r= -0,53^*$	$r= 0,69^*$	$r=0,78^{**}$
ИЛ-1 β	$r= -0,64^*$	$r= -0,62^*$	$r= 0,66^*$	$r=0,71^*$
ИЛ-6	$r= -0,58^*$	$r= -0,51^*$	$r= 0,59^*$	$r=0,69^{**}$
ИЛ-8	$r= -0,46^*$	$r= -0,36^*$	$r= 0,49^*$	$r=0,33^*$

СРБ	$r = -0,53^{**}$	$r = -0,49^{**}$	$r = 0,39^{**}$	$r = 0,51^{**}$
-----	------------------	------------------	-----------------	-----------------

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

У всех обследованных больных на фоне приема лизиноприла и/или лозартана был достигнут целевой уровень АД.

После 6 месяцев лечения больных сочетанной АГ на фоне подагры с I ст. ЭД как лизиноприлом, так и лозартаном было достигнуто снижение содержания ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 до уровня контроля. Включение в терапию больных АГ на фоне подагры со II ст. ЭД лизиноприла или лозартана характеризовалось сопоставимым по величине достоверным снижением провоспалительной цитокинемии (в группе лизиноприла концентрация ФНО α снизилась на 15,4%, ИЛ-1 β – на 15,8%, ИЛ-6 – на 21,2%, ИЛ-8 – на 18,1%; после лечения лозартаном уровень ФНО α уменьшился на 15,5%, ИЛ-1 β – на 16,2%, ИЛ-6 – на 22,1%, ИЛ-8 – на 17,6%). При комбинированном применении лизиноприла с лозартаном была достигнута нормализация уровня исследуемых цитокинов. Результатом 6-месячной комбинированной терапии лизиноприл+лозартан у больных АГ на фоне подагры с III-IV ст. ЭД явилось статистически значимое уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов, не достигшее, однако, уровня контрольной группы.

Сравнительная оценка эффективности влияния лизиноприла и лозартана и комбинации лизиноприл+лозартан на уровень СРБ, sVCAM-1 у больных АГ на фоне подагры показала следующие результаты.

У больных с I степенью ЭД содержание СРБ после лечения как лизиноприлом, так и лозартаном не отличалось от значений нормы, концентрация sVCAM-1 снизилась на 43,6% ($p < 0,05$) и 43,9% ($p < 0,05$) соответственно.

При II степени ЭД после терапии лизиноприлом и лозартаном было достигнуто достоверное снижение концентрации СРБ на 47,2% ($p < 0,05$) и 51,8% ($p < 0,05$) соответственно; уровень sVCAM-1 уменьшился на 16,3% ($p < 0,05$) и 15,1% ($p < 0,05$). Применение комбинации данных препаратов сопровождалась большей эффективностью действия, уровень СРБ уменьшился на 55,8% ($p < 0,05$), концентрация sVCAM-1 не отличалась от показателя в группе контроля. У больных с III-IV степенью ЭД сочетанное применение лизиноприла и лозартана вызывало достоверное, но меньшее, чем при II ст. ЭД, снижение концентрации СРБ и sVCAM-1, составившее 39,9% ($p < 0,05$) и 24,3% ($p < 0,05$).

Анализ эффективности влияния терапии на показатели функционального состояния эндотелия сосудов показал следующие результаты.

Установлено, что добавление к лечению больных с I ст. ЭД лизиноприла или лозартана

после 6 месяцев терапии сопровождалось восстановлением вазорегулирующей функции эндотелия. При использовании данных препаратов у больных АГ на фоне подагры со II ст. ЭД определено достоверное возрастание ЭЗВД, величина ЭЗВД соответствовала значениям показателя при ЭД I ст. ($7,8 \pm 0,8\%$ и $8,2 \pm 0,9\%$ соответственно для групп лизиноприла и лозартана). В то же время, комбинированное лечение лизиноприлом и лозартаном больных со II ст. ЭД приводило к нормализации ЭЗВД ($9,7 \pm 1,1\%$). Применение комбинации лизиноприл+лозартан оказывало статистически значимый корректирующий эффект на величину ЭЗВД при III-IV ст. ЭД.

Установлено снижение уровня ЭТ-1 на 57,6% ($p < 0,05$) и 58,5% ($p < 0,05$) у больных АГ на фоне подагры с I ст. ЭД под влиянием терапии лизиноприлом или лозартаном соответственно. Аналогичной направленностью характеризовалась динамика эндотелиоцитемии, при I ст. ЭД после лечения наблюдалось снижение уровня ЦЭК до величины контроля. При II ст. ЭД в группах лизиноприла и лозартана также был получен достоверный регресс эндотелиемии и эндотелиоцитемии, не достигший, однако, уровня контрольной группы. Снижение содержания ЭТ-1, ЦЭК до контрольных значений, выявлено у больных АГ с подагрой при II ст. ЭД после 6-месячного применения комбинации лизиноприл+лозартан. У больных с III-IV ст. ЭД после комбинированной терапии лизиноприл+лозартан содержание ЭТ-1 в крови уменьшилось до $14,4 \pm 0,5$ нг/л ($p < 0,05$); ЦЭК – до $8,5 \pm 0,6$ кл/100 мкл ($p < 0,05$).

Установлено положительное влияние терапии на почечную гемодинамику у обследованных больных. Применение как лизиноприла, так и лозартана приводило к нормализации показателей почечного кровотока у больных АГ на фоне подагры с I ст. ЭД, и после комбинированной терапии лизиноприл+лозартан у больных со II ст. ЭД; при III-IV ст. ЭД после комбинированной терапии с применением лизиноприла и лозартана определена достоверная положительная динамика изучаемых показателей, проявившаяся снижением исходно повышенной V $_{\max}$ кровотока на уровне магистральных почечных артерий, изменением индексов RI, PI, что сопровождается улучшением перфузии почечной паренхимы и функционального состояния почек и подтверждено увеличением скорости клубочковой фильтрации, снижением суточной протеинурии.

Сравнительная оценка клинической эффективности лизиноприла и лозартана показали отсутствие достоверной разницы в гипотензивной активности препаратов, что совпадает с данными

других исследований [11, 16]. Применение комбинации лизиноприл+лозартан вызывало увеличение антигипертензивной активности терапии. При определении влияния изучаемых препаратов на активность иммунного воспаления и эндотелиальную дисфункцию установлена сопоставимая противовоспалительная и эндотелиопротективная эффективность лизиноприла и лозартана, увеличивающаяся при комбинированном применении препаратов. Ангиопротективные и иммунотропные эффекты лизиноприла обусловлены снижением образования ангиотензина II (АТ II), что сопряжено с уменьшением провоспалительной цитокинемии, активности моноцитов/макрофагов, подавлением экспрессии молекул межклеточной адгезии и медиаторов воспаления [1, 4]. Важным свойством ИАПФ является способность предотвращать распад брадикинина, который является мощным стимулятором NO [10]. Указанные свойства ИАПФ обуславливают достижение противовоспалительной и эндотелиопротективной активности при их применении. Принципиальные различия между ИАПФ и БАР заключаются именно в сохранении последними полезных вазодилатирующих и антипролиферативных функций АТ₂-рецепторов при одновременной блокаде АТ₁-рецепторов [6]. Стремление к полному устранению действия АТ II, достижению больших органопротективных возможностей и уменьшению побочных эффектов препаратов обосновывает целесообразность применения ИАПФ в комбинации с БАР.

Данные положения обосновывают целесообразность применения лизиноприла и лозартана в качестве антигипертензивной, противовоспалительной, эндотелиопротективной и органопротективной терапии у больных подагрой с АГ.

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что сочетание АГ и подагры сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, увеличением сывороточного содержания ЭТ-1, ЦЭК, достоверно более выраженных в сравнении аналогичными показателями у больных АГ без нарушений пуринового обмена. Наличие АГ у больных подагрой сопряжено с высоким содержанием в сыровотке крови цитокинов провоспалительного действия (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), молекул межклеточной адгезии sVCAM-1, СРБ, нарастающим с увеличением тяжести эндотелиальной дисфункции. Включение в базисную терапию больных АГ на фоне подагры с легкой и средней степенью эндотелиальной дисфункции лизиноприла или лозартана приводит к сопоставимому по эффективности противовоспалительному, вазопротективному и органопротективному

действию. Комбинированное применение лизиноприла с лозартаном сопровождается потенцированием результативности корректирующего влияния терапии на провоспалительную цитокинемию, уровень СРБ и sVCAM-1, нарушения функционального состояния эндотелия сосудистой стенки, почечную гемодинамику, что характеризуется купированием данных нарушений у больных АГ на фоне подагры при I-II степени дисфункции эндотелия и их коррекцией при III-IV степени эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 280 с.
2. Дряженкова И.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях // Кардиология. – 2005. – № 11. – С. 98–104.
3. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 29–33.
4. Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 14–16.
5. Кетлинский, С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 552 с.
6. Кисляк О.А. Оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: современные принципы лечения артериальной гипертензии блокаторами ангиотензиновых рецепторов // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 34–39.
7. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 5. – С. 78–81.
8. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 3. – С. 84–86.
9. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В. и др. Урикозурическое действие лозартана // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 5. – С. 55–58.
10. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 31–37.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Стеценко Т.М. и др. Блокатор АТ – ангиотензиновых рецепторов лозартан. Ч. I. Основы клинической фармакологии // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 90–98.
12. Соловьев А.Г., Резников Л.Л., Назаров П.Г. и др. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина 2 и механизм антицитокиновых

- эффектов ингибитора ангиопревращающего фермента каптоприла // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 40–45.
13. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология // Тверь, ООО «Триада». – 2006. – С. 180.
14. Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney Int.* – 2004. – N 65. – P. 1041–1049.
15. Ledue T.B., Rafai N. Preanalytic and analytic sources of variation in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assesment // *Clin. Chemistry.* – 2003. – Vol. 49. – P. 1258–1271.
16. Littlejohn T., Mroczek W., Marbury T. et al. Влияние телмисартана и нифедипина (желудочно-кишечная терапевтическая система GITS) на артериальное давление, метаболизм глюкозы и липидный профиль у больных с сахарным диабетом 2 типа и мягкой артериальной гипертензией: 12-месячное рандомизированное двойное-слепое исследование // *CLINIC. THERAP.* – 2004. – Vol. 26, N. 8. – P. 1228.
17. Reilly M.P., Lehrke M. Resisting an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // 2005. – Vol. 103. – P. 1718–1720.
18. Ridker P.M., Hennekes C.H., Buring J.E. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in woman // *N Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 836–843.
19. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smoth muscle // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1783–1790.