

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

О.В. Сняченко, Г.А. Игнатенко, Е.А. Субботина

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

Ключевые слова: подагра, сосуды, эндотелий, функция, лечение, клиника, эксперимент.

В начале XXI века во всем мире наблюдается рост численности больных подагрой [11, 22, 29, 36]. В США более 1% мужчин страдают этим заболеванием [23], а в некоторых регионах Украины его распространенность достигает 429 случаев на 100 тыс. населения [2].

В патогенезе подагры обсуждается роль эндотелиальной дисфункции сосудов (ЭДФ), в частности значение в ней провоспалительных цитокинов и E-селектина [18], которые, по данным R.C. Landis et al. [19] и D.R. Yagnik et al. [34], начинают продуцироваться фагоцитами периферической крови (моноцитами, нейтрофилами) от таких больных под действием мононатриевого урата *in vitro*. Именно эти факторы способны определять нарушения функции сосудистого эндотелия при рассматриваемом заболевании [13]. Отчасти восстанавливать эндотелиальную сосудистую функцию (ЭФ) при обострении подагрического артрита способны ингибиторы циклооксигеназы-2 [7, 32] и колхицин [16].

Совершенствование методов лечения подагры остается очень актуальной задачей [1, 5, 6]. В обобщенном варианте современные подходы к терапии больных подагрой представлены в работах B.N. Cronstein и R. Terkeltaub [12], T.K. Hoskison и R.L. Wortmann [15], K.Y. Kim et al. [17], причем, как известно, лечение немыслимо без использования урикономализующих препаратов [5, 8, 24, 33].

Цель работы — оценка влияния различных терапевтических мероприятий на состояние ЭФ у больных подагрой и анализ воздействия урикодепрессанта аллопуринола на состояние сосудистого эндотелия у животных с моделью заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находился 71 больной подагрой (все мужчины) в возрасте от 36 до 71 лет, в среднем $(51,5 \pm 1,06)$ года. Средняя продолжительность заболевания составляла $(10,0 \pm 0,94)$ года. В 11,3% случаев отмечена наследственная предрасположенность к подагре. Легкое течение патологического процесса констатировано у 5,6% пациентов, средней тяжести — у 45,1%, тяжелое — у

49,3%. Хроническая форма артрита была в 74,7% наблюдений, интермиттирующая — в 25,4%. Костные тофусы отмечены в 60,6% случаев, периферические — в 56,3%. У 59,2% обследованных наблюдался уролитиазный тип нефропатии, у 40,9% — латентный. В среднем скорость клубочковой фильтрации составила $(108,3 \pm 2,70)$ мл/мин.

Метаболический синдром наблюдался у 87,3% больных, причем в 53,5% от общего числа обследованных регистрировалась гиперинсулинемия (> 25 мкМЕ/мл). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован в 15,5% наблюдений, артериальная гипертонзия ($> 140/90$ мм рт. ст.) — в 45,1%, ишемическая болезнь сердца — в 52,1%, гиперлипидемия — в 84,5% (IIА тип установлен в 8,5% случаев, IIВ — в 50,7%, III — в 1,4%, IV — в 23,9%). Индекс массы тела Кетле был равен $35,4 \pm 0,18$.

На момент обследования гиперурикемия (> 420 мкмоль/л) отмечена у 87,3% больных, гиперурикемия (> 800 мг/сут) — у 47,9%. Средние показатели мочевой кислоты (МК) крови (МКк) составили $(617,2 \pm 18,49)$ мкмоль/л, мочи — $(874,6 \pm 43,46)$ мг/сут, клиренса мочевой кислоты — $(8,0 \pm 0,54)$ мл/мин, активности ксантиоксидазы (КО) — $(7,7 \pm 0,18)$ мкмоль/л/мин, аденозиндезаминазы — $(9,3 \pm 0,19)$ нмоль/мг/мин, 5-нуклеотидазы — $(8,9 \pm 0,24)$ нмоль/мг/мин.

Эксперимент проведен на 44 самцах белых крыс (масса ~240 г). Животным в корень хвоста вводили полный адьювант Фрейнда с селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислотой крупного рогатого скота (по 5 мг/кг массы животного) и давали в рационе аутолизат дрожжей (источник пуринов и нуклеиновых кислот) с молибдатом аммония (стимулятор КО) и инозином (предшественник МК) [3]. Аутолизат получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении 2 сут при $t = 60$ °С с дальнейшей стерилизацией при 1,3 атм, $t = 120$ °С в течение 30 мин. Затем в аутолизат добавляли 0,3 мг молибдата аммония и 100 мг инозина на одно животное в сутки. На такой диете крыс содержали в течение 4 нед. После этого их распределили на две группы: 1-ю, контрольную (26 особей), продолжали вскармливать смесью дрож-

жей, молибдата аммония и инозина, а во 2-й (основной, 18 особей) через специальный зонд ежедневно в полость желудка вводили ингибитор КО, урикодепрессант аллопуринол (50 мг на животное). Спустя месяц под эфирным и внутривентральным нембуталовым (50 мг/кг) наркозом путем декапитации крыс выводили из эксперимента.

С помощью световой микроскопии у животных с моделью подагры проводили морфологическое исследование тканей сердца, легких и почек. Морфологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону, антоциановым синим, ставили PAS-реакцию. Подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) отдельных структур по формуле: $СПП = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d)$, где a, b, c — количество животных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, a d — количество животных без этого признака.

Всем пациентам выполняли электрокардиографию (аппарат «Fukuda Denshi», Япония) и эхокардиографию (аппарат «Hewlett Packard», США). Содержание МК в сыворотке крови и моче, а также креатинина, глюкозы, общих липидов, холестерина, триглицеридов, фосфолипидов в крови исследовали с помощью анализатора «Vitalab-Flexog» (Голландия), активность ферментов пуринового обмена (КО, аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы) — спектрофотометрическим методом, фракции липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности — с применением анализатора «Helena Process» (Франция). Концентрации инсулина, эндотелина-1 (ЭТ-1), интерлейкинов (ИЛ)-1 β и -6, туморонекротического фактора α (TNF- α), простагландина (P_g) I₂, тромбоксана (Тх) A₂ и циклического гуанозинмонофосфата (GMP) в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) с использованием наборов реагентов «ProCon» (Россия) и «Amersham» (Великобритания). Уровень азота оксида в крови оценивали по конечным продуктам его метаболизма — нитритам (NO₂), применив методику с реактивом Гриса (абсорбцию раствора измеряли при длине волны 546 нм, а в виде стандарта использовали натрия нитрит). В качестве контроля обследованы 20 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 60 лет.

91,6% больных подагрой в комплексном лечении получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 90,1% — аллопуринол, 45,1% — гипотензивные средства, 31,0% — антиагреганты, 25,4% — метформин, 23,9% — полиферментные смеси (ПФС). При артралгиях из НПВП использовали производные арилуксусной (препараты диклофенака натрия) или пропиононовой кислот (препараты ибупрофена), и/или селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб). В случаях гипертриглицеридемии применяли фенофибрат, а при гиперхолестеринемии — ловастатин или симвастатин, из антиагрегантов использовали дипиридамола либо пентоксифиллин. Системная энзимотерапия ПФС включала применение «Вобэнзима» или «Флогэнзима».

53,1% больным, получавшим гипотензивные средства, назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприл или лизиноприл и блокатор рецепторов ангиотензина (БРАТ) лозартан, обладающие восстанавливающим действием в отношении ЭФ. Метформин включали в комплекс лечения больных с метаболическим синдромом. Эффективность лечения оценивали спустя 3—23 нед от его начала (в среднем через $(6,7 \pm 0,57)$ нед). Под «значительным улучшением» понимали исчезновение жалоб больных и гиперурикемии, нормализацию артериального давления и функции почек. Обязательными считали последние три параметра.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (σ), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао, хи-квадрат и достоверность статистических показателей (P).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффект лечения не достигнут у 1,4% больных, у 9,9% констатировано незначительное улучшение, у 71,8% — улучшение и у 16,9% — значительное улучшение. На эффективность терапии влияют тяжесть течения заболевания (P = 0,013), костные тофусы (P = 0,011), функциональное состояние почек (P = 0,001), индекс массы тела (P = 0,011), диастолическая и систолическая дисфункции левого желудочка сердца (соответственно P = 0,011 и P < 0,001), уровень инсулинемии (P = 0,009), активность в крови 5-нуклеотидазы (P = 0,045). В отношении последнего параметра данные дисперсионного анализа подтверждены и регрессионным (P = 0,044). Полученные результаты лечения имеют достоверную связь только с использованием НПВП (P < 0,001), аллопуринола (P < 0,001) и ПФС (P = 0,011).

У здоровых людей показатели в крови ЭТ-1 составляют $(4,1 \pm 0,11)$ пг/мл, ИЛ-1 — $(58,6 \pm 0,57)$ пг/мл, ИЛ-6 — $(6,0 \pm 0,21)$ пг/мл, TNF- α — $(56,4 \pm 1,54)$ пг/мл, P_gI₂ — $(77,6 \pm 11,82)$ нг/мл, ТхA₂ — $(7,8 \pm 1,69)$ нг/мл, NO₂ — $(5,1 \pm 0,06)$ мкмоль/л, GMP — $(11,1 \pm 0,19)$ пмоль/мл. Подагра сопровождается повышением на 66% концентрации ЭТ-1 (P < 0,001), на 19% ИЛ-1 (P = 0,016), на 6% NO₂ (P = 0,025) и на 14% GMP (P = 0,007) на фоне 4-кратного уменьшения содержания P_gI₂ (P < 0,001). В целом изменения (M \pm σ) параметров ЭТ-1 установлены у 85,9% больных, ИЛ-1 — у 60,6%, P_gI₂ — у 7,0%, NO₂ — у 40,9%, GMP — у 57,8%. Существуют обратные корреляционные связи между уровнями в крови ЭТ-1 и GMP (P = 0,011), P_gI₂ и ТхA₂ (P = 0,041). В свою очередь концентрация ИЛ-1 прямо соотносится с содержанием ИЛ-6 (P = 0,004) и TNF- α (P = 0,031), ИЛ-6 — с ТхA₂ (P = 0,005), ТхA₂ — с NO₂ (P = 0,035).

Необходимо отметить, что на роль ИЛ-1 в патогенезе подагры указывают M.L. Chen et al. [10], H. Hayashi и K. Onozaki [14], S.F. Lo et al. [20], ИЛ-6 — W. Urano et al. [30], N. Yoshio et al. [35], TNF- α — T. McNearney, et al. [21], S. Schweyer et al. [25], F. Soriano, et al. [26], ТхА₂ — E. Ben-Chetrit et al. [7]. Кроме того, сегодня обсуждается значение нарушений системы метаболизма азота оксида при подагре [4, 27, 31], поскольку кристаллы мононатриевого урата у таких больных способны активировать индуцибельную оксидазотную синтетазу [9].

Среди исходных показателей ЭФ качество лечения зависит от концентрации в крови провоспалительного TNF- α ($P = 0,033$) и вазоконстриктора ТхА₂ ($P = 0,002$), которые в меньшей или большей степени ухудшают результаты терапии (соответственно $P = 0,515$ и $P = 0,007$). Только содержание в крови ТхА₂ достоверно уменьшается на фоне лечения ($P = 0,015$), причем параметры ЭТ-1, ИЛ-1, TNF- α , Pgl₂, NO₂ и GMP к концу наблюдения остаются достоверно измененными по сравнению с аналогичными у здоровых людей.

На интегральную динамику состояния ЭФ в процессе лечения оказывают воздействие наследственная предрасположенность к подагре ($P = 0,001$), функциональное состояние почек ($P = 0,025$), исходные уровни гликемии ($P < 0,001$) и инсулинемии ($P < 0,001$), а также систолическая функция левого желудочка сердца ($P = 0,046$). Отметим, что типы нарушений пуринового обмена и гиперлипидемии, а также различные группы использованных препаратов на интегральную ЭФ при подагре влияют незначительно.

С учетом того, что иАПФ, БРАТ и ПФС способны восстанавливать ЭФ при другой патологии, был проведен дополнительный анализ у больных подагрой. Без назначения ПФС ни один из изученных параметров ЭФ не претерпевает каких бы то ни было существенных изменений. На фоне же системной энзимотерапии констатируется уменьшение тромбоксанемии с ($9,7 \pm 0,51$) до ($8,2 \pm 0,31$) нг/мл ($P = 0,012$), нормализуется в крови содержание ИЛ-1. Совершенно недостаточно воздействует на показатели ЭФ лечение без иАПФ и БРАТ, тогда как эти стимуляторы синтеза азота оксида вызывают повышение концентрации Pgl₂ с ($13,5 \pm 0,48$) до ($18,4 \pm 1,66$) нг/мл ($P = 0,017$) и GMP с ($11,5 \pm 0,58$) до ($13,8 \pm 0,72$) пмоль/мл ($P = 0,015$), при уменьшении ТхА₂ с ($10,1 \pm 0,55$) до ($8,7 \pm 0,40$) нг/мл ($P = 0,017$).

У животных с экспериментальной подагрой наблюдается влияние концентрации МКк на интегральное состояние сосудов сердца ($P < 0,001$). При этом в большей степени определяется тяжесть склероза/гиалиноза ($P = 0,009$). Однофакторный дисперсионный анализ показывает воздействие урикемии на периваскулярную инфильтрацию и склероз легочных сосудов (соответственно $P < 0,001$ и $P = 0,003$), но не на венозное полнокровие, периваскулярную инфильтрацию и склероз сосудов сердца, степень склероза/гиалиноза легочных сосудов.

Аллопуринол [4-окси-пиразоло-(3,4- α /пиримидин)] является структурным аналогом гипоксантина и препятствует образованию МК за счет подавляющего действия на КО — фермент, превращающий гипоксантин в ксантин и затем ксантин в МК. Гипоксантин и ксантин имеют почти в 10 раз большую растворимость, чем МК, и таким образом аллопуринол предупреждает кристаллизацию мононатриевого урата. КО усиливает процессы свободнорадикального окисления, что вызывает повреждение эндотелиальных клеток почек. В свою очередь аллопуринол обладает мощным антиоксидантным эффектом и вызывает синхронное повышение экскреции ксантина почками уменьшению МКм. В эксперименте показано, что аллопуринол отчетливо угнетает активность КО, но при этом какой бы то ни было противовоспалительный эффект препарата отсутствует [28]. Если у нелеченных животных уровень МКк составил ($235,3 \pm 12,69$) мкмоль/л, то на фоне аллопуринола — ($115,4 \pm 7,35$) мкмоль/л ($P < 0,001$). Депозиты МК в тканях сердца отмечены у 88,5% крыс 1-й группы и у 33,3% — 2-й ($P < 0,001$), а отложения МК в тканях легких — соответственно у 69,2% и 16,7% ($P = 0,001$).

В процессе урикодепрессивной терапии на 43,6% уменьшилась частота гипертрофии кардиомиоцитов ($P = 0,004$), на 38,9% — их некроза ($P = 0,001$), на 59,0% — лимфомакрофагальной инфильтрации стромы миокарда ($P < 0,001$), на 42,8% — венозного полнокровия сосудов сердца ($P = 0,004$), на 48,7% — склероза эндокарда ($P = 0,001$), на 53,0% — перибронхиальной инфильтрации и наличия лимфоидных фолликулов в бронхах ($P < 0,001$), на 36,7% — перибронхиального склероза ($P = 0,004$). Частота таких признаков, как дистрофия кардиомиоцитов, отек и склероз стромы миокарда, периваскулярная инфильтрация и склероз сосудов сердца, склероз/гиалиноз сосудов сердца и легких, клеточная инфильтрация эндокарда, эмфизема легких и легочные ателектазы, наличие эпителия и макрофагов в просвете альвеол, клеточная инфильтрация и склероз межальвеолярных перегородок, лимфоидные фолликулы в бронхах и склероз их стенок под влиянием аллопуринола не изменяется, а частота периваскулярной инфильтрации легочных сосудов увеличивается (!) с 65,4 до 100,0% ($P = 0,005$). Таким образом, урикодепрессивная терапия ингибитором КО, к сожалению, не оказывает положительного действия на развитие поражений сосудов кардиореспираторной системы.

СПП легочных сосудов после лечения аллопуринолом не изменяется. Вместе с тем тяжесть других признаков заболевания под влиянием аллопуринола уменьшается. Так, если в 1-й группе животных СПП кардиомиоцитов составил $1,89 \pm 0,232$, то во 2-й был на 55% меньше ($P = 0,002$), стромы миокарда — соответственно $1,53 \pm 0,059$ и на 40% ($P < 0,001$), сосудов сердца — $1,56 \pm 0,126$ и на 32% ($P = 0,024$), альвеол — $1,32 \pm 0,089$ и на 39% ($P = 0,001$), межальвеолярных перегородок —

1,42 ± 0,162 и на 65% ($P < 0,001$), бронхов — 1,97 ± 0,101 и на 38% ($P < 0,001$).

Во 2-й группе крыс с экспериментальной подагрой не установлено влияния урикемии на интегральное состояние морфологических признаков поражения кардиореспираторной системы, сосудов сердца и легких. Этот факт подтверждают данные регрессионного анализа СПП отдельных структур по отношению к МКк и дисперсионного анализа по отношению к депозитам МК в тканях легких. Необходимо отметить, что отложения МК в тканях сердца усугубляют интерстициальные повреждения сердечной мышцы ($P = 0,022$), бронхов ($P = 0,022$), сосудов сердца ($P = 0,001$) и легких ($P = 0,048$). С уровнем урикемии прямо коррелируют параметры СПП отека стромы миокарда ($P = 0,032$) и периваскулярной инфильтрации легочных сосудов ($P < 0,001$), причем первая связь вследствие влияния МКк подтверждается данными регрессионного анализа ($P = 0,027$), а вторая — дисперсионного ($P = 0,006$). Частота пролиферации эндотелия сосудов сердца, легких и почек у животных 1-й и 2-й групп мало отличается. При этом у крыс, леченных аллопуринолом, концентрации МКк и степень пролиферации эндотелия сосудов сердца, легких, почек не коррелируют.

Степень пролиферации эндотелия легочных сосудов усугубляют отложения МК в тканях сердца ($P = 0,007$), тогда как влияния уровня МКк не наблюдается. Кроме того, нет связи с депозитами МК в бронхолегочной системе. Во 2-й группе животных не отмечены различия уровней урикемии с пролиферацией и без таковой сосудистого эндотелия сосудов. Степень пролиферации эндотелия сосудов сердца, легких и почек оказывает влияние на СПП стромы миокарда (соответственно $P < 0,001$, $P < 0,001$, $P = 0,003$) и СПП поврежденных легочных сосудов ($P = 0,018$, $P < 0,001$, $P = 0,043$). Кроме того, от эндотелия сосудов сердца и почек зависит тяжесть повреждений кардиальных сосудов (соответственно $P = 0,002$ и $P = 0,045$), а только от почечного эндотелия (капилляров клубочков и артериол) — изменения кардиомиоцитов ($P < 0,001$).

Выраженность пролиферации эндотелия сосудов сердца и легких животных 2-й группы влияет на интегральную тяжесть других признаков сосудистой патологии (соответственно $P = 0,001$ и $P < 0,001$). От эндотелия первого органа прямо зависит степень венозного полнокровия ($P = 0,049$), а от второго — склероз/гиалиноз кардиальных сосудов и периваскулярная клеточная инфильтрация пульмональных сосудов (соответственно $P = 0,003$). Следует подчеркнуть, что эндотелиальная пролиферация в почках позитивно воздействует на периваскулярную инфильтрацию в сердце ($P = 0,020$) и в легких ($P = 0,002$), на склероз/гиалиноз сосудов сердца ($P = 0,002$) и периваскулярный склероз сосудов легких, причем с последним признаком имеет место обратное соотношение ($P = 0,037$).

В целом урикодепрессант аллопуринол влияет на СПП структур сердца и легких ($P < 0,001$), а также на интегральные морфологические признаки сосудистой патологии ($P = 0,045$) у животных с экспериментальной подагрой, но не на степень пролиферации эндотелия, хотя и наблюдается положительное воздействие на эндотелиальные сосудистые изменения в легких ($P = 0,017$). Ингибитор КО способен уменьшать периваскулярные инфильтрацию и склероз в сердце (соответственно $P = 0,026$ и $P = 0,018$) и в легких ($P = 0,031$ и $P = 0,039$).

ВЫВОДЫ

1. Улучшение или значительное улучшение в процессе лечения достигаются у 89% больных подагрой, что зависит от тяжести течения заболевания, наличия костных тофусов и метаболического синдрома, функционального состояния почек и левого желудочка сердца, исходных показателей в крови TNF- α , TxA₂ и активности 5-нуклеотидазы, а ЭДФ является основанием для назначения пациентам ПФС, иАПФ и /или БРАТ, причем критерием такой терапии служат параметры тромбоксан и простагландинемии.

2. Пролиферация эндотелия сосудов легких развивается у 85% животных с экспериментальной подагрой, почек — у 69%, сердца — у 62%, а ее степень определяет тяжесть поражения кардиомиоцитов, стромы миокарда, эндокарда, бронхов, альвеол и межальвеолярных перегородок, сосудов сердца и легких, что прямо соотносится с уровнем урикемии и отложением МК в тканях кардиореспираторной системы, вызывая развитие пери- и интраваскулярных склеротических изменений.

3. Ингибитор КО — аллопуринол, обладая гипоурикемическим действием, в эксперименте на животных смягчает тяжесть поражения структур сердца и легких, не воздействуя положительно на частоту сосудистой патологии и пролиферации эндотелия, которая в свою очередь оказывает негативное влияние на степень периваскулярной инфильтрации и развитие склеротических изменений в стенке сосудов, что на фоне урикодепрессивной терапии оправдывает дополнительное назначение больным подагрой средств, восстанавливающих ЭФ.

4. Полученные данные позволяют дать следующие рекомендации, которые в перспективе могут использоваться на практике: а) содержание в крови больных подагрой TxA₂ > 13 нг/мл (> M + 3m здоровых людей) является основанием для назначения системной энзимотерапии с использованием «Вобэнзима» или «Флогэнзима»; б) при повышении артериального давления показатели Pgl₂ < 42 нг/мл (< M – 3m больных с артериальной гипертензией) требуют назначения иАПФ и/или БРАТ; в) комплексное лечение больных подагрой с использованием аллопуринола должно сочетаться со средствами, восстанавливающими ЭФ, например, с иАПФ, БРАТ, нитратами, статинами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення // Укр. ревматол. журн.— 2003.— Т. 13, № 2.— С. 3—7.
2. Коваленко В.М. Ревматологія в Україні: підсумки і перспективи // Укр. ревматол. журн.— 2005.— Т. 21, № 3.— С. 3—11.
3. Сняченко О.В., Баринов Э.Ф. Подагра.— Донецьк: Донеччина, 1994.— 248 с.
4. Сняченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтичній практиці.— Донецьк: Юго-Восток, 2001.— 290 с.
5. Сняченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри // Укр. ревматол. журн.— 2003.— Т. 11, № 1.— С. 35—41.
6. Сняченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія // Медицина залізничного транспорту України.— 2004.— Т. 9, № 1.— С. 96—100.
7. Ben-Chetrit E., Fischel R., Hinz B., Levy M. The effects of colchicine and hydroxychloroquine on the cyclo-oxygenases COX-1 and COX-2 // *Rheumatol. Int.*— 2005.— Vol. 25, N 5.— P. 332—335.
8. Bull P.W., Scott J.T. Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 16.— P. 1246—1248.
9. Chen L., Hsieh M.S., Ho H.C. et al. Stimulation of inducible nitric oxide synthase by monosodium urate crystals in macrophages and expression of iNOS in gouty arthritis // *Nitric Oxide.*— 2004.— Vol. 11, N3.— P. 228—236.
10. Chen M.L., Huang C.M., Tsai C.H., Tsai F.J. Interleukin-1beta gene polymorphisms in Taiwanese patients with gout // *Rheumatol. Int.*— 2005.— Vol. 25, N 3.— P. 179—182.
11. Choi H. Epidemiology of crystal arthropathy // *Rheum. Dis. Clin. North Am.*— 2006.— Vol. 32, N 2.— P. 255—273.
12. Cronstein B.N., Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment // *Arthr. Res. Ther.*— 2006.— Vol. 8, suppl. 1.— P. S3—4.
13. Haskard D.O., Landis R.C. Interactions between leukocytes and endothelial cells in gout: lessons from a self-limiting inflammatory response // *Arthr. Res.*— 2002.— Vol. 4, suppl. 3.— P. S91—97.
14. Hayashi H., Onozaki K. Interleukin-1 (IL-1) alpha, beta, IL-1 receptor, IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) // *Nippon Rinsho.*— 2005.— Vol. 63, suppl. 8.— P. 60—64.
15. Hoskison T.K., Wortmann R.L. Advances in the management of gout and hyperuricaemia // *Scand. J. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 35, N4.— P. 251—260.
16. Huang W.Y., Sun H., Pan X.Q. et al. Effects of colchicine on synthesis and excretion of cytokines and extracellular matrix by human renal fibroblasts // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*— 2004.— Vol. 42, N7.— P. 524—528.
17. Kim K.Y., Schumacher R.H., Hunsche E. et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout // *Clin. Ther.*— 2003.— Vol. 25, N6.— P. 1593—1617.
18. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D. et al. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? // *Arch. Ophthalmol.*— 2006.— Vol. 124, N 1.— P. 87—94.
19. Landis R.C., Yagnik D.R., Florey O. et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages // *Arthr. Rheum.*— 2002.— Vol. 46, N11.— P. 3026—3033.
20. Lo S.F., Huang C.M., Tsai C.H. et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in Taiwanese patients with gout // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2005.— Vol. 23, N 1.— P. 85—88.
21. McNearney T., Baethge B.A., Cao S. et al. Excitatory amino acids, TNF-alpha, and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies // *Clin. Exp. Immunol.*— 2004.— Vol. 137, N 3.— P. 621—627.
22. Mikuls T.R., Saag K.G. New insights into gout epidemiology // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2006.— Vol. 18, N 2.— P. 199—203.
23. Saag K.G., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout // *Arthr. Res. Ther.*— 2006.— Vol. 8, suppl. 1.— P. S2—3.
24. Schlesinger N., Schumacher H.R.J. Gout: can management be improved? // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2001.— Vol. 13.— P. 240—244.
25. Schweyer S., Hemmerlein B., Radzun H.J., Fayyazi A. Continuous recruitment, co-expression of tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinases, and apoptosis of macrophages in gout tophi // *Virchows Arch.*— 2000.— Vol. 437, N5.— P. 534—539.
26. Soriano F., Campana V., Moya M. et al. Photobiomodulation of pain and inflammation in microcrystalline arthropathies: experimental and clinical results // *Photomed. Laser Surg.*— 2006.— Vol. 24, N 2.— P. 140—150.
27. Squadrito G.L., Cueto R., Splenser A.E. et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid // *Arch. Biochem. Biophys.*— 2004.— Vol. 376, N 2.— P. 333—337.
28. Stamp L., Gow P., Sharples K., Raill B. The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland // *Aust. NZ J. Med.*— 2000.— Vol. 30.— P. 567—572.
29. Teng G.G., Nair R., Saag K.G. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of gout // *Drugs.*— 2006.— Vol. 66, N12.— P. 1547—1563.
30. Urano W., Yamanaka H., Tsutani H. et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis // *J. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 29, N 9.— P. 1950—1953.
31. Ventura-Martinez R., Deciga-Campos M., Diaz-Reval M.I. et al. Peripheral involvement of the nitric oxide-cGMP pathway in the indomethacin-induced antinociception in rat // *Eur. J. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 503, N 1—3.— P. 43—48.
32. Wollheim F.A. New studies of COX-inhibitors, yet issues remain // *Lakartidningen.*— 2003.— Vol. 100, N38.— P. 2927—2931.
33. Wortmann R.L. Gout and hyperuricemia // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 14.— P. 281—286.
34. Yagnik D.R., Evans B.J., Florey O. et al. Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation // *Arthr. Rheum.*— 2004.— Vol. 50, N7.— P. 2273—2280.
35. Yoshio N., Tsutani H., Ueda T. Interleukin 6 deduces serum urate concentration // *Nippon Rinsho.*— 2003.— Vol. 61, suppl. 1.— P. 455—458.
36. Zaka R., Williams C.J. New developments in the epidemiology and genetics of gout // *Curr. Rheumatol. Rep.*— 2006.— Vol. 8, N 3.— P. 215—223.

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ СУДИН ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ**О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, К.О. Суботіна**

Поліпшення або значне поліпшення у процесі лікування досягається у 89% хворих на подагру, що залежить від початкових концентрацій у крові туморонекротичного фактора, тромбоксану-A2 і активності 5-нуклеотидази, а критерієм ефективності терапії є параметри тромбоксан- й простациклінемії. Інгібітор ксантиноксидази алопуринол, який володіє гіпоурикемічною дією, в експерименті на тваринах пом'якшує тяжкість ураження структур серця та легенів, позитивно не впливаючи на частоту судинної патології й проліферації ендотелію, котра своєю чергою негативно позначається на ступені периваскулярної інфільтрації і розвитку склеротичних змін у стінці судин.

VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH URATIC ARTHRITIS**O.V. Sinjachenko, G.A. Ignatenko, E.A. Subbotina**

Improvement or significant improvement was in gained in 89% of patients with uratic arthritis during the treatment. This depended on the baseline blood indices of tumor necrotic factor, thromboxane-A2 and 5-nucleotidases activity. Parameters of thromboxanaemia and prostacyclinaemia were hypo-uricemic action considered as a criterion of the treatment efficiency. It has been shown that allopurinol, inhibitor of xanthine oxidase with hypouricemic effect, attenuated the severity of heart and lungs structural injuries in the experiments on animals without affecting vascular system and endothelial proliferation, which in turn causes negatively effects on the degree of peri-vascular infiltration and development of sclerotic alterations in vascular wall.