



©А.П. Ребров, Н.А. Магдеева, И.А. Романова, 2011

УДК [616.13-018.74-02:616.12-008.331.1:616.72-002.78:616.71/.72]-07-08

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ПОДАГРОЙ ИЛИ ОСТЕОАРТРОЗОМ

АНДРЕЙ ПЕТРОВИЧ РЕБРОВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава» [8(8452)51-49-60]

НАДЕЖДА АНАТОЛЬЕВНА МАГДЕЕВА, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава» [8(8452)51-49-60]

ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА РОМАНОВА, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава» [8(8452)51-49-60]

Реферат. Целью работы явилось изучение особенностей эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия подагры или остеоартроза. Проводилось исследование антикоагулянтной, фибринолитической активности эндотелия, фактора Виллебранда. Максимальное нарушение фибринолитической активности обнаружено у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом; антикоагулянтной — у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с подагрой.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, подагра, остеоартроз.

PECULIARITIES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND PRESENCE OF GOUT OR OSTHEOARTHRITIS

A.P. REBROV, N.A. MAGDEYEVA, I.A. ROMANOVA

Abstract. The aim of the present work was a detailed study of questions connected with the peculiarities of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension, which depend on presence of gout or osteoarthritis. Anticoagulant and fibrinolytic activities and activity of Villebrand factor were investigated. Patients with arterial hypertension and osteoarthritis showed disorders of fibrinolytic activities; patients with arterial hypertension and gout showed disorders of anticoagulant activities.

Key words: endothelial dysfunction, arterial hypertension, gout, osteoarthritis.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время занимает одно из лидирующих позиций в структуре заболеваемости, значительно увеличивая риск различных сердечно-сосудистых осложнений [10]. Частота АГ увеличивается с возрастом, при этом наблюдается увеличение встречаемости коморбидных состояний, в том числе таких ревматических болезней, как подагра и остеоартроз (ОА) [2]. Сочетание различных заболеваний (метаболических нарушений, патологии костно-мышечной системы, артериальной гипертензии) увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [9]. Наибольшая частота метаболических нарушений выявлены у больных подагрой и остеоартрозом [5]. По современным данным в развитии и прогрессировании АГ большую роль играет эндотелиальная дисфункция. Все больше появляется работ по изучению особенностей эндотелиальной дисфункции при заболеваниях ревматического профиля. Так, при подагре причиной повышенного риска сердечно-сосудистой патологии исследователи считают гиперурикемию в качестве независимого фактора прогрессирования атеросклеротического процесса и хроническое воспа-

ление, усугубляющее эндотелиальную дисфункцию [7, 8, 11—13]. При ОА одна из основных задач терапии — уменьшение болевого синдрома, по поводу чего пациенты принимают различные НПВС, которые оказывают негативное влияние на функционирование эндотелия [1, 6]. Таким образом, имеется большое количество исследований, посвященных изучению эндотелиальной дисфункции при отдельных заболеваниях [3, 4]. В то же время в реальной клинической практике для пациентов старших возрастных групп характерна сочетанная патология. Именно поэтому изучение особенностей эндотелиальной дисфункции при АГ в сочетании с подагрой или остеоартрозом представляется актуальной проблемой.

Цель работы — изучение наличия и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия подагры или остеоартроза.

Материал и методы. В исследование были включены 130 больных артериальной гипертензией (длительность АГ от 1 года до 30 лет), которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли паци-

енты (30 человек), страдающие эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), не имеющие патологии костно-мышечной системы. Все больные АГ относились к группе высокого и очень высокого риска. В качестве гипотензивной терапии в стационаре пациенты принимали препараты из группы пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в адекватных дозах.

Вторую группу составили больные АГ в сочетании с первичной подагрой (50 человек). Средний возраст обследованных лиц — (52,88±2,08) года (от 30 до 70 лет). Диагноз подагры был определен на основании классификационных критериев Wallace и соавт., рекомендованных АРА в 2001 г. Средняя длительность заболевания составила (9,65±2,03) года (от 0,6 до 32 лет). Гиперурикемия определялась у 73% больных подагрой. В исследуемой группе больных аллопуринол на догоспитальном этапе принимали 29% пациентов в дозе (228,6±8,9) мг/сут (от 100 до 700 мг), средняя длительность лечения составила (1,5±0,6) года (от 0,75 до 5 лет).

В третью группу были включены 50 пациентов, страдающих остеоартрозом коленных суставов. Средний возраст составил (53,85±8,91) года. Средняя продолжительность заболевания суставов составила (6,2±0,98) года (от 1 года до 20 лет). 30 (60%) пациентов в течение 2 мес до включения в исследование постоянно принимали различные НПВС. Критериями включения в исследование были диагноз гонартроза с рентгенологической I—II стадией, наличие болевого синдрома не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале.

В исследование не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет), а также пациенты, имеющие нарушение функции печени и почек.

В контрольную группу (КГ) было включено 20 клинически здоровых лиц [средний возраст — (42,8±7,08) года], не имеющие заболеваний сердечно-сосудистой системы и патологии опорно-двигательного аппарата.

Антитромбогенные свойства сосудистой стенки (антикоагулянтная активность сосудистой стенки — АКАСС, фибринолитическая активность сосудистой стенки — 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.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, описательной статистики. Результаты расценивались как статистически значимые при величинах достигнутого уровня достоверности (p) менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования антитромбогенной активности сосудистой стенки представлены в *табл. 1*. У всех обследованных пациентов выявлено снижение активности антитромбина III до пробы с окклюзией плечевой артерии по сравнению со здоровыми обследованными ($p<0,01$). По сравнению с лицами контрольной группы у всех пациентов меньше выражено повышение активности антитромбина III после «манжеточной» пробы ($p<0,001$). Однако нарушение антикоагулянтной активности сосудистой стенки (индекс АКАСС менее 1) обнаружено лишь у больных ЭАГ и пациентов с АГ в сочетании с подагрой. У больных АГ в сочетании с ОА индекс антикоагулянтной активности сопоставим с данными контрольной группы. Кроме того, антикоагулянтная активность достоверно ниже у больных АГ в сочетании с подагрой по сравнению с аналогичным показателем лиц с ЭАГ.

При изучении ФАСС наблюдается тенденция к увеличению времени лизиса эуглобулинового сгустка у всех пациентов по сравнению со здоровыми обследованными. Однако достоверных различий между фибринолитической активностью стенки сосудов у больных подагрой в сочетании с АГ и здоровых лиц не

Т а б л и ц а 1

Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией в сочетании с подагрой и остеоартрозом (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	ОА (n=50)	Подагра (n=50)	АГ (n=30)
Активность антитромбина III до проведения манжеточной пробы, %	103,3±3,7	87,57±1,82*	92,78±0,97*	93,93±1,7*
Активность антитромбина III после проведения манжеточной пробы, %	113,62±5,3	88,5±1,55*	93,32±1,03**	94,4±1,9*
Антикоагулянтная активность сосудистой стенки, усл.ед.	1,1±0,1	1,01±0,02	0,9±0,005***	0,99±0,017*
Время фибринолиза до проведения манжеточной пробы	8,04±0,29	8,8±0,74	10,02±0,6	9,6±0,8
Время фибринолиза после проведения манжеточной пробы	6,4±0,58	9,2±0,74*	9,86±0,6**	9,8±0,8
Фибринолитическая активность сосудистой стенки, усл. ед.	1,26±0,06	0,96±0,04*	1,01±0,01	0,98±0,018

Примечание: * $p<0,01$, ** $p<0,001$ — достоверность различий между показателями лиц контрольной группы и обследованными пациентами; *** $p<0,05$ — достоверность различий между показателями больных артериальной гипертензией в сочетании с подагрой и больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Активность фактора Виллебранда у обследованных лиц (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	ОА (n=50)	Подагра (n=50)	АГ (n=30)
Активность фактора Виллебранда, %	91,0±29,0	114,7±24,33*	185±9**	151,52±12,38*

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий между показателями контрольной группы и обследованными пациентами; ** $p < 0,05$ — достоверность различий между показателями больных АГ в сочетании с подагрой и больных АГ в сочетании с ОА.

выявлено, также не отмечено существенной разницы фибринолитической активности сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с подагрой и пациентов с ЭАГ. Тем не менее у больных АГ в сочетании с ОА выявлено существенное снижение фибринолитической активности сосудистой стенки ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении антитромбогенных свойств сосудистой стенки выявленное нарушение антикоагулянтной активности стенки сосудов свойственно в большей степени пациентам с АГ в сочетании с подагрой, тогда как нарушение фибринолитической активности сосудистой стенки — пациентам с АГ в сочетании с ОА.

Результаты исследования активности фактора Виллебранда представлены в табл. 2. У обследованных пациентов с АГ в сочетании с ОА, как и у здоровых лиц, активность фВ была в пределах нормальных значений (активность фВ менее 150%). Повреждение эндотелия, т.е. повышение активности фВ более 150% определялось у 15% здоровых лиц и у 25% пациентов с АГ в сочетании с ОА. У больных ЭАГ активность фВ в среднем составляла (151,52±12,38)%, т.е. лишь незначительно превышала нормальный уровень, однако были обнаружены статистически значимые различия по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$). Повреждение эндотелия было выявлено у 40% пациентов. Существенное нарушение активности было выявлено у больных АГ в сочетании с подагрой — (185±9)%, повреждение эндотелия сосудов выявлено у 77,5% пациентов, что значительно чаще по сравнению как со здоровыми лицами, так и с больными АГ в сочетании с ОА ($p < 0,05$).

Таким образом, можно предположить, что к нарушению активности фактора Виллебранда (повреждению эндотелия) приводит не только наличие АГ, но большой вклад вносит сочетание АГ с подагрой.

На основании вышеизложенного можно предположить, что у всех пациентов с АГ имеются нарушения эндотелиальных функций. Однако в зависимости от сочетания АГ с различной патологией (подагрой или остеоартрозом) изменяется степень выраженности эндотелиальной дисфункции. Так, у пациентов с АГ в сочетании с остеоартрозом имеются максимальные среди всех трех групп нарушения фибринолитической активности эндотелия. Напротив, у больных АГ в сочетании с подагрой нарушения эндотелиальных функций в большей степени касаются антитромбогенной активности сосудистой стенки и повреждения эндотелия (повышение активности фактора Виллебранда). Указанные изменения могут быть связаны с различными точками приложения действия пато-

логического процесса, лекарственных препаратов. Известно, что при подагре большую роль играет системное воспаление, уровень урикемии, что может оказывать повреждающие действия на эндотелий. При остеоартрозе особенности эндотелиальной дисфункции, вероятно, связаны с действием НПВС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Л.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования АРТРА в России / Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, О.И. Мендель // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 24. — С.1637—1640.
2. Барскова, В.Г. Диагностика и лечение подагрического артрита / В.Г. Барскова // Лечащий врач. — 2007. — № 2. — С.88—90.
3. Инамова, О.В. Современные методы диагностики повреждения сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом / О.В. Инамова, А.П. Ребров // Саратовский научно-медицинский вестник. — 2003. — № 1(2). — С.49—54.
4. Кароли, Н.А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С.70—75.
5. Корочина, И.Э. Метаболический синдром и ревматические болезни / И.Э. Корочина, Г.Г. Багирова // Терапевтический архив. — 2006. — № 6. — С.39—47.
6. Коршунов, Н.И. Современные подходы к фармакотерапии остеоартроза / Н.И. Коршунов, О.Б. Ершова // Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С.34—38.
7. 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.
8. Alderman, M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M.H. Alderman // Cur. Hypertens Rep. — 2001. — № 3. — P.184—188.
9. Glass, C.K. Atherosclerosis: the road ahead / C.K. Glass, J.L. Wilzium // Cell. — 2001. — № 104. — P.503—516.
10. Kannel, W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W.B. Kannel // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, № 1, pt. 2. — 3S—10S.
11. Nissen, S. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators / S. Nissen, E. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — № 352. — P.29—38.
12. Johnson, R.J. Resurrection of Uric Acid as a Causal Risk Factor in Essential Hypertension / R.J. Johnson, D.I. Feig, J. Herrera-Acosta [et al.] // Hypertension. — 2005. — № 45. — P.18
13. Wer, C.J. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke / C.J. Wer, S.W. Muir, M.R. Walters, K.R. Lees // Stroke. — 2003. — № 34. — P.1951—1956.