

І.М. Фуштей<sup>1</sup>  
Д.Г. Рекалов<sup>2</sup>  
І.О. Данюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ПОДАГРУ ЧОЛОВІКІВ ІЗ СИНДРОМОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Ключові слова:** подагра, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, метаболічний синдром, подагрична нефропатія.

З метою вивчення функції ендотелію досліджено 50 чоловіків, хворих на первинну подагру з синдромом артеріальної гіпертензії (АГ), 30 чоловіків — на первинну подагру без АГ та 20 здорових чоловіків. Визначали рівні сечової кислоти, креатиніну, цистатину С у сироватці крові, цукру натще, показники ліпідограми, розраховували швидкість клубочкової фільтрації та показник альбумін/креатинін у сечі. Проводили реографічну модифікацію проби з реактивною гіперемією та визначали кінцеві метаболіти оксиду азоту. Встановлено достовірне погіршення функції ендотелію у хворих на подагру із синдромом АГ. Визначено, що гіперурикемія, гіпертригліцеридемія та рівень систолічного артеріального тиску достовірно впливають на ендотеліальну функцію. Формування дисфункції ендотелію у хворих на подагру з АГ відбувається паралельно з розвитком нефропатії та відображає системність патологічного процесу.

### ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) — найчастіший коморбідний стан, що асоціюється з подагрою. Вона може бути як наслідком перебігу первинної подагри, так і причиною розвитку вторинної подагри [4]. Причинами розвитку АГ у хворих на первинну подагру є сукупність складних метаболічних порушень, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) як наслідок ураження ниркової паренхіми в результаті хронічного перебігу подагри [5], змін реологічних властивостей крові, оксидативного стресу, спричиненого гіперпродукцією прозапальних цитокінів та вільних радикалів [7], а також прямого впливу сечової кислоти (СК) на гладком'язові клітини судин [2]. Формування вторинної подагри — результат гіпертензивної нефропатії [6], тривалого застосування ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах або діуретиків [3], що призводить до затримки СК, гіперурикемії (ГУК) та подагри.

Однією з важливих патогенетичних ланок формування АГ є ендотеліальна дисфункція (ЕД) [1]. Враховуючи, що при подагрі створюються умови для розвитку дисфункції ендотелію, перспективним є дослідження функціонального стану ендотелію та визначення факторів, що впливають на його погіршення.

Мета дослідження — порівняти особливості функціонального стану ендотелію у хворих на первинну подагру чоловіків із синдромом АГ та без супутньої АГ, а також встановити фактори, які асоційовані з розвитком ЕД та впливають на її формування у зазначених категоріях хворих.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До 1-ї (основної) групи увійшли 50 хворих на первинну подагру з синдромом АГ чоловіків,

середній вік яких становив (53,4±8,2) року. До 2-ї (групи порівняння) увійшли 30 чоловіків, хворих на первинну подагру без синдрому АГ (середній вік — 50,6±9,5 року). До 3-ї (контрольної) групи — 20 практично здорових чоловіків (середній вік 49,5±4,5 року). Середній вік маніфестації подагри для 1-ї групи становив 40,6±5,3 року (від 26 до 48 років). Тривалість хвороби становила від 3 до 25 років (медіана — 12 [7; 20] років). У пацієнтів 2-ї групи розвиток подагри відбувався в середньому на 39,7±6,3-му році життя (від 25 до 51 року), а медіана тривалості захворювання становила 10 [6; 15] років (від 2 до 24 років).

Розвиток подагри у всіх хворих 1-ї групи передував формуванню АГ. Тривалість АГ коливалася від 3 до 18 років (медіана — 8 [4; 10] років).

Хворим визначали рівень СК у сироватці крові, глюкози натще, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем креатиніну, цистатину С (ЦС) у сироватці крові та співвідношенням альбумін/креатинін в одноразовій вранішній порції сечі. Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) виконували за формулою СКD-ері.

Вивчення вазомоторної функції ендотелію проводили з використанням проби з реактивною гіперемією в її реографічній модифікації. Нами розраховано оклюзійний систолічний об'єм кровотоку до та після манжеточної проби з подальшим розрахунком ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД). У хворих проводили дослідження системи оксиду азоту з визначенням сумарних кінцевих метаболітів (NO<sub>x</sub>), нітритів (NO<sub>2</sub>) та нітратів (NO<sub>3</sub>).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програм «Statistica 6.0». Аналіз нормальності розподілу показників визначали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Для порівняння трьох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз та Н-критерій Краскела — Уоліса. Для пошуку взаємозв'язків між показниками проводили кореляційний, однофакторний регресійний та багатафакторний дисперсійний аналіз. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (М) та стандартного відхилення (m) — при нормальному розподіленні показника та у вигляді медіани (Me) і 25-ї та 75-ї перцентилі — при розподіленні, відмінному від нормального. Відмінність вважали статистично достовірною при рівні значимості критерію  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Клінічну характеристику груп дослідження наведено в табл. 1.

У чоловіків із подагрою в поєднанні із синдромом АГ відзначали більш виражені метаболічні порушення порівняно із хворими 2-ї групи та контролем (3-тя група), що проявлялось у достовірному наростанні рівня СК у сироватці крові, порушенні толерантності до вуглеводів, підвищенні ТГ та зниженні ХС ЛПВЩ.

Таблиця 1

Клінічна характеристика учасників дослідження

Показник	Група		
	1-ша (n=50)	2-га (n=30)	3-тя (n=20)
СК, мкмоль/л	530±74	478±74*	347±75***
Глюкоза натще, ммоль/л	5,4±0,97	5,1±0,86	4,7±0,63**
ЗХС, ммоль/л	5,8±1,12	5,5±0,8	4,7±0,4***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,5±0,9	3,3±0,6	2,5±0,2***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2±0,3	1,6±0,4*	1,7±0,3**
ТГ, ммоль/л	2,3±0,7	1,7±0,6*	1,1±0,3***
Креатинін, мкмоль/л	97±18	84,5±15,5*	74,5±8,4**
ШКФ, мл/хв <sup>2</sup>	80±22	96±25*	105±6,7**
ЦС, мг/л	1,78±0,41	1,35±0,29*	0,89±0,11***
А/К, мг/г	25 [14; 56]	15 [7; 29]*	8,5 [6; 11]**

У табл. 1 і 2: \*достовірна різниця між 1-ю та 2-ю групами; \*\*достовірна різниця між 1-ю і 3-ю групами; \*\*\*достовірна різниця між 2-ю і 3-ю групами.

У хворих 1-ї групи також виявлено достовірне погіршення функціонального стану нирок порівняно з іншими групами, про що свідчить підвищення рівня креатиніну та ЦС у сироватці крові, зниження ШКФ та підвищення мікроальбумінурії (МАУ). При порівнянні хворих на подагру без АГ та групи здорових осіб виявлено достовірне підвищення концентрації СК у сироватці крові, підвищення рівнів ЗХС, ТГ та ЛПНЩ, а також підвищення рівня ЦС у сироватці крові порівняно зі здоровими особами, в той час як достовірного зниження ШКФ не зафіксовано.

Результати визначення ЕЗВД та кінцевих метаболітів оксиду азоту наведено в табл. 2.

При порівнянні результатів дослідження функції ендотелію нами виявлено, що хворі на подагру із синдромом АГ характеризувалися достовірним погіршенням показників, що відображають функ-

ціональний стан ендотелію. Встановлено, що хворі основної групи характеризувалися найбільш низьким показником ЕЗВД, який був достовірно нижчим порівняно із хворими на подагру без АГ ( $p < 0,001$ ) та порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ).

У хворих 1-ї групи виявлено зниження концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту ( $p < 0,001$ ), нітритів ( $p < 0,001$ ) та нітратів ( $p < 0,001$ ) як порівняно зі хворими на подагру без АГ, так і порівняно зі здоровими особами.

Таблиця 2

ЕЗВД та концентрація кінцевих метаболітів оксиду азоту

Група	ЕЗВД, %	NO <sub>x</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>3</sub>
		мкмоль/л	мкмоль/л	мкмоль/л
1-ша (n=50)	12 [2,8; 26]	17±4,3	4,5 [3,5; 7]	12 ±3,5
2-га (n=30)	47 [38; 54]*	32,4±6,15*	8,3±2,7*	24±6,01*
3-тя (n=20)	55 [44; 60]**	24,3±3,36***	8,8±1,8**	15,5±1,9***

У дослідженні встановлено, що у хворих на подагру без синдрому АГ система регуляції синтезу оксиду азоту перебувала в стані гіперактивації. Про це свідчить достовірне ( $p < 0,001$ ) підвищення концентрації сумарних метаболітів NO та нітратів порівняно зі здоровими особами. У результаті проведення кореляційного аналізу у хворих 2-ї групи встановлено взаємозв'язок між ЕЗВД з рівнем NO<sub>x</sub> ( $R=+0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Враховуючи результати проби з реактивною гіперемією, які показали, що у хворих на подагру без АГ показник ЕЗВД статистично не відрізнявся від такого у здорових осіб, можна зробити припущення, що адекватна реакція судинної стінки забезпечується саме за рахунок гіперпродукції NO. Це свідчить про посилення роботи синтазу оксиду азоту, що є явищем хоч і компенсаторним, але небажаним для організму, адже свідчить про напруження системи синтезу NO в умовах підвищеного оксидативного стресу і є початковою стадією розвитку ЕД.

У хворих основної групи показник ЕЗВД корелював зі значеннями концентрації NO<sub>x</sub> ( $R=+0,4$ ;  $p < 0,05$ ), NO<sub>2</sub> ( $R=+0,3$ ;  $p < 0,05$ ) та NO<sub>3</sub> ( $R=+0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про взаємозв'язок між вазомоторною та нітроксилируючою функцією ендотелію.

У чоловіків із подагрою та АГ показник ЕЗВД корелював із рівнем СК ( $R=-0,5$ ;  $p < 0,05$ ), систолічного ( $R=-0,3$ ;  $p < 0,05$ ) та діастолічного артеріального тиску ( $R=-0,25$ ;  $p < 0,05$ ).

Результати проведеного однофакторного регресійного аналізу свідчать, що у хворих основної групи рівень СК впливав на концентрацію сумарних метаболітів NO (залежність достовірно апроксимувалася рівнянням регресії у вигляді  $NO_x = 34,7 - 0,03 \cdot СК$ ,  $R^2=0,56$ , нормований  $R^2=0,55$ ,  $F=27$ , похибка становила 1,6;  $p < 0,001$ ).

За даними проведеного багатофакторного дисперсійного аналізу встановлено достовірний вплив гіпертригліцеридемії (рівень ТГ > 1,7 ммоль/л) ( $p=0,001$ ) та зниження рівня ХС ЛПВЩ < 1,03 ммоль/л ( $p=0,002$ ) на показник сумарних метаболітів оксиду азоту.

У хворих на подагру без АГ було встановлено кореляцію СК з рівнем NO<sub>x</sub> ( $R=+0,5$ ;  $p < 0,05$ ) та ні-

тратів ( $R=+0,5$ ;  $p<0,05$ ). Отриманий позитивний кореляційний зв'язок між СК та рівнем нітратів свідчить, що СК є стимулювальним фактором, що напружує роботу синтазу оксиду азоту, сприяє активації перекисно-відновних реакцій та сприяє розвитку ЕД.

При дослідженні взаємозв'язку між показниками, що відображують функцію ендотелію та роботу нирок, встановлено, що у хворих на подагру з АГ ЕЗВД корелювала з показником МАУ ( $R=-0,5$ ;  $p<0,05$ ), креатиніном у сироватці крові ( $R=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), ШКФ ( $R=-0,5$ ;  $p<0,05$ ) та рівнем ЦС у сироватці крові ( $R=-0,2$ ;  $p<0,05$ ). Значення  $NO_x$  мало негативну кореляцію з рівнем МАУ ( $R=-0,2$ ;  $p<0,05$ ).

У хворих на подагру без АГ виявлено, що ЕЗВД мала зв'язок з рівнем ЦС ( $R=-0,45$ ;  $p<0,05$ ) та ШКФ ( $R=-0,4$ ;  $p<0,05$ ). Отримані результати свідчать про тісний зв'язок між станом судинного ендотелію та характеристиками, що відображають роботу нирок. Відомо, що МАУ — один із локальних проявів ЕД, тому отримана кореляція є логічним поясненням залежності функціонального стану ендотеліоцитів ниркового клубочка від системної ЕД.

## ВИСНОВКИ

1. У чоловіків на подагру із синдромом АГ відзначають погіршення функціонального стану ендотелію порівняно із хворими на подагру без синдрому АГ та здоровими особами, що проявляється в достовірному зниженні ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією та зниженні концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту.

2. У хворих на подагру без синдрому АГ нормальні значення ЕЗВД асоційовані з гіперактивацією системи оксиду азоту, яка є компенсаторним явищем на етапі формування ЕД.

3. На погіршення функціональної здатності ендотелію у хворих на подагру із синдромом АГ впливають супутні метаболічні порушення — ГУК, гіпертригліцеридемія та зниження рівня ХС ЛПВЩ у сироватці крові.

4. Розвиток ЕД у хворих на подагру із синдромом АГ відбувається паралельно з погіршенням ниркової функції та є відображенням системності патологічного процесу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Власова С.П. (2006) Дисфункція ендотелію та артеріальна гіпертензія. Офорт, Самара, 192 с.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. (2006) Механізми розвитку подагричного запалення. *Терапевт. арх.*, 6: 77–84.
3. Прокопенко Е.И., Будникова Н.Е. (2012) Злоупотребление диуретиками: взгляд нефролога. *Врач*, 12: 12–16.
4. Michael H. et al. (2010) Gout and Its Comorbidities. *Bull. NYU Hospit. J. Dis.*, 68(3): 199–203.
5. Sanchez-Lozada L.G. et al. (2002) Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal. *Am. J. Physiol.*, 283: 1105–1110.
6. Viazzi F. et al. (2005) Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*, 45: 991–996.
7. Warring W., Convery A. et al. (2003) Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin. Sci.*, 105: 425–430.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ МУЖЧИН С СИНДРОМОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И.М. Фуштей, Д.Г. Рекалов, И.А. Данюк

**Резюме.** С целью изучения функции эндотелия исследовано 50 мужчин, больных первичной подагрой с синдромом артериальной гипертензии (АГ), 30 мужчин — первичной подагрой без АГ и 20 здоровых мужчин. Определяли уровни мочевой кислоты, креатинина, цистатина С в сыворотке крови, глюкозы натощак, показатели липидограммы, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации и показатель альбумин/креатинин в моче. Проводили реографическую модификацию пробы с реактивной гиперемией и определяли конечные метаболиты оксида азота. Установлено достоверное ухудшение функции эндотелия у больных подагрой с синдромом АГ. Определено, что гиперурикемия, гипертриглицеридемия и уровень систолического артериального давления достоверно влияют на эндотелиальную функцию. Формирование дисфункции эндотелия у больных подагрой с АГ происходит параллельно с развитием нефропатии и отражает системность патологического процесса.

**Ключевые слова:** подагра, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, подагрическая нефропатия.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PRIMARY GOUT MEN WITH HYPERTENSION SYNDROME

I.M. Fushtey, D.G. Rekalov, I.O. Daniuk

**Summary.** Were studied 50 men with primary gout combined with hypertension syndrome, 30 primary gout men without hypertension and 20 healthy men for researching the endothelial function. We determined the levels of serum uric acid, creatinine, cystatin C, fasting glucose, lipidogram parameters, calculated the GFR and albumin/creatinine in urine. Were conducted the reactive hyperemia test in its rheographic modification and determine the final nitric oxide metabolites. Significant deterioration of endothelial function has been related in patients with gout and hypertension. It has been determined that the concentration of serum uric acid, triglycerides and systolic blood pressure degree significantly affect to the endothelial function. Formation of endothelial dysfunction in patients with gout and hypertension occurs in parallel with the development of nephropathy and is a result of systemic disease process.

**Key words:** gout, hypertension, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, gouty nephropathy.

### Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович  
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології  
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»  
E-mail: direc@bigmir.net