

БЕЛЬСКИХ А. Н., ПЯТЧЕНКОВ М. О.,
ТЫРЕНКО В. В., БОЛОГОВ С. Г., ТИШКО В. В.

Динамика показателей регионарной гемодинамики и микрососудистой реактивности на фоне использования модифицированных методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных подагрой

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Реферат

Тесная взаимосвязь подагры с сердечно-сосудистой патологией не вызывает сомнений. Однако влияние мочевой кислоты на расстройства микроциркуляции у этой категории больных остается малоизученным. Целью исследования было изучить вклад подагры в нарушения периферического кровотока и адаптационный резерв системы микроциркуляции у больных сердечно-сосудистой патологией, а также оценить возможности их коррекции с использованием методов эфферентной терапии.

На первом этапе обследованы 60 пациентов гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с первичной подагрой. Группу сравнения составили 70 больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца без сопутствующей подагры, сопоставимых по полу, возрасту и длительности течения сердечно-сосудистой патологии. Для оценки состояния микроциркуляторного кровотока применяли высокочастотную ультразвуковую доплерографию и комплекс функциональных проб (постуральная, гиперкапническая, гипервентиляционная, холодовая). На втором этапе у 28 больных подагрой с неуклонно прогрессирующим течением заболевания оценивали влияние сочетания плазмафереза с плазмообменом криосорбированной аутоплазмой на исследуемые показатели, определяемые до и после курса эфферентной терапии.

Установлено, что у больных сердечно-сосудистой патологией нарушенный обмен пуринов сопутствует более выраженным расстройствам регионарной гемодинамики. Расстройства процессов регуляции тканевого кровотока могут быть опосредованы гиперурикемией. Курсовое применение экстракорпоральной гемокоррекции является не только эффективным методом снижения уровня мочевой кислоты, но и позволяет значительно улучшить скоростные показатели микроциркуляции, повысить ее адаптационный резерв.

Ключевые слова: подагра, сердечно-сосудистая патология, микроциркуляция, высокочастотная ультразвуковая доплерография, сосудистая реактивность, экстракорпоральная гемокоррекция.

Введение

Роль мочевой кислоты (МК) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний была предметом дискуссии в течение многих лет. Большинство крупных эпидемиологических исследований подтвердили гипотезу о том, что гиперурикемия является мощным предиктором повышенной частоты сосудистых событий и смертности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нарушениями углеводного обмена и другими заболеваниями [5]. Так, у больных с сахарным диабетом концентрация МК выше 295 мкмоль/л связана с почти двойным увеличением риска инсульта. Высокие концентрации уратов сыворотки у больных с гипертонической болезнью (ГБ) ассоциируются с повышенной сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин [10, 17]. Гиперурикемия служит надежным прогностическим показателем смертности, потребности в трансплантации сердца и госпитальной летальности у пациентов с сердечной недостаточностью. Существует мнение, что повышенный уровень МК у больных с сердечно-сосудистой патологией просто свидетельствует о наличии других факторов риска, таких как гипертензия или

диабет, терапия диуретиками, нарушение функции почек или атеросклероз. Однако даже у пациентов с нормальной функцией почек гиперурикемия может отражать повышенную активность ксантиноксидазы и оксидативного стресса. Действие ксантиноксидазы приводит к генерации супероксид-аниона и является одним из основных источников активных форм кислорода, молекулярные эффекты которых в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний считаются общепризнанными [12]. Образовавшийся супероксид-анион инактивирует оксид азота (NO), что приводит к образованию пероксинитрита, который также является сильным окислителем. Это, в свою очередь, препятствует эндотелийзависимому расширению сосудов, ограничивает благоприятный эффект NO на агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток, вызывает окисление ДНК и липидов. С другой стороны, существует доказательство того, что МК обладает антиоксидантной активностью, а гиперурикемия — это физиологический и, возможно, защитный ответ на окислительный стресс [18]. В исследовании с участием 800 пациентов с ишемическим инсультом повышение уровня уратов

сыворотки на 1 мг/дл было связано с 12 %-м увеличением шансов на хороший клинический исход [7]. Таким образом, МК является не просто инертным конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека, а, скорее всего, обладает антиоксидантным потенциалом, прооксидантным и провоспалительным эффектами. Однако остается открытым вопрос, какое клиническое значение имеют эти эффекты в развитии и прогрессировании сосудистой патологии при подагре. В связи с неуклонным ростом на протяжении последних нескольких десятилетий числа пациентов с нарушениями пуринового обмена, уточнение возможного неблагоприятного воздействия гиперурикемии на течение сопутствующих заболеваний имеет огромное прогностическое значение для общественного здравоохранения. Формирование коморбидной патологии затрудняет терапевтический контроль, а также неблагоприятно влияет на долгосрочный прогноз [1].

Все большее значение в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний получают расстройства микроциркуляции. С ростом доступности современных технологий накапливаются доказательства того, что изменения структуры и функции микрососудистого русла можно увидеть задолго до наступления явной манифестной патологии, а микроангиопатии являются не только следствием поражения крупных сосудов, но и могут быть и патогенетической основой разных заболеваний [8, 19]. В многочисленных исследованиях детально изучены нарушения микроциркуляции при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, подагре [4]. Между тем значительный интерес представляют работы по изучению вклада нарушений пуринового обмена в расстройства периферического микрокровотока у больных кардиоваскулярной патологией.

Кровеносная система должна не только поддерживать перфузию в тканях, но и контролировать кровотоки в соответствии с меняющимися требованиями. Для достижения этой цели сосудистой системе требуется адекватно отвечать на различные стимулы (механические импульсы, напряжение кислорода, углекислого газа, других метаболитов и вазоактивных веществ). Местный контроль кровотока достигается за счет сокращения и расслабления гладкомышечных клеток в стенках артериол. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки в значительной степени отвечают за обработку, интеграцию и реагирование на эти многочисленные раздражители.

Современные методы исследования микрокровотока могут выявлять изменения в структуре и функции сосудов, определять их эндотелийзависимые или независимые реакции. Идеальный метод должен в относительно короткий период обеспечить возможность неинвазивно получить воспроизводимые результаты измерений, независимо от характеристики тканей. Кроме того, полученные данные должны быть доступными для понимания в повседневной клинической практике [9]. Высоко-частотная ультразвуковая доплерография (прибор «Минимакс–Допплер–К») позволяет не только оценить количественные скоростные характеристики

кровотока сосудов различного калибра, но и определить качественный состав лоцируемого участка тканей (преимущественно веноулярное, артериолярное или капиллярное наполнение). Поскольку кожа является легко доступным объектом для оценки периферических микрососудов, полученные данные могут быть использованы в качестве суррогатного маркера системной микрососудистой дисфункции при различных заболеваниях [16].

Современные терапевтические стратегии рекомендуют поддерживать концентрацию МК сыворотки крови у больных подагрой ниже 6,0 мг/дл для содействия растворению сформировавшихся депозитов, что ведет к профилактике повторных подагрических атак. Строгий контроль уровня МК в целевом диапазоне также является перспективной тактикой для профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии, связанной с гиперурикемией [15].

На протяжении последних 50 лет аллопуринол является основным препаратом, нормализующим обмен и выделение пуринов. В ряде исследований, в том числе двух плацебоконтролируемых, была продемонстрирована его способность уменьшать проявления дисфункции эндотелия у человека. Так, 600 мг/сут. аллопуринола значительно улучшали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), а также показатели сосудистой жесткости (измеренные с помощью анализа пульсовой волны) у пациентов с ИБС [14].

Несмотря на достижения современной фармакологии, число пациентов, требующих использования аферезных технологий в комплексном лечении подагры, не сокращается. Необходимость дополнения традиционной терапии курсовым применением методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) возникает у больных подагрой с прогрессирующей почечной недостаточностью, плохой переносимостью медикаментозных средств, а также при развитии резистентности к ним. Основными специфическими эффектами ЭГК являются детоксикация, иммунорекоррекция, реокоррекция. В ряде исследований показано, что сочетание плазмафереза (ПА) с плазмообменом криосорбированной аутоплазмой (ПО КСАП) является не только эффективным методом элиминации избытка МК, но и положительно влияет на липидный обмен, функцию почек и клиническое состояние пациентов [3]. Однако работ, посвященных воздействию методов ЭГК на динамику показателей микроциркуляторного русла у больных подагрой, в доступной литературе нами не встречено.

Цель: изучить вклад подагры в нарушения периферического кровотока и адаптационный резерв системы микроциркуляции у больных кардиоваскулярной патологией, а также оценить возможность их коррекции с использованием методов эфферентной терапии.

Материал и методы исследования

На первом этапе обследованы 60 мужчин с ГБ и ИБС, ассоциированных с первичной подагрой (группа I). Строгим 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 ассоциированной 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). В качестве базисной гипоурикемической терапии 30 (50 %) пациентов применяли аллопуринол, средняя доза которого составила 166,7 мг/сут. 4 (6,7 %) пользовались комбинированной терапией «аллопуринол+урикозурическое средство». 2 (3,3 %) пациента использовали фебуксостат (80 мг/сут.). При продолжительности приема не менее 3-х месяцев целевых уровней МК (360 мкмоль/л) достигли всего лишь 8 (13,3 %) обследуемых.

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

Анализ показателей микроциркуляции проводили с помощью аппарата «Минимакс–Допплер–К», определяли линейную (Vas, см/с) и объемную (Qas, мл/мин) скорости кровотока, индекс периферического сопротивления (RI). Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла применяли функциональные пробы (постуральную, гиперкапническую, гипервентиляционную, холодовую). Проведение всех проб начиналось с регистрации исходных доплерографических показателей в области ногтевого валика среднего пальца кисти. При постуральной пробе рука пациента свешивается с кушетки и находится в этом положении в течение 1 минуты, после чего укладывается при помощи исследователя в исходную позицию. Реакцию расценивали как адекватную, если при повторном тестировании фиксировалось повышение Qas на 30–45 % от исходного и снижение RI. Гиперкапническая проба считалась адекватной, если 30-секундная задержка дыхания вызывала снижение RI и повышение Qas на 20–30 %. Адекватным критерием гипервентиляционной пробы было повышение RI и снижение Qas на 20–30 % после 2-минутного форсированного дыхания. Холодовую пробу проводили с полным погружением кисти на одну минуту в холодную воду с температурой 2–4 °C и поминутной

регистрацией изменений Qas в контрлатеральной верхней конечности. Исследование выполнялось при температуре в помещении около 20–25 °C. В течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии, исключалась физическая активность. За два часа до исследования испытуемый не должен был принимать пищу, курить. За двое суток отменялся прием всех вазоактивных препаратов.

На втором этапе у 28 пациентов группы I с неуклонно прогрессирующим течением заболевания оценивали влияние курсов ЭГК на ранее исследуемые показатели. Объем плазмозамещения при ПА составлял 30–40 % объема циркулирующей плазмы (ОЦП), при ПО КСАП — от 50 до 70 % ОЦП. Курс лечения включал вводный ПА и 3 ПО КСАП с интервалом 3–4 дня. Медикаментозная терапия при этом оставалась прежней.

Полученные результаты были обработаны с помощью прикладной программы «Statistica 7.0». Характеристики выборок были представлены в виде средней (M) $\pm$ стандартной ошибки среднего значения (m). Математический анализ полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Выявлено, что у больных подагрой средние показатели, характеризующие липидный обмен, были значимо выше, чем у пациентов без нарушений пуринового обмена: холестерин — $6,2 \pm 0,2$ и $5,6 \pm 0,2$ ммоль/л; триглицериды — $2,4 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л, б-липопротеиды — $686,3 \pm 28,3$ и $534,3 \pm 7,8$ Ед соответственно ($p < 0,05$). Также у больных с сочетанной патологией наблюдалось значимое повышение показателей системного воспаления: СРБ — $10,2 \pm 1,5$ и $2,9 \pm 0,2$ мг/л; СК — $3,2 \pm 0,1$ и $2,5 \pm 0,1$ ммоль/л; СОЭ — $20,6 \pm 1,3$ и $9,7 \pm 0,6$ мм/ч; фибриноген — $5,4 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,2$ г/л; ЦИК — $52,9 \pm 2,3$ и $45,3 \pm 1,4$ опт. ед. ($p < 0,05$). Гиперэндотелиоцитемия была достоверно более выражена у обследуемых I группы — $12,2 \pm 0,8$ и $7,7 \pm 0,4 \cdot 10^4$ /л ($p < 0,001$). У больных подагрой выявлена значимая взаимосвязь концентрации МК ($472,6 \pm 13,1$ мкмоль/л) с уровнем СРБ ($r = 0,55$; $p < 0,05$), СК ($r = 0,34$; $p < 0,05$), СОЭ ($r = 0,56$; $p < 0,05$), ЦИК ($r = 0,34$; $p < 0,05$), ЦЭК ($r = 0,69$; $p < 0,05$).

По данным высокочастотной ультразвуковой доплерографии, у здоровых лиц средние значения Vas, Qas, RI значимо превышали аналогичные показатели как группы контроля, так и группы сравнения (табл. 1).

В группе больных без ассоциированной подагры отмечалось умеренное снижение показателей линейной и объемной характеристик кровотока: Vas была ниже на 33,8 % ($p < 0,001$) в области ногтевого валика и на 22,3 % ($p < 0,001$) в области тыла кисти, Qas достоверно падала на 21,7 % ($p < 0,001$) и на 14,7 % соответственно ($p < 0,01$).

В микроциркуляторном русле этой группы регистрировалось достоверное повышение RI на 21,8 и 29,2 % ($p < 0,05$) в исследуемых областях, что сви-

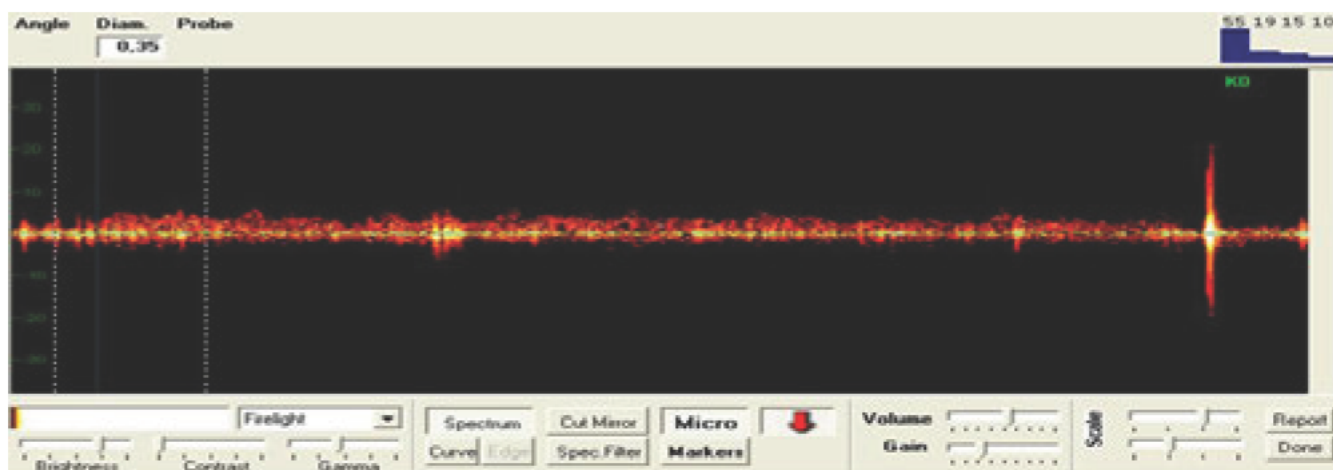


Рис. 1. Пример записи объемной скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии у здорового человека

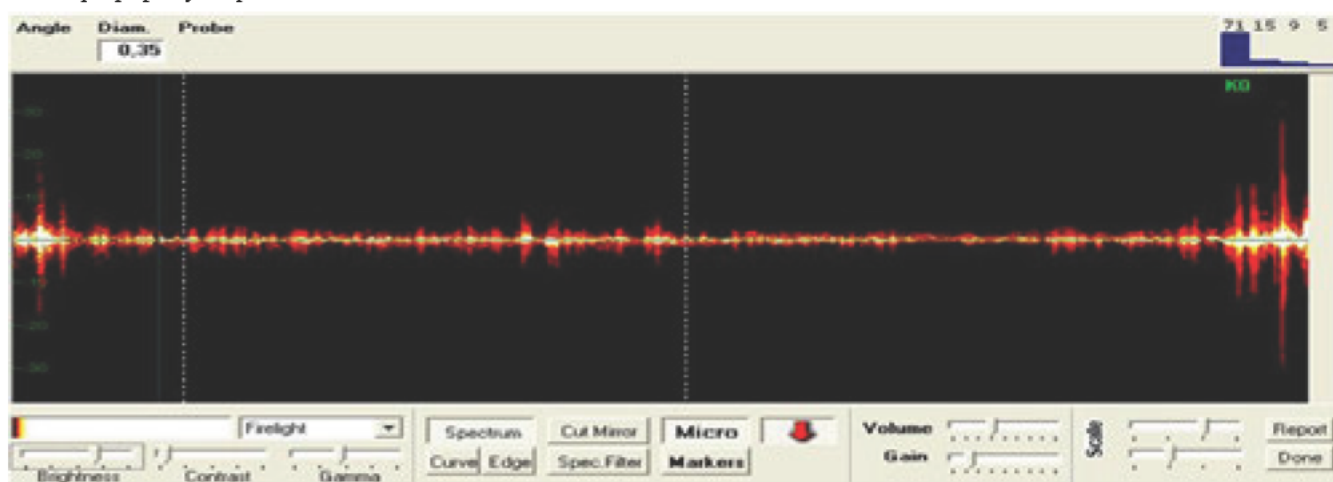


Рис. 2. Пример записи объемной скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии у больного подагрой

Доплерографические показатели микроциркуляторного кровотока в исследуемых группах (M±m)

Таблица 1.

Объект исследования	Группа	Qas, мл/мин	Vas, см/с	RI
Ногтевое ложе	1 — здоровые	0,106±0,002	2,003±0,051	0,55±0,01
	2 — ИБС+ГБ	0,083±0,001	1,326±0,016	0,67±0,01
	3 — подагра+ИБС+ГБ	0,068±0,002	1,083±0,016	0,71±0,01
Тыльная поверхность кисти	1 — здоровые	0,095±0,002	1,693±0,029	0,48±0,01
	2 — ИБС+ГБ	0,081±0,001	1,316±0,014	0,62±0,01
	3 — подагра+ИБС+ГБ	0,06±0,001	1,025±0,015	0,68±0,01

Примечание: достоверность различий показателей: $P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,05$.

Сравнительная характеристика результатов функциональных проб в исследуемых группах

Таблица 2

Проба	Результат	Здоровые (n=30)	Подагра+ИБС+ГБ (n=60)	ИБС+ГБ (n=70)
Постуральная	Адекватная	28 (93,3 %)	30 (50 %)	40 (57,1 %)
	Неадекватная	2 (6,7 %)	30 (50 %)	30 (42,9 %)
Гиперкапническая	Адекватная	28 (93,3 %)	32 (53,3 %)	50 (71,4 %)
	Неадекватная	2 (6,7 %)	28 (46,7 %)	20 (28,6 %)
Гипокапническая	Адекватная	30 (100 %)	26 (43,3 %)	54 (77,1 %)
	Неадекватная	—	34 (56,7 %)	16 (22,9 %)

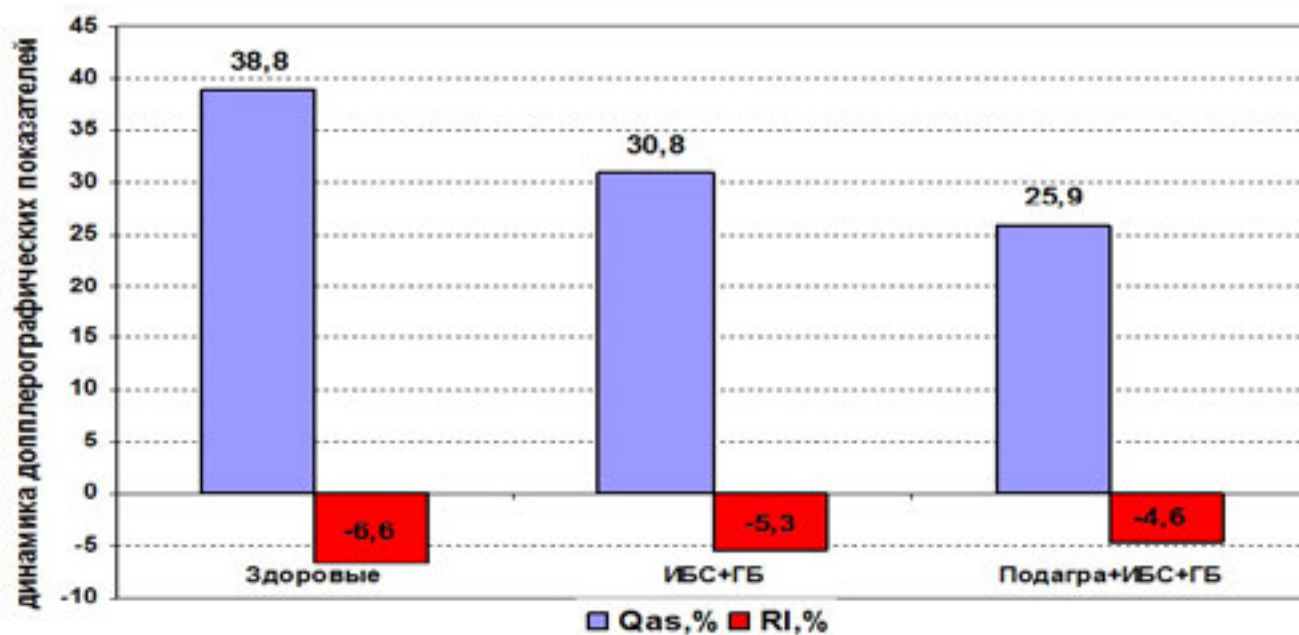


Рис. 3. Динамика доплерографических показателей по результатам постуральной пробы в исследуемых группах

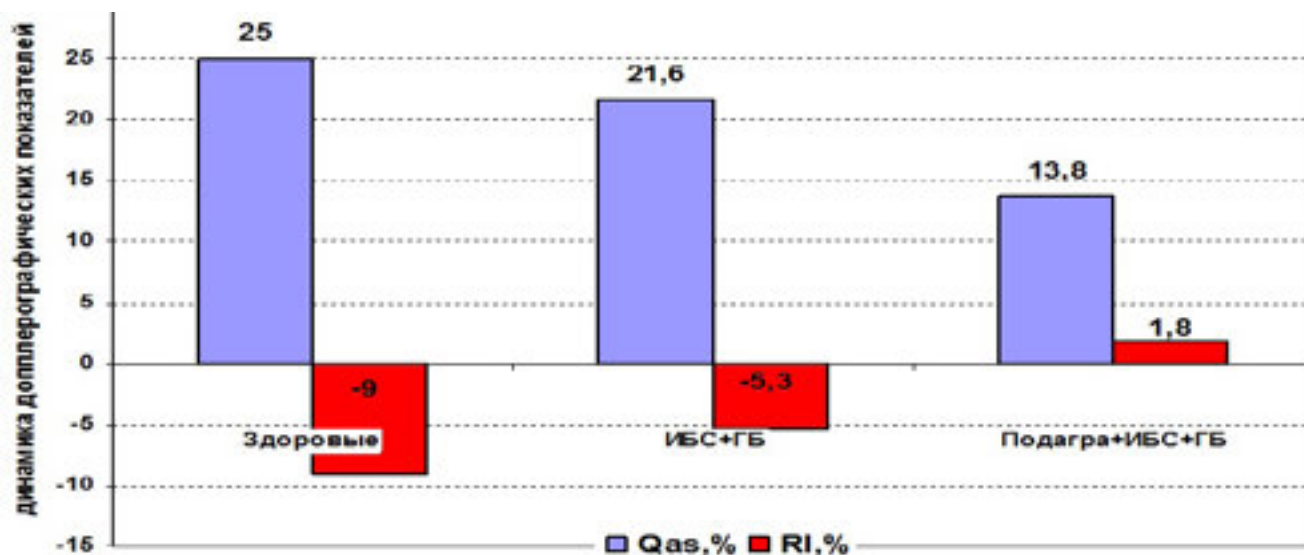


Рис. 4. Динамика доплерографических показателей по результатам гиперкапнической пробы в исследуемых группах

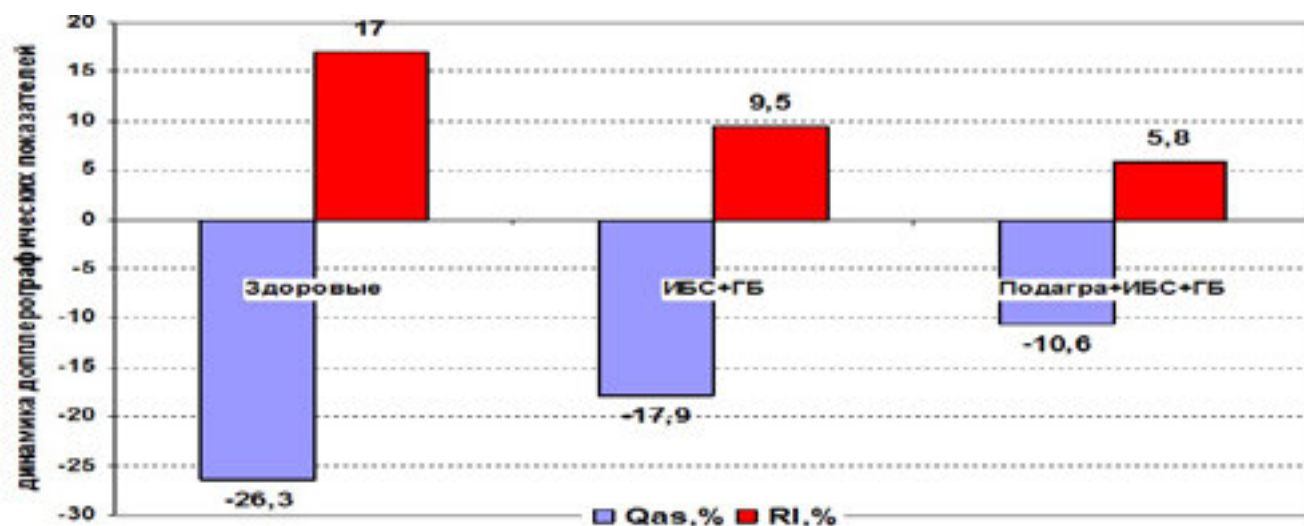


Рис. 5. Динамика доплерографических показателей по результатам гипервентиляционной пробы в исследуемых группах

детельствует о более значимом повышении сопротивления току крови. Анализ микрогемодинамики кожных покровов у больных подагрой выявил наиболее выраженные нарушения доплерографических параметров. По сравнению с данными группы контроля на фоне достоверного снижения скоростных характеристик (ногтевое ложе — $\Delta V_{as}=45,9\%$, $\Delta Q_{as}=35,9\%$; тыл кисти — $\Delta V_{as}=39,5\%$, $\Delta Q_{as}=36,8\%$) отмечалось отчетливое увеличение RI на 29,1 и 41,7 % в тестируемых областях ($p<0,001$).

Установлена значимая обратная взаимосвязь Qas в области ногтевого валика с уровнем МК ($r=-0,37$; $p<0,05$).

Для выявления адаптационных резервов системы микроциркуляции, а также общего функционального состояния микроциркуляторного русла у обследуемых больных использовали ряд функциональных проб.

Исследование веноуло-артериоларных реакций, осуществляющих регуляцию тканевого кровотока, в ходе постуральной пробы показало, что у подавляющего большинства (93,3 %) пациентов группы контроля определялось адекватное повышение Qas в области ногтевого валика, сопровождающееся закономерным снижением RI на $6,6\pm 0,9\%$. В группе больных без нарушения обмена пуринов критериям адекватной пробы соответствовало 40 (57,1 %) обследуемых, средний прирост Qas у них был достоверно ниже и составил $30,8\pm 1,3\%$ ($p<0,05$). RI у этой категории также падал ($5,3\pm 0,8\%$), однако различия по сравнению со здоровыми лицами были незначимы. В группе больных подагрой положительная проба диагностирована у 30 (50 %) человек, ΔQ_{as} имела наименьшее значение ($25,9\pm 2,0\%$), RI снизился на $4,6\pm 0,4\%$ и достоверно отличался только от аналогичного показателя группы контроля ($p<0,05$).

Оценка метаболического контура регуляции тканевого микрокровоотока включала проведение гиперкапнической и гипервентиляционной пробы. Повышение напряжения углекислого газа в крови при 30-секундной задержке дыхания приводит к вазодилатации капиллярной сосудистой стенки, что сопровождалось ростом Qas во всех группах (рис. 4).

У больных подагрой ΔQ_{as} вследствие гиперкапнии была значимо меньше ($13,8\pm 1,0\%$) в сравнении с остальными группами ($p<0,05$), что нашло отражение в числе адекватных реакций (53,3 %) среди обследуемых. RI в ходе пробы у пациентов без ассоциированной подагры снижался в меньшей степени по сравнению с группой контроля, а у больных с нарушениями обмена пуринов даже парадоксально возрастал до $1,8\pm 1,4\%$ ($p<0,05$) (рис. 4). Реактивность на гиперкапническую нагрузку коррелировала с уровнем МК ($r=-0,43$; $p<0,05$), ТГ ($r=-0,36$; $p<0,01$), ЦЭК ($r=-0,47$; $p<0,01$). В группе больных без сопутствующей подагры отмечалось более чем двукратное преобладание лиц с неадекватной реакцией в ходе гипервентиляционной пробы, позволяющей оценить вазоконстрикторный потенциал резистивных сосудов (табл. 2). Рост периферического сопротивления ($9,5\pm 0,6\%$) после 2-минутного форсированного дыхания в группе сравнения сопровождался снижением

Qas на $17,9\pm 0,9\%$. В группе больных с нарушениями обмена пуринов зарегистрированы наиболее значимые расстройства микрососудистой реактивности: процент редукции тканевого кровотока составил всего лишь $10,6\pm 1,3\%$ при увеличении регионарного сосудистого сопротивления на $5,8\pm 1,1\%$ ($p<0,05$) (рис. 5). Вазоконстрикторный потенциал также зависел от уровня МК ($r=0,69$; $p<0,001$), СРБ ($r=0,4$; $p<0,01$), ЦЭК ($r=0,57$; $p<0,001$).

В группе контроля на фоне холодового воздействия регистрировалось снижение Qas на $14,0\pm 0,8\%$ по сравнению с фоновыми значениями ($p<0,05$). Начиная с первой минуты после прекращения действия холода наблюдалось увеличение скоростных показателей с достижением максимального значения в $112\pm 0,9\%$ от исходного к 3-й минуте. Затем Qas постепенно снижалась, достигая значений, достоверно не отличающихся от исходных, на 6-й минуте (рис. 6). Несколько иной характер реакции был у пациентов без ассоциированной подагры. Редукция Qas составила $8,7\pm 0,4\%$ ($p<0,05$), максимальный прирост, зарегистрированный на 4-й минуте, — $107,9\pm 0,3\%$ от исходного ($p<0,01$). В группе пациентов с подагрой достоверное снижение Qas составило $7,5\pm 0,4\%$ ($p<0,01$). Максимальная амплитуда реакции, зафиксированная также на 4-й минуте ($6,8\pm 0,3\%$), была значимо меньше аналогичного показателя группы сравнения ($p<0,05$).

Считается, что холодовое воздействие приводит к повышенному образованию катехоламинов, которые путем стимуляции β_2 - и α_2 -адренорецепторов вызывают вазодилатацию в ответ на высвобождение эндотелиальными клетками NO. Ввиду отсутствия вазодилататорных нервов в дистальных отделах конечностей можно предположить, что расслабление стенки сосудов в данном случае опосредовано увеличением напряжения сдвига на эндотелии. Таким образом, по данным холодовой пробы можно косвенно судить о нарушении эндотелийзависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса у больных подагрой. Уровень ЭЗВД у пациентов I группы коррелировал с исходными скоростными показателями в тестируемой зоне: Vas ($r=0,77$; $p<0,001$), Qas ($r=0,36$; $p<0,005$); уровнем МК ($r=-0,76$; $p<0,001$), СРБ ($r=-0,35$; $p<0,006$), ЦЭК ($r=-0,76$; $p<0,001$).

В ходе второго этапа исследования выявлено, что на фоне применения методов эфферентной терапии большинство пациентов отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности суставного болевого синдрома. Положительная тенденция также отмечена по лабораторным данным.

Так, уровень МК снизился на 31,7 % (с 544,9 до 372,1 мкмоль/л), холестерина — на 42,7 %, ТГ — на 29,6 %, б-липопротеидов — на 33,9 %, ЦЭК — на 76,5 %, СРБ — на 84,6 %, СК — на 4,6 %, фибриногена — на 37,1 %. Профиль кривой, отражающей динамику Qas на фоне ЭГК, имел пилообразный вид (рис. 7).

После вводного ПА Qas в среднем возросла на 21,2 %, но к началу первого ПО вновь снизилась на 7,1 %. В дальнейшем Qas повышалась после очередного ПО и падала к началу следующей процедуры. Интересен тот факт, что, несмотря на возрастающий

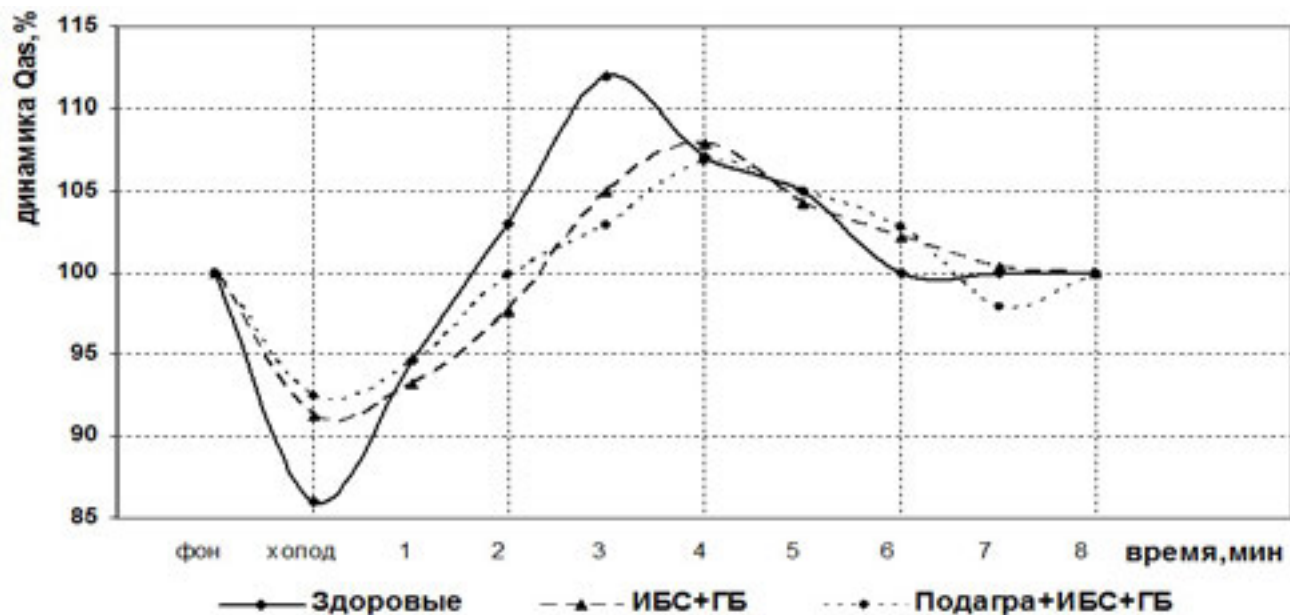
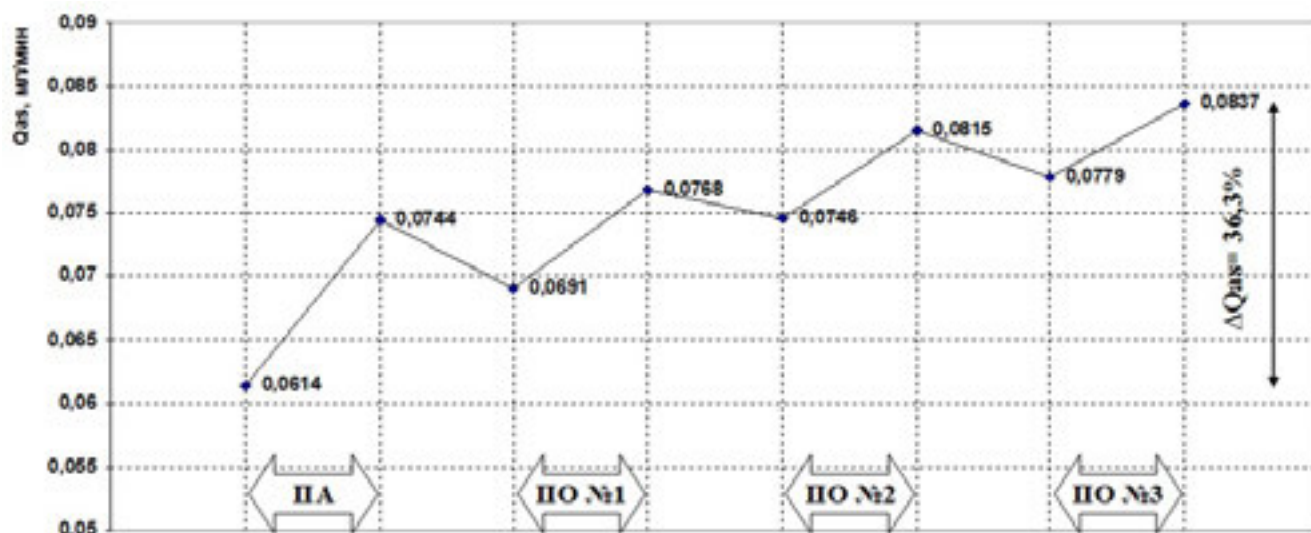
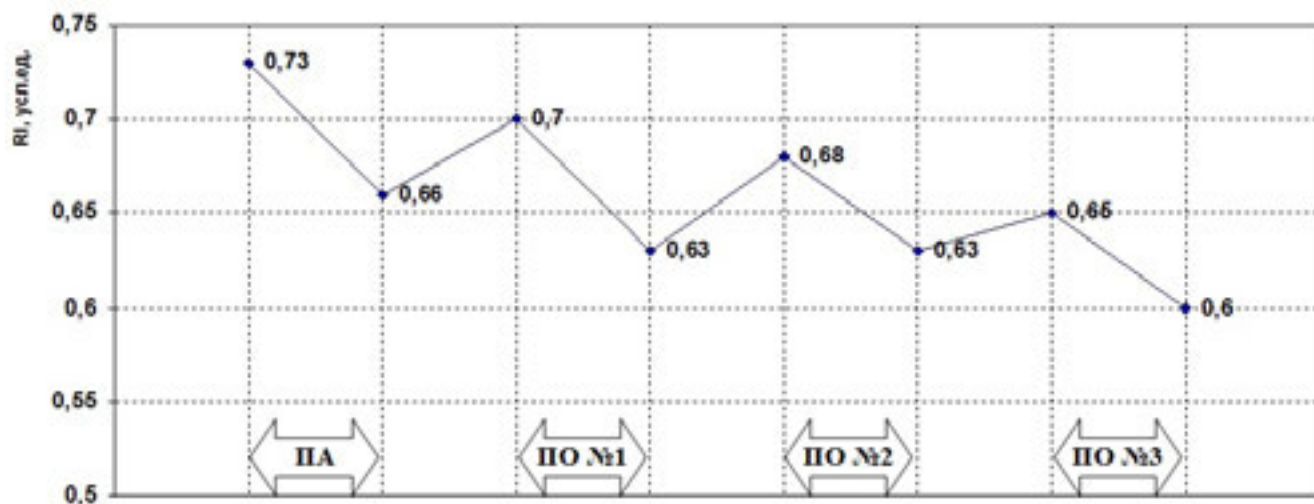
Рис. 6. Динамика Q_{as} в ходе холодовой пробы в исследуемых группахРис. 7. Динамика Q_{as} в ходе курса ЭГК у больных подагрой

Рис. 8. Динамика RI в ходе курса ЭГК у больных подагрой

от сеанса к сеансу объем плазмозагрузки, ΔQ_{as} постепенно уменьшалась: ΔQ_{as} (ПО№1) = 11,1 %, ΔQ_{as} (ПО№2) = 9,3 %, ΔQ_{as} (ПО№3) = 7,5 %. За весь курс ЭГК удалось добиться суммарно прироста Q_{as} в 36,3 %.

Улучшение микроциркуляции во время курса ЭГК сопровождалось снижением периферического сопротивления (рис. 8). К концу лечения RI достоверно снизился с $0,73 \pm 0,02$ до $0,6 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), что составило 17,8 %.

Реокоррирующий эффект зависел от динамики ряда лабораторных показателей: ΔMK ($r = 0,59$; $p < 0,001$), $\Delta CРБ$ ($r = 0,78$; $p < 0,001$), $\Delta СК$ ($r = 0,51$; $p < 0,005$).

Повторное проведение функциональных проб у больных подагрой показало, что ЭГК улучшает не только количественные показатели тканевого кровотока, но и благотворно влияет на реактивность

микрососудистого русла. Так, по данным постуральной пробы регистрировался более значимый прирост Q_{as} с $13,2 \pm 1,4$ до $20,1 \pm 1,4$ % ($p < 0,001$), с падением RI с $-2,3 \pm 0,2$ до $-4,7 \pm 0,4$ % ($p < 0,001$) (рис. 9; 10).

Гиперкапническая нагрузка после курса эфферентной терапии также приводила к достоверному повышению Q_{as} , однако сохранялся парадоксальный рост RI , хоть и в значимо меньшей степени. Динамика доплерографических показателей при форсированном дыхании также улучшилась: при снижении Q_{as} на $7,9 \pm 1,4$ % отмечался рост RI на $3,8 \pm 1,1$ %.

Если до лечения воздействие холода в обследуемой группе вызывало редукцию Q_{as} на $8,7 \pm 0,6$ %, то после лечения этот показатель был значимо больше и составил $10,1 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$) (рис. 11). Также выявлены различия в максимальной амплитуде реакции: до курса ЭГК — $5,4 \pm 0,2$ % (4-я минута), после курса ЭГК — $7,7 \pm 0,5$ % (3-я минута) ($p < 0,001$).



Рис. 9. Динамика Q_{as} по результатам функциональных проб до и после курса ЭГК у больных подагрой

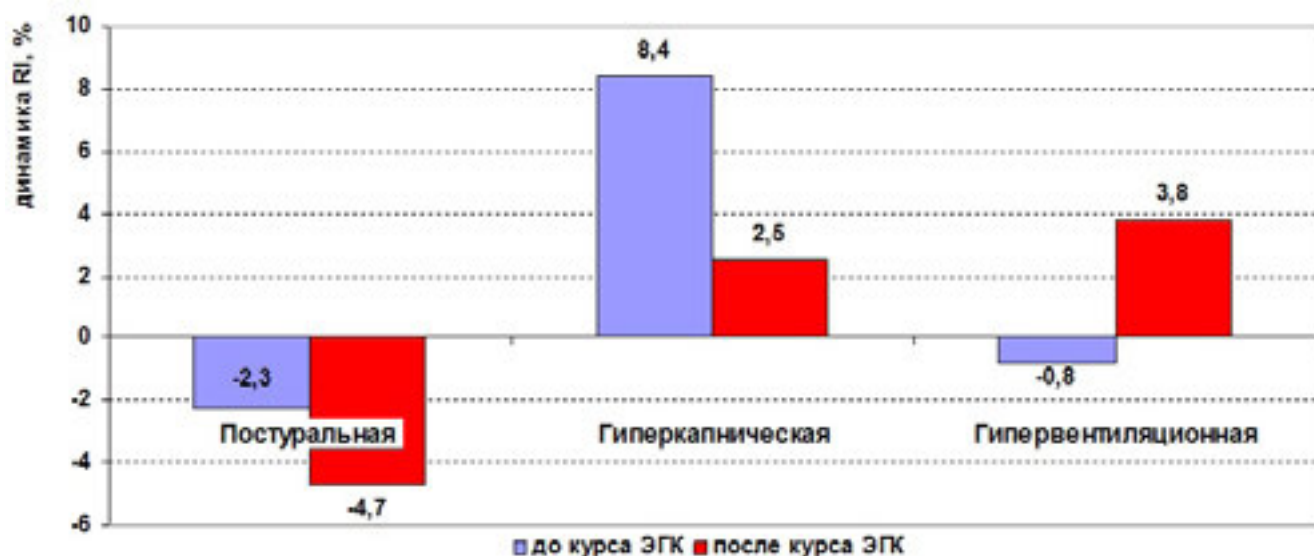


Рис. 10. Динамика RI по результатам функциональных проб до и после курса ЭГК у больных подагрой

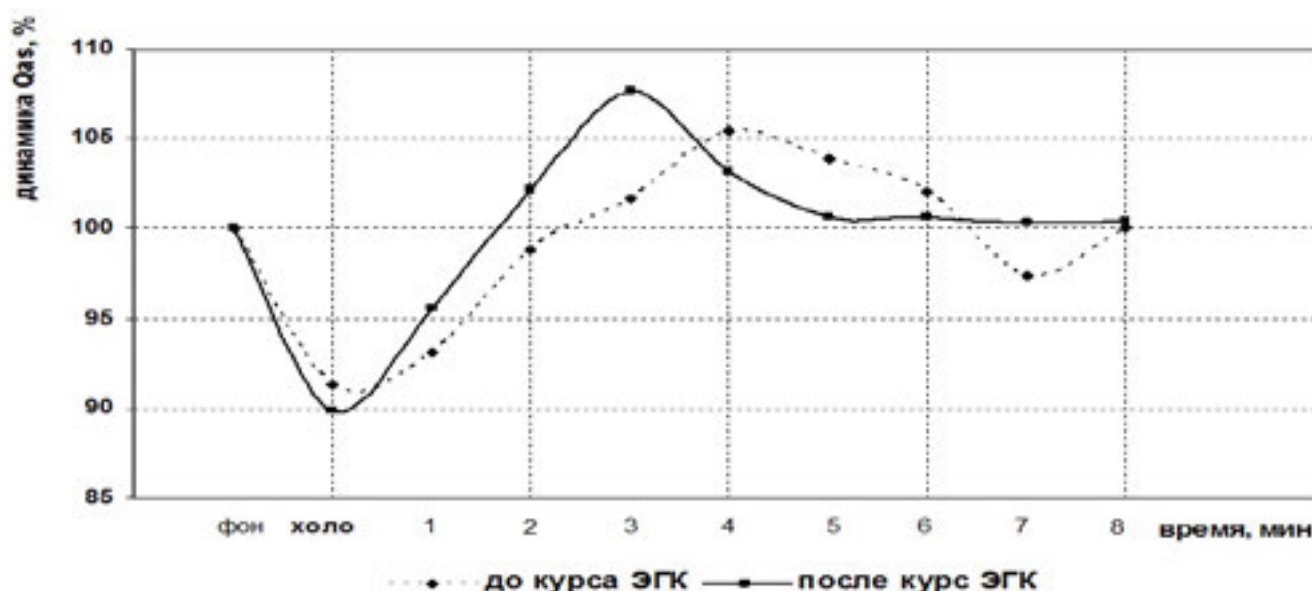


Рис. 11. Динамика Qas в ходе холодовой пробы у больных подагрой до и после курса ЭГК

Обсуждение результатов

Наличие тесной взаимосвязи между подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время не вызывает сомнений. Среди потенциальных механизмов, связывающих эти состояния, выделяют воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Хорошо известно, что воспалительное состояние характерно не только для острого подагрического артрита, но и для межприступного периода. Данный факт нашел отражение в результатах нашего исследования. У больных подагрой нами установлено значимое повышение показателей системного воспаления (СРБ, СК, СОЭ, фибриноген, ЦИК), уровень которых возрастал параллельно с прогрессированием гиперурикемии. В свою очередь, воспалительный процесс сопровождается избыточным производством активных форм кислорода и снижением биодоступности NO, что, в первую очередь, отражается на функции микрососудов [13]. Высокочастотная ультразвуковая доплерография позволила нам выявить эти изменения. Скоростные показатели тканевого кровотока (Vas, Qas) у больных с нарушенным обменом пуринов были ниже на 35–45 % по сравнению со здоровыми лицами и на 18–25 % в сравнении с группой без ассоциированной подагры. Также зарегистрирован рост периферического сосудистого сопротивления — RI у больных I группы имел максимальное значение.

Значимое преобладание неадекватных функциональных проб отчасти объясняет эти нарушения и говорит о вовлечении в патологический процесс регуляторных механизмов. Учитывая наличие выявленных в исследовании высокой гиперэндотелиоцитемии и минимального прироста Qas в ходе холодовой пробы (как показателя ЭЗВД), можно говорить о присутствии у больных подагрой выраженной эндотелиальной дисфункции. Взаимосвязь уровня МК с количеством ЦЭК и амплитудой реакции может свидетельствовать об отягощающем вкладе гиперурикемии в расстройства перифериче-

ского микрокровотока путем прямого токсического действия МК на сосудистый эндотелий, либо через активацию других патологических процессов, затрагивающих механизмы регуляции тонуса сосудов.

На нарушения адаптационного резерва системы микроциркуляции, как следствие снижения ее вазоконстрикторного и вазодилататорного потенциала, также указывает неадекватная реактивность микрососудов кожи в ответ на действие физических и химических стимулов. Динамика Qas и RI в ходе постуральной, гиперкапнической и гипервентиляционной пробы у больных подагрой имела наименьшее значение, а процент больных с неадекватными реакциями был максимальным.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что взаимоотношения между подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями не ограничиваются атеросклеротическим процессом в коронарных артериях и поражением органов-мишеней при ГБ. Не менее важные изменения происходят и на микрососудистом уровне. Учитывая легкую доступность оценки кожной микроциркуляции, полученные данные можно использовать как индикатор продромального состояния и независимый фактор риска ранних патофизиологических процессов в системном кровотоке, что позволяет вовремя инициировать целевую терапию до наступления явных сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [6].

Оценивая эффективность ЭГК у больных подагрой, было установлено, что сочетание ПА с ПО КСАП оказывает положительное влияние как на клинико-лабораторные показатели у больных подагрой, так и на состояние регионарной гемодинамики. Результаты доплеровского сканирования подтвердили выраженный реокорректирующий эффект ЭГК. Qas к коже кисти возросла более чем на 30 % при снижении периферического сопротивления почти на 20 %, что можно объяснить как снижением вязкости плазмы за счет удаления крупномолекулярных субстанций, так и улучшением функциональной устойчивости микрососудов. При повторном холодовом тестиро-

вании после курса ЭГК выявлено повышение уровня ЭЗВД, которое, по нашему мнению, обусловлено удалением избыточной МК, медиаторов воспаления и других веществ, оказывающих негативное влияние на сосудистый эндотелий. Эти данные подтверждают теорию о том, что индуцированная гиперурикемией эндотелиальная дисфункция является потенциальным механизмом развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой. О повышении адаптационного резерва также говорит улучшение микрососудистой реактивности в ходе постуральной и дыхательных проб.

Очевидное увеличение распространенности подагры за последние 2–3 десятилетия усугубляется ограничениями устаревших терапевтических стратегий снижения уровня МК. Прогностическое значение уратснижающей терапии не вызывает сомнений. Как сообщает Li Wei et al. [11], менее чем 50 % больных подагрой достигают целевых уровней МК, принимая аллопуринол в стандартной дозе 300

мг/сут., а повышение дозы связано со снижением риска возникновения сердечно-сосудистых событий, но может сопровождаться возникновением тяжелых побочных эффектов. Методом выхода для больных, у которых по тем или иным причинам не показана или неэффективна медикаментозная терапия, может стать курсовое применение ЭГК.

Выводы

1. У больных кардиоваскулярной патологией нарушенный обмен пуринов сопутствует более выраженным расстройствам регионарной гемодинамики, что может быть следствием нарушений процессов регуляции тканевого кровотока, опосредованных гиперурикемией.

2. Курсовое применение ЭГК является не только эффективным методом снижения уровня МК, но и позволяет значительно улучшить скоростные показатели микроциркуляции, повысить ее адаптационный резерв.

Литература

1. Барскова В. Г., Елисеев М. С., Денисов И. С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования // Научн.-практ. ревматол. 2012. Т. 50. № 6. С. 15–18.
2. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клини. лаборатор. диагностика. 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.
4. Шангина А. М., Кушнарченко Н. Н., Шаповалов К. Г. и др. Состояние микроциркуляции у больных подагрой // Сибир. мед. журн. 2011. № 8. С. 16–19.
5. Baker J. F., Krishnan E., Chen L. et al. Serum uric acid and cardiovascular disease. Recent developments, and where do they leave us? // Am. J. Med. 2005. Vol. 118. P. 816–826.
6. Boer M. P., Meijer R. I., Wijnstok N. J. et al. Microvascular Dysfunction: a Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension // Microcirculation. 2012. Vol. 19. P. 5–18.
7. Chamorro A. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke // Stroke. 2002. Vol. 33. № 4. P. 1048–1052.
8. Clough G., Cracowski J. L. Spotlight issue: Microcirculation — from a clinical perspective // Microcirculation. 2012. Vol. 19. № 1. P. 1–4.
9. David Strain W. Microcirculation on a Large Scale: Techniques, Tactics and Relevance of Studying the Microcirculation in Larger Population Samples // Microcirculation. 2012. Vol. 19. № 1. P. 37–46.
10. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T. et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 635–639.
11. Li Wei, Isla S. Mackenzie, Yang Chen et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 71. № 4. P. 600–607.
12. Madamanchi N. R., Vendrov A., Runge M. S. Oxidative stress and vascular disease // Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 29–38.
13. Peter R. Kvietys, D. Neil Granger. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation // Free Radic. Biol. Med. 2012. Vol. 52. № 3. P. 556–592.
14. Rajendra N. S., Ireland S., George J. et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. P. 820–828.
15. Roddy E., Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout // Clin. Med. 2013. Vol. 13. № 4. P. 400–403.
16. Roustit M. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods // Microcirculation. 2012. Vol. 19. № 1. P. 47–64.
17. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relationship between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study // Hypertension. 2000. Vol. 36. P. 1072–1078.
18. Waring W. S. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke // QJM. 2002. Vol. 95. P. 691–693.
19. Wiernsperger N., Rapin J. R. Microvascular diseases: is a new era coming? // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2012. Vol. 10. № 2. P. 167–183.

UDK 616–002.78–08:612.13

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

Dynamics of regional hemodynamics and microvascular reactivity against the use of modified methods of extracorporeal hemacorection in patients with gout

*Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia
e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru*

Abstract

The close relationship between the gout and the cardiovascular disorder has no doubt. However the effect of uric acid on microcirculation disorders in this category of patients is still poorly studied. The aim of this research was to learn the contribution of gout in the disturbance of peripheral blood flow and adaptation reserve of microcirculation system in patients with cardiovascular disorders, as well as to evaluate the possibility of their correction using methods of efferent therapy.

During the first stage 60 patients with hypertensive and coronary artery heart diseases associated with primary gout were examined. The comparison group consisted of 70 patients with hypertensive and coronary artery heart diseases, without concomitant gout, matched by sex, age and cardiovascular disease duration flow. The high-frequency ultrasound dopplerography and a complex of functional tests (postural, hypercapnic, hyperventilation, cold) were used to estimate the state of microcirculation. During the second stage 28 patients with steadily progressive course of the gout were examined to evaluate the effect of the combination of plasmapheresis with plasma exchange cryosorption autoplasm. Observable parameters were determined before and after the course of efferent therapy.

It was found that patients with cardiovascular disease have disturbed exchange purines which corresponds to more expressed distress regional hemodynamics. Disorders of regulation processes of tissue blood flow might be mediated by hyperuricemia. Course application of Extracorporeal Hemecorection is not only an effective method of reducing uric acid, but also can significantly improve the speed performance of the microcirculation and increase its adaptive reserve.

Keywords: gout, cardiovascular disorder, microcirculation, high-frequency ultrasound dopplerography, vascular reactivity, extracorporeal haemocorection.

References

1. Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.C. et al. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvujushhih zabolevanij u bol'nyh podagroj. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya, [The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of multycenter trial] // Nauchno-prakticheskaja revmatologija, [Science-practical Rheumatology], 2012, v. 50, no 6. pp. 15–18. (In Russian).
2. Petrishchev N. N., Berkovich O. A., Vlasov T.D. et al. Diagnosticheskaja cennost' opredeleniya deskvamirovannyh jendotelial'nyh kletok v krvi, [The diagnostic value of definition of the desquamated endothelial cells in blood] // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, [Clinical laboratory diagnostics], 2001, no1, pp. 50–52. (In Russian).
3. Sokolov A.A. Ekstrakorporal'naja gemokorrekcija pri boleznyah nakoplenija, [Extracorporeal haemo correction at accumulation diseases] // Jefferentnaja terapija (v kompleksnom lechenii vnutrennih boleznej) / Pod red. prof. A.L. Kostjuchenko, [Efferent therapy (in complex treatment of internal diseases)] / Under the editorship of the prof. A.L. Kostjuchenko], Saint-Petersburg.: «Foliant», 2003, pp. 339 – 418. (In Russian).
4. Shangina A.M., Kushnarenko N. N., Shapovalov K.G. et al. Sostojanie mikrocirkuljacii u bol'nyh podagroj, [Condition of microcirculation at patients with gout] // Sibirskij medicinskij zhurnal, [the Siberian medical journal], 2011, no 8, pp. 16–19. (In Russian).
5. Baker J. F., Krishnan E., Chen L. et al. Serum uric acid and cardiovascular disease. Recent developments, and where do they leave us? // Am. J. Med. 2005. Vol. 118. P. 816–826.
6. Boer M. P., Meijer R. I., Wijstok N. J. et al. Microvascular Dysfunction: a Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension // Microcirculation. 2012. Vol. 19. P. 5–18.
7. Chamorro A. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke // Stroke. 2002. Vol. 33. no. 4. P. 1048–1052.
8. Clough G., Cracowski J. L. Spotlight issue: Microcirculation — from a clinical perspective // Microcirculation. 2012. Vol. 19. no. 1. P. 1–4.
9. David Strain W. Microcirculation on a Large Scale: Techniques, Tactics and Relevance of Studying the Microcirculation in Larger Population Samples // Microcirculation. 2012. Vol. 19. no. 1. P. 37–46.
10. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T. et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // Stroke. 1998. Vol. 29. P. 635–639.
11. Li Wei, Isla S. Mackenzie, Yang Chen et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 71. no. 4. P. 600–607.
12. Madamanchi N. R., Vendrov A., Runge M. S. Oxidative stress and vascular disease // Arterio. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 29–38.
13. Peter R. Kvietys, D. Neil Granger. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation // Free Radic. Biol. Med. 2012. Vol. 52. no. 3. P. 556–592.
14. Rajendra N. S., Ireland S., George J. et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. P. 820–828.
15. Roddy E., Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout // Clin. Med. 2013. Vol. 13. no. 4. P. 400–403.
16. Roustit M. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods

// *Microcirculation*. 2012. Vol. 19. no. 1. P. 47–64.

17. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relationship between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study // *Hypertension*. 2000. Vol. 36. P. 1072–1078.

18. Waring W. S. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke // *QJM*. 2002. Vol. 95. P. 691–693.

19. Wiernsperger N., Rapin J. R. Microvascular diseases: is a new era coming? // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 10. no. 2. P. 167–183.