

Изменения стенок периферических сосудов у больных артериальной гипертонией с подагрой

Б.А. ШЕЛЕСТ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Резюме

Цель исследования. Изучение особенностей дисфункции эндотелия и жесткости артериальной стенки у больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с подагрой.

Материалы и методы. Обследовали 54 больных, которых разделили на 2 группы. Основную группу составили 33 пациента с АГ и подагрой, группу сравнения — 21 пациент с АГ без гиперурикемии. По уровням артериального давления (АД) больные не различались. Мочевую кислоту определяли в реакции с фосфорновольфрамовым раствором АТ «РЕА-ГЕНТ» (Днепропетровск, Украина). Достоверность результатов проверяли на контрольных сыворотках фирмы «Биоконт С» (Россия). Использованы иммуноферментные и доплерометрические методы исследования вазорегуляции периферических сосудов. Определяли индекс массы тела, толщину комплекса интима—медиа (ТИМ), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), эндотелин-1 (ЭТ-1), зависимость от эндотелия вазодилатацию (ЗЭВД).

Результаты. Все исследуемые показатели, прямо или опосредованно, оказывают неблагоприятное воздействие, ухудшая функцию сосудистой стенки. Выявленные структурные изменения в артериях свидетельствуют о наличии раннего атероматозного процесса в артериальной стенке у больных АГ с подагрой. Присоединение подагры способствует дисфункции эндотелия и ухудшают течение АГ. Неблагоприятный прогноз для течения АГ с подагрой имеет повышение таких показателей, как СРПВ, СЛСИ и уровень ЭТ-1.

Заключение. Определение СЛСИ, СРПВ, уровня ЭТ-1, индекса жесткости артерий наряду с такими дополнительными критериями, как ЗЭВД и ТИМ, можно использовать в качестве критериев риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, подагра, эндотелин, периферические артерии, доплерометрия.

Peripheral vessel wall changes in hypertensive patients with gout

B.A. SHELEST

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Aim. To investigate the specific features of arterial wall endothelial dysfunction and stiffness in patients with hypertension concurrent with gout.

Subjects and methods. A total of 54 patients were examined and divided into 2 groups. A study group consisted of 33 hypertensive patients with gout and a comparison group included 21 hypertensive patients without hyperuricemia. The patients did not differ in blood pressure (BP) readings. Uric acid was determined by the reaction with tungstophosphoric solution AT (Reagent, Dnepropetrovsk, Ukraine). The validity of results was checked using the control sera (Biocont C, Russia). Enzyme immunoassays and Doppler studies were used to investigate peripheral vasoregulation. Body mass index, intima-media thickness (IMT), pulse wave velocity (PWV), cardio-ankle vascular index (CAVI), endothelin-1 (ET-1), and endothelium-dependent vasodilation (EDVD) were determined.

Results. All the studied indicators have directly or indirectly a negative impact, by deteriorating the function of the vessel wall. The found arterial structural changes suggest that there is an early atheromatous process in the arterial wall of hypertensive patients with gout. Addition of gout promotes endothelial dysfunction and worsens the course of hypertension. An elevation of indicators, such as PWV, CAVI, and ET-1 levels, has the poorest prognosis for the course of hypertension.

Conclusion. The determination of CAVI, PWV, ET-1 levels, arterial stiffness index along with additional criteria, such as EDVD and IMT, may be used as criteria for a cardiovascular risk in hypertensive patients.

Keywords: hypertension, gout, endothelin, peripheral arteries, Doppler study.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
ДЭ — дисфункция эндотелия
ЗЭВД — зависимость от эндотелия вазодилатация
ИЖА — индекс жесткости аорты
ИМТ — индекс массы тела
МК — мочевая кислота
ОБ — окружность бедер

ОТ — окружность талии
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index — CAVI)
СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
ФР — фактор риска

Заболеваемость подагрой за последние десятилетия увеличилась в несколько раз и неуклонно продолжает расти. В странах Европы не менее 1% мужчин страдают подагрой, которая является одной из самых частых причин воспаления суставов у мужчин среднего возраста [1].

Подагра часто сопровождается заболеваниями, которые могут влиять на ее течение и прогноз. В последние годы стали появляться работы, свидетельствующие, что подагра может быть фактором риска (ФР) развития болезней, предположительно влияя на сокращение продолжительности жизни пациентов [2].

Более 75% больных подагрой умирают от сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом, и только около 25% — от хронической почечной недостаточности. Эту частую сочетанную патологию реализуют ФР (зачастую более двух) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). По данным литературы, распространенность артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а в сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72% [1].

Одной из точек приложения действия мочевой кислоты (МК) может быть эндотелий сосудов. Его состояние во многом зависит как от нарушений липидного и углеводного обменов, так и от уровня артериального давления (АД). МК стимулирует пролиферацию гладких мышечных клеток, вазоконстрикцию, нарушение целостности эндотелия сосудов, развитие дисфункции эндотелия (ДЭ), повышение жесткости артерий и через эти механизмы приводит к прогрессированию АГ [3].

Нарушение вазорегулирующей активности эндотелия (ДЭ) — начальный этап атеросклеротического поражения сосудов. Это приводит к увеличению ригидности артериальной стенки, определяющей ее жесткость, и увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Утолщение стенок артерий вследствие гипертрофии и гиперплазии гладких мышечных клеток меди, возбуждение соединительнотканного матрикса бедного эластином, значительно усугубляет жесткость артерий, что приводит к снижению их способности изменять диаметр в ответ на колебания АД [4]. Установлено, что ригидность стенки аорты коррелирует со СРПВ. Измерение этого показателя считается «золотым стандартом» оценки ригидности сосудов, его увеличение — независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ [5].

В последние годы предлагается оценивать эластические свойства артерий у больных с высоким риском развития ССО и АГ с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — СЛСИ (Cargio-Ankle Vascular Index — CAVI) [6]. Выявлена взаимосвязь СЛСИ и атеросклероза сонных артерий у больных эссенциальной АГ и с диастолической дисфункцией левого желудочка. СЛСИ считается надежным и независимым маркером функции сосудов, в частности их жесткости (ригидности) [5].

При повышении АД ускоряются возрастные инволюционные изменения в самой сосудистой стенке и формирование атеросклеротических бляшек. В дополнении к возрасту остается актуальным влияние на СРПВ пола, индекса массы тела, курения.

Изучение АГ у пациентов с подагрой является актуальным для общей медицинской практики. Такое сочетание является частой причиной инвалидности и уменьшения продолжительности жизни больных.

Целью работы явилось изучение особенностей ДЭ и жесткости артериальной стенки у больных АГ в сочетании с подагрой.

Материалы и методы

Обследовали 54 пациентов, у 33 из них диагностирована АГ II стадии в сочетании с подагрой, что составило основную (1-ю) группу (20 мужчин (60,6%) и 13 (39,4%) женщин, средний возраст $57,8 \pm 5,35$ года). Длительность АГ составила $8,6 \pm 3,1$ года, а подагры $5,3 \pm 2,8$ года. Уровень МК достигал у мужчин $0,54 \pm 0,024$ ммоль/л, у женщин $0,47 \pm 0,02$ ммоль/л. Группа сравнения (2-я) представлена 21 пациентом с АГ II стадии без гиперурикемии — 13 (60,2%) мужчин и 8 (38,1%) женщин, средний возраст $55,6 \pm 6,4$ года, продолжительность болезни $6,8 \pm 2,3$ года. По уровням АД больные не различались. МК определяли в реакции с фосфорновольфрамовым раствором АТ «РЕАГЕНТ» (Днепропетровск, Украина). Достоверность результатов проверяли на контрольных сыворотках фирмы «Биоконт С» (Россия). В исследование включили также 20 лиц аналогичного возраста без признаков АГ и подагры в качестве контрольной группы. Работа проведена в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.86), положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.86), Устава Украинской ассоциации по биоэтике и норм GCP (1992), в соответствии с требованиями и нормами ИПН GCP (2002), типовых положений по вопросам этики МЗ Украины № 66 от 13.02.06. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и были полностью осведомлены о методах и объеме исследования.

Антропометрическое исследование включало определение индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ и ОБ (ОТ/ОБ). Ожирение I степени выявлено у 37 пациентов, II степени — у 14, из них в основной группе I степень у 22, II степень — у 11. В 2-й группе у 15 пациентов имелось ожирение I степени, у 3 — II степени. В исследовании проанализированы индекс жесткости аорты (ИЖА) по соотношению ПАТ/УО (мм рт.ст./мл), ТИМ (мм), ЗЭВД и СЛСИ. Последний определяли методом реоплетизмографии (СРПВ определяли на магистральной плечо—голень) и вычисляли по формуле К. Shirai и соавт. [5]: $CAVI = 2\rho \ln(Ps/Pd) \cdot PWV2/\Delta P$, где ρ — вязкость крови; ΔP — пульсовое АД, мм рт.ст.; Pd — диастолическое АД, мм рт.ст.; Ps — систолическое АД, мм рт.ст.; $PWV2$ — СРПВ, м/с; $\ln$ — натуральный логарифм (log); $PWV = L/t$, где L — расстояние на отрезке плечо—голень (см), а t — время между началом кровенаполнения плечевой артерии и артерии голени [5]. Кровенаполнение на плече и голени регистрировали методом компьютерной реографии (реоплетизмографии) в сочетании с синхронной регистрацией электрокардиограммы. Индекс жесткости аорты рассчитывали методом Ю.М. Сиренко и соавт. [7]. ТИМ определяли с помощью доплерографии общей сонной артерии в М- и В-режимах на аппарате «Philips HD11XE» (США) по общепризнанной методике с частотой ультразвука 7,5 МГц. За нормальную ТИМ принимали значения меньше 1 мм, ТИМК 1—1,2 мм — как утолщение интимы, 1,3 мм и более — критерий атеросклеротической бляшки.

ЗЭВД (тест с реактивной гиперемией D. Celermajer и соавт.) [8] определяли путем измерения прироста диаметра плечевой артерии ($\Delta\%$) в период реактивной гиперемии. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. ДЭ констатировали при расширении сосуда в ответ на пробу достоверно меньшей величины.

Контактная информация:

Шелест Борис Алексеевич — к.м.н., асс. каф. внутренних и профессиональных болезней; e-mail: shlestb@ua.fm

Уровень ЭТ-1 определяли иммуноферментным методом при помощи набора реагентов ELISA system (code RPN 228; «Amersham pharmacia biotech», Великобритания). Total NO — для суммарного количества нитритов и нитратов в периферической крови обследованных использовали набор реактивов фирмы «R&D Systems». Анализ проводили непосредственно после приготовления проб.

Функциональное состояние почек оценивали с помощью скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле Кокрофта—Голта. СКФ у больных 1-й и 2-й групп был сопоставим и колебалась от 89 до 107 мл/мин.

Все пациенты получали необходимую медикаментозную терапию согласно стандартам лечения, при этом наибольшее значение придавали влиянию препаратов не только на уровень АД, липидный и углеводный обмен, но и на уровень МК. Исходя из этих положений из антигипертензивных препаратов пациенты основной группы принимали антагонисты кальция (амлодипин) или блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II (лозартан, кандесартан), диуретики и β-блокаторы исключались из схемы лечения.

Статистическую обработку данных выполнили с помощью программы Statistica 6.0 и пакета статистических функций Microsoft Excel. Поскольку распределение количеств во всех сравниваемых группах было приближено к нормальному, применяли параметрические методы. Критической величиной уровня значимости p выбрана 0,05. Статистическую гипотезу об отсутствии различий между двумя сравниваемыми группами проверяли с использованием соответствующего варианта критерия Стьюдента (для зависимых или независимых выборок). При выборочном анализе качественные и количественные показатели оценивали с помощью абсолютных и относительных (в процентах) частот, центральную закономерность и вариабельность количественных показателей вычисляли приведением среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (SEM), результаты представляли в виде выражения: $M \pm SEM$.

Результаты и обсуждение

В 1-й и 2-й группах систолическое АД (на 17,07%; $p < 0,05$) и диастолическое АД (на 14,3%; $p < 0,05$) существенно отличались от таковых в контрольной группе, но между группами достоверные различия отсутствовали (см. таблицу).

Существует несколько механизмов, лежащих в основе взаимосвязи гиперурикемии и повышения АД. Как уже отмечалось, молекула МК не инертна, она стимулирует пролиферацию гладких мышечных клеток и повышение жесткости артерий, нарушение целостности эндотелия сосудов и развитие ДЭ, индуцирует воспалительный процесс и выделение ряда медиаторов, в том числе тех, которые имеют вазоконстрикторские свойства. Воспалительный процесс и ишемия почечной ткани способствуют активации ренин-ангиотензиновой системы, что ведет к дестабилизации АД [9].

Показатели упруго-эластичных свойств артерий как в основной, так и в группе сравнения существенно отличались от данных контрольной группы. Так, в сравнении с показателями здоровых в 1-й группе ИЖА был увеличен на 17,7% ($p < 0,01$), во 2-й группе — на 14,5% ($p < 0,01$), ТИМ превышала на 8,95% ($p < 0,01$) у пациентов 2-й группы и на 11,9% ($p < 0,01$) 1-й группы. Уровень ЭТ-1 у обследованных из 1-й группы был выше, чем в контроле, на 6,49 пг/мл ($p < 0,01$), а во 2-й — на 6,33 пг/мл ($p < 0,01$). ЗЭВД снижена по сравнению с ее уровнем у здоровых на 21,96% ($p > 0,1$) у больных 1-й группы и на 7,32% ($p > 0,1$) — 2-й группы. Total NO оказался меньше на 5,5 мкмоль/л в 1-й группе и на 4,7 мкмоль/л во 2-й группе. СРПВ в 1-й группе увеличена на 12%, во 2-й — на 8,5% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). СЛСИ в группе сравнения превышал норму на 9,7% ($p < 0,01$), а в основной группе — на 14,3% ($p < 0,01$).

При сравнении показателей ДЭ и жесткости артерий у больных группы сравнения и основной группы обнаружили следующие изменения: ИЖА у пациентов основной группы оказался больше, чем в группе сравнения, на 2,74% ($p > 0,1$), уровень ЭТ-1 больше на 1,33% ($p > 0,1$), Total NO в основной группе на 2,26% меньше, чем в группе сравнения.

У больных АГ с подагрой ЗЭВД плечевой артерии оказалась меньше на 8,37%, чем у пациентов с АГ, и достоверно отличалась от таковой в контрольной группе на 41,87% ($p < 0,05$) и 36,56% ($p < 0,05$) соответственно. Эти данные показывают, что нарушение функции эндотелия сосудистой стенки является первым звеном в развитии атеросклероза. СРПВ в основной группе увеличена на 34,3% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень СРПВ у больных с эссенциальной АГ в сочетании с подагрой по сравнению с группой без подагры больше на 3,24% ($p > 0,1$). При этом СЛСИ увеличен в основной группе на 7,6% ($p > 0,1$) по сравнению с таковым во 2-й группе. Анализируя результаты оценки ДЭ функции эндотелия и жесткости артерий в целом, следует отметить, что в основной группе наблюдения зафиксированы более высокие, чем в группе без сопутствующей подагры, ИЖА, ТИМК, ЭТ-1, СРПВ и СЛСИ.

Все исследуемые показатели, прямо (ЭТ-1, ЗЭВД) или опосредованно (СРПВ, СЛСИ), или через усиление ригидности (ИЖА, ТИМК) оказывают неблагоприятное воздействие, ухудшая функцию сосудистой стенки. Выявленные структурные изменения в артериях свидетельствуют о наличии раннего атероматозного процесса в артериальной стенке у больных АГ с подагрой. Эти изменения возникают как за счет нарушения внутренних эластиче-

Показатели у больных АГ с подагрой

Показатель	Норма	Группа сравнения	
		АГ с подагрой ($n=33$)	АГ ($n=21$)
САД, мм рт.ст.	141,2 $\pm$ 3,3	165,3 $\pm$ 5,7*	164,5 $\pm$ 6,3*
ДАД, мм рт.ст.	82,4 $\pm$ 2,6	94,2 $\pm$ 4,1*	92,7 $\pm$ 4,2*
ТИМ, мм	0,67 $\pm$ 0,02	0,75 $\pm$ 0,03*	0,73 $\pm$ 0,03*
ИЖА, мм рт.ст/мл	0,62 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,03*	0,71 $\pm$ 0,03*
ЗЭВД, %	14,5 $\pm$ 0,37	8,43 $\pm$ 0,24*	9,2 $\pm$ 0,13
ЭТ-1, пг/мл	5,6 $\pm$ 1,5	12,09 $\pm$ 2,20*	11,93 $\pm$ 2,06*
Total NO, мкмоль/л	40,2 $\pm$ 1,5	34,7 $\pm$ 2,7*	35,5 $\pm$ 2,4*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с нормой.

ских свойств стенки артерии, так и геометрических свойств, связанных с ее утолщением (ремоделированием), т.е. наблюдается более выраженное снижение эластичности и развитие ригидности артерий у больных с АГ и подагрой.

Одной из точек приложения МК может быть эндотелий сосудов. Нарушение вазорегулирующей активности эндотелия (ДЭ), вызванное дислипидемией и окислительным стрессом, — начальный этап атеросклеротического поражения сосудов и предиктор тяжелых ССО. Показано [1], что аллопуринол, подавляя образование МК, положительно влияет на функцию эндотелия. Накапливаются клинические данные, свидетельствующие о повышении уровня многих биомаркеров воспаления, ассоциирующихся с риском развития атеросклероза, в том числе у больных подагрой [1].

Становится очевидным, что эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гомеостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, величину местного кровотока и сосудистый тонус, регулирующие АД. При ДЭ происходит дисбаланс между этими факторами, обеспечивающими все эти процессы.

При отдельных заболеваниях ДЭ активно изучается [10], но проблема состоит в изучении ее у больных с сочетанной патологией.

Заключение

Присоединение подагры существенно влияет на функционально-структурные изменения в артериальной стенке, способствует ДЭ и ухудшает течение АГ. Наиболее неблагоприятный эффект на течения АГ с подагрой оказывают такие показатели, как СРПВ, СЛСИ и уровень ЭТ-1. Определение СЛСИ, СРПВ, ЭТ-1, ИЖА наряду с такими дополнительными критериями, как ЗЭВД и ТИМ, можно использовать в качестве критериев риска развития ССО у больных АГ с подагрой.

Перспективными являются дальнейшее изучение СЛСИ, СРПВ, ЭТ-1, ИЖА, ЗЭВД, ТИМ в качестве критериев функции эндотелия у пациентов с АГ сочетанной с подагрой, а также поиск новых дополнительных диагностически значимых маркеров у больных данной когорты.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильина А.Е., Барскова В.Т., Насонов Е.Л. Подагра. Гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. *Научно-практическая ревматология*. 2009;1:56-63.
doi:10.14412/1995-4484-2009-143.
- Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US man-aged care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:103.
doi:10.1186/1471-2474-12-103.
- Uday M Khosla, Sergey Zharikov, Jennifer L Finch, Takahiko Nakagawa, Carlos Roncal, Wei Mu, Karina Krotova, Edward R Block, Sharma Prabhakar, Richard J Johnson. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67:1739-1742.
doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
- Коваленко В.М., Несукай О.Г., Яковенко Г.Ю. Ультразвуковые дослідження брахіоцефальних судин у хворих з метаболічним синдромом та гіперурикемією. *Український медичний альманах*. 2008;11(4):71-73.
- Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-938.
doi:10.5551/jat.7716.
- Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007;30(4):335-340.
doi:10.1291/hypres.30.335.
- Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Кушнір С.М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування в спеціалізованому відділенні. *Артеріальна гіпертензія*. 2009;2(4):25-58.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooh VM. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*. 1999;340:1111-1115.
doi:10.1016/0140-6736(92)93147-F.
- Carmelinda Ruggiero, Antonio Cherubini, Alessandro Ble, Angelo JG Bos, Marcello Maggio, Vishwa D Dixit, Fulvio Lauretani, Stefania Bandinelli, Umberto Senin, Luigi Ferrucci Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2005;27(10):1174-1181.
doi:10.1093/eurheartj/ehi879.
- Lottmann K, Chen X, Schedlich P.K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2):195-203.
doi:10.1007/s11926-011-0234-2.

Поступила 05.05.2015