

*На правах рукописи*

**БРЫЖАТАЯ ЮЛИЯ ОЛЕГОВНА**

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

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк-2017

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г.Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,

**Мухин Игорь Витальевич**

Официальные оппоненты:

**Ребров Борис Алексеевич,**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины факультета последипломного образования ГУ «Луганский государственный медицинский университет им.Святителя Луки»,

**Крутиков Евгений Сергеевич,**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая организация:

**Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР**

Защита состоится «21» декабря 2017 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Подагра является системным воспалительным заболеванием, развивающимся вследствие отложения в суставах, почках и других органах солей мононатриевого урата, а также формирования тофусов у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами (Долженко М.Н., 2011; Nemes P., 2012; Cottrell E., 2013).

Повсеместно наблюдается увеличение численности больных подагрой (Рудіченко В. М., 2011; Manger B., 2012; Hayward R.A., 2013; Martillo M.A., 2014), распространенность которой составляют 3-5% (Singh J. A., 2012-2013; Richette P., 2013), а у мужчин трудоспособного возраста превышает 10% (Robinson P.C., 2013; Cottrell E., 2013).

В странах СНГ подагрой в среднем страдает 10-20 человек на 10 тыс. населения (Коваленко В.М., 2012-2013). В США по разным оценкам заболевание установлено у 8-10 млн. больных (George R. L., 2012; Mount D. B., 2013). 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 (Безродний В.Б., 2013; Палієнко І.А., 2013; Bolzetta F., 2013). Высказывается мысль о существовании некой «новой эпидемии» подагры в начале XXI столетия (Kedar E. A., 2012), наносящей большой медико-социальный и экономический ущерб государствам в связи с частой временной и стойкой нетрудоспособностью больных (Trieste L., 2012).

Артериальная гипертензия у больных подагрой рассматривается в качестве одного из компонентов метаболического синдрома и регистрируется с частотой от 25 до 90% (Арьев А.Л., 2012; Маркелова Е.И., 2012; Барскова В.Г., 2012; Беловол А.Н., 2014). 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) (Беленков Ю.Н., 2007; Баланова Ю.А., 2014). 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 (Журавлева Л.В., 2011; Беялов Ф.И., 2012).

Одним из значимых механизмов, участвующих в патогенезе гипертензивного, почечного и суставного синдромов при подагре являются вязкостные и вязкостно-реологические нарушения (Shao P., 2011). В течение последних 5 лет стала интенсивно изучаться клинко-патогенетическая значимость нарушений адсорбционно-реологических свойств крови (АРСК) при воспалительно-дегенеративных заболеваниях суставов с изменениями вязкоэластичных, поверхностно активных и релаксационных свойств (Антонова, Л. Н., 2011; Думанский Ю.В., 2011; Синяченко О.В., 2011-2012).

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

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.

### **Степень разработанности темы**

Среди публикаций посвященных изучению подагры преобладают работы, посвященные исследованию патогенеза, разработке и оценке эффективности терапии подагры (Журавлева Л.В., 2011; Палієнко І.А., 2013; Поворознюк В.В., 2013; Vardin T., 2013). Особенности патогенеза, диагностики, лечения и профилактики подагры в рамках коморбидности рассматриваются довольно редко, в основном в контексте метаболического синдрома (Арьев А.Л., 2012; Баринов Э.Ф., 2012; Сміян С.І., 2013; Якименко Е.А., 2013). Вместе с тем, все исследователи единодушно сходятся во мнении, что наиболее частой коморбидной патологией при подагре являются артериальная гипертензия и ИБС (Clarson L., 2013; Gibson T.J., 2013; Gustafsson D., 2013; Hayward R.A., 2013). Именно такая синтропия и обуславливает чрезмерно высокую частоту заболеваемости, инвалидности и смертности от атеротромботических кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений при подагре (Арбузова С.Б., 2011; Баринов Э.Ф., 2012; Сердюк М.Н., 2013; McAdams-Demarco M.A., 2012). Такое положение дел свидетельствует о необходимости поиска новых диагностических и терапевтических подходов для изучения и коррекции адсорбционно-реологических параметров крови, позволяющих проведение оптимальной первичной и вторичной кардио- и вазопротекции у гипертензивных больных подагрой (Синяченко О.В., 2011; Ребров А.П., 2011; Crittenden D.V., 2013).

**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 (ПУ), модуля вязкоупругости (ВУ) и натяжения (ПН), времени релаксации (ВР), фазового угла (ФУ) тензиореограмм, углов наклона (УН), реальной вязкоупругости (УРВУ) и интегральной (ИУВУ) при уrolитиазом 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 такие 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 Мо), 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.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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.

**Методология и методы исследования:** клинические (расспрос, физикальное обследование, измерение артериального давления), инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, рентгенография суставов, денситометрия бедренной кости, сонография суставов и внутренних органов), физико-химические, биохимические, атомноабсорбционный спектрометрический, 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, оксалурии, урикурии, фибронектинурии,  $\beta_2$ -микроглобулинурии и нитридурии, клиренса креатинина, клиренса мочевой кислоты, клиренса оксипуринола и клиренса кальция, 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 средств и методов исследований, что подтверждаются 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. Используются авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках. Основные положения диссертации доложены 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 «Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине»; 13 статей, из которых 8 включены в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой народной республики, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (3 – самостоятельные); 1 патент и 8 тезисов в сборниках материалов съездов и научно-практических конференций.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Полученные результаты внедрены в практику лечебных учреждений: Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделения неотложной кардиологии, ревматологического и нефрологического отделений); городской клинической больницы №5 (ревматологическое отделение); учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (отделение кардиологии), а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. По материалам диссертации получен патент Украины на полезную модель № 75339, а также внедрено рационализаторское предложение «Способ коррекции адсорбционно-реологических свойств крови у гипертензивных больных подагрой» Автор: Игнатенко Г.А., соавторы: Мухин И.В., Брыжата Ю.О. (подано 10.10.2016. признано рационализаторским с 17.10.2016 и зарегистрировано в журнале регистрации рационализаторских предложений под №6153).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 151 странице машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 246 ссылки (из них 162 латиницей), иллюстрирована 34 рисунками и 31 таблицей.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** 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 заболевания 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. I стадия хронической болезни почек (ХБП) имела место у 19 (21,4% от общего числа пациентов), II – у 15 (соответственно 16,9%), III – у 11 (12,4%), IV – у 3 (3,4%).

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

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 $\times$ см $^{-5}$ . 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%).

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<sub>0,01</sub>) 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. В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности при времени 1200 с (Думанский Ю. В., 2011; Синяченко О.В., 2012). 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), а также реологический урикемический коэффициент (РУК).

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,  $\beta$ 2-микроглобулина и электролитов (К, Na, Ca, Mg, Cl, P). Подсчитывали почечные клиренсы (С) МК (С<sub>UA</sub>), креатинина (С<sub>Cr</sub>), К (С<sub>K</sub>), Na (С<sub>Na</sub>), Ca (С<sub>Ca</sub>), Mg (С<sub>Mg</sub>), Cl (С<sub>Cl</sub>), P (С<sub>P</sub>). Параметры ОП в сыворотке крови и С<sub>оп</sub> определяли расчетным методом. 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 спектроскопии (электрографитовый атомизатор «SolAAr-Mk2-MOZe», Великобритания) было изучено в волосах содержание ассоциированных с пуриновым обменом таких микроэлементов, как Mo и Pb (Pb, кроме того, определяли и в сыворотке крови). В качестве контроля обследовано 30 нормативных практически здоровых людей, среди которых было 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 63 лет (в среднем 35,7±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). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао (WR), Макнемара-Фишера ( $\chi^2$ ) и достоверность статистических показателей (p).

**Результаты исследования и их обсуждение.** У гипертензивных больных подагрой показатели ПВ сыворотки крови составляют 14,7±0,37 мН/м, ПУ – 39,8±0,90 мН/м, ВУ – 17,4±0,83 мН/м, ВР – 141,9±4,47 с, ПН – 41,4±0,34 мН/м, УН – 19,7±0,68 мН/м<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup>, ФУ±6,59 мН/м<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup>, УРВУ – 18,6±0,60 град, ИУВУ –

5,8±1,02 о.е., По сравнению со здоровыми людьми 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. Отрицательные значения угла мнимой ВУ обнаружены у 4 (13,3%) здоровых людей и 17 (19,1%) гипертензивных больных подагрой ( $\chi^2=0,51$ ,  $p=0,474$ ).

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 ( $WR=3,56$ ,  $p<0,001$ ).

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  $r=+0,228$ ,  $p=0,041$ ).

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  $\Phi Y > 300 \text{ мН/м}^{-1}\text{с}^{1/2}$  ( $>M+SD$  больных с хронической формой подагрического артрита) указывают на возможную трансформацию интермиттирующего варианта суставного синдрома в хронический. 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 ( $t=2,41$ ,  $p=0,018$ ). 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 ( $WR=1,26$ ,  $p=0,264$ ), устеоузуры ( $WR=1,58$ ,  $p=0,123$ ), артрокальцинаты ( $WR=0,41$ ,  $p=0,947$ ) и кисты Бейкера ( $WR=1,06$ ,  $p=0,403$ ), что отражает выполненный ANOVA/MANOVA.

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 ( $r=-0,349$ ,  $p=0,001$ ). 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%). Нами установлена определенная патогенетическая роль нарушений АРСК при подагрическом артрите. 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. 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, артрокальцинозов и кист Бейкера.

По сравнению с латентным, уролитиазный тип подагрической нефропатии сопровождается статистически большими показателями ПН ( $t=4,1$ ,  $p=0,045$ ). По данным однофакторного дисперсионного анализа, 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 ( $D_r=-0,264$ ,  $p=0,017$ ), УН ( $r=+0,245$ ,  $p=0,027$ ) и УРВУ ( $r=-0,231$ ,  $p=0,038$ ), но прямо соотносится с ИУВУ ( $r=+0,228$ ,  $p=0,041$ ). 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% ( $t=2,97$ ,  $p=0,004$ ).

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-Рао, на интегральные показатели мочи оказывают воздействие тип нефропатии ( $WR=196,27$ ,  $p=0,018$ ), но не стадия ХПН ( $WR=1,14$ ,  $p=0,309$ ). 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 уролитиазный типы подагрической нефропатии не отличаются между собой по частоте выявления протеинурии, лейкоцитурии и оксалатурии, но в случаях мочекаменной болезни кристаллы моносодиевого урата в моче присутствовали в 2,9 раза чаще ( $\chi^2=7,13$ ,  $p=0,008$ ).

При уролитиазном 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 ( $t=2,65$ ,  $p=0,013$ ).

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%  $C_{Ca}$  ( $t=2,02$ ,  $p=0,048$ ). 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, что между РУК крови и ПН мочи существует прямая корреляционная связь.

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 ХПН 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 ( $r=+0,228$ ,  $p=0,041$ ). 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 ( $D=3,23$ ,  $p<0,001$ ).  $C_{Cr}$  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 ( $r=-0,259$ ,  $p=0,020$ ).

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. 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 ХПН (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,  $p=0,001$ ).

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 ( $D=2,85$ ,  $p=0,042$ ).

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% ( $t=2,75$ ,  $p=0,007$ ).

Уролитиазный 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% ( $t=3,01$ ,  $p=0,004$ ). 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% ( $t=2,10$ ,  $p=0,039$ ). 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  $D=3,59$ ,  $p=0,010$ ).

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 КД оказывает воздействие на форму артрита ( $D=4,05$ ,  $p=0,047$ ), типа 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 ( $D=5,99$ ,  $p=0,013$ ).

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.

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 ( $D=3,65$ ,  $p=0,009$ ). 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 ( $D=4,75$ ,  $p=0,005$ ).

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 ( $r=-0,452$ ,  $p=0,011$ ).

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  $r=+0,298$ ,  $p=0,007$ ;  $r=+0,219$ ,  $p=0,049$ ;  $r=+0,257$ ,  $p=0,022$ ;  $r=+0,231$ ,  $p=0,037$ ).

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.

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. На 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 ( $D=3,67$ ,  $p=0,030$ ), 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 ( $r=-0,528$ ,  $p=0,008$ ).

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 ( $D=10,19$ ,  $p<0,001$ ), артрокальциатов ( $D=4,61$ ,  $p=0,013$ ), 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 ( $D=5,71$ ,  $p=0,005$ ).

ANOVA 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 тестам электролитовыделительной функции почек, как  $C_K$  ( $r=+0,282$ ,  $p=0,022$ ) и  $C_{Na}$  ( $r=+0,298$ ,  $p=0,015$ ). 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 параметров АРСК существуют прямые корреляционные связи (соответственно  $r=+0,266$ ,  $p=0,029$  и  $r=+0,236$ ,  $p=0,034$ ). 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  $WR=3,01$ ,  $p=0,007$ ). 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 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 ( $t=3,59$ ,  $p=0,001$ ).

## 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,  $\beta$ 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).

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 плумбеми), 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 ИУВУ  $> 15$  о.е. являются прогнознегативными в отношении функции почек, а ИУВУ  $> 20$  о.е. и свидетельствуют о наличии и прогрессировании ХПН.

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

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

5. АУК  $> 40$  о.е. указывает на высокий уровень Рв в волосах гипертензивных больных подагрой, а РУК  $< 1,5$  о.е. – на наличие гиперплумбеми.

6. ВР  $> 180$  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 НТ  $> 7$  нмоль/мл×мин, уровней ПУ  $> 48$  мН/м, УРВУ  $> 24$  град при содержании в крови ОП  $< 36$  мкмоль/л и нитритов в моче  $< 5$  мкмоль/л.

### **ПЕЧАТНЫХ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Монография**

1. Ревматология / Ю.О. Брыжатая, Г.А. Гончар, М.В. Ермолаева, Л.В. Лукашенко, О.В. Синяченко, И.В. Тов // Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине; под редакцией Ю.В. Думанского. – Донецк, 2011. – С. 232-233. Автор участвовала в отборе больных.

#### **Публикации в рецензируемых научных изданиях**

2. Брыжатая Ю. О. Изменения реологических свойств крови при подагре / Ю.О. Брыжатая, Е. А. Субботина // Ревматологічний журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 56-57. Осуществляла отбор клинического материала.
3. Синяченко О. В. Клинико-патогенетическое значение изменений содержания микроэлементов в крови больных подагрой / О.В. Синяченко, Ю.О. Брыжатая,

- В.Н. Петрова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2009. – Т. 10, №3. – С. 344-346. Автор провела статистическую обработку.
4. Клинико-патогенетическое значение изменений содержания микроэлементов в волосах больных подагрой / В.Н. Петрова, Ю.О. Брыжатая, И. В. Барабадзе, О.В. Синяченко // Університетська клініка. – 2010. – Т. 6, №1-2. – С. 69-72. Описала клинические проявления у больных подагрой.
  5. Адсорбционно-реологические свойства крови здоровых людей / О.В. Синяченко, Л.В. Лукашенко, Ю.О. Синяченко, Л.Л. Челпан, Ю.О. Брыжатая, Е.Г. Игнатенко // Кровообіг та гемостаз. – 2012 (35-36). – С. 103-107. Участвовала в разработке методики определения адсорбционно-реологических свойств крови.
  6. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови и мочи у здоровых людей / Л. В. Лукашенко, Т. Б. Бевзенко, Е. Г. Игнатенко, Ю. О. Брыжатая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 201-206. Сформулировала выводы.
  7. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей при артрите / Л.В. Лукашенко, А.Л. Павлюченко, Ю.О. Брыжатая, В.А. Толстой, О.В. Синяченко // Ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 138-139. Осуществляла литературный обзор.
  8. Брижата Ю. О. Міжфазна активність сироватки крові у хворих на подагру / Ю. О. Брижата // Збірник наукових праць «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2010. – Вип. 14, Т. 1. – С. 27-31.
  9. Брыжатая Ю. О. Реологические свойства мочи у больных подагрой Питання експериментальної та клінічної медицини / Ю. О. Брыжатая // Збірник наукових праць «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2010. – Вип. 14, Т. 2 – С. 77-81.

#### **Публикации в других изданиях**

10. Синяченко О. В. Взаимосвязь микроэлементоза с состоянием перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных подагрой / О. В. Синяченко, В. Н. Петрова, Ю. О. Брыжатая // Міжнародний вісник медицини. – 2009. – Т. 2, №3-4. – С. 66-68. Провела статистическую обработку материала.
11. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови при артритах / Ю. О. Брыжатая, Л. В. Лукашенко, Г. А. Гончар, О. В. Делятин, О. В. Синяченко, И. В. Тов, А. Ю. Яковленко А.Ю. // Міжнародний вісник медицини. – 2011. – Т. 4, №1-2. – С. 17-20. Сформулировала выводы.
12. Брыжатая Ю. О. Адсорбционно-реологические свойства крови при подагрическом артрите / Ю. О. Брыжатая, О. В. Синяченко, Е. Д. Якубенко // Боль. Суставы. Позвоночник». – 2014. – №1-2(13-14). – С. 55-60. Провела сравнение влияния разных классов лекарственных средств на показатели адсорбционно-реологических свойств крови у гипертензивных больных подагрой.
13. Синяченко О. В. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови при подагрической нефропатии / О. В. Синяченко, Ю. О. Брыжатая,

П.О. Синяченко // Почки. – 2014. – №3(09). – С. 22-27. Описала цель исследования, материал и методы исследования.

- 14.Брыжатая Ю. О. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови при подагрической нефропатии / Ю. О. Брыжатая // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики», Донецк. – 2016. – Т. 2, Выпуск 2(3). - С. 184-188.

### Патенты

- 15.Спосіб моделювання подагричного артриту / О.В. Синяченко, В.А. Толстой, Ю.О. Брижата, А.К.Павлюченко, Л.В.Лукашенко. Патент на корисну модель № 75339. Заявл. 29.05.2012, № и 2014 08991. Опубл. Опубл. 26.11.2012, Бюл. № 22 (МПК G09B 23/28 (2006.01)).

### Публикации апробационного характера

- 16.Клинико-патогенетические аспекты подагрической нефропатии / В.Н. Петрова, Ю. О. Брыжатая, Н. Ю. Астахова, Е. М. Лаушкина // Мат. 3 з'їзду нефрологів України. – Луганськ, 2009. – С. 102-103.
- 17.Реологічні властивості сироватки крові у хворих на подагру / Ю.О. Брижата, О.М. Лаушкіна, І.А. Мільнер, О. В. Авсянкина // Матеріали конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця, – 2010. – С. 14.
- 18.Подагра как микроэлементоз / В. А. Толстой В. Н. Петрова, Ю. О. Брыжатая, О. В.Синяченко // Щорічні терапевтичні читання присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України». – Харків, 2010. – С. 231.
- 19.Мікроелементоз у хворих на подагру / Ю. О. Брижата, В. М. Петрова, І. А. Мільнер, І. М. Левада // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця, 2011. – С. 16-17.
- 20.Клініко-патогенетичне значення мікроелементозу у хворих на подагру / Ю. О. Брижата, В. М. Петрова, І. А. Мільнер, В. А. Толстой // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця, 2012. – С. 14-15.
- 21.Подагра, мікроелементоз та оксидативний стрес / Ю.О. Брижата, О.В. Синяченко, О.М. Лаушкіна, В.М. Петрова // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця, 2013. – С. 12-13.
- 22.Брыжатая Ю. О. Адсорбционно-реологические свойства синовия при артритах / Ю.О. Брыжатая, Д.В. Толстой, А.Ю. Яковленко // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих учених. – Донецьк, 2014. – С. 94.
- 23.Брыжатая Ю. О. Микроэлементоз у больных подагрой / Ю. О. Брыжатая // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 2016. – С. 188-189.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	аденозиндезаминаза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
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(к)	мочевая кислота в крови
МК(м)	мочевая кислота в моче
НТ	5-нуклеотидаза
ОП	оксипуринол
ПВ	поверхностная вязкость
ПН	поверхностное натяжение
ПУ	поверхностная упругость
РУК	реологический урикемический критерий
УН	угол наклона тензиограмм
УРВУ	угол реальной вязкоупругости
ФУ	фазовый угол тензиограмм
ХПН	хроническая почечная недостаточность
Са	кальций
$C_{Ca}$	клиренс кальция
$C_{Cl}$	клиренс хлора
$C_{Cr}$	клиренс креатинина
$C_K$	клиренс калия
Cl	хлор
$C_{Mg}$	клиренс магния
$C_{Na}$	клиренс натрия
$C_{OP}$	клиренс оксипуринола
$C_P$	клиренс фосфора
$C_{UA}$	клиренс мочевой кислоты
D	критерий дисперсии
K	калий
Mg	магний
Na	натрий
Mo	молибден
P	фосфор
p	достоверность статистических показателей
Pb(в)	свинец в волосах
Pb(к)	свинец в крови
r	коэффициент корреляции
SD	стандартные отклонения