

# ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Е.С.Феофанова, Л.А.Князева*

*Курский государственный медицинский университет*

## *Резюме*

**Цель** Изучить эндотелиальную функцию сосудистой стенки у больных подагрой, ассоциированной с ИБС, в зависимости от выраженности гиперурикемии.

**Материал и методы.** 86 муж. 42-67 лет с первичной подагрой в сочетании ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, 30 чел. (34,9%) - больных с гиперурикемией (ГУ) низкой степени выраженности, 36 чел. (41,8%) - с умеренной ГУ, 20 чел. (23,3%) - с высокой ГУ. Группа сравнения - 28 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, группа контроля - 20 здоровых доноров. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) определяли по методу J. Hladovec (1978 г.), уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) - с помощью набора для радиоиммунного анализа (Amersham, США), эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали по изменению диаметра плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией.

**Результаты.** Установлен достоверно более высокий уровень эндотелиоцитемии и эндотелинемии у больных подагрой, ассоциированной с ИБС, в сравнении с больными ИБС. Наибольшее содержание ЭТ-1 отмечено в группе больных подагрой с ИБС и высокой степенью ГУ ( $52,2 \pm 1,1$  нг/л,  $p < 0,01$ ). Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией мочевой кислоты и содержанием ЦЭК и ЭТ-1 в сыворотке крови больных подагрой с ИБС ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Обнаружено снижение ЭЗВД ПА у больных подагрой в сочетании с ИБС в сравнении с контролем и больными ИБС. В группе больных подагрой и ИБС с легкой ГУ относительная вазодилатация была максимальной ( $5,2 \pm 1,2\%$ ), а при сочетании подагры и ИБС с ГУ более  $620$  мкмоль/л - минимальной ( $2,6 \pm 1,1\%$ ). Ожирение и/или артериальная гипертензия усугубляли нарушения функционального состояния эндотелия.

**Заключение.** Сочетание подагры и ИБС сопровождалось увеличением содержания ЦЭК, эндотелина-1, снижением эндотелийзависимой вазодилатации, нарастающими параллельно с выраженностью гиперурикемии.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, циркулирующие десквамированные эндотелиальные клетки, эндотелийзависимая вазодилатация

Согласно современной дефиниции, подагра - системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Известно, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) при подагре, а также риск кардиоваскулярных событий при подобных сочетаниях выше, чем в популя-

ции в целом [9]. К середине XX века установлено, что 66% больных подагрой погибают вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [3], однако независимую роль ГУ как фактора риска сложно продемонстрировать из-за ее сильной ассоциации с другими факторами риска (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия) [17], что ограничивает возможности трактовки существующих баз данных. Кроме того, по мнению экспертов, отношение «подагрической» ГУ к ГУ другого генеза составляет 1:3 [1], поэтому на основании имеющейся информации часто трудно определить истинные причинно - следственные связи между первичной подагрой и ИБС.

Адрес: ГОУ ВПО федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию «Курский государственный медицинский университет»

Не вызывает сомнения, что сочетание ИБС и подагры 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. По данным экспериментальных исследований, одним из важнейших путей реализации патогенетической связи подагры и ИБС является эндотелиальная дисфункция [8]. Если доказательства ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, в настоящее время весьма обоснованы, то влияние ГУ на функциональное состояние эндотелия практически не изучено.

Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сердечно-сосудистых болезней, изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания. Следует отметить, что только контроль клинических проявлений заболевания без коррекции дисфункции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей, поскольку, согласно современным концепциям, и эта коррекция ЭД при атеросклерозе должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ, а также критерием оценки их эффективности [4]. Поэтому изучение нарушений функционирования эндотелия у больных подагрой, ассоциированной с ИБС, позволит уточнить механизмы развития сочетанной патоло-

у больных подагрой, ассоциированной с ИБС, по содержанию в сыворотке крови циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток (ЦЭК), эндотелина-1 (ЭТ-1), величине эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в зависимости от выраженности ГУ.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 86 муж. с первичной подагрой в сочетании с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК), в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст  $53,4 \pm 7,5$  лет), которые были разделены на 3 группы в соответствии с уровнем мочевой кислоты в крови: 30 чел. (34,9%) больных с ГУ низкой степени выраженности (до 518 мкмоль/л), 36 чел. (41,8%) – с умеренной ГУ (518–620 мкмоль/л), 20 чел. (23,3%) – с высокой ГУ (более 620 мкмоль/л). Длительность подагры на время обследования составила в среднем  $7,3 \pm 4,7$  лет (от 1,5 до 18 лет). У всех больных дебют подагры предшествовал выявлению ИБС. Длительность ИБС колебалась от 1 до 11 лет (в среднем  $4,2 \pm 2,5$  лет). Диагноз подагры удовлетворял классификационным критериям S.Wallace с соавт. (1972). У 32 (37,2%) больных имелся хронический подагрический артрит, у 54 (62,8%) отмечалось приступное течение подагры. Исследование пациентов проводилось в межприступный период заболевания, после купирования воспалительных изменений в суставах. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Больные подагрой в сочетании с ИБС (n=86)	Группы больных подагрой, ассоциированной с ИБС		
		1. Больные с ГУ < 518 мкмоль/л (n=30)	2. Больные с ГУ=518-620 мкмоль/л (n=36)	3. Больные с ГУ > 620 мкмоль/л (n=20)
Возраст, годы	$53,4 \pm 7,5$	$52,8 \pm 6,9$	$53,3 \pm 7,4$	$54,1 \pm 7,8$
Функциональный класс стенокардии	44	28	16	-
- II ФК (чел.)	42	2	20	20
- III ФК (чел.)				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,1 \pm 3,4$	$28,9 \pm 3,2$	$31,8 \pm 3,3$	$32,5 \pm 3,7$
Артериальная гипертензия (чел.)	65 (75,6%)	9 (30%)	36 (100%)	20 (100%)
Поражение суставов: - приступное течение (чел.):	54 (62,8%)	28 (93,3%)	26 (72,2%)	-
- количество приступов/год	$3,2 \pm 1,4$	$1,5 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,8$	-
- хронический артрит	32 (37,2%)	2 (6,7%)	10 (27,8%)	20 (100%)
- количество пораженных суставов за время болезни	$6,8 \pm 4,4$	$3,2 \pm 2,1$	$6,3 \pm 4,5$	$10,8 \pm 6,6$
Тофусы	31 (36%)	-	11 (30,6%)	20 (100%)
Нефролитиаз	57 (66,3%)	4 (13,3%)	33 (91,6%)	20 (100%)

гии и разработать методы дифференцированной терапии данной категории больных.

Целью работы явилась характеристика функционального состояния эндотелия сосудистой стенки

Группу сравнения составили 28 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Диагноз ИБС был верифицирован клинически (характерный болевой синдром) и по данным элек-

трокардиографии (ЭКГ), велоэргометрии (положительная велоэргометрическая проба – приступ стенокардии, сопровождающийся депрессией сегмента ST горизонтального типа >1 мм, или безболевая депрессия сегмента ST >2 мм при величине пороговой мощности не более 125 Вт/мин), суточного мониторирования ЭКГ. Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами (муж.). Критерии исключения из исследования: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе, нарушения сердечного ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность выше II ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), артериальная гипертензия выше второй степени, вторичная подагра, сахарный диабет, воспалительные процессы любой локализации.

В исследование включали пациентов, не принимавших в течение предшествующих 2 мес аллопуринол. Наряду с отменой базисной противоподагрической терапии все больные за 2 нед. до исследования прекращали прием гипотензивных и антиангинальных препаратов (за исключением короткодействующих нитратов по требованию).

Для оценки функции эндотелия определяли количество ЦЭК по методу J.Nladovec (1978 г.) [25], уровень ЭТ-1 с помощью набора для радиоиммунного анализа фирмы Amersham (США), ЭЗВД оценивали по изменению диаметра плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (методика D.S. Celermajer, 1992, модифицированная О.В. Ивановой с соавт., 1998) [5,20].

Ожирение определялось при значениях индекса массы тела (ИМТ) 30 кг/м<sup>2</sup> и более, ИМТ в пределах 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> расценивался как избыточная масса тела.

Уровень мочевой кислоты определяли уриказным методом. Другие лабораторные и инструментальные исследования проводились по общепринятым методикам.

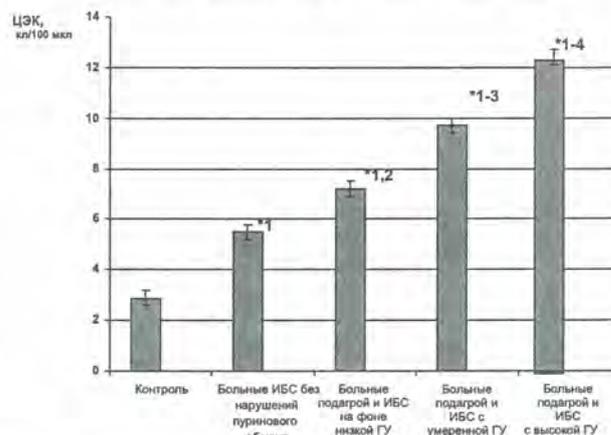
**Статистика.** Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы «Microsoft Excel и Statistic-5,0 for Windows XP» с использованием корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена-Кейлса. За уровень значимости различия принимали  $p < 0,05$ . Количественные данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

### Результаты

В ходе исследования установлено достоверное увеличение эндотелиоцитемии у больных подагрой, ассоциированной с ИБС, нарастающее параллельно с выраженностью ГУ. При сочетанной патологии во всех изучаемых группах содержание ЦЭК достоверно превышало показатели контроля ( $2,9 \pm 0,3$  клеток (кл.)/100 мкл) и группы сравнения ( $5,5 \pm 0,5$  кл./100мкл). У больных подагрой и ИБС с уровнем

мочевой кислоты более 620 мкмоль/л количество ЦЭК ( $12,4 \pm 0,2$  кл./100 мкл,  $p < 0,01$ ) не только превосходило аналогичные показатели контроля и группы сравнения в 4,3 раза и 2,3 раза соответственно, но и превышало данные величины у больных подагрой и ИБС на фоне низкой и умеренной ГУ (рис.).

Рисунок  
СОДЕРЖАНИЕ ЦЭК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРУРИКЕМИИ



\*-различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Косвенным подтверждением негативного влияния ГУ на функционирование сосудистого эндотелия является выявление прямой корреляционной зависимости между концентрацией мочевой кислоты и уровнем ЦЭК в сыворотке крови больных подагрой, ассоциированной с ИБС ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ).

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови больных с сочетанной патологией было на 41,2% выше в сравнении с больными стенокардией без подагры. Отмечен достоверно более высокий уровень ЭТ-1 в группе больных подагрой в сочетании с ИБС и высокой степенью выраженности ГУ ( $52,2 \pm 1,1$  нг/л,  $p < 0,01$ ) (табл.2). Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией мочевой кислоты и содержанием ЭТ-1 в сыворотке крови ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$ ). Следовательно, увеличение уровня мочевой кислоты способствует усугублению дисбаланса между вазорелаксирующими и вазоконстрикторными факторами с преобладанием последних, что, в частности, сопровождается повышением сывороточного содержания ЭТ-1.

При оценке вазорегулирующей функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией обнаружено статистически значимое снижение относительной дилатации ПА у больных подагрой в сочетании с ИБС в сравнении с контрольной группой ( $11,3 \pm 2,5\%$ ) и больными ИБС без нарушений пуринового обмена ( $6,8 \pm 1,4\%$ ). В группе больных подагрой и ИБС с низкой степенью ГУ относительная

Таблица 2  
**КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 В СЫВОРОТКЕ  
 КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В СОЧЕТАНИИ С ИБС**

Группы обследованных	Количество обследованных (n)	Сывороточное содержание ЭТ-1, нг/л
1. Контроль	20	14,3±0,54
2. Больные ИБС без нарушений пуринового обмена	28	22,2±0,73* <sup>1</sup>
3. Больные подагрой в сочетании с ИБС и низкой степенью ГУ	30	38,13±0,75* <sup>1,2</sup>
4. Больные подагрой и ИБС с умеренно выраженной ГУ	36	46,1±0,92* <sup>1,3</sup>
5. Больные подагрой в сочетании с ИБС и высокой выраженностью ГУ	20	52,2±1,1* <sup>1,4</sup>

Примечание: \* различия статистически достоверны (p<0,05)

вазодилатация была максимальной (5,2±1,2%), а при сочетании подагры и ИБС с высокой ГУ – минимальной (2,6±1,1%). У 22,1 % больных подагрой, сочетавшейся с ИБС, в ходе исследования ЭЗВД наблюдалась вазоконстрикторная реакция (в группе сравнения парадоксальная вазоконстрикция отмечена в 10,7% случаев). Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между концентрацией ЭТ-1 в сыворотке крови обследованных больных и показателями ЭЗВД ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,01$ ), между количеством ЦЭК и величиной ЭЗВД ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), содержанием мочевого кислоты и ЭЗВД ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,01$ )

Проведено изучение влияния сопутствующих ожирения и артериальной гипертензии (АГ) на характеристики эндотелиальной функции при сочетании подагры и ИБС (табл.3).

Определение показателей функционального состояния эндотелия в группе больных с АГ выявило достоверно меньшую величину ЭЗВД и более высокие уровни ЭТ-1 и ЦЭК в сыворотке крови. Так, сывороточное содержание ЭТ-1 и ЦЭК было соответственно в 2,1 раза и 1,8 раз выше, чем аналогичные показатели больных подагрой и ИБС без АГ.

В ходе исследования установлено достоверное снижение ЭЗВД у больных с ожирением в сравнении с показателем в группе больных с ИМТ<29,9 кг/м<sup>2</sup>. Следует отметить, что при этом статистически значимых различий величин ЭЗВД, содержания ЭТ-1 и ЦЭК в сравниваемых группах больных с ожирением и АГ выявлено не было.

Наличие сочетания факторов сердечно-сосудистого риска (ожирения и АГ) у больных подагрой, ассоциированной с ИБС, сопровождалось достоверно наиболее тяжелыми нарушениями эндотелиальной функции, характеризующимися минимальным значением ЭЗВД, максимальным содержанием ЭТ-1 и ЦЭК. Установлено наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи между ЭЗВД и степенью АГ ( $r = -0,72$ ,  $p < 0,01$ ), а также ЭЗВД и ИМТ ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что сочетание подагры и ИБС сопровождается более высоким содержанием ЦЭК и эндотелина-1, снижением ЭЗВД в сравнении с больными ИБС. Данные изменения нарастают параллельно увеличению уровня мочевого кислоты в сыворотке крови, что свидетельствует о патогенетической роли ГУ в прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных подагрой, ассоциированной с ИБС. Наличие факторов сердечно-сосудистого риска (ожирения, артериальной гипертензии) усугубляет нарушения эндотелиальной функции сосудистого русла.

Таблица 3  
**МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ,  
 АССОЦИИРОВАННОЙ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ  
 ОЖИРЕНИЯ И АГ**

Показатель	№		ЭЗВД, %	ЭТ-1, нг/л	ЦЭК, кл./100 мкл
Контроль	1	n=20	11,3±2,5	14,3±0,54	2,9±0,3
Артериальная гипертензия	2	Нет n=21	7,1±1,1* <sup>1</sup>	23,4±0,7* <sup>1</sup>	5,2±0,5* <sup>1</sup>
	3	Есть n=45	5,2±0,4* <sup>1,2</sup>	49,8±0,96* <sup>1,2</sup>	9,3±0,4* <sup>1,2</sup>
Ожирение	4	Нет n=10	7,3±1,2* <sup>1</sup>	32,3±0,6* <sup>1</sup>	5,8±0,2* <sup>1</sup>
	5	Есть n=56	5,3±0,5* <sup>1,2,4</sup>	47,8±1,2* <sup>1,2,4</sup>	8,9±0,5* <sup>1,2,4</sup>
Ожирение, артериальная гипертензия	6	n=20	2,3±1,2* <sup>1,3,5</sup>	65,1±2,1* <sup>1,3,5</sup>	14,3±0,6* <sup>1,3,5</sup>

Примечание: \* различия между группами статистически достоверны (p<0,05)

### Обсуждение

По данным ряда экспериментальных исследований, имеется определенная общность механизмов возникновения и развития подагры и атеросклероза, поскольку ключевую роль в формировании этих процессов играет нарушение функции эндотелиальных клеток, которое наряду со структурными и функциональными изменениями характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ. [8] Сочетание подагры и ИБС представляет собой яркий пример конкордантного эффекта микрокристаллического воспаления и выраженных метаболических нарушений, обуславливающих прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, воздействие на уровне эндотелия станет новой парадигмой лечения таких больных.

При исследовании содержания ЦЭК у больных подагрой и ИБС установлено нарастание эндотелиоцитемии сосудов параллельно с увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови обследованных больных. Этот факт свидетельствует о нарушении функционирования эндотелия при подагре, сочетающейся с ИБС, поскольку известно, что особенностью эндотелиальных клеток является способность расти только в монослое. Как только эндотелиоциты повреждаются, контакт между ними нарушается, и клетки стремятся восстановить свое микроокружение путем миграции в свободное пространство или репликации [15]. Эндотелиоциты однотипно реагируют на большинство раздражителей: усиливаются их полиморфизм, проницаемость пласта, нарастают апоптоз и гибель, поэтому количество ЦЭК отражает повреждение эндотелия, являясь информативным показателем эндотелиальной дисфункции [12,14].

В качестве маркера функционального состояния эндотелия при сердечно-сосудистой патологии рассматривается уровень эндотелиальных пептидов в плазме крови, при этом ЭТ-1 является одним из самых мощных вазоконстрикторов, синтезируемых в эндотелии [11, 13]. При сочетании подагры и ИБС определено повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови, коррелировавшее с выраженностью ГУ.

Доказано, что ЭТ-1 усиливает коллагенообразование, пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирует продукцию и потенцирует действие различных факторов роста, способствует развитию и прогрессированию сосудистого ремоделирования [2, 11]. В связи с этим оценка содержания эндотелина в плазме крови может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений.

В проведенном исследовании у всех больных подагрой, ассоциированной с ИБС, имело место

снижение ЭЗВД. Наиболее выраженные изменения сосудистого тонуса были выявлены при значениях ГУ выше 620 мкмоль/л. Согласно литературным данным, увеличение сывороточной концентрации мочевой кислоты даже в пределах нормальных значений у здоровых лиц четко взаимосвязано с признаками субклинического атеросклероза, включая снижение ЭЗВД и повышение жесткости артериальной стенки [21]. Нарушение местной вазорегулирующей функции эндотелия является одним из проявлений его повреждения [10]. Снижение вазодилаторного ответа ниже 10% в пробе с реактивной гиперемией свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия и рассматривается как независимый предиктор риска развития осложнений ИБС [7, 16].

В связи с наличием у обследованных больных сопутствующих ожирения и АГ, проведена сравнительная оценка «вклада» данных факторов риска в развитие ЭД при подагре, ассоциированной с ИБС. При этом существенных различий по влиянию АГ и ожирения на прогрессирование эндотелиальной дисфункции не было установлено. Наиболее выраженные изменения функционального состояния эндотелия выявлены у больных с сочетанием факторов сердечно-сосудистого риска (ожирения, АГ). Следует отметить, что наличие всех изученных факторов риска было характерно для группы больных с высокой ГУ (более 620 мкмоль/л).

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли ГУ в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции сосудистого русла. Предполагают существование нескольких потенциальных механизмов, благодаря которым мочевая кислота может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден [6, 22, 23, 24, 26]. Очевидно, что ГУ усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), способствует липидной пероксигенации и увеличению продукции свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации ЛПНП в стенке артерий являются одним из маркеров прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. [24]. Гипотеза о том, что ГУ может способствовать акселерированному развитию атеросклероза вследствие повреждающего действия ксантинооксида, требует доказательств [18, 19]. Обсуждается также влияние мочевой кислоты на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, что наряду с другими факторами увеличивает риск атеротромбоза, в частности тромбоза коронарных артерий [23], однако роль ГУ в формировании функциональной неполноценности эндотелия и кардиоваскулярной патологии не до конца ясна и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, изменение функции эндотелиоцитов с их последующей выраженной десквамацией и возрастанием продукции ЭТ-1, нарушение сосудистого тонуса, прогрессирующие параллельно с увеличением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови больных подагрой, сочетающиеся и ИБС, свидетельствуют о значимой роли ГУ в развитии эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Насонова В.А. Современная дефиниция подагры. *Клинич.геронтол.*, 2005,11,4, 3-6.
2. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты *Кардиол.*, 2001,2,50-57.
3. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. *Клинич. геронтол.*, 2006,12,2,29-33.
4. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиол.*, 1998, 9, 68-80.
5. Иванова О. В. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и соавт. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертонией *Кардиол.*,1998,38,3, 37-42.
6. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *Русск. мед. жур.* 2002,10,10,431-436.
7. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. *Кардиол.*, 2005,1,63-71.
8. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре *Тер. архив*, 2005,77,5,62-65.
9. Логинова Т. К., Шостак Н.А., Хоменко В.В. Эволюция представлений о подагре. Подагра и метаболический синдром. *Клинич. геронтол.*, 2005, 11,4, 22-25.
10. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А., Соколов А.А. и др. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия. *Тер. архив*, 2002,4,16-18.
11. Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции. *Тер. архив*, 2005,9,88-93.
12. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови *Клинич. лаборат. диагност.*, 2001,1,50-52.
13. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и соавт. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции. *Фарматека*,2005,9,31-37
14. Ситникова М. Эндотелиальная протекция у больных с хронической сердечной недостаточностью *Врач*,2004,2,39-41.
15. Стойка Р.С., Фильченков А.А., Залесский В.Н. Цитокины и клетки-мишени в регуляторной системе атерогенеза. *Успехи современ. биол.*,2003,123, 1,89-97.
16. Шляхто Е.В. Нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации и морфологические изменения лучевой артерии при ишемической болезни сердца. *Тер. архив*,2005,77, 9,40-43.
17. Шостак Н.А., Логинова Т.К, Хоменко В., Рябкова А. Подагра: патогенез, клиника, лечение. *Врач*,2005,4, 42-44
18. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients *Hypertens.*,1999, 34,144-150.
19. Bagnati M. When and why water soluble antioxidant becomes prooxidant during copperinduced lowdensity lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem. J.*,1999, 340,143-152.
20. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*,1992, 340,1111-1115.
21. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M. et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Inter. J. Clin. Practic.*, 2005, 59,1276-1282.
22. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA*, 2000,283,2404-2410.
23. Goya W.S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2001, 3,190-196.
24. Hink H.U., Santanam N., Dikalov S. et al. Peroxidase propertiens of extracellular superoxide

- dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 1402-1408.
25. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol. Biochem.*, 1978, 27, 2, 140-144.
26. Mazzali M., Kanelis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2002, 6, 991-997.

Поступила 10.10.06

### *Abstract*

*E.S. Feofanova, L.A. Knyaseva*

#### **Endothelial function measures in patients with gout associated with coronary heart disease**

**Objective.** To study function of endothelium in pts with gout associated with coronary heart disease (CHD) depending on hyperuricemia (HU) expression.

**Material and methods.** 86 male with primary gout associated with CHD (stable exertional angina pectoris of functional class (FC) II-III) aged 42 to 67 years were included. 30 (34,9%) from them had low, 36 (41,8%) – moderate and 20 (23,3%) – high grade HU. 28 pts with stable exertional angina pectoris of FC II-III were included in the group of comparison and 20 healthy donors – in the control group. Circulating endothelial cells (CEC) quantity was assessed with the method of J. Hladovec (1978), endothelin 1 (ET1) level was evaluated with a radioimmunoassay kit (Amersham, USA), endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was assessed by change of brachial artery (BA) diameter in test with reactive hyperemia.

**Results.** Pts with gout associated with CHD had significantly higher level of CEC and ET1 than pts with CHD. Maximal ET1 level was revealed in gout pts with CHD and high degree HU ( $52,2 \pm 1,1$  ng/l,  $p < 0,01$ ). Uric acid concentration correlated with CEC and ET1 level in serum of gout pts with CHD ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,68$ ,  $p < 0,01$  respectively). BA EDVD in gout pts with CHD was decreased in comparison with control and pts with CHD. In gout pts with CHD low degree HU associated with maximal ( $5,2 \pm 1,2\%$ ) and HU exceeding  $620 \mu\text{mol/l}$  with minimal ( $2,6 \pm 1,1\%$ ) relative vasodilatation. Presence of obesity and/or hypertension increased disturbances of endothelium functional state.

**Conclusion.** Combination of gout and CHD was accompanied by increase of CEC, ET1 and decrease of EDVD progressing with increase of HU.

**Key words:** *gout, hyperuricemia, coronary heart disease, endothelial dysfunction, endothelin 1, circulating desquamated endothelial cells, endothelium-dependent vasodilatation*