

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

БРЫЖАТАЯ ЮЛИЯ ОЛЕГОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
И КОРРЕКЦИЯ АДсорбЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИХ
ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ
ПОДАГРОЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук, профессор
Мухин Игорь Витальевич

Донецк - 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. Распространенность, патогенез, клиническое течение, диагностика и лечение подагры у больных гипертензивным синдромом (обзор литературы).....	11
1.1. Распространенность, патогенез и клиническое течение подагры у больных гипертензивным синдромом.....	11
1.2. Лечение суставного и почечного синдромов у больных подагрой	15
1.3. Лечение гипертензивного синдрома у больных подагрой.....	21
РАЗДЕЛ 2. Материал и методы исследования.....	32
2.1. Характеристика обследованных больных.....	32
2.2. Методы исследования.....	34
РАЗДЕЛ 3. Адсорбционно-реологические свойства крови у гипертензивных больных подагрическим артритом.....	37
РАЗДЕЛ 4. Адсорбционно-реологические свойства крови при подагрической нефропатии.....	50
РАЗДЕЛ 5. Взаимосвязь адсорбционно-реологических свойств крови с состоянием пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой.....	68
5.1. Клинико-патогенетическое значение изменений пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой.....	68
5.2. Связь показателей пуринового обмена с АРСК у гипертензивных больных подагрой.....	84
РАЗДЕЛ 6. Эффективность лечения гипертензивных больных подагрой и адсорбционно-реологические свойства крови.....	88
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	102
ВЫВОДЫ.....	121

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	127

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Подагра является системным воспалительным заболеванием, развивающимся вследствие отложения в суставах, почках и других органах солей моновалентного урата, а также формирования тофусов у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [24; 110; 184].

Повсеместно наблюдается увеличение численности больных подагрой [58; 146; 171; 172], распространенность которой составляют 3-5% [200; 217; 218], а у мужчин трудоспособного возраста превышает 10% [111; 203].

В странах СНГ подагрой в среднем страдает 10-20 человек на 10 тыс. населения [34; 35]. В США по разным оценкам заболевание установлено у 8-10 млн. больных [131; 181]. Среди мужчин в возрасте после 40 лет подагрический артрит считается самым частым воспалительным заболеванием суставов, а хроническая почечная недостаточность (ХПН) занимает 5-е место среди больных, получающих лечение программным гемодиализом [11; 51; 98; 170]. Высказывается мысль о существовании некой «новой эпидемии» подагры в начале XXI столетия [156], наносящей большой медико-социальный и экономический ущерб государствам в связи с частой временной и стойкой нетрудоспособностью больных [233].

Артериальная гипертензия у больных подагрой рассматривается в качестве одного из компонентов метаболического синдрома и регистрируется с частотой от 25 до 90% [5; 6; 10; 15]. У ¼ больных подагрой гипертензия является эссенциальной, у остальных – является вторичной и формируется в результате вовлечения в подагрический процесс почек с развитием подагрической нефропатии (уролитиазной нефропатии, хронического интерстициального нефрита, гломерулонефрита) [12; 19]. Независимо от происхождения артериальной гипертензии (эссенциальная или нефрогенная), она рассматривается в качестве базисного фактора риска кардиоваскулярных

и цереброваскулярных осложнений, характеризующиеся высокой смертностью, инвалидностью и неблагоприятным прогнозом [13; 26].

Одним из значимых механизмов, участвующих в патогенезе гипертензивного, почечного и суставного синдромов при подагре являются вязкостные и вязкостно-реологические нарушения [215]. В течение последних 5 лет стала интенсивно изучаться клинико-патогенетическая значимость нарушений адсорбционно-реологических свойств крови (АРСК) при воспалительно-дегенеративных заболеваниях суставов с изменениями вязкоэластичных, поверхностно активных и релаксационных свойств [3; 25; 71; 68; 70].

Важность изучения данного направления обусловлена значительно большей частотой и существенно худшим прогнозом острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) при подагре у больных артериальной гипертензией.

Стандартная антиагрегантная терапия оказывается не всегда эффективной, поскольку в одних случаях применение ее при подагрической почечной патологии оказывается ограниченным, в других – ограничения касаются неэффективного лечения гипертензивного синдрома, в третьих – наличием почечной недостаточности.

Установление клинико-патогенетического значения нарушений АРСК при разных вариантах течения суставного и почечного синдромов у гипертензивных больных подагрой, позволит повысить качество ранней диагностики, прогнозировать течение основного патологического процесса, оценить риски возникновения сосудистых осложнений, осуществлять контроль эффективности терапевтических мероприятий.

Цель исследования. Оценить клинико-патогенетическое значение нарушений АРСК у гипертензивных больных подагрой, повысить качество диагностики и прогнозирование течения заболевания.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние АРСК у гипертензивных больных с разными клиническими, рентгенологическими и сонографическими признаками хронического подагрического и интермиттирующего артрита, установить факторы, определяющие поверхностные вязкие, упругие, межфазноактивные и релаксационные свойства сыворотки, установить патогенетическую значимость этих физико-химических параметров, выделить прогностические критерии течения заболевания.
2. Исследовать состояние поверхностных вязкости (ПВ), упругости (АУ), модуля вязкоупругости (ВУ) и натяжения (ПН), времени релаксации (ВР), фазового угла (ФУ) тензиореограмм, углов наклона (УН), реальной вязкоупругости (УРВУ) и интегральной (ИУВУ) при уrolитиазном и латентном типах подагрической нефропатии, с сохраненной и сниженной функцией почек, определить связь с разными составляющими почечного синдрома, установить патогенетическую значимость этих физико-химических параметров, выделить прогностические критерии течения заболевания.
3. Оценить характер и степень нарушений пуринового обмена, в частности, таких показателей, как уровни мочевой кислоты крови (МК(к)), мочевой кислоты мочи (МК(м)) и оксипуринолемии (ОП), их почечные клиренсы, активности сывороточных ксантиноксидазы (КО), ксантиндезаминазы (КД), аденозиндезаминазы (АД) и 5-нуклеотидазы (НТ), содержание молибдена (Мо) и свинца в волосах (Pb(в)), свинца в крови (Pb(к)) при разных вариантах течения подагры, выделить прогностические критерии.
4. Установить дисперсионные и корреляционные связи показателей АРСК у гипертензивных больных подагрой с отдельными компонентами пуринового обмена.
5. Проанализировать эффективность патогенетических терапевтических мероприятий у гипертензивных больных при разных формах подагрического

артрита и нефропатии, определить влияние отдельных классов препаратов, а также клинические, рентгенологические, сонографические и лабораторные факторы, влияющие на результаты лечения, выделить прогностические критерии.

6. Изучить зависимость эффективности лечения гипертензивных больных подагрой от исходных параметров АРСК, влияние отдельных факторов на интегральную динамику АРСК в процессе терапевтических мероприятий, выделить прогностические критерии.

Объект исследования: адсорбционно-реологические свойства крови у больных с подагрой и артериальной гипертензией.

Предмет исследования: зависимость эффективности лечения гипертензивных больных подагрой от исходных параметров АРСК, влияние отдельных факторов на интегральную динамику АРСК в процессе терапевтических мероприятий.

Научная новизна исследования. Впервые при разных вариантах течения подагрического артрита и нефропатии у гипертензивных больных исследовано состояние АРСК (ПВ, ПУ, ВУ, ПН, ВР, УН, ФУ, УРВУ, ИУВУ), установлены факторы, влияющие на физико-химические показатели, определены дисперсионные и корреляционные взаимоотношения с характером нарушений пуринового обмена (с параметрами МК в крови и моче, ОП, C_{UA} , C_{OP} , C_{UA}/C_{Cr} , C_{OP}/C_{Cr} , C_{UA}/C_{OP} , с активностями в сыворотке КО, КД, АД и НТ, с уровнями в крови и волосах Pb и Mo), изучена динамика отдельных составляющих АРСК на фоне лечения, установлена степень влияния медикаментозных средств и исходных клинико-лабораторных факторов течения заболевания на изменения АРСК в процессе терапевтических мероприятий.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов.

На основании выполненных физико-химических адсорбционно-реологических, биохимических и атомно-абсорбционных методов

исследования установлена общность патогенетических механизмов формирования гипертензивного и метаболического синдромов, выделены критерии, позволяющие прогнозировать течение подагры и эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Методы исследования: клинические (опрос, физикальное обследование, измерение артериального давления), инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, рентгенография суставов, денситометрия бедренной кости, сонография суставов и внутренних органов), физико-химические (АРСК – ПВ, ПУ, ВУ, ПН, ВР, УН, ФУ, УРВУ, ИУВУ, а также параметров ПН, ВУ и ВР мочи), биохимические (исследование в крови и/или в моче МК, ОП, креатинина, мочевины, фибронектина, β 2-микроглобулина, нитритов, КО, КД, АД, НТ), атомно-абсорбционный спектрометрический (определение содержания Мо и Рb в волосах и сыворотке крови), статистические (вариационный, непараметрический, корреляционный, одно- и многофакторный дисперсионный компьютерный анализ).

Положения, выносимые на защиту.

1. Подагрический артрит у гипертензивных больных сопровождается достоверным зависимым от пола повышением параметров времени релаксации и интегрального угла вязкоупругости при уменьшении поверхностной упругости сыворотки крови, модуля вязкоупругости, поверхностного натяжения крови, угла реальной вязкоупругости, что зависит от тяжести и формы артрита, наличия костных тофусов и рентгеносонографических изменений, а нарушения адсорбционно-реологических показателей участвуют в патогенетических механизмах формирования заболевания и имеют прогностическую значимость.

2. Подагрическая нефропатия достоверно влияет на интегральные параметры мочи, определяя уровни протеинурии, лейкоцитурии, оксалатурии, урикурии, фибронектинурии, β 2-микроглобулинурии и

нитритурии, C_{Cr} , C_{UA} , C_{OP} и C_{Ca} , имеет прогностическую значимость, влияет на межфазную поверхностную активность и вязкоэластичные свойства мочи.

3. Интегральные изменения пуринового обмена зависят от пола, особенностей поражения суставов и почек, типа нефропатии, наличия почечной недостаточности, костных тофусов, субхондрального склероза, эпифизарного остеопороза и остеокистоза, тяжести артериальной гипертензии, имеют прогностическую значимость, участвуют в патогенезе костно-деструктивных поражений суставов и в изменениях электролитовыделительной функции почек.

4. Состояние пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой связано с параметрами адсорбционно-реологических свойств крови.

5. Эффективность лечения гипертензивных больных подагрой с уролитиазной формой подагрической нефропатии существенно уступает таковой при латентном типе почечного синдрома.

6. На интегральную динамику состояния адсорбционно-реологических свойств крови оказывают влияние эффективность лечения суставного, почечного и гипертензивного синдромов, характер суставной и почечной патологии, использование аллопуринола, препаратов системной энзимотерапии, антиагрегантов и гиполипидемических средств.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, что подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее

по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на 3 съезде нефрологов Украины (Луганск, 2009), ежегодных терапевтических слушаньях, посвящённых 30-летию основания ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» (Харьков, 2010), научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней» (Винница, 2010, 2011, 2012, 2013), 75 и 76 медицинских конгрессах молодых ученых (Донецк, 2013, 2014), ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 1 глава в монографии и 13 статей, из них 8 включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 3 из которых – самостоятельно.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии, ревматологического и нефрологического отделений) и учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (кардиологического отделения).

РАЗДЕЛ 1
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ
ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ СИНДРОМОМ
(обзор литературы)

1.1. Распространенность, патогенез и клиническое течение подагры у больных гипертензивным синдромом

Подагра является системным воспалительным заболеванием, развивающимся вследствие отложения в суставах, почках и других органах солей моноводяного урата, а также формирования тофусов («подагрических шишек») у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [24; 52; 53; 137; 172; 184; 224].

Повсеместно наблюдается увеличение численности больных подагрой [58; 146; 171; 172], распространенность которой сейчас среди всего населения составляют 3-5%, а частота гиперурикемии достигает 15-20% [200; 217; 218], причем, в группе мужчин она еще больше [111; 202]. В Украине подагрой в среднем страдает 10-20 человек на 10 тыс. населения [34; 35]. В США по разным оценкам заболевание установлено у 8-10 млн. больных [131; 181]. Среди мужчин в возрасте после 40 лет подагрический артрит считается самым частым воспалительным заболеванием суставов, а ХПН занимает 5-е место среди больных, получающих лечение программным гемодиализом [11; 51; 98; 170]. Высказывается мысль о существовании некой «новой эпидемии» подагры в начале XXI столетия [156], наносящей большой медико-социальный и экономический ущерб государствам в связи с частой временной и стойкой нетрудоспособностью больных [233].

Различия распространенности подагры у европейцев и

афроамериканцев из числа мужчин и женщин в разных регионах связаны с неоднозначной степенью урикемии в отдельных популяциях людей [173-174]. Уровень развития подагры тесно связан с наследственной предрасположенностью к заболеванию, неблагоприятными факторами окружающей среды [166], частотой употребления спиртных напитков [236], наличием и тяжестью артериальной гипертензии (АГ), которая у 25-35% больных имеет эссенциальный характер, а у остальных пациентов, ассоциируется с подагрическим поражением почек (развитием хронического кристалл-индуцированного тубулоинтерстициального нефрита, уролитиазом, хроническим пиелонефритом, гломерулярным поражением по типу мезангиального пролиферативного или мезангиокапиллярного гломерулонефрита) [61; 62; 65; 83; 238].

Критерии диагностики подагры базируются на клинических проявлениях суставного и почечного синдромов, наличия гиперурикемии и тофусов [176; 197; 198]. Клиническое течение подагрического артрита известно еще с давних времен, хотя некоторые аспекты продолжают изучаться и в настоящее время [120]. Периферические тофусы отмечаются у 12-31% от числа больных подагрой [103; 158], что считается одним из признаков неблагоприятного течения подагры [118]. Таким пациентам зачастую свойственны варикозная болезнь вен и трофических изменений кожи голеней.

Для диагностики подагры, помимо обычной рентгенографии опорно-двигательного аппарата [84], стали широко использовать ультразвук (сонографию) [33; 45; 221], компьютерную и магнитно-резонансную томографию, в том числе периферических тофусов, позвоночника и спинного мозга [87; 118; 135; 178].

Высокий уровень мочевой кислоты в крови (МК(к)) способен вызывать угнетение активности 1 α -гидроксилазы и синтеза кальцитриола на фоне увеличения продукции паратиреоидного гормона и ядерного фактора кВ, что

предрасполагает к развитию остеопороза. Эти результаты были получены на гиперурикемических крысах линии Sprague Dawley [212].

Частым спутником подагры является метаболический синдром [7; 8; 58; 77; 131; 132], особенно такие его составляющие, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемия [59; 138; 151; 200, 216]. Подагра считается фактором сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) [51; 109; 214] за счет частого повышения артериального давления и раннего развития атеросклероза [147; 175]. F.Perez-Ruiz et al. (2014) наблюдали в течение 17 лет 706 больных первичной подагрой, у которых полиартрит констатирован в 35 % случаев, обострения его составили в среднем 3,4 случая за год, артериальная гипертензия имела место в 41% наблюдений, гиперлипидемия – в 42,2%, сопутствующий сахарный диабет – в 20%, сниженная функция почек – в 27%. За этот период 64 человека (9%) умерли от сердечно-сосудистой патологии и уремии [190].

Поражение почек является самым частым висцеральным проявлением подагры [58; 80; 151; 208]. Присоединение гипертензивного синдрома на определенном этапе развития подагры обуславливает высокий кардиоваскулярный риск. Успешное решение многих существующих задач почечной патологии и нефрогенной гипертензии у больных подагрой требует тесного сотрудничества ревматологов и нефрологов, кардиологов с патофизиологами и морфологами, что отражает междисциплинарность проблемы [148].

Через почки выделяется около 70% мочевой кислоты из организма, хотя процессы ее фильтрации, реабсорбции и секреции остаются не до конца изученными [97]. Нарушения транспорта уратов в почке является одним из основных механизмов развития подагрической нефропатии [132; 181].

Сниженная функция почек регистрируется у 20-30% от числа больных подагрой [191; 243]. В США 27% имеют уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, а это всего составляет 1,25 млн. мужчин

и 780 тыс. женщин [164]. Из числа женщин с первичной подагрой в постменопаузальном периоде снижение функции почек регистрируется в 70% случаев [165], что, по-видимому, и обуславливает формирование гипертензивного синдрома. Необходимо отметить, что ХПН является ведущей причиной смерти пациентов, страдающих подагрой [203]. Снижение функции почек сопровождается накоплением в крови метаболитических небелковых азотистых продуктов, в том числе МК(к), содержание которых обратно пропорционально СКФ [11; 51; 182; 269].

Гиперурикозурия является фактором риска развития уролитиаза, а содержание мочевой кислоты в моче (МК(м)) коррелирует с уровнями в этой жидкости уратов и оксалатов, с концентрациями Са и Р [235]. Очень важными факторами развития подагрического уролитиаза являются закисление мочи и высокая активность в крови КД [177]. Хорошо известен факт, что в основе развития подагры лежат нарушения пуринового обмена с высоким уровнем в организме конечного его продукта – мочевой кислоты, что усугубляется наличием метаболического синдрома и почечной патологии [124; 141]. Именно развитие хронического тубуло-интерстициального нефрита с отложением уратов в интерстиции почек и последующим развитием воспаления и склерозированием, по-видимому, и обуславливает, наряду с уролитиазом, высокую частоту формирования гипертензивного синдрома [151].

Больным подагрой свойственны нарушения реологических свойств крови, тем более, если имеет место коморбидная АГ или другая кардиоваскулярная патология. Реологические нарушения затрагивают эритроцитарно-тромбоцитарное звено – с усилением агрегации клеток и сывороточное – с повышением вязкости крови [215]. Развитие реологических нарушений у больных подагрой с исходной эссенциальной АГ рассматриваются в качестве важного механизма развития фатальных и нефатальных кардио- и цереброваскулярных осложнений у гипертензивных

пациентов подагрой [13; 14; 16; 214]. Гипервязкость крови обратно коррелирует с вязкими свойствами синовия [9; 85; 112; 187], что определяется интраартикулярным уровнем гиалуроновой кислоты [194].

В течение последних 5 лет стала интенсивно изучаться клинко-патогенетическая значимость нарушений АРСК при воспалительно-дегенеративных заболеваниях суставов. Было установлено, что ревматоидный артрит сопровождается повышением объемной вязкости и удлинением релаксации сыворотки, реактивный хламидийиндуцированный артрит – увеличением только вязких свойств [23; 55; 72; 76]. Для анкилозирующего спондилоартрита характерны высокие показатели межфазной (поверхностной) активности, поверхностной вязкости и упругости [3], для псориатического артрита – лишь объемной и поверхностной вязкости, а для остеоартроза – только объемной вязкости [20; 21; 69; 155].

1.2. Лечение суставного и почечного синдромов у больных подагрой

Лечение хронической («тофусной») суставной подагры, а также подагрической нефропатии вызывает немалые трудности [172; 205; 220], особенно у больных пожилого возраста [95], у которых частота АГ превышает 80%. К сожалению, за последние годы наметилась резистентность многих больных к применению уриконормализующих препаратов [200; 201]. С иной стороны, лечение гипертензивного синдрома при подагре имеет существенные особенности.

В рамках соблюдения диеты при подагре в сочетании с артериальной гипертензией традиционно рассматривается ограничение в пище красного мяса, фруктозы, пива, поваренной соли и крепких спиртных напитков, которые с одной стороны способствуют увеличению гиперурикемии, а с

другой – повышению артериального давления. В отношении употребления морских продуктов (креветки, кальмары, мидии) вопрос остается дискуссионным [145; 232]. Соответствующая гипопуриновая диета, безусловно, имеет важное значение, особенно, в комплексе лечебных мероприятий при подагре, но без одновременного применения гипоурикемических медикаментозных средств она зачастую малоэффективна [212].

Наиболее распространенными медикаментозными средствами для лечения больных подагрой являются урикодепрессоры (аллопуринол, фебуксостат), колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [123; 128; 243]. Вместе с тем, одновременный прием НПВП с ингибиторами АПФ способствует конкурентной утрате антигипертензивной эффективности последних. К новым подходам в лечении разных форм подагры относится применение биологических противоицитокиновых средств анакинра, канакинумаба и рилонацепта, направленных против провоспалительного интерлейкина-1 β , который участвует в патогенетических построениях заболевания [89; 116; 204; 224].

При подагре неременным условием для достижения ремиссии заболевания является коррекция повышенного уровня МК(к) [10]. Самым частым урикодепрессивным препаратом, используемым в клинической практике патогенетической терапии подагры, является ингибитор КО аллопуринол [198; 216], обладающий небольшим гипотензивным действием в случаях подагрической нефропатии [86]. Двойное слепое контролируемое исследование показало возможность торможения темпов прогрессирования почечной недостаточности у больных подагрической нефропатией [153].

Вместе с тем, при снижении функции почек у больных подагрической нефропатией доза аллопуринола должна быть снижена [153]. Параллельное применение колхицина и статинов повышает риск развития побочных действий аллопуринола [209], что чаще наблюдается у носителей HLA-B5801

[167; 199; 223]. Для профилактики побочных действий аллопуринола иногда применяют методику постепенного увеличения суточной дозы препарата до достижения необходимой под контролем уровня в крови метаболита ОП [188].

Мишенью действия антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию мочевой кислоты, является фермент ксантиноксидоредуктаза (КОР), участвующий в акселерации пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов, а катаболизирующим кофактором является молибден микроэлемент (Мо) [186]. КОР катализирует оксидацию гипоксантина до ксантина, а ксантина – до мочевой кислоты, причем, синтезируясь как дегидрогеназа, легко конвертируется в КО.

Новой эрой базисной терапии подагры стал ингибитор КОР, непуриновый урикодепрессивный препарат фебуксостат (аденурик[®], улорик[®], ТМХ67, TEI6720) – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота (C₁₆H₁₆N₂O₃S) [138; 170; 191; 196]. Фебуксостат угнетает активность КОР путем присоединения к молибден-птериновому центру, единому у всех пуринов [163; 177; 180; 231]. В отличие от аллопуринола, селективно действующий фебуксостат никак не влияет на активность таких ферментов пуринового и пиримидинового обмена, как гуанин-дезаминаза, гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза, пурин-нуклеозидфосфорилаза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидин-5-декарбоксилаза [150; 212; 226].

После перорального приема фебуксостат быстро абсорбируется, а пик плазменной концентрации препарата наступает через 60 минут [96; 189]. Период полужизни является дозозависимым и составляет от 4 до 18 часов [132; 140; 160]. На 99% фебуксостат связывается с белками плазмы и обладает умеренным объемом распределения. Подчеркнем, что метаболизм препарата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой и цитохромом P450 [183; 240].

Продолжительность постоянной терапии больных подагрой фебуксостатом достигает 5 и более лет [239]. Урикодепрессивный эффект на фоне использования фебуксостата в течение 12-16 недель констатируется у 95% от числа больных подагрой, независимо от наличия ХПН, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и ожирения. В отличие от аллопуринола, применение фебуксостата стало возможным у пациентов со сниженной функцией почек [147; 154; 192], причем, иногда даже регистрируется ее восстановление [239]. Гипоурикемический эффект фебуксостата дозозависим [211]. Так, применение препарата по 40 мг/сут, 80 мг/сут и 120 мг/сут через две недели терапии вызывает достоверное уменьшение исходных показателей МК(к) соответственно в 56%, 76% и 94% случаев [95].

С момента внедрения фебуксостата в клиническую практику проводятся сравнительные исследования с другим ингибитором КО – аллопуринолом [104; 169; 246]. Применение аллопуринола в дозе 300 мг/сут и фебуксостата в дозе 80-120 мг/сут на протяжении 52 недель позволило нормализовать уровень урикемии соответственно в 21% и 62% случаев. При этом уменьшение или исчезновение периферических тофусов достигнуто в 50% наблюдений использования аллопуринола и в 70% - в процессе фебуксостатотерапии [95].

По эффективности воздействия на параметры урикемии и клинические проявления суставного синдрома, аллопуринол и фебуксостат у мужчин мало отличаются между собой [95; 161], тогда как у женщин результаты лечения фебуксостатом лучше [108]. На фоне использования фебуксостата констатируется лучшая положительная динамика исходных повышенных показателей артериального АД [227]. В отличие от аллопуринола, фебуксостат обладает определенным литическим действием в отношении оксалатно-кальциевых конкрементов [177]. Показанием для назначения

фебуксостата считаются случаи подагры, резистентные к аллопуринолу [140; 215; 234] или имеющие его побочные проявления [108].

Частота нежелательных действий фебуксостата примерно такая же, как у аллопуринола (но отсутствует синдром гиперчувствительности) [127], а эффективность 40-120 мг/сут первого препарата соответствует 100-300 мг/сут второго [241]. У пациентов, получавших фебуксостат в дозе 120-240 мг/сут спустя 4-28 недель от начала лечения статистически чаще наблюдались обострения артрита, чем на фоне применения препарата по 40-80 мг/сут, а по сравнению с использованием аллопуринола достоверных отличий в течение трех лет не установлено [228]. Среди побочных действий фебуксостата отмечается незначительная кратковременная диарея [95] и преходящая нейтропения [162]. Необходимо отметить, что стоимость фебуксостата большая, чем аллопуринола, но показатель «цена-эффективность» с учетом различных объективных критериев у обоих уриконормализующих препаратов примерно одинакова [90].

Большую группу гипоурикемических препаратов составляют так называемые урикозурики, повышающие экскрецию мочевой кислоты через почки. Одними из наиболее частых таких препаратов являются бензбромарон [122; 129; 139] и пробенецид [110]. Вместе с тем, возникновение подагрической почечной патологии более чем у 70% больных в первые 5 лет болезни и снижение их функции является основным ограничением их применения при хронических формах заболевания. Считается, что их применение при почечной патологии является противопоказанным из-за риска ее дальнейшего усугубления. Урикозурическим действием при подагре обладает блокатор рецепторов ангиотензина, гипотензивный препарат лосартан, который обладает мягким антигипертензивным действием [134].

Все более отчетливо занимает свою нишу в лечении подагры рекомбинантный ген фермента уриказы пеглотиказа [115; 145; 198; 218], которая, наряду с фебуксостатом, одобрена европейскими и американскими

ревматологами для управления гиперурикемией у больных подагрой [102; 190]. Имеются сведения, что после безуспешного лечения подагры фебуксостатом и пробенецидом, назначение пеглотиказы вызвало резкое увеличение уровня урикемии [213]. R.L.George и J.S.Sundy (2012) считают, что пеглотиказу следует использовать только в тех случаях, когда отсутствует эффект от других уриконормализующих препаратов (урикодепрессоров, урикозуриков).

При необходимости использования мочегонных средств у больных подагрой предпочтение следует отдавать калийсберегающим диуретикам, а не петлевым и тиазидовым, которые напротив повышают уровень урикемии и относятся к факторам риска рецидива артрита и подагрического поражения почек [5; 100; 243]. Гиперурикемическим действием обладает аспирин, используемый в качестве антиагреганта, но такое побочное действие нивелируется одновременным использованием аллопуринола [245].

Препарат безвременника – колхицин используется только для купирования подагрического суставного криза [133; 207; 222; 223]. Колхицин изменяет процессы митоза и подвижности клеток, угнетает интраартикулярный фагоцитоз моновалентного урата [123; 219].

Назначение больным подагрой колхицина может вызывать цитопенический эффект в отношении эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, активацию креатинкиназы с миотоксическим действием, считается противопоказанным при наличии патологии печени и почечной недостаточности [230]. Метаболизм в организме колхицина осуществляется через цитохром-P450-3A4, поэтому угнетение активности последнего ведет к гиперколхициемии. Подобный эффект вызывают «коназолы» (кетоконазол, интраконазол, флуконазол) и некоторые антибиотики (эритромицин, телитромицин, кларитромицин). В этой связи, использование колхицина с параллельным применением таких препаратов противопоказано [121]. В

контексте купирования подагрического артрита, помимо колхицина, используют кризотерапию и глюкокортикоидные гормоны [179; 237].

1.3. Лечение гипертензивного синдрома у больных подагрой

В большинстве крупных интернациональных исследованиях установлена независимая связь между урикемией и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (преимущественно, артериальной гипертензией и ИБС). Результаты исследований позволяют предположить, что уровень мочевой кислоты вносит существенный вклад в сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией, не зависимо от его происхождения. Показано, что гиперурикемия существенно повышает риск возникновения и прогрессирования гипертензии. У таких больных повышение уровня мочевой кислоты в крови является независимым предиктором повышения риска возникновения сердечно-сосудистых событий (в том числе фатальных) и общей смертности. Это в полной мере относится и к лицам с гиперурикемией, но без клинических проявлений. Однако, учитывая, что у 60% пациентов с гиперурикемией клинических проявлений подагры не наблюдается (так называемая бессимптомная гиперурикемия), все же ее наличие рассматривается с позиции высокого кардиоваскулярного риска.

Роль мочевой кислоты в формировании кардиоваскулярной патологии многогранна и признается независимым фактором риска кардиальных и церебральных сосудистых катастроф [60; 141]. При уровне МК в крови $\geq 6,2$ мг/дл для мужчин и $\geq 4,6$ мг/дл для женщин относительный риск сердечно-сосудистых событий повышается в 1,73 раза [144]. МК способствует продукции свободных радикалов кислорода и выработке цитокинов, а окислительный стресс и повышение окисления липопротеидов низкой плотности в стенке артерий потенцируемые ею, способствуют

интенсификации атеросклероза [184]. МК может принимать участие в адгезии и агрегации тромбоцитов (в том числе за счет повреждения эндотелия сосудов), что в свою очередь увеличивает риск сосудистого тромбоза. Фиксация МК в миокарде способствует прогрессированию кардиосклероза. Полагают, что эти процессы обусловлены взаимодействием фосфолипидов клеточных мембран с уратами, что ведет к развитию цитолитического процесса и асептическому воспалению с последующим заместительным склерозированием пораженных структур миокарда.

Развитие артериальной гипертензии, наблюдаемой у 45-67% больных подагрой и у 23% с бессимптомной гиперурикемией, нередко обусловлено активацией ренин-ангиотензиновой системы, функция которой может модулироваться тромбоцитарно-эндотелиальными взаимоотношениями в капиллярах клубочков, сопровождаясь значительным высвобождением тромбоксана [173; 181]. Тромбоксан А₂ с одной стороны является маркером высокого риска тромботических событий, а с другой определяет прогноз кардиальных/церебральных сосудистых событий.

Формирование почечной дисфункции вызывает замедление экскреции МК, что приводит к увеличению ее концентрации в сыворотке крови и может оказывать дополнительное повреждающее воздействие, как на сосудистый эндотелий, так и на миокард [200]. Высокая концентрация МК увеличивает почечное сосудистое сопротивление, снижает почечный кровоток, что ведет к уменьшению экскреции уратов мочой и увеличению артериального давления [134].

Считается, что наличие и прогрессирование гипертензивного синдрома, тем более в условиях метаболических нарушений и гиперурикемии является важным фактором сосудистых тромбозов. До сегодняшнего дня первичная и вторичная профилактика осложнений гипертензии при подагре проводится по общим принципам, без учета особенностей и состояния вязкости и реологии крови [132].

Активные поиски фармакологов привели к появлению второго поколения препаратов центрального действия, обладающие селективностью по отношению к имидазолиновым рецепторам 1-го типа [124]. К таковым относят метаболически нейтральные моксонидин и рилменидин, которые в ближайшие годы найдут широкое применение при лечении АГ у лиц, страдающих метаболическим синдромом и подагрой [120].

У 52,9% гипертензивных пациентов с подагрой, артериальная гипертензия предшествовала началу подагры, а у 47,1% больных подагра была диагностирована раньше гипертензии [118]. У гипертензивных пациентов с подагрой практически всегда наблюдаются нарушения циркадного ритма артериального давления и для них характерна низкая приверженность к гипотензивной терапии. При этом на фоне антигипертензивной терапии целевой уровень артериального давления не был достигнут ни у одного больного [13].

Важным является применение патогенетически обоснованной, безопасной гипотензивной терапии, обеспечивающей адекватный контроль суточного профиля давления. У гипертензивных больных подагрой, целесообразно учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск медикаментозно-индуцированной подагры.

Гиперурикемия и избыточная активность ксантиноксидазы рассматривается в качестве одного из важных факторов сосудистого повреждения, результатом чего является адгезия тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и стимуляция воспалительного ответа [211].

Ранняя артериальная гипертензия опосредуется повышением почечной продукции ренина и уменьшением плазменного уровня NO, что приводит к вазоконстрикции. Позднее гипертензия становится необратимой из-за измененной сосудистой архитектоники. Мочевая кислота поступает в гладкомышечные клетки сосудов через URAT1 каналы, вызывая активацию

киназ, ядерных транскрипционных факторов, циклооксигеназы 2, продукцию ростовых факторов и воспалительных белков, следствием чего является пролиферация гладкомышечных клеток, утолщение сосудистой стенки, потеря сосудистой эластичности, также изменяется натрийурез, как результат развивается натрийзависимая гипертензия.

В настоящее время инсулинорезистентность и гиперинсулинемия рассматриваются как связующее звено между артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями [130]. У гипертензивных больных без выраженного ожирения отмечается существенное снижение (на 30%) чувствительности к инсулину, несмотря на нормальную толерантность к глюкозе [115]. У пациентов с повышенным артериальным давлением гиперинсулинемия выявлялась как натощак, так и при внутривенной или пероральной нагрузке глюкозой [10]. Более того, гиперинсулинемия обнаруживается не только при выраженном повышении артериального давления, но и при пограничной гипертензии. Инсулинорезистентность выявлялась у лиц с нормальным артериальным давлением, не имеющих сахарного диабета, родители которых страдали гипертонической болезнью. Полагают, что такие нарушения обусловлены генетическими факторами и наблюдается задолго до выявления артериальной гипертензии.

Установлено, что тонус симпатический нервной системы при наличии гиперурикемии активируется по причине активации инсулиновых и адренергических рецепторов [146]. Именно это приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови. Гиперкатехолемия способствует усиленному вхождению ионов кальция в клетки миокарда и сосудов, что обуславливает избыточное его накопление и нарушение функции этих клеток. Вследствие этого происходит увеличение сердечного выброса и возникновение вазоконстрикции, повышение общего периферического сосудистого сопротивления.

Гиперурикемия способствует активизации рениновой и

ангиотензиновой систем, что влечет за собой увеличение выработки ангиотензина 2, вызывающего спазм гладких мышц артериол, повышение гидростатического давления в клубочках, активизацию синтеза альдостерона и увеличение реабсорбции натрия [199].

При гиперурикемии увеличивается реабсорбция ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, повышается объем циркулирующей крови и чувствительность гладкомышечных клеток артериол к воздействию прессорных гормонов (ангиотезин 2, катехоламины).

Продемонстрирована ассоциация гиперурикемии с увеличением жесткости сосудистой стенки и гипертрофией левого желудочка. Гиперурикемия наряду с другими факторами риска, связанными с атеросклерозом, может играть роль в развитии гипертрофии левого желудочка за счет увеличения жесткости сосудистой стенки.

По мнению многих исследователей, возникновение и прогрессирование поражения органов-мишеней обусловлено микроциркуляторными нарушениями. Показано, что изменения структуры и плотности микрососудов характерны для гипертрофии левого желудочка. Предполагается, что изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в развитии ИБС, а также хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне АГ

В настоящее время определены механизмы благоприятного кардиопротекторного влияния блокаторов кальциевых каналов: наряду с мощным антигипертензивным, этот класс препаратов оказывает и антиангинальный и антиаритмический (верапамил и дилтиазем) эффекты [75; 117]. Препараты этого класса могут увеличивать СКФ и, следовательно, скорости выведения мочевой кислоты. Показано, что амлодипин увеличивает выход жидкости из проксимальных канальцев посредством существенного уменьшения проксимальной канальцевой реабсорбции натрия и соответствующего увеличения реабсорбции натрия в дистальных канальцах.

Показан кардиопротекторный эффект, установленный для амлодипина, лацидипина, верапамила и дилтиазема. Они не оказывают неблагоприятных эффектов ни на уровне глюкозы, ни мочевой кислоты, ни метаболизм липидов. Являются одним из классов, имеющие широкие возможности для назначения при диастолической дисфункции миокарда, формирующейся в рамках подагрической кардиомиопатии за счет преимущественно хронического межленточного кристаллиндуцированного воспаления с исходом в диффузный кардиосклероз. На ранних этапах своего развития подагрическая кардиомиопатия проявляется преимущественно «жесткостными» диастолическими миокардиальными нарушениями, на смену которым со временем приходят и сократительные нарушения в сочетании с нарушениями ритма и проводимости [115].

Антагонисты кальция оказывают нефропротекторное влияние, поскольку способны инициировать дилатацию афферентной артериолы клубочка, тормозить пролиферацию клеток мезангия и уменьшают степень выраженности протеинурии и пассаж макромолекул через мезангий (верапамил и дилтиазем) [114].

Ингибиторы АПФ являются так же метаболически нейтральным классом препаратов. Вместе с тем, они тормозят синтез альдостерона, устраняют задержку воды и усиливают натрийурез, оказывают антипролиферативные эффекты, потенцируют высвобождение оксида азота, уменьшают протеинурию, замедляют прогрессирование тубулоинтерстициального склероза как результата отложения моноурата натрия [84]. К тому же, ингибиторы АПФ – каптоприл, эналаприл, рамиприл и лизиноприл препятствуют повышению уровня мочевой кислоты, индуцированному мочегонными средствами.

До недавнего времени назначение ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными средствами было вполне обоснованной комбинацией, однако в последние годы все чаще стала появляться

информация об ослаблении антигипертензивного воздействия ингибиторов АПФ при одновременном применении их с нестероидными производными. В ходе фармакологического анализа был продемонстрирован антагонизм двух классов, что существенно сказалось на эффективности антигипертензивной терапии. В ряде случаев при назначении НПВС гипертензивным пациентам предусматривается применение других классов антигипертензивных средств за исключением ингибиторов АПФ. Как вариант рассматривается возможность применения у них блокаторов рецепторов ангиотензина 2.

Следует учитывать, что при продолжительном комбинированном приеме ингибиторов АПФ с аллопурином возможно развитие или усугубление нейтропении [86]. При сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами в условиях сниженной функции почек существенно возрастает риск гиперкалиемии и побочных эффектов, а также снижается их эффективность.

При комбинации ингибиторов АПФ с антагонистами альдостерона целесообразен контроль уровня сывороточного калия [77]. Применение ингибиторов АПФ при уровне сывороточного креатинина более 0,22 ммоль/л и калия более 5,5 ммоль/л считается опасным в виду усугубления гиперкалиемии и вторичных кардиотоксических эффектов [73].

Перспективным направлением в лечении АГ у больных подагрой считаются сартаны, которые обеспечивают более полноценное блокирование тканевых рецепторов ангиотензина 2. Клиническими проявлениями этих фармакологических эффектов являются: снижение общего периферического сосудистого сопротивления, реверсия гипертрофии, улучшение показателей систолической/диастолической функции левого желудочка [70].

Лосартан снижает уровень мочевой кислоты крови на 3-30%, как у здоровых, так и у гипертензивных пациентов [33]. Снижение уровня мочевой кислоты происходит медленно, что предотвращает возможное развитие обострение суставного синдрома у больных подагрой [5]. Лосартан

блокирует две основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов и защищает структуры почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов [136]. При применении лозартана экскреторный пул мочевой кислоты увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств, при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза. Урикозурический эффект лосартана не связан с антагонизмом ангиотензина 2, и не характерен для других препаратов этого класса.

В ряде случаев этот класс гипотензивных средств может стать альтернативой ингибиторов АПФ при лечении артериальной гипертензии при подагре, в том числе в случаях неэффективности или непереносимости ингибиторов АПФ [65]. Особенностью одного из представителей этой группы – лосартана, является наличие уникального урикозурического эффекта.

Некардиоселективные бета-адреноблокаторы при подагре не могут быть рекомендованы в связи с их гиперурикемическим эффектом [56]. Считается, что применение небиволола при дисфункции миокарда левого желудочка не вызывает существенного увеличения мочевой кислоты в сыворотке крови. Метопролол и бисопролол несмотря на общее негативное воздействие на липидный обмен, существенного отрицательного влияния на обмен пуринов не оказывают.

Кристаллизация уратов в просвете почечных канальцев приводит к дисфункции нефрона и ухудшению диуреза. Прием петлевых диуретиков обуславливает возрастание риска рецидивирующего подагрического артрита более чем в 3,5 раза, в связи с чем, диуретики в целом, и петлевые в частности рассматриваются в качестве препаратов, не желательных при подагре и бессимптомной гиперурикемии. Возникновение гиперурикемии,

индуцированной приемом петлевых диуретиков, обусловлено тем, что эти препараты в значительной степени уменьшают почечный клиренс мочевой кислоты за счет дисфункции транспортных систем почечных канальцев [56].

В связи с широким применением тиазидных диуретиков у гипертензивных лиц, не страдающих подагрой, значительно участились случаи ее развития, а данное явление получило название тиазид-индуцированной урикемии. Тиазиды усиливают исходную урикемию и гиперкалиемию, поэтому применение их при подагре, в особенности при поражении почек считается противопоказанным. Они потенцируют экскрецию уратов и увеличивают вероятность развития хронического тубулоинтерстициального нефрита [62]. В этой связи считается, что применение при подагре тиазидных / тиазидоподобных диуретиков, которые являются компонентами многих комбинированных лекарственных средств, противопоказано из-за способности их повышать уровень мочевой кислоты и вызывать / усиливать проявления подагрического артрита.

Предпочтение при подагре отдают антагонистам альдостерона, механизм действия которых не способствует потенцированию гиперурикемии и почечному камнеобразованию [50; 63]. При развитии почечной недостаточности применение антагонистов альдостерона требует обязательного контроля калия сыворотки крови, а при терминальной стадии – отмены.

Несмотря на опасность усугубления урикемии, петлевые диуретики используются при развитии отечного синдрома при сердечной недостаточности и в ситуациях, когда применение антагонистов альдостерона опасно ввиду развития гиперкалиемии [52]. Гиперурикемическое свойство у петлевых диуретиков выражено в меньшей степени, чем у тиазидных.

Альфа-1 адреноблокаторы в качестве гипотензивных средств в последние годы рассматриваются с позиции препаратов второго ряда, хотя и

не обладают негативными метаболическими свойствами [29].

Таким образом, повсеместно наблюдается увеличение численности больных подагрой, распространенность которой среди всего населения составляет 3-5%. Существует своеобразная «эпидемия» артериальной гипертензии и подагры в начале XXI столетия, наносящая большой медико-социальный и экономический ущерб государствам в связи с утратой трудоспособности, инвалидности и смертности. Патогенез подагры, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, кардиоваскулярных осложнений тесно взаимосвязан и может рассматриваться сквозь призму нарушений вязкостных и коагуляционно-реологических взаимоотношений. Поражение почек является самым частым висцеральным проявлением подагры, а нарушения транспорта уратов в почке считаются одним из основных механизмов развития подагрической нефропатии. ХПН регистрируется у 20-30% от числа больных подагрой. Зачастую лечение подагры затрудняется в связи с одновременным существованием суставного, почечного, метаболического и гипертензивного синдромов. Лечение хронической суставной подагры, а также подагрической нефропатии вызывает немалые трудности, особенно у больных пожилого возраста. К сожалению, за последние годы наметилась резистентность многих больных к применению уриконормализующих препаратов. Наиболее распространенными медикаментозными средствами для лечения больных подагрой являются урикодепрессоры (аллопуринол, фебуксостат), урикозурики (пробенецид, бензбромарон), рекомбинантный ген фермента уриказы пеглотиказа, колхицин используется только для купирования подагрического суставного криза), нестероидные противовоспалительные средства. К новым подходам в лечении разных форм подагры относится применение биологических противоцитокиновых средств анакинра, канакинумаба и рилонацепта, направленных против провоспалительного интерлейкина-1 β , который участвует в патогенетических построениях

заболевания.

Основными метаболически безопасными классами лечения гипертензивного синдрома являются ингибиторы АПФ или сартаны, антагонисты кальция, блокаторы имидазолиновых рецепторов, селективные альфа-адреноблокаторы.

Нарушения адсорбционно-реологических параметров крови при подагре является актуальной проблемой современной внутренней медицины, что обусловлено сложными многоуровневыми переплетениями патогенетических построений с вовлечением в системный процесс не только суставов и почек, но и кардио- и цереброваскулярной систем.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Под наблюдением находились 89 гипертензивных больных первичной подагрой в возрасте от 26 до 76 лет (в среднем $51,6 \pm 1,17$ лет), среди которых были 81 (91,0%) мужчина и 8 (9,0%) женщин. Длительность подагры составила $12,6 \pm 0,89$ лет, причем, первым признаком патологического процесса у 79 (88,8%) пациентов был суставной криз, а у 10 (11,2%) – почечная колика. У 58 (65,2%) обследованных, артикулярным дебютом стал артрит 1-го плюснефалангового сустава, у 17 (19,1%) – голеностопного, у 14 (15,7%) – коленного. Интермиттирующий артрит констатирован в 56 (62,9%) наблюдениях, хронический – в 33 (37,1%), легкое течение болезни имело место в 17 (19,1%), средней тяжести – в 45 (50,6%), тяжелое – в 27 (30,3%).

Периферические тофусы обнаружены у 45 (50,6%) больных, костные – у 60 (67,4%), уролитиазный тип нефропатии диагностирован в 35 (39,3%) случаях, латентный – в 54 (60,7%). Снижение функции почек установлено у 48 (53,9%) больных. Хроническая болезнь почек (ХБП) I стадии зарегистрирована у 19 (21,4% от общего числа пациентов и 39,6% от числа с ХПН), II – у 15 (соответственно 16,9% и 31,3%), III – у 11 (12,4% и 22,9%), IV – у 3 (3,4% и 6,3%), что нашло свое отражение на рис. 2.1.

Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию, включающую: ингибитор АПФ/сартан, антагонист кальция, селективный бета-адреноблокатор. Избегали назначения диуретиков из-за гиперурикозурического эффекта.

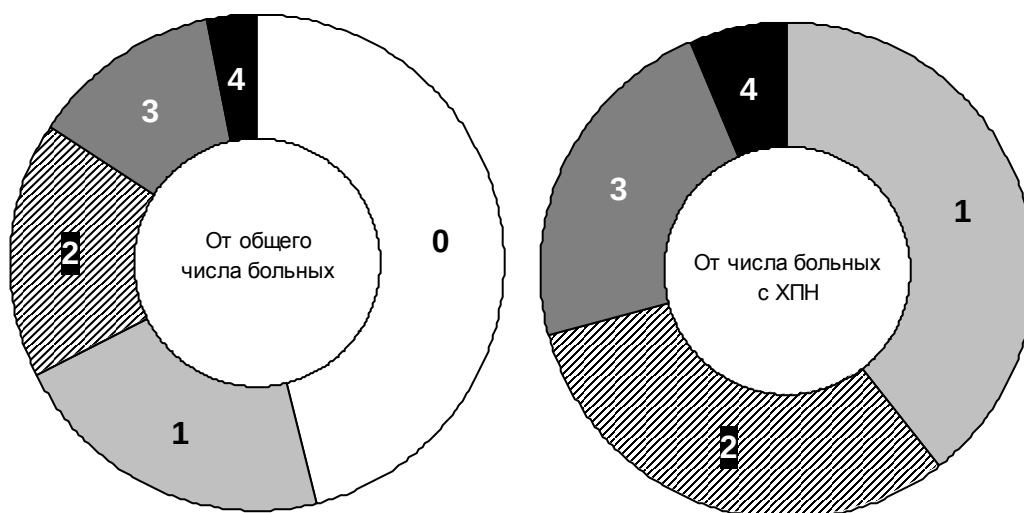


Рисунок 2.1. Распределение гипертензивных больных подагрой по частоте развития ХБП (%)

Примечание. Слева – от общего числа больных, справа – от числа больных с ХПН.

Метаболический синдром имел место у 66 (74,2%) больных, гиперурикемия (>420 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин) – в 63 (70,8%) наблюдениях, гиперурикозурия (>600 мг/сут) – в 57 (64,1%), метаболический тип гиперурикемии – в 38 (42,7%), почечный – в 11 (12,4%), смешанный – в 40 (44,9%). Параметры среднего артериального давления составили $117,8 \pm 1,73$ мм рт.ст., общего периферического сосудистого сопротивления – $2348,3 \pm 63,42$ дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$. Как видно из рисунка 2.2, сужение суставных щелей при рентгеносонографическом исследовании отмечено у 81 (91,0%) больного, субхондральный склероз – у 70 (78,7%), эпифизарный остеопороз – у 46 (51,7%), изменения рогов менисков коленных сочленений – у 27 (30,3%), остеоузуры – у 16 (18,0%), артрокальцинаты – у 15 (16,9%), кисты Бейкера – у 14 (15,7%), остеокистоз – у 7 (7,9%).

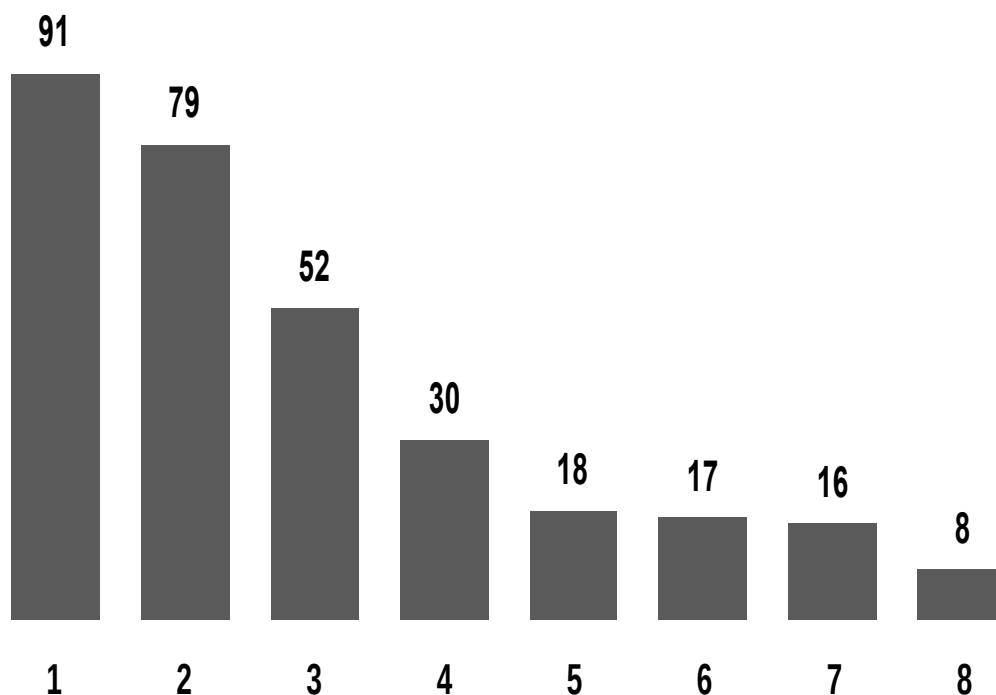


Рисунок 2.2. Частота отдельных рентгеносонографических признаков подагрического артрита (%)

Примечание. 1 – сужение суставных щелей, 2 – субхондральный склероз, 3 – эпифизарный остеопороз, 4 – изменения рогов менисков, 5 – остеоузуры, 6 – артрокальцинаты, 7 – кисты Бейкера, 8 – остеокистоз.

2.2. Методы исследования

Больные находились на обследовании и лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Донецкого клинического территориального медицинского объединения, а так же отделении кардиологии, функциональной диагностики и терапии учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника». Обследование больных было построено на результатах клинического, рентгенологического, сонографического, электрофизиологического, клинического лабораторного, биохимического, физико-химического, атомно-абсорбционного и статистического методов

исследования. Выполняли рентгенологическое («Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое («Envisor-Philips», Нидерланды) исследование суставов, а у части больных – двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости («QDR-4500-Delphi-Hologic», США), проводили электрокардиографию (электрокардиограф «Bioset» 8000 (Германия) и эхокардиографию (эхокардиограф «Vivid-3 Pro», США), оценивали суточную вариабельность артериального давления (монитор «Кардиотехника» - 04-АД-3 (М), фирмы «Incart» (Россия)).

Межфазную тензиореометрию сыворотки крови осуществляли с использованием компьютерных аппаратов «MPT2-Lauda» (Германия), основанного на методе максимального давления в пузырьке, «ADSA-Toronto» (Германия-Канада), основанного на методе анализа формы осесимметричных капель, и «PAT2-Sinterface» (Германия), основанного на методе осциллирующей капли. Изучали поверхностные вязкость (ПВ), упругость (ПУ), натяжение при времени существования поверхности, равном 0,01 с ($ПН_{0,01}$) и равновесное (статическое) натяжение (ПН) сыворотки крови, модуль ее вязкоупругости (ВУ), подсчитывали угол наклона (УН), фазовый угол (ФУ), угол реальной вязкоупругости (УРВУ) и интегральный угол вязкоупругости (ИУВУ) тензиограмм [1]. В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности при времени 1200 с [25; 70]. После расширения капли ПН медленно релаксировало, возвращаясь к своему первоначальному значению. Время релаксации (ВР) характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние. Оценивали также показатели ПН, ВУ и ВР мочи. Кроме того, подсчитывали адсорбционный урикемический коэффициент (АУК) по формуле:

$$АУК = (ПН : ПН_{0,01}) \times МК \text{ (ммоль/л)} \quad (2.1),$$

а также реологический урикемический коэффициент (РУК) по формуле:

$$\text{РУК} = (\text{ПВ} + \text{ПУ}) : \text{ВУ} \times \text{МК (ммоль/л)} \quad (2.2)$$

С помощью биоанализаторов «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU-640» (Япония) определяли в сыворотке крови и/или в моче параметры мочевой кислоты (МК), креатинина, мочевины, фибронектина, β 2-микроглобулина и электролитов (К, Na, Ca, Mg, Cl, P). Подсчитывали почечные клиренсы (С) МК (C_{UA}), креатинина (C_{Cr}), К (C_{K}), Na (C_{Na}), Ca (C_{Ca}), Mg (C_{Mg}), Cl (C_{Cl}), P (C_{P}). Параметры ОП в сыворотке крови и $C_{\text{оп}}$ определяли расчетным методом [143]. В сыворотке крови исследовали спектрофотометрически («СФ-46», Россия) активность ферментов пуринового обмена – ксантиноксидазы (КО), ксантиндезаминазы – КД, аденозиндезаминазы – АД и 5-нуклеотидазы – НТ). Методом атомно-абсорбционной спектрометрии (электрографитовый атоизатор «SolAAr-Mk2-MOZe», Великобритания) было изучено в волосах содержание ассоциированных с пуриновым обменом таких микроэлементов, как Мо и Pb (Pb, кроме того, определяли и в сыворотке крови). В качестве контроля обследовано 30 нормотензивных практически здоровых людей, среди которых было 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 63 лет (в среднем $35,7 \pm 1,84$ лет).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica-Stat-Soft”, США) [2; 17; 18; 36]. Оценивали средние значения ($\bar{M}$), стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рao (WR), Макнемара-Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p) [38; 41; 47; 79; 82].

РАЗДЕЛ 3

АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

У гипертензивных больных подагрой показатели ПВ сыворотки крови составляют $14,7 \pm 0,37$ мН/м, ПУ – $39,8 \pm 0,90$ мН/м, ВУ – $17,4 \pm 0,83$ мН/м, ВР – $141,9 \pm 4,47$ с, ПН – $41,4 \pm 0,34$ мН/м, УН – $19,7 \pm 0,68$ мН/м⁻¹с^{1/2}, ФУ $\pm 6,59$ мН/м⁻¹с^{1/2}, УРВУ – $18,6 \pm 0,60$ град, ИУВУ – $5,8 \pm 1,02$ о.е., что нашло свое отражение в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Показатели АРСК у больных подагрическим артритом и здоровых людей ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Группы обследованных		Отличия групп	
	больные (n=89)	здоровые (n=30)	t	p
ПВ, мН/м	$14,7 \pm 3,51 \pm 0,37$	$15,9 \pm 1,80 \pm 0,33$	1,80	0,075
ПУ, мН/м	$39,8 \pm 8,53 \pm 0,90$	$43,3 \pm 4,45 \pm 0,81$	2,15	0,034
ВУ, мН/м	$17,4 \pm 7,71 \pm 0,83$	$23,6 \pm 7,21 \pm 1,32$	3,85	<0,001
ВР, с	$141,9 \pm 42,18 \pm 4,47$	$112,4 \pm 19,99 \pm 1,02$	3,69	<0,001
ПН, мН/м	$41,4 \pm 3,16 \pm 0,34$	$43,0 \pm 1,84 \pm 0,34$	2,55	0,012
УН, мН/м ⁻¹ ×с ^{1/2}	$19,7 \pm 6,13 \pm 0,68$	$17,7 \pm 5,73 \pm 1,05$	1,52	0,132
ФУ, мН/м ⁻¹ ×с ^{1/2}	$133,2 \pm 62,13 \pm 6,59$	$139,0 \pm 56,23 \pm 10,27$	0,46	0,648
УРВУ, град	$18,6 \pm 5,62 \pm 0,60$	$21,0 \pm 2,24 \pm 0,41$	2,25	0,026
ИУВУ, о.е.	$5,8 \pm 9,59 \pm 1,02$	$2,9 \pm 2,19 \pm 0,40$	2,10	0,033

По сравнению со здоровыми людьми (см. табл. 3.1 и рисунок 3.1) наблюдается достоверное увеличение ВР на 26% ($t=3,69$, $p<0,001$) и ИУВУ вдвое ($t=2,10$, $p=0,038$) при уменьшении ПУ на 8% ($t=2,15$, $p=0,034$), ВУ на 26% ($t=3,85$, $p<0,001$), ПН на 4% ($t=2,55$, $p=0,012$) и УРВУ на 11% ($t=2,25$, $p=0,026$), что соответственно отмечено (более или менее $M\pm SD$ здоровых) в 45%, 39%, 36%, 48%, 44% случаев.

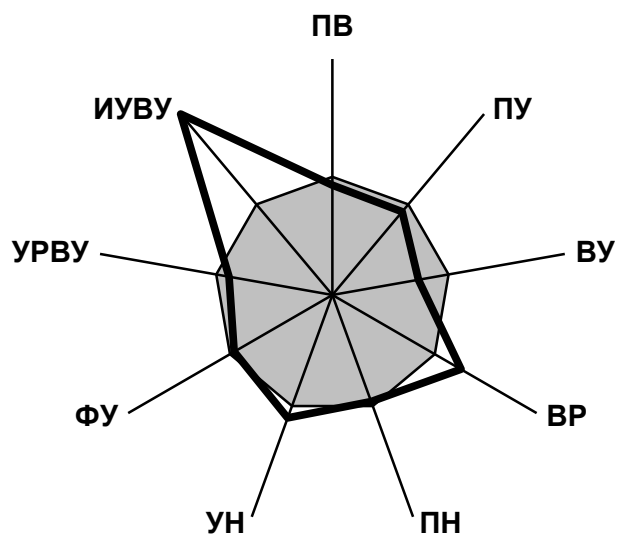


Рисунок 3.1. Отличия показателей АРСК при подагрическом артрите от параметров у здоровых людей, которые приняты за 100%

Отрицательные значения угла мнимой ВУ обнаружены у 4 (13,3 %) здоровых людей и 17 (19,1 %) гипертензивных больных подагрой ($\chi^2=0,51$, $p=0,474$). Гистограммы интегральных вязкоэластичных (вязкоупругих) показателей сыворотки крови у здоровых и больных представлены на рисунке 3.2, а гистограммы УРВУ – на рисунке 3.3.

По данным многофакторного анализа Уилкоксона-Рао, на интегральные АРСК при подагре оказывают влияние пол больных ($WR=2,21$, $p=0,024$), форма артрита (1,96, $p=0,047$), тяжесть его течения ($WR=3,49$, $p<0,001$), дебют болезни с суставного криза 1-го плюснефалангового сочленения ($WR=2,18$, $p=0,004$), наличие метаболического синдрома ($WR=8,45$, $p<0,001$), гиперурикемии ($WR=9,60$, $p<0,001$) и гиперурикозурии

($WR=4,79$, $p<0,001$), а также тип нарушений пуринового обмена ($WR=3,56$, $p<0,001$).

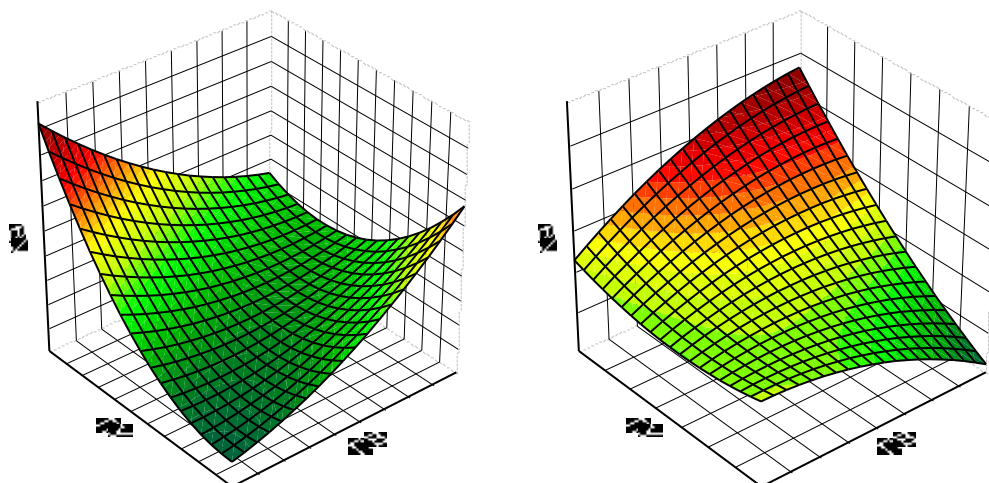


Рисунок 3.2. Гистограммы интегральных показателей вязкоупругих свойств сыворотки крови у здоровых людей (слева) и гипертензивных больных подагрическим артритом (справа)

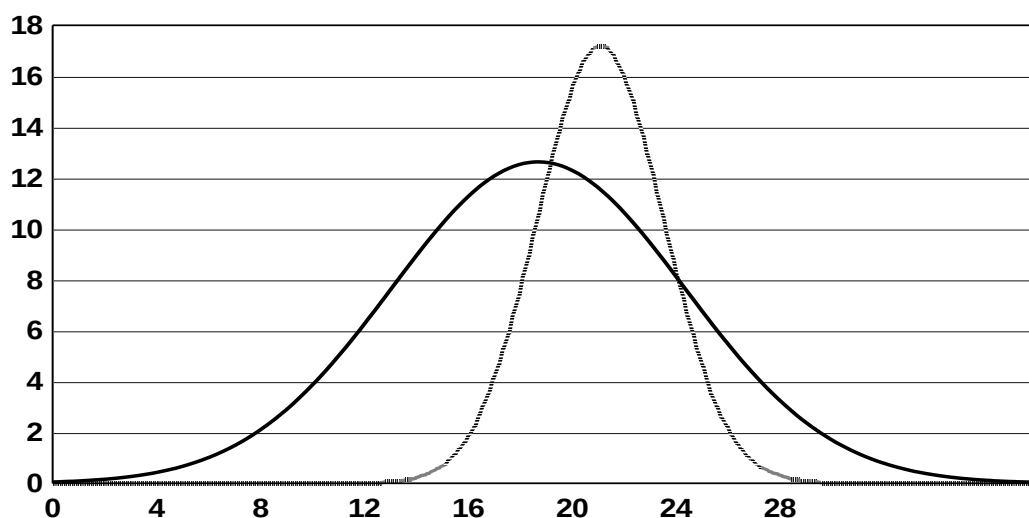


Рисунок 3.3. Гистограммы показателя УРВУ у здоровых людей (пунктирная линия) и гипертензивных больных подагрическим артритом (сплошная линия)

Однофакторный анализ ANOVA демонстрирует зависимость показателя ВУ от стадии артериальной гипертензии ($D=30,17$, $p<0,001$) и уровня артериального давления ($D=28,03$, $p<0,001$), ВР – от параметров периферического сосудистого сопротивления ($D=18,26$, $p=0,048$), ПН – от

длительности заболевания ($D=17,59$, $p=0,046$), ФУ – от возраста больных ($D=29,72$, $p=0,047$).

Как показывает корреляционный анализ, с возрастом больных возрастают значения ВУ ($r=+0,245$, $p=0,028$) и ПН ($r=+0,293$, $p=0,008$), но уменьшаются показатели ВР ($r=-0,374$, $p=0,001$), УН ($r=-0,219$, $p=0,049$) и РУК ($r=-0,370$, $p=0,001$). Параметры ПН прямо коррелируют с продолжительностью болезни ($r=+0,273$, $p=0,014$) и уровнем среднего артериального давления ($r=+0,330$, $p=0,003$), ПВ – с показателями артериального давления ($r=+0,400$, $p<0,001$) и периферического сосудистого сопротивления ($r=+0,272$, $p=0,014$), УРВУ и ИУВУ разнонаправленно соотносятся со стадией ХПН (соответственно $r=-0,231$, $p=0,038$ и $r=+0,228$, $p=0,041$).

Как видно из таблицы 3.2 и рисунка 3.4, у пациентов с хронической формой артрита по сравнению с лицами, страдающими обострением интермиттирующей формы, достоверно выше (на 30%) показатели ФУ тензиограмм ($t=2,75$, $p=0,007$).

Таблица 3.2

Показатели АРСК у гипертензивных больных с интермиттирующей и хронической формами подагрического артрита ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Форма артрита		Отличия групп	
	интермиттирующая (n=56)	хроническая (n=33)	t	p
ПВ, мН/м	14,8±3,78±0,50	14,7±3,08±0,54	0,05	0,958
ПУ, мН/м	39,7±8,70±1,16	40,1±8,36±1,45	0,22	0,826
ВУ, мН/м	17,1±8,31±1,11	17,8±6,95±1,21	0,42	0,679
ВР, с	146,2±45,25±6,05	134,6±35,87±6,25	1,26	0,213
ПН, мН/м	41,6±3,24±0,43	41,1±3,04±0,55	0,67	0,506
УН, мН/м ⁻¹ ×с ^{1/2}	19,6±6,11±0,86	19,9±6,25±1,12	0,23	0,816
ФУ, мН/м ⁻¹ ×с ^{1/2}	119,7±50,20±6,71	156,0±73,72±12,83	2,75	0,007
УРВУ, град	18,5±6,27±0,84	18,8±4,39±0,76	0,29	0,772
ИУВУ, о.е.	6,3±11,42±1,53	5,0±5,27±0,92	0,59	0,556
АУК, у.е.	29,7±8,83±1,24	31,5±7,54±1,38	0,95	0,344
РУК, у.е.	1,8±0,60±0,08	1,9±0,64±0,11	0,80	0,429

Определенные отличия касаются также еще двух параметров АРСК – ПУ и ИУВУ. Так, ПУ при интермиттирующем артрите достоверно отличается от аналогичных показателей у здоровых людей, чего не наблюдается у больных с хроническим артритом, а значения ИУВУ имеют противоположные сдвиги (рисунок 3.5). Мы считаем, что параметры $\Phi У > 300 \text{ мН/м}^{-1}\text{с}^{1/2}$ ($>M+SD$ больных с хронической формой подагрического артрита) указывают на возможную трансформацию интермиттирующего варианта суставного синдрома в хронический.

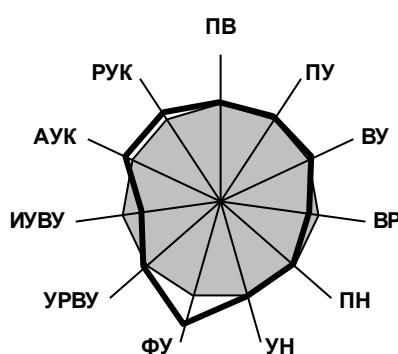


Рисунок 3.4. Отличия показателей АРСК при хронической и интермиттирующей форме подагрического артрита, которые приняты за 100%

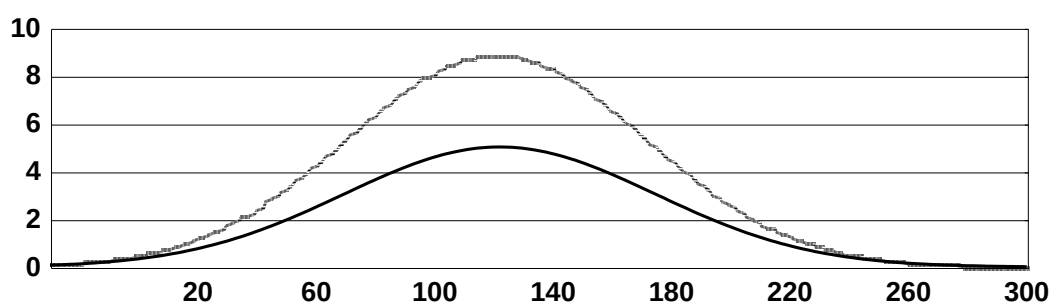


Рисунок 3.5. Гистограммы показателя ФУ тензиограмм у гипертензивных больных с интермиттирующим (пунктирная линия) и хроническим (сплошная линия) подагрическим артритом

При дальнейшем анализе полученных результатов исследования оказалось (см. табл. 3.3. и рисунок 3.6), что отдельные показатели АРСК

тесно связаны с наличием у больных костных тофусов. В случаях костных тофусов достоверно выше (на 13%) значения ПВ ($t=2,31$, $p=0,023$) и на 34% ФУ ($t=2,71$, $p=0,008$), но меньше на 14% параметры ВР ($t=2,38$, $p=0,019$) и на 55% ИУВУ ($t=2,41$, $p=0,018$).

Таблица 3.3

Показатели АРСК у гипертензивных больных подагрой без периферических тофусов и с таковыми ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Периферические тофусы		Отличия групп	
	отсутствуют($n=29$)	имеются($n=60$)	t	p
ПВ, мН/м	13,5 $\pm$ 4,13 $\pm$ 0,77	15,3 $\pm$ 3,04 $\pm$ 0,39	2,31	0,023
ПУ, мН/м	37,7 $\pm$ 9,13 $\pm$ 1,70	40,8 $\pm$ 8,10 $\pm$ 1,05	1,67	0,099
ВУ, мН/м	15,2 $\pm$ 7,57 $\pm$ 1,41	18,4 $\pm$ 7,76 $\pm$ 0,99	1,81	0,074
ВР, с	156,9 $\pm$ 35,88 $\pm$ 6,66	134,7 $\pm$ 43,36 $\pm$ 5,60	2,38	0,019
ПН, мН/м	41,4 $\pm$ 4,40 $\pm$ 0,85	41,4 $\pm$ 2,45 $\pm$ 0,32	0,01	0,994
УН, мН/м ⁻¹ $\times$ с ^{1/2}	21,2 $\pm$ 4,90 $\pm$ 1,00	19,1 $\pm$ 6,50 $\pm$ 0,85	1,46	0,148
ФУ, мН/м ⁻¹ $\times$ с ^{1/2}	108,4 $\pm$ 51,58 $\pm$ 9,58	145,2 $\pm$ 63,61 $\pm$ 8,21	2,71	0,008
УРВУ, град	17,4 $\pm$ 6,36 $\pm$ 1,18	19,2 $\pm$ 5,18 $\pm$ 0,67	1,45	0,151
ИУВУ, о.е.	9,3 $\pm$ 15,55 $\pm$ 2,89	4,2 $\pm$ 3,71 $\pm$ 0,48	2,41	0,018
АУК, у.е.	28,3 $\pm$ 7,04 $\pm$ 1,44	31,2 $\pm$ 8,80 $\pm$ 1,17	1,41	0,164
РУК, у.е.	1,9 $\pm$ 0,69 $\pm$ 0,13	1,8 $\pm$ 0,58 $\pm$ 0,08	0,57	0,569

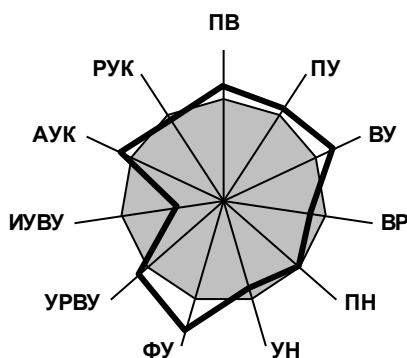


Рисунок 3.6. Отличия показателей АРСК при подагре с периферическими тофусами и без таковых, которые приняты за 100%

Соответственно на рисунке 3.7 представлены гистограммы интегральных параметров вязкоупругих свойств крови, а на рисунке 3.8 –

гистограммы УРВУ и ИУВУ у гипертензивных больных с отсутствием и наличием костных тофусов.

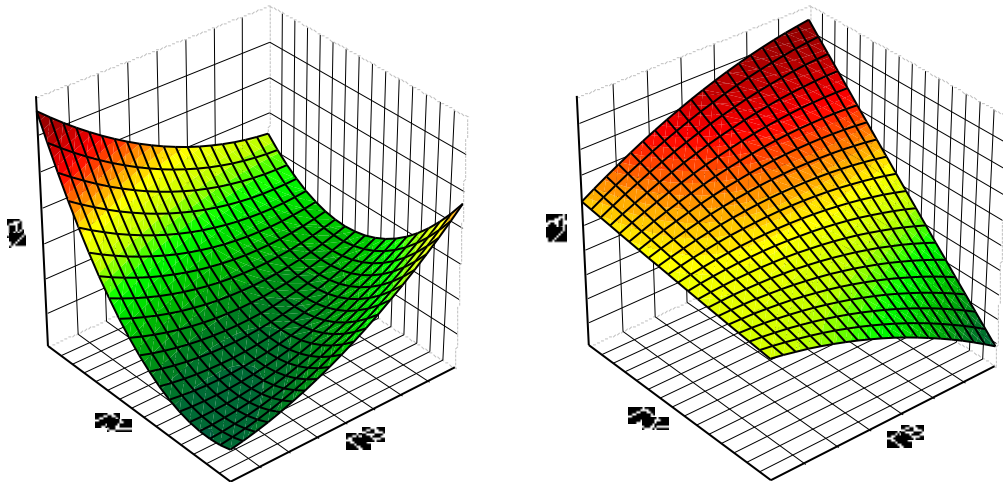


Рисунок 3.7. Гистограммы интегральных вязкоупругих свойств крови у гипертензивных больных подагрой без периферических тофусов (слева) и с таковыми (справа)

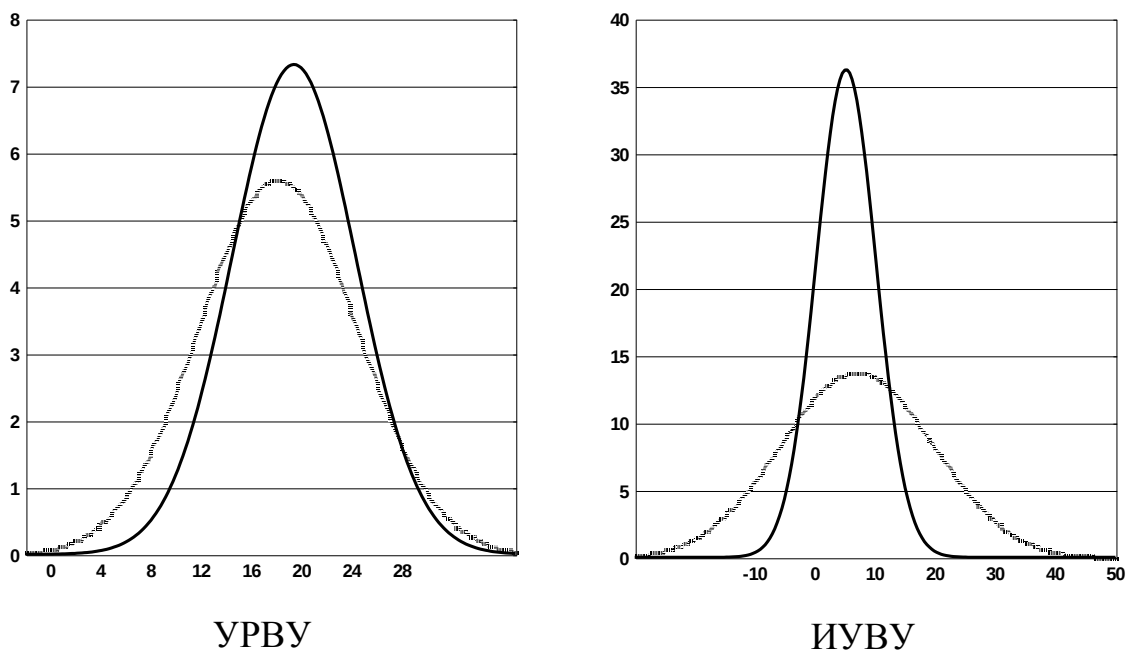


Рисунок 3.8. Гистограммы УРВУ и ИУВУ у гипертензивных больных подагрой без периферических тофусов (пунктирная линия) и с таковыми (сплошная линия)

Как видно из рисунка 3.9, на интегральное состояние АРСК влияют степень сужения суставных щелей ($WR=4,79$, $p<0,001$) и субхондрального склероза ($WR=6,81$, $p<0,001$), наличие костных тофусов ($WR=2,27$, $p=0,020$), остеокистоза ($WR=2,10$, $p=0,032$) и изменений менисков коленных суставов ($WR=3,95$, $p<0,001$), но не эпифизарный остеопороз ($WR=1,26$, $p=0,264$), остеозуры ($WR=1,58$, $p=0,123$), артрокальцинаты ($WR=0,41$, $p=0,947$) и кисты Бейкера ($WR=1,06$, $p=0,403$), что отражает выполненный ANOVA/MANOVA.

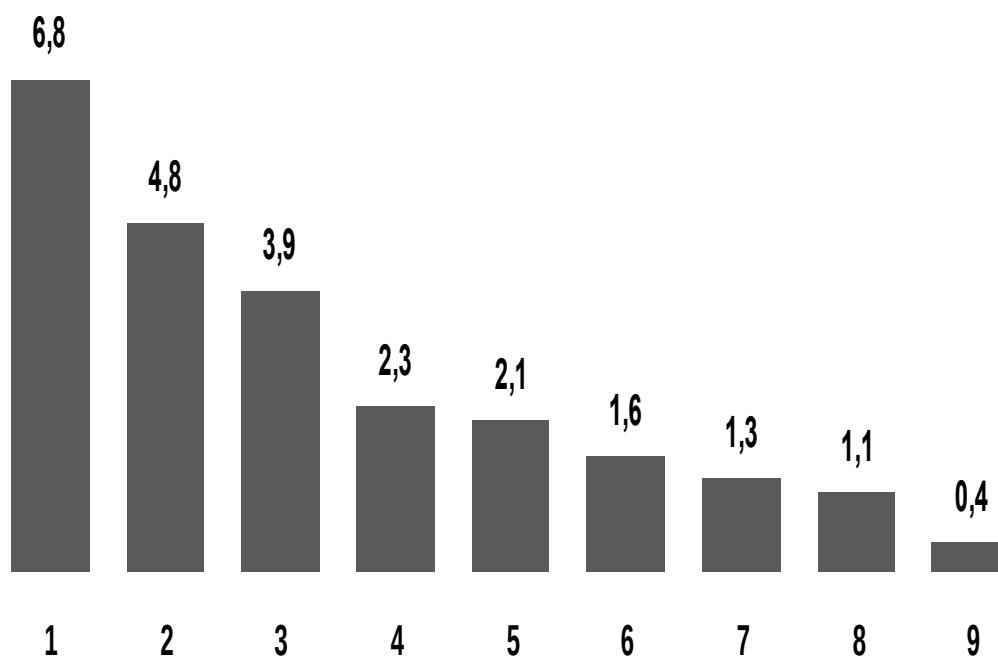


Рисунок 3.9. Степень влияния отдельных рентгеносонографических параметров подагрического артрита на интегральные АРСК (WR)

Примечание. 1 – субхондральный склероз, 2 – сужение суставных щелей, 3 – изменения рогов менисков коленных суставов, 4 – костные тофусы, 5 – остеокистоз, 6 – остеозуры, 7 – эпифизарный остеопороз, 8 – кисты Бейкера, 9 – артрокальцинаты.

Установлено, что тяжесть течения подагрического артрита прямо коррелирует с параметрами ПВ ($r=+0,220$, $p=0,048$) и ПН ($r=+0,227$, $p=0,041$), а обратно соотносится с ВР ($r=-0,349$, $p=0,001$) (рисунок 3.10).

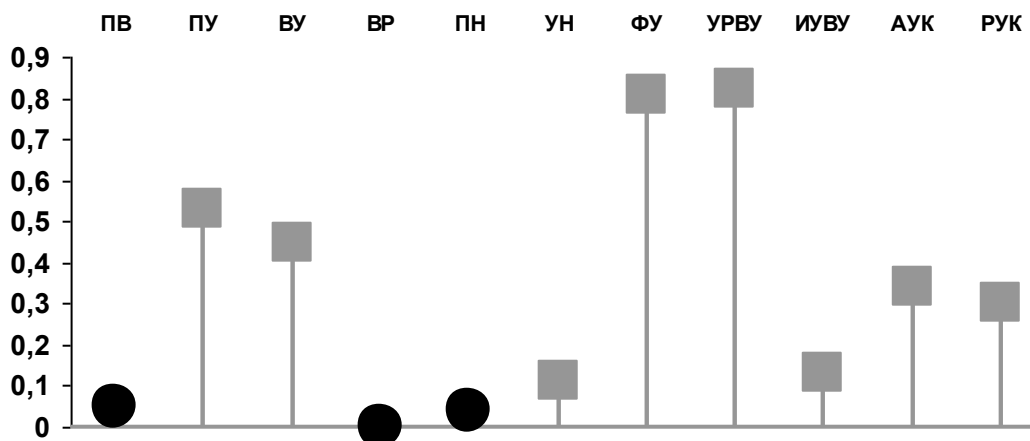


Рисунок 3.10. Достоверность корреляционных связей ($p r$) отдельных показателей АРСК со степенью тяжести подагрического артрита

В таблице 3.4 представлены средние показатели АРСК у гипертензивных больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением суставного синдрома.

Таблица 3.4

Показатели АРСК у гипертензивных больных с разной степенью тяжести течения подагрического артрита ($M \pm m$)

Показатели АРСК	Тяжесть течения артрита		
	легкая($n=17$)	средняя($n=45$)	тяжелая($n=27$)
ПВ, мН/м	$12,7 \pm 1,03$	$14,8 \pm 0,46$	$16,0 \pm 0,62$
ПУ, мН/м	$38,8 \pm 2,31$	$40,5 \pm 1,17$	$39,3 \pm 1,77$
ВУ, мН/м	$13,8 \pm 1,54$	$18,4 \pm 1,26$	$17,8 \pm 1,35$
ВР, с	$166,9 \pm 10,22$	$142,9 \pm 7,15$	$124,5 \pm 3,38$
ПН, мН/м	$39,8 \pm 1,39$	$41,6 \pm 0,33$	$42,1 \pm 0,34$
УН, $\text{мН/м}^{-1} \times \text{с}^{1/2}$	$22,9 \pm 1,31$	$18,9 \pm 1,01$	$19,2 \pm 1,09$
ФУ, $\text{мН/м}^{-1} \times \text{с}^{1/2}$	$106,3 \pm 11,61$	$146,0 \pm 10,72$	$128,7 \pm 8,87$
УРВУ, град	$16,8 \pm 1,83$	$19,2 \pm 0,63$	$18,9 \pm 1,20$
ИУВУ, о.е.	$10,1 \pm 4,87$	$4,2 \pm 0,58$	$5,8 \pm 0,89$
АУК, у.е.	$28,1 \pm 1,97$	$30,7 \pm 1,34$	$31,5 \pm 1,70$
РУК, у.е.	$2,0 \pm 0,15$	$1,8 \pm 0,10$	$1,8 \pm 0,09$

Как видно из рисунка 3.11, при 1-й (минимальной), 2-й (умеренной) и 3-й (высокой) степени тяжести артрита возрастают параметры ПВ сыворотки крови (соответственно 80%, 93% и 100% от значений у здоровых), ПН – 93%, 97% и 98% на фоне уменьшения ВР (149%, 127% и 111%).

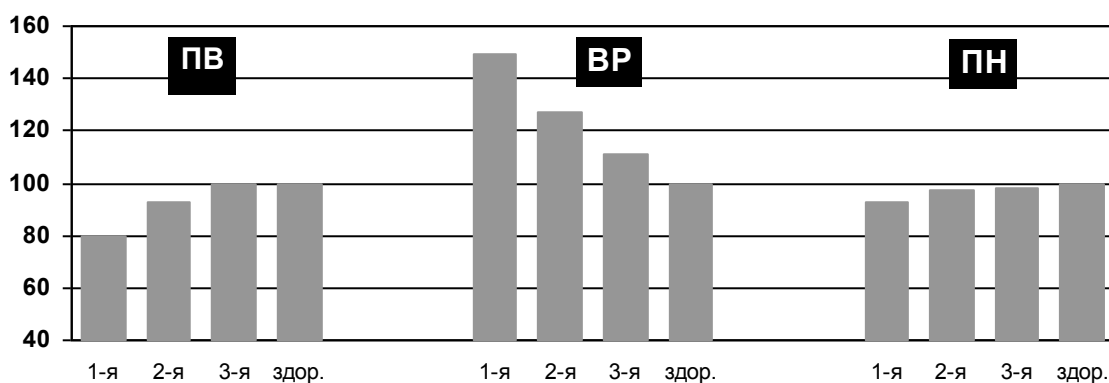


Рисунок 3.11. Различия показателей АРСК у гипертензивных больных с разной тяжестью течения подагрического артрита по сравнению с параметрами у здоровых людей, которые приняты за 100%

Нами установлена определенная патогенетическая роль нарушений АРСК при подагрическом артрите. Как видно из таблицы 3.5, степень сужения суставных щелей и субхондрального склероза достоверно зависят от параметров ПН (соответственно $D=12,39$, $p=0,001$ и $D=22,53$, $p<0,001$), что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ.

Таблица 3.5

Достоверность дисперсионного влияния показателей АРСК на развитие рентгеносонографических признаков подагрического артрита (р D)

АРСК	Рентгеносонографические признаки							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ПВ	0,662	0,004	0,615	0,033	0,567	0,434	0,138	0,800
ПУ	0,475	0,215	0,647	0,015	0,783	0,741	0,513	0,617
ВУ	0,147	0,005	0,539	0,203	0,814	0,591	0,803	0,689
ВР	0,679	0,646	0,852	0,009	0,157	0,813	0,004	0,163
ПН	0,001	<0,001	0,304	0,124	0,184	0,213	0,941	0,745
УН	0,401	0,930	0,030	0,116	0,798	0,356	0,318	0,929
ФУ	0,091	0,603	0,078	0,666	0,959	0,896	0,127	0,620
УРВУ	0,307	0,086	0,960	0,067	0,735	0,644	0,258	0,978
ИУВУ	0,433	0,240	0,189	0,901	0,908	0,881	0,234	0,661
АУК	0,120	0,003	0,165	0,308	0,098	0,750	0,046	0,708
РУК	0,233	0,540	0,272	0,973	0,148	0,271	0,075	0,777

Примечание. 1 – сужение суставных щелей, 2 – субхондральный склероз, 3 – эпифизарный остеопороз, 4 – остеокистоз, 5 – остеоузуры, 6 – артрокальцинаты, 7 – изменения рогов менисков коленных суставов, 8 – кисты Бейкера.

В этой связи необходимо отметить, что различные концентрации в крови протеинов, неорганических электролитов, небелковых азотистых продуктов, ионных и неионных сурфактантов существенно изменяют ПН этой биологической жидкости. Указанные компоненты сыворотки влияют на ее свойства (в том числе и сурфактантные), но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое [206]. При очень малых концентрациях ионных поверхностно-активных веществ (в 100 раз меньше, чем протеина) наблюдается увеличение ПН крови, тогда как относительно большие добавки тех же сурфактантов, как правило, снижают показатели межфазной тензиометрии. Малые концентрации поверхностно-активных веществ существенно влияют на дилатационные реологические характеристики человеческого сывороточного альбумина *in vitro* [81].

Степень развития субхондрального склероза зависит от параметров ПВ ($D=8,72$, $p=0,004$), ВУ ($D=8,24$, $p=0,005$) и АУК ($D=9,18$, $p=0,003$), эпифизарного остеопороза – от УН тензиограмм ($D=4,88$, $p=0,030$), остеокистоза – от ПВ ($D=4,70$, $p=0,033$), ПУ ($D=6,15$, $p=0,015$) и ВР ($D=7,13$, $p=0,009$), формирование патологии менисков – от ВР ($D=8,87$, $p=0,004$) и АУК ($D=4,11$, $p=0,046$). На костные тофусы оказывают воздействие ПВ крови ($D=5,36$, $p=0,023$), ВР ($D=5,68$, $p=0,019$), ФУ ($D=7,35$, $p=0,008$) и ИУВУ ($D=5,83$, $p=0,018$). С состоянием АРСК никак не связано развитие остеоузур, артрокальцинатов и кист Бейкера.

Таким образом, костно-деструктивные изменения при подагрическом артрите тесно связаны с состоянием вязкоупругих свойств крови. В этой связи целесообразно дать некоторые комментарии.

Сейчас не существует теории, которая могла бы связать полученные в эксперименте параметры ПВ и ПУ с вязкоупругими характеристиками при стрессовой деформации поверхности. Только в случае однокомпонентного раствора (которым, естественно, не является кровь) и диффузионного массопереноса сурфактанта к поверхности такая связь существует: все показатели вязкоупругих свойств крови удастся выразить через предельную упругость и собственную (диффузионную) частоту. Тем не менее, во многих экспериментах установлена очень тесная корреляция между параметрами ПВ и ПУ различных биологических жидкостей, в том числе сыворотки крови [155].

Параметры ПВ и ПУ относятся к наиболее важным при оценке реологических свойств сыворотки крови. Вязкоупругие характеристики биологических жидкостей у здоровых людей зависят от их пола и возраста, а теоретические аспекты таких физико-химических (биофизических) параметров сыворотки крови в ревматологической практике привлекают все большее внимание [25].

В заключение необходимо отметить, что в течение последних 5 лет стала интенсивно изучаться клинико-патогенетическая значимость нарушений АРСК при воспалительно-дегенеративных заболеваниях суставов. Было уже установлено, что ревматоидный артрит сопровождается повышением объемной вязкости и удлинением ВР сыворотки, реактивный хламидийиндуцированный артрит – увеличением только вязкозных свойств [25; 55; 76]. Для анкилозирующего спондилоартрита оказались характерны высокие показатели ПВ, ПУ и ПН [3], для псориатического артрита – лишь ПВ, а для остеоартрита – только объемной вязкости [22; 69; 71].

Таким образом, подагрический артрит у гипертензивных больных сопровождается достоверным повышением параметров ВР сыворотки крови на 26 % и ИУВУ вдвое при уменьшении ПУ на 8%, ВУ на 26%, ПН на 4% и УРВУ на 11%, что соответственно наблюдается у 45%, 39%, 36%, 48%, 44% и 38% от числа больных, что имеет половой диморфизм, зависит от формы (ПУ, ФУ, ИУВУ) и тяжести течения (ПВ, ВР, ПН) артикулярного синдрома, наличия костных тофусов (ПВ, ВР, ФУ, ИУВУ) и рентгеносонографических признаков поражения суставов, а изменения АРСК участвуют в патогенетических построениях заболевания и могут иметь прогностическую значимость.

РАЗДЕЛ 4

АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Уролитиазный тип подагрической нефропатии сопровождается статистически большими показателями ПН ($t=4,1$, $p=0,045$), что нашло свое отражение в таблице 4.1, на рисунках 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1

**Показатели АРСК у гипертензивных больных с латентным и
уролитиазным типами подагрической нефропатии ($M \pm SD \pm m$)**

Показатели	Тип нефропатии		Отличия групп	
	латентный (n=54)	уролитиазный (n=35)	t	p
ПВ, мН/м	14,2±3,56±0,48	15,5±3,37±0,56	1,73	0,087
ПУ, мН/м	40,4±8,92±1,21	38,9±7,95±1,34	0,77	0,443
ВУ, мН/м	17,4±8,63±1,18	17,2±6,42±1,09	0,11	0,923
ВР, с	148,0±45,64±6,21	132,5±34,77±5,88	1,71	0,090
ПН, мН/м	40,9±3,78±0,52	42,2±1,65±0,28	2,04	0,045
УН, мН/м ⁻¹ ×с ^{1/2}	19,3±6,10±0,87	20,2±6,22±1,08	0,63	0,532
ФУ, мН/м ⁻¹ ×с ^{1/2}	138,6±71,98±9,80	124,8±42,39±7,17	1,02	0,310
УРВУ, град	18,4±5,69±0,78	18,9±5,58±0,94	0,40	0,691
ИУВУ, о.е.	6,3±12,15±1,65	5,0±2,56±0,43	0,64	0,523
АУК, у.е.	29,0±8,49±1,23	32,3±7,91±1,38	1,77	0,080
РУК, у.е.	1,8±0,69±0,09	1,8±0,50±0,09	0,04	0,965

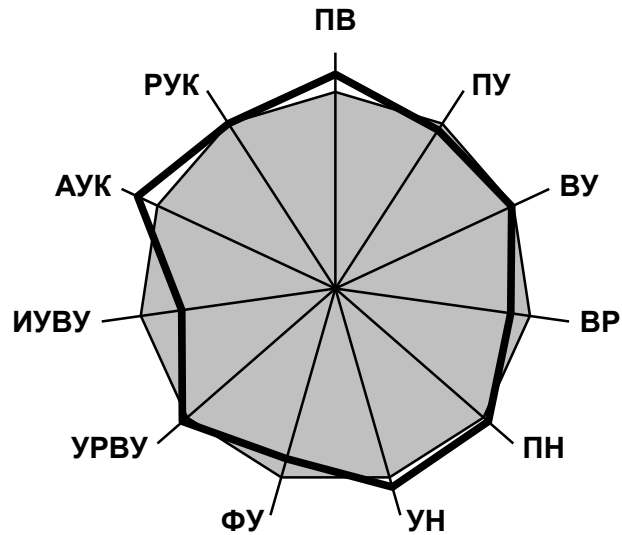


Рисунок 4.1. Отличия показателей АРСК при уrolитиазном и латентном типе подагрической нефропатии, которые приняты за 100%

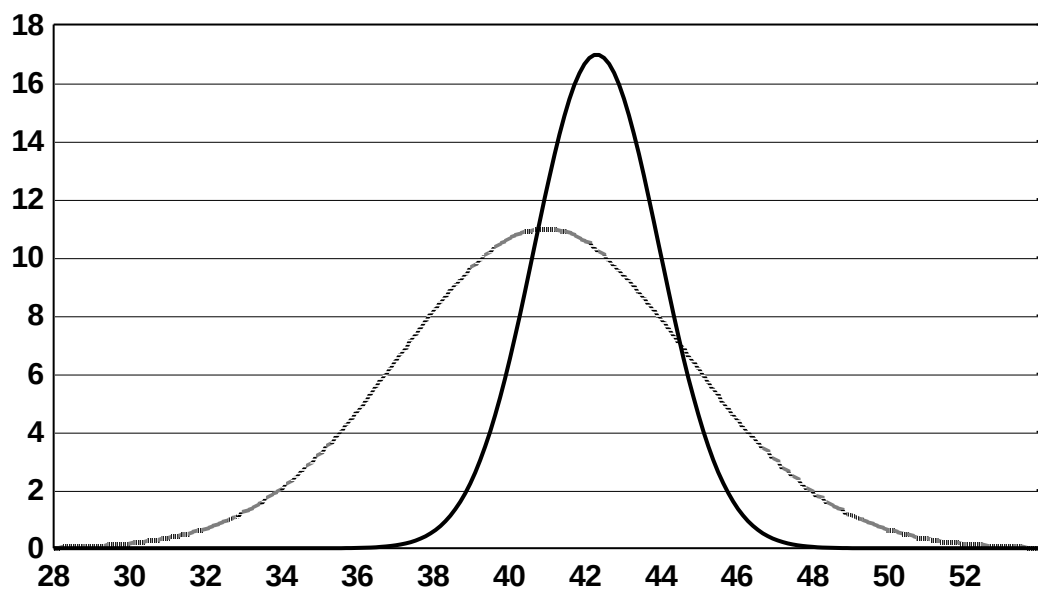


Рисунок 4.2. Гистограммы показателей ПН у гипертензивных больных с латентным (пунктирная линия) и уrolитиазным типом (сплошная линия) подагрической нефропатии

По данным однофакторного дисперсионного анализа (см. табл. 4.2), функциональное состояние почек влияет на параметры ПВ ($D=2,35$, $p=0,013$), ВР ($D=2,42$, $p=0,003$), УН ($D=7,06$, $p<0,001$), ФУ ($D=4,31$, $p<0,001$), УРВУ ($D=1,89$, $p=0,031$) и ИУВУ ($D=3,43$, $p<0,001$), а согласно корреляционному анализу стадия ХПН обратно коррелирует с уровнями ПУ ($r=-0,264$, $p=0,017$), УН ($r=+0,245$, $p=0,027$) и УРВУ ($r=-0,231$, $p=0,038$), но прямо соотносится с ИУВУ ($r=+0,228$, $p=0,041$).

Таблица 4.2

Связь АРСК у гипертензивных больных подагрической нефропатией с функциональным состоянием почек

Показатели АРСК	Характер связей			
	влияние функции почек на АРСК		корреляции функции почек с АРСК	
	D	p D	r	p r
ПВ	2,35	0,013	-0,076	0,501
ПУ	1,46	0,126	-0,264	0,017
ВУ	1,11	0,361	-0,150	0,182
ВР	2,42	0,003	-0,012	0,917
ПН	1,61	0,103	+0,199	0,074
УН	7,06	<0,001	-0,245	0,027
ФУ	4,31	<0,001	-0,213	0,057
УРВУ	1,89	0,031	-0,231	0,038
ИУВУ	3,43	<0,001	+0,228	0,041
АУК	1,31	0,200	-0,120	0,285
РУК	1,21	0,310	-0,091	0,418

Как видно из таблицы 4.3, снижение функции почек при подагрической нефропатии характеризуется достоверным повышением ПН сыворотки крови на 4% ($t=2,42$, $p=0,018$) и ИУВУ втрое ($t=2,88$, $p=0,005$) при уменьшении ПУ на 10% ($t=2,50$, $p=0,014$), УН на 18% ($t=3,00$, $p=0,004$) и ФУ на 24% ($t=2,97$, $p=0,004$).

Таблица 4.3

Показатели АРСК у гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохраненной и сниженной функцией почек ($M \pm SD \pm m$)

Показатели	Функция почек		Отличия групп	
	сохранена (n=41)	снижена (n=48)	t	p
ПВ, мН/м	14,9 $\pm$ 3,33 $\pm$ 0,52	14,6 $\pm$ 3,69 $\pm$ 0,53	0,32	0,752
ПУ, мН/м	42,2 $\pm$ 7,72 $\pm$ 1,21	37,8 $\pm$ 8,75 $\pm$ 1,26	2,50	0,014
ВУ, мН/м	18,7 $\pm$ 8,05 $\pm$ 1,26	16,2 $\pm$ 7,46 $\pm$ 1,08	1,53	0,129
ВР, с	138,1 $\pm$ 38,20 $\pm$ 5,97	145,2 $\pm$ 2,59 $\pm$ 0,37	0,79	0,432
ПН, мН/м	40,5 $\pm$ 3,58 $\pm$ 0,57	42,1 $\pm$ 2,59 $\pm$ 0,37	2,42	0,018
УН, мН/м ⁻¹ $\times$ с ^{1/2}	21,9 $\pm$ 6,73 $\pm$ 1,12	18,0 $\pm$ 5,05 $\pm$ 0,75	3,00	0,004
ФУ, мН/м ⁻¹ $\times$ с ^{1/2}	153,4 $\pm$ 67,65 $\pm$ 10,57	115,9 $\pm$ 51,66 $\pm$ 7,46	2,97	0,004
УРВУ, град	19,8 $\pm$ 4,75 $\pm$ 0,74	17,6 $\pm$ 6,14 $\pm$ 0,89	1,84	0,069
ИУВУ, о.е.	2,8 $\pm$ 2,67 $\pm$ 0,35	8,4 $\pm$ 12,36 $\pm$ 1,78	2,88	0,005
АУК, у.е.	30,4 $\pm$ 9,67 $\pm$ 1,63	30,2 $\pm$ 7,35 $\pm$ 1,08	0,11	0,912
РУК, у.е.	1,8 $\pm$ 0,65 $\pm$ 0,10	1,9 $\pm$ 0,59 $\pm$ 0,09	0,30	0,764

С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа установлено, что показатели ИУВУ > 15 о.е. (>M+SD больных подагрой) являются прогнознегативными в отношении функции почек, а ИУВУ > 20 о.е. (>M+SD больных со снижением функции почек) свидетельствуют о наличии ХПН.

Отличия показателей АРСК при типе подагрической нефропатии со сниженной и сохраненной функцией почек представлены на рисунке 4.3.

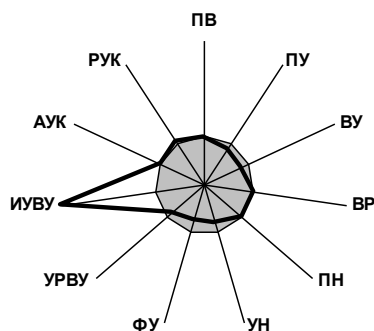


Рисунок 4.3. Отличия показателей АРСК при типах подагрической нефропатии со сниженной и сохраненной функцией почек, которые приняты за 100%

Гистограммы интегральных параметров вязкоупругих свойств сыворотки крови у гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохраненной и сниженной функцией почек представлены на рисунке 4.4.

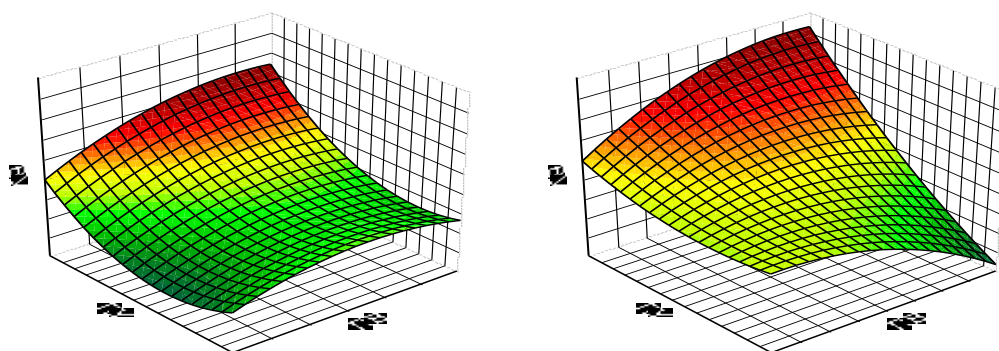


Рисунок 4.4. Гистограммы интегральных параметров вязкоупругих свойств сыворотки крови у гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохраненной (слева) и сниженной (справа) функцией почек

Гистограммы показателей УН и ФУ тензиограмм у гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохраненной и сниженной функцией почек приведены на рисунке 4.5.

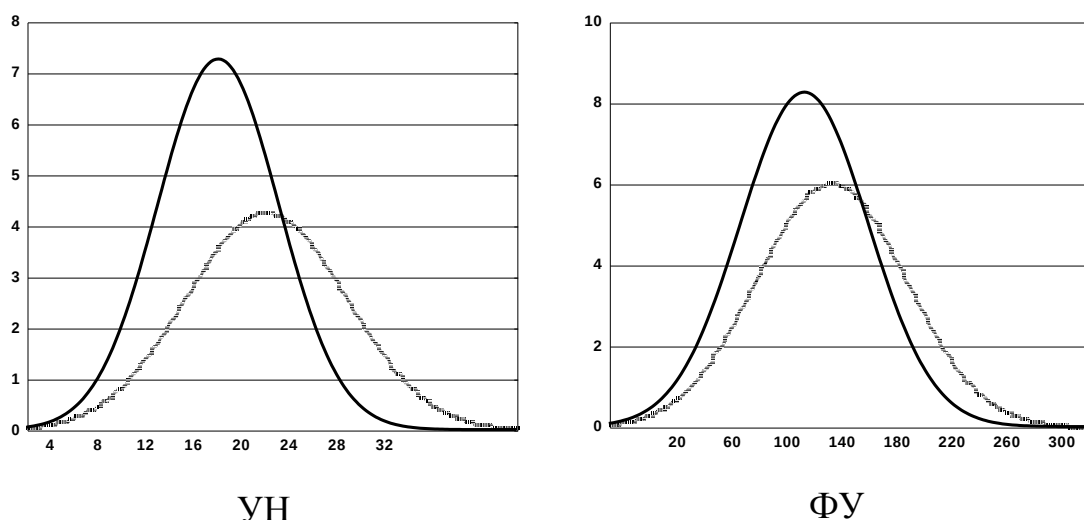


Рисунок 4.5. Гистограммы показателей УН и ФУ тензиограмм у гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохраненной (пунктирная линия) и сниженной (сплошная линия) функцией почек

У гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохраненной функцией почек, параметры ИУВУ не отличаются от аналогичных значений у здоровых людей, тогда как при ХБП I стадии регистрируется увеличение этого показателя АРСК на 79%, при II стадии – в 2,9 раза, при III – в 3,6 раза, а при IV – в 4,3 раза, что представлено на рисунке 4.6.

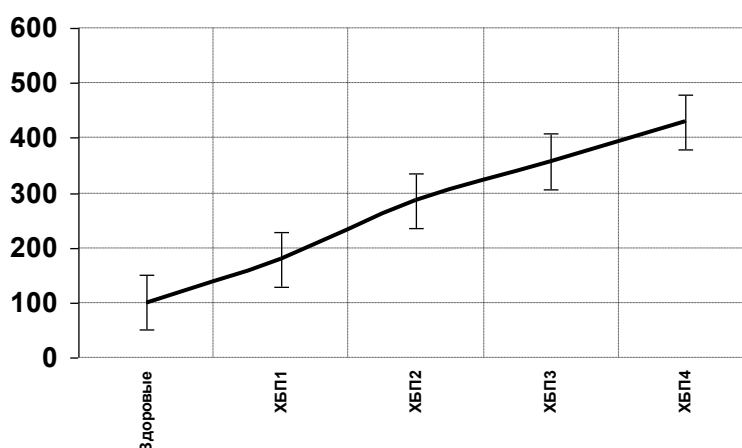


Рисунок 4.6. Показатели ИУВУ сыворотки крови у гипертензивных больных подагрической нефропатией с разной функцией почек и у здоровых людей, которые приняты за 100%

Средние показатели мочи у обследованных пациентов оказались следующими: уровень фибронектина – $525,9 \pm 13,17$ мкг/л, $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2\text{МГ}$) – $51,0 \pm 2,06$ мкг/л, мочевой кислоты (МК) – $2,9 \pm 0,20$ ммоль/л, креатинина – $7,6 \pm 0,31$ ммоль/л, мочевины – $294,3 \pm 13,70$ ммоль/л, нитритов – $5,6 \pm 0,14$ мкмоль/л, ПН – $51,3 \pm 0,14$ мН/м, ВУ – $16,6 \pm 0,61$ мН/м, ВР – $169,5 \pm 5,20$ мН/м.

По результатам ANOVA/MANOVA Уилкоксона-Рано, на интегральные показатели мочи оказывают воздействие тип нефропатии (WR=196,27, $p=0,018$), но не стадия ХБП (WR=1,14, $p=0,309$). В свою очередь, тип нефропатии и степень снижения функции почек высокодостоверно ($p<0,001$) влияют на интегральные клиренсовые тесты (соответственно WR=4,58 и WR=9,82).

Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, от типа нефропатии и стадии ХБП достоверно зависят показатели протеинурии (соответственно $D=53,79$, $p<0,001$ и $D=38,39$, $p<0,001$), лейкоцитурии ($D=17,58$, $p<0,001$ и $D=15,01$, $p<0,001$) и урикурии ($D=3,32$, $p=0,034$ и $D=3,05$, $p=0,045$).

Протеинурия (>100 мг/сут) обнаружена у 29,2 % от числа больных, лейкоцитурия (>2000 в 1 мл мочи) – у 15,7%, уратурия – у 22,5%, оксалатурия – у 10,1%. Латентный и уrolитиазный типы подагрической нефропатии не отличаются между собой по частоте выявления протеинурии, лейкоцитурии и оксалатурии (см. табл. 4.4), но в случаях мочекаменной болезни кристаллы моносодиевого урата в моче присутствовали в 2,9 раза чаще ($\chi^2=7,13$, $p=0,008$).

При уrolитиазном типе подагрической нефропатии, в сравнении с латентным, оказались достоверно большими (на 17%) показатели фибронектинурии ($t=3,25$, $p=0,003$), на 37% $\beta 2$ -микроглобулинурии ($t=4,72$, $p<0,001$), на 15% нитритурии ($t=2,64$, $p=0,012$) при уменьшении на 27% урикурии ($t=2,65$, $p=0,013$), что представлено в таблице 4.5 и на рисунке 4.7.

Таблица 4.4

**Частота характеристик мочевого синдрома при
отдельных типах подагрической нефропатии**

Показатели	Тип нефропатии				Отличия групп	
	латентный (n=54)		уролитиазный (n=35)			
	абс.	%	абс.	%	χ^2	p
1	18	33,3	8	21,9	1,13	0,288
2	9	16,7	5	14,3	0,09	0,763
3	5	9,3	4	11,4	0,11	0,740
4	7	13,0	13	37,1	7,13	0,008

Примечание. 1 – протеинурия, 2 – лейкоцитурия, 3 – оксалурия, 4 – уратурия.

Таблица 4.5

**Параметры мочи у гипертензивных больных с разными типами
подагрической нефропатии (M $\pm$ m)**

Показатели	Тип Нефропатии		Отличия групп	
	латентный (n=54)	уролитиазный (n=35)	t	p
Фибронектин, мкг/л	501,6 $\pm$ 9,34	585,7 $\pm$ 34,00	3,25	0,003
β 2МГ, мкг/л	46,0 $\pm$ 2,05	63,1 $\pm$ 2,58	4,72	<0,001
МК, ммоль/л	3,3 $\pm$ 0,26	2,4 $\pm$ 0,25	2,65	0,013
Креатинин, ммоль/л	7,9 $\pm$ 0,42	7,2 $\pm$ 0,47	1,01	0,314
Мочевина, ммоль/л	284,7 $\pm$ 11,28	309,2 $\pm$ 30,32	0,87	0,387
Нитриты, мкмоль/л	5,4 $\pm$ 0,14	6,2 $\pm$ 0,32	2,64	0,012
ПН, мН/м	51,0 $\pm$ 0,37	52,3 $\pm$ 0,58	1,92	0,062
ВУ, мН/м	16,4 $\pm$ 0,72	17,1 $\pm$ 1,18	0,48	0,637
ВР, с	170,5 $\pm$ 6,52	167,2 $\pm$ 8,38	0,28	0,781

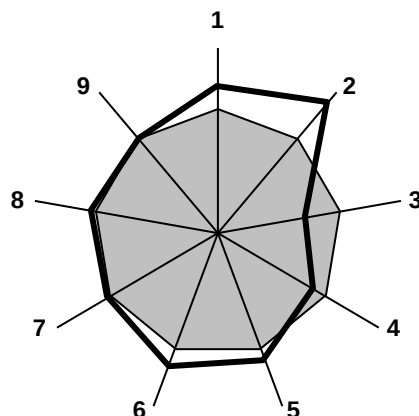


Рисунок 4.7. Отличия параметров мочи при уролитиазном и латентном типе подагрической нефропатии, которые приняты за 100%

Примечание. 1 – фибронектин, 2 – $\beta 2$ МГ, 3 – МК, 4 – креатинин, 5 – мочевины, 6 – нитриты, 7 – ПН, 8 – ВУ, 9 – ВР.

Как видно из таблицы 4.6, биохимические параметры мочи (фибронектин, $\beta 2$ МГ, МК, креатинин, мочевины, нитриты) достоверно не коррелируют с физико-химическими показателями (ПН, ВУ, ВР). В этой связи необходимо дать некоторые комментарии.

Таблица 4.6

Корреляционные связи биохимических и физико-химических параметров мочи у гипертензивных больных подагрой

Биохи- мические	Физико-химические					
	ПН		ВУ		ВР	
	г	р	г	р	г	р
1	+0,239	0,455	-0,154	0,634	-0,129	0,690
2	+0,106	0,744	-0,002	0,996	+0,202	0,529
3	+0,044	0,892	+0,234	0,464	+0,130	0,687
4	+0,001	0,997	-0,052	0,873	-0,221	0,491
5	+0,041	0,899	-0,033	0,920	-0,363	0,246
6	+0,448	0,145	-0,291	0,360	-0,465	0,128

Примечание. 1 – фибронектин, 2 – β 2МГ, 3 – МК, 4 – креатинин, 5 – мочеви́на, 6 – нитриты.

В настоящее время постоянно накапливаются данные по оценке влияния различных белковых и небелковых азотистых сурфактантов на адсорбционную межфазную активность модельных растворов с учетом их гидрофобных свойств [193; 244]. Интенсивно изучаются процессы кинетики адсорбции–десорбции растворов протеиновых сурфактантов [88], начаты исследования по изучению перспектив их прикладной значимости для медицинской практики [195], а также вязкоупругие реологические свойства модельных растворов под действием различных поверхностно-активных веществ, имеющих непосредственное отношение к медицине [206].

Фибронектин изменяет АРСК растворов *in vitro* [101; 126]. Небелковые азотистые продукты (например, мочеви́на) разрушают ее структуру. Эти эффекты существенно сказываются на адсорбционной активности низкомолекулярных поверхностно-активных веществ [25]. β 2МГ с ростом концентрации в растворе показывают наличие нескольких максимумов упругости и в этом случае параметры ВУ могут, как увеличиваться, так и уменьшаться. Добавки мочевины и нитратов повышают ПН растворов. Присутствие больших концентраций небелковых азотистых продуктов приводит к денатурации альбумина в объеме и поверхностном слое, вследствие чего ПН раствора существенно снижается.

Средние показатели почечных клиренсовых тестов при обследовании гипертензивных больных подагрической нефропатией были следующими (в мл/мин): $C_{Cr} - 90,2 \pm 3,34$, $C_{UA} - 6,7 \pm 0,35$, $C_{OP} - 16,5 \pm 0,70$, $C_K - 22,0 \pm 0,45$, $C_{Na} - 2,4 \pm 0,03$, $C_{Ca} - 3,9 \pm 0,05$, $C_{Mg} - 3,0 \pm 0,03$, $C_{Cl} - 3,5 \pm 0,06$, $C_P - 28,1 \pm 0,41$. Результаты выполненного дисперсионного анализа ANOVA показали достоверное влияние типа нефропатии на параметры C_{Cr} ($D=1,78$, $p=0,049$),

C_{UA} ($D=2,51$, $p=0,012$), C_{OP} ($D=5,61$, $p<0,001$), C_K ($D=1,97$, $p=0,037$), что представлено на рисунке 4.8.

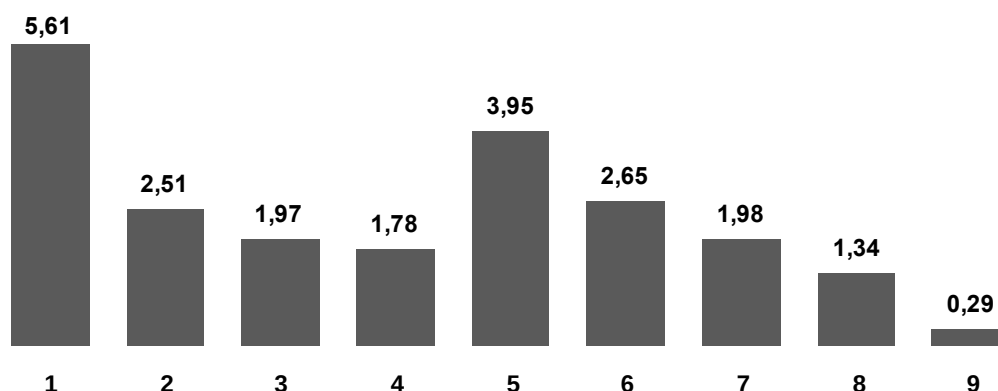


Рисунок 4.8. Степень дисперсионного влияния типа подагрической нефропатии на клиренсовые тесты

Примечание. 1 – C_{OP} , 2 – C_{UA} , 3 – C_K , 4 – C_{Cr} , 5 – C_{Mg} , 6 – C_{Ca} , 7 – C_{Na} , 8 – C_P , 9 – C_{Cl} .

Как видно из таблицы 4.7, уролитиазный тип подагрической нефропатии протекает с достоверно меньшими (на 30%) показателями C_{Cr} ($t=4,97$, $p<0,001$), на 31% C_{OP} ($t=4,39$, $p<0,001$) и на 5% C_{Ca} ($t=2,02$, $p=0,048$). Эти данные представлены в таблице 4.7 и на рисунке 4.9.

Таблица 4.7

Показатели клиренсовых тестов у гипертензивных больных с разными типами подагрической нефропатии ($M \pm m$, мл/мин)

Показатели	Тип нефропатии		Отличия групп	
	латентный($n=54$)	уролитиазный($n=35$)	t	p
C_{Cr}	102,1 $\pm$ 2,89	71,9 $\pm$ 6,10	4,97	<0,001
C_{UA}	6,4 $\pm$ 0,41	7,0 $\pm$ 0,60	0,92	0,361
C_{OP}	18,8 $\pm$ 0,63	13,0 $\pm$ 1,32	4,39	<0,001
C_K	21,8 $\pm$ 0,50	22,2 $\pm$ 0,84	0,47	0,641
C_{Na}	2,4 $\pm$ 0,03	2,4 $\pm$ 0,06	0,75	0,456
C_{Ca}	4,0 $\pm$ 0,05	3,8 $\pm$ 0,08	2,02	0,048
C_{Mg}	3,0 $\pm$ 0,04	2,9 $\pm$ 0,05	1,80	0,077
C_{Cl}	3,6 $\pm$ 0,07	3,4 $\pm$ 0,10	1,34	0,184
C_P	28,1 $\pm$ 0,63	28,1 $\pm$ 0,39	0,07	0,945

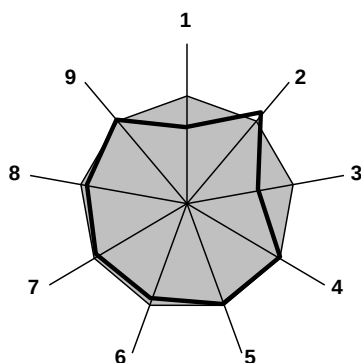


Рисунок 4.9. Отличия показателей клиренсовых тестов при уrolитиазном и латентном типе подагрической нефропатии, которые приняты за 100%

Примечание. 1 – C_{Cr} , 2 – C_{UA} , 3 – C_{OP} , 4 – C_K , 5 – C_{Na} , 6 – C_{Ca} , 7 – C_{Mg} , 8 – C_{Cl} , 9 – C_p .

По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа, на уровень фибронектинурии оказывают достоверное воздействие параметры АУК ($D=36,14$, $p=0,006$), а на значения урикурии – показатели ПН ($D=3,20$, $p=0,040$), УН ($D=3,60$, $p=0,028$) и ИУВУ ($D=3,40$, $p=0,031$).

Показатели ПУ и УРВУ сыворотки крови оказывают дисперсионное влияние на поверхностную межфазную активность мочи (соответственно $D=2,30$, $p=0,044$ и $D=2,33$, $p=0,041$), а от релаксационных свойств крови зависит вязкоэластичность мочи ($D=2,19$, $p=0,048$). Необходимо отметить (см. табл. 4.8), что между РУК крови и ПН мочи существует прямая корреляционная связь.

Таблица 4.8

Достоверность дисперсионного влияния ($p D$) и корреляционных связей ($p r$) АРСК с физико-химическими свойствами мочи у гипертензивных больных подагрой

АРСК	Физико-химические свойства мочи					
	ПН		ВУ		ВР	
	$p D$	$p r$	$p D$	$p r$	$p D$	$p r$
ПВ	0,057	0,593	0,616	0,611	0,465	0,950
ПУ	0,044	0,884	0,165	0,847	0,548	0,797
ВУ	0,184	0,219	0,209	0,621	0,124	0,798
ВР	0,610	0,520	0,048	0,710	0,513	0,981
ПН	0,249	0,336	0,766	0,257	0,830	0,768
УН	0,492	0,443	0,603	0,789	0,413	0,595
ФУ	0,412	0,265	0,174	0,852	0,126	0,585
УРВУ	0,041	0,383	0,161	0,913	0,564	0,977
ИУВУ	0,424	0,153	0,514	0,548	0,952	0,882
АУК	0,458	0,948	0,333	0,973	0,291	0,120
РУК	0,139	0,021	0,456	0,629	0,465	0,160

Характер статической (равновесной) поверхностной активности сыворотки крови (а значит уровень в ней сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ) достоверно воздействуют на формирование уролитиазного типа подагрической нефропатии ($D=4,14$, $p=0,045$), что представлено в таблице 4.9.

Таблица 4.9

**Дисперсионные и корреляционные связи параметров АРСК с
характером почечной патологии у гипертензивных больных подагрой**

АРСК	Влияние на тип нефропатии		Связь с ХПН			
			влияние на функцию почек		корреляции со стадией ХБП	
	D	p D	D	p D	r	p r
ПВ	2,99	0,087	3,77	0,007	-0,076	0,501
ПУ	0,59	0,443	4,86	0,001	-0,264	0,017
ВУ	0,01	0,913	2,46	0,052	-0,150	0,182
ВР	2,93	0,090	2,28	0,068	-0,012	0,917
ПН	4,14	0,045	2,55	0,046	+0,199	0,074
УН	0,39	0,532	2,84	0,030	-0,245	0,027
ФУ	1,04	0,310	3,64	0,009	-0,213	0,057
УРВУ	0,16	0,691	2,41	0,056	-0,231	0,038
ИУВУ	0,41	0,523	5,07	0,001	+0,228	0,041
АУК	3,15	0,080	0,84	0,504	-0,120	0,285
РУК	0,01	0,965	1,59	0,185	-0,091	0,418

Кроме того, функция почек зависит от параметров ПВ ($D=3,77$, $p=0,007$), ПУ ($D=4,86$, $p=0,001$), ПН ($D=2,55$, $p=0,046$), УН ($D=2,84$, $p=0,030$), ФУ ($D=3,64$, $p=0,009$) и ИУВУ ($D=5,07$, $p=0,001$), а стадия ХБП обратно коррелирует с показателями ПУ ($r=-0,264$, $p=0,017$), УН ($r=-0,245$, $p=0,027$) и УРВУ ($r=-0,231$, $p=0,038$), а прямо соотносится с ИУВУ ($r=+0,228$, $p=0,041$). Нами сделано заключение, имеющее определенную практическую значимость: прогностическими критериями в отношении развития и прогрессирования ХПН при подагрической нефропатии являются показатели $ПУ < 31 \text{ мН/м}$ ($< M\text{-SD}$ больных) и $УН < 13 \text{ мН/м}^{-1} \times c^{1/2}$.

Скорость клубочковой фильтрации (величина C_{Cr}) дисперсионно тесно связана с показателями ПВ (2,11, $p=0,016$), ПУ ($D=2,11$, $p=0,017$), ВУ ($D=1,88$, $p=0,035$), ИУВУ ($D=1,85$, $p=0,039$) и РУК ($D=1,90$, $p=0,033$), C_{UA} – с ПН ($D=3,14$, $p=0,002$), ИУВУ ($D=5,56$, $p<0,001$) и РУК ($D=2,03$, $p=0,041$), C_{OP} – с ПВ ($D=4,81$, $p<0,001$), ПУ ($D=5,45$, $p<0,001$), ВУ ($D=3,04$, $p<0,001$), ПН ($D=2,15$, $p=0,011$), УН ($D=1,85$, $p=0,037$), ФУ ($D=3,80$, $p<0,001$) и ИУВУ ($D=3,23$, $p<0,001$) (см. табл. 4.10).

Таблица 4.10

Достоверность дисперсионного влияния (p D) и корреляционных связей (p r) АРСК с почечными клиренсовыми тестами у гипертензивных больных подагрой

АРСК	Характер связей					
	влияние на клиренсовые тесты			корреляции с клиренсовыми тестами		
	C_{Cr}	C_{UA}	C_{OP}	C_{Cr}	C_{UA}	C_{OP}
ПВ	0,016	0,883	<0,001	0,418	0,375	0,193
ПУ	0,017	0,613	<0,001	0,008	0,183	0,002
ВУ	0,035	0,629	<0,001	0,143	0,567	0,181
ВР	0,467	0,311	0,252	0,758	0,079	0,645
ПН	0,974	0,002	0,011	0,085	0,653	0,043
УН	0,377	0,632	0,037	0,048	0,084	0,060
ФУ	0,320	0,334	<0,001	0,015	0,506	0,007
УРВУ	0,167	0,288	0,735	0,158	0,206	0,212
ИУВУ	0,039	<0,001	<0,001	0,044	0,049	0,020
АУК	0,881	0,052	0,807	0,514	0,529	0,296
РУК	0,033	0,041	0,226	0,615	0,303	0,361

Кроме того, C_{Cr} прямо коррелирует с параметрами ПУ ($r=+0,294$, $p=0,008$), УН ($r=+0,220$, $p=0,048$) и ФУ ($r=+0,268$, $p=0,015$), а обратно соотносится с ИУВУ ($r=-0,224$, $p=0,044$), C_{UA} – только с ИУВУ ($r=-0,224$, $p=0,049$), C_{OP} – с ПУ ($r=+0,334$, $p=0,002$), ПН ($r=-0,225$, $p=0,043$), ФУ ($r=+0,295$, $p=0,007$) и ИУВУ ($r=-0,259$, $p=0,020$). Таким образом, клиренсовые тесты пуринового обмена никак не связаны с ВР, УРВУ и АУК сыворотки крови, а имеют тесные взаимоотношения с ИУВУ.

Как видно из таблицы 4.11 и 4.12, параметры ПУ сыворотки крови у гипертензивных больных подагрической нефропатией достоверно влияют на показатели C_{Na} ($D=3,78$, $p=0,048$) и C_{Mg} ($D=4,28$, $p=0,042$), причем последний показатель электролитовыделительной функции почек зависит также от УРВУ ($D=4,42$, $p=0,039$). Установлена обратная корреляционная связь между C_p и ВУ ($r=-0,333$, $p=0,007$).

Таблица 4.11

Достоверность дисперсионного влияния (р D) АРСК на почечные клиренсы электролитов у гипертензивных больных подагрой

АРСК	Клиренсовые тесты					
	C_K	C_{Na}	C_{Ca}	C_{Mg}	C_{Cl}	C_p
ПВ	0,461	0,124	0,156	0,191	0,786	0,935
ПУ	0,734	0,048	0,187	0,042	0,460	0,395
ВУ	0,592	0,237	0,681	0,409	0,500	0,138
ВР	0,737	0,169	0,932	0,651	0,412	0,756
ПН	0,827	0,897	0,994	0,598	0,156	0,464
УН	0,207	0,845	0,584	0,608	0,410	0,782
ФУ	0,249	0,919	0,883	0,953	0,221	0,565
УРВУ	0,963	0,114	0,253	0,039	0,672	0,808
ИУВУ	0,938	0,710	0,765	0,362	0,675	0,801
АУК	0,859	0,570	0,486	0,670	0,371	0,882
РУК	0,573	0,808	0,378	0,901	0,432	0,503

Таблица 4.12

**Достоверность корреляционных связей (p r) АРСК с
почечными клиренсами электролитов у гипертензивных
больных подагрой**

АРСК	Клиренсовые тесты					
	C _K	сap	C _{Ca}	C _{Mg}	C _{Cl}	C _P
ПВ	0,442	0,206	0,249	0,694	0,232	0,674
ПУ	0,240	0,184	0,404	0,302	0,157	0,489
ВУ	0,593	0,639	0,903	0,833	0,369	0,007
ВР	0,312	0,184	0,990	0,631	0,415	0,154
ПН	0,914	0,451	0,958	0,771	0,872	0,378
УН	0,840	0,967	0,981	0,422	0,560	0,251
ФУ	0,603	0,648	0,488	0,980	0,946	0,300
УРВУ	0,524	0,255	0,366	0,513	0,235	0,766
ИУВУ	0,991	0,961	0,570	0,392	0,409	0,893
АУК	0,072	0,486	0,521	0,274	0,596	0,691
РУК	0,196	0,652	0,801	0,809	0,830	0,111

Необходимо отметить, что неорганические электролиты (К, Na, Ca, Mg, Cl, P) являются инсурфактантами (поверхностно-неактивными веществами), способными *in vitro* повышать поверхностную межфазную активность растворов [185]. Указанные дополнительные неорганические компоненты влияют на свойства самого раствора, но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое.

Поражение почек является практически обязательным висцеральным проявлением подагры [152; 208]. Вовлечение в процесс почек приводит к

формированию ренопаренхиматозной артериальной гипертензии примерно у 60-80% больных. Нарушения почечного транспорта уратов считается одним из основных механизмов развития подагрической нефропатии [132; 181], лежащей в основе гипертензивного синдрома. ХПН регистрируется у 20-30% от числа таких больных [191; 243], а среди женщин с первичной подагрой в постменопаузальном периоде – в 70% случаев [219]. У более чем 25% наблюдений заболевания параметры скорости клубочковой фильтрации составляют менее 60 мл/мин [164], причем ХПН является ведущей причиной смерти больных подагрой [203].

Таким образом, вариант подагрической нефропатии оказывает достоверное влияние на интегральные параметры мочи, определяя уровни протеинурии, лейкоцитурии, оксалатурии, урикурии, фибронектинурии, β 2-микроглобулинурии и нитритурии, C_{Cr} , C_{UA} , C_{OP} и C_{Ca} , а уролитиазный тип поражения почек проявляется большим по сравнению с латентным типом ПН сыворотки крови, что связано с параметрами функции почек (ПВ, ПУ, ВУ, ПН, УН, ФУ, УРВУ, ИУВУ), имеет прогностическую значимость (УН, ИУВУ), влияет на межфазную поверхностную активность (ПУ, УРВУ) и вязкоэластичные свойства мочи (ВР).

РАЗДЕЛ 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ АДсорбЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ С СОСТОЯНИЕМ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

5.1. Клинико-патогенетическое значение изменений пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой

У гипертензивных больных подагрой показатели пуринового обмена были следующие: МК(к) – $523,2 \pm 15,01$ мкмоль/л, МК(м) – $5,0 \pm 0,25$ ммоль/л, C_{UA} – $6,7 \pm 0,35$ мл/мин, C_{UA}/C_{Cr} – $9,9 \pm 0,85\%$, ОП – $103,3 \pm 7,01$ мкмоль/л, C_{OP} – $16,5 \pm 0,70$ мл/мин, C_{OP}/C_{Cr} – $54,4 \pm 5,71\%$, КО – $6,9 \pm 0,45$ нмоль/мл×мин, КД – $7,7 \pm 0,51$ нмоль/мл×мин, АД – $12,4 \pm 1,77$ нмоль/мл×мин, НТ – $6,0 \pm 0,11$ нмоль/мл×мин, Pb(к) – $88,1 \pm 0,48$ мкг/л, Pb(в) – $0,9 \pm 0,12$ нг/г, Мо – $41,4 \pm 3,66$ нг/г, АУК – $30,3 \pm 0,93$ о.е., РУК – $1,8 \pm 0,07$ о.е. По результатам выполненного многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона-Рао, из оцененных 34 факторов на интегральное состояние пуринового обмена оказывают влияние пол больных (WR=13,43, $p=0,001$), течение артрита (WR=5,65, $p=0,002$), тип нефропатии (WR=54,72, $p<0,001$), наличие ХБП (WR=98,72, $p<0,001$), артериальной гипертензии (WR=16,25, $p=0,001$), костных тофусов (WR=33,39, $p<0,001$), субхондрального склероза (WR=9,36, $p=0,003$), эпифизарного остеопороза (WR=25,94, $p<0,001$) и остеокистоза (WR=15,57, $p=0,001$).

Как свидетельствует ANOVA, уровень урикемии зависит от характера течения артрита ($D=2,81$, $p=0,014$) и наличия ХПН ($D=2,40$, $p=0,030$), урикурии – от пола и возраста больных (соответственно $D=2,77$, $p=0,013$ и $D=2,90$, $p=0,010$), периферических и костных тофусов ($D=2,59$, $p=0,019$ и $D=2,94$, $p=0,009$), C_{UA} – от длительности заболевания ($D=2,37$, $p=0,008$), концентрация ОП и активность КД – от степени снижения функции почек

(соответственно $D=3,47$, $p=0,001$ и $D=2,00$, $p=0,040$), активность КО – от формы артрита ($D=2,04$, $p=0,020$) и типа нефропатии ($D=2,42$, $p=0,005$), АД – от наличия метаболического синдрома ($D=3,77$, $p<0,001$), НТ – от метаболического синдрома ($D=3,72$, $p=0,003$) и типа нефропатии ($D=2,58$, $p=0,024$), параметра АУК – от возраста пациентов ($D=1,80$, $p=0,036$) и продолжительности болезни ($D=2,81$, $p=0,001$), РУК – от формирования периферических ($D=2,83$, $p=0,043$) и костных тофусов ($D=2,85$, $p=0,042$).

Как показывает корреляционный анализ, с возрастом гипертензивных больных возрастают показатели МК(к) ($r=+0,417$, $p=0,043$) на фоне уменьшения C_{OP} ($r=-0,611$, $p=0,002$) и АУК ($r=-0,487$, $p=0,016$), а согласно увеличению длительности заболевания уменьшаются активности КО и АД (соответственно $r=-0,594$, $p=0,002$ и $r=-0,614$, $p=0,001$) и значения АУК ($r=-0,598$, $p=0,002$).

Как видно из таблицы 5.1, только содержание в организме пурин-ассоциированных микроэлементов (Мо, Рb) не связано с основными факторами течения суставного и почечного синдромов у больных подагрой.

Одновременно на параметры C_{UA} и C_{OP} оказывают достоверное дисперсионное влияние характер течения артрита (соответственно $D=2,01$, $p=0,044$ и $D=2,91$, $p=0,001$), его тяжесть ($D=2,75$, $p<0,001$ и $D=10,69$, $p<0,001$), тип нефропатии ($D=2,50$, $p=0,012$ и $D=5,52$, $p<0,001$) и функциональное состояние почек ($D=5,09$, $p<0,001$ и $D=51,39$, $p<0,001$).

Необходимо обратить внимание на зависимость концентрации ОП и активности АД от стадии ХБП (соответственно $D=3,47$, $p=0,001$ и $D=1,75$, $p=0,049$). При этом существуют между этими показателями и достоверные корреляционные разнонаправленные связи (соответственно $r=+0,602$, $p=0,002$ и $r=-0,455$, $p=0,025$).

В этой связи мы считаем, что значения ОП > 170 мкмоль/л ($>M+SD$ больных) являются прогнознегативными в отношении течения

подагрической нефропатии с начавшимся снижением функции почек, а активность АД > 30 нмоль/мл×мин – прогнозпозитивным критерием.

Таблица 5.1

**Степень дисперсионного влияния отдельных клинических проявлений
подагры на состояние пуринового обмена**

Показатели	Клинические проявления подагры							
	течение артрита		тяжесть артрита		тип нефропатии		функция почек	
	D	p	D	p	D	p	D	p
1	2,81	0,014	1,88	0,087	1,38	0,247	2,40	0,030
2	1,91	0,081	1,85	0,092	1,16	0,339	2,51	0,023
3	2,01	0,044	2,75	<0,001	2,50	0,012	5,09	<0,001
4	1,70	0,070	2,80	0,002	2,70	0,003	7,17	<0,001
5	1,64	0,103	1,03	0,496	1,22	0,311	3,47	0,001
6	2,91	0,001	10,69	<0,001	5,62	<0,001	51,39	<0,001
7	2,53	0,002	3,46	<0,001	1,53	0,088	4,17	<0,001
8	0,94	0,534	2,04	0,020	2,42	0,005	1,46	0,138
9	1,63	0,106	1,13	0,350	1,01	0,448	2,00	0,040
10	2,51	0,003	1,19	0,289	2,29	0,007	1,75	0,049
11	2,26	0,046	1,24	0,296	2,58	0,024	1,74	0,122
12	0,49	0,929	1,32	0,247	0,76	0,710	0,96	0,514
13	1,01	0,379	0,64	0,537	0,57	0,573	0,56	0,575
14	0,76	0,710	1,22	0,335	1,40	0,311	0,74	0,723
15	3,14	<0,001	1,15	0,329	1,75	0,043	1,31	0,200
16	1,83	0,148	2,83	0,043	2,02	0,117	1,21	0,310

Примечание. 1 – МК(к), 2 – МК(м), 3 – C_{UA} , 4 – C_{UA}/C_{Cr} , 5 – ОП, 6 – C_{OP} , 7 – C_{OP}/C_{Cr} , 8 – КО, 9 – КД, 10 – АД, 11 – НТ, 12 – Pb(к), 13 – Pb(в), 14 – Мо, 15 – АУК, 16 – РУК.

Хронический подагрический артрит, в отличие от интермиттирующего, сопровождается достоверным повышением (на 31%) показателя C_{OP} ($t=3,30$, $p=0,001$) и на 29% активности КД ($t=2,01$, $p=0,047$) при уменьшении соотношения C_{UA}/C_{Cr} на 45% ($t=3,22$, $p=0,002$) и C_{OP}/C_{Cr} на 48% ($t=2,75$, $p=0,007$), что представлено в таблице 5.2 и на рисунке 5.1.

Таблица 5.2

Показатели пуринового обмена у гипертензивных больных с разными формами подагрического артрита ($M \pm m$)

Показатели	Форма артрита		Отличия групп	
	интермиттирующая (n=56)	хроническая (n=33)	t	p
МК(к), мкмоль/л	504,1±19,35	555,6±22,95	1,67	0,100
МК(м), ммоль/л	5,2±0,32	4,6±0,35	1,04	0,301
C _{UA} , мл/мин	6,7±0,47	6,6±0,49	0,05	0,959
C _{UA} /C _{Cr} , %	11,9±1,25	6,5±0,48	3,22	0,002
ОП, мкмоль/л	110,4±8,14	91,3±12,81	1,32	0,189
C _{OP} , мл/мин	14,8±0,92	19,4±0,90	3,30	0,001
C _{OP} /C _{Cr} , мл/мин	66,0±8,57	34,6±2,90	2,75	0,007
КО, нмоль/мл×мин	6,8±0,50	7,1±0,87	0,35	0,728
КД, нмоль/мл×мин	7,0±0,57	9,0±0,94	2,01	0,047
АД, нмоль/мл×мин	14,1±2,68	9,3±0,98	1,33	0,188
НТ, нмоль/мл×мин	5,8±0,15	6,2±0,14	1,70	0,092
Pb(к), мкг/л	88,2±0,61	88,0±0,78	0,28	0,782
Pb(в), нг/г	0,8±0,13	1,2±0,26	1,29	0,209
Мо, нг/г	40,6±3,98	44,5±9,64	0,42	0,676
АУК, о.е.	29,7±1,24	31,5±1,38	0,95	0,344
РУК, о.е.	1,8±0,08	1,9±0,11	0,80	0,429

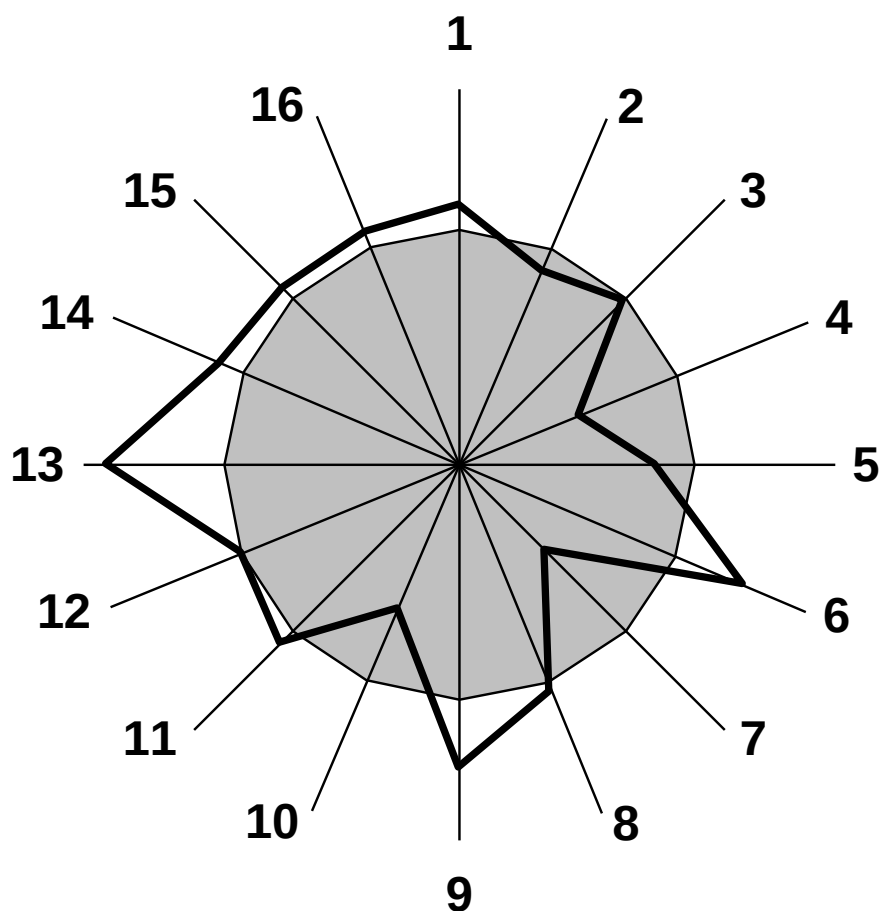


Рисунок 5.1. Отличия показателей пуринового обмена при хронической и интермиттирующей форме подагрического артрита, которые приняты за 100%

Примечание. 1 – МК(к), 2 – МК(м), 3 – C_{UA} , 4 – C_{UA}/C_{Cr} , 5 – ОП, 6 – C_{OP} , 7 – C_{OP}/C_{Cr} , 8 – КО, 9 – КД, 10 – АД, 11 – НТ, 12 – Pb(к), 13 – Pb(в), 14 – Мо, 15 – АУК, 16 – РУК.

Гистограммы интегрального состояния обмена МК и ОП у больных с разными формами артрита нашли свое отражение на рисунках 5.2 и 5.3, а гистограммы активности КД в зависимости от характера поражения суставов и почек – на рисунке 5.4.

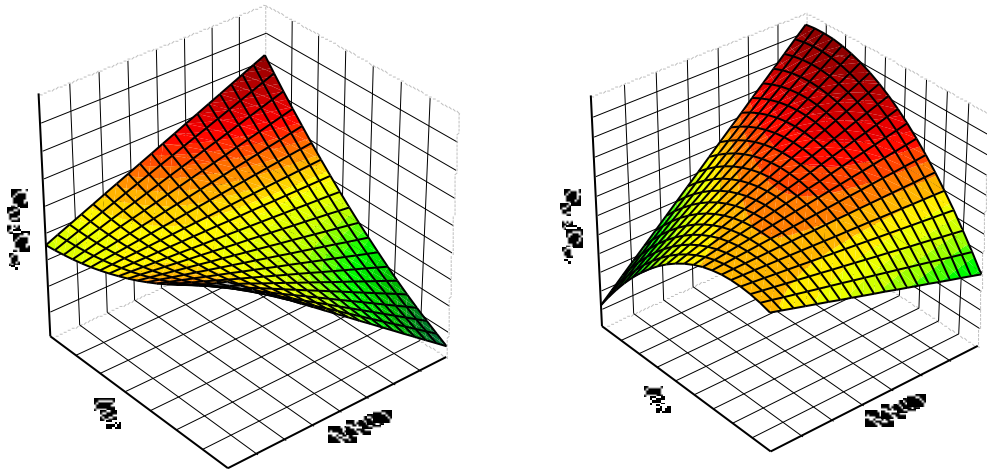


Рисунок 5.2. Гистограммы интегральных показателей обмена МК у гипертензивных больных с интермиттирующей (слева) и хронической (справа) формами подагрического артрита

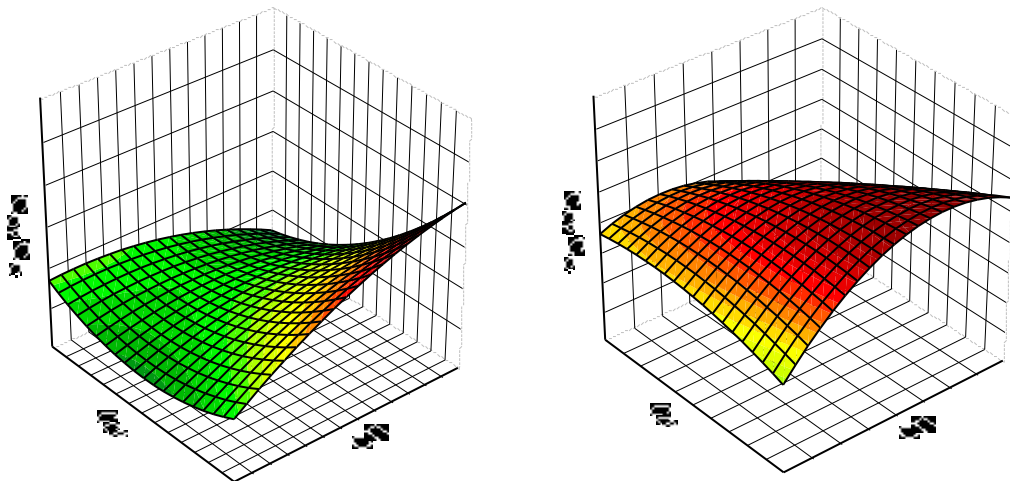


Рисунок 5.3. Гистограммы интегральных показателей обмена ОП у гипертензивных больных с интермиттирующей (слева) и хронической (справа) формами подагрического артрита

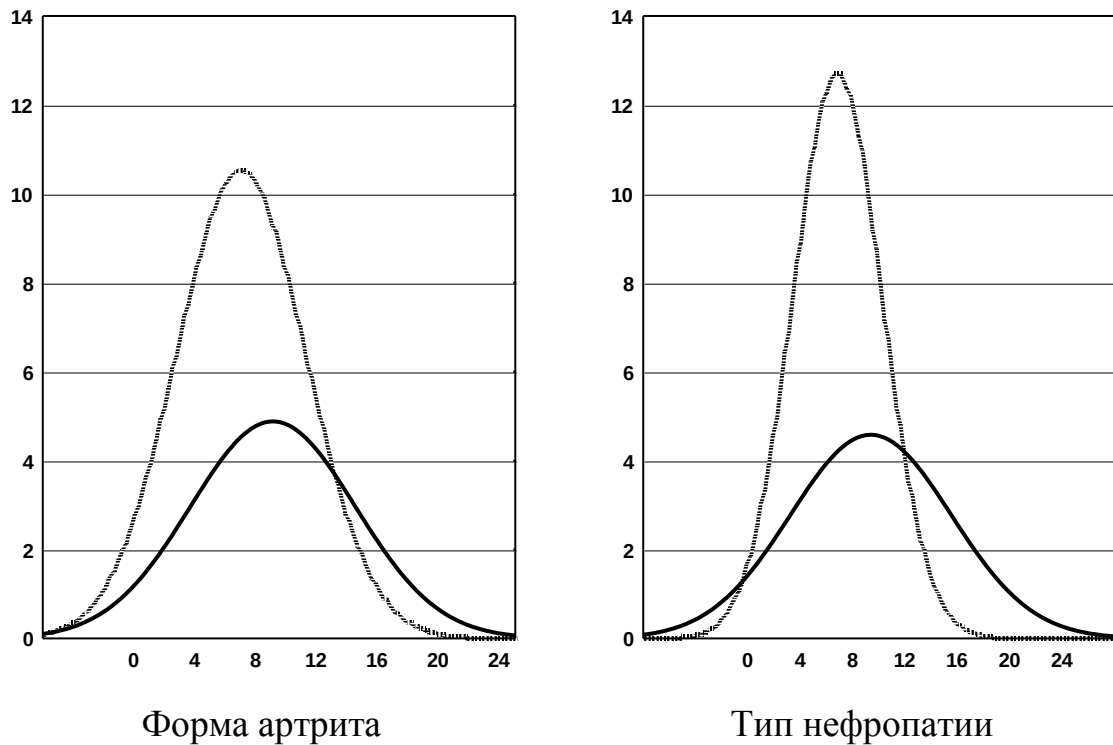


Рисунок 5.4. Показатели активности КД в сыворотке крови гипертензивных больных с интермиттирующей (пунктирная линия) и хронической (сплошная линия) формами подагрического артрита, а также с латентным (пунктирная линия) и уrolитиазным (сплошная линия) типами подагрической нефропатии

Как видно из таблицы 5.3 и рисунка 5.5, уrolитиазный тип подагрической нефропатии в сравнении с латентным проявляется достоверным повышением на 65 % соотношения C_{UA}/C_{Cr} ($t=3,09$, $p=0,003$) и в 2,1 раза C_{OP}/C_{Cr} ($t=3,68$, $p<0,001$), на 32 % концентрации в сыворотке крови ОП ($t=2,07$, $p=0,042$), на 39 % активности КД ($t=2,51$, $p=0,014$) и на 3 % содержания Pb(к) ($t=2,60$, $p=0,013$) при уменьшении параметра C_{OP} на 39 % ($t=4,39$, $p<0,001$) и активности НТ на 10% ($t=3,01$, $p=0,004$).

Таблица 5.3

**Показатели пуринового обмена у гипертензивных больных с разными
типами подагрической нефропатии (M±m)**

Показатели	Тип нефропатии		Отличия Групп	
	латентный (n=54)	уролитиазный (n=35)	T	P
МК(к), мкмоль/л	510,5±20,66	542,7±20,93	1,05	0,298
МК(м), ммоль/л	4,8±0,31	5,3±0,41	0,96	0,338
C _{UA} , мл/мин	6,4±0,41	7,0±0,60	0,92	0,361
C _{UA} /C _{Cr} , %	7,9±0,53	13,0±1,31	3,09	0,003
ОП, мкмоль/л	91,9±9,07	121,0±10,50	2,07	0,042
C _{OP} , мл/мин	18,8±0,63	13,0±1,31	4,39	<0,001
C _{OP} /C _{Cr} , мл/мин	38,5±3,47	78,8±12,52	3,68	<0,001
КО, нмоль/мл×мин	6,4±0,44	7,7±0,91	1,37	0,175
КД, нмоль/мл×мин	6,7±0,46	9,3±1,03	2,51	0,014
АД, нмоль/мл×мин	14,5±2,77	9,0±0,90	1,51	0,135
НТ, нмоль/мл×мин	6,2±0,14	5,6±0,17	3,01	0,004
Pb(к), мкг/л	87,2±0,64	89,6±0,55	2,60	0,013
Pb(в), нг/г	0,8±0,15	1,1±0,18	1,19	0,244
Мо, нг/г	35,6±4,28	47,6±5,73	1,69	0,102
АУК, о.е.	29,0±1,23	32,3±1,38	1,77	0,080
РУК, о.е.	1,8±0,09	1,8±0,09	1,82	0,965

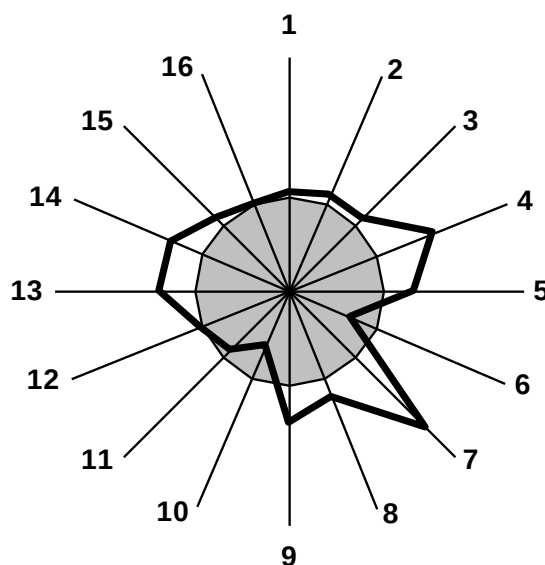


Рисунок 5.5. Отличия показателей пуринового обмена при уролитиазном и латентном типе подагрической нефропатии, которые приняты за 100%

Примечание. 1 – МК(к), 2 – МК(м), 3 – C_{UA} , 4 – C_{UA}/C_{Cr} , 5 – ОП, 6 – C_{OP} , 7 – C_{OP}/C_{Cr} , 8 – КО, 9 – КД, 10 – АД, 11 – НТ, 12 – Pb(к), 13 – Pb(в), 14 – Мо, 15 – АУК, 16 – РУК.

На рисунке 5.6 представлены гистограммы интегрального состояния обмена ОП при разных типах подагрической нефропатии.

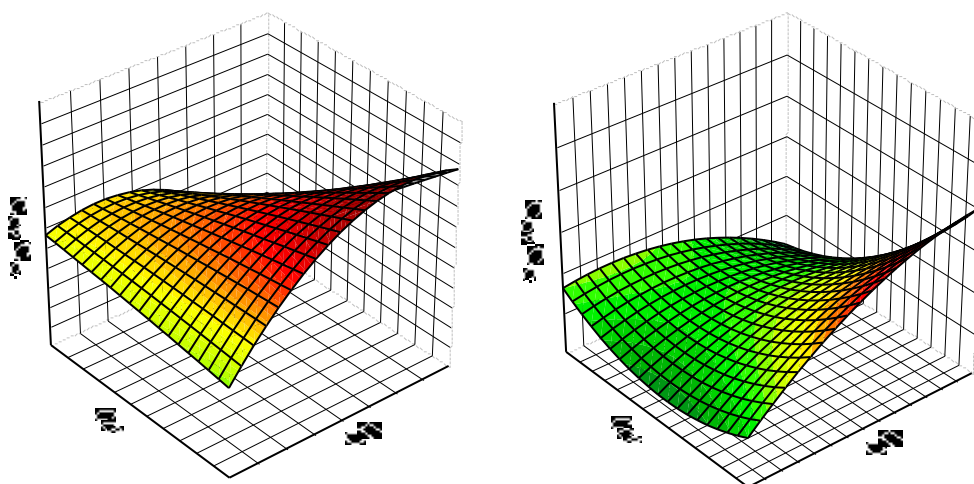


Рисунок 5.6. Гистограммы интегральных показателей обмена ОП у гипертензивных больных с латентным (слева) и уролитиазным (справа) типами подагрической нефропатии

Снижение функции почек при подагрической нефропатии сопровождается повышением соотношения C_{UA}/C_{Cr} на 92% ($t=3,79$, $p<0,001$), C_{OP}/C_{Cr} в 2,4 раза ($t=4,05$, $p<0,001$), концентрации в крови ОП на 96% ($t=5,34$, $p<0,001$) и активности КО на 52% ($t=3,31$, $p=0,001$) при уменьшении показателя C_{OP} на 46% ($t=10,96$, $p<0,001$) и активности НТ на 6% ($t=2,10$, $p=0,039$). Эти данные отражены в таблице 5.4 и на рисунке 5.7.

Таблица 5.4

**Показатели пуринового обмена у гипертензивных больных
подагрической нефропатией с сохраненной и сниженной функцией почек
($M \pm m$)**

Показатели	Функция почек		Отличия групп	
	сохранена (n=41)	снижена (n=48)	t	p
МК(к), мкмоль/л	538,9±25,44	509,7±17,41	0,97	0,336
МК(м), ммоль/л	5,0±0,38	5,0±0,32	0,01	0,994
C_{UA} , мл/мин	6,7±0,52	6,7±0,47	0,03	0,973
C_{UA}/C_{Cr} , %	6,6±0,38	12,7±1,43	3,79	<0,001
ОП, мкмоль/л	68,0±7,62	133,5±9,28	5,34	<0,001
C_{OP} , мл/мин	22,0±0,47	11,9±0,75	10,96	<0,001
C_{OP}/C_{Cr} , мл/мин	31,3±2,82	74,1±9,46	4,05	<0,001
КО, нмоль/мл×мин	5,4±0,32	8,2±0,74	3,31	0,001
КД, нмоль/мл×мин	7,4±0,63	8,0±0,77	0,59	0,555
АД, нмоль/мл×мин	14,7±3,61	10,3±0,89	1,25	0,215
НТ, нмоль/мл×мин	6,2±0,17	5,8±0,14	2,10	0,039
Pb(к), мкг/л	87,7±0,84	88,4±0,58	0,67	0,507
Pb(в), нг/г	0,6±0,18	1,1±0,14	1,93	0,064
Мо, нг/г	35,3±4,64	44,6±4,95	1,22	0,233
АУК, о.е.	30,4±1,63	30,2±1,08	0,11	0,912
РУК, о.е.	1,8±0,10	1,9±0,09	0,30	0,764

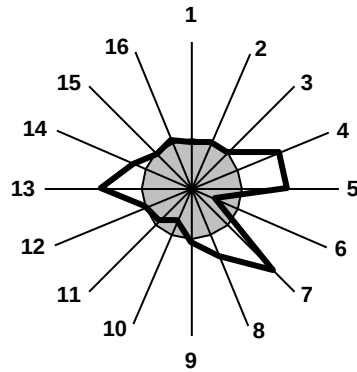


Рисунок 5.7. Отличия показателей пуринового обмена при подагрической нефропатии со сниженной и сохраненной функцией почек, которые приняты за 100%

Примечание. 1 – МК(к), 2 – МК(м), 3 – C_{UA} , 4 – C_{UA}/C_{Cr} , 5 – ОП, 6 – C_{OP} , 7 – C_{OP}/C_{Cr} , 8 – КО, 9 – КД, 10 – АД, 11 – НТ, 12 – Pb(к), 13 – Pb(в), 14 – Мо, 15 – АУК, 16 – РУК.

На рисунке 5.8. представлены гистограммы интегрального состояния обмена ОП у гипертензивных больных с сохраненной функцией почек и с ХПН.

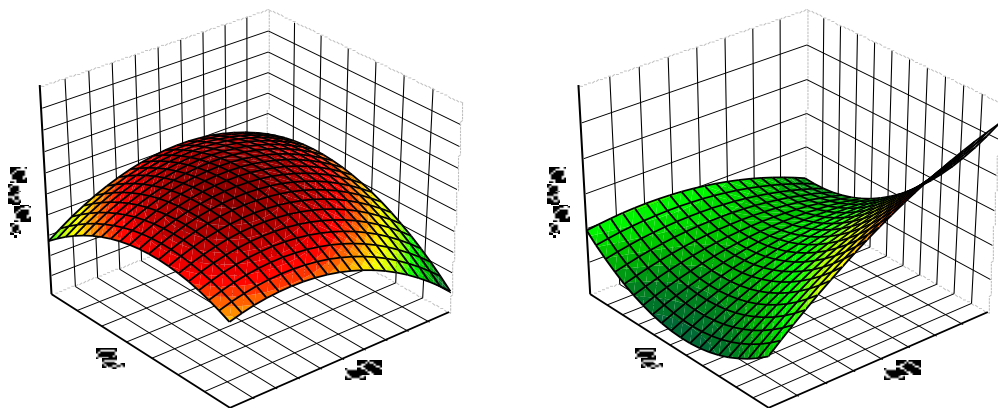


Рисунок 5.8. Гистограммы интегральных показателей обмена ОП у гипертензивных больных подагрической нефропатией со сниженной (слева) и сохраненной (справа) функцией почек

Следующим этапом нашей работы стала оценка участия отдельных параметров пуринового обмена в патогенетических построениях подагры (см. табл. 5.5).

Таблица 5.5

Достоверность дисперсионного влияния (р D) показателей пуринового обмена на характер течения подагры

Показатели	Клинические проявления подагры					
	форма артрита	течение артрита	Тофусы		тип нефропатии	функция почек
			периферические	костные		
1	0,098	0,394	0,005	0,240	0,298	0,411
2	0,301	0,101	0,588	<0,001	0,338	0,014
3	0,959	0,001	0,596	<0,001	0,361	0,010
4	0,002	0,006	0,483	0,184	0,003	<0,001
5	0,189	0,002	0,934	0,187	0,042	<0,001
6	0,001	<0,001	0,712	0,826	<0,001	<0,001
7	0,007	0,001	0,363	0,199	<0,001	<0,001
8	0,728	0,384	0,452	0,628	0,175	0,064
9	0,047	0,580	0,551	0,935	0,014	<0,001
10	0,188	0,369	0,013	0,762	0,135	0,661
11	0,092	0,197	0,637	0,648	0,004	0,125
12	0,782	0,229	0,255	0,674	0,013	0,364
13	0,209	0,647	0,716	0,021	0,244	0,191
14	0,676	0,616	0,559	0,309	0,102	0,674
15	0,344	0,538	0,017	0,164	0,080	0,504
16	0,429	0,598	0,187	0,569	0,965	0,185

Примечание (здесь и в табл. 5.6-5.7). 1 – МК(к), 2 – МК(м), 3 – C_{UA} , 4 – C_{UA}/C_{Cr} , 5 – ОП, 6 – C_{OP} , 7 – C_{OP}/C_{Cr} , 8 – КО, 9 – КД, 10 – АД, 11 – НТ, 12 – Pb(к), 13 – Pb(в), 14 – Мо, 15 – АУК, 16 – РУК.

Уровень урикемии определяет развитие периферических тофусов ($D=8,43$, $p=0,005$), показатели урикурии и C_{UA} – формирование костных тофусов (соответственно $D=17,87$, $p<0,001$ и $D=14,34$, $p<0,001$) и состояние функции почек ($D=3,34$, $p=0,014$ и $D=3,59$, $p=0,010$), что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ.

Форма артрита, тяжесть его течения, тип нефропатии и функция почек зависят от параметров C_{UA}/C_{Cr} (соответственно $D=10,39$, $p=0,002$; $D=5,48$, $p=0,006$; $D=9,57$, $p=0,003$; $D=105,50$, $p<0,001$), C_{OP} ($D=10,88$, $p=0,001$; $D=32,43$, $p<0,001$; $D=19,31$, $p<0,001$; $D=146,93$, $p<0,001$) и C_{OP}/C_{Cr} ($D=7,58$, $p=0,007$; $D=8,29$, $p=0,001$; $D=13,56$, $p<0,001$; $D=71,74$, $p<0,001$).

Активность молибденового фермента КО и сам Мо в организме больных оказались неспособными влиять на основные суставные и почечные проявления заболевания.

В свою очередь, активность КД оказывает воздействие на форму артрита ($D=4,05$, $p=0,047$), тип нефропатии ($D=6,30$, $p=0,014$) и функцию почек ($D=9,89$, $p<0,001$), АД – на появление периферических «подагрических шишек» ($D=6,46$, $p=0,013$), НТ – только на развитие мочекаменной болезни ($D=9,04$, $p=0,004$). От содержания Pb в крови и волосах соответственно зависят тип нефропатии ($D=6,76$, $p=0,013$) и костные тофусы ($D=5,99$, $p=0,013$).

Помимо сказанного, параметры урикемии и урикурии влияют на уровень артериального давления (соответственно $D=2,15$, $p=0,016$ и $D=2,05$, $p=0,025$), определяя развитие у больных артериальной гипертензии, с активностью НТ тесно связаны показатели общего периферического сосудистого сопротивления ($D=2,82$, $p=0,002$), а концентрации Pb в крови и волосах (соответственно $D=4,31$, $p=0,043$ и $D=4,62$, $p=0,041$) участвуют в формировании инсулинорезистентности и других составляющих метаболического синдрома (гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет типа 2).

Степень сужения суставных щелей зависит от показателей C_{OP} ($D=6,53$, $p=0,012$) и $Pb(k)$ ($D=4,86$, $p=0,032$), субхондрального склероза – от $Pb(k)$ ($D=7,82$, $p=0,009$) и $MK(k)$ ($D=5,23$, $p=0,025$), эпифизарного остеопороза – от активности КД ($D=6,63$, $p=0,012$), остеокистоза – от $MK(m)$ ($D=4,79$, $p=0,032$), развитие остеоузураций – от содержания Pb и Mo в волосах (соответственно $D=6,07$, $p=0,020$ и $D=8,86$, $p=0,006$), изменений рогов менисков коленных суставов – от $MK(k)$ ($D=6,80$, $p=0,011$), $MK(m)$ ($D=7,03$, $p=0,010$), показателей ОП ($D=7,23$, $p=0,009$) и C_{OP} ($D=6,15$, $p=0,015$) (см. табл. 5.6).

Таблица 5.6

Достоверность дисперсионного влияния (р D) показателей пуринового обмена на рентгеносонографические признаки подагрического артрита

Показатели	Рентгеносонографические признаки артрита							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	0,094	0,025	0,274	0,687	0,066	0,578	0,011	0,765
2	0,241	0,333	0,542	0,032	0,928	0,884	0,010	0,525
3	0,985	0,869	0,518	0,060	0,760	0,322	0,086	0,417
4	0,298	0,500	0,370	0,253	0,149	0,803	0,070	0,565
5	0,524	0,571	0,400	0,193	0,567	0,421	0,009	0,920
6	0,012	0,350	0,104	0,550	0,257	0,157	0,015	0,500
7	0,182	0,381	0,438	0,135	0,239	0,814	0,117	0,996
8	0,299	0,149	0,211	0,560	0,734	0,431	0,785	0,923
9	0,584	0,613	0,012	0,616	0,446	0,490	0,187	0,204
10	0,820	0,203	0,576	0,668	0,372	0,201	0,131	0,258
11	0,402	0,247	0,942	0,162	0,076	0,953	0,510	0,311
12	0,032	0,009	0,741	0,204	0,215	0,229	0,465	0,341
13	0,270	0,299	0,753	0,611	0,020	0,672	0,222	0,128
14	0,600	0,079	0,542	0,794	0,006	0,613	0,658	0,104
15	0,120	0,003	0,165	0,308	0,098	0,750	0,046	0,708
16	0,233	0,540	0,272	0,973	0,138	0,271	0,075	0,777

Примечание. I – сужение суставных щелей, II – субхондральный склероз, III – эпифизарный остеопороз, IV – остеокистоз, V – остеоузуры, VI – артрокальцинаты, VII – изменения рогов менисков, VIII – кисты Бейкера.

Если уровень АУК оказывает достоверное воздействие на развитие подхрящевых склероза ($D=9,18$, $p=0,003$) и повреждение суставных менисков ($D=4,11$, $p=0,046$), то параметры РУК не обладают каким бы то ни было негативным влиянием на рентгеносонографические признаки подагрического артрита. С составляющими пуринового метаболизма не связано формирование артрокальцинатов и кист Бейкера, которые обнаружены соответственно в 17% и 16% от числа обследованных больных. Костнодеструктивные суставные изменения не зависят от параметров C_{UA} , C_{UA}/C_{Cr} , C_{OP}/C_{Cr} , КО, АД и НТ.

Показатель C_{UA}/C_{Cr} обратно коррелирует с показателями C_K ($r=-0,489$, $p=0,029$), C_{Na} ($r=-0,562$, $p=0,010$), C_{Ca} ($r=-0,521$, $p=0,019$), C_{Mg} ($r=-0,547$, $p=0,013$) (см. табл. 5.7).

Таблица 5.7

Достоверность дисперсионного влияния (р D) показателей пуринового обмена на клиренсы электролитов у гипертензивных больных подагрой

Показатели	Почечные клиренсы					
	К	Na	Ca	Mg	Cl	P
1	0,126	0,252	0,273	0,833	0,671	0,943
2	0,222	0,257	0,048	0,505	0,793	0,855
3	0,493	0,270	0,117	0,661	0,928	0,861
4	0,029	0,010	0,019	0,013	0,073	0,630
5	0,273	0,647	0,160	0,009	0,180	0,335
6	0,429	0,271	0,073	0,111	0,280	0,727
7	0,300	0,151	0,164	0,101	0,490	0,815
8	0,076	0,097	0,254	0,169	0,265	0,311
9	0,142	0,180	0,048	0,807	0,997	0,428
10	0,614	0,084	0,442	0,212	0,318	0,640
11	0,926	0,418	0,178	0,892	0,482	0,065
12	0,873	0,480	0,292	0,903	0,663	0,796
13	0,608	0,515	0,652	0,733	0,774	0,448
14	0,626	0,773	0,519	0,801	0,679	0,709
15	0,115	0,096	0,185	0,682	0,821	0,714
16	0,958	0,298	0,174	0,275	0,585	0,176

Помимо сказанного, скорость почечного выведения кальция прямо коррелирует с параметрами урикурии ($r=+0,448$, $p=0,048$) и активности КД ($r=+0,449$, $p=0,047$), а магния – обратно соотносится с показателями оксипуринолемии ($r=-0,566$, $p=0,009$).

В заключение прокомментируем некоторые последние данные литературы, касающиеся обсуждаемой проблемы. Как известно, через почки выделяется из организма около 70% МК, хотя процессы ее фильтрации, реабсорбции и секреции остаются не до конца изученными [97]. Нарушения ренального транспорта уратов являются основным механизмом развития подагрической нефропатии [132; 181]. Кроме того, мы не согласны с часто тиражируемым тезисом, что снижение функции почек у больных подагрой сопровождается накоплением в крови МК, содержание которой обратно пропорционально скорости клубочковой фильтрации [182; 239]. В эксперименте на гиперурикемических крысах линии Sprague Dawley было установлено, что высокий уровень урикемии способен вызывать угнетение активности 1α -гидроксилазы и синтеза кальцитриола на фоне увеличения продукции паратиреоидного гормона и ядерного фактора κB , что предрасполагает к развитию остеопороза [106].

Таким образом, по данным многофакторного дисперсионного анализа, интегральные изменения пуринового обмена зависят от пола гипертензивных больных подагрой, характера течения суставного синдрома и типа нефропатии, наличия почечной недостаточности, артериальной гипертензии, костных тофусов, субхондрального склероза, эпифизарного остеопороза и остеокистоза, а отдельные показатели коррелируют с возрастом пациентов (уровни урикемии, C_{OP} , АУК, РУК, активность АД), длительностью заболевания (показатели АУК, РУК, активности КО и АД), зависят от формы артрита и почечной патологии ($\text{C}_{\text{UA}}/\text{C}_{\text{Cr}}$, C_{OP} , $\text{C}_{\text{OP}}/\text{C}_{\text{Cr}}$, активности КО, КД и НТ, концентрация плумбемии), имеют прогностическую значимость

(содержание ОП), участвуют в патогенезе костно-деструктивных поражений суставов и в изменениях электролитовыделительной функции почек.

5.2. Связь показателей пуринового обмена с АРСК у гипертензивных больных подагрой

По результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), уровень урикемии оказывает достоверное дисперсионное влияние на параметры ПВ ($D=1,97$, $p=0,039$), ПУ ($D=3,90$, $p<0,001$), ВУ ($D=2,48$, $p=0,003$), ВР ($D=2,21$, $p=0,006$), УН ($D=3,53$, $p<0,001$) и ФУ тензиограмм сыворотки крови ($D=14,81$, $p<0,001$), содержание ОП – на ПВ ($D=2,58$, $p=0,008$), УН ($D=2,92$, $p=0,001$), ФУ ($D=1,77$, $p=0,039$), УРВУ ($D=2,25$, $p=0,008$) и ИУВУ ($D=2,68$, $p<0,001$), активность КО – на ПУ ($D=1,80$, $p=0,038$), ВР ($D=8,25$, $p<0,001$) и ПН ($D=2,03$, $p=0,030$), КД – на ПВ ($D=2,88$, $p=0,003$), ПУ ($D=2,39$, $p=0,004$), ВУ ($D=1,76$, $p=0,044$) и ВР ($D=2,33$, $p=0,004$), АД – на ВР ($D=60,23$, $p<0,001$) и ПН ($D=5,38$, $p<0,001$), НТ – на ПУ ($D=3,51$, $p=0,010$) и ВР ($D=3,02$, $p<0,001$), Pb(к) – на ВУ ($D=3,51$, $p=0,010$), Pb(в) – на ВР ($D=7,71$, $p=0,003$), Мо – на ФУ ($D=4,18$, $p=0,041$) и УРВУ ($D=3,65$, $p=0,009$).

Таким образом, АРСК при подагре тесно связаны с содержанием урикемии и с активностью пуринассоциированной ферментемии, а оксипуринолемиа и содержание в организме Мо преимущественно определяют показатели различных углов тензиореограмм.

Как видно из таблицы 5.8, параметр АУК зависит от почечного C_{OP} ($D=1,91$, $p=0,023$), активностей в крови КО ($D=1,95$, $p=0,020$) и КД ($D=4,99$, $p<0,001$), содержания Pb(к) ($D=3,09$, $p=0,004$), Pb(в) ($D=6,11$, $p=0,002$) и Мо ($D=4,75$, $p=0,005$).

Таблица 5.8

Достоверность связей показателей пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой с параметрами АУК и РУК

Показатели пуринового обмена	Характер связей			
	влияние показателей пуринового обмена		корреляции с показателями пуринового обмена	
	АУК	РУК	АУК	РУК
ОП	0,963	0,651	0,298	0,996
C _{OP}	0,023	0,299	0,022	0,126
C _{OP} /C _{Cr}	0,609	0,419	0,097	0,442
КО	0,020	0,558	0,327	0,455
КД	<0,001	0,238	0,011	0,884
АД	0,199	0,599	0,539	0,797
НТ	0,740	0,128	0,783	0,256
Pb(к)	0,004	0,048	0,483	0,011
Pb(в)	0,002	0,388	<0,001	0,131
Мо	0,005	0,797	0,003	0,096

РУК достоверно дисперсионно связан только с содержанием плумбемии ($D=2,77$, $p=0,048$). Корреляционный анализ показывает прямые взаимосвязи АУК с показателем C_{OP} ($r=+0,455$, $p=0,022$), активностью КД ($r=+0,500$, $p=0,011$) и содержанием пуринассоциированных микроэлементов в волосах – Pb ($r=+0,728$, $p<0,001$) и Мо ($r=+0,569$, $p=0,003$). Значения РУК имеют обратную корреляцию с концентрацией Pb в крови ($r=-0,452$, $p=0,011$). С учетом представленных данных нами сделано заключение, имеющее определенную практическую направленность: АУК>39 о.е. ($>M+SD$ больных) указывает на высокий уровень Pb в волосах больных подагрой, а РУК<1,2 о.е. ($<M-SD$ больных) – на гиперплумбемию.

Установлены обратные корреляции показателей ПУ и ПН с соотношением C_{UA}/C_{Cr} (соответственно $r=-0,384$, $p=0,048$ и $r=-0,476$, $p=0,014$), ВР – с параметром оксипуринолемии ($r=-0,425$, $p=0,027$). В свою очередь на почечный C_{UA} оказывает достоверное влияние показатель поверхностной межфазной активности крови ($D=3,14$, $p=0,002$), а на C_{OP} – показатели ПВ

($D=4,82$, $p<0,001$), ПУ ($D=5,45$, $p<0,001$) и ВУ ($D=3,04$, $p<0,001$). В этой связи можно говорить о том, что от АРСК зависит, с одной стороны, состояние пуринового обмена, а с другой – функциональное состояние почек.

В таблице 5.9 представлены дисперсионные и корреляционные связи АРСК с активностью энзимов пуринового обмена.

В наибольшей степени от параметров ферментемии у гипертензивных больных подагрой зависят релаксационные свойства сыворотки крови. Так, на показатели ВР достоверно влияют активности КО ($D=8,25$, $p<0,001$), КД ($D=2,33$, $p=0,004$), АД ($D=60,23$, $p<0,001$) и НТ ($D=3,02$, $p<0,001$), с которыми существуют прямые корреляционные связи (соответственно $r=+0,298$, $p=0,007$; $r=+0,219$, $p=0,049$; $r=+0,257$, $p=0,022$; $r=+0,231$, $p=0,037$). Следовательно, значения $ВР>184$ с ($>M+SD$ больных подагрой) указывают на наличие высокой активности в организме ферментов пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ).

Таблица 5.9

**Достоверность связей АРСК с активностью ферментов
пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой**

АРСК	Характер связей							
	влияние на АРСК				корреляции с АРСК			
	КО	КД	АД	НТ	КО	КД	АД	НТ
ПВ	0,112	0,003	0,370	0,288	0,245	0,127	0,635	0,0717
ПУ	0,039	0,004	0,086	0,007	0,350	0,239	0,886	0,986
ВУ	0,308	0,044	0,877	$<0,001$	0,153	0,147	0,794	0,206
ВР	$<0,001$	0,004	$<0,001$	$<0,001$	0,007	0,049	0,022	0,037
ПН	0,030	0,367	$<0,001$	0,512	0,842	0,479	0,678	0,682
УН	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	0,227	0,057	0,392	0,531
ФУ	$<0,001$	$<0,001$	0,394	$<0,001$	0,201	0,908	0,743	0,929
УРВУ	0,008	0,078	0,009	0,063	0,682	0,069	0,914	0,351
ИУВУ	$<0,001$	0,175	0,195	0,882	0,779	0,072	0,915	0,738

Как следует из представленных данных, состояние пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой тесно связано с отдельными параметрами АРСК, причем, показатели АУК и РУК зависят от значений C_{OP} , активностей КО и КД, уровней в крови и волосах пуринассоциированных микроэлементов (Мо, Рb), а ферменты пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ) влияют на состояние релаксационных свойств сыворотки.

Таким образом, по данным многофакторного дисперсионного анализа, интегральные изменения пуринового обмена зависят от пола гипертензивных больных подагрой, характера течения суставного синдрома и типа нефропатии, наличия почечной недостаточности, выраженности артериальной гипертензии, костных тофусов, субхондрального склероза, эпифизарного остеопороза и остеокистоза, а отдельные показатели коррелируют с возрастом пациентов (уровни урикемии, C_{OP} , АУК, РУК, активность АД), длительностью заболевания (показатели АУК, РУК, активности КО и АД), зависят от формы артрита и почечной патологии (C_{UA}/C_{Cr} , C_{OP} , C_{OP}/C_{Cr} , активности КО, КД и НТ, концентрация плумбеми), имеют прогностическую значимость (содержание ОП), участвуют в патогенезе костно-деструктивных поражений суставов и в изменениях электролито-выделительной функции почек. Состояние пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой тесно связано с отдельными параметрами АРСК, причем, показатели АУК и РУК зависят от значений C_{OP} , активностей КО и КД, уровней в крови и волосах пуринассоциированных микроэлементов (Мо, Рb), а ферменты пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ) влияют на состояние релаксационных свойств сыворотки.

РАЗДЕЛ 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Лечение хронической («тофусной») суставной подагры, а также подагрической нефропатии вызывает существенные трудности [172, 205, 220], особенно при наличии гипертензивного синдрома, в особенности у больных пожилого возраста [95]. К сожалению, за последние годы наметилась резистентность многих больных к применению уриконормализующих препаратов [201].

В рамках соблюдения диеты при подагре традиционно рассматривается ограничение красного мяса, фруктозы, пива и крепких спиртных напитков, а в отношении употребления морских продуктов (креветки, кальмары, мидии) вопрос остается дискуссионным [145; 232]. Соответствующая гипопуриновая диета, безусловно, имеет важное значение в комплексе лечебных мероприятий при подагре, но без параллельного применения гипоурикемических медикаментозных средств она малоэффективна [212].

При подагре неперенным условием для достижения ремиссии заболевания является коррекция повышенного уровня МК(к) [8]. Наиболее распространенными медикаментозными средствами для лечения подагры являются урикодепрессор аллопуринол, колхицин и НПВП [125; 128; 243].

Большую группу гипоурикемических препаратов составляют так называемые урикозурики, повышающие экскрецию МК через почки. Одними из наиболее частых таких препаратов являются бензбромарон [129; 139] и пробенецид [110].

Урикозурическим действием при подагре обладает блокатор рецепторов ангиотензина, гипотензивный препарат лосартан [134].

При необходимости использования мочегонных средств у больных подагрой предпочтение следует отдавать калийсберегающим диуретикам, а не петлевым или тиазидовым, которые повышают уровень урикемии и относятся к факторам риска подагрического артрита [5; 100; 243].

Гиперурикемическим действием обладает аспирин, используемый в качестве кардиопротекторного антиагреганта, но такое побочное действие нивелируется параллельным использованием аллопуринола [245].

Как видно из рисунка 6.1, 85,4% от числа больных в стационарных условиях в комплексном лечении получали (либо продолжали ранее начатую терапию, либо впервые назначали) НПВП (диклофенак натрия, нимесулид, аркоксия), 51,7% антиагреганты (пентоксифилин или его аналоги), 43,8% колхицин (колгагаут), 40,5% аллопуринол, 34,8% магнито- или лазеротерапию на воспаленные суставы, 21,4% системную энзимотерапию полиферментными смесями (вобэнзим, флогэнзим), 11,2% гиполипидемические средства (статины при гиперхолестеринемии и фибраты при гипертриглицеридемии), 5,6% урикозурические препараты (пробенецид, бензбромарон).

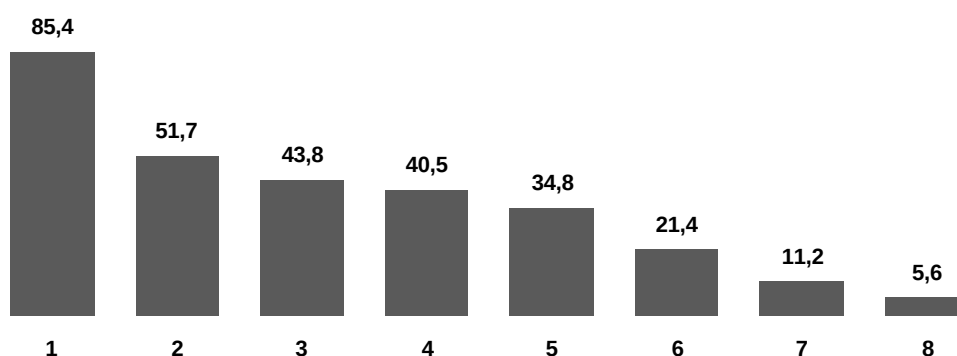


Рисунок 6.1. Частота использования базисных противовоспалительных средств и преформированных факторов у гипертензивных больных подагрой

Примечание. 1 – НПВП, 2 – антиагреганты, 3 – колхицин, 4 – аллопуринол, 5 – магниты, лучи лазера, 6 – системная энзимотерапия, 7 – статины, фибраты, 8 – урикозурики.

По данным однофакторного дисперсионного анализа на эффективность лечения оказывают влияние НПВП ($D=6,33$, $p=0,003$), урикозурики ($D=4,25$, $p=0,017$) и фибраты ($D=3,12$, $p=0,049$).

У 26 (29,2%) пациентов отмечено незначительное улучшение, у 58 (65,2%) – улучшение и у 5 (5,6%) – значительное улучшение. Результаты лечения оценивали спустя 2-6 недель (в среднем $3,1 \pm 0,22$ недели).

Под «значительным улучшением» понимали исчезновение артралгий, восстановление параметров урикемии, функции почек. Обязательным условием «улучшения» было уменьшение болей в суставах и нормализация показателей МК(к).

На рисунках 6.2 и 6.3, показано распределение больных по результатам лечения с разными формами течения суставного и почечного синдромов.

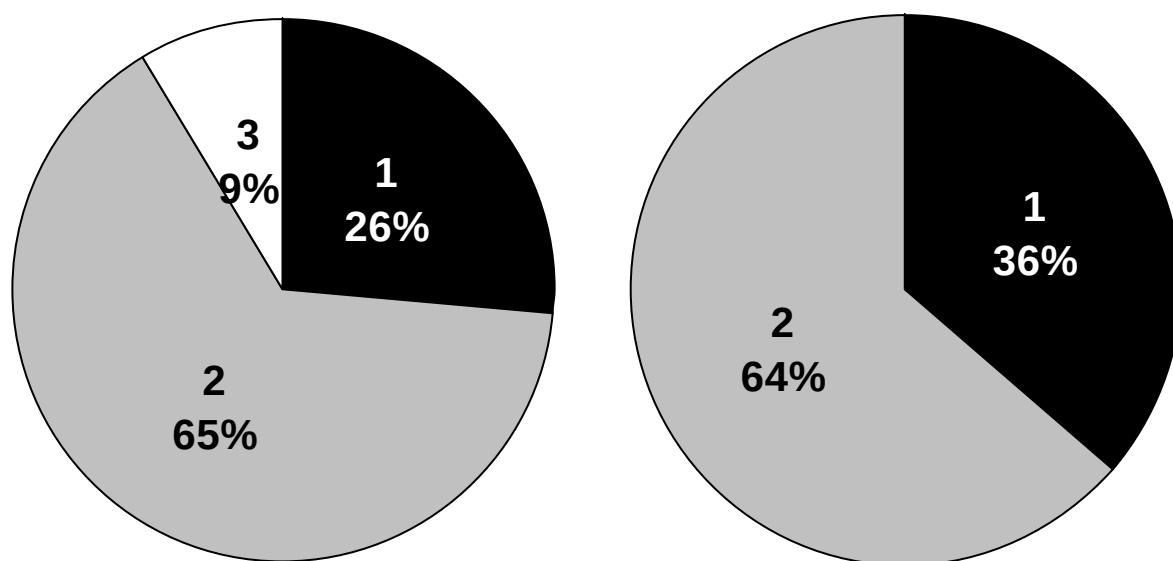


Рисунок 6.2. Распределение больных с разными вариантами течения подагрического артрита по эффективности лечения (%)

Примечание. 1, 2, 3 – соответственно незначительное улучшение, улучшение и значительное улучшение (здесь и на рис. 6.3). Слева – интермиттирующий артрит, справа – хронический артрит.

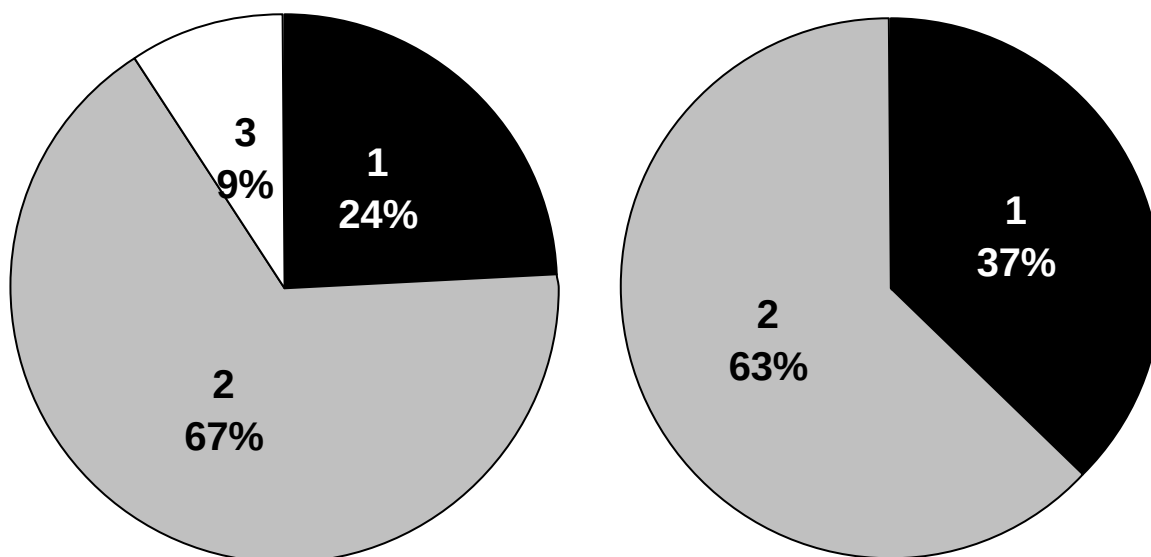


Рисунок 6.3. Распределение больных с разными вариантами течения подагрической нефропатии по эффективности лечения (%)

Примечание. Слева – латентная нефропатия, справа – уролитиазная нефропатия.

Если эффективность лечения достоверно не связана с вариантом артрита (интермиттирующий, хронический) ($\chi^2=2,63$, $p=0,269$), то уролитиазный тип подагрической нефропатии значительно ухудшает результаты лечения ($\chi^2=16,53$, $p<0,001$).

Необходимо отметить, что в группах больных с хронической формой артрита и мочекаменной болезнью «значительное улучшение» зарегистрировано не было.

Среди исходных параметров пуринового обмена на дальнейшую эффективность лечебных мероприятий при подагре оказывают влияние показатели C_{UA}/C_{Cr} ($D=3,60$, $p=0,032$), ОП ($D=3,58$, $p=0,033$), C_{UA}/C_{OP} ($D=4,10$, $p=0,012$), активность КД ($D=4,93$, $p=0,010$), НТ ($D=3,80$, $p=0,026$) и значения АУК ($D=3,67$, $p=0,030$), что нашло свое отражение в таблице 6.1 и продемонстрировано однофакторным дисперсионным анализом.

Таблица 6.1

Связь эффективности лечения с исходными показателями пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой

Показатели	Характер связей			
	влияние на эффективность лечения		корреляции с эффективностью лечения	
	D	p D	R	p r
МК(к)	2,03	0,138	+0,056	0,797
Суточная МК(м)	1,05	0,355	+0,106	0,623
C _{UA}	1,78	0,175	+0,039	0,858
C _{UA} /C _{Cr}	3,60	0,032	-0,626	0,001
ОП	3,58	0,033	-0,528	0,008
C _{OP}	1,24	0,294	+0,458	0,024
C _{UA} /C _{OP}	4,10	0,012	-0,674	<0,001
КО	1,11	0,333	+0,127	0,556
КД	4,93	0,010	+0,122	0,570
АД	2,38	0,099	+0,116	0,591
НТ	3,80	0,026	+0,647	0,001
Pb(к)	0,94	0,399	-0,109	0,512
Pb(в)	0,31	0,734	-0,128	0,551
Мо	0,16	0,840	-0,181	0,399
АУК	3,67	0,030	+0,153	0,807
РУК	1,54	0,220	-0,201	0,346

Установлены прямые корреляционные связи эффективности лечения с параметрами C_{OP} ($r=+0,458$, $p=0,024$) и активности НТ ($r=+0,647$, $p=0,001$), а обратные соотношения с соотношениями C_{UA}/C_{Cr} ($r=-0,626$, $p=0,001$ и C_{UA}/C_{OP} ($r=-0,674$, $p<0,001$), а также с концентрацией оксипуринолемии ($r=-0,528$, $p=0,008$).

Как свидетельствует ANOVA, результаты терапевтических мероприятий оказались статистически достоверно связанными с возрастом больных ($D=4,44$, $p=0,005$), тяжестью течения артрита ($D=3,45$, $p=0,036$), наличием ХПН ($D=3,44$, $p=0,037$), периферических тофусов ($D=12,41$, $p<0,001$), субхондрального склероза ($D=10,19$, $p<0,001$), артрокальцинов ($D=4,61$, $p=0,013$), метаболического синдрома ($D=4,89$, $p=0,010$), нарушений возбудимости миокарда ($D=11,42$, $p<0,001$), увеличением камер сердца ($D=5,00$, $p=0,010$) и гиперурикозурии ($D=5,71$, $p=0,005$). Установлены обратные корреляционные связи эффективности лечения с возрастом пациентов ($r=-0,304$, $p=0,004$), степенью тяжести суставного синдрома ($r=-0,229$, $p=0,031$) и стадией ХПН ($r=-0,258$, $p=0,015$).

Выполненный ANOVA (см. табл. 6.2) показывает зависимость результатов терапии от показателей урикурии и нитритурии (соответственно $D=5,57$, $p=0,005$ и $D=10,63$, $p<0,001$), эффективность лечения ухудшают высокие значения в моче нитритов и ПН, что продемонстрировано корреляционным анализом (соответственно $r=-0,818$, $p=0,001$ и $r=-0,600$, $p=0,039$). Эффективность лечения обратно связана с показателем креатининурии ($r=-0,333$, $p=0,006$), но прямо коррелирует с такими клиренсовыми тестами электролитовыделительной функции почек, как C_K ($r=+0,282$, $p=0,022$) и C_{Na} ($r=+0,298$, $p=0,015$), что представлено в таблице 6.3.

Таблица 6.2

**Связь эффективности лечения с исходными
показателями мочи у гипертензивных больных подагрой**

Показатели	Характер связей			
	влияние на эффективность лечения		корреляции с эффективностью лечения	
	D	p D	r	p r
Фибронектин	1,11	0,340	-0,205	0,524
β 2-микроглобулин	0,82	0,451	-0,363	0,246
МК(м)	5,57	0,005	+0,286	0,368
Креатинин	0,49	0,612	+0,246	0,441
Мочевина	0,54	0,584	-0,054	0,868
Нитриты	10,63	<0,001	-0,818	0,001
О.П.	0,18	0,677	+0,292	0,357
ПН	0,65	0,530	-0,600	0,039
ВЭ	0,19	0,832	+0,044	0,893
ВР	0,15	0,866	+0,216	0,501

Таблица 6.3

Связь эффективности лечения с исходными показателями клиренсовых тестов у гипертензивных больных подагрой

Показатели	Характер связей			
	влияние на эффективность лечения		корреляции с эффективностью лечения	
	D	p D	r	p r
C _{Cr}	2,86	0,063	+0,217	0,080
C _K	3,17	0,048	+0,282	0,022
C _{Na}	3,58	0,033	+0,298	0,015
C _{Ca}	0,93	0,400	+0,183	0,142
C _{Mg}	0,14	0,872	+0,098	0,433
C _{Cl}	0,39	0,679	+0,103	0,411
C _p	3,61	0,032	+0,142	0,256

Как видно из таблицы 6.4, на результаты проведенной терапии оказывают воздействие исходные показатели ПУ сыворотки крови ($D=3,20$, $p=0,046$), ПН ($D=9,57$, $p<0,001$) и УРВУ ($D=4,31$, $p=0,017$), причем с первым и третьим параметрами АРСК существуют прямые корреляционные связи (соответственно $r=+0,266$, $p=0,029$ и $r=+0,236$, $p=0,034$).

Таблица 6.4

Связь эффективности лечения с исходными значениями АРСК у гипертензивных больных подагрой

Показатели	Характер связей			
	влияние на эффективность лечения		корреляции с эффективностью лечения	
	D	p D	R	p r
ПВ	1,26	0,288	+0,191	0,088
ПУ	3,20	0,046	+0,266	0,029
ВУ	0,74	0,478	+0,119	0,289
ВР	0,65	0,526	+0,052	0,644
ПН	9,57	<0,001	-0,132	0,239
УН	0,49	0,615	+0,102	0,363
ВУ	0,12	0,884	-0,065	0,566
УРВУ	4,31	0,017	+0,236	0,034
ИУВУ	0,24	0,790	+0,005	0,966

Выполненный ANOVA/MANOVA, показал влияние на интегральную динамику состояния АРСК эффективности лечения ($WR=21,39$, $p<0,001$), характера суставной и почечной патологии (соответственно $WR=6,98$, $p<0,001$ и $WR=3,01$, $p=0,007$). Кроме того, интегральные изменения АРСК тесно связаны ($p<0,00$) с использованием аллопуринола ($WR=52,48$), полиферментных смесей системной энзимотерапии ($WR=21,77$), антиагрегантов ($WR=67,24$) и гиполипидемических препаратов ($WR=14,75$).

В процессе комплексного лечения (см. табл. 6.5 и рисунок 6.4) происходит восстановление измененных параметров ВУ и ПН. На фоне выполненных терапевтических мероприятий достоверно возрастают на 24% показатели ВУ и ФУ тензиограмм (соответственно $t=3,31$, $p=0,002$ и $t=2,45$, $p=0,018$) при уменьшении на 14% значений ВР ($t=2,31$, $p=0,025$) и на 18% УН ($t=3,59$, $p=0,001$).

Таблица 6.5

**Показатели АРСК у гипертензивных больных подагрой
до и после лечения ($M \pm m$)**

Показатели	Этап Обследования		Отличия групп	
	до лечения	после лечения	t	p
	(n=57)	(n=57)		
ПВ, мН/м	14,8±0,49	15,5±0,51	1,39	0,171
ПУ, мН/м	39,1±1,21	40,9±1,09	1,10	0,279
ВУ, мН/м	16,8±1,16	20,8±0,92	3,31	0,002
ВР, с	147,8±7,13	127,5±4,97	2,31	0,025
ПН, мН/м	41,6±0,45	42,4±0,28	1,37	0,178
УН, $\text{мН/м}^{-1} \times \text{с}^{1/2}$	19,9±0,85	16,3±0,60	3,59	0,001
ФУ, $\text{мН/м}^{-1} \times \text{с}^{1/2}$	121,9±8,33	151,0±9,60	2,45	0,018
УРВУ, град	18,2±0,80	19,1±0,72	1,07	0,290
ИУВУ, о.е.	7,5±1,69	4,5±0,53	1,35	0,185

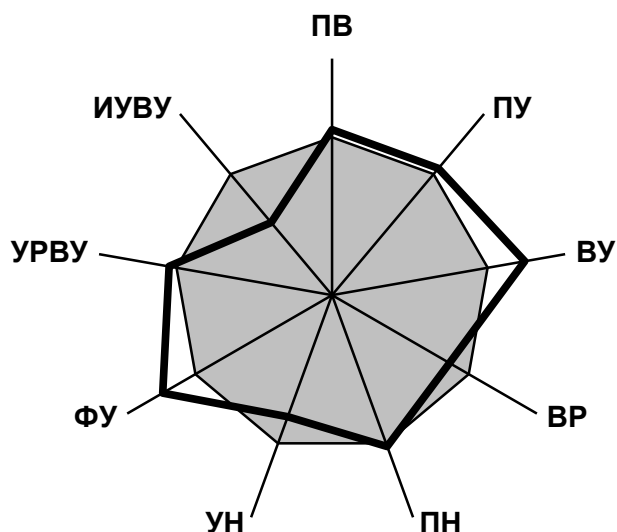


Рисунок 6.4. Отличия показателей АРСК при подагре после лечения от исходных параметров до лечения, которые приняты за 100%

Вследствие проведенной статистической обработки результатов исследования (вариационный, непараметрический, корреляционный, одно- и многофакторный дисперсионный анализ) сделаны заключения, имеющие определенную практическую значимость: 1) всем пациентам, страдающим подагрой, при уровне холестерина в крови более 9 ммоль/л ($>M+SD$ больных) показано назначение аторвастатина по 20-40 мг/сут, а при содержании триглицеридов более 4 ммоль/л ($>M+SD$ больных) целесообразно использование фенофибрата по 200 мг/сут; 2) прогнозположительными в отношении дальнейших лечебных мероприятий при подагре являются показатели ($>M+SD$ значений) активности $HT > 7$ нмоль/мл $\times$ мин, уровней $ПУ > 48$ мН/м, $УРВУ > 24$ град при ($<M-SD$) содержании в крови $ОП < 36$ мкмоль/л и нитритов в моче < 5 мкмоль/л.

Необходимо отметить, что к новым подходам в лечении разных форм подагры относится применение биологических противоцитокиновых средств анакинра, канакинумаба и рилонацепта, направленных против провоспалительного интерлейкина 1β , который участвует в патогенетических построениях заболевания [89; 116; 204; 224], урикозурик лезинурад и

рекомбинантный ген уриказы пеглотиказа [145; 172; 189; 218]. Пеглотиказа, наряду с фебуксостатом, одобрена европейскими и американскими ревматологами для управления гиперурикемией у больных подагрой [102; 190]. Имеются сведения, что после безуспешного лечения подагры фебуксостатом и пробенецидов, назначение пеглотиказы вызвало резкое увеличение уровня урикемии [213]. R.L.George и J.S.Sundy (2012) считают, что пеглотиказу следует использовать только в тех случаях, когда отсутствует эффект от других уриконормализующих препаратов (урикодепрессоров, урикозуриков).

Самым частым урикодепрессивным препаратом, используемым в клинической практике патогенетической терапии подагры, является ингибитор КО аллопуринол [198; 216], обладающий небольшим гипотензивным действием в случаях подагрической нефропатии [86]. Двойное слепое контролируемое исследование показало возможность торможения темпов прогрессирования почечной недостаточности у больных подагрической нефропатией [153]. Вместе с тем, при снижении функции почек у больных подагрической нефропатией доза аллопуринола должна быть снижена [229]. Параллельное применение колхицина и статинов повышает риск развития побочных действий аллопуринола [209], что чаще наблюдается у носителей HLA-B5801 [223]. Для профилактики побочных действий аллопуринола иногда применяют методику постепенного увеличения суточной дозы препарата до достижения необходимой под контролем метаболита ОП [188].

Препарат безвременника колхицин используется только для купирования подагрического суставного криза [133; 207; 222]. Колхицин изменяет процессы митоза и подвижности клеток, угнетает интраартикулярный фагоцитоз моновариантного урата [123; 219]. Назначение больным подагрой колхицина может вызывать цитопенический эффект в отношении эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, активацию

креатинкиназы с миотоксическим действием, считается противопоказанным при наличии патологии печени и почечной недостаточности [230]. Метаболизм в организме колхицина осуществляется через цитохром P450-3A4, поэтому угнетение активности последнего ведет к гиперколхицинемии. В контексте купирования подагрического артрита, помимо колхицина, используют кризотерапию и глюкокортикоидные гормоны [179; 237].

Мишенью действия антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию мочевой кислоты, является фермент ксантиноксиредуктаза (КОР), который участвует в акселерации пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов, катаболизирующим кофактором является Мо [186]. КОР катализирует оксидацию гипоксантина до ксантина, а ксантина – до МК, причем, синтезируясь как дегидрогеназа, легко конвертируется в КО.

Новой эрой базисной терапии подагры стал ингибитор КОР, непуриновый урикодепрессивный препарат фебуксостат (аденурик[®], улорик[®], ТМХ67, TEI6720) – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота (C₁₆H₁₆N₂O₃S) [138; 170; 191; 196]. Фебуксостат угнетает активность КОР путем присоединения к молибден-птериновому центру, единому у всех пуринов [163; 177; 180; 231]. В отличие от аллопуринола, селективно действующий фебуксостат никак не влияет на активность таких ферментов пуринового и пиримидинового обмена, как гуанин-дезаминаза, гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза, пурин-нуклеозидфосфорилаза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидин-5-декарбоксилаза [140; 150; 226].

В отличие от аллопуринола, применение фебуксостата стало возможным у пациентов со сниженной функцией почек [147; 242], причем, иногда, регистрируется ее восстановление. Гипоурикемический эффект фебуксостата дозозависим [212]. Так, применение препарата по 40 мг/сут, 80 мг/сут и 120 мг/сут через две недели терапии вызывало достоверное уменьшение исходных показателей МК(к) соответственно в 56%, 76% и 94%

случаев [93]. Показанием для назначения фебуксостата считаются случаи подагры, резистентные к аллопуринолу [140; 231] или имеющие его побочные проявления [108].

Фебуксостат является эффективным урикодепрессивным препаратом с лучшей, чем у аллопуринола, эффективностью и переносимостью, возможностью использования у больных с подагрической нефропатией (в том числе с умеренным снижением функции печени), но в процессе такой терапии требуется регулярный контроль за функциональным состоянием печени. В будущем у больных подагрой необходима оценка целесообразности комбинированного использования фебуксостата с диуретиками и другими гипоурикемическими средствами (урикозуриками, ферментом пеглотиказой), а также с глюкокортикоидными гормонами, нестероидными противовоспалительными препаратами и колхицином, купирующими суставной подагрический криз.

Таким образом, нами установлено, что эффективность лечения больных подагрой с уrolитиазной формой подагрической нефропатии значительно уступает таковой при латентном типе почечного синдрома, что связано с тяжестью течения заболевания, наличием субхондрального склероза, артрокальцинатов и метаболического синдрома, с исходными параметрами пуринового обмена (C_{UA}/C_{Cr} , C_{UA}/C_{OP} , ОП, КД, НТ, АУК), урикурии и нитритурии, с межфазной поверхностной статической (равновесной) активностью мочи, почечными клиренсами К, Na и P. На интегральную динамику состояния АРСК оказывают влияние эффективность лечения заболевания, характер суставной и почечной патологии, использование аллопуринола, полиферментных смесей системной энзимотерапии, антиагрегантов и гиполипидемических препаратов, а в процессе комплексного лечения происходит восстановление измененных параметров ВУ, ПН, ВР, УН и ФУ тензиограмм.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артериальная гипертензия у больных подагрой рассматривается в качестве одного из компонентов метаболического синдрома и регистрируется с частотой от 25 до 90%. У $\frac{1}{4}$ больных подагрой гипертензия является эссенциальной, у остальных – является вторичной и формируется в результате вовлечения в подагрический процесс почек с развитием подагрической нефропатии (уролитиазной нефропатии, хронического интерстициального нефрита, гломерулонефрита). Независимо от происхождения артериальной гипертензии (эссенциальная или нефрогенная), она рассматривается в качестве базисного фактора риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, характеризующиеся высокой смертностью, инвалидностью и неблагоприятным прогнозом.

У гипертензивных больных подагрой показатели ПВ сыворотки крови составляют $14,7 \pm 0,37$ мН/м, ПУ – $39,8 \pm 0,90$ мН/м, ВУ – $17,4 \pm 0,83$ мН/м, ВР – $141,9 \pm 4,47$ с, ПН – $41,4 \pm 0,34$ мН/м, УН – $19,7 \pm 0,68$ мН/м $^{-1}$ с $^{1/2}$, ФУ $\pm 6,59$ мН/м $^{-1}$ с $^{1/2}$, УРВУ – $18,6 \pm 0,60$ град, ИУВУ – $5,8 \pm 1,02$ о.е.

По сравнению со здоровыми людьми наблюдается достоверное увеличение ВР на 26% ($p < 0,001$) и ИУВУ вдвое ($p = 0,038$) при уменьшении ПУ на 8% ($p = 0,034$), ВУ на 26% ($p < 0,001$), ПН на 4% ($p = 0,012$) и УРВУ на 11% ($p = 0,026$), что соответственно отмечено (более или менее $M \pm SD$ здоровых) в 45%, 39%, 36%, 48%, 44% случаев. Отрицательные значения угла мнимой ВУ обнаружены у 4 (13,3%) здоровых людей и 17 (19,1%) гипертензивных больных подагрой.

По данным многофакторного анализа Уилкоксона-Рао, на интегральные АРСК при подагре оказывают влияние пол больных ($p = 0,024$), форма артрита ($p = 0,047$), тяжесть его течения ($p < 0,001$), дебют болезни с суставного криза 1-го плюснефалангового сочленения ($p = 0,004$), наличие метаболического синдрома ($p < 0,001$), гиперурикемии ($p < 0,001$) и

гиперурикозурии ($p < 0,001$), а также тип нарушений пуринового обмена ($p < 0,001$).

Однофакторный анализ ANOVA демонстрирует зависимость показателя ВУ от уровня артериального давления ($p < 0,001$), ВР – от параметров периферического сосудистого сопротивления ($p = 0,048$), ПН – от длительности заболевания ($p = 0,046$), ФУ – от возраста больных ($p = 0,047$).

Как показывает корреляционный анализ, с возрастом гипертензивных больных возрастают значения ВУ ($p = 0,028$) и ПН ($p = 0,008$), но уменьшаются показатели ВР ($p = 0,001$), УН ($p = 0,049$) и РУК ($p = 0,001$). Параметры ПН прямо коррелируют с продолжительностью болезни ($p = 0,014$) и уровнем среднего артериального давления ($p = 0,003$), ПВ – с показателями артериального давления ($p < 0,001$) и периферического сосудистого сопротивления ($p = 0,014$), УРВУ и ИУВУ разнонаправленно соотносятся со стадией ХПН.

У гипертензивных пациентов с хронической формой артрита по сравнению с лицами, страдающими обострением интермиттирующей формы, достоверно выше (на 30%) показатели ФУ тензиограмм ($p = 0,007$). Определенные отличия касаются также еще двух параметров АРСК – ПУ и ИУВУ. Так, ПУ при интермиттирующем артрите достоверно отличается от аналогичных показателей у здоровых людей, чего не наблюдается у больных с хроническим артритом, а значения ИУВУ имеют противоположные сдвиги. Мы считаем, что параметры $\text{ФУ} > 300 \text{ мН/м}^{-1}\text{с}^{1/2}$ ($> M + SD$ больных с хронической формой подагрического артрита) указывают на возможную трансформацию интермиттирующего варианта суставного синдрома в хронический.

При дальнейшем анализе полученных результатов исследования оказалось, что отдельные показатели АРСК тесно связаны с наличием у больных костных тофусов. В случаях последних достоверно выше (на 13%)

значения ПВ ($p=0,023$) и на 34% ФУ ($p=0,008$), но меньше на 14% параметры ВР ($p=0,019$) и на 55% ИУВУ ($p=0,018$).

На интегральное состояние АРСК влияют степень сужения суставных щелей ($p<0,001$) и субхондрального склероза ($p<0,001$), наличие костных тофусов ($p=0,020$), остеокистоза ($p=0,032$) и изменений менисков коленных суставов ($p<0,001$), но не эпифизарный остеопороз, остеозуры, артрокальцинаты и кисты Бейкера, что отражает выполненный ANOVA/MANOVA.

Тяжесть течения подагрического артрита прямо коррелирует с параметрами ПВ ($p=0,048$) и ПН ($p=0,041$), а обратно соотносится с ВР ($p=0,001$). При 1-й (минимальной), 2-й (умеренной) и 3-й (высокой) степени тяжести артрита возрастают параметры ПВ сыворотки крови (соответственно 80%, 93% и 100% от значений у здоровых), ПН – 93%, 97% и 98% на фоне уменьшения ВР (149%, 127% и 111%).

Установлена определенная патогенетическая роль нарушений АРСК при подагрическом артрите. Степень сужения суставных щелей и субхондрального склероза достоверно зависят от параметров ПН (соответственно $p=0,001$ и $p<0,001$), что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ.

В этой связи необходимо отметить, что различные концентрации в крови протеинов, неорганических электролитов, небелковых азотистых продуктов, ионных и неионных сурфактантов существенно изменяют ПН этой биологической жидкости. Указанные компоненты сыворотки влияют на ее свойства (в том числе и сурфактантные), но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое. При очень малых концентрациях ионных поверхностно-активных веществ (в 100 раз меньше, чем протеина) наблюдается увеличение ПН крови, тогда как относительно большие добавки тех же сурфактантов,

как правило, снижают показатели межфазной тензиометрии. Малые концентрации поверхностно-активных веществ существенно влияют на дилатационные реологические характеристики человеческого сывороточного альбумина *in vitro*.

Степень развития субхондрального склероза зависит от параметров ПВ ($p=0,004$), ВУ ($p=0,005$) и АУК ($p=0,003$), эпифизарного остеопороза – от УН тензиограмм ($p=0,030$), остеокистоза – от ПВ ($p=0,033$), ПУ ($p=0,015$) и ВР ($p=0,009$), формирование патологии менисков – от ВР ($p=0,004$) и АУК ($p=0,046$). На костные тофусы оказывают воздействие ПВ крови ($p=0,023$), ВР ($p=0,019$), ФУ ($p=0,008$) и ИУВУ ($p=0,018$). С состоянием АРСК никак не связано развитие остеоузур, артрокальцинатов и кист Бейкера.

В настоящее время не существует теории, которая могла бы связать полученные в эксперименте параметры ПВ и ПУ с вязкоупругими характеристиками при стрессовой деформации поверхности. Только в случае однокомпонентного раствора (которым, естественно, не является кровь) и диффузионного массопереноса сурфактанта к поверхности такая связь существует: все показатели вязкоупругих свойств крови удастся выразить через предельную упругость и собственную (диффузионную) частоту. Тем не менее, во многих экспериментах установлена очень тесная корреляция между параметрами ПВ и ПУ различных биологических жидкостей, в том числе сыворотки крови.

По сравнению с латентным, уролитиазный тип подагрической нефропатии сопровождается статистически большими показателями ПН ($p=0,045$).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, функциональное состояние почек влияет на параметры ПВ ($p=0,013$), ВР ($p=0,003$), УН ($p<0,001$), ФУ ($p<0,001$), УРВУ ($p=0,031$) и ИУВУ ($p<0,001$), а согласно корреляционному анализу стадия ХПН обратно коррелирует с уровнями ПУ

($p=0,017$), УН ($p=0,027$) и УРВУ ($p=0,038$), но прямо соотносится с ИУВУ ($p=0,041$).

Снижение функции почек при подагрической нефропатии характеризуется достоверным повышением ПН сыворотки крови на 4% ($p=0,018$) и ИУВУ втрое ($p=0,005$) при уменьшении ПУ на 10% ($p=0,014$), УН на 18% ($p=0,004$) и ФУ на 24% ($p=0,004$). С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа установлено, что показатели ИУВУ >15 о.е. ($>M+SD$ больных подагрой) являются прогнознегативными в отношении функции почек, а ИУВУ >20 о.е. ($>M+SD$ больных со снижением функции почек) свидетельствуют о наличии ХПН.

С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа установлено, что показатели ИУВУ >15 о.е. ($>M+SD$ больных подагрой) являются прогнознегативными в отношении функции почек, а ИУВУ >20 о.е. ($>M+SD$ больных со снижением функции почек) свидетельствуют о наличии ХПН.

У гипертензивных больных подагрической нефропатией с сохранной функцией почек, параметры ИУВУ не отличаются от аналогичных значений у здоровых людей, тогда как при ХПН I стадии регистрируется увеличение этого показателя АРСК на 79%, при II стадии – в 2,9 раза, при III – в 3,6 раза, а при IV – в 4,3 раза.

Средние показатели мочи у обследованных пациентов оказались следующими: уровень фибронектина – $525,9 \pm 13,17$ мкг/л, $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2MG$) – $51,0 \pm 2,06$ мкг/л, мочевой кислоты (МК) – $2,9 \pm 0,20$ ммоль/л, креатинина – $7,6 \pm 0,31$ ммоль/л, мочевины – $294,3 \pm 13,70$ ммоль/л, нитритов – $5,6 \pm 0,14$ мкмоль/л, ПН – $51,3 \pm 0,14$ мН/м, ВУ – $16,6 \pm 0,61$ мН/м, ВР – $169,5 \pm 5,20$ мН/м. По результатам ANOVA/MANOVA Уилкоксона-Рао, на интегральные показатели мочи оказывают воздействие тип нефропатии ($p=0,018$), но не стадия ХПН ($p=0,309$). В свою очередь, тип нефропатии и

степень снижения функции почек высокодостоверно ($p < 0,001$) влияют на интегральные клиренсовые тесты.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа, от типа нефропатии и стадии ХПН достоверно зависят показатели протеинурии (соответственно $p < 0,001$), лейкоцитурии ($p < 0,001$) и урикурии ($p = 0,034$ и $p = 0,045$).

Протеинурия (>100 мг/сут) обнаружена у 29,2% от числа больных, лейкоцитурия (>2000 в 1 мл мочи) – у 15,7%, уратурия – у 22,5%, оксалатурия – у 10,1%. Латентный и уrolитиазный типы подагрической нефропатии не отличаются между собой по частоте выявления протеинурии, лейкоцитурии и оксалатурии, но в случаях мочекаменной болезни кристаллы мононатриевого урата в моче присутствовали в 2,9 раза чаще ($p = 0,008$).

При уrolитиазном типе подагрической нефропатии, в сравнении с латентным, оказались достоверно большими (на 17%) показатели фибронектинурии ($p = 0,003$), на 37% $\beta 2$ -микроглобулинурии ($p < 0,001$), на 15% нитритурии ($p = 0,012$) при уменьшении на 27% урикурии ($p = 0,013$). Биохимические параметры мочи (фибронектин, $\beta 2$ МГ, МК, креатинин, мочеви́на, нитриты) достоверно не коррелируют с физико-химическими показателями (ПН, ВУ, ВР).

Известны данные о влиянии различных белковых и небелковых азотистых сурфактантов на адсорбционную межфазную активность модельных растворов с учетом их гидрофобных свойств. Интенсивно изучаются процессы кинетики адсорбции–десорбции растворов протеиновых сурфактантов, начаты исследования по изучению перспектив их прикладной значимости для медицинской практики, а также вязкоупругие реологические свойства модельных растворов под действием различных поверхностно-активных веществ, имеющих непосредственное отношение к медицине [206].

Фибронектин изменяет АРСК растворов *in vitro*. Небелковые азотистые продукты (например, мочеви́на) разрушают ее структуру. Эти эффекты

существенно сказываются на адсорбционной активности низкомолекулярных поверхностно-активных веществ. β 2МГ с ростом концентрации в растворе показывают наличие нескольких максимумов упругости и в этом случае параметры ВУ могут как увеличиваться, так и уменьшаться. Добавки мочевины и нитратов повышают ПН растворов. Присутствие больших концентраций небелковых азотистых продуктов приводит к денатурации альбумина в объеме и поверхностном слое, вследствие чего ПН раствора существенно снижается.

Средние показатели почечных клиренсовых тестов при обследовании больных подагрической нефропатией были следующими (в мл/мин): $C_{Cr} - 90,2 \pm 3,34$, $C_{UA} - 6,7 \pm 0,35$, $C_{OP} - 16,5 \pm 0,70$, $C_K - 22,0 \pm 0,45$, $C_{Na} - 2,4 \pm 0,03$, $C_{Ca} - 3,9 \pm 0,05$, $C_{Mg} - 3,0 \pm 0,03$, $C_{Cl} - 3,5 \pm 0,06$, $C_P - 28,1 \pm 0,41$. Результаты выполненного дисперсионного анализа ANOVA показали достоверное влияние типа нефропатии на параметры C_{Cr} ($p=0,049$), C_{UA} ($p=0,012$), C_{OP} ($p<0,001$), C_K ($p=0,037$). Уролитиазный тип подагрической нефропатии протекает с достоверно меньшими (на 30%) показателями C_{Cr} ($p<0,001$), на 31% C_{OP} ($p<0,001$) и на 5% C_{Ca} ($p=0,048$). По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа, на уровень фибронектинурии оказывают достоверное воздействие параметры АУК ($D=36,14$, $p=0,006$), а на значения урикурии – показатели ПН ($D=3,20$, $p=0,040$), УН ($D=3,60$, $p=0,028$) и ИУВУ ($D=3,40$, $p=0,031$).

По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа, на уровень фибронектинурии оказывают достоверное воздействие параметры АУК ($p=0,006$), а на значения урикурии – показатели ПН ($p=0,040$), УН ($p=0,028$) и ИУВУ ($p=0,031$).

Показатели ПУ и УРВУ сыворотки крови оказывают дисперсионное влияние на поверхностную межфазную активность мочи (соответственно $p=0,044$ и $p=0,041$), а от релаксационных свойств крови зависит

вязкоэластичность мочи ($p=0,048$). Необходимо отметить, что между РУК крови и ПН мочи существует прямая корреляционная связь.

Характер статической (равновесной) поверхностной активности сыворотки крови (а значит уровень в ней сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ) достоверно воздействуют на формирование уролитиазного типа подагрической нефропатии ($p=0,045$). Кроме того, функция почек зависит от параметров ПВ ($p=0,007$), ПУ ($p=0,001$), ПН ($p=0,046$), УН ($p=0,030$), ФУ ($p=0,009$) и ИУВУ ($p=0,001$), а стадия ХПН обратно коррелирует с показателями ПУ ($p=0,017$), УН ($p=0,027$) и УРВУ ($p=0,038$), а прямо соотносится с ИУВУ ($p=0,041$). Нами сделано заключение, имеющее определенную практическую значимость: прогностически неблагоприятными критериями в отношении развития и прогрессирования ХПН при подагрической нефропатии являются показатели $ПУ < 31 \text{ мН/м} (< M - SD \text{ больных})$ и $УН < 13 \text{ мН/м}^{-1} \times c^{1/2}$.

Скорость клубочковой фильтрации (величина C_{Cr}) дисперсионно тесно связана с показателями ПВ ($p=0,016$), ПУ ($p=0,017$), ВУ ($p=0,035$), ИУВУ ($p=0,039$) и РУК ($p=0,033$), C_{UA} – с ПН ($p=0,002$), ИУВУ ($p < 0,001$) и РУК ($p=0,041$), C_{OP} – с ПВ ($p < 0,001$), ПУ ($p < 0,001$), ВУ ($p < 0,001$), ПН ($p=0,011$), УН ($p=0,037$), ФУ ($p < 0,001$) и ИУВУ ($p < 0,001$). Кроме того, C_{Cr} прямо коррелирует с параметрами ПУ ($p=0,008$), УН ($p=0,048$) и ФУ ($p=0,015$), а обратно соотносится с ИУВУ ($p=0,044$), C_{UA} – только с ИУВУ ($p=0,049$), C_{OP} – с ПУ ($p=0,002$), ПН ($p=0,043$), ФУ ($p=0,007$) и ИУВУ ($p=0,020$). Таким образом, клиренсовые тесты пуринового обмена никак не связаны с ВР, УРВУ и АУК сыворотки крови, а имеют тесные взаимоотношения с ИУВУ.

Параметры ПУ сыворотки крови у больных подагрической нефропатией достоверно влияют на показатели C_{Na} ($p=0,048$) и C_{Mg} ($p=0,042$), причем последний показатель электролитовыделительной функции почек зависит также от УРВУ ($p=0,039$). Установлена обратная корреляционная связь между C_p и ВУ ($p=0,007$).

Неорганические электролиты являются инсурфактантами (поверхностно-неактивными веществами), способными *in vitro* повышать поверхностную межфазную активность растворов. Указанные дополнительные неорганические компоненты влияют на свойства самого раствора, но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое.

Поражение почек является практически обязательным висцеральным проявлением подагры. Вовлечение в процесс почек приводит к формированию ренопаренхиматозной гипертензии примерно у 60-80% больных. Нарушения почечного транспорта уратов считается одним из основных механизмов развития подагрической нефропатии, лежащей в основе гипертензивного синдрома. Хроническая почечная недостаточность регистрируется у 20-30% от числа таких больных, а среди женщин с первичной подагрой в постменопаузальном периоде – в 70% случаев. В более чем 25% наблюдений заболевания, параметры скорости клубочковой фильтрации составляют менее 60 мл/мин, причем ХПН является ведущей причиной смерти больных подагрой.

У обследованных гипертензивных больных подагрой показатели пуринового обмена были следующие: МК(к) – $523,2 \pm 15,01$ мкмоль/л, МК(м) – $5,0 \pm 0,25$ ммоль/л, C_{UA} – $6,7 \pm 0,35$ мл/мин, C_{UA}/C_{Cr} – $9,9 \pm 0,85\%$, ОП – $103,3 \pm 7,01$ мкмоль/л, C_{OP} – $16,5 \pm 0,70$ мл/мин, C_{OP}/C_{Cr} – $54,4 \pm 5,71\%$, КО – $6,9 \pm 0,45$ нмоль/мл×мин, КД – $7,7 \pm 0,51$ нмоль/мл×мин, АД – $12,4 \pm 1,77$ нмоль/мл×мин, НТ – $6,0 \pm 0,11$ нмоль/мл×мин, Pb(к) – $88,1 \pm 0,48$ мкг/л, Pb(в) – $0,9 \pm 0,12$ нг/г, Мо – $41,4 \pm 3,66$ нг/г, АУК – $30,3 \pm 0,93$ о.е., РУК – $1,8 \pm 0,07$ о.е. По результатам выполненного многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона-Рао, из оцененных 34 факторов на интегральное состояние пуринового обмена оказывают влияние пол больных ($p=0,001$), течение артрита ($p=0,002$), тип нефропатии ($p<0,001$), наличие почечной дисфункции

($p < 0,001$), артериальной гипертензии ($p = 0,001$), костных тофусов ($p < 0,001$), субхондрального склероза ($p = 0,003$), эпифизарного остеопороза ($p < 0,001$) и остеокистоза ($p = 0,001$).

Уровень урикемии зависит от характера течения артрита ($p = 0,014$) и наличия ХПН ($p = 0,030$), урикурии – от пола и возраста больных (соответственно $p = 0,013$ и $p = 0,010$), периферических и костных тофусов ($p = 0,019$ и $p = 0,009$), C_{UA} – от длительности заболевания ($p = 0,008$), концентрация ОП и активность КД – от степени снижения функции почек (соответственно $p = 0,001$ и $p = 0,040$), активность КО – от формы артрита ($p = 0,020$) и типа нефропатии ($p = 0,005$), АД – от наличия метаболического синдрома ($p < 0,001$), НТ – от метаболического синдрома ($p = 0,003$) и типа нефропатии ($p = 0,024$), параметра АУК – от возраста пациентов ($p = 0,036$) и продолжительности болезни ($p = 0,001$), РУК – от формирования периферических ($p = 0,043$) и костных тофусов ($p = 0,042$).

С возрастом больных возрастают показатели МК(к) ($p = 0,043$) на фоне уменьшения C_{OP} ($p = 0,002$) и АУК ($p = 0,016$), а согласно увеличению длительности заболевания, уменьшаются активности КО и АД (соответственно $p = 0,002$ и $p = 0,001$) и значения АУК ($p = 0,002$).

Параметры урикемии и урикурии в настоящий момент имеют гендерные особенности и возрастной диморфизм, определяются типом подагрической нефропатии и степенью снижения функции почек, а не характером суставного синдрома. 20 лет назад приоритет в отношении показателей МК(к), МК(м) и активностей ферментов пуринового обмена (КО, АД) уже отдавался тяжести течения артрита с развитием костнодеструктивных изменений и тофусов, а на второй план выступала почечная патология. Факторы, которые определяют пуриновый обмен при современном течении подагры представлены выше.

Только содержание в организме пуринассоциированных микроэлементов (Mo, Pb) не связано с основными факторами течения

суставного и почечного синдромов у больных подагрой. Одновременно на параметры C_{UA} и C_{OP} оказывают достоверное дисперсионное влияние характер течения артрита (соответственно $p=0,044$ и $p=0,001$), его тяжесть (соответственно $p<0,001$), тип нефропатии ($p=0,012$ и $p<0,001$) и функциональное состояние почек (соответственно $p<0,001$). Необходимо обратить внимание на зависимость концентрации ОП и активности АД от стадии ХБП (соответственно $p=0,001$ и $p=0,049$). При этом существуют между этими показателями и достоверные корреляционные разнонаправленные связи (соответственно $p=0,002$ и $p=0,025$). В этой связи мы считаем, что значения $ОП>170$ мкмоль/л ($>M+SD$ больных) являются прогнознегативными в отношении течения подагрической нефропатии с начавшимся снижением функции почек, а активность $АД>30$ нмоль/мл×мин – прогнозпозитивным критерием.

Хронический подагрический артрит, в отличие от интермиттирующего, сопровождается достоверным повышением (на 31%) показателя C_{OP} ($p=0,001$) и на 29% активности КД ($p=0,047$) при уменьшении соотношения C_{UA}/C_{Cr} на 45% ($p=0,002$) и C_{OP}/C_{Cr} на 48% ($p=0,007$).

Уролитиазный тип подагрической нефропатии в сравнении с латентным проявляется достоверным повышением на 65% соотношения C_{UA}/C_{Cr} ($p=0,003$) и в 2,1 раза C_{OP}/C_{Cr} ($p<0,001$), на 32% концентрации в сыворотке крови ОП ($p=0,042$), на 39% активности КД ($p=0,014$) и на 3% содержания Рb(к) ($p=0,013$) при уменьшении параметра C_{OP} на 39% ($p<0,001$) и активности НТ на 10% ($p=0,004$).

Снижение функции почек при подагрической нефропатии сопровождается повышением соотношения C_{UA}/C_{Cr} на 92% ($p<0,001$), C_{OP}/C_{Cr} в 2,4 раза ($p<0,001$), концентрации в крови ОП на 96% ($p<0,001$) и активности КО на 52% ($p=0,001$) при уменьшении показателя C_{OP} на 46% ($p<0,001$) и активности НТ на 6% ($p=0,039$).

Следующим этапом нашей работы стала оценка участия отдельных параметров пуринового обмена в патогенетических построениях подагры. Уровень урикемии определяет развитие периферических тофусов ($p=0,005$), показатели урикурии и C_{UA} – формирование костных тофусов (соответственно $p<0,001$) и состояние функции почек ($p=0,014$ и $p=0,010$), что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ. Форма артрита, тяжесть его течения, тип нефропатии и функция почек зависят от параметров C_{UA}/C_{Cr} (соответственно $p=0,002$; $p=0,006$; $p=0,003$; $p<0,001$), C_{OP} ($p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) и C_{OP}/C_{Cr} ($p=0,007$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Активность молибденового фермента КО и сам Мо в организме больных оказались неспособными влиять на основные суставные и почечные проявления заболевания. В свою очередь, активность КД оказывает воздействие на форму артрита ($p=0,047$), тип нефропатии ($p=0,014$) и функцию почек ($p<0,001$), АД – на появление периферических «подагрических шишек» ($p=0,013$), НТ – только на развитие мочекаменной болезни ($p=0,004$). От содержания Pb в крови и волосах соответственно зависят тип нефропатии ($p=0,013$) и костные тофусы ($p=0,013$).

Помимо сказанного, параметры урикемии и урикурии влияют на уровень артериального давления (соответственно $p=0,016$ и $p=0,025$), определяя прогноз артериальной гипертензии, с активностью НТ тесно связаны показатели общего периферического сосудистого сопротивления ($p=0,002$), а концентрации Pb в крови и волосах (соответственно $p=0,043$ и $p=0,041$) участвуют в формировании инсулинорезистентности и других составляющих метаболического синдрома.

Степень сужения суставных щелей зависит от показателей C_{OP} ($p=0,012$) и Pb(к) ($p=0,032$), субхондрального склероза – от Pb(к) ($p=0,009$) и МК(к) ($p=0,025$), эпифизарного остеопороза – от активности КД ($p=0,012$), остеокистоза – от МК(м) ($p=0,032$), развитие остеоузураций – от содержания Pb и Мо в волосах (соответственно $p=0,020$ и $p=0,006$), изменений рогов

менисков коленных суставов – от МК(к) ($p=0,011$), МК(м) ($p=0,010$), показателей ОП ($p=0,009$) и C_{OP} ($p=0,015$). Если уровень АУК оказывает достоверное воздействие на развитие подхрящевых склерозов ($p=0,003$) и повреждение суставных менисков ($p=0,046$), то параметры РУК не обладают каким бы то ни было негативным влиянием на рентгеносонографические признаки подагрического артрита. С составляющими пуринового метаболизма не связано формирование артрокальцинатов и кист Бейкера, которые обнаружены соответственно в 17% и 16% от числа обследованных больных. Костнодеструктивные суставные изменения не зависят от параметров C_{UA} , C_{UA}/C_{Cr} , C_{OP}/C_{Cr} , КО, АД и НТ.

Показатель C_{UA}/C_{Cr} обратно коррелирует с показателями C_K ($p=0,029$), C_{Na} ($p=0,010$), C_{Ca} ($p=0,019$), C_{Mg} ($p=0,013$). Помимо сказанного, скорость почечного выведения кальция прямо коррелирует с параметрами урикурии ($p=0,048$) и активности КД ($p=0,047$), а магния – обратно соотносится с показателями оксипуринолемии ($p=0,009$).

Уровень урикемии оказывает достоверное дисперсионное влияние на параметры ПВ ($p=0,039$), ПУ ($p<0,001$), ВУ ($p=0,003$), ВР ($p=0,006$), УН ($p<0,001$) и ФУ тензиограмм сыворотки крови ($p<0,001$), содержание ОП – на ПВ ($p=0,008$), УН ($p=0,001$), ФУ ($p=0,039$), УРВУ ($p=0,008$) и ИУВУ ($p<0,001$), активность КО – на ПУ ($p=0,038$), ВР ($p<0,001$) и ПН ($p=0,030$), КД – на ПВ ($p=0,003$), ПУ ($p=0,004$), ВУ ($p=0,044$) и ВР ($p=0,004$), АД – на ВР ($p<0,001$) и ПН ($p<0,001$), НТ – на ПУ ($p=0,010$) и ВР ($p<0,001$), Pb(к) – на ВУ ($p=0,010$), Pb(в) – на ВР ($p=0,003$), Мо – на ФУ ($p=0,041$) и УРВУ ($p=0,009$).

АУК зависит от почечного C_{OP} ($p=0,023$), активностей в крови КО ($p=0,020$) и КД ($p<0,001$), содержания Pb(к) ($p=0,004$), Pb(в) ($p=0,002$) и Мо ($p=0,005$). РУК достоверно дисперсионно связан только с содержанием плумбемии ($p=0,048$). Корреляционный анализ показывает прямые взаимосвязи АУК с показателем C_{OP} ($p=0,022$), активностью КД ($p=0,011$) и содержанием пуринассоциированных микроэлементов в волосах – Pb

($p < 0,001$) и M_o ($p = 0,003$). Значения РУК имеют обратную корреляцию с концентрацией Pb в крови ($p = 0,011$). С учетом представленных данных нами сделано заключение, имеющее определенную практическую направленность: АУК > 39 о.е. ($> M + SD$ больных) указывает на высокий уровень Pb в волосах больных подагрой, а РУК $< 1,2$ о.е. ($< M - SD$ больных) – на гиперплумбемию.

Учитывая то, что через почки выделяется из организма около 70% МК, хотя процессы ее фильтрации, реабсорбции и секреции остаются не до конца изученными, нарушения ренального транспорта уратов являются основным механизмом развития подагрической нефропатии. Примерно $\frac{1}{4}$ столетия назад мы об этом тоже писали, но современное течение подагры те результаты исследований уже не подтверждают. Кроме того, мы уже не согласны с часто тиражируемым тезисом, что снижение функции почек у больных подагрой сопровождается накоплением в крови МК, содержание которой обратно пропорционально скорости клубочковой фильтрации. В эксперименте на гиперурикемических крысах линии Sprague Dawley было установлено, что высокий уровень урикемии способен вызывать угнетение активности 1α -гидроксилазы и синтеза кальцитриола на фоне увеличения продукции паратиреоидного гормона и ядерного фактора κB , что предрасполагает к развитию остеопороза.

На основании изложенного, интегральные изменения пуринового обмена зависят от пола гипертензивных больных подагрой, характера течения суставного синдрома и типа нефропатии, наличия почечной недостаточности, артериальной гипертензии, костных тофусов, субхондрального склероза, эпифизарного остеопороза и остеокистоза, а отдельные показатели коррелируют с возрастом пациентов (уровни урикемии, C_{OP} , АУК, РУК, активность АД), длительностью заболевания (показатели АУК, РУК, активности КО и АД), зависят от формы артрита и почечной патологии (C_{UA}/C_{Cr} , C_{OP} , C_{OP}/C_{Cr} , активности КО, КД и НТ, концентрация плумбемии), имеют прогностическую значимость (содержание

ОП), участвуют в патогенезе костно-деструктивных поражений суставов и в изменениях электролитовыделительной функции почек.

Выявлены обратные корреляции показателей ПУ и ПН с соотношением C_{UA}/C_{Cr} (соответственно $p=0,048$ и $p=0,014$), ВР – с параметром оксипуринолемии ($p=0,027$). В свою очередь на почечный C_{UA} оказывает достоверное влияние показатель поверхностной межфазной активности крови ($p=0,002$), а на C_{OP} – показатели ПВ ($p<0,001$), ПУ ($p<0,001$) и ВУ ($p<0,001$). В этой связи можно говорить о том, что от АРСК зависит, с одной стороны, состояние пуринового обмена, а с другой – функциональное состояние почек.

В наибольшей степени от параметров ферментемии у гипертензивных больных подагрой, зависят релаксационные свойства сыворотки крови. Так, на показатели ВР достоверно влияют активности КО ($p<0,001$), КД ($p=0,004$), АД ($p<0,001$) и НТ ($p<0,001$), с которыми существуют прямые корреляционные связи (соответственно $p=0,007$; $p=0,049$; $p=0,022$; $p=0,037$). Следовательно, значения $ВР>184$ с ($>M+SD$ больных подагрой) указывают на наличие высокой активности в организме ферментов пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ). Из сказанного вытекает, что состояние пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой, тесно связано с отдельными параметрами АРСК, причем, показатели АУК и РУК зависят от значений C_{OP} , активностей КО и КД, уровней в крови и волосах пуринассоциированных микроэлементов (Мо, Рb), а ферменты пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ) влияют на состояние релаксационных свойств сыворотки.

Лечение хронической («тофусной») суставной подагры, а также подагрической нефропатии вызывает существенные трудности, особенно при наличии гипертензивного синдрома, в особенности у больных пожилого возраста. К сожалению, за последние годы наметилась резистентность многих больных к применению уриконормализующих препаратов.

85,4% от числа больных в стационарных условиях в комплексном лечении получали (либо продолжали ранее начатую терапию, либо впервые назначали) НПВП, 51,7% антиагреганты, 43,8% колхицин, 40,5% аллопуринол, 34,8% магнито- или лазеротерапию на воспаленные суставы, 21,4% системную энзимотерапию полиферментными смесями, 11,2% гиполипидемические средства, 5,6% урикозурические препараты (пробенецид, бензбромарон). По данным однофакторного дисперсионного анализа на эффективность лечения оказывают влияние НПВП ($p=0,003$), урикозурики ($p=0,017$) и фибраты ($p=0,049$).

Результаты лечения оценивали спустя 2-6 недель (в среднем через $3,1 \pm 0,22$ недели). У 29,2% от числа обследованных пациентов отмечено незначительное улучшение, у 65,2% – улучшение и у 5,6% – значительное улучшение.

Результаты терапевтических мероприятий оказались статистически достоверно связанными с возрастом больных ($p=0,005$), тяжестью течения артрита ($p=0,036$), наличием ХПН ($p=0,037$), периферических тофусов ($p<0,001$), субхондрального склероза ($p<0,001$), артрокальцинатов ($p=0,013$), метаболического синдрома ($p=0,010$), нарушений возбудимости миокарда ($p<0,001$), увеличением камер сердца ($p=0,010$) и гиперурикозурии ($p=0,005$). Установлены обратные корреляционные связи эффективности лечения с возрастом пациентов ($p=0,004$), степенью тяжести суставного синдрома ($p=0,031$) и стадией ХПН ($p=0,015$).

Если эффективность лечения достоверно не связана с вариантом артрита (интермиттирующий, хронический), то уролитиазный тип подагрической нефропатии значительно ухудшает результаты лечения ($p<0,001$). Необходимо отметить, что в группах больных с хронической формой артрита и мочекаменной болезнью «значительное улучшение» зарегистрировано не было.

Среди исходных параметров пуринового обмена на дальнейшую эффективность лечебных мероприятий при подагре оказывают влияние показатели C_{UA}/C_{Cr} ($p=0,032$), ОП ($p=0,033$), C_{UA}/C_{OP} ($p=0,012$), активность КД ($p=0,010$), НТ ($p=0,026$) и значения АУК ($p=0,030$). Установлены прямые корреляционные связи эффективности лечения с параметрами C_{OP} ($p=0,024$) и активности НТ ($p=0,001$), а обратные соотношения с отношениями C_{UA}/C_{Cr} ($p=0,001$ и C_{UA}/C_{OP} ($p<0,001$), а также с концентрацией оксипуринолемии ($p=0,008$).

Как свидетельствует ANOVA, результаты терапевтических мероприятий оказались статистически достоверно связанными с возрастом больных ($D=4,44$, $p=0,005$), тяжестью течения артрита ($D=3,45$, $p=0,036$), наличием ХПН ($D=3,44$, $p=0,037$), периферических тофусов ($D=12,41$, $p<0,001$), субхондрального склероза ($D=10,19$, $p<0,001$), артрокальцинов ($D=4,61$, $p=0,013$), метаболического синдрома ($D=4,89$, $p=0,010$), нарушений возбудимости миокарда ($D=11,42$, $p<0,001$), увеличением камер сердца ($D=5,00$, $p=0,010$) и гиперурикозурии ($D=5,71$, $p=0,005$).

Установлены обратные корреляционные связи эффективности лечения с возрастом пациентов ($r=-0,304$, $p=0,004$), степенью тяжести суставного синдрома ($r=-0,229$, $p=0,031$) и стадией ХПН ($r=-0,258$, $p=0,015$).

Выполненный ANOVA показывает зависимость результатов терапии от показателей урикурии и нитритурии (соответственно $p=0,005$ и $p<0,001$), эффективность лечения ухудшают высокие значения в моче нитритов и ПН, что продемонстрировано корреляционным анализом (соответственно $p=0,001$ и $p=0,039$). Эффективность лечения обратно связана с показателем креатининурии ($p=0,006$), но прямо коррелирует с такими клиренсовыми тестам электролитовыделительной функции почек, как C_K ($p=0,022$) и C_{Na} ($p=0,015$).

На результаты проведенной терапии оказывают воздействие исходные показатели ПУ сыворотки крови ($p=0,046$), ПН ($p<0,001$) и УРВУ ($p=0,017$),

причем с первым и третьим параметром АРСК существуют прямые корреляционные связи (соответственно $p=0,029$ и $p=0,034$).

ANOVA/MANOVA, показал влияние на интегральную динамику состояния АРСК эффективности лечения ($WR=21,39$, $p<0,001$), характера суставной и почечной патологии (соответственно $WR=6,98$, $p<0,001$ и $WR=3,01$, $p=0,007$). Кроме того, интегральные изменения АРСК тесно связаны ($p<0,00$) с использованием аллопуринола ($WR=52,48$), полиферментных смесей системной энзимотерапии ($WR=21,77$), антиагрегантов ($WR=67,24$) и гиполипидемических препаратов ($WR=14,75$).

Выполненный ANOVA/MANOVA, показал влияние на интегральную динамику состояния АРСК эффективности лечения ($p<0,001$), характера суставной и почечной патологии (соответственно $p<0,001$ и $p=0,007$). Кроме того, интегральные изменения АРСК тесно связаны ($p<0,001$) с использованием аллопуринола, полиферментных смесей системной энзимотерапии, антиагрегантов и гиполипидемических препаратов.

В процессе комплексного лечения происходило восстановление измененных параметров ВУ и ПН. На фоне выполненных терапевтических мероприятий достоверно возрастают на 24% показатели ВУ и ФУ тензиограмм (соответственно $p=0,002$ и $p=0,018$) при уменьшении на 14% значений ВР ($p=0,025$) и на 18% УН ($p=0,001$).

Вследствие проведенной статистической обработки результатов исследования (вариационный, непараметрический, корреляционный, одно- и многофакторный дисперсионный анализ) сделаны заключения, имеющие определенную практическую значимость: 1) всем пациентам, страдающим подагрой, при уровне холестерина в крови более 9 ммоль/л ($>M+SD$ больных) показано назначение аторвастатина по 20-40 мг/сут, а при содержании триглицеридов более 4 ммоль/л ($>M+SD$ больных) целесообразно использование фенофибрата по 200 мг/сут; 2) прогнозположительными в отношении дальнейших лечебных мероприятий при

подагре являются показатели ($>M+SD$ значений) активности $HT > 7$ нмоль/мл $\times$ мин, уровней $ПУ > 48$ мН/м, $УРВУ > 24$ град при ($<M-SD$) содержании в крови $ОП < 36$ мкмоль/л и нитритов в моче < 5 мкмоль/л.

Нами доказана патогенетическая роль при подагре изменений АРСК (ПВ, ПУ, ВУ, ПН, ВР, УН, ФУ, УРВУ, ИУВУ), продемонстрирована зависимость этих параметров от отдельных клинических, лабораторных, рентгенологических и сонографических признаков течения суставного и почечного синдромов, степени почечной недостаточности, взаимосвязь изменений физико-химического состояния крови с характером нарушений пуринового обмена, установлено влияние различных факторов на эффективность терапевтических мероприятий заболевания, разработаны критерии, позволяющие прогнозировать течение патологического процесса и контролировать ход лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – доказана патогенетическая роль изменений АРСК (ПВ, ПУ, ВУ, ПН, ВР, УН, ФУ, УРВУ, ИУВУ) при подагре, коморбидной с артериальной гипертензией, продемонстрирована зависимость этих параметров от отдельных клинических, лабораторных, рентгенологических и сонографических признаков течения суставного и почечного синдромов, степени почечной недостаточности, взаимосвязь изменений физико-химического состояния крови с характером нарушений пуринового обмена, установлено влияние различных факторов на эффективность терапевтических мероприятий, разработаны критерии, позволяющие прогнозировать течение патологического процесса и контролировать эффективность и безопасность лечебных мероприятий.

1. Подагрический артрит у гипертензивных больных сопровождается достоверным повышением параметров ВР сыворотки крови на 26% и ИУВУ вдвое при уменьшении ПУ на 8%, ВУ на 26%, ПН на 4% и УРВУ на 11%, что соответственно наблюдается у 45%, 39%, 36%, 48%, 44% и 38% от числа больных, имеет половой диморфизм, зависит от формы (ПУ, ФУ, ИУВУ) и тяжести течения (ПВ, ВР, ПН) артикулярного синдрома, наличия костных тофусов (ПВ, ВР, ФУ, ИУВУ) и рентгеносонографических признаков поражения суставов, а изменения АРСК участвуют в патогенетических построениях заболевания и могут иметь прогностическую значимость.

2. Вариант подагрической нефропатии у гипертензивных больных достоверно влияет на интегральные параметры мочи, определяя уровни протеинурии, лейкоцитурии, оксалатурии, урикурии, фибронектинурии, β 2-микроглобулинурии и нитритурии, C_{Cr} , C_{UA} , C_{OP} и C_{Ca} , а уrolитиазный тип поражения почек проявляется большим по сравнению с латентным типом ПН сыворотки крови, что связано с параметрами функции почек (ПВ, ПУ, ВУ,

ПН, УН, ФУ, УРВУ, ИУВУ), имеет прогностическую значимость (УН, ИУВУ), влияет на межфазную поверхностную активность (ПУ, УРВУ) и вязкоэластичные свойства мочи (ВР).

3. Изменения пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой зависят от пола, характера течения суставного синдрома и типа нефропатии, наличия почечной недостаточности, тяжести артериальной гипертензии, костных тофусов, субхондрального склероза, эпифизарного остеопороза и остеокистоза, а отдельные показатели коррелируют с возрастом пациентов (уровни урикемии, C_{OP} , АУК, РУК, активность АД), длительностью заболевания (показатели АУК, РУК, активности КО и АД), зависят от формы артрита и почечной патологии (C_{UA}/C_{Cr} , C_{OP} , C_{OP}/C_{Cr} , активности КО, КД и НТ, концентрация плумбемии), имеют прогностическую значимость (содержание ОП), участвуют в патогенезе костно-деструктивных поражений суставов и в изменениях электролитовыделительной функции почек.

4. Состояние пуринового обмена у гипертензивных больных подагрой тесно ассоциировано с параметрами АРСК, причем, показатели АУК и РУК зависят от значений C_{OP} , активностей КО и КД, уровней в крови и волосах пуринассоциированных микроэлементов (Мо, Рb), а ферменты пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ) влияют на состояние релаксационных свойств сыворотки.

5. Эффективность лечения гипертензивных больных подагрой с уролитиазной формой нефропатии существенно уступает таковой при латентном типе почечного синдрома, что связано с тяжестью течения заболевания, наличием субхондрального склероза, артрокальцинатов и метаболического синдрома, с исходными параметрами пуринового обмена (C_{UA}/C_{Cr} , C_{UA}/C_{OP} , ОП, КД, НТ, АУК), урикурии и нитритурии, с межфазной поверхностной статической (равновесной) активностью мочи, почечными клиренсами К, Na и Р.

6. На интегральную динамику состояния АРСК оказывают влияние эффективность лечения заболевания, характер суставной и почечной патологии, применение аллопуринола, полиферментных смесей системной энзимотерапии, антиагрегантов и гиполипидемических препаратов, а в процессе комплексного лечения происходит восстановление измененных параметров ВУ, ПН, ВР, УН и ФУ тензиограмм, при этом исходные отдельные физико-химические параметры сыворотки крови имеют прогностическое значение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У гипертензивных больных подагрой величина параметра $\Phi У > 300 \text{ мН/м}^{-1} \text{с}^{1/2}$ указывают на трансформацию интермиттирующей формы подагрического артрита в хроническую.

2. Показатели $\text{ИУВУ} > 15 \text{ о.е.}$ являются прогнознегативными в отношении функции почек, а $\text{ИУВУ} > 20 \text{ о.е.}$ и свидетельствуют о наличии и прогрессировании ХПН.

3. Значения $\text{ОП} > 170 \text{ мкмоль/л}$ являются прогнознегативными в отношении последующего течения подагрической нефропатии с начавшимся снижением функции почек, а активность в сыворотке крови $\text{АД} > 30 \text{ нмоль/мл} \times \text{мин}$ – прогнозпозитивным критерием.

4. Прогнознегативными критериями в отношении прогрессирования ХПН при подагрической нефропатии являются показатели $\text{ПУ} < 30 \text{ мН/м}$ и $\text{УН} < 15 \text{ мН/м}^{-1} \times \text{с}^{1/2}$.

5. $\text{АУК} > 40 \text{ о.е.}$ указывает на высокий уровень Pb в волосах гипертензивных больных подагрой, а $\text{РУК} < 1,5 \text{ о.е.}$ – на наличие гиперплумбемии.

6. $\text{ВР} > 180 \text{ с}$ свидетельствует о наличии высокой активности в организме гипертензивных больных подагрой ферментов пуринового обмена (КО, КД, АД, НТ).

7. Прогнозпозитивными в отношении дальнейших лечебных мероприятий являются показатели активности $\text{НТ} > 7 \text{ нмоль/мл} \times \text{мин}$, уровней $\text{ПУ} > 48 \text{ мН/м}$, $\text{УРВУ} > 24 \text{ град}$ при содержании в крови $\text{ОП} < 36 \text{ мкмоль/л}$ и нитритов в моче $< 5 \text{ мкмоль/л}$.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	аденозиндезаминаза
АРСК	адсорбционно-реологические свойства крови
АУК	адсорбционный урикемический критерий
ВР	время релаксации
ВУ	модуль вязкоупругости
ИУВУ	интегральный угол вязкоупругости
КД	ксантиндезаминаза
КО	ксантиноксидаза
КОР	ксантиноксиредуктаза
МК	мочевая кислота
МК(к)	мочевая кислота в крови
МК(м)	мочевая кислота в моче
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НТ	5-нуклеотидаза
ОП	оксипуринол
ПВ	поверхностная вязкость,
ПН	поверхностное натяжение
ПУ	поверхностная упругость
РУК	реологический урикемический критерий
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
УН	угол наклона тензиограмм
УРВУ	угол реальной вязкоупругости
ФУ	фазовый угол тензиограмм
ХПН	хроническая почечная недостаточность
C_{Ca}	клиренс кальция
C_{Cl}	клиренс хлора
C_{Cr}	клиренс креатинина

C_K	клиренс калия
C_{Mg}	клиренс магния
C_{Na}	клиренс натрия
C_P	клиренс фосфора
C_{UA}	клиренс мочевой кислоты
D	критерий дисперсии
HLA	человеческий лейкоцитарный антиген
M	среднее значение
m	стандартная ошибка среднего значения
Mo	молибден
p	критерий достоверности
Pb(в)	свинец в волосах
Pb(к)	свинец в крови
r	коэффициент корреляции
SD	стандартное отклонение среднего значения
t	критерий Стьюдента
WR	критерий Уилкоксона-Рао
$\beta 2MG$	$\beta 2$ -микроглобулин
χ^2	критерий Макнемара-Фишера

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / под ред. С. Б. Арбузова [и др.]. – Донецк : Донеччина, 2011. – 240 с.
2. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
3. Антонова, Л. Н. Изменение реологических свойств крови при поражении центральной нервной системы у больных с анкилозирующим спондилитом / Л. Н. Антонова, О. В. Синяченко, Е. Д. Егудина // Кровообіг і гемостаз. – 2011. – Т. 31-32, № 1-2. – С. 53–56.
4. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, Ю. П. Люлька, Ю. В. Писаревская // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1. – С. 17-25.
5. Арьев, А. Л. Подагра и гиперурикемия сегодня: распространенность, факторы риска у пожилых / А. Л. Арьев, Н. А. Куницкая, Л. С. Козина // Вопросы геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 540-544.
6. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика / Е. И. Маркелова, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Современная ревматология. – 2012. - №4. – С. 23-30.
7. Барскова, В. Г. Диагностика и лечение подагры / В. Г. Барскова // М.: Гринвуд, 2009. – 24 с.
8. Барскова, В. Г. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры / В. Г. Барскова, Е. В. Ильиных, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49, № 2. – С. 52-58.
9. Баринов, Э. Ф. Тромбоциты / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, А. М. Гнилорыбов // К.: Новый мир, 2012. - 316 с.
10. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования / В. Г.

- Барскова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 15-18.
11. Безродний, В. Б. Зв'язок між гіперурикемією та функціональним станом нирок у пацієнтів із гіпертонічною хворобою / В. Б. Безродний, Т. М. Антончук // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 105.
 12. Беленков, Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.
 13. Беялов, Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Беялов // РИО ИГМАПО. - Иркутск, 2012. - 283 с.
 14. Белоглазова, И. П. Патогенетические основы кардиоренального синдрома / И. П. Белоглазова, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84, № 9. - С. 97-105.
 15. Беловол, А. Н. Диагностика вторичных форм артериальной гипертензии / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Ліки України. – 2014. - № 7-8. – С. 98-106.
 16. Бойцов, С. А. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84, № 9. - С. 4-10.
 17. Боровиков, В. П. Statistika – статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М. : Филинь, 1997. – 608 с.
 18. Герасимов, А. Н. Параметрические и непараметрические методы в медицинской статистике / А. Н. Герасимов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2015. - №5(84). - С. 6-12.
 19. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в российской популяции / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. - №4. - 17-21.

20. Делятин, О. В. Взаимосвязь реологических и сурфактантных свойств сыворотки крови у больных псориазом с кожным и суставным синдромами / О. В. Делятин, О. В. Синяченко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 10-15.
21. Делятин, О. В. Роль нарушений реологических свойств сыворотки крови в патогенезе псориазического артрита / О. В. Делятин, О. А. Сосновская, О. В. Синяченко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 190-193.
22. Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Клесник, Ю. Н. Погорельский // Днепропетровск, 2005. - 200 с.
23. Долженко, М. Н. Диуретики в кардиологии: механизм действия, классификация, применение при различной сердечно-сосудистой патологии / М. Н. Долженко // Мистецтво лікування. - 2011. - №2. - С. 20-24.
24. Дубецька, Г. С. Вікові та статеві особливості гіперурикемії / Г. С. Дубецька // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3. – С. 76-78.
25. Думанский, Ю. В. Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине / Ю. В. Думанский. – Донецк : Донеччина, 2011. – 276 с.
26. Журавлева Л. В. Лечение артериальной гипертензии в пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Укр. медичний часопис. – 2011. - №6(86). – С. 80-82.
27. Заболеваемость и смертность населения от болезней системы кровообращения в странах содружества / Статистика СНГ. - 2014. - № 5 (536). – С. 83-83.
28. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Тащук, О. І. Дядик, М. В.

- Кулизький // Київ, 2010. - 224 с.
29. Карпов Ю. А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. - №3. – С. 2-8.
 30. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т.9, №4.-С. 4-11.
 31. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные синдромы / Ж. Д. Кобалава, М. А. Ефимцева, С. В. Виллевальде // Клиническая нефрология. - 2011. - №6. - С. 9-15.
 32. Коваленко, В. М. Ревматичні захворювання: сучасні тенденції фармакотерапії / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журн. – 2009. – Т. 38, № 3. – С. 5-11.
 33. Можливості ультразвукового дослідження в ранній діагностиці патології опорно-рухового апарату / В. М. Коваленко [и др.] // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 3. – С. 79-88.
 34. Коваленко, В. М. Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журн. – 2012. – Т. 49, № 3. – С. 5-9.
 35. Коваленко, В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – Київ : НАМНУ, 2013. – 240 с.
 36. Комарова, М. В. Статистический анализ биомедицинских данных: проблемы и пути решения / М. В. Комарова // Международный журнал медицинской практики. – 2006. – № 2. – С. 28–29.
 37. Коноплева, Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // Укр. мед. вісник. - 2011. - №3. - С. 26-30

38. Костюкевич, А. А. Автоматизированные системы обработки биомедицинской информации / А. А. Костюкевич // Минск, 2006. – 134 с.
39. Кузьмин, О. Б. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для бета-адреноблокаторов третьего поколения и агонистов имидазолиновых рецепторов? / О. Б. Кузьмин, М. О. Пугаева, В. В. Жежа // Нефрология. - 2006. - №2. - С.18-27.
40. Кузьміна, Н. В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н. В. Кузьміна, В. К. Сєркова // Український медичний часопис. – 2008. – № 2/64 (III-IV). – С. 66 – 72.
41. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2001. – 408 с.
42. Ларина, В. Н. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, М. С. Бродский // Кардиология. - 2011. – Т. 51, N3. - С. 68-73.
43. Адсорбционно-реологические свойства крови при ревматоидном и реактивном артритах / Л. В. Лукашенко [и др.] // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 40-43.
44. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей при артрите / Л. В. Лукашенко [и др.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 138-139.
45. Михалів, Л. М. Особливості сонографічної картини при подагричному артриті залежно від віку та статі / Л. М. Михалів, М. І. Швед, Л. В. Зоря // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 139.
46. Медведев, И. Н. Динамика реологических особенностей эритроцитов у больных артериальной гипертонией с нарушением толерантности к

- глюкозе, длительно получающих спираприл / И. Н. Медведев, О. В. Гамолина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 116–120.
47. Методические рекомендации по статистическому анализу показателей здоровья и деятельности организаций здравоохранения / В. А. Медик, Т. Е. Котова, А. А. Бачманов // Великий Новгород, 2005. – 65 с.
 48. Насонов, Е. Л. Ревматология в России в начале XXI века / Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 5. – С. 4-7.
 49. Насонова, В. А. Перспективы развития ревматологии в XXI веке / В. А. Насонова // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 5. – С. 5-8.
 50. Ураження нирок у хворих з гіперурикемією / І. А. Палієнко [та ін.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 142-143.
 51. Ризик-фактори кардіоваскулярних уражень при подагрі / І. А. Палієнко [та ін.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 143-144.
 52. Поворознюк, В. В. Гіперурикемія та метаболічний синдром / В. В. Поворознюк, Г. С. Дубецька // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 4. – С. 47-54.
 53. Поворознюк, В. В. Гіперурикемія та подагра в людей різного віку та статі / В. В. Поворознюк, Г. С. Дубецька // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 1. – С. 73-79.
 54. Ребров, А. П. Особенности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии в сочетании с подагрой или остеоартрозом / А. П. Ребров, Н. А. Магдеева, И. А. Романова // Вестник современной клинической медицины. – 2011. - №1. – С. 6-8.
 55. Реологические свойства крови и эндотелиальная функция сосудов при ювенильном ревматоидном артрите / Е. В. Прохоров [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 32, № 5. – С. 81-85.
 56. Рекомендации ESH и ESC 2013 г. По диагностике и лечению артериальной гипертензии (перевод РМОАГ) // Евразийский

- кардиологический журнал. – 2014. - №1. – С. 3-78.
57. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Н. Ельский, Н. Т. Ватулин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журнал АМН України. - 2008. - №14(1). - С. 51-62.
 58. Рудіченко, В. М. Гіперурикемія, подагра та хронічні ниркові захворювання – актуальні питання в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) / В. М. Рудіченко // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011. – Т. 30, № 2. – С. 60-71.
 59. Середюк, Н. М. Подагра: у фокусі коморбідного стану та лікування / Н. М. Середюк, М. О. Вацеба // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 154.
 60. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, М. Ю. Кириллова, Г. Х. Шарипова // Системные гипертензии. – 2015. - №2. – С. 6-8.
 61. Синяченко, О. В. Клиника поражения почек у больных подагрой / О. В. Синяченко // Врачеб. дело. – 1984. – № 11. – С. 48–51.
 62. Синяченко, О. В. Подагрическая нефропатия / О. В. Синяченко, А. И. Дядык, И. В. Василенко // Врачеб. дело. – 1984. – № 7. – С. 96-100.
 63. Гиперурикемия как фактор риска нефропатии при подагре / О. В. Синяченко [и др.] // Терапевтический. архив. – 1988. – Т. 60, № 1. – С. 97-101.
 64. Микрористаллические артропатии и гиперпаратиреоз / О. В. Синяченко [и др.] // Врачеб. дело. – 1993. – № 2-3. – С. 27-30.
 65. Синяченко, О. В. Подагра / О. В. Синяченко, Э. Ф. Баринов. – Донецк : Донеччина, 1994. – 248 с.
 66. Синяченко, О. В. Как изменилось течение подагры за последние 50 лет? / О. В. Синяченко // Укр. ревматол. журн. – 2005. – Т. 22, № 4. – С. 3-6.
 67. Синяченко, О. В. Адсорбционно-реологические свойства

- биологических жидкостей в ревматологии / О. В. Синяченко. – Донецк : Донецчина, 2011. – 286 с.
68. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови при артритах / О. В. Синяченко [и др.] // Міжнарод. вісн. мед. – 2011. – Т. 4, № 1-2. – С. 17-20.
 69. Синяченко, О. В. Реологические свойства сыворотки крови и эндотелиальная дисфункция сосудов при псориазе / О. В. Синяченко, О. В. Делятин, О. А. Сосновская // Кровообіг і гемостаз. – 2011. – Т. 33-34, № 3-4. – С. 42-46.
 70. Синяченко, О. В. Диагностика и лечение болезней суставов / О. В. Синяченко. – Донецк : издатель А. Ю. Заславский ; СПб. : ЭЛБИ, 2012. – 560 с.
 71. Синяченко, О. В. Изменения реологических свойств сыворотки крови при псориатическом артрите / О. В. Синяченко, О. В. Делятин // Укр. ревматол. журн. – 2012. – Т. 47, № 1. – С. 30-34.
 72. Факторы, определяющие адсорбционно-реологические свойства крови при псориатическом артрите / О. В. Синяченко [и др.] // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 3. – С. 111-113.
 73. Сіренко, Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю. М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2011. – 288 с.
 74. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
 75. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией) / М. В. Леонова [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. - №3. – С. 11-19.
 76. Реологические свойства сыворотки крови при ревматоидном артрите у детей и взрослых / О. В. Синяченко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2012.

– № 5. – С. 50-53.

77. Артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром при подагрі: оцінка кардіоваскулярного ризику / С. І. Сміян [та ін.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 156.
78. Сравнительная характеристика больных с гипертонической болезнью середины 80-х годов XX столетия и первого десятилетия XXI в. (портреты больных с позиций факторного анализа) / Е. Г. Захарова, А. Н. Фурсов, Н. П. Потехин / Системные гипертензии. - 2014. - №1. – С. 52-54.
79. Филатова, А. Е. Основные принципы обработки медицинских и медико-биологических данных в научных исследованиях / А. Е. Филатова // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. - №2(3). – С. 130-135.
80. Частота виникнення та перебіг подагричної нефропатії у хворих на подагру / С. І. Сміян [та ін.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 156-157.
81. Зависимость адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови от пола и возраста больных анкилозирующим спондилоартритом / И. В. Тов [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 345-349.
82. Тюрин, Ю. Н. Статистический анализ данных на компьютере / Ю. Н. Тюрин, А. А. Макаров. – М. : Инфра-М, 1998. – 528 с.
83. Анализ клинической картины, рентгенологических изменений и функциональных нарушений у больных подагрическим артритом / Е. А. Якименко [и др.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 169-170.
84. Особенности сердечно-сосудистой патологии на фоне подагры / Е. А. Якименко [и др.] // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 170-171.

85. Aeschlimann, A. Laboratory diagnosis of monarthritis: how much, what for, when? / A. Aeschlimann, U. Schlumpf // Schweiz rundschr. med. prax. – 2011. – Vol. 82, № 14. – P. 419-427.
86. Agarwal, V. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / V. Agarwal, N. Hans, F. H. Messerli // J. clin. hypertens. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 435-442.
87. Ahmad, I. Spinal gout: a great mimicker. A case report and literature review / I. Ahmad, J. G. Tejada // Neuroradiol. j. – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 621-625.
88. Mode changes associated with oil droplet movement in solutions of gemini cationic surfactants / T. Banno [et al.] // Langmuir. – 2013. – Vol. 29, № 25. – P. 7689-7696.
89. Bardin T. How to manage patients with gout / T. Bardin, G. Desideri // Curr. med. res. opin. – 2013. – Vol. 29, suppl. 3. – P. 17-24.
90. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout / S. M. Beard [et al.] // Eur. j. health econ. – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 143-146.
91. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / M. A. Becker [et al.] // N. Engl. j. med. – 2005. – Vol. 353, № 23. – P. 2450-2461.
92. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout / M. A. Becker [et al.] // Arthritis rheum. – 2005. – Vol. 52, № 3. – P. 916-923.
93. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout / M. A. Becker [et al.] // J. rheumatol. – 2009. – Vol. 36, № 6. – P. 1273-1282.
94. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects / M. A. Becker [et al.] //

- Nucleosides nucleotides nucleic acids. – 2011. – Vol. 30, № 12. – P. 1011-1017.
95. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol / M. A. Becker [et al.] // *Diabetes obes. metab.* – 2013. – Vol. 15, № 11. – P. 1049-1055.
 96. Bisht, M. Febuxostat: a novel agent for management of hyperuricemia in gout / M. Bisht, S. S. Bist // *Indian j. pharm. sci.* – 2011. – Vol. 73, № 6. – P. 597-600.
 97. Bobulescu, I. A. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties / I. A. Bobulescu, O. W. Moe // *Adv. chronic kidney dis.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 358-371.
 98. Chronic gout in the elderly / F. Bolzetta [et al.] // *Aging. clin. exp. res.* – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 129-137.
 99. Bruce, S. P. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout / S. P. Bruce // *Ann. pharmacother.* – 2006. – Vol. 40, № 12. – P. 2187-2194.
 100. Use of diuretics and risk of incident gout: Population-based case-control study / S. Bruderer [et al.] // *Arthritis rheum.* – 2013. – Vol. 21, № 10. – P. 150-155.
 101. Preliminary study showing the relationship between platelet fibronectin, sialic acid, and ADP-induced aggregation levels in coronary heart disease / I. I. Bujtijn [et al.] // *Clin. appl. thromb. hemost.* – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 308-312.
 102. Burns, C. M. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know / C. M. Burns, R. L. Wortmann // *Ther. adv. chronic. dis.* – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 271-286.
 103. Chabra, I. Gouty tophi on the ear: a review / I. Chabra, R. Singh // *Cutis.* – 2013. – Vol. 92, № 4. – P. 190-192.
 104. Chatham, W. W. Is febuxostat a more effective treatment for hyperuricemia

- and gout than allopurinol? / W. W. Chatham, K. G. Saag // *Nat. clin. pract. rheumatol.* – 2006. – Vol. 2, № 5. – P. 240-241.
105. Chen, L. X. Febuxostat treatment for gout: what the clinician needs to know / L. X. Chen, H. R. Schumacher // *Ther. adv. musculoskelet. dis.* – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 67-69.
 106. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo / W. Chen [et al.] // *Metabolism.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 150-160.
 107. Chohan, S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions / S. Chohan // *J. rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, № 9. – P. 1957-1959.
 108. Women with gout: efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol / S. Chohan [et al.] // *Arthritis care. res.* – 2012. – Vol. 64, № 2. – P. 256-261.
 109. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis / L. Clarson [et al.] // *Eur. j. prev. cardiol.* – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 180-185.
 110. Colin-Gonzalez, A. L. Probenecid: an emerging tool for neuroprotection / A. L. Colin-Gonzalez, A. Santamaría // *CNS neurol. disord. drug. targets.* – 2013. – Vol. 12, № 7. – P. 1050-1065.
 111. Improvement in the management of gout is vital and overdue: an audit from a UK primary care medical practice / E. Cottrell [et al.] // *BMC fam. pract.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 170-175.
 112. Courtney, P. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis / P. Courtney, M. Doherty // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23, № 2. – P. 161-192.
 113. Crittenden, D. B. The year in gout: 2011-2012 / D. B. Crittenden, M. H. Pillinger // *Bull NYU Hosp. J. Dis.* – 2012. – Vol. 70, № 3. – P. 145-151.
 114. Crittenden, D. B. New therapies for gout / D. B. Crittenden, M. H. Pillinger // *Ann. Rev. Med.* – 2013. – Vol. 64. – P. 325-337.

115. Crittenden, D. B. The year in gout: 2012-2013 – a walk through the 2012 ACR Gout Treatment Guidelines / D. B. Crittenden, M. H. Pillinger // Bull. Hosp. J. Dis. – 2013. – Vol. 71, № 3. – P. 189-193.
116. Cronstein, B. N. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis / B. N. Cronstein, P. Sunkureddi // J. Clin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 19-29.
117. Dalbeth, N. Imaging of gout: an overview / N. Dalbeth, A. J. Doyle // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 823-838.
118. New classification criteria for gout: a framework for progress / N. Dalbeth [et al.] // Rheumatology. – 2013. – Vol. 52, № 10. – P. 1748-1753.
119. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout / N. Dalbeth [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 363-367.
120. Outcome measures in acute gout: A systematic literature review / N. Dalbeth [et al.] // J. Rheumatol. – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 230-234.
121. Davis, M. W. Colchicine-antimicrobial drug interactions: what pharmacists need to know in treating gout / M. W. Davis, S. Wason, J. L. Digiacinto // Consult. Pharm. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 176-183.
122. Benzbromarone: availability for general prescribing in New Zealand (a response to letters by Dr Lance Gravatt on benzbromarone) / R. Day [et al.] // NZ Med. J. – 2013. – Vol. 126, № 1382. – P. 124-126.
123. Colchicine and the heart: pushing the envelope / S. Deftereos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 20. – P. 1817-1825.
124. Doghramji, P. P. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management / P. P. Doghramji, R. L. Wortmann // Postgrad. Med. – 2012. – Vol. 124, № 6. – P. 98-109.
125. Increased risk of recurrent gout attacks with hospitalization / M. Dubreuil [et al.] // Am. J. Med. – 2013. – Vol. 126, № 12. – P. 1138-1141.
126. Immune responses against fibronectin modified by lipoprotein oxidation and

- their association with cardiovascular disease / P. Dunor [et al.] // J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 265, № 5. – P. 593-603.
127. Edwards, N. L. Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout / N. L. Edwards // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48, suppl. 2. – P. 15-19.
 128. Fang, Z. H. Current concepts in the treatment of gouty arthritis / Z. H. Fang, H. Waizy // Orthop. Surg. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 6-12.
 129. Refractory gout attack / S. Fargetti [et al.] // Case Rep. Med. – 2012. – Vol. 2012. – E657694.
 130. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout / L. I. Faruque [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 43, № 3. – P. 367-375.
 131. George, R. L. Pegloticase for treating refractory chronic gout / R. L. George, J. S. Sundry // Drugs. Today. – 2012. – Vol. 48, № 7. – P. 441-449.
 132. George, R. L. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future / R. L. George, R. T. Keenan // Curr. Rheumatol. Rep. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 309-312.
 133. Nanocavity effect on photophysical properties of colchicine: a proof by circular dichroism study and picosecond time-resolved analysis in various reverse micellar assemblies / C. Ghatak [et al.] // J. Phys. Chem. B. – 2011. – Vol. 115, № 20. – P. 6644-6652.
 134. Gibson, T. J. Hypertension, its treatment, hyperuricaemia and gout / T. J. Gibson // Curr. Opin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 217-222.
 135. Girish, G. Advanced imaging in gout / G. Girish, K. N. Glazebrook, J. A. Jacobson // AJR Am. J. Roentgenol. – 2013. – Vol. 201, № 3. – P. 515-525.
 136. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones / D. S. Goldfarb [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 1960-1967.
 137. Chronic tophaceous gout / M. Gonzalez-Rozas [et al.] // Semergen. – 2013.

– Vol. 39, № 6. – P. 29-34.

138. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk / D. Grassi [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19, № 13. – P. 2432-2438.
139. Gravatt, L. Gout – is adequate attention devoted to preventing haemorrhagic risk when benzbromarone is administered with warfarin? / L. Gravatt // *NZ Med. J.* – 2013. – Vol. 126, № 1382. – P. 116-117.
140. Gray, C. L. Febuxostat for treatment of chronic gout / C. L. Gray, N. E. Walters-Smith // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2011. – Vol. 68, № 5. – P. 389-398.
141. Gustafsson, D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin // *BMC Nephrol.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 164-168.
142. Hair, P. I. Febuxostat / P. I. Hair, P. L. McCormack, G. M. Keating // *Drugs.* – 2008. – Vol. 68, № 13. – P. 1865-1874.
143. Hande, K. R. Severe allopurinol toxicity: dosiription and dnidelines for prevention in patients with renal insufficiency / K. R. Hande, S. M. Noone, W. J. Stone // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 76. – P. 47-51.
144. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study / L. R. Harrold [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2012. – Vol. 21, № 13. – P. 180-185.
145. Harrold, L. R. New developments in gout / L. R. Harrold // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 304-309.
146. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study / R. A. Hayward [et al.] // *Rheumatology.* – 2013. – Vol. 52, № 11. – P. 2004-2008.
147. Febuxostat (Feburic tablet) in the management of hyperuricemia in a general practice cohort of Japanese patients with a high prevalence of cardiovascular problems / S. Hiramitsu [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2013. – Vol. 28,

- № 10. – P. 183-188.
148. Renal manifestations of rheumatic diseases. A review / P. Horak [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. – 2013. – Vol. 157, № 2. – P. 98-104.
 149. Hu, M. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review / M. Hu, B. Tomlinson // Ther. Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 1209-1220.
 150. Hussar, D. A. New drugs: Febuxostat, lacosamide, and rufinamide / D. A. Hussar, C. Bilbow // J. Am. Pharm. Assoc. – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 460-463.
 151. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010 / S. P. Juraschek [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 551-561.
 152. Juraschek, S. P. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010 / S. P. Juraschek, E. R. Miller, A. C. Gelber // Arthritis Care. Res. – 2013. – Vol. 65, № 1. – P. 127-132.
 153. Kabul, S. A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease / S. Kabul, B. Shepler // Clin. Ther. – 2012. – Vol. 34, № 12. – P. 2293-2296.
 154. Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout / N. Kamatani [et al.] // J. Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 17, № 4, suppl. 2. – P. 50-56.
 155. Dynamic interfacial tensiometry of biologic liquids – does it have an impact on medicine / V. N. Kazakov [et al.] // Coll. Surfac. – 2009. – Vol. 143, № 2-3. – P. 441-459.
 156. Kedar, E. A perspective on diet and gout / E. Kedar, P. A. Simkin // Adv. Chronic. Kidney Dis. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 392-397.
 157. Keenan, R. T. Febuxostat: a new agent for lowering serum urate / R. T.

- Keenan, M. H. Pillinger // *Drugs Today*. – 2009. – Vol. 45, № 4. – P. 247-260.
158. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey / P. P. Khanna [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes*. – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 117-120.
159. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects / R. Khosravan [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2006. – Vol. 45, № 8. – P. 821-841.
160. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs / R. Khosravan [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46, № 8. – P. 855-866.
161. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout / S. C. Kim [et al.] // *Arthritis Care. Res.* – 2013. – Vol. 65, № 12. – P. 2008-2014.
162. Kobayashi, S. Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat therapy for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease / S. Kobayashi, M. Ogura, T. Hosoya // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2013. – Vol. 38, № 3. – P. 258-261.
163. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia / K. Komoriya [et al.] // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2004. – Vol. 23, № 8-9. – P. 1119-1122.
164. Krishnan, E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10 / E. Krishnan // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 11. – E50046.
165. Kumar, S. Gout in women: differences in risk factors in young and older

- women / S. Kumar, R. Gupta, R. Suppiah // NZ Med. J. – 2012. – Vol. 125, № 1363. – P. 39-45.
166. Kuo. C.F / C. F Kuo // Ann Rheum Dis.-2013.-Vol.21, N11.-P.250-255.
 167. Lam, M. P. Pharmacogenetics of allopurinol – making an old drug safer / M. P. Lam, C. K. Yeung, B. M. Cheung // J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 53, № 7. – P. 675-679.
 168. Study of syndrome differentiation factor of gouty arthritis with blood stasis syndrome based on connection number / B. Li [et al.] // Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. – 2009. – Vol. 7, № 8. – P. 724-728.
 169. Lustberg, M. E. Febuxostat versus allopurinol for gout / M. E. Lustberg // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 14. – P. 1532-1533.
 170. Italian society of rheumatology recommendations for the management of gout / M. Manara [et al.] // Reumatismo. – 2013. – Vol. 65, № 1. – P. 4-21.
 171. Manger, B. Gout and other crystal-induced arthritides / B. Manger // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2012. – Bd. 137, № 31-32. – S. 1579-1581.
 172. Martillo, M. A. The crystallization of monosodium urate / M. A. Martillo, L. Nazzari, D. B. Crittenden // Curr. Rheumatol. Rep. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 400-405.
 173. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort / M. A. McAdams-Demarco [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 675-679.
 174. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis risk in communities study / M. A. McAdams-Demarco [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. R193.
 175. Risk factors for incident hyperuricemia during mid-adulthood in African American and white men and women enrolled in the ARIC cohort study / M. A. McAdams-Demarco [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 347-348.
 176. McQueen, F. M. New insights into an old disease: advanced imaging in the

- diagnosis and management of gout / F. M. McQueen, Q. Reeves, N. Dalbeth // *Postgrad. Med. J.* – 2013. – Vol. 89, № 1048. – P. 87-93.
177. Mehta, T. H. Uric acid stones and hyperuricosuria / T. H. Mehta, D. S. Goldfarb // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 413-418.
 178. Gout tophus detection-A comparison of dual-energy CT (DECT) and histology / R. Melzer [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 12, № 11. – P. 190-193.
 179. Lifestyle interventions for acute gout / J. H. Moi [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 4, № 11. – P. 160-164.
 180. Moreland, L. W. Febuxostat – treatment for hyperuricemia and gout? / L. W. Moreland // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 23. – P. 2505-2507.
 181. Mount, D. B. The kidney in hyperuricemia and gout / D. B. Mount // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 216-223.
 182. Murea, M. Advanced kidney failure and hyperuricemia / M. Murea // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 419-424.
 183. Naoyuki, K. A new standard of care? Studies on febuxostat in the management of hyperuricemia with and without gout / K. Naoyuki, H. Tatsuo // *J. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 17, № 4 (suppl. 2). – P. 11-12.
 184. Nemec, P. Current opinions on gout, its diagnosis and treatment / P. Nemec // *Vnitr. Lek.* – 2012. – Vol. 58, № 12. – P. 928-937.
 185. Bovine serum albumin unfolding at the air/water interface as studied by dilational surface rheology / B. A. Noskov [et al.] // *Langmuir.* – 2010. – Vol. 26, № 22. – P. 17225-17231.
 186. Okamoto, K. Chemical nature and reaction mechanisms of the molybdenum cofactor of xanthine oxidoreductase / K. Okamoto, T. Kusano, T. Nishino // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19, № 14. – P. 2606-2614.
 187. The importance of urgent cytological examination of synovial fluids in differentiation inflammatory and non-inflammatory joint diseases / K. T. Ostovic [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 145-152.

188. Paisansinsup, T. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol / T. Paisansinsup, M. K. Breitenstein, J. T. Schousboe // *J. Clin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 180-186.
189. Febuxostat / E. Pascual [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 191-192.
190. Perez-Ruiz, F. Evaluation and treatment of gout as a chronic disease / F. Perez-Ruiz, A. M. Herrero-Beites // *Adv. Ther.* – 2012. – Vol. 29, № 11. – P. 935-946.
191. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout / F. Perez-Ruiz [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 1. – P. 177-182.
192. Pohar, S. Febuxostat for prevention of gout attacks / S. Pohar, G. Murphy // *Issues Emerg. Health Technol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 1-4.
193. Adsorption of protein-surfactant complexes at the water/oil interface / V. Pradines [et al.] // *Langmuir.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 965-971.
194. Praest, B. M. Assay of synovial fluid parameters: hyaluronan concentration as a potential marker for joint diseases / B. M. Praest, H. Greiling, R. Kock // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 266, № 2. – P. 117-128.
195. Measurement of a structured backflow in an open small channel induced by surface-tension gradients / A. Pulido-Companys [et al.] // *Phys. Rev. Lett.* – 2013. – Vol. 110, № 21. – P. E214506.
196. Punzi, L. Serum uric acid and gout: from the past to molecular biology / L. Punzi, A. So // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29, № 3. – P. 3-8.
197. Radak-Perovic, M. Novelties in gout / M. Radak-Perovic, M. Zlatkovic-Svenda // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2013. – Vol. 141, № 1-2. – P. 109-115.
198. Radak-Perovic, M. The efficacy and tolerability of allopurinol dose escalation in patients with gout / M. Radak-Perovic, M. Zlatkovic-Svenda // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2013. – Vol. 141, № 5-6. – P. 333-336.

199. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012 / S. N. Ramasamy [et al.] // *Drug. Saf.* – 2013. – Vol. 36, № 10. – P. 953-980.
200. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis / P. Richette [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 130-135.
201. Richette, P. Novel drug discovery strategies for gout / P. Richette, R. Garay // *Expert. Opin. Drug. Discov.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 183-189.
202. Robinson, P. C. Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia / P. C. Robinson, W. J. Taylor, T. R. Merriman // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42, № 9. – P. 997-1007.
203. Hospital admissions associated with gout and their comorbidities in New Zealand and England 1999-2009 / P. C. Robinson [et al.] // *Rheumatology.* – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 118-126.
204. Rock, K. L. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities / K. L. Rock, H. Kataoka, J. J. Lai // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 13-23.
205. Roddy, E. Treatment of hyperuricaemia and gout / E. Roddy, M. Doherty // *Clin. Med.* – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 400-403.
206. Adsorption properties of biologically active derivatives of quaternary ammonium surfactants and their mixtures at aqueous/air interface. I. Equilibrium surface tension, surfactant aggregation and wettability / M. Rojewska [et al.] // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* – 2013. – Vol. 110, № 1. – P. 387-394.
207. Colchicine: an old wine in a new bottle? / F. Roubille [et al.] // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 14-23.
208. Ruilope, L. M. Serum uric acid and cardio-renal diseases / L. M. Ruilope, R. Pontremoli // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29, suppl. 3. – P. 25-31.
209. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users / H. J. Ryu [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 53, № 2. – P. 211-216.

210. Scott I., Mazhindu D. Statistics for health care professionals. // London: SAGE Publications Ltd., 2005. - 241 p.
211. Schumacher, H. R. Febuxostat: a non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout / H. R. Schumacher // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2005. – Vol. 14, № 7. – P. 893-903.
212. Schumacher, H. R. Newer therapeutic approaches: gout / H. R. Schumacher, L. X. Chen // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 235-244.
213. Seifried, R. M. Pegloticase for treatment of tophaceous polyarticular gout / R. M. Seifried, J. Roberts // *Hawaii J. Med. Public. Health.* – 2013. – Vol. 72, № 7. – P. 220-223.
214. Seminog, O. O. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies / O. O. Seminog, M. J. Goldacre // *Rheumatology.* – 2013. – Vol. 52, № 12. – P. 2251-2259.
215. Shao, P. Research on relationship of syndrome type and parameters of hemorheology and platelet activation in patients with acute gout arthritis of dampness-heat blockage type and stasis-heat accumulate type / P. Shao, X. T. Huang, F. Zjang // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* – 2011. – Vol. 26, № 11. – P. 992-994.
216. Study of patients with gout: clinical features in the last 2 years of monitoring / A. Sicras-Mainar [et al.] // *Gac. Med. Mex.* – 2012. – Vol. 148, № 5. – P. 448-456.
217. Singh, J. A. Emerging therapies for gout / J. A. Singh // *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 511-518.
218. Singh, J. A. Racial and gender disparities among patients with gout / J. A. Singh // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 307-311.
219. Sivakumar, G. Colchicine semisynthetics: chemotherapeutics for cancer? / G. Sivakumar // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20, № 7. – P. 892-898.

220. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative / F. Sivera [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 2. – P. 328-335.
221. So, A. Update on gout 2012 / A. So, N. Busso // *Joint Bone Spine.* – 2012. – Vol. 79, № 6. – P. 539-543.
222. Stack, J. Colchicine: new insights to an old drug / J. Stack, J. Ryan, G. McCarthy // *Am. J. Ther.* – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 235-239.
223. Stamp, L. K. Safety profile of anti-gout agents: an update / L. K. Stamp // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 29, № 12. – P. 140-144.
224. Steiger, S. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation / S. Steiger, J. L. Harper // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 392-396.
225. Sundy, J. S. The rheumatology of gout / J. S. Sundy // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 404-412.
226. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase / Y. Takano [et al.] // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 76, № 16. – P. 1835-1847.
227. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout / A. K. Tausche [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Vol. 12, № 9. – P. 240-244.
228. Tayar, J. H. Febuxostat for treating chronic gout / J. H. Tayar, M. A. Lopez-Olivo, M. E. Suarez-Almazor // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 177-183.
229. Thurston, M. M. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease / M. M. Thurston, B. B. Phillips, C. A. Bourg // *Ann. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 47, № 11. – P. 1507-1516.
230. Assessment of the association between colchicine therapy and serious

- adverse events / B. A. Todd [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 974-980.
231. Tomlinson, B. Febuxostat (Teijin/Ipsen/TAP) / B. Tomlinson // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2005. – Vol. 6, № 11. – P. 1168-1178.
 232. Torralba, K. D. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions / K. D. Torralba, E. De Jesus, S. Rachabattula // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 15, № 6. – P. 499-506.
 233. The economic impact of gout: a systematic literature review / L. Trieste [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30, № 4 (suppl. 73). – P. 145-148.
 234. Uh, M. Febuxostat efficacy in allopurinol-resistant tophaceous gout / M. Uh, G. Reid // *J. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 204-206.
 235. Walker, V. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic / V. Walker, E. M. Stansbridge, D. G. Griffin // *Ann. Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 127-139.
 236. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout / M. Wang [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 32, № 11. – P. 1641-1648.
 237. Intra-articular glucocorticoids for acute gout / M. D. Wechalekar [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 120-125.
 238. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat / A. Whelton [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 7-13.
 239. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study / A. Whelton [et al.] // *Postgrad. Med.* – 2013. – Vol. 125, № 1. – P. 106-114.
 240. Wittköpper, K. Febuxostat / K. Wittköpper, J. Emons, A. El-Armouche // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2011. – Bd. 136, № 23. – S. 1270-1274.
 241. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis / P. Ye [et al.] // *Clin.*

- Ther. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 180-189.
242. Yu, K. H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout / K. H. Yu // *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov.* – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 69-75.
243. Zarowitz, B. J. Demographic and clinical profile of nursing facility residents with gout / B. J. Zarowitz, T. E. O'Shea // *Consult. Pharm.* – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 370-382.
244. Zdziennicka, A. Behavior of cationic surfactants and short chain alcohols in mixed surface layers at water-air and polymer-water interfaces with regard to polymer wettability I. Adsorption at water-air interface / A. Zdziennicka, B. Jaczuk // *J. Coll. Interf. Sci.* – 2010. – Vol. 349, № 1. – P. 374-383.
245. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks / Y. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 2. – P. 385-390.
246. Ziegler, R. Febuxostat versus allopurinol for hyperuricemia / R. Ziegler // *Med. Monatsschr. Pharm.* – 2006. – Vol. 29, № 10. – P. 384-388.