

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

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

МИРЗАЕВ РИЗАМАТ ЗИЕДУЛЛАЕВИЧ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ
ГИПЕРУРИКЕМИИ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ИН-
ФАРКТ МИОКАРДА И ПОИСК ПУТЕЙ ПРОФИ-
ЛАКТИКИ РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕ-
НОКАРДИИ

14.00.06- Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
магистра медицинских наук

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

САМАРКАНД - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | |
| 1.1. Современное состояние проблемы прогнозирования развития и течения ранней постинфарктной стенокардии..... | 12 |
| 1.2. Маркеры гиперурикемии как факторы риска и предикторы ранней постинфарктной стенокардии..... | 17 |
| 1.3. Современные принципы терапии больных ранней постинфарктной стенокардией..... | 30 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных..... | 32 |
| 2.2. Специальные биохимические исследования | 37 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ | |
| 3.1. Особенности течения и диагностики ОИМ и развития ранней постинфарктной стенокардии в зависимости от уровня МК в крови | 46 |
| 3.2. Опыт лечения больных с ранней постинфарктной стенокардией традиционным методом..... | 55 |

| | |
|---|----|
| 3.3. Прогностическая значимость бессимптомной гиперурикемии в развитии РПС и влияние L-аргинина в комплексной терапии на формирование регрессии зоны некроза..... | 62 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 85 |
| ВЫВОДЫ | 96 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 97 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 98 |

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 |
| РПС | - ранняя постинфарктная стенокардия |
| СОД | - супероксиддисмутаза |
| СРО | - свободнорадикальное окисление |
| ССЗ | - сердечно-сосудистые заболевания |
| ССО | - сердечно-сосудистые осложнения |
| ТГ | - триглицериды |
| ХС ЛПВП | - холестерин липопротеидов высокой плотности |
| ХС ЛПНП | - холестерин липопротеидов низкой плотности |
| ХС _{общ} | - холестерин общий |
| ЭД | - эндотелиальная дисфункция |
| ЭФ | - эндотелиальная функция |
| eNOS | - эндотелиальная NOS |
| iNOS | - индуцированная NOS |
| NO | - оксид азота |
| NOS | - нитрооксид синтаза |
| ONOO ⁻ | - пероксинитрит |

ВВЕДЕНИЕ

Поиск путей улучшения качества диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях практического здравоохранения является актуальной задачей современной кардиологии. Постинфарктную стенокардию по классификации Е. Браунвальда (1992) относят к более тяжелому классу С нестабильной стенокардии. Она является угрожающим симптомом, причиной инвалидизации большого количества населения мира, сигнализирует о четкой возможности возникновения повторного инфаркта миокарда (ИМ) и летального исхода, несмотря на активную консервативную терапию. По данным ряда авторов, летальность за 1-й год после возникновения постинфарктной стенокардии достигает 40-57%.

Основу патогенеза РПС составляют множественное тяжелое атеросклеротическое сужение коронарных артерий и нарушение целостности атеросклеротических бляшек (трещины, геморрагии) с прогрессирующим сужением сосудов, сопровождающиеся рядом функциональных сдвигов, основными из которых являются коронарный спазм, гиперактивность тромбоцитов, нарушение в системе гемокоагуляции и фибринолиза, повреждения эндотелия сосудов. У пациентов с гиперурикемией наблюдается увеличение риска летальных исходов при ишемической болезни сердца (ИБС) и остром инфаркте миокарда [136,137,138]

Нестабильная стенокардия на фоне предшествующей ишемической болезни сердца является частой причиной развития острого инфаркта миокарда, зачастую повторного, чреватого резким ухудшением ближайшего и отдаленного прогноза [139,140] Гиперурикемия может служить показателем метаболического дисбаланса и потенциального маркера неблагоприятного прогноза у больных с ССЗ [141]

Степень изученности проблемы. Наиболее актуальной медицинской и социально значимой проблемой современного общества является ИБС. Сердечно-сосудистые заболевания и смертность остаются наиболее острой и

наименее поддающейся разрешению проблемой современной медицины. На протяжении последних десятилетий в структуре общей заболеваемости и смертности во всем мире они стойко занимают первое место, и первым в этом ряду стоит ИМ. Большая распространенность, высокая смертность, стойкая утрата трудоспособности пациентов и ухудшение качества жизни определяет важность проблемы лечения ИМ [142].

Одним из наиболее частых осложнений ИМ является ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), которой принято обозначать рецидивирование ангинозного синдрома у больного, переносящего ИМ в сроки до 2 недель с момента развития заболевания [143].

Согласно современным представлениям, РПС является одной из форм нестабильной стенокардии и относится к III классу нестабильной стенокардии [144].

РПС значительно увеличивает опасность рецидива ИМ, фатальных нарушений ритма, острой левожелудочковой недостаточности и внезапной смерти. Летальность больных с РПС в первый год после перенесенного ИМ составляет от 50 до 57% [144].

В основе патогенеза РПС лежит рецидивирующая ишемия миокарда, чаще всего в тех же зонах, которые подверглись некротическим изменениям при формировании ИМ.

Патофизиологическими механизмами РПС в зоне развития инфаркта могут быть:

1. Реокклюзия инфаркт-связанной артерии вследствие реперфузионного синдрома.
2. Тромбообразование в инфаркт-связанной артерии, развивающееся в ретроградном направлении, что приводит к окклюзии проксимальных ветвей коронарной артерии.
3. Дистальная эмболизация тромботическими массами и/или содержимым атеросклеротической бляшки, приводящая к окклюзии коллатерального

кровотока и нарушениям микроциркуляции в зоне развития инфаркта миокарда.

4.Снижение коронарного перфузионного давления вследствие развития гипотонии, снижения кислородтранспортной способности крови при тяжелом резидуальном стенозе инфаркт-связанной коронарной артерии.

5.Невозможность обеспечения адекватного коллатерального коронарного кровообращения в связи с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла.

Возникновение ишемии миокарда вне бассейна инфаркт-связанной коронарной артерии может быть следствием повышения потребности миокарда в кислороде на фоне увеличения гемодинамической нагрузки на левый желудочек и его дилатации; уменьшения вазодилаторного резерва коронарных артерий; повышенной агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции; редукции коллатерального сосудистого русла в связи с окклюзией коллатералей.

Пусковыми факторами для возникновения спонтанной РПС могут явиться как отдельные факторы, так и их сочетание (дистальная эмболизация ветвей коронарных артерий в результате разрушения главного тромба, окклюзия коронарной артерии тромбоцитарными агрегатами или тромбоцитарными тромбами, активация свертывающей системы крови, усиление тонуса или спазм коронарных артерий, гемодинамические нарушения) [145].

Тромбообразование напрямую зависит от местных и системных факторов. К местным факторам тромбообразования можно отнести: степень повреждения покрышки бляшки, выраженность и форму стеноза коронарных артерий, тромбогенность содержимого бляшки, степень вазоконстрикции и активность тромбоцитов. Системные факторы включают в себя: состояние системы гемостаза, уровень катехоламинов и метаболические нарушения (гиперлипидемия, гиперурикемия, сахарный диабет) .

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска сердечно-

сосудистой заболеваемости и смертности. Механизмы формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных первичной подагрой являются в последние годы предметом интенсивного изучения. Одним из таких механизмов может быть возникновение дисбаланса в системе «ПОЛ-АОС» в условиях гиперурикемии. Однако имеющиеся в литературе сведения о подобных нарушениях противоречивы. Ряд авторов свидетельствует о способности мочевой кислоты выступать в качестве антиоксиданта, блокирующего супероксид, пероксинитрит и катализируемые железом окислительные реакции, особенно в случае острого повышения мочевой кислоты. Согласно данным других исследователей, хроническая гиперурикемия, напротив, способствует развитию окислительного стресса и усилению липидной пероксигенации.

При РПС отмечаются тяжелый прогноз и рефрактерность к медикаментозному лечению. Наиболее перспективным направлением лечения РПС является хирургическая реваскуляризация миокарда, однако она не всегда доступна или возможна. На фоне продолжающихся приступов боли отмечается выраженный окислительный стресс, приводящий к усугублению течения РПС. Накопление продуктов ПОЛ вызывает деструкцию мембран, разобщает окислительное фосфорилирование, провоцирует спазм коронарных сосудов [146]

Таким образом, изучение возможных патогенетических механизмов и предикторов ранней постинфарктной стенокардии позволит с высокой долей вероятности выявлять пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Ограничение факторов риска снижает частоту развития тяжелых осложнений, смертности, а так же уменьшает степень выраженности клинических симптомов заболевания. Правильная диагностика депрессии у больных с ИМ – важная предпосылка в принятии решения о своевременном лечении депрессии и тем самым – профилактики РПС, что способствует улучшению прогноза заболевания, повышения качества жизни и социальной адаптации.

Цель: Разработка прогнозирования и профилактики развития РПС с учетом нарушения эндотелиальной дисфункции и бессимптомной гиперурикемии.

Задачи: 1. Изучить особенности течения и диагностики острого инфаркта миокарда и развития ранней постинфарктной осложнения в зависимости от повышенного уровня мочевой кислоты в крови.

2. Оценить традиционный метод лечения ранней постинфарктной стенокардии.

3. Установить прогностическую значимость бессимптомной гиперурикемии ранней постинфарктной стенокардии и влияние L-аргинина в комплексной терапии на формирование регрессии зоны некроза.

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

Методы: клинические, клинико-инструментальные, физиологические, биохимические, статистические.

Научная новизна: У больных ОИМ с бессимптомной гиперурикемией возрастает частота развития РПС в зависимости от уровня повышения мочевой кислоты в крови. Выявлена частота развития РПС у больных ОИМ в зависимости от степени ДЭ и уровня в крови МК.

Установлено, что у больных ОИМ с бессимптомной гиперурикемией, скорость снижения содержания кардиоспецифических ферментов (КФК и МВ КФК), размеры зоны некроза в мерцательной мышце зависят от уровня МК в крови. Высокий уровень МК в крови статистически значимо коррелирует у увеличением содержания кардиоспецифических ферментов (КФК и МВ КФК), зоны некроза у больных ОИМ и способствует быстрому развитию РПС.

Комплексными углубленными исследованиями доказано влияние донаторов NO для коррекции дисфункции эндотелия у больных ОИМ с ГУ с целью профилактики РПС.

Ожидаемые результаты: На основании полученных данных с новых патогенетических позиций обоснована важность назначения больным ОИМ в комплекс лечебных мероприятий донатора NO для оптимизации лечения, дифференцированного подхода к тактике терапии, прогнозирования развития РПС в зависимости от уровня в крови МК.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Результаты исследования позволили с новых позиций раскрыть роль бессимптомной ГУ в механизмах развития эндотелиальной дисфункции, структурно-метаболических нарушений в крови и разработать новые принципы диагностики, прогноза, стратегии и тактики лечения больных с РПС.

Клинико-патогенетически обоснована целесообразность включения в курс лечебных мероприятий больным с ОИМ с БГУ корректоров нарушения метаболизма МК для повышения эффективности терапии, уменьшения частоты развития РПС, сокращения сроков лечения.

Высокий уровень МК в крови у больных с ОИМ можно расценивать как важный информативный предиктор высокого риска развития РПС, неблагоприятного прогноза и исхода заболевания и необходимости неотлагательного проведения лечебных мероприятий.

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» (Бухоро.2013), Республиканской научно-практической конференции, «Мета-

болический 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 117 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 206 источников. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и 9 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы прогнозирования развития и течения раннейпостинфарктной стенокардии.

Наиболее актуальной медицинской и социально значимой проблемой современного общества является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ИБС она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости, инвалидизации, смертности трудоспособного населения, финансовым затратам на лечение и реабилитацию [28,53,64].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ), являясь острым проявлением ИБС, остается одним из прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных, перенесших ОИМ, риск внезапной смерти в 4-6 раз превышает данный риск в общей популяции, а в течение ближайшего года после диагностированного ИМ умирает 25% мужчин и 38% женщин (HeartDiseaseandStrokeStatistics—2007 Update). Прогноз больных ОИМ определяется как возрастом, наличием сахарного диабета (СД), ИБС в анамнезе, так и локализацией ОИМ, осложнениями в остром периоде, а также проводимой в этот период терапией. Принципиально важным у пациентов с ОИМ является определение уже в первые сутки заболевания возможного риска будущих сердечно-сосудистых осложнений [22,23,27,37].

Ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) остается одним из распространенных осложнений ОИМ и характеризуется восстановлением ангинозных приступов в сроки от 3 до 28 дней ОИМ. Актуальность вопроса РПС можно объяснить ее неблагоприятным течением: частым развитием повторного ОИМ, увеличением кардиальной смертности. Это обуславливает важность изучения патогенеза РПС и ее факторов риска [17,20,28].

РПС - это один из вариантов нестабильной стенокардии (НС) и характеризуется появлением приступов стенокардии в период с начала 3-их суток ОИМ и до 2-х недель - 4 от развития ОИМ и называется так незави-

симо от того, возникают ли приступы стенокардии в раннем постинфарктном периоде впервые в жизни (*de novo*) или возобновляются у больных, длительное время страдавших стенокардией до ОИМ [43,44,78,79].

По различным данным, РПС встречается от 5,4% до 65% случаев ОИМ [68,75,78]. Принято считать, что такая разница в частоте развития РПС связана не только с различиями в изучаемых популяциях (по возрасту, полу, наличию ОИМ с Q или без Q зубца, различными методами лечения), но и с различными диагностическими критериями определения РПС (сроки возникновения, наличие или отсутствие ишемических изменений на ЭКГ во время болевого приступа) [6,78].

РПС характеризуется интенсивно повторяющейся ангинозной болью, возникающей в покое или при незначительной физической нагрузке. Приступ боли купирующийся нитроглицерином, сопровождается или не сопровождается новыми транзиторными подъёмом или депрессией сегмента ST от изоэлектрической линии на 1,0 мм и более и изменением зубца T на электрокардиограмме, появляющимися в ближайшие 30 дней после начала ОИМ [85]. Morran T.J. et al. (1982) ограничивает срок возникновения РПС тремя неделями. По мнению Д.Г. Иоселиани (1984), всех больных, у кого ангинозные приступы возобновляются в ближайшие два месяца после начала ОИМ можно отнести к группе постинфарктной стенокардии. Braunwald E. (1989) и другие авторы говорят о сроке возникновения или учащения приступов стенокардии через 24 часа и до 8 недель после развития ОИМ [78,88,135].

Часто постинфарктную стенокардию определяют по срокам её возникновения. В таком случае сроки возникновения РПС условно ограничены 2 неделями от момента развития ОИМ, поздней - более поздним периодом заболевания. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что РПС протекает по типу спонтанной стенокардии, в то время как поздняя постинфарктная стенокардия, как правило, выявляется при активизации больного.

Частота постинфарктной стенокардии колеблется от 20 до 60% у пациентов различных групп [4,8].

По мнению большинства авторов, постинфарктная стенокардия является одним из осложнений инфаркта, которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [39]. При возникновении постинфарктной стенокардии летальность возрастает в 3-4 раза в течение 14±8 месяцев, достигая 50%. При этом наибольший риск кардиальных катастроф наблюдается в первые 3 месяца, а летальность, в первый год после ОИМ, возрастает с 2 до 17-50%. В сроки наблюдения до трех лет за пациентами с постинфарктной стенокардией некоторые авторы выявили до 40% летальных исходов [64,66].

Грозным осложнением РПС является повторный ОИМ прогноз, которого более неблагоприятен, чем при первичном инфаркте [29]. Клиническое течение повторного ОИМ характеризуется более частым и ранним развитием СН и кардиогенного шока, отека легких, а также фатальных аритмий, которые в 40% случаев является причиной смерти пациентов с повторным ОИМ. Летальность при повторном ОИМ колеблется от 23,2% до 60,7%. Если интервал между первичным и повторным инфарктом менее 6 месяцев, летальность в этом случае достигает 80%, а при интервале более 6 месяцев - 50% [9,78,88].

Анализ летальности при РПС показывает, что на сегодняшний день эта патология является ведущей кардиологической проблемой. По-видимому, существующее медикаментозное лечение, не способно решить проблемы патологически измененного коронарного русла при ранней форме постинфарктной стенокардии. Следовательно, требуются более высокоэффективные технологии его раннего выявления и прогнозирования течения, которое может способствовать применению инвазивных методов лечения.

Согласно современным представлениям у 20–60% больных ОИМ с подъемом сегмента ST отмечается развитие РПС, которая увеличивает риск

рецидива ОИМ, фатальных нарушений ритма, острой левожелудочковой недостаточности, внезапной смерти [10]. Развитие РПС связывают с рецидивирующей ишемией миокарда [15]. В исследованиях последних лет показано, что для больных ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным развитием РПС, характерны многососудистое поражение коронарных артерий, развитие реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии, дистальная эмболизация тромботическими массами с развитием окклюзии коллатерального кровотока и нарушением микроциркуляции [67]. Отдельными исследователями показано наличие у больных РПС повреждения интимы коронарных артерий, данные о роли воспалительной реакции в их генезе представляются противоречивыми [68]. Несмотря на имеющиеся данные о неблагоприятном исходе, при развитии у больных ОИМ с подъемом сегмента ST РПС, факторы риска и предикторы РПС до настоящего времени не выделены [12]. Таким образом, отдельные вопросы развития, течения и прогноза у больных ОИМ с подъемом сегмента ST при развитии РПС требуют дальнейшего изучения.

Попытки воздействовать на прогноз при помощи интенсивной лекарственной терапии не привели к желаемому результату, поэтому была высказана идея о необходимости более активного подхода к лечению этих пациентов, в том числе проведению ранней диагностической коронароангиографии с последующей процедурой реваскуляризации миокарда.

Ведущую роль в инициации и прогрессировании атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки отдают именно воспаление [3,13,21,51,71,82]. Было показано, что при НС повышается уровень СРП, фибриногена, количества лейкоцитов, СОЭ, IL-1, IL-6 [44,81]. Одной из предпосылок развития атеросклероза и атеротромбоза является дисфункция эндотелия (ДЭ), участвующий в звеньях гомеостаза. Патогенетическая роль ДЭ доказана при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), ИБС, ОИМ [2,5,53,58,72,83,87]. Однако у больных РПС она не изучалась.

Недостаточно внимания посвящено стратификации риска при РПС, причем единичные работы, в основном, касаются госпитального периода заболевания. В это же время это имеет важное значение для разработки рекомендаций по дифференцированному лечению больных с целью улучшения их прогноза.

Вследствие высокого риска развития острой СН(ОСН), жизнеугрожающих аритмий, большинство авторов считают, что РПС имеет важное прогностическое значение и позволяет разделить больных, перенесших ОИМ, на 2 группы: с высоким и низким риском летальности в первый год послеинфаркта миокарда [2,7,84].

Таким образом, РПС относится к наиболее тяжелой форме НС, прежде всего в связи с недавно перенесенным ОИМ, морфологической основой которого является наличие свежих очагов некроза и, как следствие, острое нарушение сократительной способности миокарда, высокий риск развития ОСН, жизнеугрожающих аритмий, как отражение электрической нестабильности миокарда и высокой летальности в отдаленные сроки наблюдения [37,78].

Ранняя оценка риска, в том числе и электрической нестабильности миокарда у больных РПС, имеет основное значение для решения вопроса о проведении дополнительных диагностических исследований и выбора оптимального лечения, необходимых для стратификации больных по тяжести течения ОИМ [78,85].

Инвазивные исследования электрической функции миокарда не являются ни широко доступными, ни достаточно безопасными для больных ИБС, особенно в ранние сроки ОИМ, поэтому в качестве рутинных методов обследования предлагаются новые неинвазивные методики, такие как оценка вариабельности сердечного ритма, регистрация поздних потенциалов желудочков и определение длительности и дисперсии интервала Q-T [56, 57, 76,92, 93, 169, 212]. Исходя из вышеуказанного разработана методика применения

оптимальных маркеров риска и прогнозирования течения РПС является актуальным.

На сегодняшний день гиперурикемию (ГУ) рассматривают как один из факторов риска развития АГ, ОИМ, внезапной коронарной смерти, атеросклероза, поражения почек и ряда других состояний. По данным исследований различных авторов уровень мочевой кислоты (МК) достоверно связан с риском сердечно-сосудистой и общей смертности. Эта ассоциация не зависит от наличия подагры или метаболического синдрома. ГУ может рассматриваться как достаточно надежный и просто определяемый маркер риска [40,42,45].

Но до конца не установлено, является ли ГУ частью механизма, ответственного за увеличение постинфарктной смертности, или же это просто маркер неблагоприятного прогноза [40]. Кроме того, окончательно неизвестно, какие факторы влияют на показатели ГУ при ОИМ, не вполне ясна их связь с другими предикторами, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе, в частности развитие РПС.

Таким образом, рассматривая РПС как осложнение ОИМ, представляется необходимым изучить изменение показателей МК, а также влияние данных маркеров на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОИМ, но и оценка динамики этих маркеров на фоне ранней терапии у больных ОИМ, осложненного развитием РПС для оптимизации ведения данной категории больных [46,49,55].

1.2. Маркеры ГУ как факторы риска и предикторы РПС

Положительная связь между уровнем МК и коронарными и ССЗ установлена почти 50 лет назад. Первые предположения, что уровень МК может быть связан с ССЗ, появились в Британском медицинском журнале в 1886 году. К концу века проницательные клиницисты уже знали, что у пациентов, страдающих подагрой, значительно чаще встречаются ССЗ. Затем, к сере-

дине XX века Samuel Levine обнаружил, что у пациентов с доказанными коронарными заболеваниями значительно повышен уровень МК по сравнению с группой контроля, одинаковой по возрасту и полу. Эти клинические наблюдения дали толчок официальным эпидемиологическим исследованиям второй половины XX века. В исследованиях наблюдали как популяцию в целом, так и группы пациентов с определенными заболеваниями. Для большинства из них вопрос об УМК был вторичным, главным было найти общие предпосылки развития сердечно-сосудистых и особенно коронарных заболеваний. Большинство исследований подтвердило роль МК, как фактора риска ССЗ [2,80,90,94,100,106].

Значительное влияние на уровень МК оказывают демографические факторы: география, раса, пол и возраст. По данным разных исследований, гиперурикемия наблюдается у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании, 19,3% – России [40,41].

В последнее время накапливается все больше данных о роли МК в развитии ССЗ, сопоставимой с другими метаболическими факторами риска. Обнаружено, что у пациентов с АГ, ИБС, застойной СН и нарушением почечной функции наблюдается более высокий уровень МК, чем в здоровой популяции. Злокачественная гипертония также связана со значимым повышением уровня МК.

По данным различных авторов частота бессимптомной гиперурикемии (БГУ) в популяции составляет от 10 % до 38,7% [26].

Обзор современных литературных источников позволяет считать ГУ важным фактором патогенеза основных этапов кардиоваскулярного континуума — оксидативного стресса, ДЭ, воспаления, клубочковой и АГ, СН, образования атеросклеротических бляшек. В 2002 г. ГУ была также предложена Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) в качестве одного из основных критериев метаболического синдрома (МС) и на сегодня рассматривается как маркер сердечно-сосудистого риска, а на этапе

развития СН — и как риск-фактор неблагоприятного прогноза [14,25,76,89,111]. Современный профилактический подход предусматривает целенаправленное выявление и коррекцию установленных и возможных факторов общей и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Данные литературы подтверждают высокую сопряженность ГУ с почечными заболеваниями, ожирением, АГ, нарушениями овариальной функции, углеводного и жирового обмена, инсулинорезистентностью и СД. Ранее было показано, что у пациентов с ИБС сывороточное содержание МК $< 0,303$ ммоль/л соответствует уровню смертности 3,4 %, а содержание $\geq 0,433$ ммоль/л — 17,1 %. Кроме того, по результатам Japanese Acute Coronary Syndrom Study ГУ ассоциируется с повышением риска общей смертности при ОИМ [113,115]. В то же время в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC), посвященных наиболее значимым заболеваниям и синдромам, сывороточный уровень МК при стратификации сердечно-сосудистого риска не учитывается.

Гиперпродукентами же МК являются: 1) люди с врожденными энзимопатиями (повышение активности фосфорибозил-пирофосфат-синтазы, дефицит гипоксантин-гуанил-фосфорибозил-трансферазы (синдром Kelley — Seegmiller)) и болезнями накопления (гликогеноз Гирке); 2) пациенты с различными новообразованиями; 3) пациенты принимающие цитостатики. Вторичная продукционная гиперурикемия отмечается также у лиц с врожденными пороками сердца и эритроцитозом, с тяжелым псориазом, саркоидозом, акромегалией, при гемолитической и пернициозной анемиях, лучевой болезни, гемоглобинопатиях, злоупотреблении богатой пуринами пищей и некоторых заболеваниях печени. Смешанный тип гиперурикемии отмечается при застойной СН (как будет сказано далее, при этом преобладает продукционный механизм), ожирении, гипотиреозе и гиперпаратиреозе, гестозах, алкоголизме, обезвоживании.

Рост заболеваемости атеросклерозом и подагрой с возрастом, более раннее их развитие и частое сочетание, клиническая значимость этой ассоциации, общность или подобие риск-факторов (демографических, антропометрических, метаболических, провоспалительных) — все это побуждает исследователей оценить роль и место собственно ГУ в кардиоваскулярном континууме [40,46,53,64,101].

Преждевременное и быстрое развитие атеросклероза у больных подагрой побуждает изучать влияние ГУ на ранние его этапы - оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [36,57,59,60,69,70,86].

Оксидативный стресс, как известно, — одно из важнейших начальных звеньев кардиоваскулярного континуума, и его предотвращение или преодоление снижает риск развития атеросклероза. Антиоксидантные свойства МК и ее солей состоят в способности инактивировать супероксид-анион, гидроксидные радикалы и синглетный кислород, предотвращать деградацию внеклеточной супероксиддисмутазы.

Установление этих данных позволило F.Nieto et al. (2000) [131], R.J. Johnson et al. (2003) [115] и другим исследователям [19,32,93,126] рассматривать ГУ как один из компенсаторных механизмов атерогенеза. Однако в других исследованиях было показано, что при снижении содержания в крови других антиоксидантов МК и ураты обладают прооксидантными/провоспалительными свойствами: накопление их активирует специфический фермент — митогенактивированную протеинкиназу (МАПК). За этим следует индукция ядерного фактора NF- κ B и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что сопровождается локальной гиперпродукцией тромбоксана A₂, тромбоцитарного фактора роста (PGF), а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [31,34,38,95].

Усиленная продукция моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, синовиоцитами и остеобластами фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 отмечается не только при тканевом (суставном)

подагрическом воспалении, но и при бессимптомной гиперурикемии [114,121]. Такой цитокиновый дисбаланс, как известно, способствует и нарушению эндотелиальной функции, и нестабильности уже имеющихся атеросклеротических бляшек. В исследованиях М. Kato et al. [118], D. Erdogan et al. [105] было показано, что при отсутствии коморбидных состояний ГУ ослабляет активность NO-синтетазы и, соответственно, способность сосудов к вазодилатации.

Кроме того, повышение сывороточной концентрации МК стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Опосредованность этого эффекта ГУ действием на PGF была показана в 1991 г. G.N. Rao et al. [128]. Впоследствии J. Kanelis et al. (2003) продемонстрировали стимулирующее влияние МК на продукцию MCP-1 гладкомышечными клетками сосудистой стенки, опосредованное влиянием на MAPK и ЦОГ-2 [117].

МК в организме человека является конечным продуктом обмена пуринов, а источниками для ее образования служат продукты питания и метаболизм нуклеотидов. Ключевой фермент обмена рибозы — ксантинооксидаза (КО) — обеспечивает образование сначала ксантина из гипоксантина, а затем из ксантина – МК [31,34,38]. В работе U. Landmesser et al. (2002) было показано ее участие в синтезе некоторых оксидантов, индуцирующих ДЭ [120]. Другими исследователями получены данные о преодолении окислительного стресса и улучшении эндотелиальной функции на фоне применения блокатора КО аллопуринола — как у пациентов с ХСН [107,108], так и у больных СД 2-го типа с мягкой АГ [96]. В ряде работ было даже показано, что применение аллопуринола способствует снижению риска кардиоваскулярных осложнений - при идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [98] и при аортокоронарном шунтировании (в рандомизированном клиническом исследовании) [115]. Однако доказательная база на сегодня не является достаточной для того, чтобы в международных клинических рекомендациях

оговаривалось применение аллопуринола для первичной или вторичной профилактики ССЗ.

подагрой страдает не более 2 % взрослого населения Земли, причем в возрасте до 70 лет мужчины заболевают в 20 раз чаще, чем женщины. Среди мужчин 55–65 лет подагрой больны около 4,5–6 %. В исследовании MONICA была доказана связь ГУ с общей и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин [74]. Меньшая в целом распространенность ГУ и подагры у женщин репродуктивного возраста объясняется прежде всего урикозурическим эффектом эстрогенов. Даже после наступления менопаузы у здоровых женщин уровень МК в крови в среднем на 1 мг/дл ниже, чем у мужчин [124]. Именно у женщин ГУ определена как независимый фактор кардиоваскулярного риска — по результатам исследований NHANES и ARIC [106,122].

Итак, риск ГУ и подагры увеличивается с возрастом, при этом возрастает вклад коморбидности и фармакотерапии, в том числе сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, в их развитие, а также формируется порочный круг. Актуальность проблемы определяется ростом показателей их распространенности и заболеваемости, в том числе в молодом трудоспособном возрасте.

В 1966 г. P.L. Canon et al. показали, что практически у всех больных с АГ, сочетающейся с СН или почечной недостаточностью, отмечается ГУ [97]. И спустя 40 лет в обзоре исследований, опубликованном в *European Journal of Heart Failure*, повышение уровня МК в крови определяется как «постоянный признак метаболического дисбаланса в рамках патофизиологии СН» [132].

В 2007 г. H. Gullu et al. представили сообщение о связи ГУ с развитием микрососудистой коронарной недостаточности у больных идиопатической ДКМП [113]. Сывороточный уровень МК был оценен у 19 мужчин и 10 женщин (средний возраст около 57 лет), у всех отмечались снижение фракции выброса левого желудочка < 45 % и интактные коронарные сосуды (по дан-

ным ангиографии). Стандартная терапия по поводу СН включала карведилол, дигоксин, лизиноприл, спиронолактон, фуросемид и аспирин. В исследование не включались курильщики, пациенты с аритмиями и пациенты с сывороточным уровнем креатинина $> 1,8$ мг/дл. В зависимости от показателя резерва коронарного кровотока, оцененного по данным трансторакальной эхокардиографии (тест с дипиридамолом), пациенты были разделены на 2 группы. Уровень МК в крови оказался значительно более высоким в группе сниженного коронарного резерва ($7,57 \pm 2,56$ мг/дл - vs $4,8 \pm 0,8$ мг/дл; $p = 0,000$), была установлена сильная обратная корреляционная связь между показателями урикемии и коронарного резерва ($r = -0,570$; $p = 0,001$). Обратная корреляционная связь отмечена также между показателями коронарного резерва и содержания азота мочевины, креатинина и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, но логистический регрессионный анализ показал, что уровень МК является единственным независимым предиктором снижения коронарного резерва у данной категории пациентов ($p = 0,015$). Снижение коронарного резерва у пациентов с идиопатической ДКМП и ГУ исследователи объясняют повреждающим действием на эндотелий свободных кислородных радикалов, что является результатом высокой активности КО: «порочный круг эндотелиальной дисфункции, капиллярной эндотелиальной гипоксемии и продукции свободных радикалов, возможно, ухудшает прогноз у пациентов с идиопатической ДКМП». Интересно, что снижение коронарного резерва ассоциировалось с более низким содержанием общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что отмечали и другие исследователи. Допускается, что ингибирование КО аллопуринолом может улучшать микрососудистый коронарный кровоток у больных идиопатической ДКМП.

В более раннем исследовании М. Cicoira et al. (2002) были получены данные о связи ГУ с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ишемической ДКМП [99].

Независимая прогностическая значимость ГУ при ХСН была названа S.D. Anker et al. «сопоставимой или даже более сильной, чем роль многих других установленных факторов» [91]. И если в перспективных исследованиях соответствующего дизайна это будет доказано, уровень МК может стать доступным маркером для оценки статуса пациентов с ХСН. Концепция распространяется и на ОСН: так, в 2007 г. D.A. Pascual-Figal et al. сообщили о прогностической значимости МК у госпитализированных по причине острой декомпенсации СН: ГУ у этих пациентов ассоциировалась с повышением риска смерти и/или повторной госпитализации [127]. И хотя результаты этой работы согласуются с результатами изучения МК при ХСН, механизмы развития и прогностическая роль ГУ при ОСН остаются предметом научной дискуссии.

D.A. Pascual-Figal et al. (2007) использовали критерии нормальных значений содержания МК в крови, принятые для подагры (7 мг/дл у мужчин, 6 мг/дл у женщин), и обнаружили связь ГУ со значительным повышением смертности и повышенным риском госпитализаций по причине СН [127]. Определяя квартили, они установили, что повышение смертности происходит уже при уровне МК 7,2 и 7,0 мг/дл у мужчин и женщин соответственно. Не было, однако, определено оптимальное соотношение специфичности и чувствительности показателя. В другом исследовании был установлен и валидирован показатель 9,5 мг/дл (565 ммоль/л) как «оптимальный предел неблагоприятного прогноза при ХСН» [132]. Однако для уточнения прогностической роли ГУ при ОСН необходимы дальнейшие исследования. Наиболее значимым маркером прогноза при ней является натрийуретический пептид, и особый интерес представляет сопоставление его уровня с содержанием МК в крови.

Важность ГУ как маркера прогноза при СН рассматривают не только и не столько в аспекте ее активного вовлечения в патогенез синдрома или просто отражения уровня активности КО и, соответственно, накопления реак-

тивных кислородных субстанций. В 2003 г. Y. Shi et al. показали, что МК является основным эндогенным сигналом, опосредующим иммунный ответ на клеточное повреждение [130]. Еще раньше, в 1997 г., M.G. Netea et al. в эксперименте на мышах показали, что внутривенное введение МК вызывает гиперпродукцию TNF- α и активацию других иммунных воспалительных факторов [36], что не нашло подтверждения в более поздней работе C. Nalsen et al. [126].

Итак, данные литературы позволяют рассматривать ГУ как важный фактор патогенеза основных этапов кардиоваскулярного континуума — окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, клубочковой и системной АГ, СН, образования атеросклеротических бляшек [33,48,54,56].

Gertler et al. еще в 1951 году сообщили о связи между уровнем МК и ОИМ. С тех пор проведенные большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня МК и риском коронарных заболеваний как в общей популяции [116,123], так и среди гипертензивных пациентов [114,116,127]. Вопрос о том, является ли высокий уровень МК независимым фактором риска развития коронарных заболеваний, случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний, еще пока не решен. Возможным механизмом, посредством которого уровень МК может влиять на коронарный риск, является увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, антиоксидантной способности и образования свободных радикалов, оксидантный стресс и поражение почек при артериальной гипертензии [33,48,54,56,115], однако точный механизм пока не установлен.

Предполагают, что существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым уровень МК может играть патогенетическую роль в развитии ССЗ или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не под-

твержден. Очевидно, что повышенный уровень МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности и способствует липидной пероксигенации. Повышенный уровень МК связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. МК может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что ГУ повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями [112].

Предполагают, что повышение уровня МК отражает повреждение эндотелия [95]. ЭД, проявляющаяся снижением эндотелий-зависимой сосудистой релаксации в результате действия NO, обычна для пациентов с СД и АГ и играет роль в развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках присутствует ксантин-оксид, который является генератором свободных кислородных радикалов. Уровень МК и ксантин-оксид определяются гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. Если этот механизм верен, то повышение уровня МК может быть точным маркером биологического феномена, тесно связанного с прогрессированием атеросклероза, не являясь непосредственно причиной развития процесса сосудистого повреждения, в котором может быть виновен ксантин-оксид [55,92,104].

Во многих исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более сильная связь была выявлена именно с триглицеридами, а не с холестерином, что привело к предположению, что триглицериды являются промежуточным звеном между повышением уровня МК и повышением уровня холестерина. Была отмечена слабая связь между уровнем МК и липопротеидами высокой плотности. Не ясно, почему ГУ связана с группой факторов риска, но предполагают, что уровень МК вместе с увеличением липопротеидов низкой плотности может

быть частью синдрома инсулинорезистентности, который ведет к коронарной заболеваемости. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут снижать почечную экскрецию МК независимо от ожирения и клиренса креатинина. Вероятно, инсулин увеличивает канальцевую реабсорбцию натрия, что сопровождается увеличением реабсорбции МК. Инсулинорезистентность связывает АГ, гипертриглицеридемию и ГУ. Однако МК связана с триглицеридами независимо от уровня инсулина натощак и ожирения, показывая, что механизм, лежащий в основе данной связи, только частично относится к инсулинорезистентности и ожирению [112].

В исследовании ARIC не было выявлено связи между уровнем МК и ранними проявлениями атеросклероза (толщина интимы–медии сонной артерии при ультрасонографии) у мужчин и женщин после установления всех факторов риска. Учитывая различные результаты при исследовании частоты ССЗ и их непостоянство в различных популяционных исследованиях и различных возрастных группах, можно сказать, что независимая роль уровня МК в развитии коронарной заболеваемости у женщин очень мала [112].

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследованиях Anker et al. в Великобритании у пациентов с застойной СН. Первоначально при наблюдении 112 пациентов было выявлено, что уровень МК – наиболее сильный предиктор не только выживания, но и частоты госпитализаций. Позже эти результаты были подтверждены при наблюдении отдельной группы из 182 пациентов с застойной СН. Фактически оказалось, что уровень МК – более сильный предиктор исходов, чем фракция выброса или потребление кислорода. В зависимости от показателя уровня МК (>или< 565 ммоль/л (9,7 мг/дл) и показателя VO_2 (>или< 14 мл/кг/мин) всех пациентов с застойной СН можно разделить на 4 группы по прогнозу 3–х летней ожидаемой смертности, которая может колебаться от 6% до 77% [92].

Связь между уровнем МК и сердечно-сосудистой заболеваемостью наблюдалась, по крайней мере, в 20 эпидемиологических и клинических ис-

следованиях, включающих свыше 100000 пациентов [15–18,25]. Детальный обзор показывает, что по результатам связь между уровнем МК и частотой коронарных заболеваний, смертностью от ССЗ и смертностью от любых причин является спорной. Более чем в половине исследований (11 из 20, 55%) найдена значимая независимая связь между уровнем МК и клиническими событиями в большинстве подгрупп (у женщин). Остальные исследования привели к выводу, что вышеуказанная связь не может быть объяснена взаимодействием между МК и другими факторами риска. Это противоречие может быть объяснено комплексом взаимосвязей между уровнем МК, сердечно–сосудистыми факторами риска, различным дизайном популяционных исследований и анализом результатов, что может быть проиллюстрировано на примере Фрамингемского исследования [24,65,106,115].

С повышением уровня МК растет риск развития подагры и нефролитиаза, однако лечить БГУ нецелесообразно. В Hypertension Detection and Follow–up Program частота подагрических атак составляла 2,7% за 5–летний период. Более того, не было связи между повышенным уровнем МК и уровнем креатинина крови, что говорит о том, что ни исходный уровень МК, ни его изменения не вызывались повреждением почек на фоне лечения. Предполагалось, что уровень МК крови будет увеличиваться в результате того, что на последней фазе пуринового метаболизма образуются реактивные кислородные радикалы, которые играют важную роль в повреждении тканей, и их количество повышается у пациентов с АГ. МК может также влиять на атеросклеротический процесс путем влияния на выработку цитокинов. Способствует ли назначение аллопуринола, ингибирующего ксантиноксидазу и снижающего синтез МК, в дополнение к антигипертензивной терапии максимальному положительному влиянию на сердечно–сосудистую систему, остается пока областью для дальнейших исследований [94,108,129,133].

Механизм, объясняющий повышение уровня МК, пока полностью не ясен. Основываясь на предыдущих исследованиях, предполагают, что повы-

понижение уровня МК у пациентов с АГ возникает вследствие нарушения почечной экскреции, а именно уменьшения канальцевой секреции МК [65]. Такое снижение секреции может быть связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином. Селективная инсулинорезистентность характерна для пациентов с АГ, а инсулин обладает сильным натрийудерживающим эффектом, который сопровождается снижением почечной экскреции МК. Гиперинсулинемия также способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может способствовать повышению уровня МК в крови. Мнение о том, что ГУ может являться показателем инсулинорезистентности, недавно подтвердилось 8-летним исследованием, доказавшим связь между уровнем МК и инсулинорезистентностью. Таким образом, ГУ у пациентов с АГ может свидетельствовать об инсулинорезистентности, которая определенно связана с повышением ССЗ [102,110,119].

Повышенный уровень МК, очевидно, связан также с почечной сосудистой резистентностью и имеет обратную зависимость от почечного кровотока. Уровень МК коррелирует с экскрецией альбуминов с мочой, которые являются предвестниками развития нефросклероза, а нарушение почечной гемодинамики предшествует нарушению метаболизма МК у пациентов с нефропатией [109,125]. Таким образом, ГУ у пациентов с АГ наиболее вероятно отражает нарушение почечной гемодинамики.

Признание того, что диуретики повышают частоту подагрических атак, привело врачей к мысли о гиперурикемическом эффекте этих препаратов. Неудивительно, что в 1970-х годах, когда антигипертензивная терапия стала более распространенной, измерение уровня МК стало стандартной процедурой при гипертонии. В последующем, при более детальном изучении было установлено, что ГУ эффект диуретиков является дозозависимым.

Некоторые препараты используются для снижения образования МК, например, аллопуринол. Препарат обладает способностью ингибировать

ксантинооксидазу, участвующую в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в МК. Недавние контролируемые исследования у пациентов с СД и мягкой АГ показали, что аллопуринол способен не только тормозить действие КО, но и улучшать эндотелий-зависимую сосудистую релаксацию [74,77,90].

Недавно интерес к роли МК 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 МК в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень МК. Неудивительно, что интерес к возможным благоприятным эффектам привел к началу большого количества исследований [134].

По мнению большинства исследователей, целесообразность дальнейшего изучения патогенетической и особенно прогностической роли ГУ при ССЗ не вызывает сомнений. Доступность определения сывороточного уровня МК в обычной врачебной практике должна привлечь особое внимание к этому маркеру состояния пациентов. А кроме того, высокая активность КО, усиливающая оксидативный стресс и проявляющаяся ГУ, может рассматриваться как новая терапевтическая мишень при ССЗ, в частности при РПС [131,134].

Все это указывает на необходимость более раннего выявления ГУ у больных РПС для проведения профилактических мероприятий, предупреждающих развитие коронарных катастроф. Это позволяет выявить особенности заболевания у каждого индивидуума и открывает дополнительные возможности прогнозирования тяжести клинического течения РПС, сочетающейся с ГУ [35,48,61 - 63].

Изложенные современные литературные данные, указывают на важность изучения роли ГУ как причины ЭД и окислительного стресса в патогенезе РПС [25,53,58,72,83,87]. Высказана гипотеза, что ГУ действительно мо-

жет влиять на клинические исходы поражений сосудов, в связи с чем разработка методов прогнозирования с использованием маркеров нарушенного пуринового обмена будет способствовать профилактике сердечно-сосудистых катастроф при РПС.

1.3. Современные методы лечения РПС

До настоящего времени консервативный метод сохранил ведущее место в лечении РПС у многочисленного контингента пациентов. Это объясняется тем, что инвазивные методы лечения (чрескожная транслюминарная коронарная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование) возможны только в некоторых центрах, имеющих специальное оборудование и квалификационные кадры. Что касается результатов медикаментозной терапии, то, несмотря на применение пролонгированных нитратов, бета блокаторов, дезагрегантов и антагонистов кальция, РПС остается неблагоприятной стадией развития ИБС [1]. При лекарственной терапии удается достичь относительной или полной стабилизации у 70-80% больных РПС в период стационарного лечения. У 20-30% пациентов, несмотря на интенсивную терапию, не удается стабилизировать состояние, и у них развивается острый ИМ [11, 16].

В период стационарного лечения также наблюдается высокая частота летальных исходов 7-46%, хотя в последнее время имеется тенденция к ее снижению [50,62, 30]. В дальнейшем, по данным различных авторов, частота развития ИМ в течение года составляет 14-38%, летальных исходов – 9-43% [73]. При 5-летнем сроке наблюдения на фоне консервативной терапии частота летальных исходов составляет 14-47% [47,52].

Несмотря на такие неутешительные результаты медикаментозной терапии, ее значение в судьбе больного трудно переоценить. Лекарственная терапия является первым этапом лечения больного РПС и важность правильного лечения состоит в том, чтобы предотвратить развитие ИМ и летального исхода, стабилизировать состояние пациента, тем самым подготовить его к следующему этапу лечения – реваскуляризации миокарда.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В настоящей работе представлен ретроспективный анализ результатов 117 больных острым инфарктом миокарда и ранней постинфарктной стенокардией. Исследования проводили в 2013-2016 гг. на базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП).

Для сравнения результатов была выделена контрольная группа в которую вошли 21 практически здоровых лиц.

Средний возраст больных РПС составил $59,0 \pm 5,9$ (минимальный-30, максимальный-93 года), мужчин 80 (65,8 %), женщин 37 (34,2 %). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

| Пол | Возраст, лет | | | | Итого | |
|---------|--------------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 30-50 | 50-60 | 60-70 | 70-80 | Абс. | % |
| Мужчины | 4 | 24 | 25 | 27 | 80 | 68,4 |
| Женщины | | 9 | 17 | 11 | 37 | 31,6 |
| Всего | 4 | 33 | 42 | 38 | 117 | 100 |

Средний возраст больных контрольной группы составил $66,8 \pm 9,9$ лет (минимальный-47, максимальный-83 года), мужчин 14 (66,7%), женщин 7 (33,3%). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2. Возраст большинства мужчин и женщин был преимущественно старше 60 лет.

Таблица 2

Распределение больных контрольной группы по полу и возрасту

| Пол | Возраст, лет | | | | Итого | |
|---------|--------------|-------|-------|-------|-------|------|
| | 30-50 | 50-60 | 60-70 | 70-80 | Абс. | % |
| Мужчины | 2 | 3 | 7 | 2 | 14 | 66,7 |
| Женщины | | 2 | 2 | 3 | 7 | 33,3 |
| Всего | 2 | 5 | 9 | 5 | 21 | 100 |

Большинство пациентов ОИМ и РПС страдали сопутствующими заболеваниями, способными неблагоприятно влиять на прогноз и течение ИБС (таблица 3). Артериальная гипертензия выявлена у 69 (58,9%), сахарный диабет – у 6 (5,1%), неспецифические заболевания легких – у 2 (1,7%), хронические заболевания органов мочеполовой системы – у 1 (0,9%) . НК ПА 18 (15,3%), НК ПБ (33,3), Гипертонический криз 15 (12,8%), Анемия 10 (8,5%), Пневмония 3 (2,5%), Плеврит 1 (0,8%), ОССН 69 (58,9), Нарушение ритма 2(1,7%) . Ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 25 (21,3%) больных.

Таблица 3

Сопутствующая патология у больных ОИМ и РПС с БГУ

| Заболевания | Пациенты | |
|--|----------|------|
| | Абс. | % |
| Артериальная гипертензия | 69 | 58,9 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 25 | 21,3 |
| Сахарный диабет | 6 | 5,1 |
| Мультифокальный атеросклероз | 1 | 0,8 |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 2 | 1,7 |
| Ожирение III степени | 3 | 2,5 |

| | | |
|---|----|------|
| Хронические заболевания органов мочеполовой системы | 1 | 0,8 |
| Недостаточности кровообращение ПА | 18 | 15,3 |
| Недостаточности кровообращение ПБ | 39 | 33,3 |
| Гипертонический криз | 15 | 12,8 |
| Анемия | 10 | 8,5 |
| Пневмония | 3 | 2,5 |
| Плеврит | 1 | 0,8 |
| Острый сердечной недостаточности | 69 | 58,9 |
| Нарушение ритма | 2 | 1,7 |

В контрольной группе 21 больных страдали сопутствующими заболеваниями (таблица 4). Артериальная гипертония выявлена у 21 (100%) больных, сахарный диабет II типа – 2 (9,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 1 (4,7%), ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 9 (42,8%) больных.

Таблица 4

Сопутствующая патология у больных контрольной группы без БГУ

| Заболевания | Кардиогенный шок | |
|-------------------------|------------------|------|
| | п | % |
| Артериальная гипертония | 21 | 100 |
| ПИКС | 9 | 42,8 |
| Сахарный диабет | 2 | 9,5 |
| Язвенная болезнь | 1 | 4,7 |

Все методы достаточно известны и широко применяются в клинических или научных лабораториях Республики Узбекистан. Так как основными критериями включения больных в группу РПС нами, наряду с клиническими жалобами, оценивали изменения на ЭКГ и показателями ЭхоКГ. ЭКГ

проводили по общепринятой методике на аппарате Zongger фирмы “Siemens”.

Показателями клинических проявлений ОИМ и РПС также были изучены на основании параметров центральной гемодинамики, которые оценивали с помощью ЭхоКГ Siemens Sonoline 60. Определяли: переднезадний размер левого предсердия (ЛП см); конечный диастолический размер левого желудочка (КДР, см); конечный систолический размер левого желудочка (КСР, см); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ, %); переднезадний размер правого желудочка (ПЖ); минутный объем кровообращения (в л/мин); площадь митрального отверстия (измеряли доплеровскими методами по спектру трансмитрального кровотока, см²); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, м. рт.ст) - как сумму градиента трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии; величину давления в правом предсердии определяли изменению просвета нижней полой вены.

Электрокардиографическое исследование проводилось всем пациентам при поступлении в Самаркандский филиал РНЦЭМП. Клинические формы инфаркта миокарда и их локализация по данным ЭКГ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Клинические формы инфаркта миокарда, их локализация у больных с
БГУ

| Вид инфаркта миокарда | локализация инфаркта миокарда | | | Итого | |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------|---------|-------|------|
| | передний | задний | боковой | Абс. | % |
| Q-образующий инфаркт миокарда | 57 | 30 | 5 | 92 | 78.6 |
| Q-не образующий инфаркт миокарда | 16 | 5 | 4 | 25 | 21.4 |
| Всего | 73 | 35 | 9 | 117 | 100 |

Q-образующий инфаркт миокарда зарегистрирован у 92 (78,6%) пациентов, Q-не образующий инфаркт миокарда левого желудочка у 25 (21,4%) больного. Трансмуральные и не трансмуральные изменения миокарда локализовались преимущественно в передней стенке ЛЖ у 73 (62,4%) пациентов и в задней стенке – у 35 (29,9%) больных. Q-образующий ИМ в области боковой стенки ЛЖ выявили у 9 (7,7%) обследованных больных. Таким образом, из таблицы 5 видно, что чаще всего Q-образующий ИМ и Q-не образующий ИМ локализовались в области передней и задней стенки левого желудочка.

Вид и локализация ИМ у больных контрольной группы, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Вид и локализация инфаркта миокарда у больных контрольной группы ОИМ без БГУ

| Вид инфаркта миокарда | Локализация инфаркта миокарда | | | Итого | |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------|---------|-------|------|
| | передний | задний | боковой | Абс. | % |
| Q-образующий инфаркт миокарда | 11 | 8 | | 19 | 90,5 |
| Q-не образующий инфаркт миокарда | 1 | 1 | | 2 | 9,5 |
| Всего | 12 | 9 | | 21 | 100 |

У большинства пациентов 19 (90,5%) контрольной группы, выявлен Q-образующий инфаркт миокарда, Q-не образующий инфаркт миокарда левого желудочка зарегистрирован у 2 (9,5%). Трансмуральные изменения миокарда локализовались преимущественно по задней стенке ЛЖ у 11 (52,4%) пациентов и по передней стенке – у 8 (15,4%) больных. Нетрансмуральные изменения встречались с одинаковой частотой: 1 по передней и 1 на задней стенке левого желудочка. Таким образом, из таблицы 6 видно, что чаще всего Q-

образующий ИМ локализовался в области задней стенки левого желудочка.

2.2. Специальные биохимические исследование

Маркеры повреждения миокарда исследовали в лаборатории экспресс диагностики СФРНЦЭМП. Биохимические исследования были проведены в МНИЛ ТМ совместно со старшим научным сотрудником, к.м.н. заведующим отдела биохимии А.С. Комариным.

Достаточным для выявления некроза в миокарде считали повышение уровня общей креатинфосфокиназы (КФК) и метаболического белка МВ КФК фракции более чем в 2 раза от верхней границы нормы.

Так у 60 (%) больных отмечалось превышение уровня КФК МВ фракции более чем в 2 раза от верхней границы нормы, и составила 51,0 (37,0-122,0) ммоль/л. Показатель КФК у 81(%) больного был на уровне 426,0 (220,0-715,0) ммоль/л. Результаты исследований представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Показатели КФК и КФК МВ у больных ОИМ с БГУ

| Показатель | Медиана | Верхний- нижний квар- тиль | Количество больных n=117 | |
|-----------------------|---------|----------------------------------|--------------------------|-----|
| | | | Абс. | % |
| Общая КФК, ммоль/л | 426,0 | 220,0-715,0 | 81 | 39% |
| КФК МВ, ммоль/л | 51,0 | 37,0-122,0 | 60 | 30% |

У больных контрольной группы так же отмечалось превышение уровня креатинфосфокиназы МВ фракции более чем в 2 раза от верхней границы нормы, которая составила 430,5 (326,0-583,0) ммоль/л (таблица 8). Показатель общей креатинфосфокиназы был на уровне 1245,0 (371,0-4243,0)

ММОЛЬ/Л.

Таблица 8.

Показатели КФК и КФК МВ фракции у больных контрольной группы без БГУ.

| Показатели | Медиана | Верхний квартиль | Нижний квартиль |
|------------------|---------|------------------|-----------------|
| КФК МВ, моль/л | 430,5 | 326 | 583,5 |
| КФК общ., моль/л | 1245 | 371 | 4243 |

Эндотелиальную функцию оценивали по данным ЭЗВД, которую определяли на ультразвуковом аппарате Sequoia 512 (“Acuson”, США линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике D.S.Celermajer и соавт. заключающимся в установке курсоров на двух взаимно противоположны точках стенок артерии на границе слоев адвентиция-медия. В режим двухмерного 43-сканирования фиксировали диаметр плечевой артерии (ДПА) в систему (максимальная скорость кровотока) и линейную скорость кровотока в ней в покое (диастолу). Затем путем пережатия плеча манжеткой сфигмоманометра проксимальные места исследования на 4,5 минутной достигалось прекращение кровотока в плечевой артерии. После 4,5 минутной экспозиции быстрым сдавливанием воздуха из манжетки восстанавливали кровоснабжение конечности и повторно измеряли диаметр артерии и скорость кровотока в ней. Потокзависимая дилатация, как характеристика эндотелий зависимого ответа, рассчитывалась как отношение разницы ДПА₂ (АД), полученной при измерении диаметра после реперфузии (Д2) и в спокойном состоянии (Д1) - Д2-Д1, к диаметру артерии в покое (Д1). Дилатация выражалась в процентах от исходного диаметра, условно принятого за 100%.

$$\text{Прирост (\%)} = \Delta D (\text{см}) / D_1 (\text{см}) * 100\%$$

Где: $\Delta D = D_2 - D_1$.

Нормальной реакцией принято считать дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии (РГ, манжеточная проба) более чем на 10% от исходного диаметра (D_1), меньше ее значения или вазоконстрикция считается патологическими [18,92]. Аналогичным способом измеряли показатель максимальной скорости потока в плечевой артерии (МСППА) и индекс реактивности (отношение скорости потока после пробы к скорости потока до пробы) в норме превышает 1,0 [18,76]

У всех обследованных, утром натощак, из локтевой вены брали кровь для выделения сыворотки, в которой определяли: ионы Mg^{+2} (в ммоль/л), концентрацию NO (мкмоль/л), активность ферментов эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), содержание пероксинитрита (ONOS) эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов (VEGF и VEGF-R1(3F1+1) VEGFR2 (SKDR), активность металлопротеиназ и их ингибиторов MMP-2, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2, суммарных гликозамингликанов, гиалуронидазную активность, активность фермента СОД и каталазы.

Определение активности синтазы оксида азота в сыворотке крови.

Активность eNOS [Сумбаев В.В., Ясинская И.М., 2000] определяли в реакционной системе, содержащей 2,5 мл 0,1М трис-НСl буфера, рН 7,4, в состав которого входил также $CaCl_2$ (10мм), 0,3 мл водного раствора L- аргинина (субстрат NOS) в концентрации 100 мкМ и 0,1 мМ водного раствора НАДФН₂. Реакцию запускали внесением 0,1 мл сыворотки крови. Контрольную пробу готовили аналогичным опытом, с той разницей что вместо 0,1 мл 1 мМ раствора НАДФН₂ вносили 0,1 мл бидистиллированной воды. Инкубацию проводили 60 мин., при t 37°C, реакцию останавливали внесением в пробы 0,02 мл 0,02% водного раствора натрия азиды (NaN) и регистрировали убыль экстинкции при 340 нм. Активность NOS рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{\Delta E}{k \cdot V \cdot t} \quad (\text{мкмоль/мин/л})$$

Где: А - активность фермента,

к - калибровочный коэффициент для НАДФН₂, равный $6,52 \cdot 10^4 \text{ мм}^{-1} \text{ см}^{-1}$

ΔE - показатель спектрофотометра (СФ-46, Россия),

v - объем пробы (0,1 мл),

t- время инкубации (60 мин).

Определяли уровень NO по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO₂ и NO₃) по методике, описанной Голиковым П.П. и соавт. (2000) [31], Для этого к 0,1 мл сыворотки крови добавляли 0,05 мл 5% NH₄Cl 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 (NaNO₂) [8]. Расчет производили по формуле:

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

Где:

к — расчетный коэффициент равный 40,

E — показатель экстинкции пробы в нмоль.

Нитратредуктазную активность (НР) определяли по методу Вавиловой Т.П. и Петрович Ю.А. (1991) [1]. Для этого к 0,1 мл сыворотки крови добавляли 0,5 мл $5 \cdot 10^{-2}$ фосфатного буфера, рН 6,5, и 0,1 мл 50 мМ NADPH, 0,1 мл NaNO₃ ($1 \cdot 10^{-1}$ 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 рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{E_o - E_{исх}}{t \cdot V}$$

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), 40 калибровочный коэффициент.

Уровень пероксинитрита ($ONOO^-$) определяли по окислению гидроксиламина (NH_2O^-) и образовавшегося пероксинитрита в реакции $ONOO^- + NH_2O^- \xrightarrow{Cu} NO_2^- + NO + H_2O$ [4]. Реакцию запускали добавлением к 0,1 мл сыворотки крови 0,2 мл 1,5% водного раствора гидроксиламина. В холостую пробу вносили 0,1 мл H_2O . 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:

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

Где:

A — содержание пероксинитрита (нмоль/л),

$E_{хол}$ и $E_{оп}$ — экстинкция холостой и опытной проб,

V — объем вносимой пробы (0,1 мл сыворотки крови),

k — калибровочный коэффициент

Активность СОД определяли по методу Дубининой Е.Е. и соавт. [1]. К 2,0 мл предварительно гемолизированных и отмытых в физиологическом растворе при $t+4^\circ C$ эритроцитов добавляли 0,6 мл этилового спирта, 0,3 мл хлороформа и 600 мг кристаллического KH_2PO_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 нитросинеготетразолия (НСТ), 1,8 мкМ феназинметасульфата (ФМС), 0,1 мл 1 мМ НАДН. НАДН растворяли в 1 М трис-ЭДТА, рН 8,0. Общий объем инкубационной смеси доводили до 3 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. Но формуле $A = T\% / (100\% - T\%)$ рассчитывали величину активности фермента, внесенного в кювету, которую выражали в условных единицах, рассчитанных на 1,0 мл исследуемого биологического раствора (УЕ/НБ).

Активность каталазы определяли по методу М.А Коралюка и соавт. (1988) (39). Принцип метода основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкое желтое окрашивание. Интенсивность окрашивания измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 410 нм. Активность фермента рассчитывали по разнице абсорбции между холостой и опытной пробами с использованием коэффициента молярной экстинкции $22,210^3 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ и выражали в мкмоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{мин.мг}$ белка.

Статистические методы исследования

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel, StatisticaforWindows 6.0». Проверку нормальности распределения количественных параметров проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро Уилка. Вычисляли

среднеарифметическую (M), среднего квадратного отклонения (б), ошибки средней арифметической (т), выборочного стандартного отклонения (S). Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок (соответствия его нормальному распределению) проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (р). Данные считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ прогностических факторов (P) проводили путем определения чувствительности (Ч), специфичности (С), диагностической точности (ДТ), относительного риска (ОР) прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, ОР иного исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициента асимметрии, рассчитанной на основе теоремы Байеса []. Обработка данных выполнена с использованием методов непараметрической статистики. Расчет апостериорной вероятности события осуществляли на основе теоремы Байеса, рабочая формула которой имеет следующий вид: $P = P(D_1) \cdot P(S_1/D_1) \cdot P(S_n/D_1) : \text{Числитель} + (P(D_2) \cdot (S_1/D_1) \cdot P(S_n/D_2))$,

Где:

P - вероятность правильности диагноза или прогноза;

$P(D_1)$ - частота заболевания в обследуемой группе;

$P(S_1/D_1) - P(S_n/D_1)$ - частота признаков $S_1 - S_n$ в обследуемой группе;

$(P(D_2))$ - частота заболевания в группе сравнения;

$P(S_1/D_2) \cdot P(S_n/D_2)$ - частота признаков $S_1 - S_n$ в группе сравнения;

числитель - числовое значение выражения, представленное в числителе.

Вероятность правильности диагноза и прогноза считается достоверной, если она равна или превышает 0,8.

Проверку статистических гипотез о различиях для количественных и порядковых переменных проводили с применением критерия Краскелла- Уоллиса, в случаях категориальных переменных (абсолютных и относительных частот, долей) критерий хи - квадрат (χ^2) с поправкой Йетса учитывая степени свободы (df). Для оценки относительного риска был проведен анализ таблиц

сопряженности: отношение шансов (ОШ) и двустороннее 95% доверительные интервалы (ДИ). Достигнутый уровень значимости (p) приведен как $p < 0,0001$, рассчитывался с учетом его критического значения 5% ($p < 0,05$). Определение зависимости между показателями осуществлялось с помощью корреляционного анализа Пирсона(γ).

Правильность результатов лабораторных данных выявляли с использованием формулы:

$$A = \frac{\text{заданная величина} - \text{истинная величина}}{\text{Заданная величина}} \times 100$$

Отклонение результатов в пределах ± 36 считалось допустимым и результаты лабораторных тестов расценивались как удовлетворительные [1].

Прогностические критерии оценивали по показателям:

Чувствительность ($v\%$) = истинно положительный результат 100% / истинно положительный результат + ложноотрицательный результат;

Специфичность ($v\%$) = истинно отрицательный результат 100% / истинно отрицательный результат + ложноположительный результат;

Диагностическая точность = истинно положительный результат + истинно отрицательный результат 100% / ложноположительный результат + истинно положительный результат + ложноотрицательный результат.

Снижения абсолютного риска (absoluteriskreduction): разница между вероятностью исхода в контрольной группе по сравнению с опытной ($P_k - P_o \cdot 100\%$).

Снижение относительного риска (relativeriskreduction): способ измерения эффекта, основанный на сравнении вероятности исхода в группе лечения, по сравнению с контрольной группой - $(P_k - P_o) / P_k \cdot 100\%$.

Число больных, которых необходимо лечить (numbemededtoreat — NNT): способ выражения эффекта, основанный на расчете количества пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события. Это величина, обратная по отношению к снижению абсолютного риска, то

есть $1/(P_k - P_0) \cdot 100\%$. Чем больше NNT, тем меньше различие между контрольной и опытной группами.

Отношение шансов (oddsratio): сравнение вероятности конечного эффекта в опытной группе, по сравнению с контрольной, $P_0/(1-P_0):P_k/(1-P_k)$. Чем ближе данное отношение к 1, тем меньше различие между контрольной и опытной группами.

Частоту благоприятных исходов, определяем по формуле:

$$(P_k - P_0 / P_k \cdot P_0) 100(\%),$$

Где: P_0 и P_k - число случаев в опытной и контрольной группе.

Дизайн проведенных исследований представлен на рис. 2.5.

Полученные данные подвергали статистической обработки в программной сфере MicrosoftWindows с использованием пакетов программ MicrosoftExcel-2003 и Statistica, V6. Полученные данные обрабатывались в виде $M \pm t$. Достоверность различий определяли по t - критерию Стьюдента и считали значимыми при $P < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) между антропометрическими группами рассчитывали по Пирсону.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности течения и диагностики ОИМ и развития ранней постинфарктной стенокардии в зависимости от уровня МК в крови

Наиболее актуальной и социально значимой проблемой современного общества является ИБС. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ИБС она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости, инвалидизации, смертности трудоспособного населения, финансовым затратам на лечение и реабилитацию.

По мнению большинства авторов, постинфарктная стенокардия является одним из осложнений ИМ, которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [191]. При возникновении постинфарктной стенокардии летальность возрастает в 3-4 раза в течение 14±8 месяцев достигая 50% [191]. При этом наибольший риск кардиальных катастроф наблюдается в первые 3 месяца [57], а летальность в первый год после ИМ, возрастает с 2 до 17-50% [199,102]. В сроки наблюдения до трех лет за пациентами с постинфарктной стенокардией некоторые авторы выявили до 40% летальных исходов [170].

Исследование проведено у 117 больных с крупноочаговым и трансмуральным ОИМ, поступивших в 2013-2016 гг. в реанимационное отделение Самаркандского филиала РНЦЭМП в первые 2-6 ч от начала ангинозных приступов НС. До лечения протокол обследования включал оценку клинических параметров (ЭхоКГ, ЭКГ); одновременно в сыворотке крови определяли уровень КФК, МВ КФК и СОД, активность NOS и НАДФН-зависимой НР, содержание глюкозы, в мембранах эритроцитов - стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-), ONOO \cdot . Функцию печени оценивали по уровню АСТ, АЛТ, мочевины, ЩФ, ГТП, протромбиновому индексу, содержанию общего белка, креатинина, билирубина (прямого и непрямого), ОХ и его фракций, ТГ.

Особое внимание обращали на связь уровня МК в крови с тяжестью

клинического течения ОИМ.

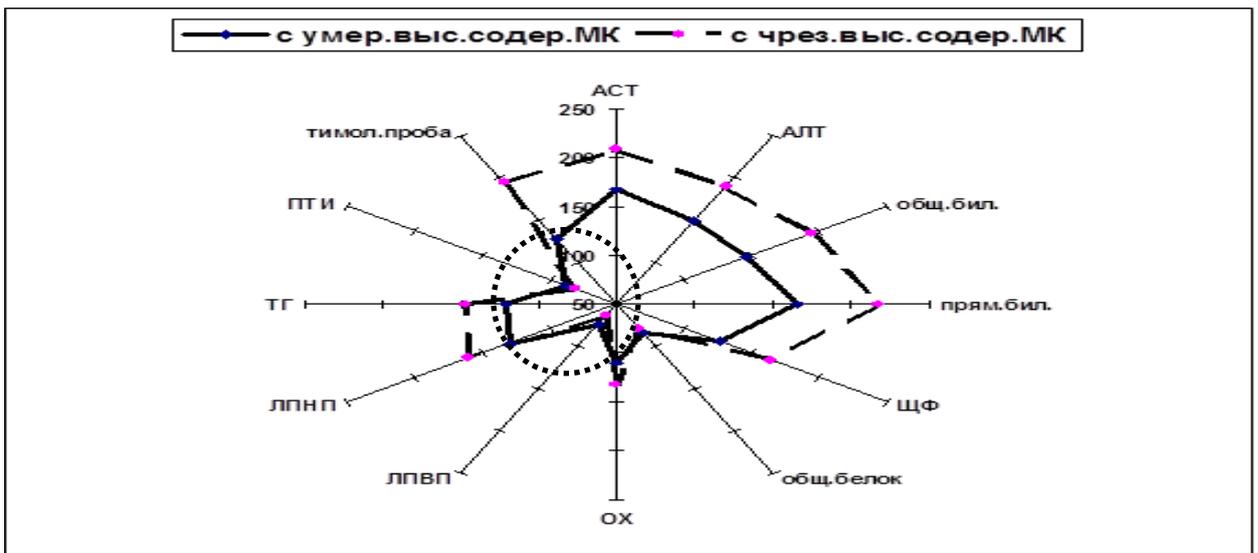
В зависимости от содержания МК в крови при поступлении в клинику было выделено две условных группы больных с ОИМ: 1-я группа с умеренно высоким содержанием в крови МК – $401,7 \pm 14,8$ ммоль/л ($P < 0,001$), который находится в пределах верхних границ контроля, и чрезмерно высоким содержанием ($581,0 \pm 23,2$ ммоль/л), превышающим среднее значение контроля на 116,5% ($P < 0,001$). 2-я группа - с чрезмерно высоким содержанием МК в сыворотке крови были более выражены нарушения, характеризующие функцию печени, а в мембранах эритроцитов процессов, отражающих интенсивность обмена NO, – стабильных метаболитов NO, концентрации ONOO⁻, активности НАДФН-зависимой HP и NOS, а также фермента антиоксидантной защиты СОД.

Так, у больных с ОИМ до проведения интенсивной терапии с умеренно высоким содержанием МК уровень креатинина (КН) в сыворотке крови превышал контроль на 14,2% ($P < 0,05$), а у больных с чрезмерно высоким содержанием МК – на 12,0%, глюкозы – соответственно на 17,0 ($P < 0,05$) и 38,5 ($P < 0,001$)%, на фоне снижения концентрации мочевины – на 18,8 и 17,9% ($P < 0,01$) и увеличения количества СКФ – на 8,3 ($P < 0,05$) и 27,0% ($P < 0,01$).

Выявленные в азотистом и углеводном обмене и СКФ нарушения у больных с ОИМ ассоциировались с выраженным нарушением функции печени. Так, у больных с ОИМ с умеренно высоким содержанием МК крови концентрация АСТ и АЛТ, характеризующих процессы цитолиза клеток печени, превышали контроль соответственно на 67,1 и 48,8% ($P < 0,001$), билирубина (общий и прямой) и ЩФ, указывающих на процессы холестаза, – на 45,6 и 65,6% ($P < 0,001$); уровень общего белка и белоксинтетической функции печени были снижены на 16,7% ($P < 0,05$). О нарушении функции печени свидетельствовали также нарушения холестерина обмена: уровень ОХ увеличился на 9,7% ($P < 0,05$), ЛПВП снизился на 25,9% ($P < 0,02$), ЛПНП возрос на 29,6% ($P < 0,001$), а ТГ – на 21,2% ($P < 0,01$). Изменились и неспецифические

показатели деструктивных процессов в печени: уровень тимоловой пробы превышал контроль на 27,4, протромбиновый индекс снизился на 12,6% ($P < 0,05$) (рис. 3.1).

Вместе с тем у больных с чрезмерно высоким содержанием МК в остром периоде ИМ активность АСТ и АЛТ превышала контроль на 108,6 и 88,6% ($P < 0,001$), уровень билирубина (общий и прямой) и ЩФ – на 94,2, 118,2 и 62,9% ($P < 0,001$), содержание общего белка снизилось на 22,0% ($P < 0,02$), ОХ и ЛПНП увеличилось на 32,3 и 60,1% ($P < 0,001$), а ЛПВП снизилось на 36,6% ($P < 0,001$), на фоне уменьшения протромбинового индекса на 19,8% ($P < 0,05$) и увеличения показателя тимоловой пробы на 93,5%.



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

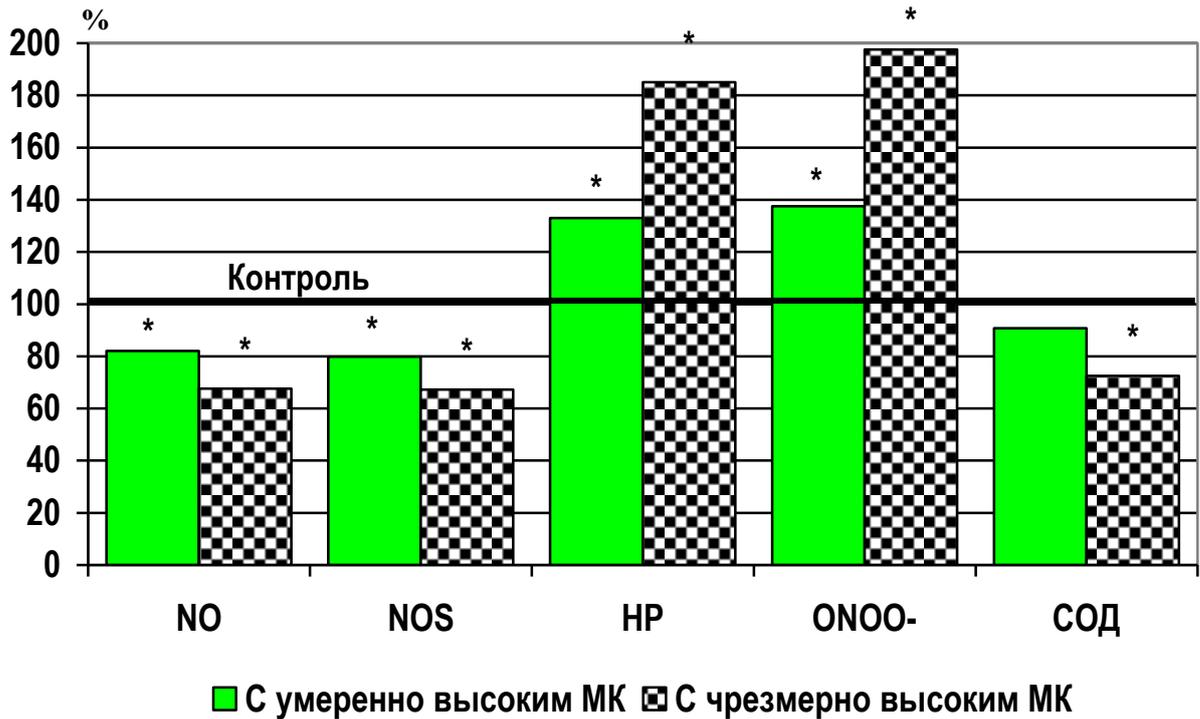
Рис. 3.1. Показатели, характеризующие функцию печени, в крови больных в острый период ИМ, %.

Необходимо отметить, что наиболее выраженные изменения изучаемых показателей отмечались у больных с чрезмерно высоким содержанием МК (табл. 3.1). Следовательно, глубина нарушений функций печени у больных с ОИМ зависит от уровня МК в крови и обусловлена, по-видимому,

сочетанием элементов циркуляторной и тканевой гипоксии [169], что обосновывает необходимость использования в этот период заболевания гепатопротекторов.

Нарушения функций печени у больных с ОИМ, видимо, одна из основных причин развития оксидативного стресса. Известно, что важную роль в развитии оксидативного стресса в печени играют продукты нарушенного обмена NO, в частности ONOO⁻ [165,180]. У больных с ОИМ значительно нарушается активность NO-системы в мембранах эритроцитов. Это характеризовалось статистически значимым снижением по сравнению с контролем уровня NO: у больных с умеренно высоким содержанием МК в крови – на 31,8% (P<0,01), у пациентов с чрезмерно высоким содержанием МК в крови – на 44,1% (P<0,001), активности NOS – соответственно на 28,3 (P<0,05) и 33,2% (P<0,001).

При этом активность НАДФН-зависимой НР и концентрация ONOO⁻ превышали контроль на 33,0-70,0% и 31,2-80,0% (P<0,001). Одновременно в мембранах эритроцитов регистрировалось снижение активности фермента антиоксидантной системы СОД: у больных с умеренно высоким содержанием – на 9,2%, с чрезмерно высоким содержанием этого пурина – на 27,5% (P<0,001) (рис. 3.2).

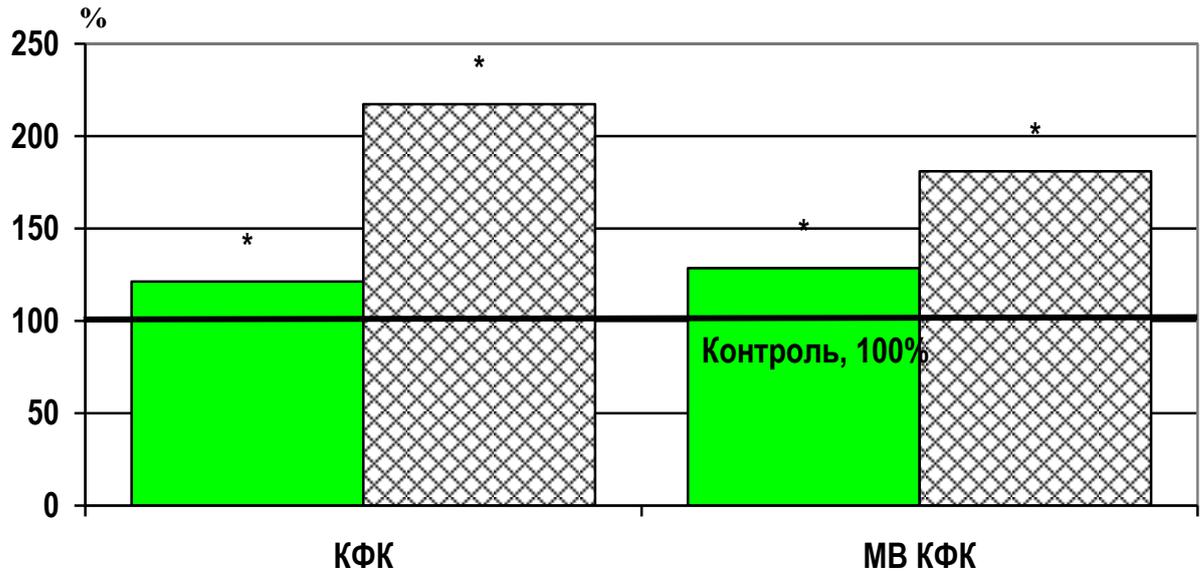


Примечание. * - $P < 0,05$ по сравнению с контролем (100%).

Рис. 3.2. Показатели NO-системы в мембранах эритроцитов у больных с ОИМ.

По-видимому, изменения уровня кардиоспецифических ферментов крови МВ КФК также были связаны с различным уровнем МК в крови. Так, у больных с умеренно высоким содержанием МК активность КФК и МВ КФК превышала контроль на 21,3 и 15,0% ($P < 0,05$ и $P > 0,05$), а у больных с чрезмерно высоким содержанием МК – на 36,7 и 85,0% ($P < 0,001$) (рис. 3.3).

Оценивая показатели обменных процессов в организме больных с ОИМ, следует подчеркнуть, что в целом отличие средних показателей 117 больных от контроля формировались за счет изменений показателей в группе больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК в сыворотке крови (табл. 3.2).



■ С умеренно высоким содержанием МК ▨ С чрезмерно высоким содержанием МК

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

Рис. 3.3. Уровень кардиоспецифических ферментов в крови больных с ОИМ до лечения.

Таблица 3.2. Показатели NO-системы, СОД и кардиоспецифических ферментов крови в зависимости от содержания МК у больных с ОИМ, $M \pm m$

| Показатель | Контрольная | Больные ОИМ, $n=117$, в 6 ч. (ср. значение) | С умеренно выс.содер. МК, $n=48$ | С чрезмерно выс. содер.МК, $n=69$ |
|-------------------------------|-------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| NO, мкмоль/Нб | 33,31±2,403 | 24,88±3,032* | 22,7±1,540* | 18,62±1,118* [○] |
| NOS, мкмоль/мин/Нб | 11,92±0,830 | 8,75±0,446* | 8,54±0,461* | 7,96±0,420* [○] |
| НР, мкмоль/мин/Нб | 9,40±0,571 | 14,24±0,698* | 12,50±0,630* | 15,98±0,810* [○] |
| ONOO ⁻ , мкмоль/Нб | 0,080±0,004 | 0,125±0,005* | 0,105±0,004* ^Δ | 0,144±0,006* ^{Δ,○} |
| СОД, УЕ/мл | 1,19±0,041 | 0,972±0,044* | 1,080±0,053 | 0,863±0,042* [○] |
| КФК, мкат/л | 0,75±0,032 | 1,02±0,119* | 0,91±0,047* | 1,63±0,057* |
| МВ КФК, мкат/л | 0,021±0,001 | 0,030±0,001* | 0,027±0,002 | 0,038±0,002* ^{Δ,○} |

Примечание. $P < 0,05$: * – по сравнению с контролем; Δ – по сравнению с больными ОИМ ср.знач.; ○ – по сравнению с гр. с умеренно выс. содер. МК.

Следовательно, можно предположить, что выявленная закономерность чрезмерно высокого содержания в крови больных с ОИМ МК определяет некоторый фон нарушений метаболических процессов в тканях организма, что в конечном итоге должно повлиять на тяжесть клинического течения заболевания.

Действительно, у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК в крови отмечаются более низкие показатели ЭхоКГ. В среднем по группе у больных с ОИМ ФВЛЖ составила $38,9 \pm 1,20\%$, КДИ – $65,5 \pm 2,42$ мл/м², КСИ – $33,6 \pm 2,21$ мл/м².

Вместе с тем у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием в крови МК ФВЛЖ был на 1,4% ($P < 0,05$) ниже, чем в группе больных с умеренно высоким содержанием в крови этого пуринового основания. Та же тенденция сохраняется и в показателях КДИ и КСИ. У больных с чрезмерно высоким содержанием в крови МК на 16,7% больше частота случаев элевация и/или депрессия сегмента ST, на 12,7% случаев инверсии зубца T.

При наблюдении за больными выявилось, что в течении семи дней у больных 1-й и 2-й группы ОИМ отмечались приступы ранней постинфарктной стенокардии. Вместе с тем, более 3 ангинозных приступов стенокардии в сутки в группе больных с чрезмерно высоким содержанием МК встречались на 21,5% чаще, чем в группе больных с умеренно высоким содержанием МК. Больные с ОИМ, у которых выявлено чрезмерно высокое содержание МК, чаще принимали таблетки нитроглицерина. Частота развития РПС у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием в крови МК от начала первых приступов стенокардии до 3 месяцев была на 35,2% чаще, чем у больных с умеренно высоким уровнем в крови МК (табл. 3.3).

Из анамнеза также следует, что до развития острого коронарного синдрома больные в основном обращались за помощью к терапевтам и кардиологам по поводу прогрессирования приступов стенокардии и практически не обращались к другим врачам, что исключает патологию во внутренних орга-

нах, в том числе мочеполовой системы, органов желудочно-кишечного тракта и др., т. е. к развитию ОИМ приводила бессимптомная форма ГУ.

Таблица 3.3. Распределение больных с ОИМ по полу и возрасту в зависимости от показателей ЭхоКГ, ЭКГ, клинического течения и содержания МК в крови, $M \pm m$

| Показатель | Среднее по группе, n=117, в т.ч. | | Умеренно высокое содержание МК, n=48 | | Чрезмерно высокое со- держание МК, n=69 | |
|--|-------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Мужчины | 63 | 53,8 | 23 | 47,9 | 40 | 58 |
| Женщины | 54 | 46,2 | 25 | 52,1 | 29 | 42 |
| Возраст, лет: | | | | | | |
| <50 | 20 | 17,1 | 9 | 18,75 | 11 | 15,9 |
| 50-60 | 75 | 64,1 | 30 | 62,5 | 45 | 65,2 |
| >60 | 22 | 18,8 | 9 | 18,75 | 13 | 18,9 |
| ЭхоКГ, в т.ч. | | | | | | |
| ФВЛЖ, в %: | | | | | | |
| >39 | 17 | 14,5 | 12 | 25 | 5 | 7,2 |
| <39 | 100 | 85,5 | 36 | 75 | 64 | 92,8 |
| КДИ, мл/м ² | | | | | | |
| >60 | 18 | 15,4 | 14 | 29,2 | 4 | 5,8 |
| <60 | 99 | 84,6 | 34 | 70,8 | 65 | 94,8 |
| КСИ, мл/м ² : | | | | | | |
| >39 | 18 | 11,4 | 14 | 29,2 | 4 | 5,8 |
| <39 | 99 | 88,6 | 34 | 70,8 | 65 | 94,8 |
| ЭКГ: | | | | | | |
| Элевация и/или депрессия сегмента ST | 24 | 20,5 | 6 | 12,5 | 18 | 26,1 |
| Инверсия зубца T | 19 | 16,2 | 5 | 10,4 | 14 | 20,3 |
| Тахикардия | 97 | 82,9 | 40 | 83,3 | 57 | 82,6 |
| Брадикардия | 20 | 17,1 | 8 | 16,7 | 12 | 17,4 |
| АД, в мм рт.ст.: | | | | | | |
| САД>160 | 106 | 90,6 | 43 | 89,6 | 63 | 91,3 |
| ДАД>90 | 106 | 90,6 | 43 | 89,6 | 63 | 91,3 |
| САД<90 | 11 | 9,4 | 5 | 10,4 | 6 | 8,7 |
| ДАД<60 | 11 | 9,4 | 5 | 10,4 | 6 | 8,7 |
| Частота ангинозных приступов, в сутки: | | | | | | |
| от 2 до 3 | 90 | 76,9 | 42 | 87,5 | 48 | 69,6 |
| >3 | 27 | 23,1 | 6 | 12,5 | 21 | 30,4 |
| Число таб.нитроглицерина в сут: | | | | | | |
| от 2 до 3 | 82 | 70,1 | 42 | 87,5 | 48 | 69,6 |
| >3 | 35 | 29,9 | 6 | 12,5 | 21 | 30,4 |
| Длительность заболевания, в т.ч.: | | | | | | |
| до 3 мес. | 25 | 21,4 | 6 | 12,5 | 19 | 27,5 |
| от 3 до 6 мес. | 30 | 25,6 | 15 | 31,25 | 15 | 21,7 |
| >1 года | 62 | 53 | 27 | 56,25 | 35 | 50,7 |

Следовательно, у больных с чрезмерно высоким содержанием МК в крови чаще, чем у больных с умеренно высоким содержанием этого пурина, несмотря на проводимую антиангинальную терапию, отмечается многократные тахикардия, элевация и/или депрессия сегмента ST, частые рецидивы приступов стенокардии. При развитии ОКС глубже нарушаются показатели ЭхоКГ и ЭКГ, регистрируются тахикардии и инверсии зубца Т, различные нарушения ритма и проводимости, укороченный период прогрессирования НС и формирование ОИМ.

Таким образом, ГУ существенно увеличивает риск развития рецидива ОИМ, острой левожелудочковой недостаточности, РПС. Выявлена четкая зависимость частоты рецидивов ангинозных приступов и развития РПС 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 РПС.

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

3.2. Опыт лечения больных с ранней постинфарктной стенокардией традиционным методом

Ранней постинфарктной стенокардией (РПС) называется рецидивирование ангинозного синдрома у больного, переносящего проникающий или непроникающий инфаркт миокарда (ИМ) в сроки до 2 недель с момента развития заболевания[1].

Согласно современным представлениям РПС является одной из форм нестабильной стенокардии и относится к III классу нестабильной стенокардии по классификации E. Brannwald. По данным официальных статистических данных по Республике Узбекистан за 2000-2006гг. летальность у больных с

РПС в первый год после перенесенного острого ИМ (ОИМ) достигает 51-58%.

В основе патогенеза РПС лежит рецидивирующая ишемия миокарда чаще всего в тех же зонах, которые подверглись некротическим изменениям при формировании ИМ [2].

Патофизиологическими механизмами РПС в зоне развития инфаркта могут быть [4]:

- реокклюзия в инфаркт - связанной коронарной артерии, как следствие реперфузионного синдрома;

- текущее тромбообразование в инфаркт - связанной коронарной артерии, развивающееся в ретроградном направлении, что приводит к окклюзии ее проксимальных ветвей;

- дистальная эмболизация тромботическими массами или содержимым атеросклеротической бляшки, приводящая к окклюзии коллатерального кровотока и нарушениям микроциркуляции в зоне развития ИМ;

- снижение коронарного перфузионного давления у больных с тяжелым резидуальным стенозом в инфаркт - связанной коронарной артерии и артериальной гипотонией;

- невозможность обеспечения адекватного коллатерального коронарного кровообращения в связи с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла.

Возникновение ишемии миокарда вне бассейна инфаркт - связанной коронарной артерии может быть следствием:

- повышения потребности миокарда в кислороде на фоне увеличения гемодинамической нагрузки на ЛЖ и его дилатации;

- уменьшения вазодилаторного резерва коронарных артерий;

- повышенной агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции;

- редукции коллатерального сосудистого русла в связи с окклюзией коллатералей.

Пусковыми факторами для возникновения спонтанной РПС являются дистальная эмболизация ветвей коронарных артерий в результате разрушения главного тромба; окклюзия коронарной артерии тромбоцитарными агрегатами или тромбоцитарными тромбами; активация свертывающей системы крови; усиление тонуса или спазм коронарных артерий; гемодинамические нарушения [5].

РПС напряжения возникает на фоне физической или эмоциональной нагрузки; гиперактивации симпатико-адреналовой системы и соответственного увеличения потребности миокарда в кислороде. Появление РПС напряжения возможно при митральной регургитации на фоне дисфункции папиллярных мышц, а также спазма коронарных артерий.

Как показали наши исследования на 117 пациентов перенесенных ОИМ, для больных с РПС характерно многососудистое поражение коронарного русла. Поражение трех коронарных артерий выявлялись у 45,7 %, двух сосудов - у 26,7%, одной коронарной артерии - у 34% больных. В 15,2% случаев наблюдается поражение основного ствола левой коронарной артерии. Наиболее часто выявлялись стенозы передней нисходящей артерии, реже - диагональной и огибающей ветвей левой коронарной артерии, а также поражение правой коронарной артерии. При коронарографии более чем у 76,2% больных с РПС выявлялись неровные контуры инфаркт - связанной коронарной артерии, что свидетельствует о надрывах атеросклеротической бляшки. У 40% больных обнаруживались нестабильные атеросклеротические бляшки вне бассейна инфаркт - связанной коронарной артерии, которые могут служить субстратом для развития рецидива или повторного ИМ [4]. В большинстве случаев при развитии ИМ соответствующая коронарная артерия остается компетентной, ее реокклюзия является причиной РПС и рецидива ИМ. Вместе с тем реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии не всегда приводит к рецидиву ИМ. Это связано с защитным развитием адекватного коллатерального кровообращения в зоне ИМ после его возникновения.

Отмечено, что у пациентов с проникающим ИМ различной локализации и получивших тромболитическую терапию в ранние сроки реокклюзия инфаркт - связанной коронарной артерии наблюдается в 5-30% случаев и ассоциируется с высоким риском осложнений ИМ и внезапной смерти [1].

Диагноз РПС основывался прежде всего на клинической картине. Характер болевого синдрома при РПС аналогичен типичным ангинозным приступам. Однако следует отметить, что РПС является отдельной клинической формой нестабильной стенокардии с присущими ей характерными особенностями. К ним относятся: прогрессирование ангинозного синдрома несмотря на антиангинальную терапию, многократное рецидивирование приступов в покое и/или при минимальных нагрузках, возникновение транзиторных изменений ЭКГ [1].

При развитии ангинозного синдрома в раннем постинфарктном периоде на высоте болей наиболее часто регистрируется тахикардия, обусловленная активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Острая ишемия в зоне синусового узла нередко проявляется синусовой брадикардией. При физикальном исследовании возможно выявление III тона сердца, систолического шума митральной недостаточности, снижение или повышение АД.

У части больных с РПС при регистрации ЭКГ на высоте болевого приступа можно выявить элевацию или депрессию сегмента ST, увеличение степени инверсии зубца T, различные нарушения ритма и проводимости. Однако данные ЭКГ имеют низкую специфичность и могут отражать течение закономерной динамики ИМ, развитие перикардита, рецидива ИМ [5].

Одной из отличительных черт больных с РПС по сравнению с больными ИМ без рецидива стенокардии является наличие эпизодов безболевого ишемии миокарда, выявляемых с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ. Как правило, сочетание РПС и безболевого ишемии миокарда свиде-

тельствует о многососудистом поражении коронарных артерий и сопряжено с высоким риском повторных коронарных событий [1].

Лабораторных маркеров РПС, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью, не существует. Установлено, что повторное увеличение уровня кардиоспецифических маркеров (КФКМВ, миоглобин) после их снижения на 50% от максимального уровня на высоте развития ИМ свидетельствует о рецидиве ИМ. Использование тропонинов в качестве маркеров рецидива ИМ затруднено в связи с сохраняющимися высокими значениями данных маркеров в течение 2 недель после развития ИМ [7].

Первоначальной задачей в лечении РПС является максимально быстрое и полное устранение ангинозного приступа [1,7]. С этой целью мы использовали сублингвальный повторный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг.

При отсутствии эффекта от сублингвального приема нитроглицерина используют наркотические анальгетики. С этой целью применяют морфин, который вводится внутривенно дробно (2мг в течение 2-3 минут с повторными введениями каждые 2-3 минуты до достижения анальгетического эффекта или достижения суммарной дозы 10мг). У пожилых больных одним из побочных действий на введение морфина может быть нарушение дыхания, в связи с чем у данной категории пациентов предпочтительно введение промедола. Для купирования болевого приступа промедол вводится внутривенно в дозе 2мг в течение 2-3 минут с последующим введением той же дозы каждые 2-3 минуты до полного обезболивания или до достижения суммарной дозы 20 мг. Для усиления анальгетического эффекта наркотических анальгетиков применяли нейролептики - дроперидол в дозе 2мл 0,25% раствора. При отсутствии полного обезболивания применяли нейролептаналгезию таламоналом, который вводили внутривенно в дозе 2мл.

При болевом синдроме, требующем введения наркотических анальгетиков или применения нейролептаналгезии, незамедлительно начинали внутривенную инфузию нитратов (нитроглицерин вводится в начальной дозе 10

мкг/мин, в последующем каждые 3-5 мин доза увеличивается на 10-20 мкг/мин, не превышая дозу 200 мкг/мин) и гепарина в дозе 1000 ЕД в час.

При стабильной гемодинамике с целью обезболивания можно использовать внутривенное введение β -адреноблокаторов (пропранолол в начальной дозе 0,5-1,0 мг; эсмолол в/в в дозе 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин. с переходом на поддерживающую дозу 50-200 мкг/кг/мин, ориентируясь по ЧСС) и нитратов (нитроглицерин в начальной дозе 10 мкг/мин, в последующем каждые 3-5 мин доза увеличивается на 10-20 мкг/мин).

Болевой синдром в раннем постинфарктном периоде требует регистрации ЭКГ при развитии приступа и контроля маркером повреждения миокарда (МВ-КФК, миоглобин) для оценки динамики повреждения миокарда [5,7].

Не купирующийся медикаментозными средствами болевой синдром в раннем постинфарктном периоде ассоциирован с крайне высоким риском развития рецидива ИМ, жизнеопасных желудочковых нарушений ритма, внезапной смерти и является показанием для экстренного выполнения коронарографии и реваскуляризации миокарда (рис. 3.4). При нестабильности гемодинамики больным с РПС показана внутриаортальная баллонная контрпульсация [1,5].

У больных с развитием РПС после купирования ангинозного приступа дозы антиишемических препаратов увеличивают до максимально переносимых, возобновляют или продолжают лечение антикоагулянтами и антиагрегантами. В схему лечения больных с РПС входили: β -адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, гепарин, антиагреганты

При назначении β -адреноблокаторов необходимо стремиться к достижению ЧСС до 50-60 уд/мин. Первоначально предпочтителен внутривенный путь введения препарата. Необходимо учитывать, что парентеральное введение β -адреноблокаторов требует контроля за АД и непрерывного мониторинга ЭКГ. При достижении оптимальных показателей гемодинамики и отсутствии рецидивов ангинозных приступов переходят на пероральный

прием β -адреноблокаторов, при этом предпочтение отдают препаратам короткого действия. Для перорального приема может быть использован метопролол в суточной дозе до 200 мг. (β -адреноблокаторы не следует назначать больным с выраженными нарушениями предсердножелудочковой проводимости, бронхиальной астмой в анамнезе, тяжелой острой дисфункцией ЛЖ с признаками СН.

Как правило, первые 48-72 часа от развития РПС целесообразна внутривенная инфузия нитратов (изосорбида динитрат в дозе 2 мг/час или нитроглицерин 20-200 мкг/мин). При стабилизации состояния переходить на пероральный прием нитратов (предпочтительно использование изосорбид-5-мононитрата — моночинкве 40мг 2 раза в сутки).

Недигидропиридиновые препараты показаны больным со спонтанной стенокардией, при наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов и при развитии РПС у больных, получавших β -адреноблокаторы в адекватных дозах в рамках лечения ИМ. Больным с РПС назначают дилтиазем (60-120мг 2-3 раза в сутки) или верапамил (40-80мг 3 раза в сутки). Антагонисты кальция противопоказаны больным со значительными нарушениями сократительной функции ЛЖ и при нарушениях атрио-вентрикулярного проведения, а также требуют контроля ЧСС и уровня АД.

У больных с РПС могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины. Внутривенное введение гепарина начинают с введения болюса в дозе 60-80 ЕД/кг, но не более 5000 ЕД. В последующем переходят на внутривенную инфузию гепарина в дозе 12-18 ЕД/кг/час, но не более 1250 ЕД/кг/час. Коррекция скорости инфузии препарата производится в зависимости от уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Эноксапарин первоначально вводится внутривенно болюсом в дозе 30мг, затем продолжают введение препарата по 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов. Длительность инфузии гепарина или

применения низкомолекулярного гепарина определяется клиническими данными и, как правило, составляет от 2 до 7 дней.

Больным с РПС показано назначение аспирина в суточной дозе 125-325мг или клопидогрела в первоначальной (нагрузочной) дозе 300мг с последующим переходом на постоянную дозу 75 мг, один раз в сутки. Для предупреждения рецидива ИМ, возобновления ишемии миокарда на сегодняшний день наиболее оправдана комбинированная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелом [3,7]. Наличие у больного, получающего антиангинальную терапию в полном объеме, РПС является показанием для коронарографии и реваскуляризации миокарда.

Таким образом, РПС существенно увеличивает риск развития рецидива ИМ, фатальных нарушений ритма(45,7%), острой левожелудочковой недостаточности (15,2%), механических осложнений ИМ в остром периоде и внезапной смерти. Летальность у больных с РПС в первый год после перенесенного ОИМ достигает 51-58 %. Использование современных подходов к диагностике, лечению способствует повышению эффективности терапии, снижению частоты РПС.

3.3. Прогностическая значимость бессимптомной гиперурикемии в развитии РПС и влияние L-аргинина в комплексной терапии на формирование регрессии зоны некроза.

Роль гиперурикемии как предиктора неблагоприятного прогноза у больных с ОИМ при назначении комплексной интенсивной терапии практически не учитывается. В то же время в доступной литературе мы обнаружили много данных о высоком уровне МК в крови у больных в острый период ИМ. Это подтверждается и нашими исследованиями. Возможные причины нарушения обмена МК ряд исследователей связывают с функционально-метаболическими сдвигами в печени, в частности с орнитиновым обменом цикла трикарбоновых кислот. Об этом свидетельствует существенное сниже-

ние в крови больных с ОИМ уровня мочевины – важного маркера нарушений метаболических процессов печени, ее детоксикационной активности. Предпринимались попытки использовать в комплексной терапии аллопуринол для коррекции гиперурикемии у больных с ОИМ. Вместе с тем из-за отсутствия четких представлений о механизме нарушения обмена МК при ОИМ аллопуринол не нашел практического применения в качестве средства патогенетически обоснованной коррекции нарушенного пуринового обмена.

В последние годы важная роль в формировании ИБС и гипоксического поражения сердца отводится ЭД и нарушениям синтеза NO. Вместе с тем известно, что NO используется в орнитинном цикле как компонент синтеза мочевины. В этом процессе важную роль играет L-аргинин, который с участием NO-синтазы образует NO. Следовательно, между ГУ, нарушением образования NO и изменениями орнитинового цикла при формировании ОКС существует тесная взаимосвязь. Для коррекции нарушенного орнитинового обмена в настоящее время широко используют препарат L-аргинин. Однако влияние этого препарата, а также аллопуринола на обмен МК и NO-систему у больных с РПС практически не изучено, что определило одну из задач нашего исследования.

Установлено, что одним из главных факторов, определяющих риск развития ОКС, процессов ремоделирования левого желудочка и прогноз у больных с ОИМ, являются масса некротизированного миокарда и скорость формирования зоны некроза. Защищая жизнеспособными клетками перинфарктную зону и участки репарации от прогрессирующего повреждения, можно ограничить объем окончательного некротического поражения [162].

Данные, касающиеся вымывания в кровотоки кардиоспецифического фермента, представлены в таблице 3.4, из которой следует, что пик активности КФК и МВ КФК и время его снижения в крови были не сопоставимы, что свидетельствует о различных размерах зон изначально некротизированного миокарда в обеих группах больных с ОИМ.

Важной причиной снижения массы некротического поражения миокарда при высоком уровне МК в крови в обеих группах, по-видимому, было более выраженное влияние его на увеличение вымывание из кардиомиоцитов в циркулирующую кровь ферментов КФК и МВ КФК.

Активность КФК у больных с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ с умеренно высоким уровнем МК в крови нормализовалась в среднем на 14,3, а МВ КФК – на 13,9 ($P<0,05$) часа раньше, чем в группе больных с чрезмерно высоким содержанием МК в крови. Одновременно после первых суток интенсивной терапии у больных с чрезмерно высоким содержанием в крови МК масса некротического поражения, рассчитываемая на основании динамики активности МВ КФК в сыворотке крови, была на 36,3% ($P<0,01$) больше, чем у больных с умеренно высоким содержанием этого пурина в крови.

Таблица 3.4. Показатели динамики формирования и регрессии зоны некроза у больных с ОИМ в первые сутки интенсивного лечения, $M\pm m$

| Показатель | Умеренно высоким МК крови, n=48 | Чрезмерно высоким МК крови, n=69 | $\Delta_{2-1}\%$ | P_{2-1} |
|---|---------------------------------|----------------------------------|------------------|-----------|
| Пик активности КФК, мкат/л | 0,91±0,047 | 1,63±0,057 | +79,1 | >0,001 |
| Время достижения пика КФК, ч | 14,51±0,49 | 17,47±0,63 | +20,4 | >0,001 |
| Время нормализации активности КФК, ч | 49,76±3,20 | 64,07±3,17 | +28,8 | <0,001 |
| Пик активности МВ КФК, мкат/л | 0,027±0,002 | 0,028±0,002 | +23,8 | >0,02 |
| Время достижения пика активности МВКФК, ч | 10,53±0,74 | 13,16±0,89 | +25,0 | >0,02 |
| Время нормализации МВ КФК, ч | 31,92±1,62 | 45,81±3,46 | +43,5 | <0,001 |
| Масса некротизированного миокарда | 43,90±2,78 | 59,84±3,42 | +36,3 | <0,001 |

Эти ферменты играют важную физиологическую роль в транспорте энергии. Усиленный выход их в системный кровоток создает условия для нарушения последовательно осуществляемых и связанных между собой метаболических процессов: генерации, транспорта и утилизации энергии. На

сократительную функцию миокарда расходуется более половины генерируемых в кардиомиоцитах АТФ, и ослабление ее синтеза лимитирует сократительную деятельность мышц сердца.

Ослабление транспорта и утилизации АТФ в свою очередь становится фактором, снижающим потребность кардиомиоцитов в креатине и уменьшающим поступление в митохондрии АДФ. Более высокое содержание в сыворотке крови активности КФК и МВ КФК у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК крови, видимо, связано с его детергентным действием на мембранные структуры кардиомиоцитов. Из представленных в таблице 3.5 данных видно, что в группе больных с умеренно высоким содержанием в крови МК этот показатель превышает контроль на 49,8% ($P < 0,001$), а у больных с чрезмерно высоким – на 116,4% ($P < 0,001$).

Таблица 3.5. Уровень МК в сыворотке крови больных с ОИМ в 1-е сутки интенсивного лечения ($M \pm m$)

| Показатель | Умеренно высоким МК крови, n=48 | Чрезмерно высоким МК крови, n=69 | $\Delta_{2-1}\%$ | P_{2-1} |
|--|---------------------------------|----------------------------------|------------------|-----------|
| Пик содержания МК, мкмоль/л | 401,7 \pm 15,51 | 581,0 \pm 24,50 | +59,4 | <0,001 |
| Время достижения пика содержания МК, ч | 8,4 \pm 0,52 | 10,6 \pm 0,60 | +26,2 | <0,01 |
| Время восстановления содержания МК, ч | 55,1 \pm 3,06 | 68,3 \pm 2,89 | +24,0 | <0,002 |

Примечание. Контроль – содержание МК 268,41 \pm 15,33 мкмоль/л.

Содержание МК достигло своего пика в среднем за 8,36 и 10,6 ч, что свидетельствует о неоднозначном влиянии ее на организм, тканевые структуры сердца и других жизненно важных органов и систем. Различие во времени достижения пика содержания МК у больных с чрезмерно высоким его содержанием (на 26,2%), по-видимому, было одной из причин более позднего восстановления МК в крови после интенсивной терапии.

Чтобы объективно доказать связь гиперурикемии с кардиоселективными ферментами, нами проведен корреляционный анализ между уровнем МК

в крови и показателями КФК и МВ КФК в динамике лечения.

Установлено, что в группе с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК этот показатель коррелировал с пиком активности КФК – $r=+0,86-0,85$ ($P<0,001$), с временем достижения пика активности КФК – $r=+0,75$ и $0,76$ ($P<0,001$), с пиком активности МВ КФК – $r=+0,82$ и $0,80$ ($P<0,001$), с временем достижения пика активности МВ КФК – $r=+0,65$ и $0,84$ ($P<0,001$), а также с временем нормализации активности КФК – $r=+0,73$ и $0,79$ ($P<0,001$), с временем нормализации показателя МВ КФК – $r=0,68$ и $0,81$ ($P<0,001$) соответственно.

В группе больных с чрезмерно высоким содержанием МК время восстановления МК было корреляционно связано с временем нормализации КФК $r=+0,70$ ($P<0,001$), временем нормализации МВ КФК – $r=+0,66$ ($P<0,001$) и с показателем снижения массы некротизированного миокарда – $r=+0,77$ ($P<0,001$), а в группе с чрезмерно высоким содержанием МК корреляционная связь было существенно выше, чем в группе с умеренно высоким содержанием МК.

Следует отметить, что разница во времени восстановления содержания МК у больных с умеренно высоким и чрезмерно высоким ее содержанием составила $16,8$ ч ($P<0,001$). Это доказывает, что восстановление кардиоселективных ферментов обусловлено снижением экспрессии в циркулирующей крови МК и ее важной патогенетической роли в формировании и прогрессировании ОИМ.

Различие в нарушении кардиоселективных ферментов в сравниваемых группах ассоциировалось со значительными сдвигами в объемных параметрах сердца по данным ЭхоКГ, АД и ЧСС.

Более выраженные нарушения МВКФК и КФК в крови у больных ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК и позднее восстановление динамики формирования и регрессии зоны некроза позволили нам провести клинические исследования, оценить эффективность лечения при назначении

в комплексную терапию препаратов L-аргинин и аллопуринола в сравнительном аспекте с группой больных ОИМ леченых традиционным методом.

Прежде всего следует отметить, что при анализе данных после проведения терапии в сравниваемых группах нами выявлены существенные различия в зависимости от метода лечения. У пациентов 1-й и 3-й групп через 10 суток от начала терапии у больных с ОИМ различий в изменении показателей ЭхоКГ, АД, ЧСС не найдено, что свидетельствует о стабилизации процессов в сердце и тенденции к более благоприятному течению заболевания. Это подтверждается некоторым увеличением показателей ФВ, КДИ, КСИ, снижением ЧСС, АД в этих группах. Вместе с тем у больных 2-й группы, которым в комплексную традиционную терапию включали препарат L-аргинин, выявлено статистически значимое отличие от показателей 1-й и 3-й групп и данных при поступлении в стационар. Так, в отличие от пациентов 1-й и 3-й групп показатель ФВ повысился на 5,14 и 5,01%, КДИ – на 8,62 и 8,3 мл/м², КСИ – на 8,6 и 8,45 мл/м². По сравнению с периодом поступления этих больных в стационар ФВ возросла на 6,54%, КДИ – на 10,11 мл/м², КСИ – на 9,5 мл/м² (табл. 3.6). Дилатация левого желудочка, индуцированная ОИМ, отражает величину поражения миокарда, поэтому определение КДИ и КСИ ЛЖ имеет прогностическую значимость. В нашем исследовании исходные объемные параметры левого желудочка у больных с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК достоверно не различались. Значимым считалось увеличение или уменьшение этих показателей на 10 мл/м². Необходимо также указать, что одним из основных показателей систолической функцией левого желудочка является ФВ. Исходные значения глобальной сократимости левого желудочка не различались в группах больных с умеренно высоким и чрезмерно высоким уровнем МК в крови. Изменение ФВ левого желудочка считалось значимым при ее увеличении или уменьшении более чем на 6%.

Из полученных данных следует, что только у больных 2-й группы по-

сле 10 суток интенсивной терапии исследуемые показатели ФВ левого желудочка, КДИ и КСИ удовлетворяют нашим требованиям, хотя и в 1-й и в 3-й группах сложилась определенная позитивная динамика изменений этих показателей.

Таким образом, у больных, получавших L-аргинин (2-я гр.), в отличие от пациентов 1-й и 3-й группа, отмечается более выраженное благоприятное клиническое течение заболевания, а при наблюдении у данных больных РПС развивалась значительно реже, чем у больных получавших традиционное лечение.

Оценивая изменения биохимических показателей у больных с ОИМ при проведении интенсивной терапии, особое внимание мы обращали на клиническое течение заболевания, развития РПС, эффективность назначаемых препаратов, их позитивный и/или негативный эффект.

Одной из важных задач лечения больных с ОИМ было максимально быстрое и полное устранение ангинозного приступа. С этой целью мы использовали сублингвальный повторный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг. При отсутствии эффекта от сублингвального приема нитроглицерина прибегали к наркотическим анальгетикам. С этой целью применяли морфин, который вводили внутривенно дробно (2 мг в течение 2-3 мин с повторными введениями каждые 2-3 минуты до достижения анальгетического эффекта или достижения суммарной дозы 10 мг). У пожилых больных (старше 60 лет) одной из реакций на введение морфина может быть нарушение дыхания, в связи с чем у данной категории пациентов предпочтение отдавали промедолу. Для купирования болевого приступа промедол вводится внутривенно в дозе 2 мг в течение 2-3 минут с последующим введением той же дозы каждые 2-3 минуты до полного обезболивания или до достижения суммарной дозы 20 мг. Для усиления анальгетического эффекта наркотических анальгетиков применяли нейролептики – дроперидол в дозе 2 мл 0,25% раствора. При отсутствии полного обезболивания применяли нейролептаналгезию таламоналом, который вводили внутривенно в дозе 2 мл.

При болевом синдроме, требующем введения наркотических анальгетиков или применения нейролептаналгезии, незамедлительно начинали внутривенную инфузию нитратов (нитроглицерин вводился в начальной дозе 10

мкг/мин, в последующем каждые 3-5 мин доза увеличивается на 10-20 мкг/мин, не больше 200 мкг/мин) и гепарина в дозе 1000 ЕД в час.

При стабильной гемодинамике с целью обезболивания использовали внутривенное введение β -адреноблокаторов (пропранолол в начальной дозе 0,5-1,0 мг; эсмолол в/в в дозе 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин с переходом на поддерживающую дозу 50-200 мкг/кг/мин, ориентируясь на ЧСС) и нитратов (нитроглицерин в начальной дозе 10 мкг/мин, в последующем каждые 3-5 мин доза увеличивается на 10-20 мкг/мин).

После купирования ангинозного приступа дозы антиишемических препаратов увеличивали до максимально переносимых, возобновляли и/или продолжали лечение антикоагулянтами и антиагрегантами. В схему лечения входили β -адреноблокаторы, нитраты, антагонисты кальция, гепарин, антиагреганты.

При назначении β -адреноблокаторов стремились к достижению ЧСС до 50-60 уд/мин. Первоначально предпочтителен внутривенный путь введения препарата. Необходимо учитывать, что парентеральное введение β -адреноблокаторов требует контроля АД и непрерывного мониторинга ЭКГ. При достижении оптимальных показателей гемодинамики и отсутствии рецидивов ангинозных приступов переходили на пероральный прием β -адреноблокаторов, отдавая предпочтение препаратам короткого действия. Для перорального приема использовали метопролол в суточной дозе до 200 мг (β -адреноблокаторы не следует назначать больным с выраженными нарушениями предсердно-желудочковой проводимости, бронхиальной астмой в анамнезе, тяжелой острой дисфункцией левого желудочка с признаками СН).

Как правило, в первые 48-72 ч от развития ангинозного приступа назначали в/в инфузию нитратов (изосорбида динитрат в дозе 2 мг/ч или нитроглицерин 20-200 мкг/мин). При стабилизации состояния переходили на пероральный прием нитратов (предпочтение отдавали изосорбид-5-мононитрата по 40 мг 2 раза в сутки).

Недигидропиридиновые препараты назначали больным со спонтанной стенокардией, а при наличии противопоказаний к ним β -адреноблокаторы в адекватных дозах в рамках лечения ОИМ. Больным с ОИМ также назначали дилтиазем (60-120 мг 2-3 раза в сут.) или верапамил (40-80 мг 3 раза в сут.). Антагонисты кальция противопоказаны больным со значительными нарушениями сократительной функции левого желудочка и при нарушениях атрио-вентрикулярного проведения, а также требуют контроля ЧСС и уровня АД. При проведении интенсивного лечения больным с ОИМ с ангинозными приступами использовали также как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины. Внутривенное введение гепарина начинали с введения болюса в дозе 60-80 ЕД/кг, но не более 5000 ЕД. В последующем переходили на внутривенную инфузию гепарина в дозе 12-18 ЕД/кг/ч, но не более 1250 ЕД/кг/ч. Скорость инфузии препарата корректировали в зависимости от уровня активированного частичного тромбопластинового времени. Эноксапарин первоначально вводили внутривенно болюсом в дозе 30 мг, затем продолжали введение по 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов. Длительность инфузии гепарина или применения низкомолекулярного гепарина определялось клиническими данными и, как правило, составляла от 2 до 7 дней.

Для предупреждения развития РПС, возобновления ишемии миокарда на сегодняшний день наиболее оправдана комбинированная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелем. Больным с ОИМ назначали аспирин в суточной дозе 125-325 мг или клопидогрель в первоначальной (нагрузочной) дозе 300 мг с последующим переходом на постоянную дозу 75 мг один раз в сутки.

Можно полагать, что интенсивная терапия с включением препаратов L-аргинин и аллопуринол и их влияние на обмен МК повышала эффективность лечения больных с ОИМ и развития РПС.

Таким образом, гиперурикемия играет важную роль в формировании

ОИМ и развития РПС, который характеризуется тесной корреляционной взаимосвязью с гиперуркемией и активностью кардиоселективных ферментов (КФК и МВ КФК), регрессией зоны некроза в миокарде. По-видимому, высокий уровень МК лежит в основе прогрессирования ОИМ и развития РПС. L-аргинин оказывает позитивное влияние на уровень МК, сроки нормализации КФК и МВ КФК в сыворотке крови, уменьшение зоны некроза в миокарде у больных с ОИМ и развития РПС.

Одной из возможных причин улучшения внутрисердечной гемодинамики, снижения уровня МК было действие L-аргинин на обменные процессы, в том числе функцию печени. Так, традиционное лечение (1-я гр.) и традиционное лечение с дополнительным назначением в курс интенсивной терапии аллопуринола (3-я гр.) не оказывало существенного влияния на изучаемые параметры, характеризующие функции печени у пациентов с ОИМ с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК крови. Не выявлено также различий в динамике уровня глюкозы, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, КН, мочевины и СКФ. Кроме того, необходимо отметить, что у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК крови 1-й и 3-й групп даже через 10 суток интенсивного лечения отмеченные показатели оставались более нарушенными и развитие РПС составило 46,4% (32 больных), чем у больных с умеренно высоким содержанием МК в крови (33,3%) (табл. 3.7). Отличительной особенностью 2-й гр. от 1 и 3-й заключается в том, что после 10 сут. интенсивной терапии уровень мочевины крови существенно повысился и не отличался этот показатель от контрольных значений. Также в группах больных с ОИМ как с умеренно высоким, так и чрезмерно высоким содержанием в крови МК, которые получали L-аргинин, показатели АСТ, АЛТ, билирубина общего, прямого, ЩФ, общего белка, ПТИ, тимоловая проба, уровень КН и мочевины были в пределах контроля (табл.3.8.). В этих группах оставались нарушенными такие показатели как уровень ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ и СКФ.

Следовательно, полученные результаты показали, что препарат L-аргинин, наряду с тем, что потенцирует эффекты восстановления активности ферментов КФК и МВКФК, снижает уровень МК в крови, одновременно способствует нормализации обменных процессов в печени. При этом сохраняется на высоком уровне показатель СКФ, уровень глюкозы, ряд показателей обмена липидов у больных с ОИМ с умеренно высоким содержанием МК и у больных с чрезмерно высоким содержанием в крови МК во всех исследуемых 3-х группах больных с ОИМ после 10-ти сут интенсивной терапии.

Как было отмечено выше, аллопуринол и L-аргинин использованы нами в качестве корректоров нарушенного пуринового обмена. Высокое содержание МК мы связывали с нарушениями функций печени. Вместе с тем, как видно из анализа полученных данных, аллопуринол в составе комплексной терапии, как и сама комплексная терапия, существенно не влияют на функциональную активность печени у больных с ОИМ с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК в крови. Одну из возможных причин такого различия между проводимой терапией мы видим в ее непосредственном действии на обмен NO-системы в организме больных с ОИМ. Чтобы ответить на этот вопрос, нами изучена активность NO-системы в группах больных с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием в крови МК, получавших аллопуринол и/или L-аргинин.

Анализ результатов показал, что как L-аргинин, так и аллопуринол повышают эффективность традиционного лечения, направленного на улучшение показателей NO-системы в мембранах эритроцитов больных с ОИМ, что предотвращает развитие РПС. Так, по сравнению с традиционным лечением уровень основных стабильных метаболитов NO_x (NO_2^- и NO_3^-) повысился через 10 суток интенсивного лечения у больных 2-й группы с ОИМ с умеренно высоким содержанием МК, которые получали L-аргинин, на 43,5% ($P < 0,001$), в 3-й группе – на 10,0% ($P < 0,05$), а в группе больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК – соответственно на 51,5 ($P < 0,001$) и 8,3% ($P < 0,05$)

(рис. 3.5). Одновременно повысилась активность NOS – на 28,6 (P<0,01) и 7,2% (P<0,05) и 60,8 (P<0,001) и 8,2% (P<0,05). На этом фоне в мембранах эритроцитов регистрировалось снижение активности фермента HP – на 18,1 (P<0,05) и 7,2% (P<0,05) и 21,8 (P<0,02) и 3,1% (P<0,1), а также содержания ONOO⁻ – на 17,4 (P<0,05) и 2,2% (P<0,1) и 32,0 (P<0,001) и 19,7% (P<0,05).

Одной из возможных причин возрастания уровня основных стабильных метаболитов NO, а также активности фермента NOS, по-видимому, является существенное повышение в мембранах эритроцитов активности фермента антиоксидантной системы СОД. Как показали результаты исследований, при назначении в комплекс интенсивной терапии препарата L-аргинин больным с ОИМ с умеренно высоким содержанием МК активность СОД повысилась на 18,3% (P<0,05), а аллопуринола – на 5,8% (P<0,1), у больных с чрезмерно высоким содержанием МК в крови – соответственно на 15,0 (P<0,05) и 5,0% (P<0,1).

Следовательно, включение в комплексную интенсивную терапию препаратов L-аргинин и аллопуринола потенцируется эффекты, направленные на повышение функциональной активности NO-системы в мембранах эритроцитов в крови больных с ОИМ с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК в крови и предотвращает развитие РПС. Однако эти позитивные сдвиги у больных, получавших L-аргинин, были существенно выше, чем у больных, принимавших аллопуринол (табл. 3.24). У больных с умеренно высоким содержанием МК 2-й группы содержание NO было выше, чем в 3-й группе на 30,5% (P<0,02), NOS – на 20,0% (P<0,02), а активность HP, напротив, ниже – на 11,7% (P<0,05), содержание ONOO⁻ – на 15,6% (P<0,05). Активность фермента антиоксидантной системы СОД была выше на 14,5% (P<0,05). У больных с ОИМ 2-й группы с чрезмерно высоким содержанием МК крови уровень NO был выше, чем у больных 3-й группы на 39,8% (P<0,001), NOS – на 48,6% (P<0,001), а HP и ONOO⁻ – ниже соответственно на 19,3 и 15,3% (P<0,05). Активность СОД была выше на 17,5% (P<0,05).

Анализ данных, представленных в таблице 3.9, также свидетельствует о позитивном влиянии лечения на показатели NO-системы и СОД у больных с ОИМ с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК в крови, однако наиболее значительное улучшение наблюдалось у больных, получавших L-аргинин.

Следовательно, фармакотерапевтическое действие L-аргинин и аллопуринола на метаболические процессы в сердце и обменные процессы в печени, в том числе на обмен МК в крови, связано с механизмами влияния на NO-систему.

Вместе с тем, важную роль в повышении эффективности лечения больных с ОИМ и профилактики развития РПС играло увеличение активности фермента СОД, которая к концу 10-суточного интенсивного лечения имела выраженную тенденцию к повышению, и у больных, получавших L-аргинин, существенно превышала контроль. Это значит, что повышается возможность ускоренной утилизации O_2^- . Однако важным фактором остается высокая активность НР и возможность генерации индуцированной NO. Недостаточная потенциальная емкость СОД, даже при ее высокой активности, не может нейтрализовать чрезмерно высокое содержание в тканях O_2^- .

В связи с этим образование активированных форм кислорода, которые являются субстратами для образования пероксинитрита и высокотоксичных NO_2^- и NO_3^- , могут быть основными причинами сохранения у больных 1-й и 3-й групп к концу курса лечения повышенной проницаемости мембранных структур кардиомиоцитов и вымывании КФК и МВ КФК в системный кровоток. L-аргинин, возможно, влияет на активацию оксидантного пути через его сопряженность с L-орнитиновым циклом, повышая акцепторную активность электронов и протонов к O_2 по дыхательной цепи на ее конечное звено – цитохромоксидазу, при полном восстановлении которой образуется H_2O . Этот путь окисления сопряжен с фосфорилированием АДФ и ресинтезом АТФ.

По-видимому, существует и другой путь воздействия L-аргинин на деятельность сердечной мышцы при ОИМ. Основное фармакологическое действие L-аргинин, как известно, направлено на снижение уровня аммиака, токсичного соединения не только для сердца, но и других жизненно важных органов и систем, путем превращения его в мочевины, являющегося мощным естественным антиоксидантом. Одновременно в тканях этих органов может увеличиваться уровень эндотелиального NO, играющего важную транзиттерную роль в подавлении проницаемости через кальциевые каналы избыточного поступления эндотелиальной Ca^{2+} -зависимой и цАМФ-зависимой протеинкиназ, обуславливающих процесс фосфорилирования белков лизосомальных мембран, участвующих в активации лизосом. С этими процессами, возможно, связано повышение толерантности мембран кардиомиоцитов к действию избыточного количества кислородных радикалов, восстановление мембранной проницаемости кардиомиоцитов и, как следствие, уменьшение выхода за их пределы КФК и МВ КФК. Нельзя исключить и иные механизмы действия L-аргинина.

Необходимо подчеркнуть, что длительность лечения больных с ОИМ зависит от состояния обменных процессов. Так, длительность лечения у больных 1-й группы составила 9,9 суток, 2-й – 6,3 суток, 3-й – 8,1 суток, т.е. эффективность традиционной терапии больных с ОИМ, оцениваемая по такому показателю, как срок лечения, повысилась во 2-й группе на 22,2% ($P < 0,05$), в 3-й группе – на 10% ($P < 0,05$) (рис.3.6).

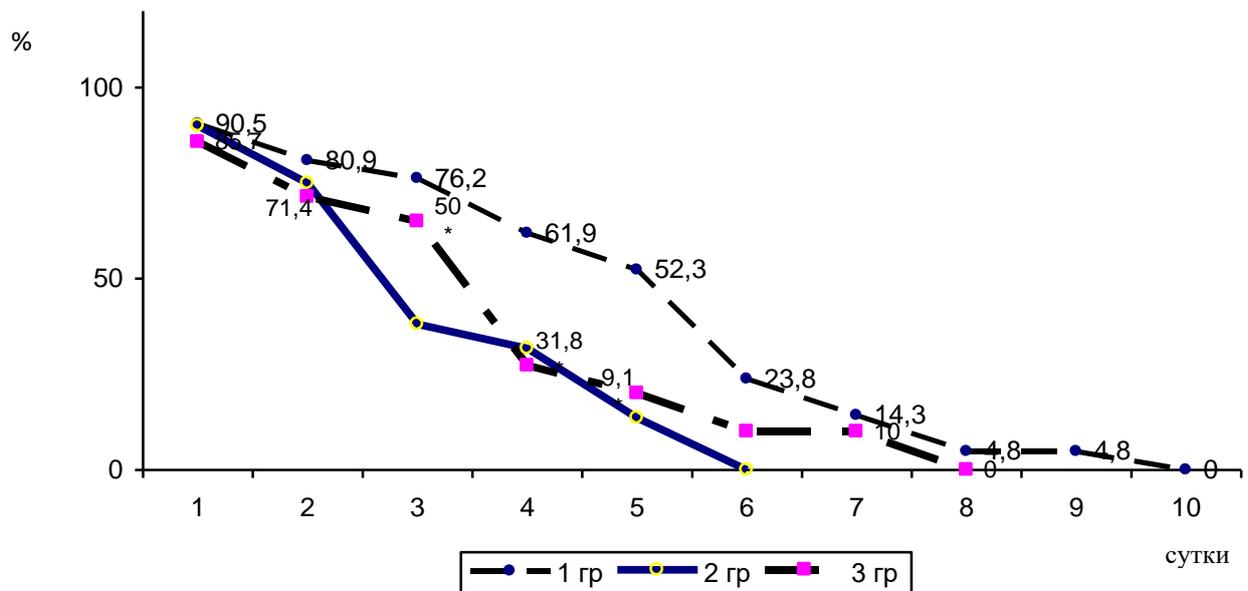


Рис. 3.6. Динамика длительности лечения у больных с ОИМ после 10-ти суток проведенной интенсивной терапии.

Несомненно, важным показателем эффективности лечения больных с ОИМ является частота ангинозных приступов, т.е профилактика развития РПС. Через одни сутки из 22 пациентов 2-й группы ангинозные приступы исчезли и повторно не возобновлялись у 3 (13,6%), через 2, 3, 4 суток – еще у 3 (13,6%), 5 (22,7%) и 5 (22,7%), на 5 и 7 сутки – по 3 (13,6%), а к 7 и вплоть до 10 суток ангинозные боли не возобновлялись ни у одного больного с ОИМ из этой группы (рис. 3.7).

Вместе с тем, у больных 1 и 3 гр. ангинозные приступы исчезли и повторно не возобновлялись к 9 и 11 суткам соответственно.

Таким образом, результаты изучения действия L-аргинин позволяют рекомендовать его для коррекции нарушенного пуринового обмена и в качестве средства, повышающего эффективность интенсивной терапии при ОИМ и профилактики развития РПС. При этом параметры ФВ левого желудочка, КДИ и КСИ, уменьшение массы некротического поражения миокарда, частота случаев ангинозных приступов, связанные с уменьшением уровня МК в крови и восстановлением эндотелиального релаксирующего фактора кардиомиоцитов, могут служить дополнительными критериями оценки

эффективности лечения и прогноза развития РПС у больных с ОИМ.

На основании полученных данных нами сделано следующее заключение:

- включение препарата L-аргинин в комплексную интенсивную терапию у больных с ОИМ уменьшает дилатацию полости левого желудочка и улучшает насосную функцию сердца;

- L-аргинин улучшает показатели внутрисердечной гемодинамики – КСИ, КДИ, ФВ левого желудочка, восстанавливает уровень МК в крови, в мембранах эритроцитов содержание основных метаболитов NO, ферментов КФК и МВ КФК, сокращает на 26,6% время вымывания МВ КФК и уменьшает массу некротизированного миокарда;

- высокий уровень МК статистически значимо коррелирует с увеличением содержания кардиоселективных ферментов (КФК и МВ КФК), зоны некроза миокарда у больных с ОИМ, частотой ангиальных приступов и развития РПС;

- пик возрастания и снижения содержания в сыворотке крови МК значительно опережает пика и нормализацию активности КФК и МВ КФК у больных с ОИМ и предотвращает развитие РПС;

- включение в интенсивную терапию больным с ОИМ L-аргинин приводит к более раннему восстановлению до контрольных значений уровня МК, показателей, характеризующих регресс массы некротизированного миокарда;

- позитивный эффект препарата L-аргинин, направленный на улучшение насосной функции сердца, возможность регрессии гипертрофии и ишемии миокарда, профилактики развития РПС, улучшение диастолической и систолической функции левого желудочка, сокращение времени снижения массы некротизированного миокарда позволяют рекомендовать этот препарат в качестве средства коррекции гемодинамических и метаболических расстройств, связанных с высоким уровнем МК в крови и дисбалансом в NO-

системе, при проведении интенсивной терапии у больных с ОИМ для профилактики развития РПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее актуальной и социально значимой проблемой современного общества является ИБС. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ИБС она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости, инвалидизации, смертности трудоспособного населения, финансовым затратам на лечение и реабилитацию.

По мнению большинства авторов, постинфарктная стенокардия является одним из осложнений ИМ, которая характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [191]. При возникновении постинфарктной стенокардии летальность возрастает в 3-4 раза в течение 14±8 месяцев достигая 50% [191]. При этом наибольший риск кардиальных катастроф наблюдается в первые 3 месяца [57], а летальность в первый год после ИМ, возрастает с 2 до 17-50% [199,102]. В сроки наблюдения до трех лет за пациентами с постинфарктной стенокардией некоторые авторы выявили до 40% летальных исходов [170].

Исследование проведено у 117 больных с крупноочаговым и трансмуральным ОИМ, поступивших в 2013-2016 гг. в реанимационное отделение Самаркандского филиала РНЦЭМП в первые 2-6 ч от начала ангинозных приступов НС. До лечения протокол обследования включал оценку клинических параметров (ЭхоКГ, ЭКГ); одновременно в сыворотке крови определяли уровень КФК, МВ КФК и СОД, активность NOS и НАДФН-зависимой НР, содержание глюкозы, в мембранах эритроцитов - стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-), ONOO \cdot . Функцию печени оценивали по уровню АСТ, АЛТ, мочевины, ЩФ, ГТП, протромбиновому индексу, содержанию общего белка, креатинина, билирубина (прямого и непрямого), ОХ и его фракций, ТГ.

Особое внимание обращали на связь уровня МК в крови с тяжестью клинического течения ОИМ.

Важным биохимическим маркером, позволяющим оценить функцию эндотелия, наряду с NO, является фермент антиоксидантной защиты СОД [219,

261]. В связи с этим представляет интерес изучение взаимосвязи NO с СОД – одним из ключевых энзимов АОС, нейтрализующих супероксиданион (O_2^-) [279, 291, 292, 298]. Поскольку скорость реакции NO с O_2^- в 3 раза выше, чем скорость реакции O_2^- с СОД, продукт реакции NO с O_2^- - ONOO⁻ определяется в эндотелии интактных кровеносных сосудов даже в отсутствие стимуляции [297, 347, 348, 355]. Эндотелий сосудов, как известно, является основным источником синтеза O_2^- , участвующим в ингибировании тканевого дыхания посредством внутриклеточного образования ONOO⁻, обладающим цитотоксическим эффектом для клеток эндотелия артерий [356, 357, 368, 389]. Учитывая вышеизложенное, рассматривать феномен ГУ в формировании ОИМ 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 ОИМ, РПС и БГУ остаются открытыми. Актуальным представляется изучение адекватности проводимого лечения у больных с ОИМ и РПС с учетом уровня МК в крови.

Важной задачей наших исследований было изучение особенностей клинического течения у больных с ОИМ с ГУ. Для этого методом случайной выборки 117 больных с ОИМ были разделены на две большие группы: с умеренно высоким содержанием МК в крови, которое находилось в пределах высоких границ физиологической нормы и статистически значимо не отличалось от контроля; с чрезмерно высоким содержанием МК в крови, которое существенно превышало контрольные цифры.

Анализ полученных данных показал, что у больных с чрезмерно высокой концентрацией МК в крови, как и у больных с умеренно высоким его содержанием, возрастает СКФ, что свидетельствует об отсутствии нарушений в выделительной функции почек и баланса МК в крови, КН, мочевины, глюко-

зы, обусловленных сдвигами в других жизненно важных органах и системах, в частности в печени [34, 61, 392, 417, 435]. Печень играет важную роль в обезвреживании МК, КН, синтеза мочевины и глюкозы [11, 18, 20, 94].

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. В этих условиях развивается тканевая гипоксия, нарушается энергетический баланс, что обуславливают многообразие нарушений всех форм обмена веществ, изменение ультраструктуры и функций клеток. Из-за устранения ингибирующего влияния АТФ на гликолитические ферменты и повышения их активности под влиянием продуктов распада АТФ и КФ в тканях происходит усиление анаэробного гликолиза [93].

В результате усиления гликолиза истощаются запасы гликогена и пировиноградной и молочной кислот в клетках. Гликоген в виде сахара в больших количествах попадает в системный кровоток. Вследствие снижения эндотелиальной NO изменяется чувствительность рецепторного аппарата клеток, в том числе кардиомиоцитов к инсулину, что приводит к нарушению утилизации глюкозы в клетках [106, 136]. В крови уровень глюкозы повышается. В связи с этим нарушается обмен нуклеиновых кислот и белков: их энергозависимый синтез ослабляется, а распад усиливается вследствие активации лизосомальных нуклеаз и протеаз под влиянием ацидоза [205, 210, 248].

Повышенный распад белка, как известно, приводит к увеличению уровня остаточного азота в крови и накоплению аммиака [148, 421]. 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 образова-

ния из остаточного азота креатина и креатинина, уровень которых в крови определяется выделительной способностью почек, а также мышечной массой [185, 249, 256].

По данным СКФ выделительная функция почек у больных с ОИМ не страдает. В связи с этим можно полагать, что высокий уровень КН в крови, как и МК и глюкозы, обусловлен нарушением метаболических процессов в тканях организма, в том числе и в кардиомиоцитах, а также функциональными нарушениями активности мембранных структур. У больных с ОИМ с умеренно и чрезмерно высоким содержанием МК концентрация кардиоселективных ферментов КФК и МВ КФК в крови высокая, что свидетельствует об усиленной проницаемости в мембранах кардиомиоцитах.

Нарушение процессов проницаемости клеточных мембран, возможно, связано с генерацией АФК [23, 26, 91]. В условиях гипоксии накопление АФК обусловлено возрастанием уровня активаторов оксидантной системы [25, 73, 407]. В данном случае у больных с ОИМ активатором АФК может служить гиперэкспрессия NO и ONOO⁻ за счет активации фермента НАДФН-зависимой НР. Известно, что при гипоксических состояниях существенное значение имеет накопление восстановленных форм пиридиннуклеотидов и, прежде всего, НАДФН и НАДН [47, 90]. Этому процессу способствует снижение уровня эндотелиальной NO, который через стимуляцию цГМФ и цАМФ регулирует поступление Ca²⁺ в клетки, но тормозит его удаление в саркоплазматическом ретикулуме и во внеклеточную среду [95, 97]. Такой эффект может быть результатом повреждения саркоплазматического ретикулума, избытком АФК [99, 118]. Это вполне укладывается в наше предположение, так как содержание основного фермента утилизации супероксиданиона СОД у больных с ОИМ в мембранах эритроцитов было существенно снижено. При этом у больных с ОИМ и чрезмерно высоким содержанием в крови МК активность СОД, концентрация ONOO⁻ и скорость реакции НАДФН-зависимой НР были нарушены в большей степени, чем у больных с ОИМ, у

которых содержание МК было в пределах верхних границ контроля. Высокие концентрации МК, низкая активность СОД ведут к увеличению O_2^- , что, по-видимому, и было одной из причин угнетения активности eNOS и уменьшения в мембранах эритроцитов эндотелиальной NO.

Следовательно, можно полагать, что одним из ключевых звеньев в нарушении обмена пуринов у больных с ОИМ и увеличении уровня МК крови является дисбаланс в NO-системе, что приводит к развитию РПС. Очевидно, что гиперэкспрессия NO, ONOO⁻ и недостаточная активность СОД ведут к увеличению уровня МК при гипоксии миокарда и могут вызвать или усугубить тяжесть энергетического дефицита, расстройство электромеханического сопряжения и угнетение функций кардиомиоцитов. Эти нарушения больше выражены у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием в крови МК. Именно у них отмечались более низкие показатели ЭхоКГ, ФВ ЛЖ, КДИ и КСИ, высокая частота тахикардии, элевация и/или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T. У этих больных в течение суток чаще возникали ангинозные приступы стенокардии, они принимали большее количество таблеток нитроглицерина.

У больных с ГУ длительность заболевания от начала первых приступов стенокардии до развития ОИМ была существенно короче, чем у больных с умеренно высоким уровнем МК в крови. Это позволяет сделать вывод, что ГУ является важным фактором развития ОИМ, что необходимо учитывать в кардиологической практике, не упуская из вида и состояние NO-системы.

Анализ полученных результатов позволил нам сформулировать возможный механизм развития ОИМ и РПС у больных с ГУ (рис. 1). По нашему мнению, одним из основных факторов развития ГУ является снижение продукции эндотелиальной NO за счет угнетения активности eNOS. Это ведет к микроциркуляторным расстройствам в сердце и системной гипоксии, увеличению O_2^- . При этом стимулируется iNOS, возникает гиперэкспрессия NO. Индуцируемая NO в еще большей степени увеличивает вазоконстрикцию и

образование O_2^- , который тормозит активность фермента СОД. Возрастающее количество NO и O_2^- увеличивает реакцию их взаимодействия с образованием $ONOO^-$ - высокоцитотоксичного соединения.

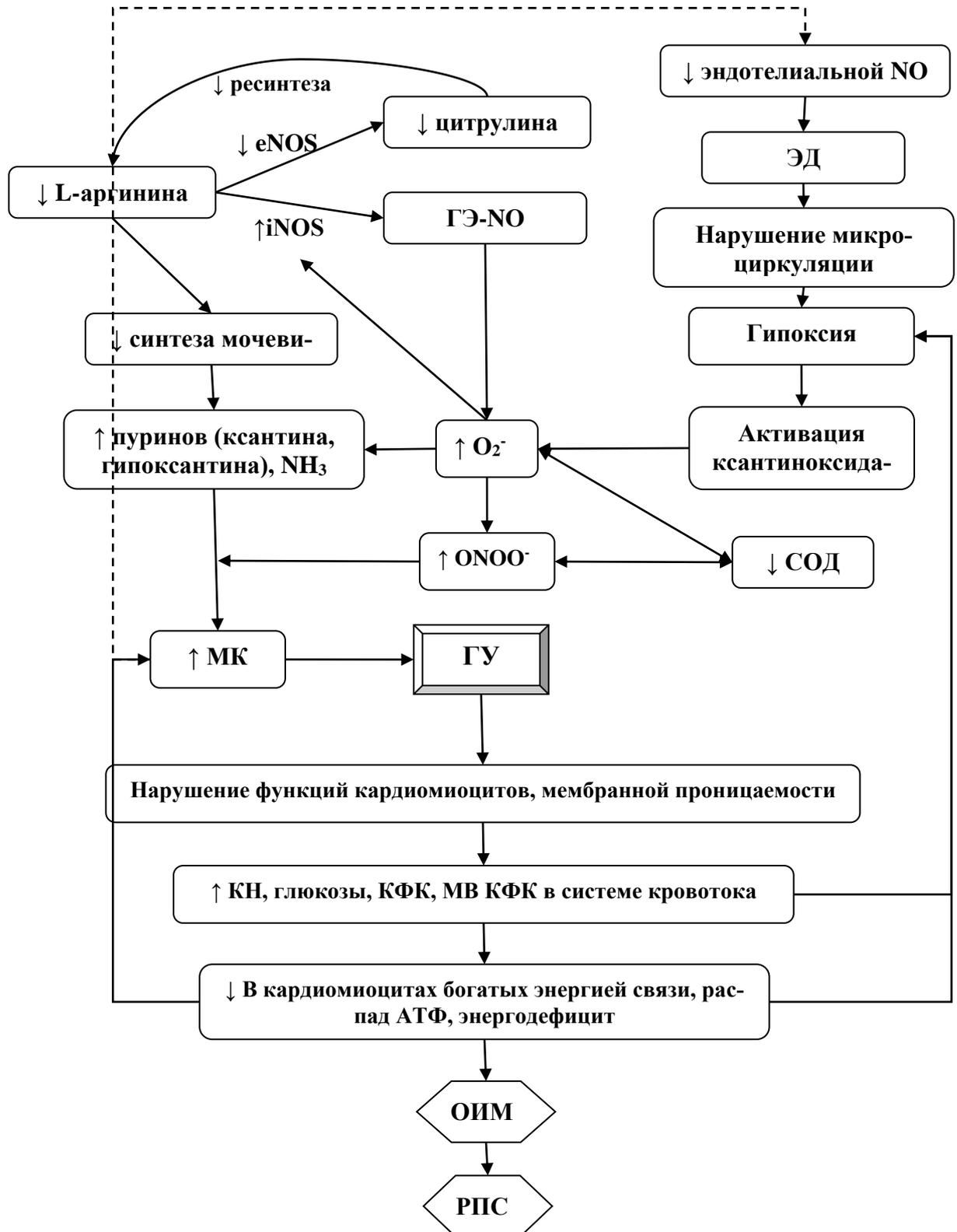


Рис. 1. Алгоритм возможного механизма развития ОИМ у больных с ГУ.

Примечание. ГЭ-NO – гиперэкспрессия, ↑повышение, ↓понижение.

Учитывая важность ГУ в развитии ОИМ и РПС, для нас представляло интерес сравнительное изучение влияния аллопуринола и L-аргинин на уровень МК, состояние NO-системы, активность СОД, показатели крови, характеризующие азотистый и углеводный обмен, проницаемость кардиоспецифических ферментов у больных с ИБС с ОИМ.

Анализ полученных результатов показал, что у больных с ОИМ, которым в курс лечения назначали препарат L-аргинин, увеличивается ФВ ЛЖ, параметры внутрисердечной гемодинамики КДИ и КСИ. У пациентов этой группы с ОИМ увеличение ФВ ЛЖ, КДИ и КСИ было более выраженным, чем в группе традиционного лечения. По-видимому, одним из механизмов возрастания показателей, характеризующих функцию сердца, было снижение массы некротизированного миокарда и предотвращение формирования зоны некроза. L-аргинин в большей степени способствовал защите жизнеспособными клетки периинфарктной зоны и зоны репарации от прогрессирующего поражения. Об этом свидетельствует уменьшение вымывания в системный кровоток кардиоспецифических ферментов КФК и МВ. Предшествующее вымывание из кардиомиоцитов КФК и МВ КФК, несомненно, создавало благоприятные условия для процесса в них генерации, транспорта и утилизации глюкозы.

Известно, что на сократительную функцию миокарда расходуется более половины генерируемой в кардиомиоцитах АТФ, и ослабление ее синтеза лимитирует контрактильную деятельность мышц сердца [127, 128, 144]. Видимо, при включении в курс лечения препарата Гепи-Мерц повышаются транспорт и утилизация АТФ, что в свою очередь способствует усвоению креатина и ксантина и увеличению поступления в митохондрии необходимого количества АДФ для синтеза АТФ. Одним из факторов в реализации этого процесса, по-видимому, является улучшение эндотелиальной функции кар-

диомиоцитов, о чем свидетельствует улучшение показателей NO-системы в эритроцитах.

Мембраны эритроцитов являются моделью для характеристики эндотелиальной функции в других жизненно важных органов, в том числе сердца. У больных с ОИМ, которым в курс традиционного лечения назначали L-аргинин, на 10-е сутки интенсивного лечения более выражено, чем у больных с традиционным лечением, повысилось содержание основных стабильных метаболитов NO, активность eNOS, и снизилась экспрессия НАДФН-зависимой HP и ONOO⁻. Одновременно возросла активность СОД. Восстановились до контрольных цифр уровень МК, КФК, МВ КФК в крови, повысилось содержание мочевины. Восстановление биохимических показателей крови в мембранах эритроцитов ассоциировалось с выраженным уменьшением приступов ангинозных болей. При этом у больных, которым в традиционное лечение включали препарат Гепта-Мерц, приступы ангинозных болей исчезали на двое суток раньше. Больных этой группы раньше переводили из палаты интенсивной терапии в общесоматические терапевтического отделения.

По показателю длительности лечения больных, которые получали L-аргинин эффективность лечения повысилась на 17,4% ($P < 0,05$). По-видимому, повышение эффективности терапевтического лечения при действии препарата L-аргинин была обусловлена, прежде всего, снижением содержания МК в крови. Об этом свидетельствует четкая корреляционная зависимость уровня МК и частоты случаев ангинозных приступов у больных с ОИМ и РПС. У больных с традиционным лечением даже к 10-м суткам лечения сохраняется корреляционная связь МК с частотой ангинозных приступов. В группе больных, которые получали L-аргинин, корреляционная связь между уровнем МК и частотой ангинозных приступов исчезла на 6-е сутки.

Анализируя полученные результаты лечения больных с ОИМ и РПС, следует отметить, что действие препарата L-аргинин направлено как на сни-

жение уровня в крови МК, так и на повышение в мембранных структурах уровня основных метаболитов NO и активности NOS, депрессию активности фермента HP и концентрации ONOO^- . Дальнейшие позитивные метаболические изменения в организме больных с ОИМ показаны на рис. 2. Из представленной схемы следует, что L-аргинин оказывает свой позитивный эффект через механизмы повышения функции орнитинового цикла, в частности обмена L-аргинина.

В дальнейшем в мембранных структурах повышается уровень eNOS и эндотелиальной NO.

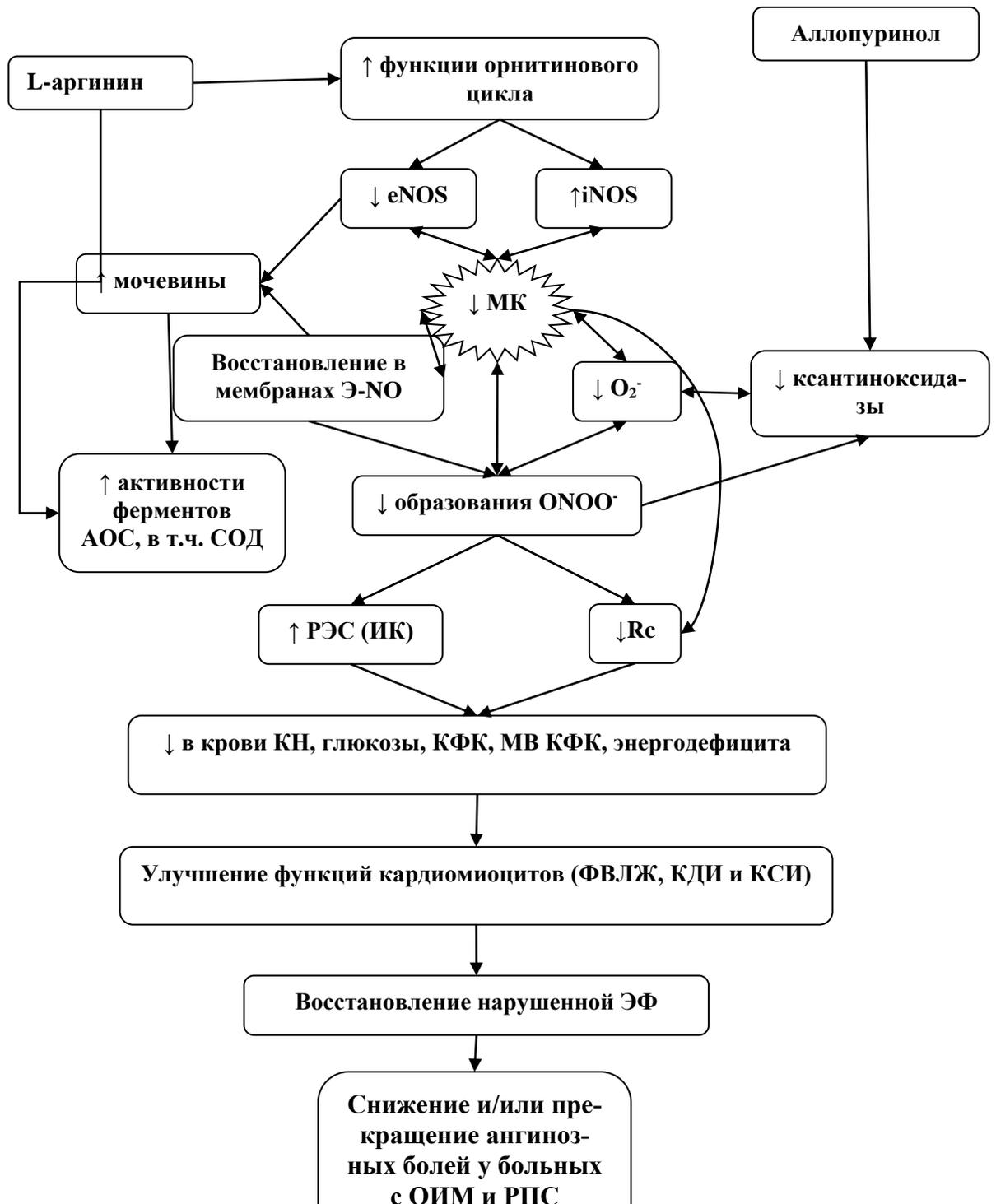


Рис. 2. Возможный механизм фармакотерапевтического действия L-аргинин и аллопуринола у больных с ОИМ и РПС с БГУ.

Примечание. Э-NO – эндотелиальной NO, ↑ повышение, ↓ понижение.

Это ведет к снижению активности iNOS и, как следствие, уменьшению реакций синтеза ONOO⁻. Со снижением активности iNOS, уровня O₂⁻ и ONOO⁻, повышением активности eNOS и эндотелиальной NO связано уменьшение уровня в крови МК, повышение концентрации мочевины. Одновременно возрастает активность ферментов АОС, в том числе СОД. Это еще в большей степени способствует снижению в мембранах ONOO⁻ и O₂⁻ - важных факторов активации ксантиноксидазы, стимуляции образования O₂⁻ и синтеза МК из ксантина и гипоксантина.

Понижение КФК, МВ КФК в крови, энергодефицита и, как следствие, улучшению функций кардиомиоцитов, восстановлению нарушенной ЭФ, что в конечном итоге приводит к снижению частоты ангинозных приступов, улучшению показателей функций сердца у больных с ОИМ и РПС.

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

При поступлении больных в стационар с диагнозом ОИМ, наряду с оценкой состояния, анализом анамнестических данных, результатов ЭхоКГ, ЭКГ, уровня специфических ферментов, КФК, МВ КФК, данных общеклинических исследований, у них необходимо определять содержание МК в крови. У больных без высокого уровня МК можно ограничиться традиционной терапией. У больных с ОИМ, с высоким уровнем МК в крови, в традиционное лечение нужно включать препарат L-аргинин, а у больных с умеренно высо-

ким уровнем МК - аллопуринол. При лечении препаратом L-аргинин, а также аллопуринолом необходим постоянный мониторинг уровня МК в крови каждые 2-3 суток. Снижение содержания МК является хорошим прогностическим признаком развития РПС, и в этих случаях дозу L-аргинин можно уменьшить. При стабилизации МК на исходном уровне или повышении можно говорить о возможном неблагоприятном исходе, что требует увеличения дозы L-аргинин и дополнительного проведения реанимационных мероприятий.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить среди больных с ОИМ группу лиц с БГУ, которая является важным прогностическим фактором развития РПС. Уровень МК в крови выше физиологической нормы увеличивает риск формирования РПС и ставит вопрос о превентивном назначении этим больным урико статической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью клинического течения ОИМ у больных с БГУ являются более низкие показатели ЭхоКГ (ФВ ЛЖ, КДИ, КСИ), чаще отмечаются многократные ангинозные приступы, требующие приема большого количества таблеток нитроглицерина, вызовов врача на дом, случаи тахикардии, брадикардии, элевация сегмента ST на ЭКГ, увеличение инверсии зубца T, различные нарушения ритма и проводимости, прогрессирования у больных РПС, а также формирования повторного ОИМ.

2. L-аргинин в большей степени, чем аллопуринол способствует повышению эффективности лечения, направленного на снижение частоты и сокращение сроков формирования ангинозных приступов, снижению продолжительности ишемии по данным ЭКГ и предотвращению развития РПС .

3. Назначение больным с ОИМ с ГУ в комплекс лечебных мероприятий препарата L-аргинин характеризуется более ранним, на 2-3 суток увеличением показателей ФВ ЛЖ, КДИ, КСИ на 18,9; 20,4 и 23,1%, уменьшением времени нормализации активности КФК и МВ КФК на 22,3 и 30,3% в первые сутки интенсивного лечения, снижение массы некротизированного миокарда на 26,6% по сравнению с традиционным лечением. Уменьшение показателей КФК и МВКФК в системном кровотоке коррелировало ($r=0,90$ и $r=0,95$) с уменьшением уровня МК в крови. Длительность лечения, оцениваемая по показателям ЭхоКГ, ЭКГ, стойкому прекращению ангинозных приступов и профилактики развития РПС.

4. Важным критерием благоприятного прогноза и высокой эффективности лечения больных с ОИМ, наряду с полным стойким прекращением ангинозных приступов, профилактики развития РПС, положительной динамикой параметров ЭхоКГ, ЭКГ, является снижение уровня МК в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ОИМ высокий уровень МК, чрезмерно превышающий физиологический уровень нормы, чаще развивается РПС, сложнее протекают приступы ангинозных болей, которые тяжело купируются общепринятой терапией, что необходимо учитывать при разработке тактики ведения этих больных.
2. Для предупреждения рецидива ИМ, возобновления ишемии миокарда на сегодняшний день наиболее оправдана комбинированная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелом. Наличие у больного, получающего антиангинальную терапию в полном объеме, РПС является показанием для коронарографии и реваскуляризации миокарда.
3. Включение препарата L-аргинин в комплексную интенсивную терапию у больных с ОИМ уменьшает дилатацию полости левого желудочка и способствует улучшению насосной функции сердца.
4. Ранее применение L-аргинин увеличивает показатели внутрисердечной гемодинамики – КСИ, КДИ, ФВЛЖ, восстанавливает уровень в крови основных метаболитов NO, ферментов КФК и МВКФК, сокращает на 26,6% время вымывания МВКФК и уменьшение массы некротизированного миокарда.
5. Выявленный позитивный эффект L-аргинин, направленный на улучшение насосной функции сердца, возможность регрессии гипертрофии и ишемии миокарда, улучшению диастолической и систолической функции левого желудочка, сокращению времени снижения массы некротизированного миокарда, позволяет рекомендовать этот препарат в качестве средств коррекции гемодинамических и метаболических расстройств при интенсивной терапии больных с ОИМ и профилактики РПС.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляви А.Л., Ташкенбаева Э.Н. Клинические особенности острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня в крови мочевой кислоты // Вестник врача-Самарканд 2009-№5-с.132-138.
2. Амосова Е. Н. Состояние функции эндотелия артериального русла у пациентов с ранней постинфарктной стенокардией и определяющие его факторы // Укр.кардиол.журнал. - 2009. - № 2. - С. 35-41.
3. Амосова Е. Н., Амосова К. М., Грицюк И. А., Рокита А. И. Ранняя постинфарктная стенокардия у больных с острым инфарктом миокарда: факторы риска // Материалы научно-практической. конференции «Актуальные вопросы кардиологии и ревматологии». - Киев. 2003. - С.24.
4. Амосова Е. Н., Амосова К. М., Ракита А. И., Атаманенко А. Ранняя постинфарктная стенокардия: факторы риска и клиническое значение // Сердечно-сосудистая хирургия. Ежегодник научных трудов ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины. - 2004. - № 12. - С.197-199.
5. Амосова Е. Н., Амосова К. М., Чопяк В. В., Рокита А. И. Показатели системного иммунного воспаления у больных острым инфарктом миокарда, который затруднен ранней постинфарктной стенокардией // Укр.мед.часопис.- 2005. - V-VI. - С. 90-93.
6. Амосова К. М., Ракита А. И., Атаманенко А., Лысак С. В., Коваленко А. А. Факторы риска неблагоприятного годовалого прогноза ранней постинфарктной стенокардии // Сердце и сосуды. - 2010. - № 2. - С. 65-71.
7. Андреева Е. О., Корякитина Л. Б., Курильская Т. Е. и др. Дисфункция эндотелия у больных стенокардией напряжения II и III функционального класса // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 10. – С. 15-17.
8. Ардашев В.Н., Михеев А.А., Ляпкина Н.Б. Постинфарктная стенокардия у больных пожилого возраста: результаты хирургического и медикаментозного лечения. Научно-практический журнал Кардиология. Том

- 42, №11, 2002, С 21-24, Москва
9. Ардашев В.Н., Михеев А.А., Ляпкина Н.Б. Постинфарктная стенокардия у больных пожилого возраста: результаты хирургического и медикаментозного лечения. научно практический журнал Кардиология. Том 42, №11 2002, стр 21-24 Москва
10. Арутюнов Г. П., Розанов А. В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце: Журн. для практ. врачей. – 2005. –Т. 4, № 2 (20). – С. 60-80.
11. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Журн.для практикующих врачей “Сердце”.-2005.-Т.4,№2(20).-С.60-80.
12. Арутюнян, Е.Г.,2009 . Современные стандарты диагностики и лечения // Журн.для практикующих врачей “Сердце”.-2005.-Т.4,№2(20).-С.60-80.
13. Ахмедова М. Д., Каримова Д. У., Комарин А. С. Влияние препарата Гепа-Мерц на систему цитохрома Р-450 и обмен оксида азота у детей с острым вирусным гепатитом // Патология. – 2006. – № 1. – С. 20-23.
14. Барбухатти К.О. Белаш С.А. Болдырева С.Ю. и др. Прямая реваскуляризация миокарда при остром коронарном синдроме. Пятилетний опыт. .Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Том 9. №6. 2008. Москва. Стр.64.
15. Белая О. Л., Калмыкова В. И., Иванова Л. А., Кочерина Л. Г. Опыт применения коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии ишемической болезни сердца с дислипидемией // Клин. мед. – 2006. – № 5. – С. 59-62.
16. Беленков Ю.Н., Мареев.В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность.- 2002.-3(1). С.7-11.

17. Белоусов Ю.Б., Ханина Н.Ю., Упницкий А.А. Дисфункциональная дисфункция левого желудочка при хронической сердечной недостаточности: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Клиническая медицина. - 2001. - №2. - С.17-21.
18. Бобошко А.В., Пак И.А., Ахмедов У.Б., Чернявский А.М. Оценка эффективности реваскуляризации миокарда при ранней постинфарктной стенокардии и факторов госпитальной летальности. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Том 7. №5. 2006 г. Москва. Стр.51
19. Буеверов А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2002. – № 4. – С. 21-25.
20. Бурова Н. Н., Козумин В. Ю., Шляхто Е. В. Ранняя постинфарктная стенокардия // Сердце: Журн. для практ. врачей. – 2005. –Т. 4, № 2 (20). – С. 72-74.
21. Бурова Н.Н. Шляхто Е. В. Ранняя постинфарктная стенокардия // Сердце: Журн. для практ. врачей. – 2006. –Т. 4, № 1 (20). – С. 22-24.
22. Бурова Н.Н., Козумин В.Ю., Шляхто Е.В. Ранняя постинфарктная стенокардия // Журн. Для практикующих врачей “Сердце”.-2005.- Т.4,№2(20).-С.72-74.
23. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9 (2). – С. 56-60.
24. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9 (2). – С. 56-60.
25. Васильева Е. М., Баканов М. И., Марков Х. М. Влияние системы L-аргинин–NO на активность АТФаз и ПОЛ эритроцитов // Бюл. экспер. биол. и мед. –1999. –Т. 128, № 9. – С. 321-323.
26. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено

- срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45-52.
27. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5-10.
28. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5-10.
29. Волкова Э. Г., Малыхина О. П., Левашов С. Ю. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда (исследование, случай – контроль) // Кардиология. – 2007. – № 7. – С. 26-28.
30. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлипессином) / П. П. Огурцов, И. В. Гармани, Н. В. Мазурчик и др. // Клин. фармакол. и терапия. – 2005. – № 14 (1). – С. 31-34.
31. Гогин Е.Е., «Острый коронарный синдром: этапы диагностики, определяющие тактику оказания помощи». //Терапевтический архив,2001,№4, стр.5-11,
32. Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Гавриленко И. А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физиол. – 2000. – № 2. – С. 6-9.
33. Григлевский С. Р. Современные тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: эффективность интенсивных режимов применения статинов // Сердце: Журн. для практ. врачей. – 2005. – Т. 4, № 2 (20). – С. 88-92.
34. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины/ Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
35. Гуревич М. А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. – 5-е изд. перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2008. – 414 с.
36. Джанашия П. Х., Диденко В. А. Является ли гиперурикемия компо-

- нением метаболического синдрома? // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 1. – С. 29-34.
37. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (рекомендация ВНОК) // Приложение к журналу “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”. – М., 2004. – С. 21-22.
38. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты под влиянием терапии дальтепарилом при остром коронарном синдроме / А. И. Тарасов, Н. В. Терентьева, Н. Л. Воронцова, Л. С. Барбараш // Клин. мед. – 2004. – № 3. – С. 63-67.
39. Докина Е. Д., Баринова И. С., Кукушкин А. Л. и др. Факторы риска и распространенность субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц трудоспособного возраста // Клин. мед. – 2009. – № 1. – С. 21-24.
40. Долгов В. В., Козлов А. В., Раков С. С. Лабораторная энзимология. М., 2002. 159 с.
41. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Оксид азота и сердечная недостаточность // Тер. арх. – 2005. – № 11. – С. 62–68.
42. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин.В.Т., и др, Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. 2000.-№3-С.19-23.
43. Жаров Е И.,Газарян Г.А. Актуальные вопросы нестабильной стенокардия .Кардиология 1984;5;111-118,
44. Заборовский А. Б., Бедина С. А., Мартемянов В. Ф., Стажаров М. Ю. Особенности энзимного профиля крови у больных подагрой в зависимости от клинических особенностей заболевания // Клин. фармакол. и терапия. – 2004. – № 13. – С. 71-73.
45. Заславская Р. М., Лилица Г. В. Метаболическая терапия в комплексном лечении больных ИБС // Клин. мед. – 2004. – № 6. – С. 8-10.

46. Зенков Н. К., Меньшиков Е. Б., Реутов В. П. NO–синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
47. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Возникновение, течение и ближайший исход острого инфаркта миокарда у мужчин и женщин // Клиническая медицина», 2001, №11
48. Ивашкин В. Т., Надинская М. Ю., Буеверов А. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Библ. РМЖ. – 2001. –Т. 3, № 1. – С. 25-27.
49. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Т.2. – 2–е изд. – Мед: Беларусь, 2002. – 463 с.
50. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта коэнзима Q 10 (убихинона) для их коррекции / А. Х. Коган, А. Л. Сыркин, С. В. Дриницина, А. Б. Кузнецов // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 67-73.
51. Клиническая кардиология. Под редакцией Р.К. Шланта, Р.В. Александра: пер. с англ. М.: Бином и СПб.: Невский диалект, 2000. - 576 с.
52. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Чистякова Д. А. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 39-44.
53. 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.
54. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва–1997,

стр.181,216,280, 292.

55. Кохан Е.П., Немытин Ю.В., Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия. Москва, 2000. С.3-125.
56. Кубенский Г. Е., Ардашев В. Н., Чернов С. А. и др. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом / // Клин. Мед. 2006. – № 2. – С. 32-35.
57. Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев А.В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре // Тер. архив. — 2005. — № 5 . — С. 90-95.
58. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Абдуллаев Т.А., Асриянц Л.С. Зависимость прогностической значимости результатов неинвазивных методов исследования от сроков их проведения после инфаркта миокарда. // Кардиология. 2001. - №7. -С.56-57.
59. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 72-81.
60. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 72-81.
61. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48-61.
62. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г. и др. Экспериментальная и клиническая оценка антиоксидантной эффективности многокомпонентного антиоксидантного препарата // Тер. арх. – 2004. – № 8. – С. 10-15.
63. Ланкин В. З., 2000; Меньщикова Е. Б. с соавт, 2006.
64. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре // Тер. архив. — 2005. — № 5. — С. 62-

- 65.
65. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Пат. физиол. – 2004. – № 2. – С. 2-11.
66. Мавлянов И.Р., Абдуллаев А.К. Патогенетическое значение гиперурикемии в формировании и развитии патологических процессов обусловленной метаболическим синдромом // Кардиология. – 2013. – №5. – С. 87-91.
67. 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.
68. Мазур Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. арх. – 2003. – №3. – С. 84–86.
69. Мазур Н. А. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении // Клин. мед. – 2007. – №8. – С. 19–25.
70. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – №1. – С. 49–55.
71. Малышев И. Ю., Монастырская Е. А., Смирин Б. В., Манухина Е. Б. Гипоксия и оксид азота // Вестн. РАМН. – 2000. – № 9. – С. 44-48.
72. 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.
73. Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Маллет Р. Т., Малышев И. Ю. Защитные и повреждающие действия эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестн. РАМН. – 2007. – № 2. – С. 25-33.
74. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вест.

- РАМН. –2000. – №4. – С. 16–21.
75. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вест. РАМН. –2000. – №4. – С. 16–21
76. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол. – 2005. – №12. – С. 62–72.
77. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Усп. физиол. наук. – 2001. – №32(3). – С. 49–65.
78. Метельская В. А, Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – №6. – С. 15–18.
79. Миронова Г. Д., Качаева Е. В., Копылов А. Т. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал I. Структура канала, механизмы его функционирования и регуляции // Вестн. РАМН. – 2007. – № 2. – С. 34–43.
80. 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.
81. Моисеев В. С., Терещенко С. Н., Павликова Е. П., Явелов И. С. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – № 14 (4). – С. 12-24.
82. Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Явелов И.С. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности // Клин. фармакол. и терапия.-2005.-№14(4).-С.12-24.
83. Насонов Е. Л., Насонова В. А., Барскова В. Г. Механизмы развития подагрического воспаления // Тер. арх. – 2006. – № 6. – С. 77-84.
84. Оганов Р. Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. – 2003. – №3. – С. 10-24.
85. Огурцов П. П., Гармани И. В., Мазурчик Н. В. и др. Гепатореналь-

- ный синдром (перспективы лечения терлип्रेसином) // Клин. фармакол. и терапия. – 2005. – № 14 (1). – С. 31-34.
86. Округин С. А., Зеблов Ю. И., Гурченко А. Г., Тарганеева А. А. // Влияние различных факторов на отдаленные исходы нестабильной стенокардии / Клин. мед. – 2007. – № 9. – С. 49-51.
87. Опыт применения коэнзима Q10 в комплексной терапии ишемической болезни сердца с дислипидемией / О.Л.Белая, В.И.Калмыкова, Л.А.Иванова, // Клин.мед.-2006.-№5.-С. 59-62.
88. Опыт применения коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии ишемической болезни сердца с дислипидемией / О. Л. Белая, В. И. Калмыкова, Л. А. Иванова, Л. Г. Кочерина // Клин. мед. – 2006. – № 5. – С. 59-62.
89. Павликова Е.П., Терещенко С.Н., Караваева И.П., Моисеев В.С. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: ближайший и отдаленный прогноз. // Кардиология. 2002. -№4.-С. 14-18.
90. Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия: Особенности клиники, ближайшие и отдал. результаты лечения. дис. д-ра мед. наук . М., 2000.
91. Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия: Особенности клиники, ближайшие и отдаленные результаты лечения. Дис. Д-ра мед наук. М., 2000
92. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота // Укр. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 45-51.
93. Пархоменко Ю. В., Чистякова М. В. Особенности систолической и диастолической функции левого и правого желудочков у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при формировании хронической сердечной

- недостаточности // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 30-36.
94. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
95. Покровский М. В., Покровская Т. Г., Кочкаров В. И., Артюшкова Е. Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 29-31.
96. Проваторов С. И., Арефьева Т. И., Кухтина Н. Б. и др. Маркеры воспаления – моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и С-реактивный белок – в крови пациентов с нестабильной стенокардией напряжения// Тер. арх. – 2006. – №6. – С. 66–69.
97. Пузанова..О.Г,Таран.А.И, Гиперурикемия и кардиоваскулярный континиум.Ликап практ 2009;3; 45-53,
98. Пушкарева Т. А., Корякина Л. Б., Рунович А. А. и др. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 5. – С. 3-7.
99. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко, Т. А. Цыбина, Э. Л. Германова // Вестн. РАМН. – 2007. – № 2. – С. 3-15.
100. Репин А.Н., Сыркина А.Г., Марков В.А. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Клин. Медицина.-2006.-№3.-С.39-44.
101. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С. Н. Тетенкулова, В. Ю. Мареев, К. А. Зыков, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4-8.
102. Савилов П. Н. Состояние аммиакообезвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите // Пат. физиол. – 2004. – № 1. –

С. 24-26.

103. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Батыралиев Т. А. и др. Современные подходы к диагностике и лечения хронической сердечной недостаточности (Изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001)// Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 65-85.
104. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. и др. Современные подходы к диагностике и лечения хронической сердечной недостаточности (Изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001) // Кардиология.- 2002.-№6.-С.65-85.
105. Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Станкевич В. И., Воробьев А. П. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 4-8.
106. Соловьева О. А., Балкаров И. М., Сметник В. П. и др. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии // Клин. мед. – 2005. – № 5. – С. 42-46.
107. Сыркин А. С. Инфаркт миокарда. – М.: Мед. Пресс–ИНФОРМ, 2003. – 466 с.
108. Тарасов А. И., Терентьева Н. В., Воронцова Н. Л., Барбараш Л. С. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты под влиянием терапии дальтепарилом при остром коронарном синдроме // Клин. мед. – 2004. – № 3. – С. 63-67.
109. Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л., Тогаев Д.Х. Бессимптомная гиперурикемия: патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция /ФАН.- Ташкент 2014.- 176с.
110. Тепляков А. Т., Дебиров М. М., Болотская Л. А. и др. Роль активации провоспалительных цитокинов и продукция аутоиммунных комплексов в патогенезе сердечной недостаточности у больных с постин-

- фарктной дисфункцией сердца // Клини. мед. – 2004. – № 8. – С. 15-21.
111. Тетенкулова С. Н., Мареев В. Ю., Зыков К. А., Беленков Ю. Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4-8.
112. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жизни // Клини. лаб. диагностика. -2007.-№4.- С. 6-15.
113. Фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эптифибатином /А. А.Мазаев, Я.А.Наймулин, С.Г.Хаспекова и др. // Кардиология.-2007.-№ 6.-С. 4-9.
114. Филиппов М. Е., Ханджян А. М., Солонухин К. А. и др. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца // Клини. мед. –2008. – № 2. – С. 28-33.
115. Чернецов В.А. Господаренко А.Л. Предикторы возникновения рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных крупноочаговым инфарктом миокарда после тромболитической терапии. Российский кардиологический журнал 1999; №6: 11-14
116. Чернов С.А. Нестабильная стенокардия особенности патогенеза и лечения. Российский кардиологический журнал N1 2002
117. Чернов С.А. Нестабильная стенокардия: особенности патогенеза и лечения. Российский кардиологический журнал. № 1. 2002.
118. Швалев В. Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и значение синтазы оксида азота в норме и при патологии // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 67-72.
119. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома // Рус. мед. журн. – 2001. – №9. – С. 88–92.
120. Шпектор А. В., Васильева Е. Ю., Артамонов В. Г. и др. Комбинированная реперфузия у больных острым инфарктом миокарда // Кардиоло-

- гия. – 2007. – № 6. – С. 27-30.
121. Штегман О.А., Ю.А.Терещенко «Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка — самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? ». «Кардиология», 2004, №2, стр 25-27
122. 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.
123. Якунина И.Я., Барскова В.Г., Насонова В.А. Эффективность аллопуринола у больных с тофусной подагрой и хронической почечной недостаточностью // Тер. архив. — 2006. — № 6. — С. 88-91.
124. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999, 34: 144–150.
125. Alderman MH: Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. Current Hypertension Reports 2001, 3:184–189.
126. Ames B.N., Cathcart R., Schweirs E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in human against oxidant- and radical-causing ageing and cancer: a hypothesis // Proc. Natl Acad. Sci. USA — 1981. — Vol. 78. — P. 6853-6862.
127. Anker S.D., Cerdeyra Lombardini C, Palomo Cobos L, ST-segment and myocardial enzymes evolution during myocardial infarction after fibrinolysis therapy and its relation with post infarction angina, Killip class and mortality in intensive unit care. Rev Esp Cardiol. 2000 Dec: 53 (12): 1583-8.
128. Apstein C. S. Metabolic approaches in ischemic heart disease // Europ. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 1-11.
129. Augmentation of hypoxia-induced nitric oxide generation in the rat carotid body adapted to chronic hypoxia: an involvement of constitutive and in-

- ducible nitric oxide synthases / J. S. Ye, G. L. Tipoe, P. C. Fung, M. L. Fung // *Pflugers Arch.* – 2002. – Vol. 444. – P. 178-185.
130. Bagnati M, Perugini C, Cau C, et al.: When and why a water –soluble antioxidant becomes pro–oxidant during copper–induced low–density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999, 340:143–152.
131. Brounwald E. Unstable angina a classification. *Circulation* 1989,80,410-414
132. Butler R., Morris A.D., Belch J.J.F. et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetes with mild hypertension // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35. — P. 746-751.
133. Cappola T.P., Kass D.A., Nelson G.S. et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2407-2411.
134. Caro A. A., Cederbaum A. I., Stoyanovsky D. A. Oxidation of the ketoxime acetoxime to nitric oxide by oxygen radical-generating systems // *Nitric Oxide.* – 2001. – Vol. 5. – P. 413-424.
135. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999, 131:7–13.
136. Doehner W., Anker S.D. Uric acid in a chronic heart failure // *Semin. Nephrol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 61-66.
137. Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application Cohen M, Gensini GF, Maritz F. The role of gender and other factors as predictors of not reperfusion therapy and of outcome in ST-segment elevation myocardial ischemia. *J Thromb Thrombolysis.* 2005 Jun;19(3):155-61
138. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine-oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral

- blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2619-2624.
139. Doehner W., Tarpey M.T., Pavitt D.V. et al. Elevated plasma xanthine-oxidase activity in chronic heart failure: source of increased oxygen radical load and effect of allopurinol in a placebo-controlled, double blinded treatment study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42 (Suppl. 207A).
140. Doehner W., von Haehling S., Anker S.D. Uric acid in CHF: marker or player in a metabolic disease? // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 115. — P. 156-158.
141. Doehner.W, von Haehling.S,Ancer.S.D Uric acid as a prognostic marcer in acute heart failure- new expectations from and old molecula.Eur J Heart Fail 2007.9.437-439,
142. Dor V. Mermet B., Kreitmann P. Interest et results des greffons veineux multiples aorto-coronariens. *Ann. de Chirurg.* — 1982.-Vol.36, №8.P.576-578
143. Effect alteplace in acute myocardial infarction: 6-month results for the ASSET study / R. G. Wilcox, G. Vonderlippe, G. G. Oldson et al. // *Lancet*. — 1999. — Vol. 335. — P. 1175-1178.
144. 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.
145. 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.
146. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function / T. Thum, D. Fraccarollo, M. Schultheiss et al. // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 666-674.

147. Erdogan D., Gulu H., Galiskan M. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults // *Coron. Artery Dis.* — 2006. — Vol. 17, № 1. — P. 7-14.
148. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *JAMA* 2000, 283:2404–2410.
149. Farquharson C., Butler R., Hill A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 221-226.
150. Fernandez-Berges D,
151. Fessel W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia // *Am. J. Med.* — 1979. — Vol. 67. — P. 74-82.
152. France LV, Pahor M, Di Bari M, 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.
153. Galvan A., Natali A., Baldi S. et al. Effect of insulin on uric acid secretion in humans // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. 1-5.
154. Garcia Puig J, Ruilope LM: Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:869–872.
155. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease / N. Jeerooburkhan, L. C. Jones, S. Bujac et al. // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1054-1061.
156. Gibson R.S. Non-Q-Wave Infarction: Diagnosis, Prognosis, and Management. *Curr. Probl. Cardiol.* 1988; 13:9-72
157. Goya Wannamethee S.: Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Current Hypertension Reports* 2001, 3:190–196.

158. Gulli H., Erdogan D., Caliskan M. et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007;9:466-468.)
159. Gullu H., Erdogan D., Caliskan M. et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. J. of Heart Failure*. — 2007. — Vol. 9. — P. 466-468.
160. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R. et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia: A long-term population study // *Am. J. Med.* — 1967. — Vol. 42. — P. 27-37.
161. Halliwell B. O., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine // Oxford: Clarendon. Press, 1999. — P. 33-42.
162. Harrison D. G. Endothelial function and oxidant stress // *Clin. Cardiol.* — 1997. — Vol. 20. — P. 11-17.
163. Hogg N. Prooxidant and antioxidant effect of nitric oxide // *Analysis in biological systems*. — Basel: Birkhauser Verlag, 1995. — P. 37-50.
164. Huic E., Padmajo S. The reaction of NO with superoxide // *Free radic. Res. Commun.* — 1993. — Vol. 8. — P. 195-199.
165. in metabolic, functional, and hemodynamic staging // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1991-1997.
166. 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? // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 1183-1190.
167. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, et al.: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999, 33:225–234.
168. Kaiser G.C., Davis K.B., Fisher L.D. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1985. — Vol.89, №4.-P.513-524

169. Kanelis J., Watanabe S., Li H.H. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protease-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-1 // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 1287-1293.
170. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2888-2897.
171. Kato M., Hisatone I., Tomikura Y. Status of endothelial dependent vasodilatation in patients with hyperuricemia // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 1576-1578.
172. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M: Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* 2000, 49:1247–1254.
173. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106
174. Levine W., Dyer A.R., Shekelle R.B. Serum uric acid and 11,5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry // *J. Clin. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 42. — P. 257-267.
175. Leyva F., Anker S.D., Godslund I. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation // *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — P. 1814-1822.
176. Mazzali M., Hughes J., Kim Y. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanisms // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38. — P. 1101-1106.
177. Mickley H, Junker A, Moller M, Effect of thrombolytic therapy on post infarction myocardial ischemia. *Cardiology*. 1994;84 (2):121-5.

178. Mikkelsen W.M., Dodge H.J., Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia: Tecumseh, Michigan, 1959–1960 // *Am. J. Med.* — 1965. — Vol. 39. — P. 242-251.
179. Mulcahy, R. Natural history and prognosis of unstable angina. *Am. Heart J.* — 1985. — Vol.109.-P.753-758
180. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.-H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rats // *Am. J. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 2-7.
181. Nalsen C., Ohrvall M., Kamal-Eldin A., Vessby B. Plasma antioxidant capacity among middle-aged men: the contribution of uric acid // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2006. — Vol. 66. — P. 239-248.
182. Nieto F., Iribaren C., Cross N. et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? // *Atherosclerosis.* — 2000. — Vol. 148. — P. 131-139.
183. Nitric oxide differentially regulates proliferation and mobilization of endothelial progenitor cells but not hematopoietic stem cells / B. Ozuyaman, P. Ebner, U. Niesler et al. // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 94. — P. 770-772.
184. Oxidative chemistry of peroxynitrite / I.S. Beckman, J. Chen, H. Ishiropoulos et al. // *Methods Enzymol.* — 1994. — Vol. 233. — P. 229-240.
185. Pascual-Figal D.A., Hurtado-Martinez J.A., Redondo B. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients // *Eur. J. of Heart Failure.* — 2007. — Vol. 9. — P. 518-524.
186. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix / E. I. Lev, Z. Estrov, K. Aboulfatova et al. // *Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 96. — P. 498-504.
187. Prabhakar S.S. Inhibition of mesangial iNOS by reduced extracellular pH is associated with uncoupling of NADPH oxidation // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 2015-2024

188. Pralhu S. D. Nitric oxide protects against pathological ventricular remodeling // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94, № 9. – P. 1155-1157.
189. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain I / G. Walker, J. Pfeilshifter, U. Otten, U. Kunz // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1568. – P. 216-224.
190. Rao G.N., Corson M.A., Berk B.C. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor. A chain expression // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 8604-8608.
191. Rogers W.J., Schwartz K.M., Turner J.D., et al. Prediction of survival and functional status post-myocardial infarction by limited exercise testing prior to hospital discharge. *Clin. Res.*-1980.-Vol.27.-P.773
192. Ruilope LM, Garcia-Puig J.: Hyperuricemia and Renal Function. *Current Hypertension Reports* 2001, 3:197–202.
193. Sata M. Role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing, and pulmonary hypertension: lessons from animal models // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1008-1014.
194. Serruys P. W., Aoki J. Therapeutic options for patients with chronic myocardial ischemia // *Europ. Heart J.* – 2004. – Vol. 6. – P. E2-E11.
195. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells // *Nature.* — 2003. — Vol. 425. — P. 516-521.
196. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-oxoacyl-CoA synthetase / P. F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak, G. D. Lopaschuk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, 5. – P. 580-588.
197. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular disease / V. J., Dzau M. Ghezzi, A. S. Pachori et al. // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – P. 7-18.
198. Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and nitric oxide in sterile as-

- citic 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.
199. Uric acid as a prognostic marker in acute heart failure — new expectations from an old molecule // *Eur. J. of Heart Failure.* — 2007. — Vol. 9. — P. 437-439.
200. Valenzuela LF, Vazquez R, Fournier JA. Prediction of infarction-related artery occlusion and multivessel disease in postinfarction angina. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 14;115(3):381-5
201. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al.: Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the Pi-uma Study. *Hypertension* 2000, 36:1072.
202. Watanabe S., Kang K.H., Feng L. et al. Uric acid, huminoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 40. — P. 355-360.
203. Werner N., Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* — 2006. — Vol.26. — P. 257-266.
204. X., Theroux P., Waters D.D et al. Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic significance. *Circulation.* -1987. — Vol.75- №5.-P. 988-995
205. Ying-Sui Lo., Lesch M., Kaplan K. Postinfarction angina. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1987; 30:111-139
206. Ying-Sui Lo., Kaplan K., Postinfarction angina. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1989;27:106-112
207. Cicoira M., Zanolla L., Rossi A. et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 143. — P. 1107-1111.