

Особливості деяких маркерів дисфункції ендотелію у хворих на подагричний артрит

Мета роботи — вивчити особливості біохімічних та інструментальних маркерів дисфункції ендотелію (ДЕ) у хворих на подагричний артрит (ПА).

Матеріали та методи. У дослідження були залучені 26 хворих на ПА, групу контролю склали 10 здорових осіб. Середній вік пацієнтів склав $(60,8 \pm 12,2)$ року, тривалість подагри — $7,0 [3,0-10,0]$ року. У всіх хворих визначалися наступні маркери ДЕ: фактор Віллебранда (ФВ), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1), ендотелін-1 (ЕТ-1), рівень нітритів і нітратів плазми крові, сумарна активність NO-синтетази, ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) і ендотелійнезалежна вазодилатація (ЕНВД).

Результати та обговорення. Концентрація ФВ у групі хворих на ПА була достовірно вище показників контрольної групи ($75,7 [61,4-90,5]$ % проти $49,2 [30,4-62,2]$ %; $p = 0,007$), також у цих хворих відзначалося підвищення рівня ІЛ-1 ($1,58 [0,82-2,55]$ пг/мл; $p = 0,02$), збільшення концентрації ЕТ-1 ($1,58$ фмоль/мл при $0,339$ фмоль/мл у контролі; $p < 0,0001$), активність NO-синтетази підвищилася до $6,0$ нмоль/хв · мг (проти $1,4$ нмоль/хв · мг у групі контролю; $p < 0,0001$), при цьому концентрація NO₂ збільшилася до $10,9$ ммоль/л (референтні значення — $4,15$ ммоль/л; $p < 0,0001$), а NO₃ — до $17,5$ ммоль/л (референтні значення — $6,93$ ммоль/л; $p < 0,0001$). ЕЗВД і ЕНВД у хворих на ПА від групи контролю достовірно не відрізнялися, показавши лише тенденцію до зниження.

Висновки. Дисфункція ендотелію у хворих на ПА проявляється переважно достовірним підвищенням синтезу проінфламаторних ІЛ-1, маркерів ушкодження ФВ і ЕТ-1 та компенсаторним посиленням синтезу NO на тлі незначного зниження показників реактивності плечової артерії.

Ключові слова:

подагра, дисфункція ендотелію, манжеткова проба.

Останніми роками вивчення дисфункції ендотелію (ДЕ) при різних видах патології набуло особливо важливого значення, оскільки було доведено появу її патофізіологічних проявів ще до виникнення клінічних симптомів захворювання, а також описано їх ключову роль у розвитку ураження судин різного генезу. Традиційно більшість робіт з вивчення ДЕ присвячені кардіологічним захворюванням — гіпертонічній хворобі та ішемічній хворобі серця (ІХС), при яких було виявлено як передуюче клінічним проявам погіршення ендотеліальної функції, так і їх вторинні зміни внаслідок впливу основних факторів ризику: куріння, гіперліпідемії, гіперглікемії, оксидативного стресу та ін. [20, 17]. Однак усе більше робіт виявляють ендотеліальну дисфункцію і при інших видах патології — ендокринній, пульмонологічній, гастроентерологічній та ін. [12, 13]. Менш вивчене це питання у хворих на ревматологічну патологію: дослідження представлені переважно закордонними працями, що вивчали ДЕ при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, анкілозуючому спондилоартриті, і поодинокими роботами, присвяченими подагричному артриті (ПА) [4, 21]. При ревматологічних захворюваннях також були виявлені зміни маркерів ендотеліальних функцій, однак характер змін відрізнявся від



**Н.А. Золотарьова,
М.І. Романченко,
А.П. Боровік**

Одеський національний
медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Романченко Максим Ігорович
асист. кафедри внутрішньої
медицини № 4

65000, м. Одеса,
пров. Валіховський, 2
Тел. (048) 722-35-81
E-mail: max.romanchenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
10 травня 2016 р.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежуваних хворих

Параметр	Група хворих на ПА (n = 26)
Вік, років	(60,8 ± 12,2)
Стать, ч./ж.	25 (96,2 %)/1 (3,8 %)
Тривалість подагри, років	7,0 [3,0—10,0]
Ступінь важкості перебігу подагри:	
легкий	3 (11,5 %)
середній	14 (53,9 %)
важкий	9 (34,6 %)
Супутній цукровий діабет 2 типу	4 (15,4 %)
Супутня ІХС	8 (30,8 %)

таких при серцево-судинній патології. Найчастіше дослідники вивчали цитокинову ланку ендотеліальної функції (фактор Віллебранда (ФВ), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1), ендотелін-1 (ЕТ-1)), NO-продукуючу функцію ендотелію (NO-синтетаза, NO₂⁻, NO₃⁻), судинорухову функцію (ендотеліозалежна вазодилатація (ЕЗВД) і ендотелій-незалежна вазодилатація (ЕНВД)) [4, 5].

Поодинокі роботи, що торкаються теми дисфункції ендотелію у хворих на ПА, здебільшого описують поодинокі маркери ендотеліальної дисфункції. Так, у роботі В.Н. Cronstein відзначається, що у хворих на подагру ключову роль у ланцюжку розвитку ДЕ відіграє ІЛ-1, що, в свою чергу, викликає експресію селективних і молекул адгезії, які призводять до хемотаксису нейтрофілів у вогнище запалення [16]. Цікаво, що викид лейкоцитами ІЛ-1 відбувається після їх контакту з кристалами моноурату натрію. У роботі Н.А. Лапкіної та співавт. показано значуще підвищення рівня молекули адгезії VCAM-1 і концентрації ФВ у хворих на подагру в порівнянні з групою здорових осіб [5], а А.П. Ребров та співавт. вказують на зміну антикоагулянтної активності судинної стінки у хворих на подагру [10]. Вивчення судинорухової функції ендотелію при ревматологічній патології показало результат, що відрізняється від добре вивченої кардіологічної групи хвороб. Незважаючи на очікуване значне погіршення показників ЕЗВД за наявності системного запального процесу, літературні дані показали, що ступінь розширення плечової артерії цих хворих може бути як дещо зниженим, так і вищим, ніж при ІХС, і часто наближається до нормальних значень, зберігаючи лише підвищену варіабельність [9, 19].

Представлені дані демонструють досить слабку вивченість ДЕ у хворих на ПА, причому слід зазначити, що отримані результати не підлягають ефективному порівнянню у зв'язку з вивченням різних маркерів ДЕ (ультразвукових або біохімічних) у кожного з авторів. Також слід

зазначити, що навіть при такій малій кількості досліджень більшість з них свідчили про зміну саме біохімічних, а не інструментальних параметрів функції ендотелію, а саме про підвищення експресії молекул адгезії, прозапальних цитокинів, протромботичних факторів.

Резюмуючи вищевикладені літературні дані, слід зазначити, що питання ДЕ при ревматологічній патології в цілому та при подагрі зокрема вимагає подальших досліджень.

Мета роботи — вивчити особливості біохімічних та інструментальних маркерів дисфункції ендотелію у хворих на подагричний артрит.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 26 хворих на ПА, які проходили лікування на базі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону, м. Одеса (кафедра внутрішньої медицини № 4 Одеського національного медичного університету). Діагноз подагри встановлювався за критеріями Wallace, відповідно до чинної класифікації МОЗ України та рекомендацій EULAR 2014 р. [8]. Крім того, у 10 здорових осіб (військовослужбовці на плановому огляді) визначалися референтні значення для біохімічних та інструментальних методів визначення ДЕ. Дослідження відповідало Гельсінській декларації перегляду 1983 р. Усі особи підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1.

З табл. 1 видно, що переважну більшість обстежуваних (25 із 26) становили чоловіки старшої вікової групи. Середній вік пацієнтів склав (60,8 ± 12,2) року, тривалість перебігу подагри — 7,0 [3,0—10,0] року. Подагра мала перебіг переважно середнього та важкого ступенів (53,9 і 34,6 % відповідно), легкий перебіг відзначався лише у 11,5 % хворих. Частота супутнього цукрового діабету 2 типу склала 15,4 % (n = 4), а супутніх хронічних форм ІХС — 30,8 % (n = 8). Подібна частота супутньої коморбідної патології у хворих на подагру також була описана в роботі Є.І. Маркелової та співавт.: ІХС — 23 % і цукровий діабет 2 типу — 17 % [7].

У всіх хворих визначалися наступні показники ендотеліальної функції:

- фактор Віллебранда, од;
- інтерлейкін-1 β , кмоль/мл;
- ендотелін-1, фмоль/мл;
- рівень нітритів плазми крові (NO₂⁻, ммоль/л);
- рівень нітратів (NO₃⁻, ммоль/л);
- сумарна активність NO-синтетази (NOS_x, нмоль/хв · мг).

Для визначення перерахованих вище показників використовувалися наступні реактиви та

Таблиця 2. Показники функції ендотелію у хворих на подагричний артрит

Показник	Контроль (n = 10)	Група хворих на ПА (n = 26)	p
ФВ, %	49,2 [30,4—62,2]	75,7 [61,4—90,5]	= 0,007
ІЛ-1 β , пг/мл	0,2 [0,14—0,29]	1,58 [0,82—2,55]	= 0,02
ЕТ-1, фмоль/мл	0,339 [0,13—0,45]	1,58 [1,28—2,02]	< 0,0001
NO-синтаза, нмоль/хв · мг	1,4 [0,9—1,9]	6,0 [3,3—10,5]	< 0,0001
NO $_2^-$, ммоль/л	4,15 [2,94—4,96]	10,9 [7,9—21,7]	< 0,0001
NO $_3^-$, ммоль/л	6,93 [5,62—8,29]	17,5 [13,3—26,6]	< 0,0001
Діаметр артерії, мм	3,97 \pm 0,28	4,43 \pm 0,52	= 0,01
ЕЗВД, %	11,2 [9,9—13,5]	8,7 [5,4—12,9]	= 0,24
ЕНВД, %	18,9 [17,0—27,0]	14,2 [11,7—20,0]	= 0,054

методики: ФВ — vWF: Ag ELISA (Technoclone, Австрія), ІЛ-1 — «Інтерлейкін-1бета-ІФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Російська Федерація), ЕТ-1 — Endothelin 1-21 (Biomedica, Австрія), NO $_2^-$ визначався фотометричним методом з використанням реакції з реактивом Грісса, рівень NO $_3^-$ — методом відновлення металевим кадмієм [6], сумарна активність NOS $_x$ — методом оцінки реакції окислення НАДФН $_2$ згідно з методикою В.В. Сумбаєва [11].

Імуноферментний аналіз проводився на ІФА-аналізаторі ІА-105 (Росія, м. Кіров) із застосуванням фільтра 450 нм. Визначення ЕЗВД і ЕНВД проводили на апараті Aloka SSD-1100 лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц за методикою, запропонованою D.S. Celermajer і співавторами [15].

Отримані результати описової статистики представлені як середнє \pm стандартне відхилення (для даних з нормальним розподілом) і як медіана [25—75 квартилі] (для даних з розподілом, відмінним від нормального). Вибіркові перевірялися на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро—Вілка. Оцінка відмінностей між групами при подібності дисперсій та нормальному розподілу проводилася з використанням параметричного критерію Стюдента, в інших випадках — непараметричного критерію Манна—Уїтні. Дані статистичного аналізу вважалися достовірними за рівня значимості $\alpha \leq 0,05$. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми Statistica v8.0.

Результати та обговорення

Зважаючи на збільшення кількості робіт щодо ДЕ у ревматологічної групи хворих, а також поодинокі дослідження на цю тему у хворих на подагру, переважний інтерес становив насамперед аналіз біохімічних показників ДЕ, а також краще вивчених інструментальних методів (ЕЗВД і ЕНВД).

Вибір біохімічних показників проводився з урахуванням різнобічних механізмів формування ДЕ та інформативності різних ланок її пато-

генезу (протромбогенна — ФВ, прозапальна — ІЛ-1 β , вазоконстрикторна — ЕТ-1, вазодилататорна — NO $_2^-$ і NO $_3^-$, а також «класичні» інструментальні методи — ЕЗВД і ЕНВД). Результати дослідження представлені в табл. 2.

Насамперед необхідно зазначити, що концентрація фактора Віллебранда, відомого своєю протромбогенною активністю, в групі хворих на ПА була достовірно вище показників контрольної групи (75,7 [61,4—90,5] % проти 49,2 [30,4—62,2] %; $p = 0,007$), що може вказувати на ушкодження ендотелію у хворих на ПА. Також у цих хворих відзначалося майже восьмикратне підвищення рівня ІЛ-1, що пов'язано, на наш погляд, із запальним генезом ПА, що супроводжується значним викидом цитокінів і призводить до підвищення концентрації кінцевих метаболітів NO $_2^-$ і NO $_3^-$ більш ніж у 2 і 2,5 раза відповідно. Ця думка підтверджується аналогічними результатами, отриманими в експериментальній роботі J. Lowry, де *in vitro* показано ще більш значуще збільшення NO під впливом цитокінів (ІЛ-1, інтерферон- γ) [18].

Аналіз рівня ЕТ-1 у хворих на ПА показав майже чотирикратне його збільшення (1,58 фмоль/мл при 0,339 фмоль/мл у контролі; $p < 0,0001$), що, як і два попередні показники, свідчить про ушкодження ендотелію [14]. Це також може бути наслідком впливу присутніх при ПА прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 [4].

Особливої актуальності набуває дослідження системи NO при даній патології за активності ферменту NOS $_x$ і його кінцевих метаболітів NO $_2^-$ і NO $_3^-$. Думки вчених з приводу даних показників при ДЕ значно різняться, а саме дехто з них описує зниження NO, зокрема при гіпертонічній хворобі [3], що трактується авторами як виснаження вазодилаторних систем, інші повідомляють про його збільшення [2], що розглядається як компенсаторна реакція на подразнення ендотелію.

За результатами нашого дослідження, активність NOS $_x$ у хворих на ПА підвищилася до

6,0 нмоль/хв · мг (при власних референтних значеннях 1,4 нмоль/хв · мг; $p < 0,0001$), при цьому концентрація NO_2^- збільшилася до 10,9 нмоль/л (референтне значення — 4,15 нмоль/л; $p < 0,0001$), а NO_3^- — до 17,5 нмоль/л (референтне значення — 6,93 нмоль/л; $p < 0,0001$), причому, як видно, зміна всіх трьох показників була високодостовірною. На наш погляд, це пояснюється кількома визначеними нами різновидами загальної NOS_x . Так, найімовірніше, знижується активність ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), що інгібується підвищеною концентрацією NO [1], при цьому багаторазово підвищується активність індукцибельної NO-синтетази (iNOS), в результаті чого утворюється більша за норму кількість NO.

Також під час аналізу діаметра плечової артерії нами було відзначено достовірне його збільшення порівняно з контролем ($(4,43 \pm 0,52)$ мм і $(3,97 \pm 0,28)$ мм відповідно; $p = 0,01$), що, на наш погляд, можна пояснити як достовірним збільшенням синтезу NO, так і старшою віковою категорією хворих даної групи ($(60,8 \pm 12,2)$ року при віці референтної групи $(36,0 \pm 12,1)$ року). Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів про збільшення діаметра плечової артерії у літніх людей [15].

Важливим фрагментом нашого дослідження було вивчення здатності до вазодилатації у хворих на ПА за пробами ЕЗВД і ЕНВД, враховуючи найбільшу їх поширеність і доступність в практичній охороні здоров'я. Так, ЕЗВД у хво-

рих на ПА достовірно не змінювалась порівняно з референтними значеннями ($p = 0,24$). Значення, отримані по ЕНВД, показали хоч і більш виражене зниження, але достовірністю також не відрізнялись ($p = 0,054$). Відомо, що ET-1 є потужним вазоконстрикторним агентом. При цьому синтез NO сприяє вираженому вазодилатційному ефекту. Теоретично можна було б припустити набагато більше зниження ЕЗВД і ЕНВД на тлі високодостовірно збільшеної концентрації ET-1 ($p < 0,0001$), проте аналіз результатів цього не показав ($p = 0,24$ і $p = 0,054$ для ЕЗВД та ЕНВД відповідно), що пояснюється, на наш погляд, надмірним виробленням NO, про що свідчить високодостовірне збільшення концентрації його кінцевих метаболітів ($p < 0,0001$ для NO_2^- і $p < 0,0001$ для NO_3^-).

Висновки

Як видно з представлених результатів, ДЕ у хворих на ПА проявляється переважно достовірним підвищенням синтезу проінфламаторного ІЛ-1, маркерів ушкодження ендотелію ФВ і ET-1 і компенсаторним посиленням синтезу NO на тлі незначного зниження показників реактивності плечової артерії.

Перспективи подальших досліджень. На сьогодні дані про чутливість і специфічність різних методів визначення ДЕ при подагрі відсутні. Також не вивчені питання можливої оборотності різних проявів ендотеліальної дисфункції та методів їх подальшої корекції.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: первинне обстеження хворих, верифікація діагнозу, написання обговорення та висновків — Н.А. Золотарьова; первинне обстеження хворих, проведення ультразвукових досліджень, написання вступної частини, обговорення та висновків — М.І. Романченко; проведення біохімічних досліджень, опис матеріалів і методів дослідження та написання висновків — А.П. Боровік.

Список літератури

1. Журомський В.С., Склярів О.Я. Вплив вітаміну С на NO-синтазу систему за умов експериментальної виразки шлунка // Фізіологічний журн.— 2011.— Т. 57.— № 2.— С. 90—98.
2. Кобьяльський А.Г., Кузнецова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Определение оксида азота в сыворотке и плазме человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии // Биомедицинская химия.— 2004.— № 6.— С. 597.
3. Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А. Состояние системы оксида азота при формировании гипертензивного сердца // Укр. кардіол. журн.— 2003.— № 3.— С. 71—75.
4. Кушнарченко Н.Н., Говорин А.В., Кушнарченко К.Е. Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией // Системные гипертензии.— 2012.— № 2.— С. 48—52.
5. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре // Терапевт. арх.— 2005.— Т. 77.— № 5.— С. 62—65.
6. Лапшина Л.А., Кравчук П.Г., Титова А.Ю., Глебова О.В. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии [Электронный ресурс] // Укр. мед. часопис.— 2009.— Режим доступу до журналу: http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/0/pdf/1525_rus.pdf.
7. Маркелова Е.И., Барскова В.Г., Ильина А.Е., Насонов Е.Л. Значение суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертонии у больных подагрой // Научно-практическая ревматология.— 2010.— № 1.— С. 61—66.
8. Мороз Г.З., Седченко И.В. Современные рекомендации по лечению подагры // Therapia.— 2015.— № 12.— С. 18—21.
9. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) // Укр. ревматол. журн.— 2008.— Т. 1.— № 31.— С. 4—10.
10. Ребров А.П., Магдеева Н.А. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных подагрой и её изменения на фоне проводимой терапии // Саратовский научно-медицинский журн.— 2008.— № 3.— С. 59—62.
11. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге // Современные проблемы токсикологии.— 2000.— № 3.— С. 3—7.
12. Цвингер С.М., Говорин А.В., Алексенко Е.Ю. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе // Дальневосточный мед. журн.— 2009.— № 3.— С. 9—14.
13. Abebe W., Mozaffari M. Endothelial dysfunction in diabetes: potential application of circulating markers as advanced diagnostic and prognostic tools // EPMA Journal.— 2010.— N 1.— P. 32—45.

14. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension [Електронний ресурс] // J. Hyperten.— 2005.— Vol. 2.— P. 233—246.— Режим доступу до журналу: <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content—nw/full/115/10/1285>.
15. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1111—1115.
16. Cronstein B.N., Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis // J. Clin. Rheumatol.— 2013.— Vol. 19.— N 1.— P. 19—29.
17. Gupta V., Sachdeva S., Khan A.S., Haque S.F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.— 2011.— N 22.— P. 97—103.
18. Lowry J.L., Brovkovich V., Zhang Y., Skidgel R.A. Endothelial nitric-oxide synthase activation generates an inducible nitric-oxide synthase-like output of nitric oxide in inflamed endothelium // J. Biol. Chem.— 2013.— Vol. 288.— N 6.— P. 4174—4193.
19. Mosca M., Virdis A., Tani C. et al. Vascular reactivity in patients with undifferentiated connective tissue disease // Atherosclerosis.— 2009.— N 203.— P. 185—191.
20. Murdaca G., Colombo B.M., Cagnati P. et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases // Atherosclerosis.— 2012.— Vol. 224.— Iss. 2.— P. 309—317.
21. Nomura J., Busso N., Ives A. et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice [Електронний ресурс] // Sci. Reports.— 2014.— N 4.— Режим доступу до журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971401/pdf/srep04554.pdf>.

Н.А. Золотарева, М.И. Романченко, А.П. Боровик

Одесский национальный медицинский университет

Особенности некоторых маркеров дисфункции эндотелия у больных подагрическим артритом

Цель работы — изучить особенности биохимических и инструментальных маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных подагрическим артритом (ПА).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 26 больных ПА, группу контроля составили 10 здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил ($60,8 \pm 12,2$) года, длительность течения подагры — $7,0 [3,0–10,0]$ года. У всех больных определялись следующие маркеры ДЭ: фактор Виллебранда (ФВ), интерлейкин- 1β (ИЛ-1), эндотелин-1 (ЭТ-1), уровень нитритов и нитратов плазмы крови, суммарная активность NO-синтетазы, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД).

Результаты и обсуждение. Концентрация ФВ в группе больных ПА была достоверно выше показателей контрольной группы ($75,7 [61,4–90,5]$ % против $49,2 [30,4–62,2]$ %; $p = 0,007$), также у этих больных отмечалось повышение уровня ИЛ-1 ($1,58 [0,82–2,55]$ пг/мл; $p = 0,02$), увеличение концентрации ЭТ-1 ($1,58$ фмоль/мл при $0,339$ фмоль/мл в контроле; $p < 0,0001$), активность NO-синтетазы повысилась до $6,0$ нмоль/мин · мг (против $1,4$ нмоль/мин · мг в группе контроля; $p < 0,0001$), при этом концентрация NO_2^- увеличилась до $10,9$ ммоль/л (референтное значение — $4,15$ ммоль/л; $p < 0,0001$), а NO_3^- — до $17,5$ ммоль/л (референтное значение — $6,93$ ммоль/л; $p < 0,0001$). ЭЗВД и ЭНВД у больных ПА от группы контроля достоверно не отличались, показывая лишь тенденцию к снижению.

Выводы. Дисфункция эндотелия у больных ПА проявляется преимущественно в достоверных повышениях синтеза проинфламаторного ИЛ-1, маркеров повреждения ФВ и ЭТ-1 и компенсаторном усилении синтеза NO на фоне незначительного снижения показателей реактивности плечевой артерии.

Ключевые слова: подагра, дисфункция эндотелия, манжеточная проба.

N.A. Zolotariova, M.I. Romanchenko, A.P. Borovik

Odessa National Medical University

Peculiarities of some markers of endothelial dysfunction in patients with gouty arthritis

Objective — to study the peculiarities of endothelial dysfunction biochemical and instrumental markers in patients with gouty arthritis (GA).

Materials and methods. The study included 26 patients with GA, the control group consisted of 10 healthy individuals. The mean age of the patients was (60.8 ± 12.2) years, the duration of gout $7.0 [3.0–10.0]$ years. In all patients, the following markers were determined: von Willebrand Factor (vWF), Interleukin- 1β (IL-1), endothelin-1 (ET-1), the level of nitrite and nitrate in blood plasma, the total activity of NO-synthase, FMD, NMD.

Results and discussion. The concentration of vWF in GA patients was significantly higher than the control group ($75.7 [61.4–90.5]$ vs. $49.2 [30.4–62.2]$ %, $p = 0.007$) and in these patients was an increase in the level of IL-1 ($1.58 [0.82–2.55]$ pg/ml, $p = 0.02$). The increase of ET-1 levels (1.58 mmol/ml vs. 0.339 mmol/ml in the control, $p < 0.0001$). NO-synthase activity increased to 6.0 nmol/min · mg (versus 1.4 nmol/min · mg in the control group, $p < 0.0001$), and the NO_2^- concentration was increased to 10.9 mmol/l (reference value — 4.15 mmol/l, $p < 0.0001$), and of NO_3^- — to 17.5 mmol/l (reference value — 6.93 mmol/l, $p < 0.0001$). FMD and NMD in patients with GA did not differ significantly from the control group, showing a tendency to decrease.

Conclusions. Endothelial dysfunction in patients with GA is expressed predominantly in the significant increase in the synthesis of pro-inflammatory IL-1, markers of endothelial damage vWF and ET-1 and the compensatory increase in NO-synthesis in the background of a slight decrease in reactivity of the brachial artery.

Key words: gout, endothelial dysfunction, flow mediated vasodilation.