

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*  
УДК:616.127-005.8-009.72-092

АРИПОВ СОХИБЖОН АБДУХАЛИЛОВИЧ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ С  
ПУРИНОВЫМ ОБМЕНОМ У БОЛЬНЫХ С  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

14.00.05 - Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание академической степени  
магистра

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент Э.Н.ТАШКЕНБАЕВА

Ташкент - 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	
1.1 Роль мочевой кислоты как фактора риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.....	11
1.2. Прогностическая значимость гиперурикемии в развитии ХСН.....	15
1.3. Современные методы коррекции бессимптомной гиперурикемии у больных ХСН ишемического генеза .....	19
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	25
2.2. Специальные биохимические исследования .....	29
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИС- СЛЕДОВАНИЙ .....	
3.1. Взаимосвязь клинической симптоматики с уровнем МК в крови и степенью эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с ХСН .....	37
3.2. Состояние функций печени, липидного обмена у больных ИБС с ХСН с бессимптомной ГУ .....	50
3.3. Корректирующая активность аллопуринола и L-аргинина в ком- плексной терапии у больных ИБС с ХСН с бессимптомной гиперури- кемией.....	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	74
ВЫВОДЫ .....	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АОС	- антиоксидантная система
АФК	- активные формы кислорода
БГУ	- бессимптомная ГУ
ГИ	- гиперинсулинемия
ГУ	- гиперурикемия
ДЛ	- дислипидемия
ДЭ	- дисфункция эндотелия
иАПФ	- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ	- интерлейкин
ИМТ	- избыточная масса тела
ИР	- инсулинорезистентность
КА	- коэффициент атерогенности
МС	- метаболический синдром
НАД	- никотинамиддинуклеотид
НАДФН	- никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
НР	- нитратредуктаза
НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОКС	- острый коронарный синдром
ОСН	- острая сердечная недостаточность
СД	- сахарный диабет
СОД	- супероксиддисмутаза
СРО	- свободнорадикальное окисление
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС <sub>общ</sub>	- холестерин общий
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭФ	- эндотелиальная функция
eNOS	- эндотелиальная NOS
iNOS	- индуцированная NOS
NO	- оксид азота
NOS	- нитрооксид синтаза
ONOO <sup>-</sup>	- пероксинитрит

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), преимущественно ишемического происхождения - одна из значимых социально-экономических проблем мирового здравоохранения [11;97]. Накоплен большой клинический опыт изучения оксидантного стресса (ОС) как одной из важнейших составляющих дисфункции эндотелия, лежащей в основе развития и прогрессирования ХСН [48;87]. В условиях стойкого нейрогуморального дисбаланса у больных с ХСН и метаболическим синдромом такие эндогенные факторы, как гиперурикемия приводят к избыточной продукции активных форм кислорода за счет активации свободнорадикальных процессов [86]. Они способствуют повреждению клеточных мембран, в первую очередь эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, что приводит к снижению синтеза эндогенного оксида, доминированию процессов вазоконстрикции, гиперкоагуляции и пролиферации гладких мышечных клеток, активации цитокинового звена воспаления, дисфункции эндотелия и ремоделированию сосудистого русла [117;148].

Мочевая кислота (МК) рассматривается как один из предикторов метаболического синдрома (МС), а также как фактор риска (ФР) неблагоприятного прогноза при ХСН [2;43;63;83;114]. Гиперурикемия может служить показателем метаболического дисбаланса и потенциального маркера неблагоприятного прогноза у больных с ХСН [24].

По данным S.D. Anker и соавторов, гиперурикемия является самым сильным прогностическим показателем по сравнению с другими установленными факторами и повышение ее уровня на 1,7 мг/дл увеличивает риск смерти на 53%. Н. Alcaïno и соавторы предложили использовать повышенный уровень МК (435 мкмоль/л) как маркер прогноза ХСН на ранних стадиях заболевания, так как именно на этом этапе высокий уровень МК служит индикатором активации ксантинооксидазы. D.A. Pascual - Figal и соавт. сообщают о прогностической значимости МК при острой декомпенсации ХСН; гиперу-

рикемия ассоциируется с повышением риска смерти и/или увеличением частоты госпитализаций. Отмечается также выживаемость больных с ХСН при повышении уровня МК до 478 мкмоль/л и более. Гиперурикемия может служить маркером нарушенного обмена пуринов и развития атеросклероза и неблагоприятного прогноза и развития сердечно - сосудистой недостаточности.

По результатам популяционных исследований, во многих высокоразвитых странах мира прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты ГУ и росту заболеваемости, связанной с нарушением пуринового обмена [154]. Одной из причин бессимптомной ГУ являются изменения активности ксантиноксидазы – фермента, регулирующего уровень мочевой кислоты (МК) [49]. Аллопуринол (блокатор ксантиноксидазы), подавляя образования мочевой кислоты, как и оксидантов, оказывает положительное влияние на функцию эндотелия и снижает риск формирования кардиоваскулярных осложнений. В механизмах нарушения пуринового обмена и увеличения уровня мочевой кислоты в крови важное место занимает угнетение активности ферментов L - орнитинового цикла в печени, для коррекции которой широко используют препарат Тивортин (фирма Юрия - Фарм, Украина). Тивортин снижает содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности – важных атерогенных факторов прогрессирования ИБС. Влияние Тивортина, в том числе в сравнении с Аллопуринолом, на уровень МК у больных с бессимптомной ГУ при прогрессировании и развитии ХСН практически не изучено.

**Степень изученности проблемы.** Исторически представление о нарушении обмена ксантинов было связано с клиническими проявлениями, т.е. подагрой и нефролитиазом. Взаимосвязь подагры с кардиоваскулярными заболеваниями и нефропатией многократно подтверждалась, однако не привлекала значительного внимания ввиду относительно небольшой распространенности подагры в популяции. С другой стороны, попытки применения мочевой кис-

лоты (МК) как суррогатного маркера развития нефропатии оказались несостоятельными [145].

Новая волна интереса к мочевой кислоте связана с пониманием роли бессимптомной гиперурикемии (определяемой чаще всего как повышение уровня мочевой кислоты в плазме  $> 7,0$  мг/дл, как мощного, независимого и модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности, основанным на данных многочисленных эпидемиологических и проспективных исследований.

Роль МК как предиктора сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности изучалась практически во всех крупных популяционных исследованиях, причем были получены различные результаты [57;129;95;128].

Сопоставление двух наиболее крупных исследований — NHANES и Framingham Heart Study — позволило выявить важную закономерность, подтвердившуюся и в других исследованиях. Оказалось, что в целом в популяциях с более высоким кардиоваскулярным риском возрастает роль МК как независимого фактора риска СС заболеваемости и смертности (кардиоваскулярная смертность была почти в 2 раза выше у лиц, включенных в исследование NHANES, в сравнении с Framingham Heart Study) [96;113].

Данное положение было подтверждено в исследовании на основе регистра PreCIS database. В исследование были включены 3098 больных с высоким кардиоваскулярным риском. В период наблюдения были обследованы 14 262 человек. По результатам данного исследования, повышение исходного уровня МК на 1 мг/дл ассоциировалось с увеличением на 39 % риска смерти, независимо от других известных факторов риска [122].

В настоящее время доказана роль гиперурикемии как независимого предиктора кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных ишемической болезнью сердца [69;93], хронической [62] и острой сердечной недостаточностью [98], артериальной гипертензией и предгипертензией [143] и метаболическим синдромом [121].

Особенно значительна роль гиперурикемии как независимого фактора риска СС-смертности у больных с ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Данные исследования MONICA/KORA Cohort Study показали, что у больных с документированной ИБС повышение уровня мочевой кислоты, независимо от других известных факторов риска, ассоциировалось с достоверным и значительным увеличением как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [68].

У больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST повышение уровня мочевой кислоты — также независимый предиктор неблагоприятных исходов [111].

Крупное исследование влияния различных факторов на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии показало, что уровень МК является более значимым фактором, определяющим степень поражения коронарных артерий, чем снижение уровня ЛПВП, повышение АД и возраст больных [120].

Несколько исследований показали, что бессимптомная гиперурикемия является независимым предиктором смертности и потребности в трансплантации сердца у больных с ХСН. При повышении уровня МК более 9,50 мг/дл риск смерти в течение года у больных с ХСН возрастал в 7 раз, а при повышении более 800 мкмоль/л — в 18,6 раза. Гиперурикемия, по данным этих исследований, оказалась более значимым предиктором смертности, чем фракция выброса левого желудочка, несмотря на то что уровень МК имел с ней сильную отрицательную корреляцию и положительную — с давлением в легочной артерии [138;61]. Гиперурикемия не только предиктор неблагоприятных исходов у больных с ХСН, но и независимый фактор риска развития сердечной недостаточности у лиц старше 60 лет. Повышение уровня мочевой кислоты увеличивает риск смерти и у больных с острой сердечной недостаточностью. В исследовании, основанном на наблюдении в течение года за 560 больными, выжившими после острой сердечной недостаточности, было

показано, что при исходном уровне МК менее 7,7 мг/дл смертность от всех причин была 21,6 %, а при уровне МК более 7,7 мг/дл смертность была почти в 2 раза выше и составила 39,7 % [103].

Учитывая вышеизложенное, изучение взаимосвязи дисфункции эндотелия и гиперурикемии у больных с ХСН преимущественно ишемического генеза и разработка комплексного метода лечения явилось причиной планирования данного научного исследования.

**Цель:** Оценить влияние L - аргинина в составе с комплексной терапией на клиничко - функциональное состояние и параметры оксидантного стресса у больных ИБС с ХСН и гиперурикемией.

**Задачи:** 1. Изучить взаимосвязь клинической симптоматики с уровнем МК в крови и степенью эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с ХСН

2. Оценить состояние функций печени, липидного обмена у больных ИБС с ХСН с бессимптомной ГУ

3. Обосновать на основании клиничко-патогенетических исследований необходимость применения L-аргинина в комплексе с традиционным методом лечения для профилактики развития ХСН у больных ИБС с гиперурикемией.

**Материал:** Больные ИБС с ХСН и бессимптомной формой ГУ, данные крови, мочи, показатели функций сердца, печени, почек, состояние показателей обмена NO-системы, липидного, углеводного обмена.

**Методы:** Клинические, клиничко-инструментальные, физиологические, биохимические, статистические.

**Научная новизна:** На основании комплексных исследований выявлена значимость бессимптомной гиперурикемии как важного фактора развития эндотелиальной дисфункции и ХСН. У больных с ХСН и бессимптомной гиперурикемией возрастает частота коморбидности в том числе метаболического синдрома, нарушения функции печени, почек, дислипидемии. Определено, что высокий уровень гиперурикемии является одной из причин снижения эффективности традиционной терапии у больных ИБС с ХСН. Доказано эф-

фективность применения L-аргинина в комплексе с традиционным методом лечения на клиническое течение, показатели эндотелиальной функции у больных с ХСН и БГУ.

**Ожидаемые результаты:** В рамках проблемы, комплексное использование клинико-биохимических, функциональных показателей, позволит своевременно обеспечить патогенетическое лечение ХСН и ГУ с целью профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания.

**Научная и практическая значимость результатов исследований.**

Раскрыты новые позиции взаимосвязи дисфункции эндотелии с нарушенным пуриновым обменом у больных хронической сердечной недостаточностью. Разработаны методы диагностики и лечения ХСН учитывая признаки гиперурикемии.

Обосновано целесообразность включения в курс лечебных мероприятий корректоров нарушения метаболизма МК и эндотелиальной дисфункции для повышения эффективности терапия, улучшения качества жизни больного, сокращения сроков лечения.

Высокий уровень гиперурикемии у больных ИБС можно расценивать как важный информативный предиктор высокого риска развития хронической сердечной недостаточности и неблагоприятного прогноза и схода заболевания и необходимости проведения лечебных мероприятий с использованием корректоров эндотелиальной дисфункции.

**Реализация результатов.** Результаты работы внедрены в лечебную практику Самаркандского филиала РНЦЭМП. Материалы исследований используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий.

**Апробация работы.** Основные положения работы доложены на. Основные положения работы доложены на 68-ой научной конференции одаренных студентов и молодых ученых СамМИ (Самарканд, 2014г), на 69-ой научной конференции одаренных студентов и молодых ученых СамМИ

(Самарканд, 2015г), на материалов Республиканской научно-практической конференции, «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (Бухара, 2013), Республиканской научно-практической конференции, «Метаболический синдром: проблемы и достижения» (Ташкент, 2014г). Швейцарский Институт Тропического и общественного здоровья «Следователь инициированного исследования» (Самарканд, 2014) и постоянно-годовых отчетно-практических конференциях в Самаркандском филиале РНЦЭМП, СамГосМИ (2013-2016 гг.); на заседаниях кафедры внутренних болезней №2, ученом совете СамГосМИ и др.

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 3 журнальных статей и 15 тезисов докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация, изложенная на 101 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 160 источников. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 9 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. Роль мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Наиболее изучена роль МК как предиктора сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом (МС).

Повышенное потребление с пищей пуринов и/или белков, высокие дозы алкоголя или нарушения в системе ферментов, метаболизирующие ксантины, снижение скорости клубочковой фильтрации, прием тиазидных или тиазидоподобных диуретиков приводят к увеличению уровня мочевой кислоты в плазме.

Повышение уровня МК связано с риском развития артериальной гипертензии у нормотензивных лиц. Экспериментальные исследования показали, что повышение уровня МК приводит к развитию артериальной гипертензии за счет прямого влияния МК на гладкие мышцы и эндотелий сосудов. Роль бессимптомной гиперурикемии в развитии артериальной гипертензии доказана в крупном метаанализе 18 исследований, включившем 55 607 человек со средним периодом наблюдения 6 лет и показавшем, что риск развития гипертензии увеличивается на 40 % (RR 1,41; 95% CI, 1,23–1,58).

Кроме того, у подростков с впервые возникшей артериальной гипертензией распространенность повышения уровня МК более 90 %. В данной популяции препараты, снижающие уровень МК, приводят к снижению АД, сопоставимому с эффектом основных классов антигипертензивных препаратов.

Бессимптомная гиперурикемия встречается у 25 % больных артериальной гипертензией, у 75 % больных с тяжелой АГ и у половины больных, принимающих тиазидные и тиазидоподобные диуретики, и является, как правило, следствием нарушенного клиренса уратов почками.

В свою очередь, при постоянной гиперурикемии развитие артериальной гипертензии связано с развитием прегломерулярной артериопатии и тубуло-

интерстициальным поражением. Повышение уровня МК стимулирует активацию ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия. Кроме того, в условиях ишемии происходит превращение фермента ксантиноксиредуктазы в ксантиноксидазу, что приводит к изменению метаболизма ксантинов, превращению мочевой кислоты из антиоксиданта в прооксидант и стимулированию оксидативного стресса. Гиперурикемия приводит к эндотелиальной дисфункции за счет угнетения синтеза NO. Этот эффект мочевой кислоты обусловлен ее прооксидантными свойствами в условиях измененного метаболизма. Мочевая кислота также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул. Таким образом, мочевая кислота является не только маркером, но и активным компонентом развития артериальной гипертензии [147].

Однако более важной представляется роль МК как фактора риска кардиоваскулярных событий у больных с АГ, что подтверждается данными проспективных исследований. Вначале были опубликованы данные исследования Worksite Treatment Program, в котором у 8690 пациентов в течение года был достигнут контроль артериального давления и затем поддерживался в течение 18 лет. У тех больных, у которых уровень МК в ходе терапии повысился (в среднем на 1 мг/дл), наблюдалось на 32 % больше кардиоваскулярных событий, несмотря на одинаковый контроль артериального давления. Кардиоваскулярный риск, ассоциированный с повышением уровня МК на 1 мг/дл, сопоставим, по данным авторов исследования, с повышением на 46 мг/дл уровня общего холестерина или на 10 мм рт.ст. САД [60].

Краеугольным камнем в понимании роли мочевой кислоты как независимого предиктора кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных артериальной гипертензией стало исследование PIUMA Study, включавшее 1720 больных АГ, наблюдавшихся в течение 12 лет. У больных АГ с исходным уровнем МК более 0,396 ммоль/л риск кардиоваскулярных событий,

фатальных СС-событий и общей смертности был достоверно выше, чем у больных с исходным уровнем МК от 0,268 до 0,309 ммоль/л. С другой стороны, у больных АГ с низким исходным уровнем мочевой кислоты (менее 0,268 ммоль/л) также было достоверно больше количество СС-событий и выше общая смертность [157].

Следующим важным шагом в доказательстве роли МК как независимого предиктора СС-событий и смертности у больных АГ стало исследование SHEP, включавшее 4327 больных старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией, лечившихся в течение 5 лет тиазидными диуретиками в сравнении с плацебо с добавлением атенолола или резерпина при необходимости. Прежде всего подтвердилась линейная зависимость у больных с АГ количества сердечно-сосудистых событий, за исключением инсультов, от исходного уровня МК. Во-вторых, терапия тиазидным диуретиком в обычных терапевтических дозах (25 мг хлорталидона) у половины больных в течение года привела к повышению уровня мочевой кислоты. Однако наиболее важно то, что в группе больных, у которых применение тиазидного диуретика привело к повышению уровня МК, количество сердечно-сосудистых событий было на 42 % выше, чем в группе больных, у которых не было отмечено повышения МК [100].

Таким образом, исследование SHEP дало два важных вывода для клинической практики. Применение тиазидных диуретиков в обычных терапевтических дозах приводит у половины больных в течение года к бессимптомному повышению уровня МК, с которым ассоциируется значительное увеличение количества сердечно-сосудистых событий. Следовательно, у таких больных необходимо мониторинг уровня МК и его снижение. Это положение отражено в новом Консенсусе экспертов ACCF/АНА 2011 по лечению гипертензии у пожилых [ACCF/АНА 2011].

Доказана роль мочевой кислоты и в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. В эксперименталь-

ных исследованиях было показано, что аллопуринол обладает способностью предотвращать развитие ГЛЖ при отсутствии снижения артериального давления. Полагают, что МК обладает способностью стимулировать рост кардиомиоцитов. Роль гиперурикемии в развитии ГЛЖ у больных артериальной гипертензией была подтверждена в крупном японском исследовании, в котором участвовало 3305 мужчин в возрасте 35–66 лет. ГЛЖ диагностировалась на основании ЭКГ-критериев Соколова — Лайона и/или Корнельского индекса. Повышение уровня мочевой кислоты в пределах 0,39–0,65 ммоль/л, или 6,6–11,0 мг/дл, значительно и достоверно увеличивало количество больных с ГЛЖ независимо от индекса массы тела, уровня креатинина, наличия диабета и дислипидемии (дополнительный риск 1,58;  $P < 0,001$ ). Аналогичные результаты были получены у лиц с нормальным артериальным давлением [123].

Наиболее часто бессимптомная гиперурикемия выявляется у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением. Роль МК как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности хорошо изучена у больных с метаболическим синдромом [88,80]. Абдоминальное ожирение у половины больных запускает активацию синтеза адипокинов и цитокинов. Повышение синтеза адипокинов, наряду с другими факторами, приводит к развитию основных компонентов МС: резистентности периферических тканей к инсулину, дислипидемии и дисфункции эндотелия. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит, в свою очередь, к повышению АД, развитию сахарного диабета 2-го типа, ускоренному прогрессированию атеросклероза и соответствующим клиническим проявлениям.

Гиперурикемия также рассматривается как важный компонент метаболического синдрома. Более того, первые определения МС включали гиперурикемию как основной компонент наряду с гипертензией и гипергликемией. Многочисленные исследования позволили четко определить роль мочевой кислоты в патогенезе метаболического синдрома [107,71].

Гиперинсулинемия вследствие резистентности периферических тканей к инсулину снижает экскрецию почками мочевой кислоты, что и вызывает гиперурикемию, связанную со снижением экскреции МК. Абдоминальное ожирение приводит к повышению синтеза мочевой кислоты путем увеличения поступления в печень жирных кислот. Таким образом, гиперурикемия у больных с абдоминальным ожирением носит смешанный характер. В свою очередь, гиперурикемия связана с повышением уровня HbA1c, и повышение уровня МК у больных с метаболическим синдромом — сильный предиктор развития сахарного диабета 2-го типа [70].

Известно также, что уровень МК тесно коррелирует с уровнем лептина у больных МС, а ксантиноксидоредуктаза является одним из ключевых факторов дифференциации адипоцитов. Кроме того, у больных с МС гиперурикемия тесно коррелирует с уровнем триглицеридов, однако механизм этой взаимосвязи до настоящего момента непонятен. Если при этом учесть хорошо изученное влияние МК на функцию эндотелия и регуляцию АД, то становится очевидной ключевая роль МК в развитии метаболического синдрома. Не стоит забывать и хорошо известную роль бессимптомной гиперурикемии в развитии нефролитиаза у больных с метаболическим синдромом [146].

Таким образом, гиперурикемия — сильный, независимый и главное, модифицируемый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (АГ, ИБС, цереброваскулярные заболевания, ХСН, метаболический синдром/сахарный диабет).

## **1.2. Прогностическая значимость гиперурикемии в развитии ХСН.**

Взаимосвязь между гиперурикемией и возникновением ХСН в настоящее время исследована в единичных работах. I. Holmer и соавт., изучая популяцию здоровых лиц среднего возраста на протяжении 12 лет, установили, что

повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с возникновением ХСН [110]. О. Ekundayo и соавт. представили частоту выявления новых случаев ХСН у 5461 пожилых людей (в возрасте 65 лет и старше), исходно не имевших ХСН и наблюдавшихся в течение 8 лет [92]. При увеличении уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл (59,7 мкмоль/л) риск возникновения ХСН возрастал на 12%. Согласно их данным, ХСН возникла у 21% пожилых людей с повышенным уровнем мочевой кислоты и у 18% без гиперурикемии ( $p=0,015$ ). Необходимо отметить, что ассоциация между гиперурикемией и возникновением ХСН была выявлена в подгруппе больных с нормальной функцией почек, без артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и не получавших тиазидные диуретики. Эти данные позволили предположить, что достоверная связь гиперурикемии с возникновением ХСН имеется в случае, если в основе гиперурикемии лежит повышенная активность ксантиноксидазы, которая возрастает в условиях гипоксии и при участии провоспалительных цитокинов.

Ряд авторов [134,65,79] показали, что повышенный уровень мочевой кислоты (более 500 мкмоль/л) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХСН. Н. Alcaïno и соавт. [54] предложили использовать повышенный уровень мочевой кислоты (435 мкмоль/л и более) как маркер прогноза у больных с ХСН на ранних стадиях заболевания, так как именно на этом этапе высокий уровень мочевой кислоты служит индикатором повышенной продукции и активации ксантиноксидазы. Высокая прогностическая значимость гиперурикемии как предиктора неблагоприятного прогноза была продемонстрирована у больных с острой сердечной недостаточностью [136]. В то же время в ряде работ гиперурикемия не была идентифицирована в качестве предиктора неблагоприятного прогноза у больных с ХСН [130,64]. Возможна, существующие противоречия связаны с различной популяцией больных, степенью тяжести сердечной недостаточности и уровнем мочевой кислоты, при которой гиперури-

кемия рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза. До сих пор нет точного ответа на вопрос о том, что считать гиперурикемией у больных с ХСН, а также при каком уровне мочевой кислоты при ХСН возрастает риск смерти больных.

S. Anker и соавт. показали [135], что уровень мочевой кислоты более 565 мкмоль/л тесно связан с повышенной смертностью больных с ХСН и служит наиболее сильным предиктором выживаемости в течение 18 мес. Согласно данным этих авторов у выживших больных уровень мочевой кислоты (418 мкмоль/л) был достоверно ниже, чем у больных с неблагоприятным исходом (565 мкмоль/л). С повышением уровня мочевой кислоты на 100 мкмоль/л (1,7 г/дл) риск смерти возрастает на 53% [137].

Аналогичные данные представлены в работе других исследователей, в которой уровень мочевой кислоты 478 мкмоль/л или более был независимым предиктором низкой выживаемости больных с ХСН наряду с повышенным уровнем натрийуретического пептида, наличием сахарного диабета и высоким функциональным классом сердечной недостаточности [78].

Высокий уровень мочевой кислоты сопряжен с неблагоприятным гемодинамическим профилем, а именно с повышенным давлением в легочной артерии, резистентностью легочных сосудов, низким сердечным индексом [99] и сниженным коронарным кровотоком [105]. Это косвенно подтверждает ассоциацию гиперурикемии с нарушенным сосудистым тонусом и дисфункцией миокарда у больных при среднетяжелом и тяжелом течении ХСН.

Имеются данные о том, что больные с повышенным уровнем мочевой кислоты чаще госпитализируются повторно по поводу декомпенсации ХСН [5]. Кроме того, было показано, что у больных с ХСН, госпитализируемых по поводу декомпенсации, частота развития гиперурикемии возрастает и выявляется в 60% случаев [108]. Таким образом, повышенный уровень мочевой кис-

лоты при ХСН может использоваться как маркер неблагоприятного прогноза у больных [115].

Гиперурикемия рассматривается как адаптивная реакция в ответ на оксидативный стресс, развивающийся при ХСН [126]. При ХСН нарушение функции эндотелия приводит к снижению синтеза NO и одной из причин этого процесса является свободно-радикальный стресс. От интенсивности свободно-радикального окисления зависит скорость образования высокотоксичного и активного вазоконстриктора пероксинитрита, являющегося источником свободных радикалов. Среди причин повышения уровня пероксинитрита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая сердечную недостаточность, важную роль играет гиперэкспрессия супероксид-радикала вследствие снижения емкости активности ферментов антиоксидантной системы. В эксперименте показано, что мочева кислота способна подавлять пероксинитрит, приводя к генерации стабильного оксида азота. Есть сведения, что мочева кислота стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки *in vitro* и этот эффект опосредуется циклооксигеназой-2, тромбоцитарным фактором роста и стимуляцией митоген-активируемой протеинкиназы [159]. Однако пока неизвестно, сохраняются ли антиоксидантные способности мочево кислоты *in vivo*.

О роли мочево кислоты в качестве антиоксиданта, предотвращающего оксидативное повреждение и дисфункцию эндотелия, свидетельствуют полученные W. Waring и соавт. результаты [158]. Согласно этим данным, применение мочево кислоты увеличивало антиоксидантную способность крови в покое и уменьшало оксидативный стресс на фоне физических нагрузок у здоровых добровольцев, опосредованно через выработку NO восстанавливало функцию эндотелия у больных сахарным диабетом 1-го типа и курильщиков. Эти наблюдения позволяют выдвигать гипотезу о положительном влиянии мочево кислоты как антиоксиданта на функцию эндотелия не только в физиоло-

гических, но и в патологических условиях. Однако приводимые данные находятся в противоречии с существующими представлениями о роли мочевой кислоты при ХСН, так как в этих работах изучалось влияние экзогенно введенной, а не эндогенной, физиологически вырабатываемой мочевой кислоты. Существуют два различия между экзо- и эндогенной мочевой кислотой. Первое: уровень мочевой кислоты после экзогенной ее инфузии выше, чем уровень эндогенной мочевой кислоты. Второе: эндогенная мочевая кислота продуцируется ксантинооксидазой, которая является главным источником свободных радикалов. Было показано, что повышенная активность ксантинооксидазы является основной причиной гиперурикемии при ХСН.

А. Reyes [141] предположил, что повышенный уровень мочевой кислоты у больных с ХСН как результат лечения диуретиками оказывает благоприятное действие, поскольку это влечет за собой увеличение антиоксидантной способности плазмы и не сопровождается синтезом активных свободных радикалов.

Из приведенных данных можно сделать заключение о том, что мочевая кислота выступает в роли не активного участника, а «свидетеля» патофизиологических процессов, происходящих при ХСН [85,84]. Однако повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с ХСН установлен и поэтому необходим ее контроль у больных этой группы.

### **1.3. Современные методы коррекции бессимптомной гиперурикемии у больных ХСН ишемического генеза.**

Соответственно, необходима разработка методов коррекции бессимптомной гиперурикемии и доказательство их эффективности в рандомизированных проспективных исследованиях.

В настоящее время известны следующие группы препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты и устраняющих гиперурикемию [131]:

1) ингибиторы ксантиноксидазы: — аллопуринол; 2) препараты с урикозурическим эффектом: — лозартан; — аторвастатин; — фенофибрат.

Целесообразность использования ингибиторов ксантиноксидазы у больных кардиоваскулярными заболеваниями и бессимптомной гиперурикемией требует доказательства в рандомизированных исследованиях. Препарат *аллопуринол* обладает способностью ингибировать ксантиноксидазу, участвующую в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в МК. Недавние контролируемые исследования у пациентов с сахарным диабетом и мягкой артериальной гипертензией показали, что аллопуринол способен не только тормозить действие ксантиноксидазы, но и улучшать эндотелий-зависимую сосудистую релаксацию [66].

Недавно интерес к роли мочевой кислоты усилился в связи с появлением *лозартана* – блокатора ангиотензиновых рецепторов. Этот препарат по своей сути уникален, так как вместе со своим неактивным предшественником имеет способность блокировать реабсорбцию секретированной мочевой кислоты в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень МК [55]. Неудивительно, что интерес к возможным благоприятным эффектам привел к началу большого количества исследований [59].

По данным некоторых авторов, благоприятное влияние на уровень МК могут оказывать антагонисты кальция, в частности, *исрадипин* [15].

Более интересным с точки зрения клинической практики является использование препаратов с доказанной высокой эффективностью у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и обладающих урикозурическим эффектом, таких как лозартан [56].

Наиболее хорошо изучено влияние на гиперурикемию лозартана в большом количестве рандомизированных и нерандомизированных исследований. Наиболее крупное исследование — J-HEALTH, проведенное в Японии и включавшее 30 000 больных АГ с периодом наблюдения в среднем 2,9 года. Все больные получали лозартан в средней дозе 47 мг/день (монотерапия —

59 %). В ходе терапии лозартаном 88 % больных достигли целевого уровня АД, при этом 3,6 % больных имели побочные эффекты, что сопоставимо с плацебо [125].

Кроме высокой эффективности и безопасности лозартана было доказано его влияние на уровень МК у больных с гиперурикемией. Исходно все больные были разделены в зависимости от уровня МК и наличия гиперурикемии ( $> 7$  мг/дл) или ее отсутствия ( $< 7$  мг/дл). Терапия лозартаном привела к достоверному снижению уровня мочевой кислоты при исходной гиперурикемии, причем снижение уровня МК не зависело от одновременного назначения ингибиторов ксантиноксидазы [124].

Проведенные исследования у 187 больных АГ показали, что бессимптомная гиперурикемия выявляется у каждого четвертого больного с АГ и достоверно чаще у больных с абдоминальным ожирением и принимающих диуретики. [3]. 40 больных АГ — 20 больных с нормальным уровнем МК в плазме крови (группа 1) и 20 с бессимптомной гиперурикемией (группа 2) — были включены в открытое рандомизированное не сравнительное исследование влияния лозартана на уровень МК в плазме. Всем больным проводилась терапия лозартаном в дозе 50–100 мг в течение 12 недель. Применение лозартана привело к снижению уровня МК у больных артериальной гипертензией с исходной гиперурикемией. Это влияние лозартана на уровень МК зависело от исходного уровня и не коррелировало с изменениями АД и гемодинамики, показателями липидного обмена и вариабельностью сердечного ритма. Лозартан также обладает способностью устранять гиперурикемию, связанную с применением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [149,127].

Проведенные многочисленные исследования с различными комбинациями сартанов и тиазидных диуретиков продемонстрировали уникальность данного свойства молекулы лозартана. Ни один из сартанов, кроме лозарта-

на, не обладал способностью снижать уровень МК при комбинации с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками [21] .

Однако более важно в данном случае, насколько снижение уровня МК при терапии лозартаном оказывает влияние на риск сердечноvascularной заболеваемости и смертности у больных АГ. Частично ответ на этот вопрос дал анализ исследования Life study, проведенный его авторами. Сопоставление вклада различных факторов показало, что более значительное снижение сердечноvascularного риска у больных, получавших лозартан, по сравнению с больными, получавшими атенолол, на 29 % было обусловлено снижением уровня мочевой кислоты в плазме при применении лозартана [109].

Эти данные позволяют рассматривать лозартан как препарат выбора у больных АГ с бессимптомной гиперурикемией, в том числе вызванной применением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно доказательств роли бессимптомной гиперурикемии у больных артериальной гипертензией как независимого маркера высокого сердечноvascularного риска, требующего коррекции, что находит отражение в новых редакциях.

Существует ряд методов лечения, позволяющих снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Немедикаментозные методы включают снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем (особенно пивом), повышение физической активности. Больным с гиперурикемией не рекомендуются продукты, богатые пуринами и щавелевой кислотой: жареное, жирное мясо, особенно молодых животных (цыплята, телятина и др.), крепкие мясные и рыбные бульоны (при варке 50—60% пуринов переходит в бульон), печень, почки, мозги, тугоплавкие жиры, сало, сардины, шпроты, бобовые, грибы, салат, щавель, шпинат, цветная капуста, баклажаны, редис, шоколад, какао, чай, кофе. Рекомендуются к употреблению вареное мясо (взрослых животных), рыба — не чаще 2—3 раз в неделю, куриное мясо, яйца, молоко,

сыр, овощи (исключение — соленые и маринованные), фрукты (особенно цитрусовые из-за их ощелачивающего эффекта), ягоды (кроме малины), крупы, картофель, щелочные минеральные воды. Соблюдение диеты, содержащей 1600 ккал/сут, на протяжении не менее 16 нед способствует снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на 100 мкмоль/л [33]. Немедикаментозное лечение является физиологичным, доступным, не требует больших материальных затрат, но связано с затратами дополнительного времени и усилиями самого больного. Строго соблюдать диету большинству больных трудно, в связи с чем одновременно рекомендуется проводить медикаментозную терапию.

Бензбромарон тормозит всасывание мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек и усиливает ее выведение с мочой. Препарат способен ингибировать активность ферментов, участвующих в синтезе пуринов. Бензбромарон применялся у 14 больных с ХСН и гиперурикемией в двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании [132]. Препарат достоверно снижал уровень мочевой кислоты в крови у этих больных. При этом уровень натрийуретического пептида, фракция выброса левого желудочка и размеры сердца по данным эхокардиографии не изменялись. В то же время наблюдалась положительная динамика индекса инсулинорезистентности и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, а изменение последнего коррелировало со снижением уровня мочевой кислоты. Авторами исследования был сделан вывод о том, что снижение уровня мочевой кислоты без подавления ксантиноксидазы не оказывает отрицательного воздействия на гемодинамику у больных с ХСН.

Аллопуринол как ингибитор ксантиноксидазы уменьшает генерацию ксантина, мочевой кислоты и образование свободных радикалов, к тому же его активный метаболит оксипуринол непосредственно подавляет свободные радикалы [80]. Благоприятные эффекты аллопуринола при гиперурикемии объяс-

няются его возможностью уменьшать оксидативный стресс и улучшать функцию эндотелия, что и было продемонстрировано при его применении у больных с различными заболеваниями ССС, в том числе ХСН [44]. В 2003 г. было начато рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II—III фазы по оценке клинических исходов и безопасности применения оксипуринола дополнительно к стандартной терапии у больных с ХСН III—IV функционального класса (по классификации NYHA). В результате исследования не было получено достоверных данных об улучшении течения заболевания, повышения переносимости физической нагрузки и снижения смертности в этой группе больных по сравнению с теми, кто не получал этот препарат [142].

К числу препаратов, не являющихся урикозурическими, относится антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан. Препарат в дозе 50 мг однократно в день при применении на протяжении не менее 8 нед дает урикозурический эффект как у здоровых лиц, так и у больных с артериальной гипертонией и ХСН и уменьшает уровень мочевой кислоты на 20—25% [106,160]. Лозартан блокирует реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почки, значительно снижая ее уровень, способствует увеличению рН мочи, повышению растворимости мочевой кислоты и помогает избежать побочных эффектов в виде острой уратной нефропатии.

Таким образом, вопрос о влиянии медикаментозной терапии, назначенной с целью воздействия на гиперурикемию и прогноз у больных с ХСН, остается открытым. Если гиперурикемия действительно влияет на клинические исходы, то соблюдение определенной диеты и фармакологические вмешательства, направленные на снижение уровня мочевой кислоты, могут быть рекомендованы в качестве метода профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Исследования проводили в 2013-2016 гг. на базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП).

Обследованы 121 больных с ИБС, в том числе НС- 70 (57,9%) и НС с ХСН- 51 (42,1%). Средний возраст мужчин с НС был равен 55,8 года, женщин 64,8 года, НС с ХСН – соответственно 51,3 и 50,3 года (рис. 2.1).

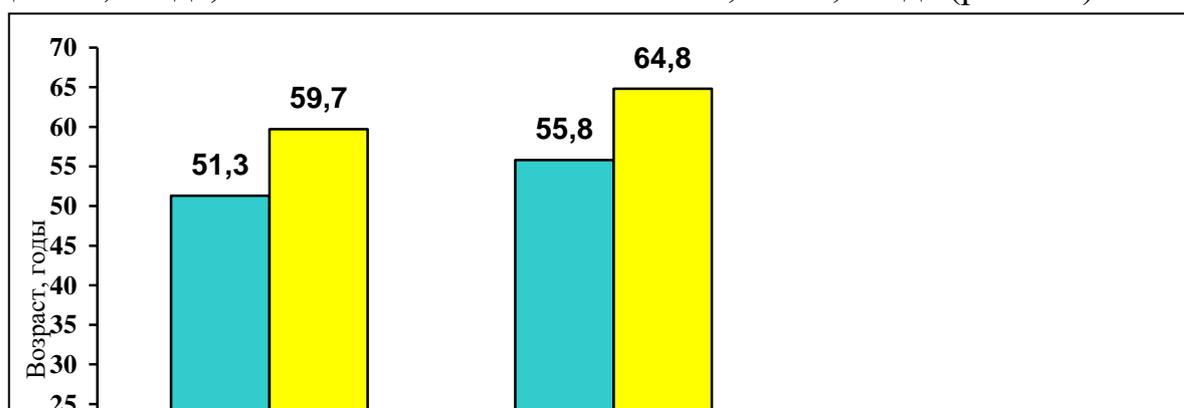


Рис. 2.1. Распределение больных по возрасту и полу.

Большинство больные НС с ХСН (64,7%) поступили в стационар в течение 6-ти часов. По данным ЭхоКГ с ФВЛЖ >39% было 47,6% больных, от 39 до 35% – 52,4%, с показателем КДИ >60 и <60 мл/м<sup>2</sup> – соответственно 56,2 и 43,8% пациентов, КСИ >39 и <39 мл/м<sup>2</sup> – 50,5 и 48,5%.

Необходимо отметить, что среди пациентов с ИБС со сроком заболевания до 1 года преобладали больные с НС (55,1%), более года больные с НС с ХСН (79%).

Среди больных с НС чаще выявлялся ФК I, а среди больных с НС с ХСН – ФК II, III. Установлено также, что среди больных с НС гипертония имела место у 43,2%, НС с ХСН – у 60,3%. У больных с НС выявлено от 1 до 3 факторов риска, у больных с НС с ХСН – больше 3. В период ангинозных приступов больные поступали в основном с тахикардией (ЧСС от 88 до 100 уд/мин).

В группы включали больных с впервые возникшим ишемической болезнью сердца (по критериям ВОЗ-МоАГ и классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1999).

Диагноз НС верифицировался согласно классификации E. Braunwald в соответствии с критериями Канадской классификации (1987) и рекомендациями (ВНОК РФ – 2005) на основании типичных клинических проявлений стенокардии с учетом данных анамнеза, наличия факторов риска, результатов ЭхоКГ. Важное значение имели результаты ретроспективных исследований (рис. 2.5), при проведении которых удалось выяснить, что у некоторых боль-

ных с ССЗ при профилактических осмотрах постоянно выявлялся стабильно высокий уровень МК в крови. На основании наблюдений в течение 6 лет (2013-2016 гг.) было установлено, что число больных с ССЗ, поступающих на лечение с ИБС с ГУ не имеет тенденции к снижению. Эти больные не состояли на учете у терапевтов, кардиологов, урологов, ревматологов. К сожалению, эти данные анамнеза не учитываются, что, естественно, не позволяет проводить превентивную терапию.

Критериями для включения в группу с НС были длительность обострения заболевания не более 20 суток, типичный ангинозный приступ в пределах 24 ч, преходящие изменения интервала ST-T на ЭКГ вне болевого приступа без подъема сегмента ST и свежих зубцов Q. Условиями проведения исследований у больных с СС были ранее перенесенная НС, наличие приступов болей в грудной клетке в покое и при физической нагрузке, преходящие изменения интервала ST-T на ЭКГ вне болевого приступа без подъема сегмента ST и свежих зубцов Q.

В обследование включали больных с застойной сердечной недостаточностью (I-III стадии по Стражеско-Василенко, I-III ФК по NYHA).

Все обследуемые больных были разделены на группы в зависимости от способа лечения (табл. 2.1). В 1-ю группу были включены пациенты, у которых проводилась общепринятая традиционная терапия. Во 2-ю группу вошли больные, которые на фоне общепринятой терапии получали препарат L-аргинин. 3-ю группу составили больные, которым, помимо общепринятой терапии, назначали препарат аллопуринол.

Таблица 2.1. Распределение больных с ИБС в зависимости от нозологической формы и проводимой терапии

Нозологическая форма ИБС	1-я гр., традиционное лечение		2-я гр., традиционное лечение + L-аргинин		3-я гр., традиционное лечение + аллопуринол	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%

НС, n=70	27	38,6	23	32,8	20	28,6
НС с ХСН, n=51	15	29,4	18	35,3	18	35,3
Контрольная, n=20	-	-	-	-	-	-

Длительность наблюдения больных с НС – до 10 суток, больных с НС с трансформацией в СС – в динамике до лечения и через 3 месяца после лечения.

Контролем служили 20 условно здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте  $49,6 \pm 5,9$  года, у которых в анамнезе отсутствовали заболевания, связанные с сердечно-сосудистой патологией, печени, почек, легких, сахарного диабета типа 1 и 2, а при контрольных анализах не выявлены изменения на ЭКГ, показателей крови и мочи.

Традиционное лечение больных с НС включало аспирин, клопидогрель, гепарин, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, нитраты, глюкозо-инсулиновую смесь. Больным 2-й группы назначали также препарат L-аргинин по схеме: L-аргинин инфузионно, а также раствора L-аргинин аспартата по 5 мл 3-6 раза в день в течение от 4 до 10 суток; при необходимости дозу препарата уменьшали и/или повышали. Пациенты 3-й группы получали аллопуринол в дозе 0,1-0,2 г/сут в течение 10 дней сразу после поступления на лечение.

Базисная терапия у больных с НС с ХСН, включенных в 1-ю группу, включала аспирин Кардио 100 мг/сут, клопидогрель, блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (ирбесан 150-200 мг/сут.), ингибиторы АПФ (эналаприл 20-40 мг/сут.), нитраты. Пациенты 2-й и 3-й групп дополнительно к базисной терапии получали соответственно L-аргинин и аллопуринол по той же схеме, что и больные с ОИМ.

В протокол обследования включали определение уровня МК в сыворотке крови и моче урикозопероксидантным методом, глюкозы натощак – глюкозооксидантным методом, креатинина (КН) и СКФ. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали согласно рекомендациям:

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{\text{креатинин сыворотки крови}},$$

у мужчин полученный результат умножали на 1,23.

Одновременно оценивали основные показатели липидного спектра: ХС<sub>общ</sub>, ТГ (стандартные наборы реактивов фирмы Human, Германия); ХС ЛПВП определяли в супернатанте после преципитации липопротеидов других классов декстрансульфатом, ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald, распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью липидного коэффициента (КА), представляющего собой соотношение ХС – ХС ЛПВП / ХС ЛПВП. Аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), мочевины, протромбиновый индекс, общий белок, билирубин (общий, прямой и непрямой) определяли спектрофотометрически на СФ-46 (Россия).

Следует отметить, что биохимические исследования проводили на базе РНЦЭМП и в научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ Ташкентской медицинской академии (ТМА).

## 2.2. Специальные биохимические исследования

В мембранах эритроцитов определяли уровень NO по его основным стабильным метаболитам (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), активность NO-синтазы (NOS), НАДФН-зависимой нитратредуктазы (НР), концентрацию пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), креатининфосфокиназы (КФК) и ее зависимой мембранно-белковой фракции (МБКФК).

**Уровень NO** определяли по сумме метаболитов нитритов и нитратов (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>) по методике, описанной П. П. Голиковым и соавт. [88] в модификации В.А. Метельской и соавт. [18]. Для этого к 0,1 мл смеси мембран эритроцитов добавляли 0,05 мл 5% NH<sub>4</sub>Cl и 1,5 мл реактива Грисса (1% сульфаниламида, 0,1% нафтилендиамина, 2,5% фосфорной кислоты (Sigma,

USA) и инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Величину абсорбции измеряли при длине волны 546 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). В качестве стандарта использовали нитрит натрия ( $\text{NaNO}_2$ ). Расчет производили по формуле:

$$A = k \cdot E \text{ (мкмоль/Нб)},$$

где:  $k$  – расчетный коэффициент,  $E$  – показатель экстинкции пробы,  $\text{Нб}$  – гемоглобин, определяемый цианметгемоглобиновым методом Драбкина.

**Метод определения активности синтазы оксида азота (NOS).** К 0,2 мл смеси мембран эритроцитов добавляли реакционную систему, содержащую 0,1 М трис-НСI буфер (рН 7,4), в состав которого входили также  $\text{CaCl}_2$  (10 мМ), 0,3 мл водного раствора аргинина (субстрат NOS) в концентрации 80 мкМ и 0,1 мл 10 мМ водного раствора НАДФН<sub>2</sub>. Инкубацию проводили на водяной бане при  $t$  37°C в течение 20 мин. Реакцию останавливали внесением в кювету 0,02 мл 0,02% водного раствора азода натрия ( $\text{NaCN}$ ) и регистрировали убыль экстинкции при 340 нм на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Контрольные пробы готовили аналогично, только вместо НАДФН<sub>2</sub> добавляли 0,1 мл дистиллированной воды.

Расчет проводили по формуле:

$$A = \frac{E}{k \cdot V \cdot t} \text{ (мкмоль/мин/Нб)},$$

где:  $E$  – экстинкция СФ-46 при 340 нм (максимальное поглощение НАДФН<sub>2</sub>,  $V$  – объем исследуемого биологического материала (мл),  $k$  – коэффициент молярной экстинкции для НАДФН<sub>2</sub>, равный  $6,52 \cdot 10^{-3} \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ ,  $t$  – время инкубации при 37°C (30 мин).

**Нитратредуктазную активность** определяли по методу Т.П. Вавиловой и Ю.А. Петрович [65]. Для этого к 0,1 мл смеси мембран эритроцитов добавляли 0,5 мл  $5 \cdot 10^{-2}$  фосфатного буфера рН 6,5, содержащего 0,1 мл дитионита ( $4,6 \cdot 10^{-3}$  Мв  $95 \cdot 10^{-3}$  М  $\text{NaHCO}_3$ ), 0,1 мл 50 мМ NADPH, 0,1 мл  $\text{NaNO}_3$  ( $1 \cdot 10^{-1}$  М). Полученную смесь инкубировали при 37°C на водяной бане в течение 30

мин. После инкубации пробы интенсивно встряхивали до полного обесцвечивания и доводили объем до 2,0 мл дистиллированной водой. Затем добавляли реактивы на нитриты, в том числе реактив Грисса. Активность НР считывали по формуле:

$$A = \frac{E_o - E_{исх}}{t \cdot V} \text{ (мкмоль/мин/Нб),}$$

где:  $E_o$  – количество нитритов (мкмоль/л), определяемое после инкубации,  $E_{исх}$  – исходное количество нитритов (мкмоль/л), определяемое до инкубации,  $t$  – время инкубации (30 мин),  $V$  – объем пробы (0,1 мл).

**Уровень пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ )** определяли по окислению гидроксиламином ( $\text{NH}_2\text{O}^-$ ) образовавшегося пероксинитрита в реакции  $\text{ONOO}^- + \text{NH}_2\text{O}^- \xrightarrow{\text{Cu}^{2+}} \text{NO}_2^- + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$  [5]. Реакцию запускали добавлением к 0,2 мл смеси мембран эритроцитов 0,2 мл 1,5% водного раствора гидроксиламина. В холостую пробу вносили 0,1 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакцию останавливали через 10 минут добавлением 1,0 мл 4% раствора молибдата аммония. Интенсивность развившейся окраски измеряли на СФ-46 при длине волны 410 нм против контрольной пробы. Активность фермента выражали в мкмоль/л и рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{E_{хол} - E_{оп}}{V \cdot k} \text{ (мкмоль/Нб),}$$

где:  $A$  – содержание пероксинитрита (нмоль/л),  $E_{хол}$  и  $E_{оп}$  – экстинкция холостой и опытной проб,  $V$  – объем вносимой пробы (0,1 мл смеси мембран эритроцитов),  $k$  – коэффициент молярной экстинкции гидроксиламина, равный  $22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

**Активность СОД** определяли по методу Е.Е. Дубининой и соавт. [113]. К 2,0 мл предварительно гемолизированных и отмытых в физиологическом растворе при  $t$  4°C эритроцитов добавляли 0,6 мл этилового спирта, 0,3 мл хлороформа и 600 мг кристаллического  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Вещества, мешающие определению активности СОД, осаждали перемешиванием раствора стеклянной

палочкой с последующим центрифугированием при 12000 g на центрифуге К-24 (Германия) при температуре 4°C в течение 15 мин. Образовавшийся супернатант добавляли в инкубационную смесь в количестве 0,2 мл. В состав инкубационной смеси входили 1 мкМ ЭДТА, 1 мг желатина, 0,407 мМ нитросинего тетразолия (НСТ), 1,8 мкМ феназинметасульфата (ФМС), 0,1 мл 1 мМ НАД·Н. НАД·Н растворяли в 1 М трис-ЭДТА, рН 8,0. Общий объем инкубационной смеси доводили до 3,0 мл фосфатным буфером (0,15 М), рН 7,8. Инкубацию осуществляли в течение 10 мин в темноте при комнатной температуре (20-22°C) в аэробных условиях. Через 10 мин измеряли величину оптической плотности исследуемых проб на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 540 нм против смеси, содержащей все компоненты, кроме НАДН. Для расчета активности СОД вначале определяли процент торможения реакции восстановления НСТ в опытной пробе за 1 мин (Т%). Принято считать, что 50% инкубирования этой реакции соответствует одной условной единице активности СОД. По формуле

$$A = \frac{T\%}{100\% - T\%}$$

рассчитывали величину активности фермента, внесенного в кювету, которую выражали в условных единицах, рассчитанных на 1,0 мл исследуемого биологического раствора (УЕ/Нб).

#### **Определение КФК по Мюллеру, Воленбергу и Ковариковой [132].**

Ход определения. В широкую пробирку вносят 3 мл смеси, содержащей 0,5 моль/л трис-буфера рН 9,0, 0,068 моль/л креатина, 0,06 моль/л MgSO<sub>4</sub>, 1 моль/л гликоколового буфера рН 9,0 и 0,01 моль/л раствора АТФ. Термостатируют в водяной бане при 30°C в течение 5 минут и затем добавляют 1 мл исследуемой смеси мембран эритроцитов, также предварительно прогретой при 30°C. После тщательного перемешивания берут дважды по 1 мл полученной смеси, содержащей сыворотку, и вносят в 2 центрифужные пробирки, содержащие по 1,5 мл выдержанной при 30°C трихлоруксусной кислоты.

Остаток инкубируют при 30°C точно 20 минут, после чего две новые пробы (по 1 мл каждая) обрабатывают тем же способом, что и предыдущие. После осаждения белков трихлоруксусной кислотой проводят центрифугирование при 3000 об/мин. По 1,5 мл прозрачной, надосадочной жидкости из четырех проб смешивают каждую с 1,5 мл 5 н. раствора H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 1,5 мл 3,25% раствора молибденовокислого аммония. Выждав 30 минут, необходимых для распада образовавшегося креатинфосфата на креатин и неорганический фосфат, прибавляют по 0,5 мл раствора эйконогена и доводят каждую пробу до объема 15 мл водой. Через 30 минут колориметрируют на СФ-46 (Россия) при длине волны 656 нм против «слепой» пробы на реактивы (1,5 мл трихлоруксусной кислоты + 1 мл дистиллированной воды + 1,5 мл смеси + 1,5 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 1,5 мл молибденовокислого аммония + 0,5 мл эйконогена).

Параллельно обрабатывают стандартный раствор КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub> (1,5 мл трихлоруксусной кислоты + 1 мл стандартного раствора КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub>, к 1 мл полученной смеси добавляют 1,5 мл молибденовокислого аммония и 0,5 мл эйконогена).

Расчет проводили по формуле:

$$A = \frac{\Delta E_{ст} \cdot 250}{\Delta E_{оп} \cdot V \cdot t} \text{ (мкат/мин/мл),}$$

где: 250 стандартный раствор КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub> – 250 мкМ, ΔE<sub>ст</sub> – разность показателя СФ-46 E до и после, ΔE<sub>оп</sub> – разность показателя СФ-46 опытного образца и контроля, V – объем сыворотки, t – время инкубации 30 мин.

Определение МВ КФК проводили с использованием наборов реагентов фирмы Бекман (США) иммуноферментным способом с помощью иммуноферментного анализатора этой же фирмы. Расчет проводили по формуле:

$$A = \frac{\Delta E_{ст}}{\Delta E_{оп} \cdot V \cdot t} \text{ (мкат/мин/мл),}$$

где: ΔE<sub>ст</sub> – показатель стандарта, ΔE<sub>оп</sub> – опытный образец, V – объем сыворотки крови, t – время инкубации 10 мин при 30°C. МВ КФК определялась в

течении 30 мин после пункции локтевой вены.

Следует подчеркнуть, что увеличение активности КФК МВ в сыворотке крови коррелирует с наличием очага поражения миокарда, а при длительном динамическом наблюдении – и с размером зоны некроза. В связи с этим у больных с ОИМ мы определяли КФК и изофермент МВ КФК на пике активности, время пика активности, время нормализации КФК и МВ КФК в первые сутки через каждые 1-2 часа, на 2-5-е – через 12 ч, на 6-10-е – через 24 часа.

Массу некротизированного миокарда рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{V_{пик} - V_K}{V_{пик} \cdot t_{пик}} \cdot A \text{ (г/экв)},$$

где:  $V_{пик}$  – пик активности МВ КФК,  $V_K$  – контрольные данные МВ КФК,  $t_{пик}$  – время достижения пика активности МВ КФК,  $A$  – коэффициент перевода абсолютной массы тела больного в г/экв, равное отношению массы миокарда левого желудочка к массе тела больного. Расчет проводится по формуле:

$$A = ММЛЖ \cdot 100 / \text{масса тела больного (кг)}$$

$$ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР_{лж} + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР_{лж}^3 - 13,6] (г)$$

У больных с НС и СС до и после приступов исследовали состояние NO-РЭС. NO-реактивность эндотелия сосудов (NO-РЭС) оценивали путем расчета отношения изучаемых показателей, характеризующих обмен NO в мембранах эритроцитов до приступа (в межприступный период) и в период приступа (на высоте приступа) и рассчитывали по формуле [122, 159]:

$$NO - РЭС = \frac{NO + NOS + HP + ONOO -}{NO \cdot NOS \cdot HP \cdot ONOO -}$$

Связь с МК (Rc) с NO-РЭС рассчитывали по формуле:

$$Rc = \frac{ИК + МК}{ИК \cdot МК}$$

где: ИК – это интегральный коэффициент NO-РЭС.

Анализ факторов прогрессирования ИБС в группах сравнения проводили в начале и в конце лечения с заполнением всех 4 полей (a, b, c, d) таблицы (табл. 2.2) [100]. При оценке прогрессирования ИБС учитывали следующие характеристики фактора: чувствительность  $a/(a+c)$ , специфичность  $d/(d+c)$ , точность  $((a+c)/(a+b+c+d))$ , относительный риск события (ОР) вычисляется по формуле  $(a/(a+c))/(b/(b+d))$ .

Таблица 2.2

Стандартная таблица для определения клинических характеристик прогностического фактора

Исход заболевания	Прогноз (на основании значения некоторого фактора)		Всего
	неблагоприятный	благоприятный	
Неблагоприятный	a	b	a+b
Благоприятный	c	d	c+d
Итого	a+c	b+d	f+b+c+d

Примечание. a – число истинно положительных прогнозов (ИП); b – число ложноположительных прогнозов (ИО); c – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); d – число истинно отрицательных прогнозов (ЛО).

Полученные данные обрабатывали статистически на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

Общая характеристика и дизайн проведенных исследований представлена на рис. 2.2.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Взаимосвязь клинической симптоматики с уровнем МК в крови и степенью эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с ХСН**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных осложнений патологии сердца и представляет серьезную проблему здравоохранения индустриально развитых стран мира, в том числе России, США и стран Запада [97]. Согласно статистическим данным, это единственная патология сердечно-сосудистой системы, распространенность которой в большинстве стран мира постоянно увеличивается [104]. По последним оценкам, в настоящее время в мире насчитывается более 20 млн. больных с ХСН [103]. Параллельно с улучшением профилактики и ранней диагностики, совершенствованием методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, а также с увеличением продолжительности жизни неуклонно возрастает значение ХСН для системы здравоохранения и общества в целом, в том числе потому, что ее лечение требует огромных финансовых затрат. В развитых странах расходы, прямо связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджета здравоохранения [101,97]. При этом большую часть в структуре затрат занимают расходы на стационарное лечение пациентов с данной патологией [102,105].

В свою очередь, ГУ существенно увеличивает риск развития рецидива ОИМ, острой левожелудочковой недостаточности, ХСН. Выявлена четкая зависимость частоты рецидивов ангинозных приступов от уровня МК в крови, что свидетельствует о важной роли ГУ в нарушении активности NO-системы в мембранах эритроцитов, фермента антиоксидантной защиты СОД, а также повышении уровня глюкозы, КН в патогенезе ОИМ и приступов НС с последующим развитием ХСН.

Вместе с тем полученные данные обосновывают целесообразность включения в тактику интенсивного лечения больных с ОИМ и ГУ урикодепрессантов, а также корректоров NO-системы.

Исследования проведены в 2-х группах: с НС– 70 пациентов (1-я гр.), с НС с ХСН– 51 пациента (2-я гр.). У больных обеих групп регистрировали полиморбидность: высокое давление отмечалось соответственно у 9 (12,9%) и 14 (27,5%). У больных 1-й группы САД и ДАД колебалось в пределах  $150,6 \pm 10,5$  и  $90,2 \pm 6,3$  мм рт. ст., ЧСС –  $80,8 \pm 3,96$  уд/мин, а во 2-й – соответственно  $130,6 \pm 6,33$  и  $71,6 \pm 5,73$  мм рт. ст.,  $76,7 \pm 5,88$  уд./мин. Метаболический синдром – сахарный диабет типа 2 в 1-й группе выявлен у 5 (7,1%), во 2-й – у 3 (5,9%) пациентов. Фракция выброса ЛЖ у больных 1-й группы в среднем составляла  $50,8 \pm 3,10\%$ , 2-й –  $46,3 \pm 2,5\%$ . В период приступа элевация и/или депрессия сегмента ST выявлена у 32 (45,7%) и 21 (30%) больных 1-й группы, без изменений – у 17 (24,3%), 2-й – соответственно у 12 (23,5%), 16 (31,4%) и 23 (45,1%). На боль при физической нагрузке жаловались 24 (34,3%) больных с НС и все пациенты с НС с ХСН. Боли в области сердца в покое возникали у 46 (65,7%) больных с НС, а у больных с НС с ХСН – только при физической нагрузке. ФК I диагностирован у 12 (17,1%) больных с НС, ФК II – у 15 (21,4%), ФК III – у 43 (61,4%).

В группе больных НС с ХСН в период, предшествующий проведению настоящего исследования у 19 (37,3%) выявлен II ФК, у 32 (62,7%) – III ФК, ХСН I (по NYHA) – у 8 (15,7%), ХСН II – у 23 (45,1%), ХСН III- у 20 (39,2%).

От 2 до 3 приступов стенокардии в день отмечалось у 6 (8,6%) больных 1-й группы, от 3 до 5 – у 26 (37,1%), больше 6 – у 38 (54,3%). 13 (18,6%) пациентов в день принимали от 3 до 5 таблеток нитроглицерина, 57 (81,4%) – больше 6. Среди больных с ИС с ХСН от 2 до 3 приступов стенокардии в неделю регистрировалось у 17 (33,3%), 4-5 – у 16 (31,4%), больше 6 – у 18 (35,3%). От 2 до 3 таблеток нитроглицерина в неделю принимали 14 (27,5%) больных, от 4 до 6 – 29 (56,9%), больше 7 – у 8 (15,7%).

Таблица 3.1.

Клиническая характеристика больных ИБС до проводимой терапии

Показатель	1 гр.(ИС), n=70	2 гр.(ИС с ХСН), n=51
------------	-----------------	-----------------------

Возраст, годы	53,1±6,40	56,6±4,81
Мужчины	46(65,7%)	41(80,4%)
Женщины	24(34,3%)	10 (19,6%)
САД, мм.рт.ст	150,6±10,5	130,6±6,33
ДАД, мм.рт.ст.	70,2±6,30	71,6±5,73
ЧСС, уд./мин	80,8±3,96	76,7±5,88
АГ	9(12,9%)	14(27,5%)
Боль:		
при физ.нагрузке	24(34,3%)	51(100%)
в состоянии покоя	46(65,7%)	-
ФК:		
I	12(17,1%)	-
II	15(21,4%)	19(37,3%)
III	43(61,4%)	32(62,7%)
ХСН (по NYHA):		
I		8 (15,7%)
II		23 (45,1%)
III		20 (39,2%)
ФВЛЖ, %	50,8±2,90%	46,3±2,1%
Число приступов стенокардии:		
а) в день		
- от 2 до 3	6(8,6%)	-
- от 3 до 5	26(37,1%)	-
- >6	38(54,3%)	-
б) в неделю		
от 2 до 3	-	17(33,3%)
- от 3 до 5	-	16(31,4%)
- >6	-	18(35,3%)
Число таб. нитроглицерина:		
а) в день		
- от 3 до 5	13(18,6%)	-
- >6	57(81,4%)	-
б) в неделю		
- от 2 до 3	-	14(27,5%)
- от 4 до 6	-	29(56,9%)
- >6	-	8(15,7%)
Длительность заболевания:		
до 3 нед.	16(22,8%)	-
до 3 мес.	13(18,6%)	-
до 6 мес.	38(54,2%)	-
до 1 года	3(4,3%)	-
>2-3 лет	-	51(100%)

Длительность заболевания у больных с НС составляла в основном до 1 года, в том числе до 3 недель – у 16 (22,8%), до 3 мес. – у 13 (18,6%), до 6 мес. – у 38 (54,2%), до 1 года – у 3 (4,3%); 51 (100%) обследованных страдали

НС с ХСН более 3 лет (табл. 3.1).

Одной из задач нашего исследования было установление роли ГУ в патогенезе эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с ХСН. Для этого нами изучена NO-реактивность эндотелия сосудов (NO-РЭС) и связь МК (Rc) с NO-РЭС.

Установлено, что у больных 1-й группы частота приступов стенокардии в сутки составляла  $5,6 \pm 0,5$ , 2-й группы –  $6,3 \pm 0,8$ , а фракция выброса равнялась соответственно  $50,8\% \pm 2,90$  и  $46,3\% \pm 2,21$ .

У больных обеих групп до приступа содержание МК превышало контроль на 12,2 ( $P > 0,05$ ) и 38,0% ( $P < 0,001$ ), а после приступа – на 31,5 и 79,5% ( $P < 0,001$ ). До приступа у пациентов обеих групп содержание КН, глюкозы, СКФ в сыворотке крови было в пределах контроля.

Вместе с тем во время приступа эти показатели были существенно выше контрольных цифр: у больных 1-й группы – соответственно на 11,1, 12,8 и 15,1% ( $P < 0,05$ ), 2-й – на 24,4, 27,7 ( $P < 0,001$ ) и 16,4% ( $P < 0,05$ ) (рис. 3.1).

До приступа у обследованных нами больных выявлено отличие в содержании мочевины крови. У больных 1-й группы содержание мочевины в крови до приступа было в пределах контроля, а 2-й – ниже контроля на 23,2% ( $P < 0,001$ ). В период приступа у больных 1-й группы содержание мочевины снизилось на 19,6% ( $P < 0,001$ ), а 2-й – на 35,0% ( $P < 0,001$ ). Содержание МК у больных обеих групп до приступа было выше контроля соответственно на 12,2 ( $P < 0,05$ ) и 38,0% ( $P < 0,001$ ), а после приступа – на 31,5 и 79,5% ( $P < 0,001$ ). То есть, имеется четкая закономерность между нарушением обменных процессов в организме больных с НС и НС с ХСН и уровнем МК в крови.

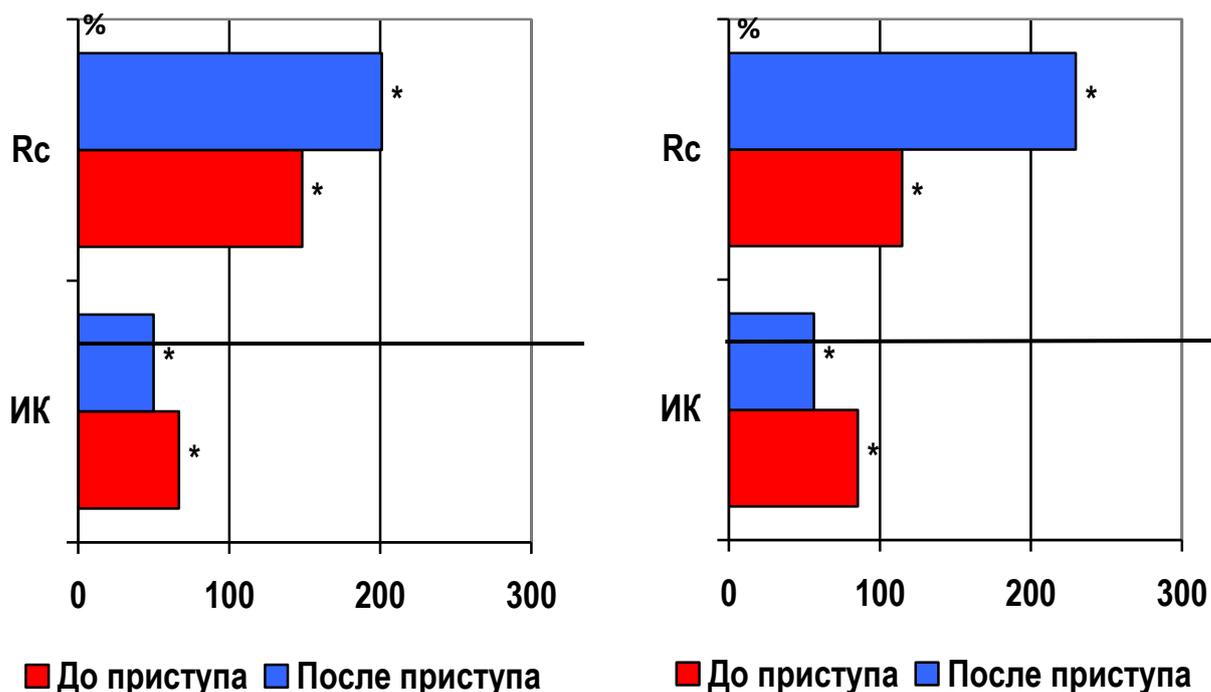
Как видно из рис. 3.1, возрастание уровня МК, КН, глюкозы в сыворотке крови на высоте приступа стенокардии у больных в обеих группах проис

ходит на фоне увеличения СКФ, что подтверждает отсутствие существенных нарушений функции почек, их фильтрационно-экскреторной активности. Эти закономерности сохраняются и до приступа стенокардии, о чем свидетель-

ствуется отсутствие изменения показателей, характеризующих азотовыделительную функцию почек – КН и СКФ.

При анализе нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов установлено, что как до, так и после приступов стенокардии в мембранах эритроцитов отмечается сниженный уровень NO, активность NOS, на фоне гиперэкспрессии активности HP и концентрации ONOO<sup>-</sup>. Так, содержание основных стабильных метаболитов NO до приступа стенокардии в 1-й группе было ниже контроля на 16,9% (P<0,01), во 2-й – на 27,5% (P<0,01), а после приступа снизилось еще больше – на 33,4 и 56,2% (P<0,001).

Можно предположить, что выявленные в крови больных 1-й и 2-й групп нарушения содержания основных стабильных метаболитов NO, активности ферментов NOS и HP, уровня ONOO<sup>-</sup> до и после приступов стенокардии обуславливают снижение ИК, характеризующего NO-РЭС. Так, у больных 1-й группы до приступа ИК был ниже на 33,3% (P<0,001), а после приступа – на 50,0% (P<0,001). У больных 2-й группы до приступа стенокардии этот показатель был ниже контроля на 14,6% (P<0,05), в период приступа – на 43,8% (P<0,001) (рис. 3.2).



Примечание. \* -  $P < 0,05$  по сравнению с контролем (100%).

Рис. 3.2. Показатели NO-реактивности сосудов в различные периоды развития ИС и ИС с ХСН.

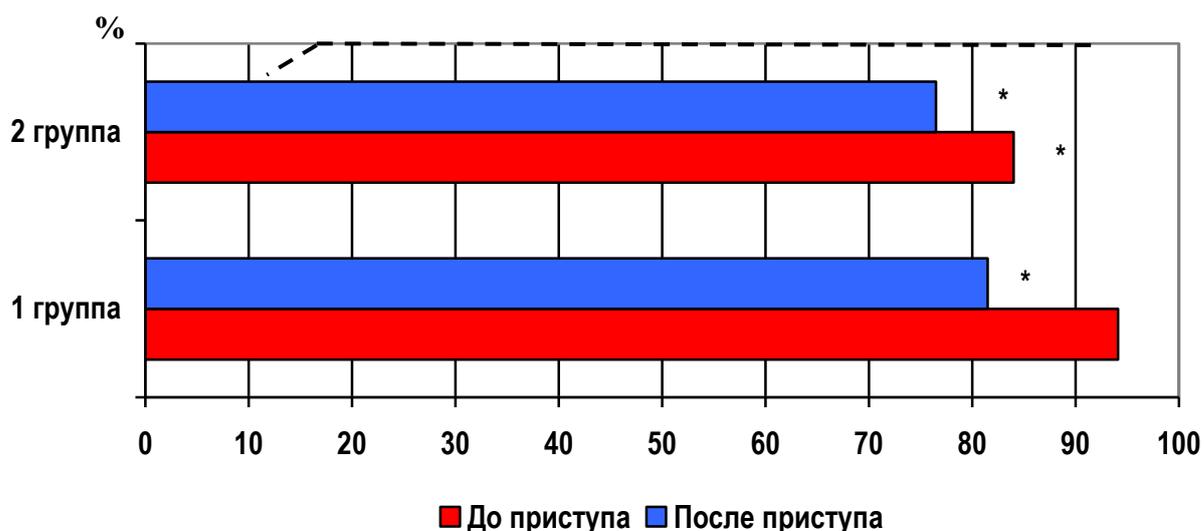
Активность NOS до приступа была сниженной на 21,1% ( $P < 0,01$ ) и 23,5% ( $P < 0,01$ ), после приступа – на 30,3 и 31,1% ( $P < 0,001$ ). Вместе с тем активность НАДФН-зависимой НР до приступа оказалась выше контроля соответственно на 19,1 и 27,7% ( $P < 0,01$ ), а после приступа – на 52,1 и 61,7% ( $P < 0,001$ ). Содержание  $ONOO^-$  в крови больных с ИС и ИС с ХСН до приступа превышало контроль на 12,5 ( $P > 0,05$ ) и 25,0% ( $P < 0,01$ ), а после приступа – на 50,0 и 62,5% ( $P < 0,001$ ) (рис. 3.3).

Интересные результаты получены при изучении коэффициента связи Rc. До приступа этот показатель превышал контроль на 48,3 ( $P < 0,001$ ) и 14,8% ( $P < 0,05$ ), после приступа – на 101,0 и 129,7% ( $P < 0,001$ ).

Одной из возможных причин высокого уровня в мембранах эритроцитов  $ONOO^-$  многие авторы считают недостаточную активность СОД. Следует отметить, что до приступа у больных 1-й группы активность СОД была ниже контроля на 5,9%, а после приступа стенокардии – на 18,3% ( $P < 0,01$ ). Вместе с тем у больных 2-й группы активность СОД до приступа и после приступа



СС была ниже контроля на 16,0 ( $P<0,05$ ) и 23,5% ( $P<0,001$ ) (рис. 3.4).



Примечание. \* -  $P<0,05$  по сравнению с контролем(100%).

Рис. 3.4. Активность фермента СОД в крови больных 1-й и 2-й группы до и после приступов стенокардии. У больных 2-й группы выявлено существенное изменение показателя  $R_c$  в период приступа, что связано с чрезмерно высоким содержанием МК и довольно низким показателем ИК, по сравнению с больными 1-й группы на 14,3% ( $P<0,05$ ).

Необходимо отметить, что у больных 2-й группы как до приступа, так и в период приступа содержание МК выше, чем у пациентов 1-й группы соответственно на 23,0 и 36,7% ( $P<0,001$ ), а уровень мочевины, напротив, ниже – на 17,3 и 6,7% ( $P<0,005$  и  $P>0,05$ ).

Одновременно в мембранах эритроцитов снижался уровень основных стабильных метаболитов NO на 5,4 и 1,7% ( $P>0,05$ ), активности NOS – на 3,2 и 1,2% ( $P>0,05$ ), на фоне экспрессии НАДФН-зависимой НР, активность которой была выше, чем в 1-й группе соответственно на 7,1 и 6,3% ( $P>0,05$ ). Уровень  $ONOO^-$  до приступа был на 11,1% ( $P>0,05$ ), а в период приступа – на 8,3% ( $P>0,05$ ) выше контроля. Активность СОД до приступа у больных 2-й группы была ниже, чем в 1-й группе на 10,7% ( $P<0,05$ ), после приступа – на 6,2% ( $P>0,05$ ), а показатель ИК оказался ниже соответственно на 28,1 и 12,5 ( $P<0,001$  и  $P<0,05$ );  $R_c$ , напротив, выше на 22,6 и 14,3% ( $P<0,001$  и  $P<0,05$ ) (табл. 3.2).



Следовательно, как до приступа, так и в период приступа у больных стенокардией обеих групп отмечается существенное снижение показателей NO-РЭС, что может быть связано с высоким содержанием в крови МК. Об этом свидетельствует величина коэффициента  $R_c$ . Чтобы убедиться в важности высокого уровня МК в патогенезе снижения NO-РЭС у больных стенокардией, нами проведена корреляционная связь между этими показателями. При этом установлено что до приступа у больных 1-й и 2-й группы высокий уровень МК и низкий ИК имели достоверную обратную корреляционную связь –  $r=-0,66$  и  $0,74$  ( $P<0,01$ ), которая значительно увеличилась в период приступа –  $r=-0,88$  и  $0,94$  ( $P<0,001$ ); а с показателем  $R_c$  до приступа –  $r=+0,73$  и  $0,71$ , а после приступа –  $0,93-0,96$  ( $P<0,001$ ). На связь МК с NO-реактивностью указывает зависимость количества ангинозных приступов от уровня МК в сыворотке крови и состояния NO-реактивности сосудов в различных периоды НС и НС с ХСН (рис. 3.4).

У больных с НС и НС с ХСН при увеличении уровня МК в крови возрастает количество приступов, связь с коэффициентом  $R_c$ . У больных с НС с ХСН нарушения этих показателей выражены больше, чем у больных с НС. Наличие корреляционной связи, которая в еще большей степени возрастает во время приступа, свидетельствует о важности учета уровня МК в механизмах формирования дисфункции эндотелия и развития приступов стенокардии. Можно предполагать, что возрастание уровня МК во время приступа стенокардии связано с особенностями функционирования сосудов и функциональной активности почек. Для подтверждения этой гипотезы в отдельной серии исследований мы оценили связь между уровнем МК, фермента NOS и количеством приступов у больных с НС в день, а у больных с НС с ХСН в неделю. Анализ полученных результатов показал (рис. 3.5), что с увеличением уровня МК в сыворотке крови и снижением активности ферментов NOS в мембранах эритроцитов у больных как с НС, так и с НС с ХСН количество ангинозных приступов возрастает.





Известно, что при увеличении уровня  $\text{ONOO}^-$  вследствие реакции  $\text{NO}$  с супероксидом происходит повышение проницаемости сосудов для токсических продуктов обмена. Гипотетически можно предположить, что из-за усиления СКФ происходит обратная реабсорбция МК и, как следствие, повышение ее уровня в крови у больных с ИБС в период приступа стенокардии. Увеличению  $\text{ONOO}^-$  способствует высокая активность НР, которая является маркером активности  $\text{iNOS}$ . В то же время активация НР, как следует из наших исследований, не обеспечивает высокий уровень  $\text{NO}$ , что, по-видимому, связано с реакцией  $\text{NO}$  с  $\text{O}_2^-$  и образованием  $\text{ONOO}^-$ . Такая реакция в тканевых структурах возможна при условии уменьшения в крови активности СОД, которая обезвреживает  $\text{O}_2^-$ . В том, что образование  $\text{NO}$  происходит за счет НР, доказывает значительное угнетение активности  $\text{eNOS}$  – основного фермента регуляции уровня  $\text{NO}$  в эндотелии сосудов. В ряде исследований доказано, что снижение  $\text{eNOS}$  и активация  $\text{iNOS}$ , которая продуцирует в 100-1000 раз больше  $\text{NO}$ ,  $\text{ONOO}^-$ , – основные причины ангинозных болей и развития стенокардии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных стенокардией с ХСН сниженная  $\text{NO}$ -РЭС, возможно, обусловлена высоким содержанием МК в крови, которую можно рассматривать как предиктор развития кардиоваскулярных осложнений и ХСН.

### **3.2. Состояние функций печени, липидного обмена у больных НС с ХСН с бессимптомной ГУ**

Наряду с ожирением, артериальной гипертонией, дислипидемией и нарушением углеводного обмена ГУ относят к факторам риска развития сахарного диабета типа 2 или сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследователи считают, что ГУ не следует причислять к общепризнанным признакам метаболического синдрома, хотя она является независимой детерминантой АГ и стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации, что

указывает на необходимость коррекции ГУ аллопуринолом. Вместе с тем ряд исследователей свидетельствуют, что ГУ может быть самостоятельным, независимым атерогенным фактором развития коронарного синдрома. Имеются убедительные данные, что у людей с ГУ даже при отсутствии ожирения, АГ и атерогенных дислипидемий регистрировались достоверно более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности вследствие ОКС. С другой стороны, некоторые авторы подчеркивают, что у пациентов с ИБС, в отличие от здоровых лиц с ГУ, задействованы механизмы стимуляции аллелей в кластере аполипопротеинов с III (apo cIII и apo-E), играющие важную роль в регуляции пуринового обмена. Эти же аполипопротеиды, являясь компонентами ЛПНП и ЛПВП, обеспечивают эфферентный и афферентный транспорт холестерина. Следовательно, между уровнем мочевой кислоты и содержанием липидов в крови существует взаимосвязь. Состояние липидного метаболизма у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой ГУ до конца не выяснено, что определяет актуальность проблемы.

Одной из задач наших исследований было выявление особенностей липидного профиля крови у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой ГУ, а также связи между уровнем МК и клиническими проявлениями ИБС с ХСН.

В ретроспективное исследование включен 121 больной с ИБС, в том числе 70 больных с НС (1-я гр.), 51 больной с НС с ХСН (2-я гр.), и 20 практически здоровых лиц (контроль).

Исследования проводили в динамике до и после приступа стенокардии. Оценивали основные показатели липидного спектра: ХС, ТГ, ХСЛПВП, ХСЛПНП; распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью коэффициента атерогенности (КА).

Анализ результатов исследований показал, что у больных с НС до приступа показатели, характеризующие состояние липидного обмена – ХС<sub>общ</sub>, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ и КА, оказались в пределах контрольных значений.

У больных с НС с ХСН до приступа уровень  $ХС_{общ}$ , ХСЛПНП, ТГ и КА существенно превышали контрольные цифры соответственно на 12,0 ( $P>0,05$ ), 17,0 ( $P<0,01$ ), 16,0 ( $P<0,05$ ) и 34,1% ( $P<0,001$ ) (рис. 3.6). Высокий показатель КА у больных с НС до приступа, по-видимому, связан с возрастанием концентрации  $ХС_{общ}$  и снижением содержания ХСЛПВП в крови (на 34,1%;  $P<0,001$ ).

В период приступа у больных обеих групп показатели холестерина обмена увеличивались: так, в 1-й группе содержание  $ХС_{общ}$ , ХСЛПНП, ТГ в крови и индекс КА были выше, чем в контроле на 18,4 ( $P<0,01$ ), 14,1 ( $P<0,05$ ), 13,2 ( $P<0,05$ ) и 41,8% ( $P<0,001$ ), а во 2-й – на 31,0; 31,8; 33,0 и 51,6% ( $P<0,001$ ). У больных 1-й группы в период приступа содержание ХСЛПВП незначительно снизилось на 10,9 ( $P>0,05$ ), а у больных 2-й группы – на 16,4% ( $P<0,01$ ). В период приступа у пациентов 1-й группы содержание  $ХС_{общ}$  и индекс КА по сравнению с исходными данными возросли на 18,4 ( $P<0,01$ ) и 41,8% ( $P<0,001$ ), остальные показатели – ХСЛПВП, ХСЛПНП и ТГ – оставались такими же, как до приступа. В то же время у больных 2-й группы практически все показатели (кроме ХСЛПВП) существенно отличались от таковых в доприступном периоде. Так, уровень  $ХС_{общ}$  в период приступа повысился на 17,0% ( $P<0,05$ ), ХСЛПНП – на 12,6% ( $P<0,05$ ), ТГ – на 14,6% ( $P<0,05$ ), а индекс КА – на 13,0% ( $P<0,05$ ). Параметры ХСЛПВП, хотя и снизился на 5,2%, но недостоверно ( $P>0,05$ ).

Анализируя данные холестерина обмена в крови больных, нельзя не отметить, что до приступа все показатели холестерина обмена, кроме индекса КА, у больных 1-й и 2-й групп практически не различались. До приступа КА у больных 2-й группы оказался выше на 23,7% ( $P<0,001$ ). В то же время в период приступа КА 2-й группы мало отличался ( $P>0,05$ ) от такового в 1-й группе; так же незначительно отличался уровень ХСЛПВП, а все остальные параметры ( $ХС_{общ}$ , ХСЛПНП, ТГ) превышали данные 1-й группы в период приступа соответственно на 10,6, 15,5 и 17,5% ( $P<0,05$ ).



Чтобы обосновать важность ГУ в процессах нарушения холестеринового обмена, нами проведен анализ корреляционной связи между изучаемыми показателями МК и параметрами холестеринового обмена в группах больных до приступа и в период приступа. У больных 1-й группы до приступа корреляционная связь между показателем МК и ХС<sub>общ</sub>, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ и КА была недостоверной:  $r=+0,18$ ;  $r=-0,21$ ;  $r=+0,20$ ;  $r=+0,18$  и  $r=+0,20$  ( $P<0,05$ ), а после приступа:  $r=+0,68$ ;  $r=-0,31$  ( $P<0,05$ );  $r=+0,71$ ;  $r=+0,70$  и  $r=+0,82$  ( $P<0,001$ ).

У больных 2-й группы до приступа и еще в большей степени в период приступа корреляционная связь была высокой, составляя между МК и уровнем ХС<sub>общ</sub>  $r=+0,80-0,88$ ; с ХСЛПВП –  $r=-0,76-0,82$ ; с ХСЛПНП –  $r=+0,89-0,91$ ; с ТГ –  $r=+0,83-0,89$  и с КА –  $r=0,92-0,96$  ( $P<0,001$ ).

Возрастание корреляционной связи в период приступа между показателями МК и параметрами холестеринового обмена у больных 1-й и 2-й групп свидетельствует о патогенетической важности ГУ в механизмах увеличения атерогенных факторов и регуляции уровня холестерина в крови больных стенокардией с ХСН. Наряду с установлением нарушения холестеринового обмена, нами выявлены сдвиги в показателях, характеризующих функции печени. В доприступный период у больных с НС (1-я гр.) уровень АСТ, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловая проба превышали, а содержание общего белка и ПТИ были ниже контроля соответственно на 42,8; 25,0; 22,2; 18,0; 17,3; 17,9; 10,8 ( $P<0,05$ ) и 4,4% ( $P<0,01$ ). В период приступа содержание АСТ, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловая проба повысилась еще больше, превышая показатели до приступа соответственно на 30,0; 40,0; 25,5; 16,3; 24,0 и 23,8%, а содержание общего белка и ПТИ снизились на 7,1 и 5,4% (табл. 3.3).

Таблица 3.3.

Показатели, характеризующие функцию печени, у больных с НС и НС  
с ХСН,  $M \pm m$

Показатель	1 гр (НС), n=70			2 гр (НС с ХСН), n=51	
	контрольная, n=20	до приступа	в период приступа	до приступа	в период приступа
АСТ, мкат/л	0,07±0,010	0,10±0,005*	0,13±0,010*	0,12±0,01*1	0,17±0,008*
АЛТ, мкат/л	0,08±0,010	0,10±0,008*	0,14±0,011*	0,14±0,009*	0,18±0,010*
ЩФ, мкмоль/л	0,54±0,038	0,66±0,040*	0,83±0,051*	0,91±0,068*	1,20±0,080*
Билирубин: общий, мкмоль/л	12,51±1,080	14,76±0,886*	17,17±1,130*	17,30±1,231*	22,49±1,962*
прямой, мкмоль/л	3,58±0,215	4,20±0,320*	5,21±0,340*	5,16±0,338*	6,76±0,410*
Общий бе- лок, г/л	80,61±4,661	71,93±4,59	66,84±4,65	70,35±4,161	60,10±4,260
ПТИ, %	100,20±10,65	95,81±5,583	90,63±5,463	91,10±5,554	80,64±5,130
Тимоловая проба, ЕД/л	2,12±0,161	2,50±0,173*	3,07±0,170*	2,97±0,169*	3,98±0,185*

Примечание.\* -  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

При анализе показателей, характеризующих функцию печени у больных с НС с ХСН (2-я гр.), прослеживается сходная динамика. Однако эти показатели у больных с НС с ХСН были более нарушены, чем у больных с НС. До приступа уровень АСТ и АЛТ был выше контроля на 71,4 и 75,0%, а по сравнению с таковыми у больных с НС до лечения – на 20 и 40%, ЩФ – на 68,5 и 37,9%, билирубина общего – на 38,3 и 17,2%, билирубина прямого – на 44,1 и 22,8%, тимоловой пробы – на 40,1 и 18,8%, а содержание общего белка было ниже на 12,7 и 2,2%, ПТИ – на 9,1 и 47,9%.

В период приступа у больных с НС с ХСН уровень АСТ и АЛТ превышал контроль на 142,9 и 125,0%, а по сравнению с данными больных с НС в период приступа – на 30,8 и 28,6%, ЩФ – на 122,2 и 44,6%, билирубина об-

щего – на 79,8 и 31,0%, билирубина прямого – на 88,8 и 29,8%, тимоловая проба – на 87,7 и 29,6%; содержание общего белка и ПТИ оказались ниже соответственно на 25,4-10,1 и 19,5-11,0%.

Следовательно, у больных с НС и НС с ХСН до приступов стенокардии наблюдаются расстройства функций печени, основными причинами которых являются:

- снижение сократительной способности желудочков (уменьшение сердечного выброса), приводящее к циркуляторной гипоксемии;
- генерализованной вазоконстрикции вследствие вторичного гиперальдостеронизма и метаболических нарушений, способствующих ишемии органов и тканей;
- застоя крови, вызывающего хроническое венозное полнокровие со снижением скорости минутного кровотока в печени и механическим блоком оттока из центральных вен печеночных клеток.

Кроме того, нарушения метаболизма печени усугубляют средства терапии ХСН. Важность подобного рассмотрения вопроса состоит в том, что, с одной стороны, орган принимает участие в трансформации ряда пролекарств в активные метаболиты, а с другой, обусловлена тем, что продолжительный прием лекарственных средств потенцирует нарушение функций гепатоцитов, исходно спровоцированной ХСН.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных бессимптомной ГУ одним из основных факторов прогрессирования ИБС может быть высокий уровень  $ХС_{общ}$  и его фракций, ТГ в крови, нарушение функций печени. При этом ГУ и нарушенный холестериновый обмен у больных с НС и НС с ХСН взаимосвязаны. Наличие корреляционной зависимости между высоким уровнем МК и возрастанием холестеринового обмена, особенно в период приступа НС и НС с ХСН, свидетельствуют о едином механизме их участия в кардиоваскулярных расстройствах и формировании ХСН.

Учитывая вышеизложенное, вполне понятной становится важность

изучения влияния препаратов, корригирующих уровень МК в крови, на обмен печени, а также холестерина обмен. Рассматривая нарушенный обмен холестерина как единую цепь последовательных нарушений в НО-системе, образование МК, закономерно изучить влияние аллопуринола и Тивортина на эти обменные процессы у больных с НС с ХСН.

### **3.3. Корригирующая активность аллопуринола и Тивортина в комплексной терапии у больных ИБС с ХСН с бессимптомной гиперурикемией**

В последние годы в клинических исследованиях установлено прямое влияние ГУ на метаболические процессы в органах и тканях, индукцию цитокинов, провоспалительных соединений и атерогенеза, что объясняет механизм участия МК в кардиоренальных взаимодействиях и прогрессировании осложнений ССЗ. Это обосновывает включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, регулирующих уровень МК в организме больных с ССЗ.

Одной из задач нашего исследования было выявление взаимосвязи клинических проявлений заболевания у больных с НС с ХСН и бессимптомной ГУ с уровнем МК, некоторыми показателями, характеризующими биохимические параметры крови, обменные процессы в организме, в том числе печени, а также уровнем активности НО-системы при назначении в курс комплексной терапии аллопуринола и/или Тивортина.

Характеристика больных с НС с ХСН представлена в [таблице 3.4](#).

Исследуемые группы были рандомизировано распределены в зависимости от возраста, пола, показателей АД (САД, ДАД), ЧСС, наличия АГ. Постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 14 (27,5%) больных с НС с ХСН. У 8 (15,7%) больных ИБС осложнилась ХСН I ФК (по классификации NYHA), у 23 (45,1%) II ФК, у 20 (39,2%). Число приступов стенокардии в неделю в среднем составляло  $3,7 \pm 0,56$ , а число таблеток нитроглицерина для купирования стенокардии –  $4,7 \pm 0,58$ .

Таблица 3.4.

## Клиническая характеристика больных с НС с ХСН, абс. (%)

Показатель	1-я, n=15	2-я, n=18	3-я, n=18
Возраст, лет	54,8±4,6	55,5±4,9	56,5±4,9
Пол: муж/жен	14/9	14/11	13/12
САД, мм рт.ст	130,8±6,52	129,5±5,84	131,5±6,63
ДАД, мм рт.ст.	70,2±5,63	71,6±5,71	73,1±5,86
ЧСС, уд./мин	76,8±6,11	78,1±5,82	75,2±5,70
Число больных с АГ	5 (21,7)	4 (16,0)	5 (20,0)
Боль при физ.нагрузке	23 (100)	25 (100)	25 (100)
ХСН (по NYHA):			
I ФК	2 (13,3)	3 (16,7)	3(16,7)
II ФК	5 (33,3)	9 (50)	9 (50)
III ФК	6 (40)	6 (33,3)	8 (44,4)
Частота приступов стенокардии в нед:			
- от 2 до 3	7 (46,7)	5 (27,8)	5 (27,8)
- от 3 до 5	3 (20)	6 (33,3)	7 (38,9)
- >6	5 (33,3)	7 (38,9)	6 (33,3)
Число таб. нитроглицерина в нед:			
- до 3	4 (34,8)	8 (37,8)	6 (30)
- до 5	6 (26,1)	9 (39,1)	9 (45)
- от 6 и >	2 (13,3)	6 (26,1)	5 (25)
Одышка	5 (21,7)	5 (16,0)	4 (16,0)
Отеки на ногах	10 (66,7)	11 (47,8)	12 (60)
Сахарный диабет типа 2	9 (60)	14 (60,9)	13 (65)
Длительность заболевания в т.ч.:			
- от 2 до 5 лет	12 (66,7)	14 (77,8)	13 (72,2)
- > 6 лет	3 (20)	4 (22,2)	5 (27,8)
Суточная ишемия (ЭКГ), мин	44,5±2,86	44,5±2,71	43,8±2,91

Симптом одышки и развитие отеков на ногах выявлено у 14 (27,5%) и 33 (64,7%) больных НС с ХСН. Сахарным диабетом типа 2 страдали 36 (70,6%) пациентов. Длительность заболевания от 2 до 5 лет была у 39 (76,5%), больше 6 лет – у 12 (23,5%) больных. При исходном мониторинговании ЭКГ суточная продолжительность ишемии во всех группах составила 44,3±2,99 мин.

Для оценки эффективности лечения и прогноза заболевания нами до и

после проводимого курса терапии использованы прогностические факторы, такие как чувствительность, специфичность, число благоприятных и неблагоприятных прогнозов, вероятность правильности прогнозов.

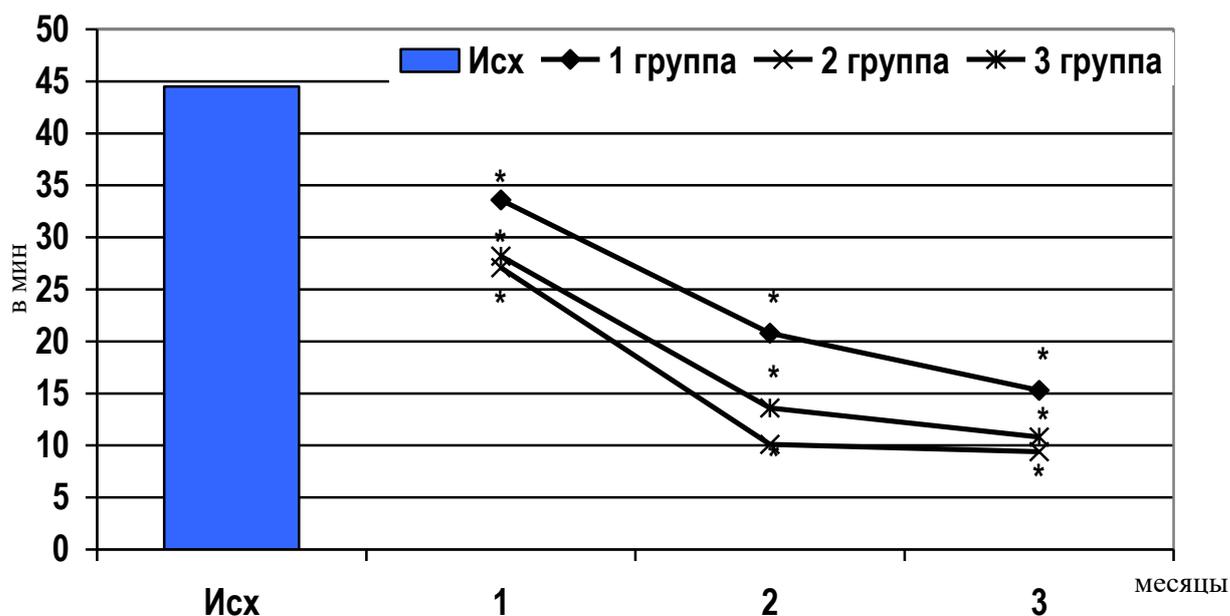
Важными критериями оценки эффективности лечения и прогноза течения заболевания являются частота, длительность и тяжесть ангинозных приступов. С целью объективизации данных о приступах стенокардии нами, как и при оценке эффективности терапии у больных НС с ХСН, использована шкала, в соответствии с которой ангинозные приступы оценивались в 0, 1, 2, 3 и 4 балла. В конце 3-месячного лечения проводился опрос с целью определения числа пациентов, чувствовавших себя комфортно на фоне проводимого лечения, испытывающих временные эпизоды дискомфорта и считавших лечение недостаточным. Протокол обследования включал определение уровня МК, СКФ, КН, NO, НР, NOS, ONOO<sup>-</sup>, ХС<sub>общ</sub>, ТГ и глюкозы в крови, а также параметров, характеризующих функции печени.

Анализ полученных результатов показал, что к концу 3-месячного курса лечения приступы купировались и больше не возобновлялись у 4 (26,7%) больных 1-й группы, у 17 (94,4%) и 15 (83,3%) больных 2-й и 3-й групп (рис. 3.7). У 3 (20%) больных 1-й группы характер приступов не изменялся.

Число приступов стенокардии уменьшилось соответственно у 6 (40%), 2 (11,1%) и 4 (22,2%) больных. У 3 (20%) больного 1-й группы приступ НС протекал по типу ОКС, который был купирован.



Следует отметить, что в среднем по группе отмечалась позитивная динамика: продолжительность ишемии по данным ежемесячного мониторинга ЭКГ уменьшилась (рис. 3.8). Суточная продолжительность ишемии уменьшилась во 2-й группе до 9,4 мин, в 3-й – до 10,8 мин ( $P<0,001$ ), в 1-й – до 15,3 мин.



Примечание. \* -  $P<0,05$  по сравнению с исходом.

Рис. 3.8. Продолжительность ишемии при ежемесячном мониторинге ЭКГ у больных ИС с ХСН, мин.

При анализе формулы крови установлено, что у больных всех групп имело место снижение уровня МК в крови соответственно на 7,5 ( $P<0,05$ ), 45,7 и 36,5% ( $P<0,001$ ) (табл. 3.5).

Одновременно выявлено снижение уровня КН в крови на 13,9 ( $P<0,05$ ), 27,1 и 25,6% ( $P<0,01$ ), глюкозы – на 20,0 ( $P<0,05$ ), 31,6 и 29,4% ( $P<0,01$ ); отмечалось относительное возрастание показателя СКФ – соответственно на 0,2 ( $P<0,1$ ), 6,9 ( $P>0,05$ ) и 4,2% ( $P>0,05$ ) (рис. 3.9). Одновременно в крови 23,2 ( $P<0,05$ ) и 19,7% ( $P<0,01$ ), ТГ – на 5,7 ( $P<0,1$ ), 23,7 ( $P<0,05$ ) и 19,5% ( $P<0,01$ ) (рис. 3.10).

Таблица 3.5.

Активность азотисто-углеводного и холестерина обмена в крови  
больных НС с ХСН после лечения, М±m

Показатель	Контр-ная, n=20	1-я гр., n=15	2-я гр., n=18	3-я гр., n=18
NO, мкмоль/мг Нв	$\frac{6,40 \pm 0,15}{2,80 \pm 0,17}$	3,17±0,15*	5,95±0,16 <sup>Δ, #, +</sup>	5,05±0,12 <sup>*, Δ, +</sup>
NOS, мкмоль/л/мг Нв	$\frac{11,93 \pm 0,83}{4,20 \pm 0,37}$	5,79±0,39 <sup>*, Δ</sup>	10,94±0,57 <sup>Δ, #, +</sup>	8,31±0,48 <sup>*, Δ, +</sup>
НР, мкмоль/л/мг Нв	$\frac{9,43 \pm 0,57}{21,21 \pm 1,50}$	19,37±0,94 <sup>*, Δ</sup>	11,71±0,96 <sup>Δ, #, +</sup>	15,51±0,86 <sup>*, Δ, #, +</sup>
ONOO <sup>-</sup> , мкмоль/мг Нв	$\frac{0,08 \pm 0,006}{0,38 \pm 0,020}$	0,14±0,008 <sup>*, Δ</sup>	0,09±0,004 <sup>Δ, #, +</sup>	0,11±0,006 <sup>*, Δ, #, +</sup>
МК крови, мкмоль/л	$\frac{268,41 \pm 15,33}{514,74 \pm 37,39}$	475,20±12,16 *	279,88±10,70 <sup>Δ, #, +</sup>	327,16±11,25 <sup>*, Δ, #, +</sup>
КН, мкмоль/л	$\frac{66,83 \pm 4,20}{93,12 \pm 5,52}$	80,15±3,57 <sup>*, Δ</sup>	67,92±3,19 <sup>Δ, #</sup>	69,30±3,65 <sup>Δ, #, +</sup>
Мочевина, мкмоль/л	$\frac{5,63 \pm 0,21}{3,44 \pm 0,16}$	3,96±0,16 <sup>*, Δ</sup>	4,45±0,15 <sup>*, Δ, #</sup>	4,44±0,15
Глюкоза крови, ммоль/л	$\frac{4,72 \pm 0,25}{6,93 \pm 0,39}$	5,54±0,19 <sup>*, Δ</sup>	4,74±0,18 <sup>Δ, #</sup>	4,89±0,17 <sup>Δ</sup>
СКФ, мл/мин	$\frac{99,60 \pm 7,31}{115,94 \pm 5,51}$	110,81±7,49	123,95±7,13 <sup>*, Δ, #, +</sup>	120,80±6,80*
ХС <sub>общ</sub> , ммоль/л	$\frac{5,26 \pm 0,261}{6,89 \pm 0,20}$	6,09±0,213*	5,29±0,221 <sup>Δ, #</sup>	5,53±0,228 <sup>Δ</sup>
ТГ, ммоль/л	$\frac{2,12 \pm 0,161}{2,82 \pm 0,125}$	2,66±0,115*	2,15±0,121 <sup>Δ, #</sup>	2,27±0,118 <sup>Δ</sup>
СОД, УЕ/мл	$\frac{2,41 \pm 0,18}{1,13 \pm 0,06}$	1,37±0,07*	2,05±0,09 <sup>*, Δ</sup>	1,86±0,08 <sup>*, Δ</sup>

Примечание. В числителе данные контроля, в знаменателе – до лечения; P<0,05: \* - по сравнению с контролем; Δ - по сравнению с данными до лечения; # - по сравнению с данными больных 1-й гр., +- по сравнению с данными больных 2-й гр.





Следует отметить, что традиционное лечение (1-я гр.) и традиционное лечение в комплексе с аллопуринолом существенно улучшало показатели функций печени у больных НС с ХСН. Выявлена четкое снижение уровня трансаминаз, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы, повышение содержания общего белка и ПТИ по сравнению с данными в период приступа. У больных 3-й группы такие показатели как уровень АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина общего и прямого, были существенно ниже, чем в 1-й группе. Вместе с тем у больных 1-й и 2-й групп все изучаемые параметры функции печени еще значительно отличались от контроля (табл. 3.6). В то же время у больных, которым в комплекс традиционного лечения включали препарат Тивортин, после 3-месячной терапии уровень в крови трансаминаз, АСТ и АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловая проба, содержание общего белка и ПТИ практически не отличались от контроля. Следовательно, у больных с НС с ХСН Тивортин восстанавливает нарушенную функцию печени. На фоне улучшения показателей пуринового, азотистого обмена и липидного обмена параметров функций печени отмечаются позитивные сдвиги в обмене NO-системы в мембранах эритроцитов.

Мембраны клеток являются первыми барьерами на пути токсичного воздействия избыточного содержания МК и креатинина. Нами выбрана универсальная модель оценки состояния эндоплазматических мембран – мембрана эритроцитов.

Анализ полученных результатов показал, что в конце 3-месячного лечения в мембранах эритроцитов повышается функциональная активность NO-системы. Об этом свидетельствует существенное увеличение уровня основных стабильных метаболитов NO в мембранах эритроцитов: в 1-й группе – на 13,2% ( $P < 0,05$ ), во 2-й – на 112,5%, в 3-й – на 80,3% ( $P < 0,001$ ), активности эндотелиальной NOS – соответственно на 15,5% ( $P < 0,01$ ), 45,2 и 28,3% ( $P < 0,001$ ). Повышение уровня NO и NOS ассоциировалось со снижением содержания  $ONOO^-$  в мембранах эритроцитов соответственно на 15,8 ( $P < 0,05$ ),



76,3 и 28,9% ( $P < 0,001$ ), а также активности НАДФН-зависимой НР – на 28,7 ( $P < 0,01$ ), 44,8 и 26,9% ( $P < 0,001$ ). По-видимому, уменьшение образования  $\text{ONOO}^-$  связано с увеличением активности фермента АОС СОД, которая к концу 3-месячного курса лечения у больных 1-й группы возросла на 21,2 ( $P < 0,01$ ), 2-й и 3-й – на 81,4 и 46,9% ( $P < 0,001$ ) (рис. 3.11). Высокий уровень в крови больных с НС с ХСН глюкозы, ХС, ТГ, который снижался после лечения, свидетельствует о важности их показателей в прогрессировании метаболического синдрома.

Вместе с тем, увеличение после 3-месячного курса терапии у больных с НС с ХСН СКФ и экскреции МК, а также снижение уровня КН в крови указывает на то, что функция почек существенно не страдает, а выявленные ГУ, креатинемия до проводимого лечения были обусловлены другими механизмами.

Следовательно, наиболее заметное улучшение обмена в NO-системе, МК, экскреции МК, снижение уровня КН в крови, глюкозы, повышение СКФ, уменьшение количества атерогенных липидов  $\text{ХС}_{\text{общ}}$ , ТГ отмечалось у пациентов 2-й группы.

Чтобы обосновать важность ГУ в механизмах развития эндотелиальной дисфункции у больных с НС с ХСН, нами проведен корреляционный анализ между уровнем МК в крови и показателями, характеризующими состояние NO-системы в мембранах эритроцитов. До лечения повышенный уровень МК коррелировал со снижением уровня NO ( $r = -0,73$ ,  $P < 0,001$ ) и eNOS ( $r = -0,84$ ,  $P < 0,001$ ), высокой активностью НР ( $r = +0,96$ ,  $P < 0,001$ ) и содержанием  $\text{ONOO}^-$  ( $r = +0,98$ ,  $P < 0,001$ ). Следовательно, высокий уровень МК в крови – важный фактор эндотелиальной дисфункции и развития ХСН.

В настоящее время доказано, что молекула NO является основным медиатором сосудистого эндотелия, который обладает вазодилатирующим эффектом, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, регулирует целый ряд важнейших физиологических функций организма.



Недостаточная продукция или ускоренный распад  $\text{NO}_x$  приводит к развитию таких тяжелых ССО, как ХСН. Важное место в развитии ССО занимают индуцированная форма  $\text{NO}$  –  $\text{iNOS}$ , а также  $\text{ONOO}^-$ , уровень которых у наших больных был повышен. По-видимому, снижение уровня  $\text{NO}_x$  было связано с угнетением  $\text{eNOS}$  и  $\text{ONOO}^-$ . Установлено, что  $\text{ONOO}^-$  образуется в результате реакции  $\text{NO}$  с супероксидным анионом кислорода ( $\text{O}_2^-$ ), который в избытке образуется в мембранных структурах при гипоксических состояниях организма, в том числе и ИБС. Увеличению  $\text{ONOO}^-$  способствует интенсивное образование  $\text{NO}$  вследствие стимуляции индуцированной формы  $\text{NOS}$  ( $\text{iNOS}$ ). В наших исследованиях маркером  $\text{iNOS}$  выступает  $\text{HP}$ , активность которой связана с  $\text{iNOS}$ , и изменение  $\text{HP}$  соответствует уровню активности  $\text{iNOS}$ . Большинство авторов связывают развитие сосудистых событий и формирование ИБС с гиперэкспрессией и увеличением содержания  $\text{ONOO}^-$  в эндотелиальной ткани.

В связи с этим обосновано назначение в курс терапии больных с ИБС с ХСН препаратов, корригирующих уровень МК в крови. Одним из препаратов, снижающих содержание пуринов у больных с ГУ, является аллопуринол. На фармацевтическом рынке появился более активный препарат, влияющий на пуриновый обмен, –  $\text{L}$ -аргинин (тивортин). Тивортин аспартат оказывает цитопротекторное, антигипоксическое, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие. Тивортин участвует в процессе нейтрализации аммиака, стимуляции его выведения из организма, усиливает дезинтоксикационную функцию печени. Кроме того, данный препарат обладает гепатопротекторным действием, оказывает положительное воздействие на процессы энергообеспечения в клетках печени.

У больных с ИБС с ХСН, получавших в комплексе со стандартной терапией аллопуринол и тивортин, увеличивалась экскреция МК с мочой, что, несомненно, было связано с повышением СКФ и уменьшением их количества в крови.

Восстановление нарушенного баланса МК и креатинина сопровождалось существенным возрастанием уровня NO в мембранах эритроцитов, активности eNOS, снижением экспрессии активности HP и уровня ONOO<sup>-</sup>, восстановлением до контрольных значений содержания глюкозы в крови. Улучшение метаболических систем, характеризующих функциональную активность почек (СКФ), экспрессия МК и креатинина крови, активность NO-системы были существенно лучше у больных НС с ХСН 2-й группы, которые получали тивортин, чем при назначении аллопуринола. Важно подчеркнуть, что у больных 1-й группы сохранялась прочная корреляционная связь МК крови с уровнем NO, eNOS, HP и ONOO<sup>-</sup>: соответственно  $r=-0,58$ ;  $-0,61$ ;  $+0,70$  и  $0,83$  ( $P<0,001$ ), тогда как во 2-й и 3-й группах она ослабевала, и в конце 10-х суток лечения составила  $r=-0,29-0,19$  и  $-0,30-0,16$ ;  $0,25-0,17$  и  $+0,31-0,16$ .

С учетом важности МК в модуляции биохимических показателей крови была проведена оценка ее прогностической значимости у больных после лечения. Как видно из **таблицы 3.7**, наиболее высокая специфичность (95,4%) и

Таблица 3.7.

Основные характеристики прогностических факторов прогноза прогрессирования развития ХСН у больных НС с бессимптомной ГУ

Характеристика прогностических факторов	1 группа, n=15	2 группа, n=18	P <sub>2-1</sub>	3 группа, n=18	P <sub>3-1</sub>	P <sub>3-2</sub>
Чувствительность, %	58,8	95,4	>0,001	85,7	>0,001	<0,25
Специфичность, %	57,1	75,0	>0,001	75,0	>0,001	>0,01
Доля правильных прогнозов, %	71,9	92,3	>0,001	84,0	>0,001	<0,5
ОР прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,0	5,0	>0,001	5,0	>0,001	>0,001
ОР иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,8	3,4	>0,001	4,1	>0,001	>0,001
Коэффициент асимметрии (степени связи прогноза и исхода)	2,2	63,0	>0,01	18,0	>0,001	>0,001
AB	0,72	0,90	>0,001	0,85	>0,001	>0,001

чувствительность (75,0%) отмечалась у пациентов 2-й группы, у которой после лечения уровень МК в крови снижался максимально. У больных 3-й группы специфичность и чувствительность составляла соответственно 85,7 и 75,0%.

В 1-й группе специфичность и чувствительность была наименьшей – 57,0 и 58,8. Несомненно, на более низкий показатель чувствительности и специфичности у больных 1-й группы повлияло большое количество отрицательных результатов – у 4 (17,4%), развитие приступа стенокардии по типу ОКС – у 1 (4,3%) и достаточно большое количество ложноположительных результатов – у 6 (26,1%). В связи с более низким показателем чувствительности и специфичности в 1-й группе больных отмечен высокий параметр ОР прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов (8,0), ОР иного исхода в этой группе (8,8), а также низкий коэффициент асимметрии (2,2), чем у пациентов 3-й и 2-й групп.

В то же время у больных с НС с ХСН 1-й групп, как и 3-й и 2-й, доля правильных прогнозов и АВ правильности диагноза были довольно высокими, составляя в 1-й группе 71,9 и 0,72; во 2-й – 92,3 и 0,90, в 3-й – 84,0 и 0,85. Сравнив клиническую эффективность в разных группах, мы обнаружили, что эффективность общепринятой терапии при дополнительном назначении аллопуринола (3-я гр.) повысилась на 50,8%, а при дополнительном назначении препарата тивортин (2-я гр.) – на 55,0%, т.е. эффективность общепринятой традиционной терапии и тивортин оказалась выше, чем аллопуринола на 4,2%.

Следовательно, проведение диагностических и прогностических тестов оправданно у больных с назначением аллопуринола и тивортина. Именно в этих группах установлена наибольшая эффективность тестов, определяющих чувствительностью и специфичность диагностики и прогноза заболевания, результаты которых помогали уточнить вероятность заболевания, определяли значимость ГУ в развитии и прогрессировании ХСН, а также обосновыва-

ли необходимость назначения этим больным корректоров пуринового обмена – аллопуринола и тивортин.

Таким образом, аллопуринол, а еще в большей степени тивортин достоверно снижают уровень МК в крови, которая является одной из основных причин выраженного нарушения эндотелиальной дисфункции, развития ХСН. Кроме того, аллопуринол и тивортин увеличивают СКФ и выведение из организма МК, способствуют уменьшению уровня глюкозы в крови, что имеет принципиальное значение при лечении больных с МС. На основании полученных данных можно сделать следующее заключение:

- у больных с ХСН отмечается скрытая форма ГУ, которая ассоциируется с метаболическими расстройствами в тканях организма, в том числе функций печени, и эндотелиальной дисфункцией;

- имеется четкая достоверная корреляционная связь высокого уровня МК с показателями NO-системы, что подтверждает важность ГУ в патогенезе эндотелиальной дисфункции и ХСН;

- аллопуринол в меньшей степени, чем тивортин снижает уровень МК в крови, повышает СКФ и экскрецию МК с мочой, улучшает нарушенную функцию печени;

- аллопуринол в меньшей мере, чем тивортин потенцирует эффекты стандартной терапии больных с НС с ХСН, менее значимо улучшает нарушенный баланс NO-системы в мембранах эритроцитов. Выявленная корреляционная зависимость между основными показателями NO-системы – NO, eNOS, HP, ONOO<sup>-</sup> и уровнем МК в крови подтверждает необходимость включения препарата тивортин как патогенетически обоснованного средства коррекции ГУ и повышения эффективности терапии у больных с ХСН;

- аллопуринол и Тивортин повышают эффективность общепринятой терапии на 50,8 и 55,0% ( $P < 0,001$ ).

- определение уровня МК, наряду с другими показателями крови (КН, глюкоза, ХС<sub>общ</sub>, ТГ, СКФ, экскреция МК с мочой), а также показателями, ха-

характеризующими функцию печени и активность NO-системы в мембранах эритроцитов (NO, NOS, ONOO, НАДФН-зависимой НР), повышает чувствительность и специфичность прогностических критериев, долю и вероятность правильных прогнозов исхода заболевания у больных с ИБС с ХСН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных осложнений патологии сердца и представляет серьезную проблему здравоохранения индустриально развитых стран мира, в том числе России, США и стран Запада [20]. Согласно статистическим данным, это единственная патология сердечно-сосудистой системы, распространенность которой в большинстве стран мира постоянно увеличивается [22]. По последним оценкам, в настоящее время в мире насчитывается более 20 млн. больных с ХСН [26]. Параллельно с улучшением профилактики и ранней диагностики, совершенствованием методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, а также с увеличением продолжительности жизни неуклонно возрастает значение ХСН для системы здравоохранения и общества в целом, в том числе потому, что ее лечение требует огромных финансовых затрат. В развитых странах расходы, прямо связанные с ХСН, составляют 2-3% всего бюджета здравоохранения [19,20]. При этом большую часть в структуре затрат занимают расходы на стационарное лечение пациентов с данной патологией [23,25].

В свою очередь, ГУ существенно увеличивает риск развития рецидива ОИМ, острой левожелудочковой недостаточности, ХСН. Выявлена четкая зависимость частоты рецидивов ангинозных приступов от уровня МК в крови, что свидетельствует о важной роли ГУ в нарушении активности NO-системы в мембранах эритроцитов, фермента антиоксидантной защиты СОД, а также повышении уровня глюкозы, КН в патогенезе ОИМ и приступов НС с последующим развитием ХСН.

Профилактика и своевременная диагностика ИБС и эффективное лечение больных с НС и СС могут существенно снизить риск развития хронической сердечной недостаточности и увеличить продолжительность жизни [27,16]. Большое практическое значение имеет поиск маркеров риска разви-

тия ХСН [18, 10, 13, 44, 67]. К таким маркерам относят ИР, ГИ, ДЛ – важные диагностические показатели развития МС [7, 8, 9, 32, 72].

В последние годы развернулась широкая дискуссия о возможности участия ГУ в формировании ХСН [14, 28, 58, 101]. Однако прямых подтверждений важности ГУ как самостоятельного фактора риска развития ХСН до настоящего времени не получено. Доказательством важности ГУ в развитии сердечно-сосудистых осложнений являются данные о влиянии МК на сосудистый эндотелий [29, 30, 33], стимуляцию синтеза медиаторов, участвующих в развитии воспаления [31, 34, 39]. Этот процесс связан с транслокацией NF- $\kappa$ B, который индуцируется экспрессией иРНК, и фермента iNOS [42, 52, 82, 156]. Именно с экспрессией iNOS связана гиперпродукция NO [45] и ЭД [36, 37, 150], его вазоконстрикторный эффект [51, 77, 112], стимуляция синтеза широкого спектра цитокинов, хемокинов, моделирующие процессы воспаления в сосудистой стенке с развитием атеросклероза [35, 38, 41, 72, 76].

Учитывая вышеизложенное, рассматривать феномен ГУ в формировании ХСН без учета понимания роли NO-системы, активности ферментов СОД с современных позиций некорректно, так как невозможно оценить путь реализации эффектов ГУ в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

В то же время вопросы динамики образования МК, активности NO-системы, ХС и его фракций, СОД до и после лечения больных с ИБС с ХСН и ГУ остаются открытыми. Актуальным представляется изучение адекватности проводимого лечения у больных с ХСН с учетом уровня МК в крови.

Другим важным фактором увеличения уровня МК, КН, мочевины и глюкозы является нарушение активности NO-системы в эндотелии жизненно важных органов, в том числе в эритроцитах, сердце и печени. Вследствие возрастания катаболизма и нарушения NO-вазодилатирующего эффекта, сдвигов в метаболической активности мембран эритроцитов возникает дисбаланс между потребностью тканей в кислороде и его доставкой.

Повышенный распад белка, как известно, приводит к увеличению уров-

ня остаточного азота в крови и накоплению аммиака [46, 155]. Аммиак и его производные сами могут нарушать биологическое окисление в тканях, угнетая дыхательные ферменты и связывание компонентов цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), в том числе аргинина – важного компонента образования из остаточного азота креатина и креатинина, уровень которых в крови определяется выделительной способностью почек, а также мышечной массой [53, 89, 91].

Торможение процессов синтеза мочевины в цикле трикарбоновых кислот и, как следствие, снижение в организме необходимого количества L-аргинина, с участием которого синтезируется мочевина [104, 118] усиливает образование аммиака, необходимого субстрата синтеза МК. Этот процесс сопровождается усилением катаболизма АТФ с увеличением количества пуринов (ксантина и гипоксантина) [90, 133], которые в дальнейшем с участием ксантиноксидазы окисляются до МК. Ксантиноксидазная реакция образования МК регулируется iNOS и гиперэкспрессией NO, которая одновременно инициирует процессы образования АФК, угнетения активности ферментов АОС [94], в частности СОД. Этот процесс сопровождается нарушением функций мембран, их проницаемости, что сопровождается выходом в системный кровоток кардиоселективных ферментов – КФК, МВ КФК и развитием энергодефицита.

Снижение в сердечной мышце богатой энергией связи в условиях гипоксии и ЭД ведет к кардиоваскулярным расстройствам, спазму коронарных артерий, высокая частота которых обуславливает ОКС и развитие ХСН. Можно предположить, что эти метаболические процессы лежат в основе механизма формирования НС и СС. Об этом свидетельствует тот факт, что в период приступа НС и СС уровень МК возрастает. Одновременно в крови повышается уровень КН, глюкозы, снижается количество мочевины. В мембранах эритроцитов существенно уменьшается уровень NO, активность eNOS, отмечается экспрессия НАДФН-зависимой НР и ONOO<sup>-</sup>. Эти наруше-

ния ассоциируются с угнетением активности фермента СОД, снижается интегральный показатель NO-РЭС-ИК на фоне возрастания индекса связи МК с ИК (Rc). Снижение NO-РЭС показывает, что чем выраженнее нарушения в NO-системе, тем глубже ЭД. Следует отметить, что у больных с НС в период приступов показатели МК, КН, глюкозы, СКФ, мочевины, NO-системы, СОД, ИК и Rc свидетельствовали о более глубоких обменных нарушениях, чем у больных с СС. До приступа у больных с НС, по-видимому, из-за высокого уровня МК имели место более существенные различия в содержании в крови мочевины, уровня NO, eNOS, НАДФН-зависимой НР, ONOO<sup>-</sup>, ИК, Rc, чем у больных с СС. Следовательно, высокий уровень МК служит предвестником возможного развития ангинозных приступов у больных с НС и СС. Чтобы подтвердить важность роли ГУ в механизмах формирования ЭД, нами изучена корреляционная связь показателей МК с ИК и Rc. Она оказалась высокой в период приступа СС и НС, что свидетельствует о важности уровня МК в формировании не только ОИМ, но и СС и НС.

Следует подчеркнуть, что на фоне повышения уровня МК в крови отмечались нарушения в липидном обмене. В доприступный период у больных с СС содержание ХС, ХС ЛПВП, ТГ и КА находилось в пределах контроля. В то же время у больных с НС в доприступном периоде все эти показатели холестерина обмена были статистически выше контроля. Во время приступа у больных с СС и НС все изучаемые показатели холестерина обмена были выше исходных данных и контроля. В этот период, как было отмечено выше, возрастает концентрация МК. При этом выявляется четкая корреляция между уровнем МК в сыворотке крови и показателями ХС<sub>общ</sub>, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и КА. По-видимому, высокий уровень МК стимулирует процесс образования ТГ, который в условиях гипоксии эстерифицируется и включается в состав ХС ЛПНП. Увеличение содержания ТГ является результатом снижения скорости  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот. Этот процесс регулируется активностью eNOS.

Считают, что eNOS контролирует активность 3-гидро-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА), а также ГМГ-КоА – редуктазу, регулирующие чувствительность рецепторов поверхности гепатоцитов [1, 50, 75, 140, 151]. Вследствие этого увеличивается экспрессия рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, стимулируется эндоцитоз ЛПНП и ЛПОНП из плазмы крови [74, 73, 116]. Физиологические концентрации eNOS регулируют печеночный синтез и секрецию аполипопротеинов (апо)  $\beta$ -100 и ХС липопротеинов с высоким содержанием ТГ [119]. Высокий уровень ТГ, выявленный в период приступа СС и НС, как известно, отражающий степень активности  $\beta$ -окисления в цикле Кребса, способствует возрастанию в тканях количества аммиака, накапливающегося вследствие нарушения функции орнитинового цикла [12].

Следовательно, повышение в крови больных с ОКС в период приступа уровня ХС расценивается нами как результат ускоренного встраивания ТГ в ЛПНП, использование ЛПНП для синтеза свободных жирных кислот, о чем свидетельствует повышение во время приступа количества КА. Вместе с тем, основными характеристиками дислипидемии при МС является гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, увеличение содержания мелких плотных частиц ЛПНП [4]. Гипертриглицеридемия считается ключевой детерминантой нарушения липидного обмена. Выявленные между уровнем МК и показателями ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и КА связи позволяют высказать предположение о важности в развитии МС ГУ, которая имеет большую прогностическую ценность в отношении формирования ОКС, чем другие факторы, характеризующие МС у больных с ОИМ, НС и СС. Исходя из этих данных следует, что ГУ должна учитываться не только как прогностический симптом возможного кардиоваскулярного осложнения, но и как предиктор развития ХСН.

Учитывая важность ГУ в развитии МС и кардиоваскулярных осложнений, для нас представляло интерес сравнительное изучение влияния аллопу-

ринола и L-аргинина на уровень МК, состояние NO-системы, активность СОД, показатели крови, характеризующие азотистый и углеводный обмен, проницаемость кардиоспецифических ферментов у больных с ИБС с ХСН.

Анализ полученных результатов показал, что как аллопуринол, так и L-аргинин существенно увеличивают эффективность традиционного лечения больных с НС и СС. У больных с ИБС с ХСН, которые в комплексном лечении получали аллопуринол и L-аргинин, были более высокими, чем у больных с традиционным лечением, такие прогностические факторы как чувствительность, специфичность и диагностическая точность. У больных, которым в комплексное лечение включали препарат L-аргинин, существенно выше были такие прогностические критерии, как КА и априорная вероятность, что указывает на более высокую степень благоприятного прогноза, чем у больных, которым в курс стандартной терапии назначали аллопуринол. Это подтверждается клинической эффективностью лечения. У больных с НС и СС, которые получали L-аргинин, к концу курса 3-месячной терапии состояние оценивалось 0 и 1 балл, больные чувствовали себя комфортно, коэффициент асимметрии был выше, чем у пациентов, получавших аллопуринол, на 20,9% у больных с НС и на 17,7% ( $P < 0,05$ ) у больных НС с ХСН.

Такая разница в эффективности лечения с включением аллопуринола и L-аргинин, по-видимому, было связано с их способностью снижать в крови уровень МК и повышать ИК – показатель реактивности эндотелия сосудов. У больных, которым в комплексном лечении получали L-аргинин, через 3 месяца лечения показатель ИК был выше на 21,1% ( $P < 0,0$ ), а Rс, напротив, ниже на 16,7% ( $P < 0,05$ ).

Действие аллопуринола, направленное на снижение МК, как известно, связано с уменьшением активности ксантиноксидазы. Поэтому снижение уровня МК и уменьшение ее встраивания в эндотелий сосудов способствует нормализации функции NO-системы.

Это характеризуется повышением РЭС (ИК) и снижением патогенетиче-

ского действия МК на РЭС (снижение показателя Rс). L-аргинин, как и аллопуринол в связи с уменьшением уровня МК в организме больных и ее патогенного действия на метаболические процессы, способствуют снижению содержания КН, глюкозы.

Наиболее важной проблемой, которую надо решить, является профилактика ХСН. Она строится на основании определения в крови больных уровня МК, оценки показателей функций почек и сердца.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить среди больных с ИБС группу лиц с ГУ, которая является важным прогностическим фактором развития ХСН. Повышение уровня МК в крови увеличивает риск развития ХСН и ставит вопрос о превентивном назначении этим больным урикоостатической терапии.

Важное место в развитии ГУ занимает нарушение NO-системы, придающее ГУ характер неспецифического предиктора ХСН, который необходимо учитывать при постановке диагноза. На основании полученных данных впервые предложено расширить показания к назначению препарата L-аргинина как альтернативы известным гипоурикемическим препаратам, в частности аллопуринолу. Впервые доказано, что терапевтический эффект, направленный на повышение эффективности лечения больных с ИБС и ГУ, осуществляется через механизмы увеличения функциональной активности L-орнитинового цикла, повышения уровня в организме больных L-аргинина – основного источника эндотелиальной NO. Доказана четкая взаимосвязь между нарушениями МК и NO-системой как одного из ключевых факторов развития у больных с ИБС хронической сердечной недостаточности, что имеет принципиальное значение для диагностики, прогноза и выбора тактики лечения этих больных.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с НС и НС с ХСН уровень в крови МК коррелирует с частотой приступов ангинозных болей и показателями липидного обмена-ХС<sub>общ</sub>, ХС ЛПНП, ТГ, КА и низким содержанием в крови ХСЛПВП. Выявленная дислипидемия ассоциируется с высоким уровнем в крови креатинина и глюкозы, снижением содержания мочевины, нарушением функции печени.

2. При назначении больным с НС с ХСН L-аргинина и аллопуринола статистически значимо снижается уровень МК в крови. L-аргинин в большей степени повышает в мембранах эритроцитов концентрацию основных стабильных продуктов NO, активность eNOS, снижает активность НАДФН-зависимой НР, содержание цитотоксического ONOO<sup>-</sup>, увеличивает активность СОД. Наряду с улучшением клинического течения заболевания, в крови нормализуются показатели, характеризующие функцию печени, снижается содержание КН, глюкозы, повышается уровень мочевины, восстанавливается СКФ.

3. L-аргинин в большей степени, чем аллопуринол способствует повышению эффективности лечения, направленного на снижение частоты и сокращение сроков формирования ангинозных приступов у больных с НС и ХСН на 3-4 недели, раннему переходу НС в СС, снижению продолжительности ишемии по данным ЭКГ. В комплексной терапии L-аргинин более выражено, чем традиционная терапия способствует повышению эндотелиальной функции – увеличению уровня эндотелиального NO в мембранах эритроцитов, активности eNOS, СОД, более выражено влияет на скорость реакции НАДФН-зависимой НР, образования ONOO<sup>-</sup>, повышение функциональной активности печени, снижение уровня КН, глюкозы в крови, атерогенной фракции ХС (ХС<sub>общ</sub> и ХСЛПНП), показателя КА, ТГ, повышение антиатерогенной фракции ХСЛПВП, а также уровня мочевины в крови.

4. На основании клинико-лабораторных данных обоснована важность ГУ как патогенетического фактора развития и прогрессирования ХСН и це-

лесообразность назначения урикодепрессантов для профилактики кардиоваскулярных осложнений.

5. Расширены показания к назначению L-аргинина как препарата выбора для коррекции высокого уровня МК в крови, нарушенной активности NO-системы у больных с ИБС с ХСН.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лиц, у которых при плановом обследовании и выявлении высокого уровня МК в крови, следует относить к группе больных с бессимптомной формой ГУ с потенциальным риском развития ХСН.

2. У больных ИБС с ХСН и бессимптомной гиперурикемией, высокий уровень МК, чаще приводит к развитию кардиоваскулярных осложнений, сложнее протекают приступы ангинозных болей, которые тяжело купируются общепринятой терапией, что необходимо учитывать при разработке тактики ведения этих больных.

3. Больным ИБС с ХСН рекомендуем регулярное определение в крови уровня МК, проведение антиурикодепрессантной терапии.

4. Лечебные мероприятия при установлении бессимптомной формы ГУ у больных ИБС с ХСН должны строиться на основе принципа индивидуального подхода с оценкой вероятности причинных факторов – уровня МК в крови, состояния NO системы.

5. Больным ИБС с ХСН в комплекс лечебных мероприятий рекомендуем включать препарат L-аргинин, как адекватное средство коррекции нарушенного пуринового обмена, профилактики прогрессирования ХСН. L-аргинин нужно назначать с момента установления высокого уровня МК – инфузионно внутривенно капельно по 200 мл в сутки. Благоприятным прогнозом следует считать динамическое снижение уровня МК в крови. Курс лечения препаратом L-аргинин рекомендуем проводить до 10 суток и продолжать до 3-х месяцев.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л. Синдром инсулинрезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Тер. арх. – 2004. – № 5. – С. 51-56.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.Я. и др. О тяжести течения женской подагры. Тер арх 2005;5:58-62.
3. Більченко О.В. Корекція гіперурикемії як фактора ризику серцево-судинної захворюваності і смертності: Методичні рекомендації. — Київ, 2010. — 20 с.
4. Бойко Е. Р., Канева А. М, Овечкин А. О. Взаимосвязь мочевой кислоты, апо-сIII и апо-Е у здоровых, пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 1. – С. 16-18.

5. Гладких А.С., Савина Н.М., Кудинова С.П. и др. Повторные госпитализации больных с хронической сердечной недостаточностью по данным одногодичного наблюдения. Кардиология 2009;6:31—35.
6. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина 2008. 414 с.
7. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром // Тер .арх. – 2002. – № 10. – С. 7-12.
8. Заславская Р.М., Лилица Г.В. Метаболическая терапия в комплексном лечении больных ИБС // Клин. мед. – 2004. – № 6. – С. 8-10.
9. Заславская Р. М., Шербаль Э. А., Логвиненко С. И. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертонией // Клин. мед. – 2008. – № 9. – С. 64-67.
10. Ивлева А. Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме // Тер. арх. – 2005. – № 4. – С. 90-93.
11. Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мкртумян А.М., Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2-типа. Сердце 2010;2;97-101.
12. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. – СПб.: Питер. Ком, 1999. – С. 139-325.
13. Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Исикова Х. В. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно–сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 51-58.
14. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно–сосудистых осложнений // Рус. мед. журн. (Сер. Кардиол.). – 2002. – № 10. – С. 431-436.
15. Кобалава Ж.Д. ‘’ Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертонией с сопутствующими факторами риска’’ Диссертация на соискание

- ученой степени доктора медицинских наук. Москва–1997, стр.181,216,280, 292.
16. Комбинированная реперфузия у больных острым инфарктом миокарда / А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева, В. Г. Артамонов и др. // Кардиология. – 2007. – № 6. – С. 27-30.
  17. Коц Я.И., Столбова М.В. Клиническая й фармакоэкономическая эффективность стационарозамещающих технологий в кардиологии. // Российский кардиологический журнал 2007;4(66):6-11.
  18. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / Т. А. Пушкарева, Л. Б. Корякина, А. А. Рунович и др. // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 5. – С. 3-7.
  19. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 72-81.
  20. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48-61.
  21. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д., Гусаим Т.А., Семенова Е.В., Жирова Л.Г., Бойцов С.А. Применение препарата Лозап плюс в антигипертензивной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2006. — № 1.
  22. Логачева И. В., Шустова Е. Н., Морозова Н. И. Возможности применения фозиноприла для коррекции основных проявлений метаболического синдрома у женщин с артериальной гипертонией // Тер. арх. – 2005. – № 3. – С. 60-64.
  23. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Пат. физиол. – 2004. – № 2. – С. 2-11.

24. Мавлянов И.Р., Абдуллаев А.К. Патогенетическое значение гиперурикемии в формировании и развитии патологических процессов обусловленной метаболическим синдромом. Кардиология 2013; 5: 87-93.
25. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Стасева И. В. Применение препарата L-орнитина-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // Рос. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 60-66.
26. Мазур Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. арх. – 2003. – №3. – С. 84–86.
27. Мазур Н. А. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении // Клин. мед. – 2007. – №8. – С. 19–25.
28. Малявская С. И., Лебедев Ф. В., Терновская В. А. Значение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей // Кардиология. – 2007. – №3. – С. 62-66.
29. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре / Н. А. Лапкина, А. А. Баранов, В. Г. Барскова и др. // Тер. арх. – 2005. – №5. – С. 62–65.
30. Маркеры воспаления – моноцитарный хемотаксический белок–1 (MCP–1) и С-реактивный белок – в крови пациентов с нестабильной стенокардией напряжения / С. И. Проваторов, Т. И. Арефьева, Н. Б. Кухтина и др. // Тер. арх. – 2006. – №6. – С. 66–69.
31. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно–сосудистых заболеваний) // Клин. фармакол. и терапия. – 2003. – № 3. – С. 16-18.
32. Мычка В. Б., Масенко В. П., Чазова И. Е. Особенности терапевтического подхода к лечению артериальной гипертонии у пациентов с инсулинорезистентностью // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 5-10.
33. Насонов Е. Л., Насонова В. А., Барскова В. Г. Механизмы развития подагрического воспаления // Тер. арх. – 2006. – № 6. – С. 77-84.

34. Оганов Р. Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. – 2003. – №. – С. 10-24.
35. Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Тер. арх. – 2001. – № 12. – С. 82–84.
36. Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М., Колбая Н. Г. Коррекция изосорбид-5-мононитратами эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью // Клин. мед. – 2007. – № 1. – С. 27-31.
37. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтазы / Л. В. Попова, К. Ю. Николаев, А. А. Николаева, Е. Н. Воронина // Клин. мед. – 2008. – № 14. – С. 32-35.
38. Особенности липидного профиля плазмы крови у больных с метаболическим синдромом и манифестантным нарушением углеводного обмена / И. В. Медведева, Е. Ф. Дороднева, Т. А. Пугачева и др. // Тер. арх. – 2003. – № 10. – С. 21-24.
39. Особенности энзимного профиля крови у больных подагрой в зависимости от клинических особенностей заболевания / А. Б. Заборовский, С. А. Бедина, В. Ф. Мартемянов, М. Ю. Стажаров // Клин. фармакол. и терапия. – 2004. – № 13. – С. 71-73.
40. Палеев Н. Р., Калинин А. П., Марвян С. Р. Сахарный диабет и сердце // Клин. мед. – 2005. – № 8. – С. 37-42.
41. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом / Г. Е. Кубенский, В. Н. Ардашев, С. А. Чернов и др. // Клин. мед. – 2006. – № 2. – С. 32-35.
42. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
43. Пузанова О.Г., Таран А.И. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум. Лікар практ 2009;3:45-53.
44. Распространенность и прогностическое значение ранних нарушений уг-

- леводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда // Клин. фармакол. и терапия. – 2008. – Т. 17, № 3. – С. 58-62.
45. Рябов Г. А., Азизов Ю. М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анест. и реаниматол. – 2001. – № 1. – С. 8-13.
46. Савилов П. Н. Состояние аммиакообезвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите // Пат. физиол. – 2004. – № 1. – С. 24-26.
47. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Часть первая. Монография. М.: ЗАО «Пресид-Альянс» 2001. 116 с.
48. Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процесс и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга. Журн неврол и психиатр 2008; 6: 245 – 260
49. Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л. Гиперурикеми в патогенезе, клинике метаболического синдрома и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Тошкент, 2010; 26-35.
50. Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23-39.
51. Шалаев С. В. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на оценке степени риска // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 85-88.
52. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома // Рус. мед. журн. – 2001. – №9. – С. 88–92.
53. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота / М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. И. Кочкаров, Е. Б. Артюшкова // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29-31.

54. Alcaino H., Greig D., Chiong M. et al. Serum acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:646—651.
55. Alderman M. H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease // *Curr. Hypertens Rep.* – 2001. – № 3. – P. 184-189.
56. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004 Mar; 20(3): 369-79.
57. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004 Mar; 20(3): 369-379.
58. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease // *Current Hypertension Reports* 2001; 3: 184-189.
59. Alderman MH: Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Current Hypertension Reports* 2001, 3:184–189.
60. Alderman MH: Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Current Hypertension Reports* 2001, 3:184–189.
61. Alimonda A.L., Nunez J., Nunez E., Husser O., Sanchis J., Bodi V., Minana G., Robles R., Mainar L., Merlos P., Darmofal H., Llacer A. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? // *Eur. J. Intern. Med.* 2009 Jan; 20(1): 74-9.
62. Alimonda A.L., Nunez J., Nunez E., Husser O., Sanchis J., Bodi V., Minana G., Robles R., Mainar L., Merlos P., Darmofal H., Llacer A. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? // *Eur. J. Intern. Med.* 2009 Jan; 20(1): 74-9.
63. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-1997.
64. Bettencourt P., Ferreira A., Dias P. et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000;6:306—313.

65. Bettencourt P., Ferreira A., Dias P. et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000;6:306—313.
66. Butler R, Morris AD, Belch JJF, et al.: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000, 35:746–751.
67. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: report from the clinical practice discussion group / S. C. Smith, J. L. Anderson, R. O. Cannon et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 550-553.
68. Celik T., Iyisoy A. Uric acid levels for the prediction of prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction: A new potential biomarker // *Int. J. Cardiol.* 2009 Jan 19.
69. Celik T., Iyisoy A. Uric acid levels for the prediction of prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction: A new potential biomarker // *Int. J. Cardiol.* 2009 Jan 19.
70. Choi H.K., Ford E.S. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels — the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May; 47(5): 713-7.
71. Choi H.K., Ford E.S. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels — the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May; 47(5): 713-7.
72. Circulating endothelial progenitor cell deficiency contributes to impaired arterial elasticity in persons of advancing age / J. Too, X. Wang, Z. Yang et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – Vol. 20. – P. 490-495.
73. Contrasting effects of thiol-modulating agents on endothelial NO bioactivity/ A. Huang, H. Xiao, J. M. Samii et al. // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 719-725.

74. Contrasting effects of thiol-modulating agents on endothelial NO bioactivity/  
A. Huang, H. Xiao, J. M. Samii et al. // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001.  
– Vol. 281. – P. 719-725.
75. Coscun U., Gulay S. Glutamate mediated responses in isolated trachea preparations from control and ovalbumin sensitized guinea-pigs // *Europ. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 437. – P. 97-103.
76. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries / D. Kong, L. G. Melo, M. Gneccchi et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2039-2046.
77. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. III27-III32.
78. De Groote P., Mouquet F., Lamblin N. et al. Serum uric acid is a powerful predictor of survival in patients with stable chronic heart failure receiving beta-blocker therapy. *Circulation* 2007;116:II\_650.
79. De Groote P., Mouquet F., Lamblin N. et al. Serum uric acid is a powerful predictor of survival in patients with stable chronic heart failure receiving beta-blocker therapy. *Circulation* 2007;116:II\_650.
80. Desco M., Asensi M., Marques R. et al. Xantine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes* 2002;51:1118—1124.
81. Dessein P., Shipton E., Stanwix A. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheu Dis* 2000;59:539—543.
82. Dexamethasone inhibits inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages/ P. Korhonen, A. Lahti, M. Hamalainen et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 62. – P. 698-704.

83. Doehner W., Anker S.D. Uric acid in a chronic heart failure. *Semin Nephrol* 2005; 25:61-66.
84. Doehner W., Springer J., Anker S. Uric acid in chronic heart failure — current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Failure* 2008;10:1269—1270.
85. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med Hypotheses* 2008;70:578—581.
86. Dzau V. J., Antman E. M., Black H.R., et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-2870.
87. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*, 1991, №121(4 Pt 1); P 1244-1263
88. Ebrahimpour P., Fakhrzadeh H., Heshmat R., Bandarian F., Larijani B. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults // *Endocr. Pract.* 2008 Apr; 14(3): 298-304.
89. Effect of L-ornithine – L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial / C. J. Rees, K. Oppong, H. Al. Mardinie et al. // *Gut*. – 2004. – Vol. 47. – P. 571-574.
90. Effect of L-ornithine – L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial / C. J. Rees, K. Oppong, H. Al. Mardinie et al. // *Gut*. – 2004. – Vol. 47. – P. 571-574.
91. Effects of thine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial ftion and peripheral blood flow in hyperuricemic patientschronic heart failure / W. Doehner, N. Schoene, M. Rauchhaus et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2619-2624.
92. Ekundayo O., Dell’italia L., Sanders P. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2009;5 (Epub ahead of print).

93. Ekundayo O.J., Dell'italia L.J., Sanders P.W., Arnett D., Aban I., Love T.E., Filippatos G., Anker S.D., Lloyd-Jones D.M., Bakris G., Mujib M., Ahmed A. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study // *Int. J. Cardiol.* 2009 Feb 5.
94. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation / J. D. Paul, T. M. Powell, M. Thompson et al. // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* – 2007. – Vol. 27. – P. 65-73.
95. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA.* 2000 May 10; 283(18): 2404-10. [17;18;19;20].
96. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA.* 2000 May 10; 283(18): 2404-10.
97. Focused Updateb Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation/ *Circulation* 2009;119:e391 – e479,
98. Forman J.P., Choi H., Curhan G.C. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension // *Arch. Intern. Med.* 2009 Jan 26; 169(2): 155-62
99. Franse L., Pahor M., Di B. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149—1154.
100. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Shorr R.I., Wan J.Y., Somes G.W. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Hypertens.* 2000; 18: 1149-54.
101. Fung J., Alderamann M. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The

- NHANES I Epidemiol. Follow Study (1971–1992) // J. A. M. A. – 2000. – P. 2407-2419.
102. George J., Carr E., Davies J. et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508—2516.
103. Grayson P.C. et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Sep 7.
104. Griingreiff K., Lambert-Baumann J. Wirksamkeit von L-ornithin-L-aspartatgranulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten // *Med. Welt.* – 2001. – Bd. 52. – S. 219-226.
105. Gullu H., Erdogan D., Caliskan M. et al. Elevated serum acid level impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007;9:466—468.
106. Hamada T., Hisatome I., Kinugasa Y. et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 2002;41:793—797. 35. Hamada T., Hisatome I., Kinugasa Y. et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 2002;41:793—797.
107. Hayden M.R., Tyagi S.C. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle // *Nutr. Metab. (Lond)*. 2004 Oct 19; 1(1): 10.
108. Hediger M., Johnson R., Miyazaki H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005;20:125—133.
109. Hoieggen A. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // *Kidney International*. 2004; 65: 1041-9.
110. Holmer I., Aastveit A., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS). *J Intern Med* 2009;266:558—70.

111. Hu W. et al. Correlation between cardiovascular risk factors and the severity of coronary artery lesions in female patients // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009 Feb; 29(2): 307-9
112. Interleukin – 4 and interleukin – 10 modulate nuclear factor kappa B activity and nitric oxide synthase – 2 expression in Theiler’s virus – infected brain astrocytes / E. Molina-Holgado, A. Arevalo-Martin, A. Castrillo et al. // *J. Neurochem.* – 2002. – Vol. 86. – P. 1242-1252.
113. Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M., Hazen S.L., Hoogwerf B.J. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study // *Arthritis Rheum*. 2008 Feb; 58(2): 623-30.
114. Johnson R.J., Kang D.-H., Feig D. et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertens* 2003;41:1183-1190.
115. Kittleson M., John M., Bead V. et al. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007;93:365—367.
116. Letonja M. The eNOS gene polymorphism does not have a major impact on lipid parameters and premature coronary artery disease in Caucasian women // *Acta. Cardiol.* – 2004. – Vol. 59. – P. 618-622.
117. Leyva F., Anker S.D., Godsland I. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814 – 1822
118. L-ornithine – L-aspartate vs placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: A meta-analysis of randomized placebo – controlled trials using individual data / A. Delcher, R. Jalan, M. Shumacher, G. Comes // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 604-642.
119. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT–LLT) // *J. A. M.*

- A. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998-3007.
120. Martinez A., Gonzalez A., Cerda C., Perez P., Castro P., Perez O., Isa R., Corbalan R. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure // *Rev. Med. Chil.* 2004 Sep; 132(9): 1031-6.,
121. Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2008 Mar 20.
122. Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2008 Mar 20.
123. Mitsuhashi H., Yatsuya H., Matsushita K. Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy in Japanese Men // *Circ. J.* 2009 Feb 19.
124. Naritomi H., Fujita T., Ito S., Ogihara T., Shimada K., Shimamoto K., Tanaka H., Yoshiike N. Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study // *Hypertens. Res.* 2008 Feb; 31(2): 295-304.
125. Naritomi H., Fujita T., Ito S., Ogihara T., Shimada K., Shimamoto K., Tanaka H., Yoshiike N. Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study // *Hypertens. Res.* 2008 Feb; 31(2): 295-304.
126. Nieto F., Iribarren C., Gross M. et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000;148:131—139.
127. Nikas S., Rizos E., Milionis H., Bairaktari E., Kalaitzidis R., Siamopoulos K., Elisaf M. The effects of the addition of losartan on uric acid metabolism in pa-

- tients receiving indapamide // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000 Sep; 1(3): 289-91.
- 128.Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K., Alfthan G., Lakka H.M., Lakka T.A., Salonen J.T. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2004 Jul 26; 164(14): 1546-51.
- 129.Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K., Alfthan G., Lakka H.M., Lakka T.A., Salonen J.T. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2004 Jul 26; 164(14): 1546-51.
- 130.Ochiai M., Baretto A., Oliveira M. et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart fail* 2005;7: 468—474.
- 131.Ogino K., Igawa O., Hisatome I. The other antihyperuricemic agents // *Nippon Rinsho.* 2008 Apr; 66(4): 754-7.
- 132.Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:73—81.
- 133.Partial pressure of anuonia versus anuonia in hepatic encephalopathy / L. Kramer, B. Tribl, A. Gendo et al. // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 30-34.
- 134.Pascual-Figal D., Hurtado-Martinez J., Redondo B. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518—524.
- 135.Pascual-Figal D., Hurtado-Martinez J., Redondo B. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518—524.

136. Pascual-Figal D., Hurtado-Martinez J., Redondo B. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518—524.
137. Pascual-Figal D., Hurtado-Martinez J., Redondo B. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007;9:518—524.
138. Pinelli M., Bindi M., Filardo F.P., Moroni F., Castiglioni M. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure // *Recenti. Prog. Med.* 2007 Dec; 98(12): 619-23.3.
139. Puig J.G., Martinez M.A. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008 Mar; 20(2): 187-91.
140. Regulation of the properties of the heme-NO complexes in nitric – oxide synthase by hydrogen bonding to the proximal cysteine / M. Couture, S. Adak, D. J. Stuehr, D. L. Rousseau // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 38280-38288.
141. Reyes A. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:461—467.
142. Reyes A., Leary W. Allopurinol or oxypurinol in heart failure therapy: a promising new development or end of story? *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:311—313.
143. Rodilla E., Perez-Lahiguera F., Costa J.A., Gonzalez C., Miralles A., Moral D., Pascual J.M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients // *Med. Clin. (Barc).* 2009 Jan 17; 132(1): 1-6.
144. Ryden-Bergsten T., Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. // *J Intern Med.* 1999;246(3):275-284.
145. Sakata K., Hashimoto T., Ueshima H., Okayama A. NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality

- from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged // *Eur. J. Epidemiol.* 2001; 17(5): 461-8.
- 146.Sakhaee K., Maalouf N.M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis // *Semin Nephrol.* 2008 Mar; 28(2): 174-80.
- 147.Schachter M. Uric acid and hypertension // *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11(32): 4139-43.
- 148.Schraufstatter I.U., Hyslop P.A., Jackson J. et al. Oxidant injury of cells. *Int J. Tissue React* 1987;9; 317-324.
- 149.Shimosawa T., Gohchi K., Yatomi Y., Fujita T. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine // *Hypertens Res.* 2007 Sep; 30(9): 831-7.
- 150.Siegel-Axel D. I., Gawaz M. Platelets and endothelial cells // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 128-135.
- 151.Statin – induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase / U. Landmesser, N. Engberding, F. H. Bahlmann et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1933-1939.
- 152.Stewart S., Jenkins A., Buchan S. et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. // *Eur J Heart Fail.* 2002;4:361-371.
- 153.Tendera M. The epidemiology of heart failure. // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5(suppl 1):S2-S6.
- 154.Togaev D.Kh., Tashkenbaeva E.N., Alyai A.L., Kadirova F.Sh. Serum Markers of Apoptosis in Adults with Asymptomatic Hyperuricemia. *International Journal of Biomedicine* 4 (4), (Suppl 1) (2014) S27-S30
- 155.Tumor necrosis factor–alpha, interleukin–6, and nitric oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic

- infection / J. Such, D. J. Hillebrand, C. Guarner et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46. – P. 2360-2366.
156. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase – activating polypeptide prevent inducible nitric oxide synthase transcription in macrophages by inhibiting NF – kappa and IFN regulatory factor I activation / M. Delgado, E.J. Munoz-Elias, R.P. Gomariz, D. Ganea // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 4685-4696.
157. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusanio F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study // *Hypertension*. 2000 Dec; 36(6): 1072-8.
158. Waring W., McKnight J., Webb D. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006;55:3127—32.
159. Watanabe S., Kang D., Feng L. et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355—360.
160. Wurzner G., Gerster J., Chiolerio A. et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001;19:1855—60.