

А.Н. Бельских, М.О. Пятченков,  
В.В. Тыренко, С.Г. Бологов

## Оценка влияния плазмафереза на состояние сосудодвигательной функции эндотелия у больных подагрой

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассматривается влияние подагры на расстройства вазомоторной функции эндотелия у больных с кардиоваскулярной патологией, а также возможности их коррекции эфферентной терапией. На первом этапе обследовано 60 пациентов гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с первичной подагрой (I группа). Группу сравнения (II) составили 70 больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца без сопутствующей подагры, сопоставимых по полу, возрасту и длительности течения кардиоваскулярной патологии. Группа контроля (III) представлена 30 клинически здоровыми мужчинами. Всем пациентам проводили стандартное клинико-лабораторное обследование, степень повреждения сосудистого эндотелия определяли по количеству циркулирующих в крови эндотелиальных клеток. Вазомоторную функцию эндотелия исследовали с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии путем поминутной регистрации динамики объемной скорости кровотока сосудов микроциркуляторного русла кожи тыла кисти в пробах с вазоактивными веществами: 0,3% раствором ацетилхолина хлорида и 0,1% раствором нитроглицерина, вводимыми в кожу путем ионофореза. На втором этапе у 28 пациентов I группы с неуклонно прогрессирующим течением заболевания оценивали влияние сочетания плазмафереза с плазмообменом криосорбированной аутоплазмой на исследуемые показатели, которые определяли до и после курса эфферентной терапии.

Установлено, что пациенты с сочетанной патологией характеризуются более выраженным повреждением эндотелиальной выстилки сосудов периферического кровотока, зависящим от уровня мочевой кислоты и активности воспалительного процесса. У больных подагрой наблюдаются расстройства эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации как на макро-, так и на микрососудистом уровнях. Это свидетельствует о значительном вкладе нарушения обмена пуринов в эндотелий-опосредованные процессы регуляции сосудистого тонуса. Выявлено, что экстракорпоральная гемокоррекция оказывает положительное влияние не только на клинико-лабораторные и функциональные показатели больных подагрой, но и на состояние сосудодвигательной функции эндотелия.

**Ключевые слова:** подагра, кардиоваскулярная патология, вазомоторная дисфункция эндотелия, высокочастотная ультразвуковая доплерография, плазмаферез, сосудистый тонус, экстракорпоральная гемокоррекция.

**Введение.** Роль гиперурикемии в патогенезе подагры неоспорима, однако связь с другими состояниями, такими как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром (МС), подтверждена совсем недавно. Показано, что существует 12% увеличение смертности с каждого дополнительного 1 мг/дл мочевой кислоты (МК) у лиц с ишемической болезнью сердца [9, 12]. В многочисленных работах [7, 11] подчеркивается, что высокие плазменные уровни МК положительно связаны с увеличением случаев гипертензии как у взрослых, так и у детей. Доказана взаимосвязь повышения уратов сыворотки крови с развитием МС [1, 14]. В литературе есть указания на прогностические благоприятные эффекты гиперурикемии, так, Chamorro A. и соавт. [5] показали у больных острым ишемическим инсультом 12% увеличение шансов на хороший клинический исход с повышением уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл. Таким образом, не существует единого мнения об ассоциации гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что подталкивает исследователей к

поиску конкретных механизмов участия МК в патогенезе сопутствующей патологии. Исследования, проведенные *in vitro* и на животных моделях, позволяют предположить, что МК является биологически активным соединением, которое повышает количество медиаторов воспаления, приводя в свою очередь к сосудистым повреждениям, в том числе затрагивая эндотелиальную выстилку, участвующую в процессах регуляции тонуса сосудистой стенки. Описаны примеры, когда экспериментально-индуцированная гиперурикемия у крыс, вызванная введением оксоновой кислоты (ингибитора урикиназы), потенцировала нарушения ауторегуляции прегломерулярных сосудов, что приводило к клубочковой гипертензии. Эти физиологические нарушения были частично обратимы на фоне приема урикодепрессоров (аллопуринола, Febuxostat) [16, 18]. D.V. Corry и соавт. [4] установили, что гиперурикемия вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и оксидативный стресс путем активации ренин-ангиотензиновой системы. Sanchez-Lozada L.G. и соавт. [17] в исследовании по

воздействию растворимой МК на эндотелиальные клетки аорты человека выявили связь эндотелиальной дисфункции (ЭД) со снижением митохондриальной массы и недостаточным синтезом аденозинтрифосфата.

В противоположность этому, МК как сильный антиоксидант также обладает потенциально защитным эффектом, сопоставимым с действием витамина С. Высокие концентрации уратов связаны с повышением антиоксидантной способности сыворотки и снижением активности окислительного стресса при физических нагрузках у здоровых лиц. Waring W.S. и соавт. [20] показали, что острое воздействие гиперурикемии в отличие от других факторов риска, связанных с ЭД, не ухудшает состояние сердечно-сосудистой системы у здоровых мужчин. Эти данные опровергают причинно-следственную связь между гиперурикемией и атеросклерозом. Таким образом, одновременное про- и антиоксидантное действия МК, неуточненное влияние ее на сосудистый эндотелий оставляют открытым вопрос о роли гиперурикемии в патогенезе коморбидных состояний у больных подагрой.

Большое количество работ [15, 19] посвящено влиянию консервативной терапии на функцию эндотелия у пациентов с нарушением обмена пуринов. Установлено, что прием 300 мг аллопуринола на протяжении месяца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью значительно повышал скорость кровотока в сосудах предплечья в ответ на ацетилхолин и достоверно сокращал уровень плазменного малонового диальдегида. Кроме того, у больных ишемической болезнью сердца 600 мг/сут аллопуринола улучшали эндотелий-зависимую вазодилатацию, а также показатели жесткости сосудистой стенки [6]. Несмотря на достижения современной фармакологии, число пациентов, требующих использование аферезных технологий в комплексном лечении подагры, не сокращается. Установлено, что методики экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) являются высокоэффективными в элиминации из крови избыточной МК, холестерина, фибриногена, нормализуют уровень медиаторов системного воспаления, функциональные показатели, благоприятно сказываются на течении сопутствующей патологии [3], однако работ, посвященных влиянию ЭГК на вазомоторную функцию эндотелия у больных подагрой, нами не встречено.

**Цель исследования.** Изучить вклад ассоциированного нарушения обмена пуринов в расстройстве сосудодвигательной функции эндотелия у больных кардиоваскулярной патологией. Исследовать эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые реакции сосудов микроциркуляторного русла кожи, а также оценить возможность их коррекции с помощью ЭГК.

**Материалы и методы.** На первом этапе обследовано 60 мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированных с первичной подагрой (I группа). Диагноз подагры

удовлетворял классификационным критериям. Условием включения пациентов в исследование являлось выявление нарушения пуринового обмена, предшествующее дебюту сердечно-сосудистой патологии. Группу сравнения (II) составили 70 больных ГБ и ИБС без сопутствующей подагры, сопоставимых по полу, возрасту и длительности течения кардиоваскулярной патологии. Группа контроля (III) была представлена 30 клинически здоровыми мужчинами. Критериями исключения из исследования являлись острый подагрический артрит, вторичная подагра, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения. Средний возраст больных подагрой составил  $65,3 \pm 0,6$  года. Длительность заболевания на момент обращения –  $9,1 \pm 0,4$  года. У 42 (70%) пациентов этой группы при обследовании выявлена гиперурикемия (уровень МК более 420 мкмоль/л).

Всем пациентам проводили общеклинический анализ крови и мочи; биохимическое исследование с определением концентрации глюкозы, МК, показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, b-липопротеидов). Активность воспалительного процесса оценивали по уровню С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фибриногена, сиаловых кислот. Выраженность повреждения сосудистой стенки определяли по количеству циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методике J. Hladovec [2].

Для оценки влияния МК на степень выраженности исследуемых показателей все больные подагрой были разделены на 2 подгруппы: IA с уровнем МК ниже медианы (467 мкмоль/л) и IB с уровнем МК выше медианы.

Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали с помощью аппарата «Минимакс-Допплер-К» датчиком 25 МГц путем поминутной регистрации динамики объемной скорости кровотока ( $Q_{as}$ , мл/мин) сосудов микроциркуляторного русла кожи тыла кисти в пробах с вазоактивными веществами: 0,3% раствором ацетилхолина хлорида (Ах) и 0,1% раствором нитроглицерина (Ng), вводимыми в кожу путем ионофореза (аппарат «ЭЛФОР-ПРОФ»). С целью исключения электрофоретического влияния других ионов для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду, входящую в состав диализирующих растворов. Анод располагали на тыльной поверхности кисти, катод – на ладонной, сила тока – в пределах 0,5–0,8 мА. Для более наглядного графического отображения динамики тканевого кровотока исходную величину  $Q_{as}$  принимали за 100%, процент прироста –  $\Delta Q_{as}(\%)$  засчитывали как:  $Q_{as}(\% \text{ увел.}) = Q_{as}(\text{max}) - Q_{as}(\text{исх.}) / Q_{as}(\text{исх.}) \times 100$ .

Признано, что релаксация сосудов микроциркуляторного русла кожи, сопровождающаяся ростом доплерографических показателей, вызвана увеличением образования оксида азота (NO), простагландина I<sub>2</sub>, эндотелиального гиперполяризующего фактора в ответ на стимуляцию Ах мускариновых

Таблица

**Сравнительная характеристика течения кардиоваскулярной патологии у больных подагрой и пациентов без нарушения пуринового обмена, n (%), M±m**

| Показатель  | Подагра+ИБС+ГБ | ИБС+ГБ       |
|---|----------------|--------------|
| Возраст, лет  | 65,3±0,6       | 63,6±0,6***  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                      | 30,3±0,5       | 26,1±0,3**   |
| Длительность течения ИБС, лет                               | 4,4±0,3        | 4,6±0,3***   |
| Наследственная отягощенность по ИБС                         |                |              |
| Отец  | 18 (30)        | 26 (65)***   |
| Мать  | 14 (23,3)      | 28 (40)*     |
| Количество ангинозных приступов в неделю                    | 3,5±0,4        | 1,7±0,2**    |
| Потребность в сублингвальной приеме нитроглицерина в неделю | 3,0±0,4        | 2,2±0,3***   |
| Длительность течения ГБ, лет                                | 6,8±0,4        | 7,0±0,4***   |
| Наследственная отягощенность по ГБ                          |                |              |
| Отец  | 18 (30)        | 14 (20)***   |
| Мать  | 22 (36,7)      | 40 (57,1)*   |
| Кризовость течения  | 24 (40)        | 14 (20)*     |
| Неврологическая симптоматика при повышении АД               | 20 (33,3)      | 16 (22,9)*** |
| Мах. САД, мм рт. ст.  | 181,2±3,3      | 168,6±2,8*   |
| Мах. ДАД, мм рт. ст.  | 101,8±1,3      | 97,4±1,1*    |
| Гипергликемия (глюкоза крови натощак >6,1 ммоль/л)          | 25 (41,7)      | 20 (28,6)*** |
| Гиперлипидемия (холестерин >6,0 ммоль/л)                    | 28 (46,7)      | 24 (34,3)*** |

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; различия по сравнению с данными лиц I группы: \* – p<0,05; \*\* – p<0,001; \*\*\* – p>0,05.

рецепторов. Этот эффект позволяет оценить состояние эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) определяется способностью гладкомышечных клеток сосудистой стенки к расслаблению в ответ на действие нитроглицерина как донатора NO.

ЭД проявляется в снижении выраженности реакции на вазоактивные вещества: максимальное значение прироста Qas в пробе с Ах меньше, чем в случае реакции на Ng и пропорционально степени дисфункции. В исследованиях Lu Q. et al. [13] показано, что ЭД, как генерализованный патологический процесс, в равной степени проявляется как на микро-, так и на макрососудистом уровнях.

Для исследования поток-опосредованной вазодилатации магистральных сосудов (проба с реактивной гиперемией), позволяющей оценить продукцию NO эндотелиальными клетками, стимулируемую напряжением сдвига, использовали датчик с частотой 10 МГц. У испытуемых в покое на 3–5 см выше локтевой ямки определяли фоновую максимальную линейную скорость (Vas, см/с) кровотока в плечевой артерии. Затем накладывали манжету тонометра выше места локализации и нагнетали давление до величины на 50 мм ст. рт., превышающей систолическое артериальное давление, сохраняя его в течение 3 мин. Сразу после спуска воздуха из манжеты повторно регистрировали скоростные показатели в течение 1–2 мин. Критерием положительной пробы считали ΔVas в плечевой артерии более чем 20%.

На втором этапе у 28 пациентов I группы с неуклонно прогрессирующим течением заболевания оценивали влияние плазмафереза (ПА) в сочетании с плазмообменом криосорбированной аутоплазмой (ПО КСАП) на ранее исследуемые показатели, определяемые до и после курса ЭГК. Процедуры ПА и ПО КСАП больным проводили на аппарате «PCS 2» фирмы «Haemonetics» (Соединенные Штаты Америки). Объем плазмозамещения при ПА составлял 30–40% объема циркулирующей плазмы (ОЦП), при ПО КСАП от 50 до 80% ОЦП.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у больных подагрой значимо чаще отмечались ангинозные приступы, требовавшие приема нитропрепаратов. В анамнезе у пациентов с нарушениями пуринового обмена регистрировались достоверно более высокие значения артериального давления, кризовое течение ГБ. Неврологическая симптоматика при повышении артериального давления встречалась у трети больных с подагрой (табл.).

Среди пациентов с сочетанной патологией преобладали лица с избыточной массой тела и нарушениями углеводного и липидного обменов. Так, практически у половины (41,7%) пациентов I группы выявлено превышение уровня глюкозы крови натощак разной степени выраженности, у 46,7% – гиперхолестеринемия. Полученные данные согласуются с результатами многоцентрового исследования, проведенного Бар-

сковой В.Г и соавт. [1], и еще раз подтверждает высокую встречаемость компонентов метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой.

Выявлено, что у больных подагрой средние показатели, характеризующие липидный обмен, были значимо выше, чем у пациентов без нарушений пуринового обмена: холестерин – 6,2±0,2 и 5,6±0,2 ммоль/л; триглицериды – 2,4±0,2 и 1,9±0,1 ммоль/л, b-липопротеиды – 686,3±28,3 и 534,3±7,8 Ед соответственно (p<0,05). Также у больных с сочетанной патологией наблюдалось значимое повышение показателей системного воспаления: СРБ – 10,2±1,5 и 2,9±0,2 мг/л, сиаловые кислоты – 3,2±0,1 и 2,5±0,1 ммоль/л, СОЭ – 20,6±1,3 и 9,7±0,6 мм/ч, фибриноген – 5,4±0,2 и 3,2±0,2 г/л, ЦИК – 52,9±2,3 и 45,3±1,4 опт. ед. (p<0,05).

Количество ЦЭК у обследуемых I группы значительно превышало аналогичный показатель группы сравнения –  $12,2 \pm 0,8$  и  $7,7 \pm 0,4 \times 10^4/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ). У больных подагрой с более высоким уровнем МК гиперэндотелиоцитемия была достоверно более выражена по сравнению с пациентами, уровень МК которых был ниже медианы ( $17,0 \pm 0,7$  против  $7,5 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$ ). Выявлена значимая взаимосвязь концентрации ЦЭК с возрастом обследуемых больных ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ), концентрацией МК ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем сиаловых кислот ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), фибриногена ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$ ), СОЭ ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,01$ ), ЦИК ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Все это свидетельствует о том, что данная категория больных характеризуется комплексным нарушением обмена веществ (пуринового, липидного, углеводного), компоненты которого, потенцируя друг друга, приводят тем самым к ускоренному развитию и прогрессированию соответствующих патологических состояний. Еще раз показано, что хроническое воспаление, присущее подагре, тесно связано с ЭД. Воспалительные цитокины повышают сосудистую проницаемость, снижают вазорегуляторный ответ, увеличивают адгезию лейкоцитов к эндотелию и способствуют образованию тромбов, стимулируя прокоагулянтную активность.

При исследовании ЭЗВД в пробе с электрофорезом Ах у здоровых лиц с первой минуты отмечался резкий прирост Qas ( $41,6 \pm 1,1\%$ ), достигший максимума к концу второй минуты ( $53,1 \pm 1,5\%$ ). Начиная с третьей минуты, отмечалось постепенное снижение Qas, к седьмой минуте исследуемые показатели не отличались от фоновых значений. В I и II группах регистрировалось более плавное нарастание Qas. К первой минуте тканевая перфузия достоверно увеличилась на  $6,1 \pm 0,8$  и  $17,1 \pm 1,4\%$  к исходным показателям соответственно ( $p < 0,01$ ), с достижением максимального прироста в  $35,1 \pm 0,7\%$  на четвертой минуте у больных подагрой и  $40,3 \pm 1,1\%$  на третьей минуте в группе пациентов без нарушений пуринового обмена. Затем Qas постепенно снижалась, длительность реакции при этом была на одну минуту больше, чем в группе контроля (рис. 1).

Профиль ответа на Ах в подгруппах I А и I Б имел схожие черты и проявлялся в постепенном нарастании Qas. Пик реакции, зарегистрированный на четвертой минуте, достоверно различался в подгруппах и соответственно составил –  $138,2 \pm 0,8$  и  $133,1 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ), рисунок 2.

У больных подагрой выявлена обратная корреляционная связь между уровнем ЭЗВД –  $\Delta Qas$  (%) Ах и концентрацией МК ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,01$ ), ЦЭД ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), холестерина ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и СРБ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией вне зависимости от наличия ассоциированной подагры определены нарушения ЭЗВД сосудов периферического кровотока. Выявлено достоверно значимое снижение амплитуды реакции на Ах в группе больных с нарушениями пуринового обмена,

зависящее от выраженности гиперурикемии, гиперхолестеринемии, целостности сосудистой стенки, активности воспалительного процесса. Полученные данные согласуются с результатами D.H. Kang и соавт. [10], в которых МК вызывала СРБ-опосредованное воспаление в культивируемых клетках гладких мышц сосудов путем активации митоген-активируемой протеинкиназы, которая, в свою очередь, играет важную роль в процессах пролиферации. Также значимую роль играет пониженная чувствительность гладкомышечных клеток к NO.

После внутрикожного введения Ng, начиная с первой минуты, во всех группах отмечен значимый прирост Qas по сравнению с фоном. Максимальная

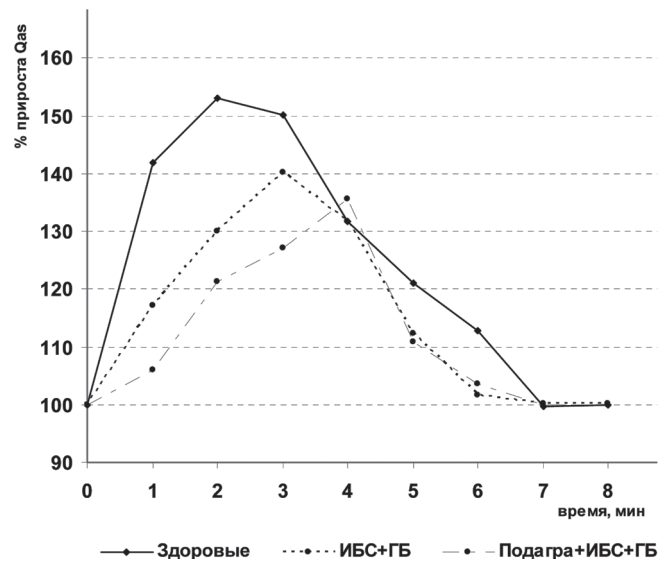


Рис. 1. Динамика объемной скорости кровотока в ходе пробы с Ах в исследуемых группах

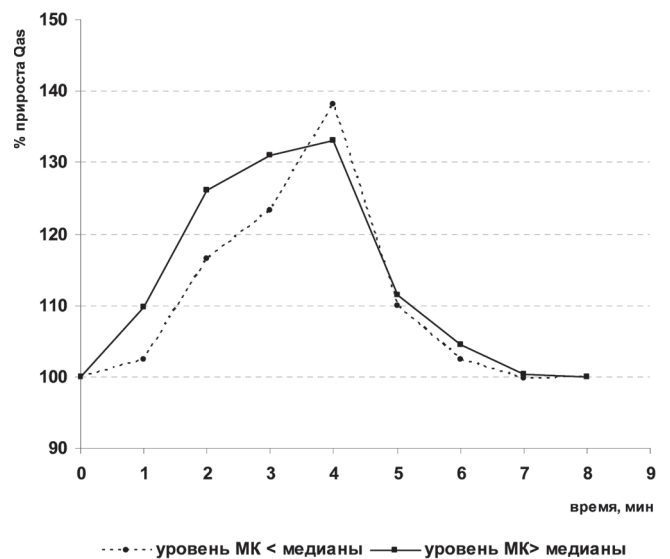


Рис. 2. Динамика объемной скорости кровотока в ходе пробы с Ах у больных подагрой в зависимости от уровня мочевой кислоты

амплитуда реакции у здоровых лиц, зафиксированная на четвертой минуте, составила  $152,9 \pm 1,0\%$ . Значимого ответа на вазоактивное вещество в этой группе не наблюдалось, начиная с седьмой минуты. Динамика скоростных показателей тканевого кровотока в I и II группах была идентична, максимальный прирост Qas, отмеченный на третьей минуте, достоверно различался у обследуемых пациентов и соответственно составил  $130,2 \pm 0,6$  и  $137,8 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,001$ ). Реакция у обследуемых больных завершилась аналогично группе контроля на седьмой минуте (рис. 3).

Характер реакции на Ng у больных подагрой рандомизированных по уровню МК существенно не отличался ни по профилю ответа, ни по максимальному приросту Qas (рис. 4).

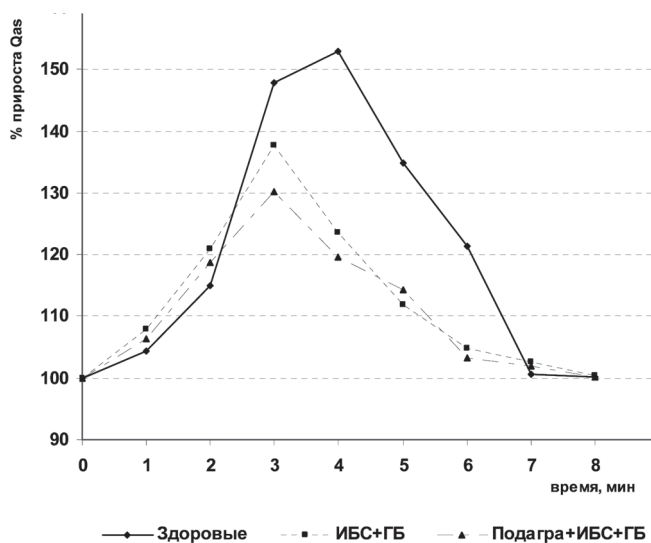


Рис. 3. Динамика объемной скорости кровотока в ходе пробы с Ng в исследуемых группах

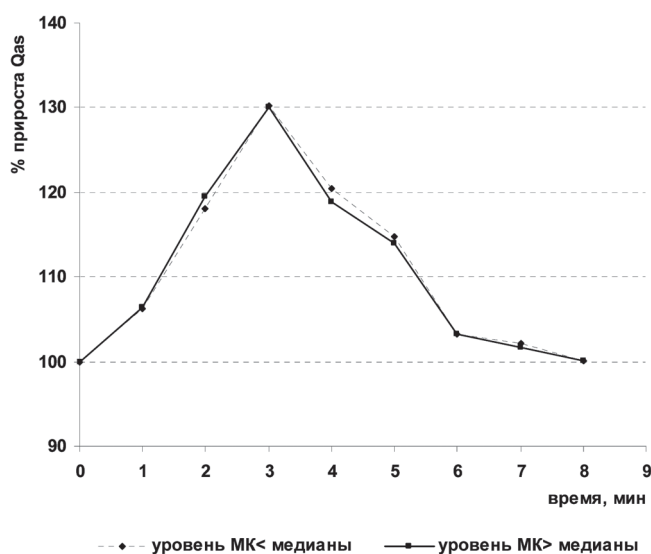


Рис. 4. Динамика объемной скорости кровотока в ходе пробы с Ng у больных подагрой в зависимости от уровня мочевой кислоты

Полученные данные свидетельствуют об отягчающем вкладе ассоциированной подагры в процессы гуанозинмонофосфат опосредованного расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки в ответ на действие NO.

При исследовании функционального состояния эндотелия магистральных артерий выявлено, что после снятия манжеты тонометра наблюдалось увеличение линейной скорости кровотока в плечевой артерии в группе здоровых лиц на  $30,4 \pm 1,7\%$ , в группе больных без нарушения обмена пуринов – на  $24,2 \pm 0,8\%$ , в группе больных подагрой – на  $18,4 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Критериям положительной пробы соответственно удовлетворяли: 30 (100%), 46 (65,7%), 24 (40%) обследуемых. Средний прирост линейной скорости кровотока  $\Delta Vas$  (%) в I группе значимо коррелировал с возрастом ( $r = -0,51$ ), ИМТ ( $r = -0,22$ ), уровнем холестерина ( $r = -0,74$ ), триглицеридов ( $r = -0,25$ ), b-липопротеидов ( $r = -0,31$ ), глюкозы ( $r = -0,17$ ), МК ( $r = -0,53$ ), СРБ ( $r = -0,28$ ), фибриногена ( $r = -0,31$ ), СОЭ ( $r = -0,23$ ), ЦЭК ( $r = -0,34$ ). Таким образом, полученные данные согласуются с результатами пробы с ионофорезом Ах, что еще раз подтверждает масштабность патологического процесса, затрагивающего сосуды разного калибра.

На фоне применения ЭГК большинство пациентов отмечало улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности суставного болевого синдрома. Положительная тенденция также отмечена по лабораторным данным: уровень мочевой кислоты снизился на 31,7% (с 544,9 до 372,1 мкмоль/л), b-липопротеидов на 31% (с 731,4 до 505 Ед). Динамика других лабораторных показателей представлена на рисунке 5.

После курса ЭГК в пробе с Ах (рис. 6) произошло достоверное повышение уровня ЭЗВД с  $134,9 \pm 1,0$  до  $139,6 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Профиль реакции за исключением более раннего пика амплитуды практически не изменился.

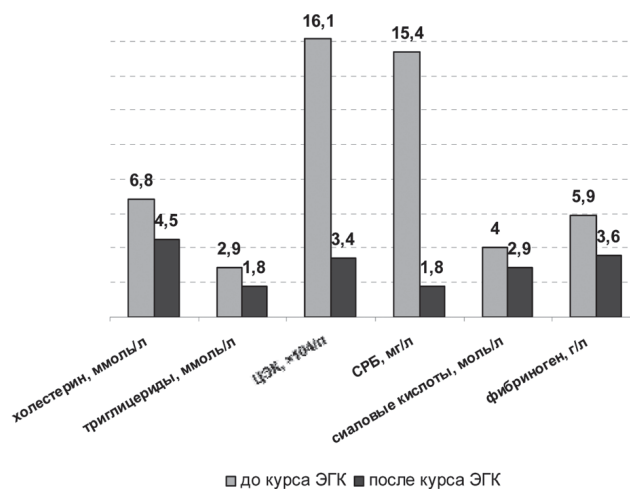


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей в ходе курса ЭГК

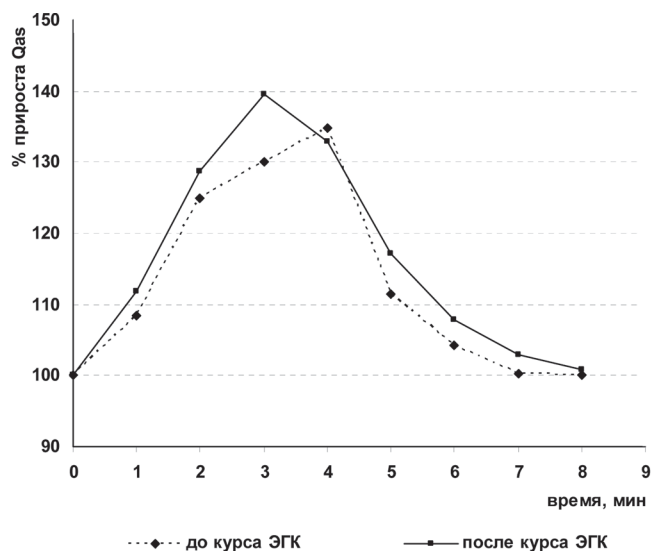


Рис. 6. Динамика объемной скорости кровотока в ходе пробы с Ах до и после курса ЭГК

Существенных различий в кинетике ответа на ионофорез Ng выявлено не было. Максимальный прирост Qas, зафиксированный на третьей минуте, статистически не отличался до и после курса эфферентной терапии ( $130,3 \pm 0,9$  и  $131,1 \pm 1,1\%$ ). Профиль и длительность реакции были идентичны (рис. 7).

Исследование поток-зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией показало достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение прироста  $\Delta Vas$  в плечевой артерии: до ЭГК –  $14,6 \pm 0,6\%$ , после ЭГК –  $18,2 \pm 1,2\%$ . Следовательно, курсовое применение ЭГК оказывает положительное влияние как на клинико-лабораторные показатели у больных подагрой, так и на состояние сосудодвигательной функции эндотелия. Однако, анализируя полученные данные, стоит учитывать результаты исследования George J. и соавт. [8], которые

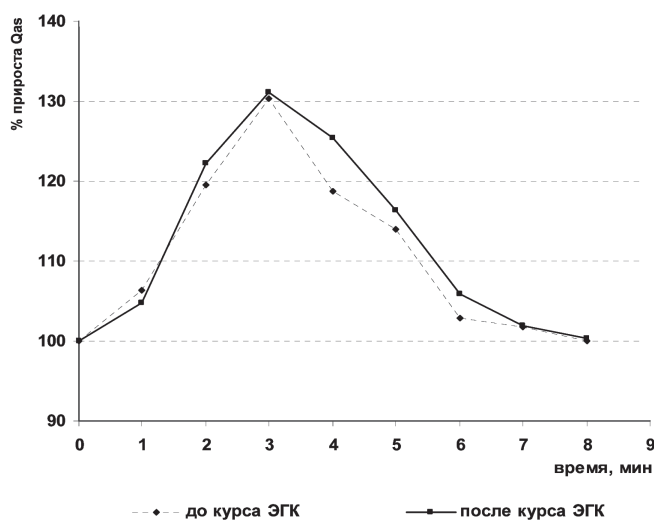


Рис. 7. Динамика объемной скорости кровотока в ходе пробы с Ng до и после курса ЭГК

не только выявили дозозависимое влияние аллопуринола на сосудистый эндотелий у пациентов с сердечной недостаточностью, но и показали, что механизм улучшения ЭД заключается в его способности снижать степень выраженности оксидативного стресса, а не в уменьшении концентрации МК. Таким образом, выявленная ассоциация уровня уратов сыворотки с состоянием сосудодвигательной функции эндотелия не означает, что МК оказывает непосредственное патогенное влияние на эндотелий-опосредованные процессы регуляции сосудистого тонуса. Гиперурикемия в данном случае является лишь показателем активности ксантиноксидазы, которая, как известно, способна восстанавливать кислород до супероксида, потенцируя тем самым оксидативный стресс, являющийся в свою очередь одним из ведущих звеньев кардиоваскулярного континуума. Методы эфферентной терапии наряду с аллопуринолом могут улучшать вазомоторную функцию эндотелия, однако конкретные механизмы этого благотворного влияния требуют дальнейшего уточнения.

**Заключение.** Показано, что группа пациентов с сочетанной патологией характеризуется более выраженным повреждением эндотелиальной выстилки сосудов периферического кровотока, зависящими от уровня мочевой кислоты и активности воспалительного процесса. У больных подагрой наблюдаются расстройства эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации как на макро, так и на микрососудистом уровне, что свидетельствует о значительном вкладе нарушения обмена пуринов в эндотелий-опосредованные процессы регуляции сосудистого тонуса. Экстракорпоральная гемокоррекция оказывает положительное влияние не только на клинико-лабораторные и функциональные показатели у больных подагрой, но и на состояние сосудодвигательной функции эндотелия.

Литература

1. Барскова, В.Г. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования / В.Г. Барскова [и соавт.] // Научн.-практ. ревматол. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 15–18.
2. Петрищев, Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев [и соавт.] // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
3. Соколов, А.А. Экстракорпоральная гемокоррекция при болезнях накопления // Эфферентная терапия (в комплексном лечении внутренних болезней) / под ред. проф. А.Л. Костюченко. – СПб.: Фолиант, 2003. – С. 339–418 с.
4. Corry, D.B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B. Corry [et al.] // J. hypertens. – 2008. – Vol. 26. – № 2. – P. 269–275.
5. Chamorro, A. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke / A. Chamorro [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – № 4. – P. 1048–1052.
6. Farquharson, C.A. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure / C.A. Farquharson [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – № 2. – P. 221–226.

7. Feig, Daniel I. The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young / Daniel I. Feig // The journal of clinical hypertension. – 2012. – Vol. 14. – № 6. – P. 346–352.
8. George, J. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid / J. George [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – № 23. – P. 2508–2516.
9. Jin, M. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases / M. Jin [et al.] // Front biosci (Landmark Ed). – 2012. – Vol. 17. – № 11. – P. 656–669.
10. Kang, D.H. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells / D.H. Kang [et al.] // J. Am. soc. nephrol. – 2005. – Vol. 16. – № 12. – P. 3553–3562.
11. Kim, S.Y. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Kim [et al.] // Arthritis care res (Hoboken). – 2010. – Vol. 62. – № 2. – P. 170–180.
12. Krishnan, E. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout / E. Krishnan [et al.] // Arch. intern. med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1104–1110.
13. Lu, Q. Micro- and macrocirculatory effects of apheresis in patients with familial hyperlipidemia / Q. Lu [et al.] // Ther. apheresis and dialysis. – 2003. – Vol. 7. – № 1. – P. 115–120.
14. Onat, A. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study / A. Onat [et al.] // Am. j. hypertens. – 2006. – Vol. 19. – № 10. – P. 1055–1062.
15. Rajendra, N.S. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris / N.S. Rajendra [et al.] // J Am coll. cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 820–828.
16. Sanchez-Lozada, L.G. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L.G. Sanchez-Lozada [et al.] // Kidney int. – 2005. – Vol. 67. – № 1. – P. 237–247.
17. Sanchez-Lozada, L.G. Uric Acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations / L.G. Sanchez-Lozada [et al.] // Nephron exp. nephrol. – 2012. – Vol. 121. – № 3–4. – P. 71–78.
18. Sanchez-Lozada, L.G. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia / L.G. Sanchez-Lozada [et al.] // Nephrol. dial. transplant. – 2008. – Vol. 23. – № 4. – P. 1179–1185.
19. Sezai, A. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial) / A. Sezai [et al.] // Circ. j. – 2013. – Vol. 77. – № 8. – P. 2043–2049.
20. Waring, W.S. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults / W.S. Waring [et al.] // Heart. – 2004. – Vol. 90. – № 2. – P. 155–159.

A.N. Belskih, M.O. Pyatchenkov, V.V. Tyrenko, S.G. Bologov

### Estimation of influence of plasmapheresis on status of vasculomotor or endothelial function in patients with gout

**Abstract.** *Impact of gout on vasomotor endothelial function disorders in patients with cardiovascular pathology, as well as possibility of their correction by methods of efferent therapy is reviewed. At the first stage 60 patients with essential hypertension and ischemic heart disease associated with primary gout were examined (I group). The comparative group (II) included 70 patients with essential hypertension and ischemic heart disease without associating gout, matched on gender, age and duration of cardiovascular pathology. The control group (III) consists of 30 healthy man. All the patients got standard clinical and laboratory examination; degree of vascular endothelium damage was determined by the number of endothelial cells circulating in blood. The vasomotor endothelial function was investigated by high-frequency ultrasound Doppler examination by means of per minute registration of dynamics of volume velocity in blood flow of microcirculatory vessels of the skin of the back of the hand in the samples with the vascular active substances: 0,3% solution of acetylcholine chloride and 0,1% solution nitroglycerine, injected into the skin by iontophoresis. On the second stage 28 patients from group I with constant impairment of their disease were examined. Influence of plasmapheresis combination with plasma exchange of cryosorbed autoplasm on studied parameters which were determined before and after course of efferent therapy was estimated. It is determined that patients with combined pathology have more expressed damage of endothelium of peripheral vessels, depending on uric acid level and activity of inflammatory process. It is observed disorders of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation, as well as on macro- and microvessel levels. It demonstrates the significant contribution of the metabolic disorders of purine in endothelium-mediated processes of vasculomotor tonus regulation. It is revealed, that extracorporeal hemocorrection influences positively not only clinical and laboratory and functional parameters in patient with gout, but also condition of vasculomotor function of endothelium.*

**Key words:** *gout, cardiovascular pathology, vasomotor disorder of endothelium, high-frequency ultrasound Doppler examination, plasmapheresis, vascular tone, extracorporeal hemocorrection.*

Контактный телефон: 8-921-996-23-14; e-mail: vadim\_tyrenko@mail.ru