Э.Н. Ташкенбаева, А.Л. Аяви, Д.Х. Тапаев

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации

Самаркандский государственный медицинский институт

Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

Э. Н. Ташкенбаева, А. Л. Аляви, Д. Х. Тогаев

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ

Издательство "Фан"
Академии наук Республики Узбекистан
Ташкент – 2014

УДК: 616.61-0,02.3-0,02.2-0.39.-71
ББК: 56.9
Т 25

В монографии с новых патофизиологических позиций на системном уров-не рассмотрены функциональные и структурные механизмы приспособления организма при бессимптомной гиперурикемии, как самостоятельного, причинно-следственного фактора в патогенезе метаболического синдрома, сердечно-сосудистых расстройств и их осложнений. Обосновано, что изучение патогенеза в популяции людей с бессимптомной гиперурикемией имеет важное фундаментальное и прикладное значение для разработки мер профилактики, ранней доклинической диагностики и прогнозирования исхода заболевания в органах и тканях, связанных с метаболическими нарушениями, высоким уровем в организме мочевой кислоты. Научная гипотеза формирования бессимптомной гиперурикемии базируется на мировом опыте и собственных данных авторов, важности дисфункции эндотелия в развитии системных поражений в органах и тканях, регуляции метаболических процессов, в том числе пуринового обмена. Получены клинические данные, позволяющие корригировать дисфункцию эндотелия, тем самым влиять на нарушенный уровень мочевой кислоты и предотвращать связанное с этим развитие метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Отмечено, что обсуждаемая в рамках гипотезы роль бессимптомной гиперурикемии, как независимого фактора в формировании метаболического синдрома и связанных с ней кардиоваскулярных осложнений, не противоречит концепции кардиоренального континуума, а только расширяет представление о важности нарушенного обмена пуринов в развитии дисфункции эндотелия, лежащей в основе поражений сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Для патофизиологов, кардиологов и семейных врачей, перед которыми ставится задача не только лечения, но и профилактики заболевания на первичном уровне оказания медицинской помощи.

In the monograph of new pathophysiological positions at the system level are considered functional and structural mechanisms of adaptation of the organism for asymptomatic hyperuricemia as an independent causal factor in the pathogenesis of metabolic syndrome, cardiovascular disorders and their complications. It is proved that the study of the pathogenesis of human populations of asymptomatic hyperuricemia is important fundamental and applied to the development of prevention, early preclinical diagnosis and prediction of the outcome of the disease in organs and tissues associated with metabolic disorders, high levels of

uric acid in the body. Scientific hypothesis formation of asymptomatic hyperuricemiais based on international experience and the authors own data, the importance of endothelial dysfunction in the development of systemic lesions in organs and tissues, regulation of metabolic processes, including purine metabolism. Clinical data obtained allow to correct endothelial dysfunction, thereby influence of the disturbed uric acid levels and prevent the consequent development of the metabolic syndrome, cardiovascular diseases and their complications. Noted, that discussed in hypothesis framework of the role of asymptomatic hyperuricemia as an independent factor in the formation of the metabolic syndrome and related cardiovascular complications, does not contradict the concept of cardiorenal continuum, but only expands the idea of the importance of impaired purine exchange in the development of endothelial dysfunction underlying cardiovascular lesions of the cardiovascular system, liver and kidneys.

This monograph is intended for pathophysiology, cardiologists and family doctors to whom the task of not only treatment but also prevention of disease at the primary care level.

Монография подготовлена в рамках научного гранта Центра по координации развития науки и техники при КМ РУз А 10-СС-01154, АДСС 5.

The monograph prepared in a framework of scientific grant of the Centre for coordination development of science and technique in CM of RUz A 10-CC-01154, ADCC 5.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор – ***У. К. Каюмов***
доктор медицинских наук, профессор – ***М. Ю. Алиахунова***
доктор медицинских наук, профессор – ***Е. Г. Бутолин***

ISBN 978-9943-19-307-9

Принятые сокращения:

1. АГ - артериальная гипертензия
2. АД - артериальное давление
3. АОС - антиоксидантная система
4. АПФ - ангиотензин превращающий фермент
5. АТ - ангиотензин
6. АТФ - оденозинтрифосфат
7. АФК - активные формы кислорода
8. БГУ - бессимптомная гиперурикемия
9. ГИ - гиперинсулинемия
10. ГТФ - гуанозинтрифосфат
11. ГУ - гиперурикемия
12. ДЛ - дислипидемия
13. ДЭ - дисфункция эндотелия
14. иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
15. ИБС - ишемическая болезнь сердца
16. ИК - интегральный показатель NO – РЭС (NO – реактивность сосудов)
17. ИЛ - интерлейкин
18. ИМТ - избыточная масса тела
19. ИР - инсулинорезистентность
20. КА - коэффициент атерогенности
21. МК - мочевая кислота
22. МС - метаболический синдром
23. НАД - никотинамиддинуклеотид
24. НАДФН - никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
25. НР - нитратредуктаза
26. НС - нестабильная стенокардия
27. НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
28. ОИМ - острый инфаркт миокарда
29. ОКС - острый коронарный синдром
30. ОСН - острая сердечная недостаточность
31. РУДН - Российский университет дружбы народов
32. ОХ - обмен холестерина
33. ПОЛ - перекисное окисление липидов
34. СД - сахарный диабет
35. СКФ - скорость клубочковой фильтрации
36. СОД - супероксиддисмутаза
37. СРО - свободнорадикальное окисление
38. СС - стабильная стенокардия
39. ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
40. ССО - сердечно-сосудистые осложнения
41. ТГ - триглицериды
42. ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности
43. ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
44. $ХС_{общ}$ - холестерин общий
45. ЭД - эндотелиальная дисфункция
46. ЭФ - эндотелиальная функция
47. eNOS - эндотелиальная нитроксид синтаза
48. iNOS - индуцированная нитроксид синтаза
49. NO - оксид азота
50. NOS - нитроксид синтаза
51. $ONOO^-$ - пероксинитрит
52. Rc - коэффициент связи

Введение

Терапия больных с метаболическим синдромом (МС) остается одной из самых важных проблем современной кардиологии и внутренних болезней, которая требует своего решения. У больных с МС имеет место высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти – до 75%. Так, частота инфаркта миокарда (ИМ) достигает 10%, сердечной недостаточности (СН) – 20–35%, госпитальная смертность составляет почти 50%. Даже при использовании адекватных способов лечения прогноз заболевания остается неблагоприятным. Все это указывает на необходимость оптимизации лечения, разработки схем и методов интенсивной терапии, поиска лекарственных средств, оказывающих непосредственное влияние не только на нарушенный метаболизм ишемизированных кардиомиоцитов, но и на тканевые структуры жизненно важных органов и систем, реактивно вовлеченных в патологический процесс при МС.

У подавляющего большинства больных с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) МС связан с выраженными нарушениями функционально-метаболической активности печени, почек, головного мозга и других жизненно важных органов и систем, усугубляющими патологический процесс в сердце, способствующими его прогрессированию, ухудшающими прогноз, оказывающими негативное влияние на клиническое течение, снижающими эффективность лечения и повышающими частоту неблагоприятных исходов заболевания. В основе профилактики ССО лежит концепция факторов риска. Особый интерес представляют такие факторы риска, ассоциирующиеся с

МС, как сахарный диабет (СД) типа 2, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия (АГ).

В последние годы МС дополнен такими новыми характеристиками, как: гиперурикемия (ГУ), микроальбуминурия, нарушение гемостаза, активация симпатической нервной системы, гипертрофия миокарда и гиперандрогения у женщин. Особое место в развитии МС занимает ГУ. Установлено, что ГУ непосредственно связана с факторами риска ССО.

По результатам популяционных исследований, проводимых во многих высокоразвитых странах мира, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты ГУ и росту числа заболеваний, связанных с патологией пуринового обмена. Частота ГУ составляет 18–28% и с одинаковой частотой встречается как у детей, так и у взрослых. Наблюдается зависимость распространенности ГУ от генетических, расовых, этнических и половых различий.

Всесторонняя и полная оценка, дополненная определением уровня МК, позволила установить связь с патологическим состоянием, входящим в синдром инсулинорезистентности (ИР). В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях доказана связь ГУ не только с инсулинорезистентностью, но и с абдоминальным ожирением, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), атерогенными дислипопротеинемиями повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), общего холестерина ($ХС_{общ}$), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением активности ферментов антиоксидантной системы (АОС).

Несмотря на важность ГУ в развитии метаболического синдрома, до сих пор отсутствует аргументированная научная концепция, согласно которой она может выступать предиктором ишемических расстройств и кардиоваскулярных осложнений у больных с ССЗ. В последние годы

признается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как пускового механизма ИБС. NO (оксид азота) – основной медиатор сосудистого эндотелия, который оказывает вазодилатирующий эффект, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферативные процессы в сосудистой стенке и регулирует целый ряд важных физиологических функций организма. Дефицит NO при ЭД приводит к преобладанию действия вазоконстрикторов, тромбоксана A_2, серотонина и усилению адгезии тромбоцитов. Этим факторам в патогенезе ИБС придается решающее значение. Ряд авторов полагают, что нарушение метаболизма NO и связанный с этим фактор ЭД служат ранним проявлением атеросклероза и предшествуют ангиопатическим проявлениям ССЗ.

Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями. Поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции NO, которое наблюдается на ранних стадиях АГ, СД, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности (СН). Однако увеличение уровня NO из звена адаптации может превратиться в звено патогенеза и стать не менее опасным повреждающим фактором для организма, чем дефицит NO. Гиперпродукция NO обычно обусловлена экспрессией, индуцированной NO-синтазой (iNOS) под действием эндо- и экзотоксинов, медиаторов воспаления и других факторов, особенно активаторов свободнорадикального окисления (СРО), в том числе мочевой кислоты (МК). Свободные радикалы активируют ядерный фактор транскрипции NFkB, который в свою очередь индуцирует синтез iNOS. В некоторых ситуациях в гиперпродукцию NO вносит вклад и активация cNOS (конститутивная NOS). Избыток NO инактивирует железосодержащие белки, в число которых входят дыхательные ферменты митохондрий, и ингибируют рост и размножение клеток. Кроме

того, соединяясь со свободными кислородными радикалами, NO образует токсичные пероксинитриты ($ONOO^-$), которые вместе с NO связывают повреждение ДНК и мутацию. Что касается сердечно-сосудистой системы (ССС), то избыток NO увеличивает проницаемость сосудов, способствует отеку ткани, оказывает прямое кардиотоксическое действие, приводит к стойкой генерализованной вазодилатации и глубокому снижению артериального давления (АД).

В настоящее время установлено, что синтез NO в клетках млекопитающих и человека происходит из L-аргинина: L-аргинин + O_2 → L-цитрулин + NO. Катализаторами этой реакции являются cNOS, к которой относят eNOS, nNOS и iNOS, а также мNOS (митохондриальная NOS). С помощью этих ферментов из L-аргинина (помимо NO) в цикле трикарбоновых кислот образуются мочевина, креатинин, L-орнитин, L-цитрулин, L-пролин и ксантин, гипоксантин, происходит активация ксантиноксидазы. Синтез ксантина, гипоксантина и активация ксантиноксидазы при патологических состояниях организма осуществляются, в основном, с участием iNOS. С активацией iNOS связывают процессы образования NH_3 и МК. При этом индуцированная iNOS, гиперэкпрессия NO и NH_3 стимулируют образование МК. Следовательно, можно полагать, что экспрессия МК напрямую зависит от активности ферментов NO-системы.

К сожалению, как показывает анализ литературы последних лет, работы о взаимосвязи нарушения обмена МК с уровнем NO в крови при развитии МС и ССЗ практически отсутствуют. Недостаточно сведений о том, что ГУ может быть самостоятельным фактором риска развития ишемических расстройств и важным прогностическим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. Отсутствует представление об исходном состоянии и особенностях нарушения функционально-метаболических процессов, происходящих в зоне ишемии и некроза с учетом измене-

ния кардиоселективных ферментов и уровня в крови МК, в том числе до и после интенсивной терапии.

Несмотря на то, что реакции ПОЛ и АОС в крови участвуют в патогенезе ишемии и развитии кардиогенного синдрома, эти процессы рассматриваются без учета их важной роли в нарушениях NO-синтазной системы и обмена МК. Отсутствует единая методика обследования больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с бессимптомной формой ГУ. Изучение этих вопросов с учетом развития бессимптомной ГУ позволит научно обосновать стратегию и тактику лечения, разработать критерии оценки риска развития острых ишемических поражений сердца, особенно у больных с МС. Недостаточно освещены особенности клинического течения бессимптомной формы ГУ, не выявлена четкая связь ее с осложнениями и исходами заболевания у больных с МС и патологией сердечно-сосудистой системы. Не изучены критерии дифференциальной диагностики бессимптомной формы ГУ у больных с ССЗ. Актуальными остаются вопросы специфической коррекции ГУ у больных с МС и острым коронарным синдромом.

Вышеизложенное позволяет заключить, что разработка методов лечения, поиск новых подходов к коррекции метаболических расстройств с учетом развития бессимптомной формы ГУ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями остаются актуальной проблемой. Мы надеемся на дальнейшее сотрудничество со всеми авторами, данные которых приведены в монографии, и учтем в последующих изданиях все отмеченные замечания и пожелания.

Глава 1

Гиперурикемия в механизмах развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний

Глава 1. **Гиперурикемия в механизмах развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний**

В настоящее время нарушению обмена МК, прежде всего ГУ, отводят важное место, так как МК является не только одним из патогенетических механизмов поражения почек, но и фактором риска формирования МС [7, 22] и развития кардиоваскулярных расстройств [132, 157].

МС представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и пуринового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления и рецепторов эндотелия, в основе которых, согласно современным представлениям, лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР) [44, 222]. В литературе этот симптомокомплекс известен также под названиями "метаболический трисиндром" (Camus J., 1966), "синдром благополучного состояния" (Mehnert A., 1965), "полиметаболический синдром" (Avogazo P., 1965), "синдром X" (Reaven G., 1988), "смертельный квартет" (Kaplan J., 1989), "гормонально-метаболический синдром" (Bjorntorp P., 1991), "синдром инсулинорезистентности" (Haffner S., 1992), "смертельный секстет" (Enzi G., 1994). Чаще других употребляют название «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности» [24].

В клинической практике давно замечено, что глюкоза и инсулин играют важную роль в гомеостазе МК, обеспечивая процесс секреции и реабсорбции МК [181]. Дисбаланс этих показателей приводит либо к гипоурикемии, либо к ГУ. Так, ГУ способствует урикозурии и, таким образом,

уровень МК в крови больных декомпенсированным СД любого типа может снижаться. Действие инсулина на экскрецию МК прямо противоположно эффектам глюкозы. При этом нормальный уровень инсулина практически не оказывает действия на почечную гемодинамику, клубочковую фильтрацию, проницаемость почечного фильтра по отношению к альбумину [36].

Гиперинсулинемия (ГИ), наблюдаемая при ИР и СД типа 2, способствует снижению экскреции МК. Это было подтверждено на больных с артериальной гипертензией и здоровых добровольцах, у которых острая эугликемическая ГИ приводила к транзиторной ГУ в результате повышения реабсорбции натрия и МК [24, 45].

При СД типа 2, при котором могут отмечаться как ГИ, так и гипергликемия, уровень МК зависит от того, какой из эффектов (повышение или снижение экскреции МК) преобладает. Так, при высокой гипергликемии, даже в условиях ГИ, уровень МК может быть низким, что наблюдается при плохом метаболическом контроле уровня глюкозы. Снижение же уровня глюкозы под влиянием лечения приводит к преобладанию эффектов инсулина и уровень МК повышается [31, 144]. Важно подчеркнуть особенность влияния на функции почек сочетания ГУ и ИР, которое определяется как нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. ИР характеризуется нарушением толерантности к глюкозе, часто сочетающимся с абдоминальным ожирением, дислипидемией и АГ [84, 147, 222]. Это состояние часто приводит к развитию СД типа 2, поэтому механизмы влияния ИР на МК аналогичны таковым при СД типа 2 [93, 238].

В последние годы МС был дополнен новыми характеристиками, такими как ГУ, микроальбуминурия, нарушения гемостаза, активация симпатической нервной системы, гипертрофия миокарда, ишемия, инфаркт миокарда [137, 144, 266]. Несомненно, ведущим компонентом, патофизи-

ологической основой и объединяющим фактором большинства симптомов, описываемых в рамках МС, является резистентность периферических тканей к действию инсулина, тесно коррелирующая с большинством метаболических нарушений.

Эпидемиологические исследования показали, что сочетание нескольких факторов ИБС и одного большого, действительно, многократно увеличивает суммарный риск ИБС и ее фатальных осложнений в ближайшие годы. В результате в настоящее время сформировалось представление о МС как о взаимосвязанном сочетании основных факторов риска ИБС [93, 160, 166]. Основными компонентами МС являются ИР и гиперинсулинемия, ожирение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2, дислипидемия, ранний атеросклероз (ИБС, нарушение гемостаза, ГУ и подагра, микроальбуминурия, гипертрофия миокарда левого желудочка) [222, 250].

Согласно современным представлениям, в основе синдрома ИР, а также атеросклероза лежат дисрегуляция и активация эндотелия с появлением на его мембране клеточных молекул адгезии [248]. В этом процессе наибольшее значение имеет сосудистая клеточная молекула адгезии – I (VCAM-I), экспрессия которой на эндотелиоцитах предшествует появлению пенистых клеток в интиме артерий [64, 164, 184]. Отмечается прямая корреляция между уровнем растворимой формы VCAM-I (р VCAM-I) и толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии у больных с ИБС [9, 192], а также у больных с ГУ. Одновременно у больных с ГУ выявлено увеличение антигена фактора Виллебранда (ФВ:А2), который имеет определенное значение в развитии тромботических осложнений и ассоциируется с высоким риском развития ССО [31], неблагоприятным (повторный инфаркт миокарда) прогнозом заболевания. Следует подчеркнуть, что эндотелиальные клетки вырабатывают растворимые формы клеточных молекул адгезии (р VCAM-I, VCAM-I, ФВ:А2), изменяют

толщину КИМ под воздействием провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, αФНО [163, 196].

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками МС, заключается в наличии целого комплекса факторов риска, которые формируются задолго до развития СД типа 2 [233]. Практически все составляющие МС являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений [157]. Смертность больных с МС вследствие ИБС в 2–4 раза выше, чем в общей популяции [24, 217].

В последние годы отмечено, что агрессивность МС может быть полной, когда ИР проявляется всеми перечисленными выше нарушениями, или неполной, когда ИР сочетается не со всеми составляющими синдромами. Особое место в агрессивности МС отводится уровню МК и, как следствие, развитию ГУ. Так, увеличение урекимии на 0.086 ммоль/л (1.46 мг%) является более грозным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем повышение АД на 10 мм рт. ст. [174].

Согласно данным ВОЗ, в разных странах мира СД типа 2 страдают от 3 до 10% населения. СД типа 2 встречается у 20% лиц старше 65 лет, и еще у 10% людей этого возраста имеется скрытый МС. ГУ является постоянным спутником атеросклероза, СД типа 2 – метаболического синдрома [51, 234]. При этих заболеваниях частота ИР и гиперинсулинемии варьирует от 76 до 95% [193], а признаки ИР-гиперлипидемии и гипертриглицеридемии выявляются у 60% больных с ГУ [194, 246].

В последние годы в клинических исследованиях установлено прямое влияние МК на сосудистый эндотелий с индукцией его генерализованной дисфункции, корригируемой аллопуринолом [140, 141, 142], что объясняет механизм участия МК в кардиоренальных взаимодействиях и прогрессировании не только заболеваний почек, но и сердечно-сосудистой системы.

Высока и распространенность АГ, которая в разных странах составляет от 17 до 30%. В возрасте 40–50 лет большинство пациентов с АГ имеют сложный комплекс метаболических нарушений, при этом у одного больного их число может достигать 8 и более [24, 221, 235].

Значимость МС в развитии АГ обусловлена сниженной экскрецией МК и ГУ [220]. В результате повышения АД нарушается состояние микроциркуляторного русла, что приводит к системной ишемии тканей, поражению клеток с массивным распадом АТФ на аденин и ксантин и повышению выработки ксантиноксидазы. Увеличение концентрации и субстрата (ксантина), и фермента (ксантиноксидазы) сопровождается избыточным образованием МК, также как и формированием прооксидантов – активированных форм кислорода. Аналогичные процессы происходят при хронической СН и ИБС [205].

Другим важным механизмом, приводящим к развитию ГУ у больных с эссенциальной АГ, является снижение почечного кровотока (из-за спазма артериол), что стимулирует реабсорбцию уратов (в S1-S2 сегментах), а также блокирование секреции уратов лактатом, в повышенных количествах образующимся в тканях из-за ишемии [90, 207].

С другой стороны, проведенные в последнее время эксперименты на животных доказали, что изолированная мягкая ГУ может вызвать структурные изменения в почках с повышением АД. Это сопровождается гипертрофией почечных клубочков. Одновременно отмечена стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток приносящей артериолы клубочка, что приводит к утолщению ее стенки, сужению просвета и росту систолического давления. Важно, что такое повышение АД связано именно с изолированным влиянием концентраций МК и коррелирует с ее уровнем в крови животных [194].

Некоторые авторы считают, что трудно отделить АГ от ГУ, и наоборот, как и определить причинно-следственные связи, так как эти состояния могут взаимно индуциро-

вать возникновение и закрепление друг друга с позиций современного положения о патогенезе ИБС. Существуют статистические данные о том, что ГУ выявляется у 25% пациентов со злокачественной гипертонией [246]. Важность связи между ГУ и развитием АГ, атеросклероза, ИБС подтверждают недавно полученные сведения. Так, выявлена взаимосвязь значений ГУ как фактора артериальной гипертензии у подростков с признаками метаболического синдрома (сахарного диабета типа 2) [205, 220]. По данным исследований Honolulu Heart Program, у мужчин среднего возраста с ГУ риск ССЗ, в том числе ИБС, возрастает в 1,37 раза [24, 191, 189, 207], а у пожилых с изолированной систолической АГ, согласно исследованиям SHEP, в 1,38 раза. В исследовании PIUMA, которое охватило 1720 больных с эссенциальной АГ и продолжалось 12 лет, ГУ была связана с увеличением вероятности сердечно-сосудистых осложнений в 1,73 раза, в том числе фатальных – в 1,96 раза [166, 197, 217]. В исследованиях Chicago Heart Association у женщин с ГУ вероятность смерти от ишемической болезни сердца возрастала в 1,62 раза,а любой сердечно-сосудистой смерти – в 1,59 раза [265].

В исследованиях, выполненных в клинике внутренних болезней РУДН, при суточном мониторировании артериального давления установлено отсутствие его снижения у больных с ИБС с высокой ГУ и достоверная связь у больных с метаболическим синдромом между индексом массы миокарда левого желудочка и сывороточным уровнем МК [167, 174]. Одновременно указывается, что у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (подтвержденной эхокардиографией) концентрация МК в крови оказалась одной из наиболее значимых детерминант гипертрофии левого желудочка, а также свидетельствовала о резистентности к стандартной антигипертензивной терапии. Подчеркивается важность ДЭ как фактора формирования БГУ, особенно у больных с острым коронарным синдромом.

Нашими наблюдениями установлено, что гиперурикемия может служить причиной развития тяжелых осложнений у больных ИБС, в том числе при ОИМ. Особое внимание обращали на связь уровня МК в крови с тяжестью клинического течения ОИМ.

Установлено, что в зависимости от содержания МК в крови при поступлении в клинику были выделены две условные группы больных с ОИМ: с умеренно высоким содержанием в крови МК – 401,7±14,8 ммоль/л (P<0,001), который находится в пределах верхних границ контроля, и чрезмерно высоким содержанием (581,0±23,2 ммоль/л), превышающим среднее значение контроля на 116,5% (P<0,001). У пациентов с чрезмерно высоким содержанием МК в сыворотке крови были более выражены нарушения, характеризующие функцию печени. 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 нарушения СКФ 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, превышала 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 холестеринового 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. 1).

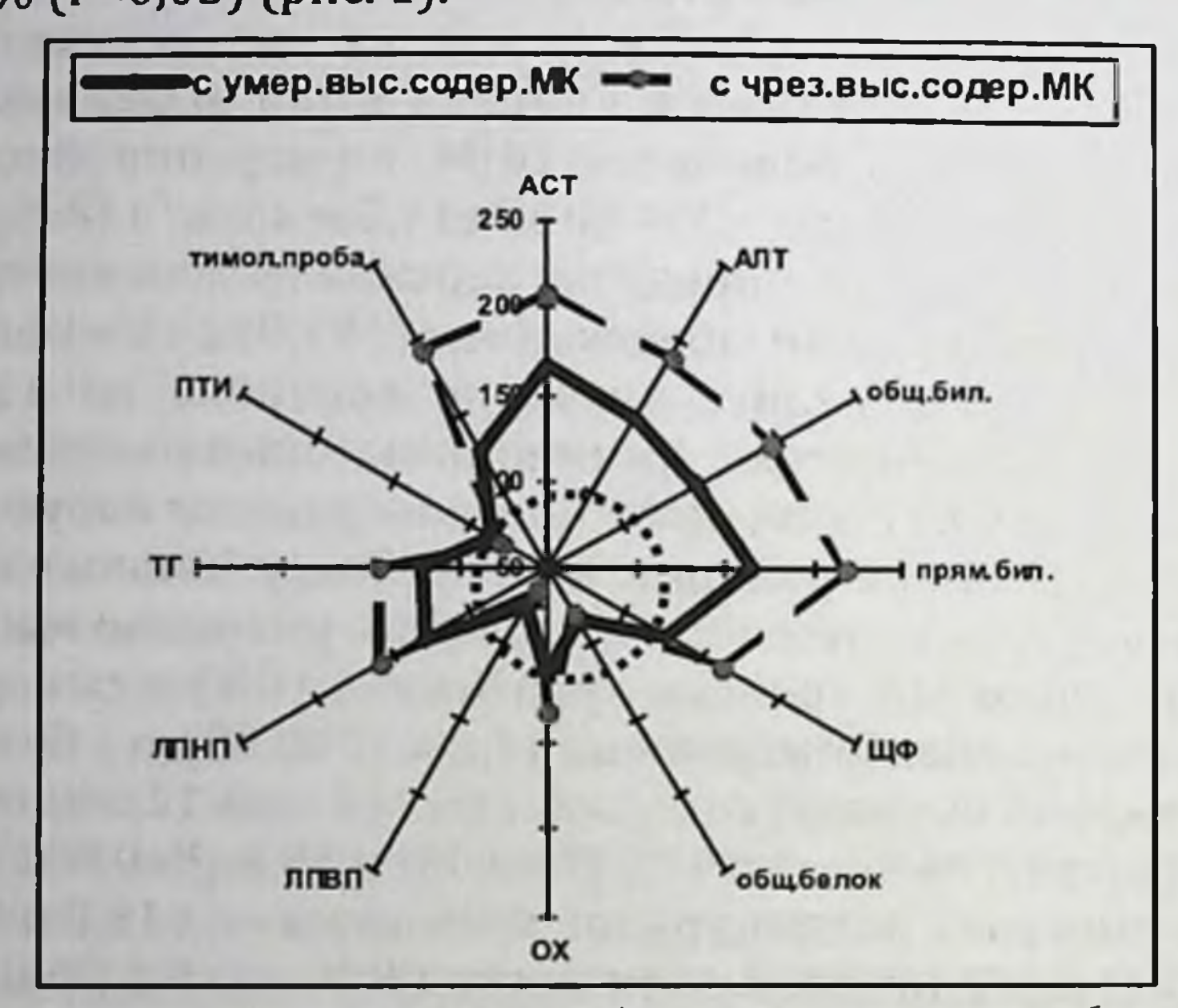


Рис.1. Показатели, характеризующие функцию печени, в крови больных в острый период ИМ, % (P<0.05 по сравнению с контролем(100%).

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%.

Необходимо отметить, что наиболее выраженные изменения изучаемых показателей отмечались у больных с чрезмерно высоким содержанием МК. Следовательно,

глубина нарушений функций печени у больных с ОИМ зависит от уровня МК в крови и обусловлена, видимо, сочетанием элементов циркуляторной и тканевой гипоксии [120], что обосновывает необходимость использования в этот период заболевания гепатопротекторов.

Интересные данные нами получены при изучении связи БГУ с нарушением функции печени и липидного обмена у больных с ИБС стабильной и нестабильной стенокардии.

Установлено, что наряду с ожирением, артериальной гипертонией, дислипидемией и нарушением углеводного обмена ГУ относят к факторам риска развития сахарного диабета типа 2 или сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследователи считают, что ГУ не следует причислять к общепризнанным признакам метаболического синдрома, хотя она является независимой детерминантой АГ и стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации, что указывает на необходимость коррекции ГУ аллопуринолом. Вместе с тем ряд исследователей свидетельствуют, что ГУ может быть самостоятельным, независимым атерогенным фактором развития коронарного синдрома. Имеются убедительные данные, что у людей с ГУ даже при отсутствии ожирения, АГ и атерогенных дислипопротеинемий регистрировались достоверно более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности вследствие ОКС. С другой стороны, некоторые авторы подчеркивают, что у пациентов с ИБС, в отличие от здоровых лиц с ГУ, задействованы механизмы стимуляции аллелей в кластере аполипопротеинов с III (апо cIII и апо-Е), играющие важную роль в регуляции пуринового обмена. Эти же аполипопротеиды, являясь компонентами ЛПНП и ЛПВП, обеспечивают эфферентный и афферентный транспорт холестерина. Следовательно, между уровнем мочевой кислоты и содержанием липидов в крови существует взаимосвязь. Состояние липидного метаболизма у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой ГУ до конца не

выяснено, что определяет актуальность проблемы. В силу этого одной из задач наших исследований было выявление особенностей липидного профиля крови у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой ГУ, а также связи между уровнем МК и клиническими проявлениями ИБС.

В ретроспективное исследование были включен 191 больных с ИБС, в том числе 118 больных с НС (1-я гр.), 73 больных с СС (2-я гр.) и 20 практически здоровых лиц (контроль).

Исследования проводили в динамике до и после приступа стенокардии. Оценивали основные показатели липидного спектра: $ХС_{общ}$, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП; распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью коэффициента атерогенности (КА).

Анализ результатов исследований показал, что у больных с НС до приступа показатели, характеризующие состояние липидного обмена – $ХС_{общ}$, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и КА, оказались в пределах контрольных значений. У больных с СС до приступа уровень $ХС_{общ}$, ХС ЛПНП, ТГ и КА существенно превышали контрольные цифры соответственно на 12,0 ($P>0,05$), 17,0 ($P<0,01$), 16,0 ($P<0,05$) и 34,1% ($P<0,001$). Высокий показатель КА у больных с НС до приступа, видимо, связан с возрастанием концентрации $ХС_{общ}$ и снижением содержания ХС ЛПВП в крови (на 34,1%; $P<0,001$).

В период приступа у больных обеих групп показатели холестеринового обмена увеличивались. Так, в 1-й группе содержание $ХС_{общ}$, ХС ЛПНП, ТГ в крови и индекс КА были выше, чем в контроле на 18,4 ($P<0,01$), 14,1 ($P<0,05$), 13,2 ($P<0,05$) и 41,8% ($P<0,001$), а во 2-й– на 31,0; 31,8; 33,0 и 51,6% ($P<0,001$). У больных 1-й группы в период приступа содержание ХС ЛПВП незначительно снизилось на 10,9% ($P>0,05$), а у больных 2-й группы – на 16,4% ($P<0,01$). В период приступа у пациентов 1-й группы содержание $ХС_{общ}$ и

индекс КА по сравнению с исходными данными возросли на 18,4 (P<0,01) и 41,8% (P<0,001), остальные показатели – ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ оставались такими же, как до приступа. В то же время у больных 2-й группы практически все показатели (кроме ХС ЛПВП) существенно отличались от таковых в доприступном периоде. Так, уровень $ХС_{общ}$ в период приступа повысился на 17,0% (P<0,05), ХС ЛПНП – на 12,6% (P<0,05), ТГ – на 14,6% (P<0,05), а индекс КА – на 13,0% (P<0,05). Параметр ХС ЛПВП, хотя и снизился на 5,2%, но недостоверно (P>0,05).

Анализируя данные холестеринового обмена в крови больных, нельзя не отметить, что до приступа все показатели холестеринового обмена, кроме индекса КА, у больных 1- и 2-й групп практически не различались. До приступа (табл. 1) КА у больных 2-й группы оказался выше на 23,7% (P<0,001). В то же время в период приступа КА 2-й группы мало отличался (P>0,05) от такового в 1-й группе. Так же незначительно отличался уровень ХС ЛПВП, а все остальные параметры ($ХС_{общ}$, ХС ЛПНП, ТГ) превышали данные 1-й группы в период приступа соответственно на 10,6, 15,5 и 17,5% (P<0,05). Чтобы обосновать важность ГУ в процессах нарушения холестеринового обмена, нами проведен анализ корреляционной связи между изучаемыми показателями МК и параметрами холестеринового обмена в группах больных до приступа и в период приступа.

У больных 1-й группы до приступа корреляционная связь между показателем МК и $ХС_{общ}$, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и КА была недостоверной: r=+0,18; r=-0,21; =+0,20; r=+0,18 и r=+0,20 (P<0,05), а после приступа r=+0,68; r=-0,31 (P<0,05); =+0,71; r=+0,70 и r=+0,82 (P<0,001).

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

Таблица 1

Показатели, характеризующие липидный обмен в крови, у больных бессимптомной ГУ до и в период приступа стенокардии, M±m

Показатель	Контрольная группа, n=20	1-я группа, n=118		2-я группа, n=73	
		до приступа	в период приступа	до приступа	в период приступа
$ХС_{общ}$, ммоль/л	5,26±0,23	5,51±0,24	6,23±0,25**^	5,89±0,26	6,89±0,30***^
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,04	1,08±0,04	0,98±0,04	0,97±0,04*	0,92±0,04**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,11±0,10	3,38±0,15	3,55±0,15*	3,64±0,15**	4,10±0,17***
ТГ, ммоль/л	2,12±0,09	2,24±0,09	2,40±0,10*	2,46±0,10*	2,82±0,12***^
КА, УЕ	3,78±0,13	4,10±0,16	5,36±0,24***^^^	5,07±0,22***	5,73±0,25***

*Примечание: * – Достоверно по сравнению с контролем (* – P<0,05; ** – P<0,01, *** – P<0,001); ^ – различия между данными до и после приступа достоверны (^ – P<0,05, ^^ – P<0,01, ^^^ – P<0,001).*

Возрастание корреляционной связи в период приступа между показателями МК и параметрами холестеринового обмена у больных 1- и 2-й групп свидетельствует о патогенетической важности ГУ в механизмах увеличения атерогенных факторов и регуляции уровня холестерина в крови больных стенокардией. Наряду с установлением нарушения холестеринового обмена нами выявлены сдвиги в показателях, характеризующих функцию печени. В доприступный период у больных с НС (1-я гр.) уровни АСТ, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы превышали, а содержание общего белка и ПТИ было ниже контроля соответственно на 42,8; 25,0; 22,2; 18,0; 17,3; 17,9; 10,8 (P<0,05) и 4,4% (P<0,01). В период приступа содержание АСТ, АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина,

тимоловой пробы повысилось еще больше, превышая показатели до приступа соответственно на 30,0; 40,0; 25,5; 16,3; 24,0 и 23,8%, а содержание общего белка и ПТИ снизилось на 7,1 и 5,4% (табл. 2).

Таблица 2

Показатели, характеризующие функцию печени, у больных с НС и СС, M±m

Показатель	1-я гр. (НС), n=118			2-я гр. (СС), n=70	
	контрольная, n=20	до приступа	в период приступа	до приступа	в период приступа
АСТ, мкат/л	0,07±0,010	0,10±0,005*	0,13±0,010*	0,12±0,01*1	0,17±0,008*
АЛТ, мкат/л	0,08±0,010	0,10±0,008*	0,14±0,011*	0,14±0,009*	0,18±0,010*
ЩФ, мкмоль/л	0,54±0,038	0,66±0,040*	0,83±0,051*	0,91±0,068*	1,20±0,080*
Билирубин: общий, мкмоль/л	12,51±1,080	14,76±0,886*	17,17±1,130*	17,30±1,231*	22,49±1,962*
прямой, мкмоль/л	3,58±0,215	4,20±0,320*	5,21±0,340*	5,16±0,338*	6,76±0,410*
Общий белок, г/л	80,61±4,661	71,93±4,59	66,84±4,65	70,35±4,161	60,10±4,260
ПТИ, %	100,20±10,65	95,81±5,583	90,63±5,463	91,10±5,554	80,64±5,130
Тимоловая проба, ЕД/л	2,12±0,161	2,50±0,173*	3,07±0,170*	2,97±0,169*	3,98±0,185*

Примечание: – P<0,05 по сравнению с контролем.*

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

В период приступа у больных с СС уровень АСТ и АЛТ превышал контроль на 142,9 и 125,0%, а по сравнению с данными больных с НС в период приступа – на 30,8 и 28,6%, ЩФ – на 122,2 и 44,6%, билирубина общего – на 79,8 и 31,0%, билирубина прямого – на 88,8 и 29,8%, тимоловой пробы – на 87,7 и 29,6%; содержание общего белка и ПТИ оказалось ниже соответственно на 25,4–10,1 и 19,5–11,0%.

Нарушения функции печени у больных с ОИМ, видимо, – одна из проградиентных причин развития ДЭ. Важную роль в развитии ДЭ в печени играют продукты нарушенного обмена NO, в частности ONO_2^- [116,130]. Пусковым механизмом в формировании сердечно-сосудистых осложнений сейчас считают снижение уровня эндогенного NO в эндотелии сосудов [23, 25, 154]. Молекула NO – основной медиатор сосудистого эндотелия, обладающий вазодилатирующим эффектом, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферативные процессы в сосудистой стенке и регулирует целый ряд важных физиологических функций организма [1, 48, 50, 57, 60, 66, 85]. Недостаточная продукция или ускоренный распад NO приводит к развитию таких тяжелых ССЗ, как АГ, ИБС, атеросклероз, хроническая СН, СД типа 2 [5, 9, 14, 36, 38, 59, 65, 156]. Однако роль ГУ в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений до конца не изучена [74, 95, 96, 97].

Определение концентрации NO и факторов, регулирующих ее в крови больных, позволило бы оценить роль ГУ в развитии ИБС и научно обосновать дифференциальную диагностику, прогнозирование заболевания, выбор оптимальной программы профилактики и лечения этого заболевания [104, 105]. Имеются отдельные сообщения о связи ГУ с нарушением обмена NO у экспериментальных животных с АГ. Исследования показали, что у экспериментальных животных, у которых вызывали изолированную ГУ, блокируя фермент уриказу, в норме у всех млекопитающих, за исключением высших приматов и человека,

расщепляющую МК до аллантоина, вызывает АГ, артериолопатию и повреждение интерстициальной ткани почек путем влияния на синтез ренина, а также снижения активности NO-синтазы в macula dens, а не в связи с отложением кристаллов МК [167, 173, 174].

Нарушения функции печени у больных с ОИМ являются одной из основных причин развития оксидативного стресса. Известно, что важную роль в развитии оксидативного стресса в печени играют продукты нарушенного обмена NO, в частности ONO_2^- [116,180]. Из литературных данных следует, что ГУ чаще наблюдается у больных с ДД-генотипом гена АПФ, считающимся неблагоприятным с точки зрения риска развития ССО [181]. С высоким уровнем МК связывают особенности антигипертензивной терапии. Ряд исследователей рекомендуют отдавать предпочтение блокаторам ангиотензиновых рецепторов, тормозящим реабсорбцию МК и ее солей в дистальных канальцах почек и, тем самым, оказывающим протективное действие на структуру почечного тубулоинтерстиция. Это подтверждается результатами 12-недельного лечения лозартаном пациентов со стойкой ГУ и нормо- или гиперурикозурией, у которых отмечалось достоверное снижение АД. При этом экскреция МК возрастала в среднем на 22,7%, а эпизодов ухудшения функции почек не зарегистрировано [153].

В исследованиях на 7978 больных жителей Нью-Йорка, получавших эффективную антигипертензивную терапию, установлено, что при ГУ риск развития острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, хронической СН, цереброваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой смерти и потребность в процедурах коронарной реваскуляризации возрастает в 1,22 раза. Прогностическое значение повышения сывороточного уровня МК было сопоставимо с таковым курения (увеличение риска в 1,53 раза) и превосходило значение избыточной массы тела (рост риска в 1,09 раза) [246].

Существование связи между нарушениями обмена МК и сердечно-сосудистыми осложнениями признается не всеми, хотя результаты большого числа эпидемиологических исследований подтверждают значение ГУ как кардиоваскулярного фактора риска. Так, ряд авторов отмечают немаловажную роль развития АГ [195, 197]. По другим данным, при имеющейся АГ не всегда снижается выделительная функция почек и, как следствие, сохраняется уровень экскреции с мочой МК [194]. Однако то, что АГ способствует прогрессированию поражения почек, очевидно.

По данным морфологического исследования почек умерших от хронической почечной недостаточности больных с ГУ, у трети была собственно подагрическая нефропатия, у трети – поликистоз и лишь у трети – нефросклероз [49]. Поражение почек с ГУ наблюдается практически у всех больных с АГ, атеросклерозом и ИБС [197], что связано с патогенным влиянием МК на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) почек, эндотелий приносящих артериол почечных клубочков. Показано, что аллопуринол, снижая продукцию МК, может улучшать функцию почек [24, 182]. Остается спорным вопрос о том, компрометируют ли МК и кристаллы моноурата натрия функции почек у людей или нет [22, 35, 36, 162, 193]. Аргументы тех, кто так не считает, больше основаны на длительных наблюдениях за больными. Возраст пациентов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, в основном АГ, атеросклероза, ИБС, приводящих к кардиосклерозу, а также сочетание с ними нефропатий выдвигаются этими авторами в качестве основных патологических факторов снижения функции почек. Тот факт, что ГУ и тофусообразование у больных подагрой является отличительным признаком, а почечная недостаточность – причиной смерти не более трети пациентов, позволяет предполагать, что ГУ не играет ведущей роли в нарушении функции почек, но является причинно-следственным фактором развития МС,

возможного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [68, 70, 79, 91, 173].

Наиболее убедительно это продемонстрировано на примере развития АГ, патогенетически связанной с ГУ, обусловленной активацией ренин-ангиотензиновой системы, ГИ и окислительным стрессом, что в большей степени подтверждает патогенетическую значимость МК и ГУ как прямых «сосудисто-опосредованных» факторов, вызывающих поражения органов и систем [49, 61, 63, 157]. Это подтверждается и нашими собственными исследованиями.

Глава 2

Взаимосвязь клинической симптоматики с уровнем в крови мочевой кислоты, степенью эндотелиальной дисфункции у больных бессимптомной гиперурикемией с острым инфарктом миокарда, нестабильной и стабильной стенокардией

Э. Н. Ташкенбаева, А. Л. Аляви, Д. Х. Тогаев. Бессимптомная гиперурикемия:
патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция

Глава 2. Взаимосвязь клинической симптоматики с уровнем в крови мочевой кислоты, степенью эндотелиальной дисфункции у больных бессимптомной гиперурикемией с острым инфарктом миокарда, нестабильной и стабильной стенокардией

В настоящее время активно изучается роль NO в патогенезе ГУ, ГИ, нарушения толерантности к глюкозе, гиперлипидемии и АГ как комплекса метаболических нарушений, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС, инсульта, МС – сахарного диабета типа 2 и внезапной смерти [10, 22, 74, 177]. NO как эндотелиальный фактор релаксации [14, 59] играет важную роль в регуляции кровеносных сосудов (вазодилатации) [15], работе гладких мышц сосудистой стенки и тромбогенезе [1, 20, 25]. Физиологические эффекты NO опосредуются через активацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [28, 62, 101]. Известно, что цГМФ вызывает релаксацию гладкой мускулатуры артерий и артериол, что приводит к снижению их тонуса и гипотензии [124, 128, 135]. Ацетилхолин стимулирует образование цГМФ клетками эндотелия [29, 66, 85]. Проникая в мышечную оболочку сосудов, цГМФ расслабляет гладкомышечные клетки [30, 47, 51].

Посредником в этом эффекте цГМФ выступает NO, продуцируемый конститутивной формой NO-синтазы (NOS) [66, 89, 145]. Последняя является Ca^{2+}-кальмодулинза-

висимой. Ацетилхолин открывает кальциевые каналы в плазматической мембране эпителиоцитов. Ca^{2+} входит в клетки и активирует NOS, которая окисляет аргинин с образованием NO и цитруллина [143,190]. Активация состоит в связывании Ca^{2+}-кальмодулинового комплекса с NOS [62, 129, 158]. NO является также фактором активации цГМФ в тромбоцитах (способствуя их агрегации и адгезии), в нейронах центральной и периферической нервной системы, выступая в качестве нейротрансмиттера [1, 87, 244]. Гуанилатциклаза – гемопротеид NO активирует этот энзим, взаимодействуя с железосодержащим активным центром гема [45, 50, 58]. Образование NO в организме человека и животных происходит при ферментативном окислении L-аргинина [49, 71, 143].

Синтез NO° осуществляется семейством цитохром P-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз (КФ1.14.13.39) [29]. Молекулы NO-синтаз содержат домены с редуктазой и оксигеназной активностью. По характеру индукции и действия разделяются на два вида: 1) мощная кальцийнезависимая, индуцибельная NO-синтаза (II тип); 2) менее мощные конститутивные кальций- и кальмодулинзависимые ферменты. Они разделяются на нейрональную (I тип) и эндотелиальную (III тип) изоформы, которые выявляются в эндотелиоцитах, нейронах, тромбоцитах, нейтрофилах и других клетках [28, 60, 145, 152, 224].

В настоящее время NO-синтазы, специфичные для разных тканей и клеток, изучены достаточно хорошо. Определены их молекулярные массы, первичные структуры, нуклеотидные последовательности и хромосомная локализация соответствующих генов [152, 154, 239].

Установлено, что эндотелиальная NO-синтаза является продуктом гена eNOS (расположенного в хромосоме 7q35 и 7g36) [78], который по праву рассматривается как важный фермент, регулирующий компоненты РААС и синтеза NO, регулирует системную и органную гемодинамику [14, 187, 213, 225]. Ген eNOS состоит из 26 экзонов. В эк-

зонах и интронах обнаружен ряд полиморфных участков, из которых в настоящее время изучено 2: минисателлит в интроне 4 (eNOS 4a/4в) и миссенс-мутация в кодоне 298, ведущая к замене глутамата на аспартат (Glu298ASP) [78, 177, 186, 204].

Вставка, или делеция, затрагивает 16-й интрон. Интрон – это участок гена, не кодирующий последовательность аминокислот, поэтому его изменение не влияет на структуру самого белка (последовательность аминокислот, пространственное строение молекулы) [178, 204, 210].

Повтор Alu представляет собой транспозируемый генетический элемент, участок повторяющихся последовательностей ДНК, широко распространенный в геноме человека (5 млн копий), не несущий информации о структуре белков. На повтор Alu приходится около 10% всего генома человека. Кодирующая область составляет лишь 3–5% генома человека и, возможно, еще около 15–20% участвуют в регуляции действия генов [146]. Функция же остальных фракций ДНК генома остается не ясной. В составе хромосомной ДНК имеется множество подобных повторов Alu семейств факультативных элементов, которые повторены многие сотни и тысячи раз и заведомо не кодируют структуры белков. Неравномерное распределение повторов Alu в геноме человека указывает на их возможную структурную или функциональную роль. Повторы могут быть местом, где создаются новые функции, а также местом, где происходит перестройка генов. Видимо, наличие повтора Alu в некодирующем участке гена влияет на экспрессию гена [123]. По отношению к гену ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) это предположение подтверждается данными клинических исследований. У гомозигот по короткой форме гена (DD) уровень АПФ в сыворотке крови почти в 2 раза выше, чем у пациентов с аллелем II [181].

Одновременно установлено, что интронсодержащий ген нейрональной изоформы (I тип) локализован в 12-й

хромосоме человека (регион 12q24.2-12q24.31) [154, 187], ген эндотелиальной изоформы (тип III) – в 7-й хромосоме в позиции 7q35-7q36 [210]. Напротив, ген индуцибельного изофермента расположен по обеим сторонам центромеры 17-й хромосомы в позиции 17cen-q11.2 [211, 212].

Вместе с тем данный вопрос нельзя считать полностью решенным. Так, недавно из гепатоцитов выделена индуцибельная NO-синтаза, рекомбинантная ДНК которой имела нуклеотидную последовательность, на 80% гомологичную макрофагальной NO-синтазе и на 50% гомологичную синтазам из эндотелиоцитов и нейронов [139, 152, 183, 231]. Базальный уровень NO в процессах, не выходящих за пределы физиологической адаптации, когда требуется постоянное, но сравнительно небольшое количество NO, обеспечивают, в основном, конститутивные формы NOS (eNOS и nNOS) и только частично – iNOS, которая является самой мощной из известных NOS (ее активность в 1000 раз превышает таковую eNOS) [60, 154, 254]. Именно iNOS способна в экстремальных условиях (например, при генерализованном оксидативном стрессе и/или синергичном действии таких стимуляторов ее синтеза, как бактериальный липополисахарид, фактор некроза опухоли (αФНО), интерлейкин 1 (ИЛ-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерферон γ (ИФ-γ) [76, 200] нарабатывать в течение нескольких часов огромное количество NO (сотни микромолей на 1 кг тканей, что, как минимум, на два порядка выше базального уровня) [77]. Резко возросший уровень NO является причиной ингибирования активности рибонуклеотидредуктазы (превращения рибо- в дезоксирибонуклеотиды) и синтеза ДНК, деструкции мембран, цитотоксичности, торможения, пролиферации и гибели клеток [78, 170]. Цитокининдуцированная форма iNOS способна оказывать прямое токсическое действие на кардиоциты, активировать процессы интерстициального роста и фиброза, потенцировать отрицательное инотропное действие в сердечной мышце, активность αФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФ-γ,

способствовать развитию геометрического ремоделирования сердца [82].

В последние годы появились данные о том, что развитие ГУ, МС, ССЗ ассоциируется с эндотелиальной NO-дисфункцией и нарушением образования ангиотензина II (АТII) [23, 41, 56]. При этом эндотелийзависимый NO совместно с АТII обеспечивают многочисленное влияние на структуру сосудистых стенок [26, 42, 198, 219].

Образование АТII осуществляется непосредственно в тканях, так как в сосудах, в сердце и в некоторых других органах имеется собственная ангиотензиновая система [39, 59, 240]. Есть указания на то, что в пораженном атеросклерозом сосуде эта система особенно активна [37]. Так, в атеросклеротических бляшках человека, преимущественно в находящихся там моноцитах-макрофагах, обнаружено повышенное содержание АПФ и АТII [37, 158, 242]. При исследовании биоптатов бляшек, полученных при атерэктомии у больных с НС и СС, практически во всех случаях (в 49 из 50) была обнаружена экспрессия гена АПФ. В большинстве биоптатов определялась и экспрессия гена химазы (химаза – фермент, синтезируемый тучными клетками, клетками эндотелия и фибробластами, обеспечивающий альтернативный путь образования АТII) [37, 38, 43, 69, 170]. Иммуногистохимическое исследование показало, что экспрессия АПФ происходила в гладкомышечных клетках и макрофагах, тогда как экспрессия химазы – в тучных клетках плечевых областей бляшек [13, 40, 48, 172].

АТII играет ключевую роль в регуляции АД, кроме того, он принимает активное участие в регуляции транспорта глюкозы в клетку [123, 218]. Все это, безусловно, делает этот фермент одним из главных в развитии МС.

Неудивительно, что уровень АТII, ключевого фермента в регуляции артериального давления, влияет не только на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, но и на структуру ее компонентов (толщина стенок артерий, гипертрофия миокарда и т.п.) [69, 72, 122].

Показано, что утолщение комплекса внутренняя оболочка – средняя оболочка (интима-медиа) в сонной артерии увеличивается при повышении уровня АПФ в плазме крови. Высокий уровень экспрессии гена АПФ в сердце может также увеличивать локальное образование АТII и предрасполагать к гипертрофии левого желудочка – значимому фактору риска развития ИБС [30, 94]. АТII принимает участие во многих обменных процессах в организме человека: играет ключевую роль в транспорте глюкозы в клетку, стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вызывает гипертрофию кардиомиоцитов, участвует в росте атеросклеротической бляшки [26, 208, 232]. Влияние АТII на трансмембранный транспорт глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей заключается в торможении активации белков, транспортирующих глюкозу (GLUT 4) [126]. АТII является продуктом действия АПФ, который в свою очередь опосредован геном АПФ.

К настоящему времени накоплено много данных о том, что аллель Д (молекулярный вариант NO-синтазы, несущий аспарагиновую кислоту в 298-м положении), обнаруживаемый у носителей повышенного уровня АПФ [245], является фактором поражения ССС, в том числе АГ [7], гипертрофии левого желудочка [103], инфаркта миокарда, гипертрофической кардиомиопатии, заболеваний почек и ССО, СД типа 2 [32, 80, 82, 164, 199, 242,].

Ген АПФ картирован в 17-й хромосоме, в локусе 7q23. Его полиморфизм заключается в присутствии (I, insertion) или отсутствии (D, deletion) 287 пар оснований повтора Alu в 16-м интроне гена АПФ. Распространенность аллелей в популяции составляет 0,44 для аллеля I и 0,56 для аллеля D. Следует отметить, что распространенность разных аллелей в популяциях различна. Так, в московской популяции аллель D встречается в 64% случаев, т.е. по аллелю D – неблагоприятному генетическому маркеру – московская популяция занимает первое место среди всех европейских

популяций, приближаясь по этому показателю к негроидной популяции – 74% [7]. Напротив, у жителей Японии, у которых самая высокая средняя продолжительность жизни и самая низкая частота развития ИМ, отмечается самая высокая распространенность аллеля I и генотипа II.

Есть данные о взаимосвязи полиморфизма гена АПФ с другими изменениями в ССС [26]. Показано, что наличие аллеля DD гена АПФ служит фактором риска развития ИБС и ИМ [181]. По данным ангиографических исследований, риск развития ИМ значительно повышается у больных с формой гена DD, причем это результат не более тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий, а более высокого уровня АПФ в крови, что, возможно, может способствовать разрывам небольших бляшек, вазоконстрикции коронарных артерий или тому и другому [206, 257].

Появилось несколько работ, авторы которых пытаются установить связь между эффективностью терапии ингибиторами АПФ и генотипом гена АПФ [158, 259]. В частности, ими проведено сравнение эффективности терапии и АПФ, и агонистами имидазолиновых рецепторов [206]. Показано, что у пациентов с генотипом DD (уровень АПФ в крови повышен) более эффективны ингибиторы АПФ, а у пациентов с генотипами II и ID (уровень АПФ в крови не повышен) более эффективно уровень АД снижают агонисты имидазолиновых рецепторов. В некоторых работах показана взаимосвязь регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне терапии эналаприлом и полиморфизма гена АПФ [26, 123].

I/D-полиморфизм гена АПФ, в частности его форма DD, является фактором развития большинства ССЗ, а также во многом определяет прогноз заболеваний и осложнений. Отмечено, что у перенесших ИМ больных с формой гена АПФ DD значительно чаще развивается сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) [148,

258, 259]. В недавно проведенных исследованиях показано, что полиморфизм гена АПФ ассоциирован не только с формированием большинства ССЗ: он может быть связан с развитием инсулинорезистентности [9, 264]. Возможно, один из механизмов развития ИР и заложен в генетически обусловленном изменении уровня АТII в крови и, как следствие, изменении активности этого фермента [256]. Изучение этого вопроса представляет большой научно-практический интерес в связи с необходимостью раннего выявления метаболических нарушений.

Эндотелийзависимый NO совместно с АТII обеспечивает многочисленное влияние на структуру сосудистых стенок [26, 38, 152]. Эндотелийзависимый NO° оказывает релаксирующее влияние на мелкие кровеносные сосуды (артериоллы, капилляры), участвуя в сохранении микроциркуляции на оптимальном уровне [65]. Кроме того, ему свойственны антипролиферативное фибринолитическое влияние и антиагрегационное действие. Перечисленные эффекты NO необходимы для нормальной функции микроциркуляторного русла [18]. При СД типа 2 вследствие дисфункции эндотелия образование NO снижается, что облегчает функционирование механизмов, следствием чего и является образование всех структурных изменений в сосудистой стенке, характерных для ангиопатий, в том числе и для атеросклероза [38].

АТ II опосредует рост и сокращение сосудов, как и их дифференцировку и пролиферацию [86]. Нарушение количественного образования этих двух биологически активных соединений, оказывающих разнонаправленное действие на сосудистую систему, приводит к дисбалансу их влияния, что находит выражение в процессах развития ангиопатий [14,15]. Медикаментозное воздействие на процессы образования указанных биологически активных веществ и восстановление их качественного и количественного баланса способствуют стабилизации ско-

рости развития ангиопатий, а в некоторых случаях и их обратному развитию [6, 21].

Помимо этого, NO модулирует высвобождение нескольких вазоактивных пептидов и совместно с последними участвует в ингибировании адгезии лейкоцитов путем влияния на экспрессию молекул адгезии (внутриклеточные молекулы адгезии – ICAM-1, адгезивные молекулы сосудистых клеток – VCAM-1), а также Е-селектины [158, 180]. NO^- угнетает миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляет экспрессию провоспалительных генов, в частности транскрипционного фактора NF-kB, который инициирует и обеспечивает различные механизмы, участвующие в патогенезе СД и его сосудистых осложнений. При СД содержание эндотелиального NO снижено, что, несомненно, может оказывать отрицательное влияние на уже имеющуюся дисфункцию эндотелия и способствовать ускоренному развитию атеросклеротических процессов, что особенно характерно для СД типа 2 [132]. Нормальная функция эндотелия необходима для повышения нормальной микроциркуляции и уменьшения проявлений синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который в той или иной степени выражен у больных СД. Эндотелиальная функция, состояние микроциркуляции в сосудистом русле зависят от уровня NO [23, 25].

Особенности и широкий спектр биологической активности NO определяются ее физико-химическими свойствами. NO – стабильный свободный радикал, содержащий неспаренный электрон. Продолжительность его жизни – 6–10 с [85, 98]. Это самый стабильный из известных микрорадикалов и, соответственно, наименее активный [96]. NO^- в обычных физиологических условиях реагирует, главным образом, с парамагнитными агентами: супероксидным кислородом O_2^-, органическими радикалами (R°, RO°, ROO° и др.), металлами с переменной валентностью, превращаясь в итоге этих реакций в NO^+ (ион нитрозо-

ния), NO^- (нитроксил-анион) или ONO_2^- (пероксинитрит-анион) [85], а также нитриты [101, 135, 139].

Взаимодействие NO с другими радикалами обычно ведет к их взаимной нейтрализации и обрыву цепей, т.е. к антиоксидантному эффекту [134]. В реакциях NO с комплексами или свободными ионами металлов возникают очень стабильные окрашенные нитрозильные комплексы с переносом заряда [66, 96] и ограничением каталитической активности металлов [116, 127]. В реакции NO с ферритином, напротив, наблюдается высвобождение железа [65, 92]. Пероксинитрит, взаимодействуя с церулоплазмином, способствует высвобождению меди [89, 145]. Оба последних эффекта способствуют росту окислительного потенциала. NO сам по себе не способен инициировать реакции свободнорадикального окисления путем отнятия H^+ у ненасыщенных жирных кислот – это возможно лишь при одновременной генерации O_2^- [53, 62, 157]. Образующийся в реакции между ними пероксинитрит ($NO + O_2^- \rightarrow ONO_2^-$) является значительно более мощным и стабильным окислительным и токсическим агентом, чем оба его предшественника [171].

По своим свойствам NO ближе всего к супероксидному анион-радикалу O_2^-, который также относительно более стабилен, чем OH и другие радикалы, и физиологическая роль NO и O_2^-, их химическая амбивалентность сходны или аналогичны. NO легко реагирует с органическими свободными радикалами типа R_3C, RO, RS короткоживущими интермедиатами энзиматических реакций или промежуточными продуктами окислительного стресса, образующимися в липидах, белках, ДНК при их пероксидации [29, 60]. Значение каждой из этих реакций в биологических условиях оценить нелегко. В результате взаимодействия NO с активными органическими радикалами ROO^0 наблюдается эффект обрыва цепей свободнорадикального окисления (т.е. АО-эффект) в результате нитрозирования. Так, по схеме $LOO^\circ + NO^\circ \rightarrow LOONO$ происходит нитрозирование

линолевой кислоты [66]. Но такой же продукт образуется и при атаке ненасыщенных жирных кислот пероксинитритом – продуктом предварительного взаимодействия O_2^- + NO [19,65]. Исходя из этого, ряд исследователей считают, что нитрозосоединения (липидов, белков, нуклеиновых кислот, сахаров) можно рассматривать как продукты ПОЛ и последующего обрыва его цепей NO либо как результат окислительной атаки пероксинитрита. Так или иначе, нитрозосоединения являются маркерами окислительного стресса [48, 92].

Все же можно полагать, что АО-эффекты NO в тканях преобладают над прооксидантными, особенно в условиях нормальной жизнедеятельности [28, 89]. Конститутивные энзиматические системы (эндотелиальная и нервная NOS) продуцируют NO в низких концентрациях, соответствующих физиологическим потребностям. В этих условиях NO функционирует как компонент биохимических реакций, интермедиат, регулятор и ограничитель окислительных реакций [18, 96].

При активации iNOS количество NO в тканях более или менее резко возрастает [60, 62, 98]. Так происходит при воспалении: NO в повышенных количествах выделяется макрофагами и нейтрофилами и ведет себя как активная форма кислорода, превращаясь в ONO_2^- и вызывая нитрование белков (аминокислот) и ПОЛ [12, 29, 51, 107], образование 8-нитрогуанина в составе дезоксинуклеиновой кислоты [9,13]. Окислительная модификация белков и ЛПНП сопровождается образованием 3-нитротирозина в их составе [18, 28], играя весьма существенную роль в патогенезе атеросклероза [20, 50]. При адгезии моноцитов, содержащих в активированном состоянии O_2^-, последний взаимодействует с NO, находящимся в эндотелии сосудов в норме (в качестве регулятора сосудистого тонуса) [30, 48, 60]. Образующийся в итоге взаимодействия O_2^- и NO пероксинитрит осуществляет окислительную модификацию и нитрование белков мембраны эндотелиоцитов

и ЛПНП [53, 65], облегчая распознавание окисленным ЛПНП рецепторов макрофагов [83], превращающих последние в «клетки-мусорщики», атакующие эндотелий и импрегнирующие его окисленными липидами и холестерином [116, 118, 232]. В итоге в склеротических бляшках иммуногистохимически обнаруживают 3-нитротирозин в составе белков [19, 38, 98].

Нитрованию подвергаются и другие аминокислоты, но 3-нитротирозин легко определяется лабораторно и может служить маркером процесса окислительной модификации белков и липидов. Пероксинитрит атакует в структуре белков также триптофан, вызывая уменьшение количества его остатков и появление таких продуктов деградации, как трет-бутоксикарбонил-триптофан, N-формилкинуренин, оксииндол и ококсинирролоиндол [62, 127]. Еще одной мишенью ONO_2^- в составе белков являются тиоловые группы [159]. Их окисление влечет за собой инактивацию тиоловых ферментов (например, креатинкиназы, не реактивируемую глютатионом) [66, 188].

Несомненно, преобладание в стенке сосуда активных форм кислорода, т.е. состояние окислительного стресса, – причина повышенного разрушения NO. В последнее время все чаще высказывается точка зрения, согласно которой основным индуктором окислительного стресса в сосуде (сосудистой стенке) является АТII [96, 97, 115].

То, что АТII увеличивает образование АФК – O_2^-, было экспериментально продемонстрировано D. Harrison в опытах на крысах. При длительном подкожном введении АТII, приведшем к повышению АД, в аортах было обнаружено увеличение содержания O_2^- (по уровню хемилюминесценции люцигенина). Повышение АД до такого же уровня путем введения норэпинефрина (норадреналина) не сопровождалось увеличением образования O_2^-, кроме того, предварительное введение блокатора AT_1-рецепторов лозартана полностью предотвращало влияние АТII на образование O_2^-. В дальнейших экспериментах также на

крысах другими исследователями для снижения уровня эндогенного $O_2^{\cdot}$ было применено введение липосом, содержащих супероксиддисмутазу (СОД), нейтрализующую супероксид. Это не изменяло АД у контрольных животных и у животных, получавших норадреналин, но значительно снижало его у крыс с гипертонией, вызванной инфузией ангиотензина. Все это позволило автору утверждать, что влияние ангиотензина на АД было связано с повышением продукции аниона супероксида.

Механизмы действия ангиотензина на продукцию супероксида пока не установлены [36]. Считается, что основным источником анионов супероксида в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов является связанная с мембраной никотинамиддинуклеотид восстановленный (НАДН) – и в меньшей степени НАДФН-зависимая оксидаза [139]. В опытах in vitro на культурах клеток гладких мышц продемонстрировано, что АТII влияет на активность этих оксидаз и способен значительно ее увеличивать.

Показано, что АТII стимулирует окисление ЛПНП макрофагами, причем для этого необходимо его связывание со специфическим рецептором, так как эффект полностью устранялся антагонистом рецептора к ангиотензину. Сравнительно недавно на макрофагах брюшины мышей было подтверждено свойство АТII повышать способность этих клеток модифицировать (окислять) ЛПНП и установлено, что оно связано с действием АТII на активность клеточных липоксигеназ [81, 130, 173]. Вызванное АТII усиление модификации ЛПНП макрофагами тормозилось антагонистом AT_1-рецептора, тогда как блокада AT_2-рецептора на этот феномен влияния не оказала.

Кроме того, АТII может изменять ЛПНП, не окисляя и не вызывая их агрегации, но все же таким образом, что они усиленно захватываются макрофагами через рецептор-мусорщик (scavenger receptor) [175, 267].

Другой эффект АТII – активация ядерного фактора транскрипции NF_{kappa} B, который, как отмечалось, стиму-

лирует экспрессию адгезивных молекул, цитокинов, белков-хемоаттрактантов и соответственно прилипание моноцитов к поверхности эндотелия и их проникновение в интиму. Об этом эффекте можно судить по результатам изучения действия ингибитора АПФ квинаприла в экспериментах. В бедренных артериях кроликов нарушением эндотелия и атерогенной диетой было спровоцировано ускоренное развитие атеросклеротических изменений. В сосудах с этими изменениями обнаружены признаки повышенной активности NF_{kappa} B. Одновременно наблюдались экспрессия VCAM-1 (белка – хемоаттрактанта моноцитов) и инфильтрация интимы макрофагами. Выраженность всех этих ферментов значительно уменьшалась благодаря применению ингибитора АПФ квинаприла. В культуре моноцитов и гладкомышечных клеток ATII вызвал активацию NF_{kappa} B и экспрессию VCAM-1. Последняя полностью предупреждалась предшествующей инкубацией клеток со специфическим ингибитором активности фактора NF_{kappa} B. Важным фактором сосудистых нарушений и активации липооксигеназного пути окисления в сосудах является оксидативный стресс.

Свободнорадикальные соединения (O_2^- и ONO_2^-) активируют скорость апоптоза, окисление ЛПНП и образование ядерного транскрипционного фактора NF-kb [10]. Последний с участием нескольких белков (ФАОα, H-1b) ICAM-1 и VCAM-1, E-селектина опосредует механизмы, способствующие тромбогенной трансформации сосудистой стенки [176, 180].

Дефицит инсулина или ИР, являющийся причиной СД, способствует развитию окислительного стресса, который в свою очередь прямо и опосредованно приводит к развитию сосудистых осложнений. Гипергликемия, повышение аутоокисления глюкозы и окислительный стресс активируют неферментативное гликирование или гликозилирование, которое обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминогруппами различных белков,

возможно, и с ДНК, разные соединения (интермедиаты), участвующие в обмене и являющиеся исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ, получивших название конечных продуктов гликозилирования, активирующих экспрессию личных генов, белковые производные которых являются морфологической основой сосудистых изменений при распаде [126, 130]. Период полураспада этих продуктов более длительный, чем обычных белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). Скорость образования конечных продуктов гликозилирования зависит от уровня и длительности экспозиции глюкозы [138, 181]. С этими процессами может быть связано развитие ГУ [22, 63].

В последние годы в механизмах развития ГУ, МС и ССЗ важное место отводят интенсификации свободнорадикальных реакций при гипоксии и ишемии [151]. При ишемии окисление субстратов цикла Кребса в митохондриях подавлено, вследствие чего возрастает содержание НАДФН и НАДН, что увеличивает одноэлектронное восстановление кислорода [28]. Уменьшение кислорода приводит к увеличению содержания кислородных радикалов и других активных форм кислорода (АФК), в том числе NO [145]. Как отмечалось, NO легко проходит через внешнюю и внутреннюю мембраны клетки. Оказавшись внутри клетки, она повреждает ДНК клетки-мишени путем ее дезаминирования и с помощью ингибиции рибонуклеотидредуктазы, которая регулирует скорость репликации ДНК [26, 89]. Кроме того, NO инактивирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, блокируя этим гликолитический синтез АТФ, и ингибирует электронный транспорт в митохондриях [28, 48, 57, 135, 139]. Это и объясняет цитотоксическое действие АФК и NO на клетку-мишень и участие их в механизмах апоптоза с проапоптозным и антиапоптозным генами [89, 127, 149, 187], а также сосудистых поражений с развитием ишемии [129, 130].

Один из механизмов усиления генерирования АФК и NO при ишемии заключается в том, что в ишемизированной ткани проходит протеолитическая конверсия ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу – форму фермента, способную активно продуцировать $O_2^{\cdot}$ (супероксидный кислород) при окислении пуринов [19,74,127,209]. Опасность этой реакции очевидна, поскольку в процессе ишемии в результате усиления катаболизма АТФ (нарастание активности ксантиноксидазы сочетается с увеличением количества ксантина за счет распада АТФ) одновременно происходит накопление гипоксантина, являющегося субстратом для ксантиноксидазной реакции [67, 89, 190].

Ксантиноксидаза – флавопротеин, окисляет гипоксантин до ксантина и затем до МК [63, 161]. Кроме того, ксантин – промежуточный продукт образования МК из гуанина [81, 143, 149]. Увеличиваясь в тканях, МК может быть одной из основных причин развития эндотелиальной дисфункции и ИР [5, 16, 98]. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для токсического действия избыточного уровня МК, находящейся в системном кровотоке, и в то же время именно через клетки эндотелия необходимо пройти инсулину для того, чтобы соединиться с рецепторами [192, 194, 201].

Предполагают, что при избыточном уровне в циркулирующей крови и тканях МК дисфункция эндотелия становится одной из причин формирования ИР [17, 49, 73, 79, 202]. В условиях ИР эндотелиальная дисфункция, обусловленная ГУ, может способствовать развитию ССЗ, АГ путем усиления продукции вазоконстрикторов – эндотелия, тромбоксана A_2, простагландина F_2 и уменьшения продукции вазодилататоров – простациклина и NO° [50, 71, 73, 203]. Нарушение функциональной активности АТ II при ГУ может быть причиной нарушения многих обменных процессов в организме человека: играть одну из ключевых ролей в развитии АГ и дисбаланса электроли-

тов, в транспорте глюкозы в клетку, стимулировать рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вызывать гипертрофию кардиомиоцитов, участвовать в развитии ССО [10, 15, 26, 38, 45, 78]. Влияние ГУ на АТII может привести к нарушению трансмембранного транспорта глюкозы в клетки инсулинзависимых тканей путем торможения активации белков, транспортирующих глюкозу (GLUT4) [166, 222].

Обращает на себя внимание тот факт, что одной из важных особенностей ГУ являются значительные нарушения NO-синтазного пути окисления, которые могут привести к эндотелиальной дисфункции и при определенных условиях, оказывая патогенное воздействие на метаболические процессы, вызвать развитие МС и ССЗ.

Молекулярные механизмы влияния ГУ на развитие эндотелиальной дисфункции, ассоциированные с NO-синтазной системой окисления, изучены недостаточно. Знание этих особенностей, понимание механизмов и характера изменений метаболических процессов с участием NO позволит по-новому подойти к профилактике и лечению ГУ и связанного с ней метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений [112].

Известно, что мембраны клеток являются первыми барьерами на пути токсичного воздействия избыточного содержания МК и креатинина [113]. В связи с этим для моделирования цитоплазматических нарушений у больных с ИБС и ОИМ нами выбрана универсальная модель оценки состояния эндоплазматических мембран – мембрана эритроцитов.

Нашими исследованиями установлено, что 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 iNOS и концентрация ONO_2^- 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). Нарушение в NOS и уровня МК в организме больных с ОИМ одновременно сопровождалось значительными сдвигами в сердечной мышце, о чем свидетельствуют данные высокого уровня крови кардиоселективных ферментов.

Рис.2. Уровень кардиоспецифических ферментов в крови больных с ОИМ до лечения (* – P<0,05 по сравнению с контролем(100%)).

Так, у больных ОИМ 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.2).

Оценивая показатели обменных процессов в организме больных с ОИМ, следует подчеркнуть, что в целом отличие средних показателей 105 больных от контроля формировалось за счет изменений показателей в группе больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК в сыворотке крови (табл. 3).

Таблица 3

Показатели NO-системы, СОД и кардиоспецифических ферментов крови в зависимости от содержания МК у больных с ОИМ, M±m

Показатель	Контроль	Больные ОИМ, n=105, в 6 ч (среднее значение)	С умеренно высоким содержанием МК, n=42	С чрезмерно высоким содержаниемМК, n=63
NO, мкмоль/Hb	33,31±2,403	24,88±3,032*	22,7±1,540*	18,62±1,118*,°
NOS, мкмоль/мин/Hb	11,92±0,830	8,75±0,446*	8,54±0,461*	7,96±0,420*,°
HP, мкмоль/мин/Hb	9,40±0,571	14,24±0,698*	12,50±0,630*	15,98±0,810*,°
ONO_2^-, мкмоль/Hb	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*	,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, среднее значение; ° – по сравнению с группой с умеренно высоким содержанием 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. Результаты исследования показали,

что у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК в крови отмечаются более низкие показатели ЭхоКГ. В среднем по группам у больных с ОИМ ФВЛЖ составила 38,9±1,20%, КДИ – 65,5±2,42 мл/м², КСИ – 33,6±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 элевации и/или депрессии сегмента ST, на 12,7% случаев инверсии зубца Т.

Из анамнеза следует, что до развития ОИМ у всех больных отмечались приступы прогрессирующей 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. Длительность заболевания у больных с чрезмерно высоким содержанием в крови МК, от начала первых приступов стенокардии до настоящего развития ОИМ до 3 месяцев была на 35,2% чаще, чем у больных с умеренно высоким уровнем в крови МК. 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 органах, в том числе мочеполовой системы, органов желудочно-кишечного тракта и др., т. е. к развитию ОИМ приводила бессимптомная форма ГУ (табл. 4).

Следовательно, у больных ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК в крови чаще, чем у больных с умеренно высоким содержанием этого пурина в анамнезе, несмотря

на проводимую антиангинальную терапию, отмечаются многократная 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. У больных с НС и СС прослеживается сходная закономерность, что и при развитии ОИМ: зависимость клинического течения от метаболических нарушений в обмене МК. Так, у больных обеих групп регистрировали полиморбидность: высокое давление отмечалось соответственно у 15 (12,7%) и 14 (19,2%).

Таблица 4

Распределение больных с ОИМ по полу и возрасту в зависимости от показателей ЭхоКГ, ЭКГ, клинического течения и содержания МК в крови, M±m

Показатель	Среднее по группе, n=105, в том числе		Умеренно высокое содержание МК, n=42		Чрезмерно высокое содержание МК, n=63	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Мужчины Женщины	57	54,3	20	47,6	37	58,7
Возраст, лет: <50	48	45,7	22	52,4	26	41,3
50–60	16	15,2	7	16,7	9	14,3
>60	71	67,6	28	66,7	43	68,2
ЭхоКГ, в том числе	18	17,1	7	16,7	11	17,5
ФВЛЖ, %: >39						
<39	11	10,5	9	21,4	2	3,2
КДИ, мл/м² >60	94	89,5	33	78,6	61	96,8
<60	12	11,4	11	26,2	1	1,6

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
КСИ, мл/м²: >39	93	88,6	31	73,8	62	98,4
<39	12	11,4	11	26,2	1	1,6
ЭКГ	93	88,6	31	73,8	62	98,4
Элевация и/или депрессия сегмента ST	18	17,1	3	7,1	15	23,8
Инверсия зубца Т						
Тахикардия	13	12,4	2	4,8	11	17,5
Брадикардия	91	86,7	37	88,1	54	85,7
АД, мм рт.ст.:	14	13,3	5	11,9	9	14,3
САД>160						
ДАД>90	100	95,2	40	95,2	60	96,8
САД<90	100	95,2	40	95,2	60	96,8
ДАД<60	5	4,8	2	4,8	3	4,8
Частота ангинозных приступов в сутки:	5	4,8	2	4,8	3	4,8
от 2 до 3 >3	84	80,0	39	92,9	45	71,4
Число таблеток нитроглицерина в сутки:	21	20,0	3	7,1	18	28,6
от 2 до 3	76	72,4	39	92,	45	71,4
>3	29	27,6	3	7,1	18	28,6
Длительность заболевания, в том числе:	21	20,0	4	9,5	17	27,0
До 3 мес.	26	24,8	13	31,0	13	20,6
От 3 до 6 мес. >1 года	58	55,2	25	59,5	33	52,4

У больных с НС САД и ДАД колебалось в пределах 150,6±10,5 и 90,2±6,3мм рт. ст., ЧСС – 80,8±3,96 уд/мин, а у больных с СС – соответственно 130,6±6,33 и 71,6±5,73мм рт. ст., 76,7±5,88 уд./мин. Метаболический синдром – са-

харный диабет типа 2 у больных НС выявлен у 4 (3,4%), а у больных с СС – у 2 (2,7%) пациентов. Фракция выброса ЛЖ у больных НС в среднем составляла 50,8±3,10%, с СС – 50,3±2,5%. В период приступа элевация и/или депрессия сегмента ST выявлена у 49 (41,5%) и 38 (32,2%) больных НС, без изменений – у 31 (26,3%), 2-й – соответственно у 40 (54,8%), 27 (37,0%) и 6 (8,2%). На боль при физической нагрузке жаловались 31 (26,3%) больной с НС и все пациенты с СС. Боли в области сердца в покое возникали у 87 (73,7%) больных с НС, а у больных с СС – только при физической нагрузке. ФК I диагностирован у 20 (16,9%) больных с НС, ФК II – у 45 (38,1%), ФК III – у 53 (45,0%); ХСН (по NYHA) I ФК – у 62 (62,5%), ФК II – у 56 (47,5%).

В группе больных с СС в период, предшествующий проведению настоящего исследования, у 29 (39,7%) выявлен II ФК, у 44 (60,3%) – III ФК, ХСН I (по NYHA) – у 4 (5,5%), ХСН II – у 11 (15,1%). От 2 до 3 приступов стенокардии в день отмечалось у 8 (6,8%) больных 1-й группы, от 3 до 5 – у 39 (33,0%), больше 6 – у 71 (60,2%). 13 (15,3%) пациентов в день принимали от 3 до 5 таблеток нитроглицерина, 100 (84,7%) – больше 6. Среди больных с СС от 2 до 3 приступов стенокардии регистрировалось у 19 (26,0%), 4–5 – у 29 (39,7%), больше 6 – у 25 (34,3%). От 2 до 3 таблеток нитроглицерина в неделю принимали 29 (39,7%) больных, от 4 до 6 – 36 (49,3%), больше 7 – 8 (11,0%). Длительность заболевания у больных с НС составляла, в основном, до 1 года, в том числе до 3 недель – у 31 (26,3%), до 3 мес. – у 21 (17,8%), до 6 мес. – у 63 (53,4%), до 1 года – у 3 (2,5%); 73 (100%) обследованных страдали СС более 3 лет (табл. 5).

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

Установлено, что у больных НС частота приступов стенокардии в сутки составляла 5,6±0,5, у 2-й группы – 6,3±0,8, а фракция выброса равнялась соответственно 50,8±2,90 и

50,3±2,21 %. У больных обеих групп до приступа содержание МК превышало контроль на 12,2 (P>0,05) и 38,0% (P<0,001), а после приступа – на 31,5 и 79,5% (P<0,001). До приступа у пациентов обеих групп содержание КН, глюкозы, СКФ в сыворотке крови было в пределах контроля.

Вместе с тем во время приступа эти показатели были существенно выше контрольных цифр: у больных 1-й группы – соответственно на 11,1, 12,8 и 15,1% (P<0,05), 2-й – на 24,4, 27,7 (P<0.001) и 16,4% (P<0,05) (рис. 3).

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

Возрастание уровня МК, КН, глюкозы в сыворотке крови на высоте приступа стенокардии у больных в обеих группах происходит на фоне увеличения СКФ, что подтверждает отсутствие существенных нарушений функции почек, их фильтрационно-экскреторной активности. Эти закономерности сохраняются и до приступа стенокардии, о чем свидетельствует отсутствие изменения показателей, характеризующих азотовыделительную функцию почек – КН и СКФ [125].

При анализе нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов установлено, что как до, так и после приступов стенокардии в мембранах эритроцитов отмечается сниженный уровень NO, активности NOS, на фоне гиперэкспрессии активности НР и концентрации ONO_2^-. Так, содержание основных стабильных метаболитов NO до при-

ступа стенокардии в 1-й группе было ниже контроля на 16,9% (P<0,01), во 2-й – на 27,5% (P<0,01), а после приступа снизилось еще больше – на 33,4 и 56,2% (P<0,001).

Таблица 5

Биохимические показатели в крови больных ИБС до и в период приступа стенокардии, M±m

Показатель	Контроль	1-я группа, n=118		2-я группа, n=73	
		до приступа	в период приступа	до приступа	в период приступа
МК, мкмоль/л	286,4± 12,2	321,4± 13,3	376,6± 15,1***^^	395,2± 15,5 ***	514,1± 22,0 ***^^^
Экскреция МК, мг/сут	480,3± 14,7	479,8± 20,6	537,0± 20,5*	483,5± 21,9	521,3± 19,3
КН, мкмоль/л	66,8± 2,64	72,5± 2,9	74,2± 3,0	70,6± 3,38	83,1± 3,5 ***^
Мочевина, ммоль/л	5,6± 0,22	5,2± 0,22	4,5± 0,18***^	4,3± 0,18***	4,2± 0,19***
Глюкоза, ммоль/л	4,7± 0,25	5,31± 0,21	5,3± 0,22	5,1± 0,20	6,0± 0,25 ***^^
СКФ, мл/мин	99,6± 5,2	98,8± 3,9	114,6± 4,8*^	98,7± 4,42	115,9± 4,8 *^^
NO, мкмоль/Hb	33,3± 2,10	27,7± 1,09*	23,4± 0,84 ***^^	26,2± 1,02 **	23,0± 1,04 ***^
NOS, мкмоль/мин/Hb	11,9± 0,81	9,4± 0,38**	8,3± 0,35 ***^	9,1± 0,36 **	8,2± 0,35 ***
HP, мкмоль/мин/Hb	9,4± 0,71	11,2± 0,44*	14,3± 0,61 ***^^^	12,0± 0,50 **	15,2± 0,63 ***^^^
$ONOO^-$, мкмоль/Hb	0,08± 0,005	0,09± 0,004	0,12± 0,005 ***^^^	0,10± 0,004 **	0,13± 0,006 ***^^^
СОД, УЕ/мл	1,19± 0,06	1,12± 0,045	0,97± 0,039 **^	1,0± 0,04*	0,91± 0,035***
ИК	0,48± 0,02	0,32± 0,014 ***	0,24± 0,010 ***^^^	0,41± 0,017*	0,27± 0,010 ***^^^
Rc	2,09± 0,09	3,1± 0,13 ***	4,2± 0,17 ***^^^	2,4± 0,10*	4,8± 0,20 ***^^^

*Примечание: * – Достоверно по сравнению с контролем (* – P<0,05, ** – P<0,01; *** – P<0,001); ^ – различия между данными до и после приступа достоверны (^ – P<0,05; ^^ – P<0,01; ^^^ – P<0,001).*

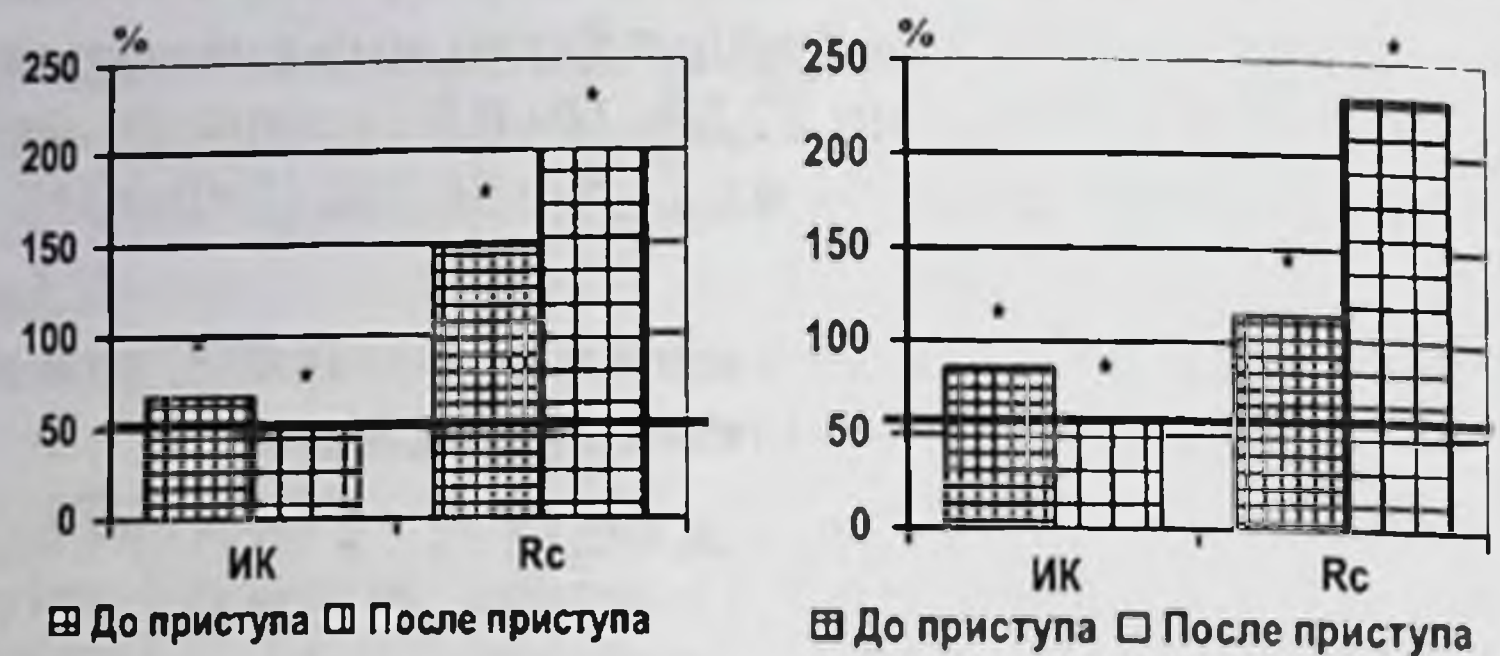


Рис.3. Показатели NO-реактивности сосудов в различные периоды развития НС и СС. (* – P<0,05 по сравнению с контролем (100%)).

Можно предположить, что выявленные в крови больных НС и СС нарушения содержания основных стабильных метаболитов NO, активности ферментов NOS и HP, уровня ONO_2^- до и после приступов стенокардии обусловливают снижение ИК, характеризующего NO-РЭС. Так, у больных НС до приступа ИК был ниже на 33,3% (P<0,001), а после приступа – на 50,0% (P<0,001). У больных СС до приступа стенокардии этот показатель был ниже контроля на 14,6% (P<0,05), в период приступа – на 43,8% (P<0,001) (см.рис. 3). Активность NOS до приступа была сниженной на 21,1% (P<0,01) и 23,5% (P<0,01), после приступа – на 30,3 и 31,1% (P<0,001). Вместе с тем активность iNOS до приступа оказалась выше контроля соответственно на 19,1 и 27,7% (P<0,01), а после приступа – на 52,1 и 61,7% (P<0,001). Содержание ONO_2^- в крови больных с НС и СС до приступа превышало контроль на 12,5 (P>0,05) и 25,0% (P<0,01), а после приступа – на 50,0 и 62,5% (P<0,001) (рис. 4).

Интересные результаты получены при изучении коэффициента связи Rc. До приступа этот показатель превышал контроль на 48,3 (P<0,001) и 14,8% (P<0,05), после приступа – на 101,0 и 129,7% (P<0,001). Следовательно, как до приступа, так и в период приступа у больных стенокардией обеих групп отмечается существенное снижение показателей NO-РЭС, что может быть связано с высоким содержанием в крови МК. Об этом свидетельствует вели-

чина коэффициента Rc. Чтобы убедится в важности высокого уровня МК в патогенезе снижения NO-РЭС у больных стенокардией, мы провели корреляционнаую связь между этими показателями.

Рис.4. Показатели NO-реактивности сосудов в различные периоды развития НС и СС. (* – P<0,05 по сравнению с контролем (100%)).

Как установлено, до приступа у больных 1- и 2-й группы высокий уровень МК и низкий ИК имели достоверную обратную корреляционную связь – r=-0,66 и 0,74 (P<0,01), которая значительно увеличилась в период приступа – r=-0,88 и 0,94 (P<0,001); а с показателем Rc до приступа – r=+0,73 и 0,71, а после приступа – 0,93-0,96 (P<0,001). На связь МК с NO-реактивностью указывает зависимость количества ангинозных приступов от уровня МК в сыворотке крови и состояния NO-реактивности сосудов в различных периоды НС и СС.

У больных с НС и СС при увеличении уровня МК в крови возрастает количество приступов, связь с коэффициентом Rc. Необходимо подчеркнуть, что у больных с СС нарушения этих показателей выражены больше, чем у больных с НС. Наличие корреляционной связи, которая в еще большей степени возрастает во время приступа, свидетельствует о важности учета уровня МК в механизмах формирования дисфункции эндотелия и развития приступов стенокардии. Можно предполагать, что возрастание уровня МК во время приступа стенокардии связано с особенностями

функционирования сосудов и функциональной активности почек. Для подтверждения этой гипотезы в отдельной серии исследований мы оценили связь между уровнем МК, фермента NOS и количеством приступов у больных с НС в день, а у больных с СС – в неделю. Анализ полученных результатов показал, что с увеличением уровня МК в сыворотке крови и снижением активности ферментов NOS в мембранах эритроцитов у больных как с НС, так и с СС количество ангинозных приступов возрастает.

Известно, что при увеличении уровня ONO_2^- вследствие реакции NO с супероксидом происходит повышение проницаемости сосудов для токсических продуктов обмена. Гипотетически можно предположить, что из-за усиления СКФ происходит обратная реабсорбция МК и, как следствие, повышение ее уровня в крови у больных с ИБС в период приступа стенокардии. Увеличению ONO_2^- способствует высокая активность iNOS. В то же время активация iNOS, как следует из наших исследований, не обеспечивает высокий уровень NO, что, видимо, связано с реакцией NO с O_2^- и образованием ONO_2^-. Такая реакция в тканевых структурах возможна при условии уменьшения в крови активности СОД, которая обезвреживает O_2^-. В том, что образование NO происходит за счет НР, доказывает значительное угнетение активности eNOS – основного фермента регуляции уровня NO в эндотелии сосудов.

В ряде исследований доказано, что снижение eNOS и активация iNOS, которая продуцирует в 100–1000 раз больше NO, ONO_2^-, – основные причины ангинозных болей и развития стенокардии. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных стенокардией сниженная NO-РЭС, возможно, обусловлена высоким содержанием МК в крови, которую можно рассматривать как предиктор развития стенокардии у больных с ИБС.

Одной из возможных причин высокого уровня в мембранах эритроцитов ONO_2^- многие авторы считают недостаточную активность СОД.

У больных НС активность СОД была ниже контроля на 5,9%, а после приступа стенокардии – на 18,3% (P<0,01). Вместе с тем у больных с СС активность СОД до приступа и после него была ниже контроля на 16,0 (P<0,05) и 23,5% (P<0,001) (рис.5).

Рис.5. Активность фермента СОД в крови больных 1- и 2-й группы до и после приступов стенокардии (* – P<0,05 по сравнению с контролем (100%).

В этой же группе больных также выявлено существенное изменение показателя Rc в период приступа, что, возможно, связано с чрезмерно высоким содержанием МК и довольно низким показателем ИК, по сравнению с больными НС на 14,3% (P<0,05). У больных СС как до приступа, так и во время его содержание МК выше, чем у пациентов 1-й группы соответственно на 23,0 и 36,7% (P<0,001), а уровень мочевины, напротив, ниже – на 17,3 и 6,7% (P<0,005 и P>0,05). Одновременно в мембранах эритроцитов снижался уровень основных стабильных метаболитов NO на 5,4 и 1,7% (P>0,05), активности NOS – на 3,2 и 1,2% (P>0,05), на фоне относительно невысокого уровня iNOS, активность которой была выше, чем в группе с НС соответственно на 7,1 и 6,3% (P>0,05) Уровень ONO_2^- до приступа был на 11,1% (P>0,05), а в период приступа –на 8,3% (P>0,05) выше контроля. Активность СОД до приступа у больных с СС была ниже, чем у пациентов с НС на 10,7% (P<0,05), после приступа – на 6,2% (P>0,05), а показатель

ИК оказался ниже соответственно на 28,1 и 12,5 (P<0,001 и P<0,05); Rc, напротив, выше на 22,6 и 14,3% (P<0,001 и P<0,05).

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

– снижение сократительной способности желудочков (уменьшение сердечного выброса), приводящее к циркуляторной гипоксемии;

– генерализованная вазоконстрикция вследствие вторичного гиперальдостеронизма и метаболических нарушений, способствующих ишемии органов и тканей;

– застой крови, вызывающий хроническое венозное полнокровие со снижением скорости минутного кровотока в печени и механическим блоком оттока из центральных вен печеночных клеток.

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

Одновременно можно утверждать, что выявленная закономерность чрезмерно высокого содержания в крови МК у больных с ОИМ, НС и СС определяет некоторый фон нарушений метаболических процессов в тканях организма, что, возможно, в конечном итоге влияет на тяжесть клинического течения заболевания.

Таким образом, ГУ существенно увеличивает риск развития рецидива ОИМ, острой левожелудочковой недостаточности. Выявлена четкая зависимость частоты рецидивов ангинозных приступов от уровня МК в крови, что свидетельствует о возможной роли ГУ в нарушении активности NO-системы в мембранах эритроцитов, фер-

мента антиоксидантной защиты СОД, а также повышении уровня глюкозы, КН в патогенезе ОИМ и приступов НС. Резюмируя вышеизложенные факты, также необходимо подчеркнуть важность дальнейшего изучения связи ГУ с факторами риска АГ, атеросклероза, ИБС с практической точки зрения, а также поиска новых путей и средств целенаправленной коррекции выявленных нарушений, обусловленных МС и ГУ, предотвращения прогрессирования развития сердечно-сосудистых заболеваний.

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

С учетом вышеизложенного вполне понятной становится важность изучения влияния препаратов, корригирующих уровень МК в крови, на обмен печени, а также холестериновый обмен.

Рассматривая нарушенный обмен холестерина как единую цепь последовательных нарушений в NO-системе, образование МК, закономерно изучить влияние аллопуринола и Гепа-Мерц на эти обменные процессы у больных с НС и СС. Вместе с тем полученные данные обосновывают целесообразность включения в тактику интенсивного лечения больных с ОИМ и ГУ урикодепрессантов, а также корректоров NO-системы.

Глава 3

Влияние аллопуринола и Гепа-Мерц в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией в зависимости от уровня в крови мочевой кислоты

Глава 3. **Влияние аллопуринола и Гепа-Мерц в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией в зависимости от уровня в крови мочевой кислоты**

Данные научной литературы последних лет показывают, что лечение больных с ГУ должно быть направлено не только на снижение уровня МК, но и на устранение (минимизацию) основных проявлений МС, в первую очередь АГ, ИР, ГИ и гиперлипидемии.

Препаратами, оказывающими превентивный лечебный эффект в отношении блокады синтеза МК, прерывающими патогенетическую цепь активации ренин-ангиотензин, являются аллопуринол и бензиодарон – ингибирующие ксантиноксидазу, фермент, превращающий ксантин и гипоксантин в МК [31, 49, 81, 140, 173]. Известно, что ксантин – основной источник МК в организме связан с распадом высокоэнергетических фосфатных компонентов АТФ и ГТФ [36, 63, 67, 79, 141]. Возросшая нуклеозная активность при патологических состояниях приводит к формированию путей свободных пуринов за счет активации ксантиноксидазы [8, 45, 67, 99, 142]. Ксантиноксидаза существует преимущественно как НАД-зависимая дегидрогеназа, способная не только окислять ксантин до урата с участием НАД, но и катализировать окисление НАДН рядом акцепторов электронов, в том числе O_2^- (ионизированную форму супероксида) [43, 89, 96, 127]. В условиях гипоксии/ишемии происходит протеолитическая конверсия ксантиндегидрогиназы в ксантиноксидазу – форму фермента, способную активно продуцировать O_2^- при

окислении пуринов [34,119]. В результате усиления катаболизма АТФ происходит накопление гипоксантина, являющегося субстратом для ксантиноксидазной реакции [63, 71, 73, 99, 209]. В связи с высокой ролью АФК в механизмах развития ГУ, ИР, ГИ, ССЗ ряд исследователей обоснованно рекомендуют включать в метаболическую терапию антигипоксанты [27, 68, 134] и антиоксиданты [124, 134].

Непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат [182] считается потенциальной альтернативой аллопуринолу в лечении ГУ, так как по своей активности он значительно превосходит последний. Наряду с урикодепрессантами широко применяют урикозурические средства (пробеницид, антуран, бензобромарон и др.) [81].

До настоящего времени отсутствует четко сформулированная и общепризнанная классификация метаболических препаратов, которые являлись бы эффективными при включении в комплексную терапию больных с ГУ, сочетанной с МС, ИР, ГИ и ССЗ [17]. В связи с этим поиск и изучение эффективных метаболических препаратов и их рациональных комбинаций с базисными средствами лечения ССЗ продолжаются [33, 42, 56, 82, 132].

Особое место в этом отношении занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [38, 131]. Перспективным препаратом является фозиноприл – представитель 3-го поколения иАПФ, характеризующийся двойным путем выведения (печень и почки), высокой липофильностью и тканевой специфичностью [37, 94, 111]. Во время лечения фозиноприлом наблюдалось достоверное уменьшение урикемии [39, 56]. Последнее, видимо, связано с адекватным контролем АД, снижением общего периферического сосудистого сопротивления и повышением почечной экскреции МК. Высокая антигипертензивная эффективность фозиноприла и положительное его влияние на основные метаболические нарушения (коррекция углеводного, липидного и пуринового обмена, ан-

тиоксидантное и мембраностабилизирующее действие) позволили авторам рекомендовать фозиноприл в качестве основного препарата для лечения больных с умеренной и тяжелой АГ, сочетанной с МС, ГУ, ИР и ССЗ. Следует также подчеркнуть, что фозиноприл показан при ОИМ, присоединение его к тромболитической терапии способствует уменьшению зоны некроза, риска развития нарушения ритма, сердечной недостаточности и летальных исходов [56, 121, 243].

Антигипертензивная терапия у больных с нарушениями обмена МК имеет свои особенности. Предпочтение отдают блокаторам ангиотензиновых рецепторов (БАР), тормозящим реабсорбцию МК и ее солей в дистальных канальцах почек и тем самым оказывающим протективное действие на структуры почечного тубулоинтерстиции [35, 38, 75, 110, 169]. Н.А. Мухину и соавт. [70, 119], которые в течение 12 недель проводили лечение лозартаном пациентов со стойкой ГУ и нормо- или гиперурикозурией, удалось добиться достоверного снижения АД; при этом экскреция МК возрастала в среднем на 22,7%. Эпизодов ухудшения функции почек у этих больных не зарегистрировано. Другими авторами установлено, что повышение уровня МК в крови больных с АГ зависит от уменьшения ее канальцевой секреции, спровоцированного, в том числе, и гиперинсулинемией [34, 119, 133]. Наличие повышенного уровня МК предъявляет определенные требования к терапии АГ: в частности, тиазидовые диуретики при длительном приеме способствуют повышению уровня МК и, следовательно, их использование при АГ, ассоциированной с МС, должно быть ограничено [22, 49, 68, 70]. В связи с этим большинство авторов в последнее время склонны рассматривать ГУ как один из компонентов МС [10, 17].

А.С. Аметов и соавт. [5] показали, что терапия больных с ССЗ, ГУ и МС физиотензомом – агонистом I-имидазолиновых рецепторов оказывает многоплановое корригирующее

влияние на суточный профиль АД: обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; снижает исходно повышенную вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД. Физиотенз – препарат центрального действия нового поколения – агонист I-имидазолиновых рецепторов в центральной нервной системе (в вентролатеральной части продолговатого мозга), что приводит к уменьшению центральной и периферической симпатической активности [31]. По эффективности действия на показатели МС, уровень МК у больных с ожирением, АГ физиотенз не уступает мекосонидину. Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину при лечении физиотензом, снижение уровня МК позволяет считать его препаратом выбора у больных с МС. Эффективность физиотенза по данным суточного мониторирования АД составила 96,4%, частота достижения целевого АД к концу терапии – 64,2%. На фоне терапии препаратом пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии, отмечено достоверное улучшение углеводного обмена: снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) и гликемии натощак. Терапия физиотензом в течение 16 недель сопровождалась достоверным уменьшением уровня инсулинорезистентных рецепторов натощак и постпрандиально, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на чувствительность тканей к инсулину. Отмечена достоверная тенденция к изменению качественного состава липидов крови за счет снижения атерогенных фракций липопротеидов и повышения уровня липопротеидов высокой плотности, уменьшения содержания МК. Высокая терапевтическая эффективность отмечена при использовании блокатора ангиотензиновых рецепторов телмисартана [31] и метформина.

Ингибиторы АПФ, наряду с положительным влиянием на ССЗ, могут оказывать мощное фармакологическое дей-

ствие на развитие МС [59, 66, 69, 158]. При развитии МС хороший эффект оказывает у больных с ССЗ β-блокатор небиволол. Небиволол (небилет) снижает уровень сахара в крови у больных с АГ и СД, содержание ХС и его атерогенных фракций [21]. У больных с МС небиволол существенно уменьшает уровень МК в крови [41]. Урикодепрессивный эффект небиволола, по мнению ряда авторов, связан с индукцией в эндотелии сосудов кальмодулинзависимой NO-синтазы [26, 69]. Считается, что небиволол является суперселективным β-адреноблокатором и индуктором NO в эндотелии сосудов [102,112,113]. Вместе с тем β-блокаторы, как и ингибиторы АПФ, увеличивая уровень NO, требуют для работы NO-синтазы достаточное количество энергии, снижение уровня которой ведет к истощению запасов L-аргинина [30, 75, 130, 269] – основного источника образования NO [18, 28, 37, 143]. Тем самым замыкается круг физиологического образования NO с участием NO-синтазы [14, 20, 38, 48, 135]. Снижение уровня L-аргинина ведет к закономерному уменьшению образования в уреазном цикле мочевины из аммиака, которое происходит с участием NO [19, 77, 99, 135].

Одновременно угнетается процесс образования орнитина, который, как и аргинин, служит источником образования цитруллина [45, 71]. В то же время цитруллин в присутствии аспартата и аргининсукцината является важным субстратом в ресинтезе L-аргинина в тканях [63, 97, 190]. Все эти процессы окисления L-аргинина осуществляются на стадиях транскрипции [58, 73, 89]. В данном случае недостаток аспартата и орнитина может модулировать изменения содержания кофакторов и аргинина, способствуя снижению уровня эндотелиальной NO-синтазы [98, 135, 136, 167]. В этих условиях запускается цикл азота и экспрессия NO через механизмы индукции iNOS [145, 151, 160]. Триггером в данном случае выступают цитокины и фактор транскрипции NF-kB, стимулирующий iNOS и RNA [101, 149, 152, 163, 165, 236].

При патологических процессах высокий уровень NO при низкой активности NO-синтазы может образовываться и из аммиака [96, 99, 246, 261]. В реакции со свободными радикалами (OH и O_2^-) аммиак окисляется с образованием нитратов (NO_3^-) и нитритов (NO_2^-), которые в цикле оксида азота вновь превращаются в NO [168, 194]. Гиперэкспрессия NO и аммиак стимулируют реакции образования МК [193, 209]. Этот процесс сопровождается усилением катаболизма АТФ и увеличением уровня ксантина за счет распада АТФ и одновременного накопления гипоксантина [162, 175, 263].

Ксантин – промежуточный продукт образования МК из гуанина, который также регулирует уровень NO в клетках [99, 173, 205, 262]. Снижение уровня АТФ и эндотелиальной NO ведет к нарушению процесса обеспечения тканей кислородом, повышается количество гипоксантина, являющегося субстратом для активации ксантиноксидазной реакции, через механизмы инициации ксантиноксидазы – флавопротеин, который окисляет гипоксантин до ксантина, а затем до МК [143, 174, 209, 262]. С последней, возможно, связано отрицательное воздействие на функцию эндотелиального NO и повышение риска кардиоваскулярных осложнений [182].

Следовательно, с уровнем уреазного, орнитинового цикла может быть связано уменьшение содержания L-аргинина. В последние годы в качестве одного из лекарственных средств, регулирующих уровень L-аргинина в организме, применяется L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц, фирмы Merz, Германия). Основным фармакологическим свойством L-орнитин-L-аспартата является стимуляция обезвреживания NH_3 в печени путем нормализации цикла синтеза мочевины в уреазном цикле [185, 205]. Это заключается в том, что основные составляющие препарата, встраиваясь на ключевых этапах в реакции орнитинового цикла, способствуют восстановлению нормального хода данного циклического процесса на этапах синтеза

цитруллина, аргининсукцината и глутамина [168]. Входящий в состав Гепа-Мерц L- орнитин стимулирует карбамоилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамоилтрансферазу, а также сам является акцептором карбамоильной группы при образовании цитруллина. Другая составляющая препарата L-аспартат участвует в синтезе аргининсукцината и активирует глутаматсинтетазу при образовании глутамина [15, 161]. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат ингибирует катаболизм белка в мышцах, нормализует соотношение содержания аминокислот крови и оказывает выраженный антиоксидантный эффект [143, 168, 190].

В настоящее время препарат Гепа-Мерц широко применяется при портальной гипертензии у больных циррозом печени [46, 100], печеночной энцефалопатией [58, 214], цереброваскулярными расстройствами и гидроцефалией [215]. Как средство коррекции нарушенного пуринового обмена и восстановления нарушенной активности NO-системы у больных с острыми коронарными синдромами Гепа-Мерц не используется. В то же время как гепатопротектор он стимулирует обмен L-аргинина основного субстрата активности eNOS. Влияние Гепа-Мерц на активность NO-системы, в том числе у больных с ССЗ и метаболическим синдромом, не изучено, что и определяет актуальность проблемы. На необходимость включения этого препарата больным с кардиоваскулярными расстройствами указывают литературные данные о низком содержании мочевины в крови [3, 10, 15] – важного показателя нарушенного обмена L-аргинина, детоксикационной функции печени [4, 11, 16, 114, 125, 168], в частности системы цитохрома Р-450 [8, 76, 111, 117]. Имеются сведения об эффективности комплексного лечения с использованием Гепа-Мерц у женщин с климактерическим синдромом [79], одной из основных причин которого выступает МС, и прежде всего ГУ, ведущая к гормональным сдвигам, нарушениям в сердечно-сосудистой системе, цереброваскулярным расстройствам [3, 109, 251, 252].

Таким образом, ГУ представляет собой актуальную фундаментальную проблему ССЗ и кардиоваскулярных расстройств, для решения которой требуется интегрированный подход с учетом ключевых звеньев патогенеза этого заболевания. Учитывая большую значимость ГУ в развитии МС и ССЗ, в лечении ее необходимо использовать другие лекарственные средства, что будет способствовать оптимизации лечения, позволит предупредить развитие и прогрессирование МС, снизить частоту ССЗ и их осложнений [55,54,109].

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

В связи с вышеизложенным одной из задач нашего исследования была оценка прогностической значимости бессимптомной гиперурикемии в прогрессировании ИБС и корригирующей активности аллопуринола и Гепа-Мерц в комплексном лечении больных ИБС с НС и СС.

В проспективное исследование были включены 118 больных ИБС с НС (78 мужчин и 40 женщин; средний возраст – 52,1±6,4 года) с впервые возникшей или прогрессирующей стенокардией IB-IIIB функционального класса по классификации E. Braunwald [150]. Длительность обострения заболевания не превышала 20 суток. Критериями включения в исследование служили типичный ангинозный приступ в пределах 24 ч до рандомизации; преходящие изменения интервала ST-T на ЭКГ вне болевого приступа без подъемов сегмента ST и свежих зубцов Q, уровень МК, до приступа превышающий контрольные значения более чем на 18–20%, с сохранением в пределах нормативных значений уровня ОХС, триглицеридов, креатинина, глюкозы, мочевины, скорости клубочковой фильтрации. В обследование не включали больных с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, недостаточностью кровообращения (III-IV ФК по NYHA, II-III по Стражеско-Василенко), ранее перенесенным ИМ, сахарным диабетом типа 1, хроническими заболеваниями печени, почек, легких, органов желудочно-кишечного тракта, а также лиц моложе 40 и старше 60 лет.

Больные методом случайной выборки были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 39 (33,1%) пациентов с НС, которым проводилась общепринятая традиционная терапия (ТрТ). Во 2-ю группу включены 39 (33,1%) больных, которые, помимо традиционного лечения, получали препарат Гепа-Мерц по схеме: в первые 7–10 дней подряд внутривенно по 2–3 мл (10–15 г) на физиологическом растворе с последующим переходом на гранулят по 1 пакетику 1 раз в сутки. В 3-ю группу включены 40 (33,9%) пациентов, которым наряду с ТрТ в течение 3 месяцев подряд, как и 1-й группе, дополнительно назначали аллопуринол по 0,1–0,2 г/сут. Контролем служили данные, полученные от 20 условно здоровых лиц сопоставимого пола и возраста. Длительность наблюдения – 3 месяца.

Таблица 6

Клиническая характеристика больных с НС до лечения

Показатель	1-я группа, n=39		2-я группа, n=39		3-я группа, n=40	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы	51,1±6,51		52,3±6,31		52,3±6,62	
САД, мм рт. ст	150,6±10,52		149,9±10,64		151,3±9,92	
ДАД, мм рт. ст.	69,8±6,63		69,7±5,83		70,5±5,95	
ЧСС, уд./мин	80,6±3,95		80,1±4,15		81,7±3,80	
ФВЛЖ, %	53,2±2,65		53,3±2,66		53,4±2,70	
Пол:						
– Мужчины	26	66,7	26	66,7	26	65,0
– Женщины	13	33,3	13	33,3	14	35,0
Число больных с АГ	6	15,4	5	12,8	4	10,0
Число больных с ангинозными приступами:						
– впервые возникшей стенокардии (IB ФК)	7	17,6	7	17,6	6	15,0
– с прогрессирующей стенокардией (IIB ФК)	15	38,5	15	38,5	15	37,5
– со стенокардией покоя и физической нагрузки (IIIФК)	17	43,6	17	43,6	19	47,5
ХСН (по NYHA):						
– I	21	53,8	19	48,7	22	55,0
– II	18	46,2	20	51,3	18	45,0
Частота приступов стенокардии в день:						
– от 2 до 3	3	7,7	3	7,7	2	5,0
– от 3 до 5	13	33,3	13	33,3	13	32,5
– >6	23	59,0	23	59,0	25	62,5
Число таблеток нитроглицерина в день:						
– от 3 до 5	6	15,4	6	15,4	6	15,0
– от 6 и >	33	84,6	33	84,6	34	85,0
Длительность заболевания:						
– до 3 нед.	1	2,6	10	25,6	11	27,5
– до 3 мес.	7	17,9	7	17,9	7	17,5
– до 6 мес.	21	53,8	21	53,8	21	52,5
– до 1 года	1	2,6	1	2,6	1	2,5
Сахарный диабет типа 2	1	2,6	0	0	0	0

Традиционная терапия включала аспирин (100 мг/сут) и плавикс (75 мг/сут), бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты по показаниям.

Одновременно проводили анализ прогностических факторов прогрессирования ИБС в группах, расчет апостериорной вероятности (АВ) события. Вероятность правильности диагноза или прогноза считалась достоверной, если АВ была равна или превышала 0,8. Клиническая характеристика больных с НС в группах представлена в табл.6.

Как установлено, по возрасту, полу, АД, ЧСС, числу больных НС с I, II и III В ФК по классификации E. Braunwald, уровню МК, КН, СКФ, глюкозы, ОХС, ТГ группы сформированы рандомизированно. На момент обследования с впервые возникшей стенокардией (IB ФК) было 20 (16,9%) больных, с прогрессирующей стенокардией (IIB ФК) – 45 (38,1%), со стенокардией покоя и физической нагрузки (III ФК) – 53 (44,9%), с ХСН (по NYHA) I ФК – 62 (52,5%), II ФК – 56 (47,5%). У 71 (60,2%) больного в день отмечалось более 6 приступов стенокардии, соответственно они принимали больше таблеток нитроглицерина в сутки. У 115 (97,4%) пациентов длительность заболевания составляла от 3 недель до 6 месяцев, что свидетельствует о тяжести заболевания. Оказалось, что больные с НС до 3-х недель вследствие нарастающей частоты ангинозных приступов потребляют таблеток нитроглицерина больше, чем больные с длительностью заболевания до 6 месяцев. У больных с длительностью НС до 3-х недель чаще возникало чувство страха за жизнь, снижалась трудоспособность из-за одышки и тахикардии.

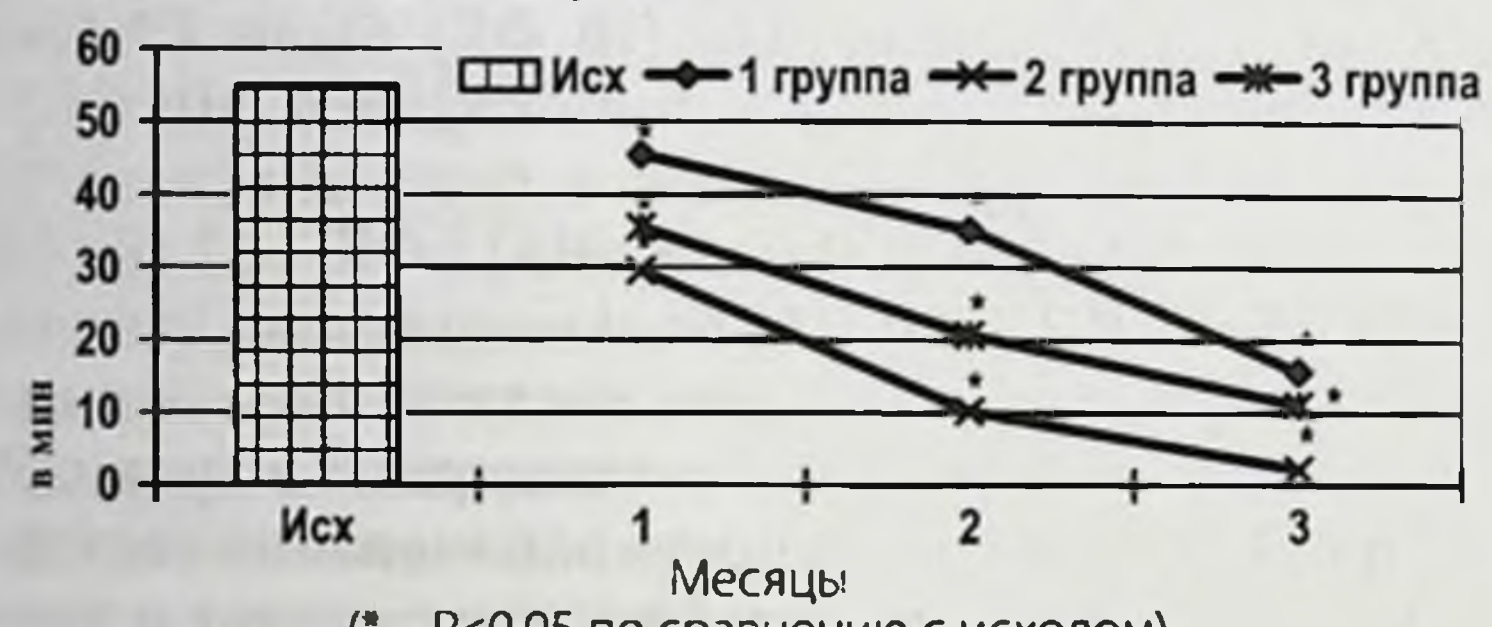
К концу курса лечения через 3 месяца у 3 (7,7%) больных 1-й группы с НС приступы протекали по типу ОКС, в том числе у 1 (2,6%) развился ИМ без зубца Q. У 5 (12,8%) пациентов отмечался переход в стабильную стенокардию, у 16 (41,0%) приступы купировались и больше не возобновлялись, у 3 (7,7%) приступы стенокардии удлинялись

более чем до 20 мин и не купировались нитроглицерином, у 7 (17,9%) приступы уменьшились и у 5 (13,1%) характер приступов стенокардии не изменился.

У 19 (48,7%) пациентов 2-й группы приступы купировались и больше не возобновлялись, у 12 (30,8%) перешли в СС, у 5 (12,5%) и у 8 (20,5%) приступы в среднем уменьшились более чем на 20 мин.

В 3-й группе больных у 10 (25,0%) пациентов НС перешла в СС, у 15 (37,5%) случаев приступы НС купировались и больше не возобновились, у 15 (37,5%) – приступы в среднем уменьшились с продолжительностью более чем на 20 мин.

После лечения у больных с НС продолжительность ишемии при ежемесячном мониторировании ЭКГ отчетливо снижалась (рис. 6).



(* – P<0,05 по сравнению с исходом).

Рис.6. Продолжительность ишемии при ежемесячном мониторировании ЭКГ у больных с НС, мин

Наиболее статистически значимое уменьшение продолжительности ишемического синдрома через 3 месяца после лечения зарегистрировано у больных 2-й группы. Продолжительность ишемии в этой группе была на 4,6 мин меньше, чем во 2-й (P<0,01), но все же к концу 3-месячной терапии приступы были статистически более продолжительными, чем во 2-й группе на 8,9 мин (P<0,001).

Сохранение длительной ишемии в группах больных (в основном 1-й и 3-й), возможно, связано с сохранившимися биохимическими показателями крови, которые отражают

состояние метаболического гомеостаза как в организме в целом, так и в различных органах и системах, в том числе и в сердечно-сосудистой.

Проведенные исследования показали, что после 3-месячной традиционной терапии (1-я группа) и лечения с включением Гепа-Мерц (2-я группа) и аллопуринола (3-я группа) регистрировались однонаправленные изменения биохимических параметров в крови больных с НС.

При этом наиболее заметные изменения происходили у больных 2-й группы. У пациентов 1-й группы к концу лечения уровень МК, КН, глюкозы, мочевины и СКФ, а также содержание $ХС_{общ}$ и ТГ существенно не изменились. Не изменились так же и показатели NO-системы и СОД в мембранах эритроцитов, кроме содержания NO, которое возросло на 17,5% (P<0,05), и iNOS, уровень которой уменьшился на 20,3% (P<0,001) при повышении активности СОД на 17,5% (P<005).

У пациентов 2-й группы уровень МК снизился на 22,5% (P<0,001), КН – на 4,6% (P>0,05), глюкозы – на 11,3% (P>0,05), показатель СКФ – на 13,7% (P<0,05), содержание мочевины повысилось на 26,7% (P<0,01), а $ХС_{общ}$ и ТГ снизилось на 14,9 и 12,9% (P<0,05). У больных 3-й группы уровень МК в сыворотке крови снизился на 10,9% (P>0,05), содержание КН повысилось на 1,3% (P>0,05), глюкозы возросло на 8,9% (P>0,05), концентрация $ХС_{общ}$ уменьшилась на 7,7% (P>0,05), ТГ – на 8,3% (P>0,05). В мембранах эритроцитов повышался уровень NO на 7,3% (P>0,05), активность NOS – на 20,5% (P<0,01), активность НР снижалась на 21,0% (P<0,001), $ONOO^-$ – на 16,7%, а скорость реакции СОД повысилась на 48,6% (P<0,05). Показатели, характеризующие функции печени, существенно улучшились у больных всех трех групп. После 3-месячной традиционной терапии (1-я группа) и приема аллопуринола (3-я группа) они достигли тех значений, которые были у больных с НС до приступа. У больных 2-й группы эти показатели были такими же, как в контроле (табл. 7).

Таблица 7

Показатели, характеризующие функцию печени, в группах больных с НС после 3-месячной терапии, M±m

Показатель	Контрольная группа	До приступа / В период приступа	Тр.леч., 1-я группа, n=39	Тр.леч.+Г-М, 2-я группа, n=39	Тр.леч.+А, 3-я группа, n=40
АСТ, мкат/л	0,07±0,010	0.10±0.005* / 0,13±0,010*	0,11±0,008*Δ^	0,08±0,009º^	0,10±0,010*Δ^
АЛТ, мкат/л	0,08±0,010	0.10±0.008* / 0,14±0,011*	0,12±0,010*Δ^	0,08±0,010º^	0,10±0,011*Δ^
ЩФ, мкмоль/л	0,54±0,038	0.66±0.040* / 0,83±0,051*	0,70±0,032*Δ^	0,57±0,039º^	0,69±0,026*Δ^
Билирубин общий, мкмоль/л	12,51±1,080	14.76±0.886* / 17,17±1,130*	15,13±0,706*Δ^	12,60±0,967º^	14,21±0,884*Δ^
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,58±0,215	4.20±0.320* / 5,21±0,340*	4,18±0,318*Δ^	3,70±0,248º^	4,10±0,265*Δ^
Общий белок, г/л	80,61±4,661	71.93±4.59* / 66,84±4,65*	71,70±4,603*Δ^	79,81±5,13º^	72,18±4,51^
ПТИ,%	100,20±10,65	95.81±5.583* / 90,63±5,463*	94,52±4,931*Δ^	98,66±9,68º^	97,32±5,16^
Тимоловая проба, ЕД/л	2,12±0,161	2.50±0.173* / 3,07±0,170*	2,70±0,148*Δ^	2,10±0,146º^	2,60±0,166*Δ^

*Примечание: * - Достоверно по сравнению с контролем; Δ – по сравнению со 2-й группой; º – по сравнению с 1-й группой; ^– по сравнению с данными в период приступа.*

Таблица 8

Биохимические показатели в крови до и после 3-месячной терапии больных НС, M±m

Показатель	Контроль, n=20	Исходные данные (в период приступа), n=118	1-я группа, n=39	2-я группа, n=39	3-я группа, n=40
МК, мкмоль/л	286,4±12,2	376,6±15,1***	371,8±21,8***	291,9±16,1^^^	335,6±16,5*
Экскреция МК, мг/сут	480,3±14,7	537,0±20,5*	520,7±28,1	492,3±25,0	498,8±25,9
КН, мкмоль/л	66,8±2,64	74,2±2,96	82,5±4,51**	70,8±3,77	75,2±4,0
Мочевина, ммоль/л	5,6±0,22	4,5±0,18***	4,9±0,26*	5,7±0,32^^	4,9±0,27*
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,25	5,3±0,22	6,0±0,32**	4,7±0,30	4,9±0,28
СКФ, мл/мин	99,6±5,2	114,6±4,8*	136,8±7,2***^	98,9±5,1^	100,5±5,4
NO, мкмоль/Hb	33,3±2,10	23,4±0,84***	23,9±1,40***	31,1±1,73^^^	25,1±1,29**
NOS, мкмоль/мин/Hb	11,9±0,81	8,3±0,35***	9,5±0,51*	11,1±0,63^^^	10,0±0,53^^
HP, мкмоль/мин/Hb	9,4±0,71	14,3±0,61***	11,4±0,55*^^^	9,8±0,52^^^	11,3±0,58*^^^
$ONOO^-$, мкмоль/Hb	0,08±0,005	0,12±0,005***	0,10±0,01*^^	0,08±0,004^^^	0,10±0,005**^^
СОД, УЕ/мл	1,19±0,06	0,97±0,039**	1,14±0,07^	1,20±0,0,07^^	1,15±0,06^
$ХС_{общ}$, ммоль/л	5,26±0,23	6,23±0,25**	6,2±0,35*	5,3±0,30^	5,75±0,31
ТГ, ммоль/л	2,12±0,09	2,40±0,10*	2,36±0,12	2,09±0,11^	2,20±0,10

*Примечание: * - Достоверно по сравнению с контролем (* – P<0,05; ** – P<0,01, *** – P<0,001); ^ – по сравнению с исходными данными (^ – P<0,05; ^^ – P<0,01; ^^^ – P<0,001).*

Следовательно, Гепа-Мерц улучшает функцию печени у больных с НС. Аллопуринол несколько эффективнее по действию на функцию печени, чем традиционное лечение. Улучшение функции печени должно было повлиять на метаболические процессы в других органах и системах, в том числе и в NO-системе мембран эритроцитов. В мембранах эритроцитов повысился уровень основных стабильных метаболитов: NO – на 32,9% (P<0,001), активности eNOS – на 33,7% (P<0,001); в то же время активность iNOS снизилась на 31,5% (P<0,001), а концентрация iNOS – на 33,3% (P<0,001). На этом фоне активность фермента АОС СОД возросла на 23,7% (P<0,01) (табл. 8). Следует подчеркнуть, что у больных 1-й группы все показатели азотисто-углеводно-холестеринового обмена, а также большинство параметров NO-системы после 3-х месяцев терапии практически не отличались от исходных значений. У пациентов 2- и 3-й групп существенно различались практически все показатели. При этом у 2-й группы большинство показателей азотисто-углеводного и холестеринового обмена в сыворотке крови и NO-системы, а также в мембранах эритроцитов имели существенные отличия от данных пациентов 3-й группы и практически не отличались от контроля.

Можно полагать, что различие в системе гомеостаза до и после проведенной терапии может служить одним из объяснений различий в оценке показателей прогноза и исхода заболевания. Исходя из полученных данных, чувствительность в группах больных была высокой – соответственно 73,1; 83,3 и 85,7 %. Специфичность связи приступов НС и уровня МК в 1-й группе составила 50,0%, во 2- и 3-й – 66,7 и 60,0 %, диагностическая точность – 82,1 и 82,5 %. Степень связи прогноза и исхода зависела от способа лечения.

В 1-й группе она составила 4,34, во 2- и 3-й – 10 и 9. Вероятность правильности диагноза или прогноза (АВ) в 1-й группе составляла 0,6, во 2 и 3-й – 0,85 и 0,81, что счи-

тается достоверным, если она равна и/или превышает 0,8 (табл. 9).

Таблица 9

Основные характеристики прогностических факторов прогрессирования НС у больных с бессимптомной ГУ после различных способов терапии

Характеристика прогностических факторов	1-я группа, n=39	2-я группа, n=39	P_{2-1}	3-я группа, n=40	P_{3-1}	P_{3-2}
Чувствительность, %	73,1	83,3	>0,001	85,7	>0,001	<0,25
Специфичность, %	50,0	66,7	>0,001	66,2	>0,001	>0,01
Доля правильных прогнозов, %	69,2	82,1	>0,001	82,5	>0,001	<0,5
ОР прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	14,0	4,0	>0,001	6,0	>0,001	>0,001
ОР иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	12,6	3,0	>0,001	6,4	>0,001	>0,001
Коэффициент асимметрии (степени связи прогноза и исхода)	4,34	10,0	>0,001	9,0	>0,001	>0,01
АВ	0,60	0,85	>0,001	0,81	>0,001	<0,25

Следовательно, имеется определенная зависимость между прогностическими показателями и уровнем МК в крови. Во 2- и 3-й группах к концу 3-месячной терапии отмечено значительное снижение МК, что согласуется со снижением частоты приступов стенокардии. В этих группах отмечается высокая чувствительность – 83,3 и 85,7%, специфичность – 66,7 и 66,2%, доля правильных прогнозов – 82,1; 82,5%, отмечен низкий показатель относительного риска (ОР) прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов 4,0-6,0, а также сниженный параметр ОР иного исхода в группе фактор-положитель-

ных пациентов – 3,0-6,4 и чрезвычайно высокий показатель степени связи прогноза и исхода (коэффициент асимметрии) – 10,0 и 9,0.

У больных 1-й группы с бессимптомной ГУ, которые получали только традиционную терапию, чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов составляли соответственно 73,1; 50,0 и 69,2%, а коэффициент асимметрии был равен 4,34%. Для большей убедительности вероятности правильности диагноза или прогноза нами использован также апостериорный расчет на основе теоремы Байеса. В 1-й группе вероятность правильного диагноза составила P=0,60, во 2- и 3-й – 0,83 и 0,81. Проведенный на основе уравнений Байеса анализ подтвердил правильность прогноза НС у больных 2-й и 3-й групп и значимость уровня МК как важного прогностического критерия прогрессирования ИБС. Это подтверждает и более высокая эффективность лечения больных 2-й и 3-й групп. У больных 2-й группы клинический эффект повысился на 19,3%, 3-й группы – на 10,6%. Видимо, основной причиной более низкой эффективности лечения больных 1-й группы было сохранение высокого уровня МК.

Таким образом, проведенные исследования показали следующее: высокий уровень МК у больных с бессимптомной ГУ является важным прогностическим фактором прогрессирования НС, что влияет на прогноз и исход заболевания. Включение в схему общепринятой терапии аллопуринола и Гепа-Мерц снижает уровень МК, повышает эффективность терапии, снижает показатель неблагоприятного прогноза и исхода у больных с бессимптомной ГУ. Это позволяет рекомендовать включение их в схему общепринятой терапии для коррекции нарушенного обмена пуринов, повышения эффективности лечения, улучшения прогноза заболевания у больных с НС с бессимптомной ГУ. По своей эффективности Гепа-Мерц не уступает аллопуринолу, что делает его препаратом выбора у больных с НС с бессимптомной ГУ.

На основании проведенных исследований можно сделать следующее заключение:

– у больных с прогрессирующей стенокардией и бессимптомной гиперурикемией выявлена четкая корреляционная зависимость (r=+0,83; P<0,001) тяжести клинической симптоматики от высокого уровня в крови МК;

– установлено, что показатель МК может быть маркером оценки прогностических факторов – чувствительности, специфичности, доли правильных прогнозов, высокой степени связи прогноза и исхода по коэффициенту асимметрии, вероятности правильного диагноза, прогностической ценности в диагностике прогрессирования нестабильной стенокардии у больных с ГУ;

– 3-месячное комплексное лечение с использованием аллопуринола и Гепа-Мерц приводит к снижению уровня МК в крови, в результате чего повышается эффективность лечения, уменьшается риск неблагоприятного прогноза и исхода у больных с бессимптомной ГУ и прогрессирующей нестабильной стенокардией;

– высокий уровень МК в крови является одной из основных причин снижения (на 19,3 и 10,5% по сравнению со 2- и 3-й группой) эффективности традиционной терапии у больных с бессимптомной ГУ и прогрессирующей нестабильной стенокардией.

Роль БГУ в механизмах формирования ДЭ у больных с ИБС, в том числе с СС, до конца не изучена. Вместе с тем установлено, что ГУ является промотором процессов гипоксии. Это объясняет механизм участия МК в кардиоренальных взаимодействиях и прогрессировании ССЗ, обосновывает включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, регулирующих уровень МК в организме больных с ИБС. Вместе с тем, как показывают данные литературы, этому вопросу уделяется недостаточное внимание.

Одной из задач нашего исследования было выявление взаимосвязи клинических проявлений заболевания у больных с СС и бессимптомной ГУ с уровнем МК, некоторыми по-

казателями, характеризующими биохимические параметры крови, обменные процессы в организме, в том числе печени, а также уровнем активности NO-системы при назначении в курс комплексной терапии аллопуринола и/или Гепа-Мерц. Характеристика больных с СС представлена в табл. 10.

Исследуемые группы, как и в предыдущих исследованиях, были рандомизированно распределены в зависимости от возраста, пола, показателей АД (САД, ДАД), ЧСС, наличия АГ. Постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 8 (10,9%) больных с СС. Все обследованные предъявляли жалобы на боль при физической нагрузке. Стенокардия напряжения II ФК имела у 29 (39,7%), III ФК – у 44 (60,3%). У 4 (5,5%) больных ИБС осложнилась ХСН I ФК (по классификации NYHA), у 11 (15,1%) – II ФК. Число приступов стенокардии в неделю в среднем составляло 3,7±0,56, а число таблеток нитроглицерина для купирования стенокардии – 4,7±0,58. Симптом одышки и развитие отеков на ногах выявлены у 14 (19,2%) и 11 (15,1%) больных с СС. Сахарным диабетом типа 2 страдали 5 (6,8%) пациентов. Длительность заболевания от 2 до 5 лет была у 55 (75,3%), больше 6 лет – у 18 (24,6%) больных. При исходном мониторировании ЭКГ суточная продолжительность ишемии во всех группах составила 44,3±2,99 мин. Одновременно для оценки эффективности лечения и прогноза заболевания нами до и после проводимого курса терапии использованы прогностические факторы, такие как чувствительность, специфичность, число благоприятных и неблагоприятных прогнозов, вероятность правильности прогнозов.

Важными критериями оценки эффективности лечения и прогноза течения заболевания являются частота, длительность и тяжесть ангинозных приступов. С целью объективизации данных о приступах стенокардии нами, как и при оценке эффективности терапии у больных с НС, использована шкала, в соответствии с которой ангинозные приступы оценивались в 0, 1, 2, 3 и 4 балла. В конце 3-месячного лечения проводился опрос с целью определения

числа пациентов, чувствовавших себя комфортно на фоне проводимого лечения, испытывающих временные эпизоды дискомфорта и считавших лечение недостаточным.

Таблица 10

Клиническая характеристика больных с СС, абс. (%)

Показатель	1-я группа, n=23	2-я группа, n=25	3-я группа, n=25
Возраст, лет	54,8±4,6	55,5±4,9	56,5±4,9
Пол: муж/жен	14/9	14/11	13/12
САД, мм рт.ст.	130,8±6,52	129,5±5,84	131,5±6,63
ДАД, мм рт.ст.	70,2±5,63	71,6±5,71	73,1±5,86
ЧСС, уд./мин	76,8±6,11	78,1±5,82	75,2±5,70
Число больных с АГ	5 (21,7)	4 (16,0)	5 (20,0)
Боль при физической нагрузке	23 (100)	25 (100)	25 (100)
ФК: II	9 (39,1)	10 (40,0)	10 (40,0)
III	14 (60,9)	15 (60,0)	15 (60,0)
ХСН (по NYHA): I ФК	2 (8,7)	1 (4,0)	1 (4,0)
II ФК	3 (13,0)	4 (16,0)	4 (16,0)
Частота приступов стенокардии в неделю:	6 (26,1)	6 (24,0)	7 (28,0)
– от 2 до 3	9 (39,1)	9 (36,0)	11 (44,0)
– от 3 до 5	8 (34,8)	10 (40,0)	7 (28,0)
– >6			
Число таблеток нитроглицерина в неделю: – до 3	9 (39,1)	10 (40,0)	10 (40,0)
– до 5	12 (52,2)	12 (48,0)	12 (48,0)
– от 6 и >	2 (8,7)	3 (12,0)	3 (12,0)
Одышка	5 (21,7)	5 (16,0)	4 (16,0)
Отеки на ногах	3 (13,0)	4 (16,0)	4 (16,0)
Сахарный диабет типа 2	1 (4,3)	2 (8,0)	2 (8,0)
Длительность заболевания, в том числе			
– от 2 до 5 лет	18 (78,3)	18 (72,0)	19 (76,0)
> 6 лет	5 (21,7)	7 (28,0)	6 (24,0)
Суточная ишемия (ЭКГ), мин	44,5±2,86	44,5±2,71	43,8±2,91

Протокол обследования включал определение уровня МК, СКФ, КН, NO, NOS, iNOS, ONO_2^-,$ХС_{общ}$, ТГ и глюкозы в крови, а также параметров, характеризующих функции печени.

Анализ полученных результатов показал, что к концу 3-месячного курса лечения приступы купировались и больше не возобновлялись у 6 (26,1%) больных 1-й группы, у 23 (92,0%) и 20 (80,0%) больных 2- и 3-й групп.

У 5 (21,7%) больных 1-й группы характер приступов не изменялся. Число приступов стенокардии уменьшилось соответственно у 9 (39,1%), 2 (8,0%) и 5 (20,0%) больных. У 1 (4,3%) больного 1-й группы приступ СС протекал по типу ОКС, который был купирован.

Следует отметить, что в среднем по группе отмечалась позитивная динамика: продолжительность ишемии по данным ежемесячного мониторирования ЭКГ уменьшилась (рис. 7). Суточная продолжительность ишемии уменьшилась во 2-й группе до 9,4 мин, в 3-й – до 10,8 мин (P<0,001), в 1-й – до 15,3 мин.

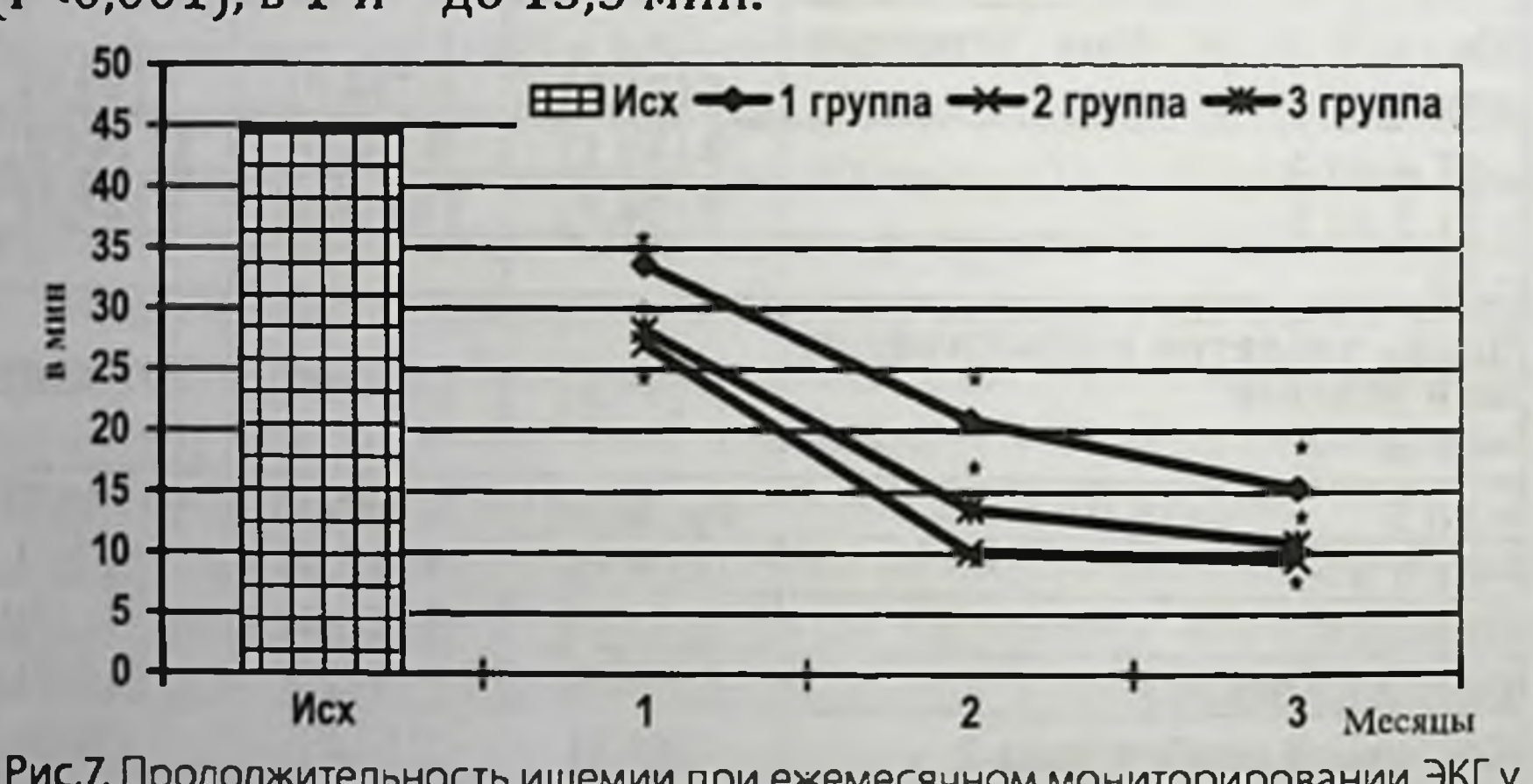


Рис.7. Продолжительность ишемии при ежемесячном мониторировании ЭКГ у больных с СС, мин. (* - P<0,05 по сравнению с исходом). При анализе показателей крови установлено, что у больных всех групп имело место снижение уровня МК в крови соответственно на 7,5 (P<0,05), 45,7 и 36,5% (P<0,001) (табл. 11).

Таблица 11

Активность азотисто-углеводного и холестеринового обмена в крови больных с СС после лечения, M±m

Показатель	Контрольная группа, n=20	1-я группа, n=23	2-я группа, n=25	3-я группа, n=25
NO, мкмоль/мг Hb	6,40± 0,15 2,80± 0,17	3,17± 0,15*	5,95± 0,16$^{\Delta,\#,+}$	5,05± 0,12$^{*\Delta,+}$
NOS, мкмоль/л/мг Hb	11,93± 0,83 4,20± 0,37	5,79± 0,39$^{*\Delta}$	10,94± 0,57$^{\Delta,\#,+}$	8,31± 0,48$^{*\Delta,+}$
iNOS мкмоль/л/мг Hb	9,43± 0,57 21,21± 1,50	19,37± 0,94$^{*\Delta}$	11,71± 0,96$^{\Delta,\#,+}$	15,51± 0,86$^{*\Delta,\#,+}$
ONO_2^-, мкмоль/мг Hb	0,08± 0,006 0,38± 0,020	0,14± 0,008$^{*\Delta}$	0,09± 0,004$^{\Delta,\#,+}$	0,11± 0,006$^{*\Delta,\#+}$
МК крови, мкмоль/л	268,41± 15,33 514,74± 37,39	475,20± 12,16*	279,88± 10,70$^{\Delta,\#,+}$	327,16± 11,25$^{*\Delta,\#,+}$
КН, мкмоль/л	66,83± 4,20 93,12± 5,52	80,15± 3,57$^{*\Delta}$	67,92± 3,19$^{\Delta,\#}$	69,30± 3,65$^{\Delta,\#,+}$
Мочевина, мкмоль/л	5,63± 0,21 3,44± 0,16	3,96± 0,16$^{*\Delta}$	4,45± 0,15$^{*\Delta,\#}$	4,44± 0,15
Глюкоза крови, ммоль/л	4,72± 0,25 6,93± 0,39	5,54± 0,19$^{*\Delta}$	4,74± 0,18 $^{\Delta,\#}$	4,89± 0,17$^{\Delta}$
СКФ, мл/мин	99,60± 7,31 115,94± 5,51	110,81± 7,49	123,95± 7,13$^{*\Delta,\#,+}$	120,80± 6,80*
$ХС_{общ}$, ммоль/л	5,26± 0,261 6,89± 0,20	6,09± 0,213*	5,29± 0,221$^{\Delta,\#}$	5,53± 0,228$^{\Delta}$
ТГ, ммоль/л	2,12± 0,161 2,82± 0,125	2,66± 0,115*	2,15± 0,121$^{\Delta,\#}$	2,27± 0,118$^{\Delta}$
СОД, УЕ/мл	2,41± 0,18 1,13± 0,06	1,37± 0,07*	2,05± 0,09$^{*\Delta}$	1,86± 0,08$^{*\Delta}$

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

Отмечено выраженное снижение уровня КН в крови на 13,9 (P<0,05), 27,1 и 25,6% (P<0,01), глюкозы – на 20,0 (P<0,05), 31,6 и 29,4% (P<0,01), относительное возрастание показателя СКФ – соответственно на 0,2 (P<0,1), 6,9 (P>0,05) и 4,2% (P>0,05). ХС – на 23,2 (P<0,05) и 19,7% (P<0,01), ТГ – на, 23,7 (P<0,05) и 19,5% (P<0,01). Следует отметить, что

традиционное лечение (1-я группа) и традиционное лечение в комплексе с аллопуринолом существенно улучшало показатели функций печени у больных с СС. Выявлено четкое снижение уровня трансаминаз, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы, повышение содержания общего белка и ПТИ по сравнению с данными в период приступа. У больных 3-й группы такие показатели, как уровень АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина общего и прямого, были существенно ниже, чем в 1-й группе. Вместе с тем у больных 1- и 2-й групп все изучаемые параметры функции печени еще значительно отличались от контроля (табл. 12). В то же время у больных, которым в комплекс традиционного лечения включали препарат Гепа-Мерц, после 3-месячной терапии уровень в крови трансаминаз, АСТ и АЛТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы, содержания общего белка и ПТИ практически не отличался от контроля. Следовательно, у больных с СС Гепа-Мерц восстанавливает нарушенную функцию печени. На фоне улучшения показателей пуринового, азотистого обмена и липидного обмена параметров функций печени отмечаются позитивные сдвиги в обмене NO-системы в мембранах эритроцитов.

Анализ полученных результатов показал, что в конце 3-месячного лечения в мембранах эритроцитов повышается функциональная активность NO-системы. Об этом свидетельствует существенное увеличение уровня основных стабильных метаболитов NO в мембранах эритроцитов: в 1-й группе – на 13,2% ($P<0,05$), во 2-й – на 112,5%, в 3-й – на 80,3% ($P<0,001$), активности эндотелиальной NOS – соответственно на 15,5% ($P<0,01$), 45,2 и 28,3% ($P<0,001$). Повышение уровня NO и eNOS ассоциировалось со снижением содержания ONO_2^- в мембранах эритроцитов – соответственно на 15,8 ($P<0,05$), 76,3 и 28,9% ($P<0,001$), а также активности iNOS – на 28,7($P<0,01$), 44,8 и 26,9% ($P<0,001$). По-видимому, уменьшение образования ONO_2^- связано с увеличением активности фермента АОС СОД, которая к концу 3-месячного курса лечения у больных 1-й группы возросла на 21,2 ($P<0,01$), 2-й и 3-й – на 81,4 и 46,9% ($P<0,001$).

Таблица 12

Показатели, характеризующие функцию печени, у больных с СС после 3-месячной терапии, M±m

Показатель	Контрольная группа	До приступа / В период приступа	Тр. леч., 1-я группа, n=39	Тр. леч.+Г-П, 2-я группа, n=39	Тр. леч.+А, 3-я группа, n=40
АСТ, мкат/л	0,07±0,010	0,12±0,011* / 0,17±0,008*	0,13±0,009*Δ^	0,07±0,010º^	0,10±0,010*Δº^
АЛТ, мкат/л	0,08±0,010	0,14±0,009* / 0,18±0,010*	0,15±0,011*Δ^	0,08±0,012º^	0,11±0,010*Δº^
ЩФ, мкмоль/л	0,54±0,038	0,91±0,068* / 1,20±0,080*	0,84±0,052*Δ^	0,56±0,042º^	0,69±0,053*Δ^
Билирубин общий, мкмоль/л	12,51±1,080	17,30±1,231* / 22,49±1,962*	17,50±1,132*Δ^	12,69±0,997º^	16,10±0,946*Δ^
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,58±0,215	5,16±0,338* / 6,75±0,410*	5,39±0,270*Δ^	3,71±0,187º^	4,96±0,225*Δ^
Общий белок, г/л	80,61±4,661	70,35±4,16* / 60,10±4,260*	68,63±4,058*Δ^	80,44±6,421º^	69,40±5,540^
ПТИ,%	100,20±10,65	91,10±5,554* / 80,64±5,130*	86,70±5,108*Δ^	98,65±5,102º^	90,80±6,113*Δ^
Тимоловая проба, ЕД/л	2,12±0,161	2,97±0,169* / 3,98±0,185*	2,55±0,152*Δ^	2,15±0,136º^	2,47±0,145*Δ^

Примечание: – Достоверно по сравнению с контролем; Δ – по сравнению со 2-й группой; º - по сравнению с 1-й группой; ^– по сравнению с данными в период приступа.*

Высокий уровень в крови больных с СС глюкозы, ХС, ТГ, который снижался после лечения, свидетельствует о важности их показателей в прогрессировании метаболического синдрома.

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

Следовательно, наиболее заметное улучшение обмена в NO-системе, МК, экскреции МК, снижение уровня КН в крови, глюкозы, повышение СКФ, уменьшение количества атерогенных липидов $ХС_{общ}$, ТГ отмечалось у пациентов 3-й группы.

Чтобы обосновать важность ГУ в механизмах развития эндотелиальной дисфункции у больных с СС, мы провели корреляционный анализ между уровнем МК в крови и показателями, характеризующими состояние NO-системы в мембранах эритроцитов.

До лечения повышенный уровень МК коррелировал со снижением уровня NO ($r=-0,73$, $P<0,001$) и eNOS ($r=-0,84$, $P<0,001$), высокой активностью НР ($r=+0,96$, $P<0,001$) и содержанием ONO_2^- ($r=+0,98$, $P<0,001$). Следовательно, высокий уровень МК в крови – важный фактор эндотелиальной дисфункции и развития СС.

В настоящее время доказано, что молекула NO является основным медиатором сосудистого эндотелия, который обладает вазодилатирующим эффектом, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, регулирует целый ряд важнейших физиологических функций организма. Недостаточная продукция или ускоренный распад NO приводит к развитию таких тяжелых ССО, как гипертонический криз, инсульт, ОКС. Важное место в развитии ССО занимают индуцированная форма NO – iNOS, а также ONO_2^-, уровень которых у наших больных был повышен. Видимо,

снижение уровня NO было связано с угнетением eNOS и ONO_2^-. Установлено, что ONO_2^- образуется в результате реакции NO с супероксидным анионом кислорода (O_2^-), который в избытке образуется в мембранных структурах при гипоксических состояниях организма, в том числе и ИБС. Увеличению ONO_2^- способствует интенсивное образование NO вследствие стимуляции индуцированной формы NOS (iNOS). В наших исследованиях маркером iNOS выступает HP, активность которой связана с iNOS, и изменение HP соответствует уровню активности iNOS . Большинство авторов связывают развитие сосудистых событий и формирование ИБС с гиперэкспрессией и увеличением содержания ONO_2^- в эндотелиальной ткани.

В связи с этим обосновано назначение в курс терапии больных с ИБС препаратов, корректирующих уровень МК в крови. Одним из препаратов, снижающих содержание пуринов у больных с ГУ, является аллопуринол. На фармацевтическом рынке появился более активный препарат, влияющий на пуриновый обмен, – L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц). Гепа-Мерц обладает также гепатопротективным и цитопротективным эффектами, повышает антиоксидантную активность мембран, их энергетический потенциал.

У больных с СС, получавших в комплексе со стандартной терапией аллопуринол и Гепа-Мерц, увеличивалась экскреция МК с мочой, что, несомненно, было связано с повышением СКФ. Вследствие этого, видимо, уменьшалось выведение из организма избыточного количества МК и креатинина, что проявилось уменьшением их количества в крови.

Восстановление нарушенного баланса МК и креатинина сопровождалось существенным возрастанием уровня NO в мембранах эритроцитов, активности eNOS, снижением экспрессии активности HP и уровня ONO_2^-, восстановлением до контрольных значений содержания глюкозы в крови. Улучшение метаболических систем, характеризую-

щих функциональную активность почек (СКФ), экспрессия МК и креатинина крови, активность NO-системы были существенно лучше у больных с СС 2-й группы, которые получали Гепа-Мерц, чем при назначении аллопуринола. Важно подчеркнуть, что у больных 1-й группы сохранялась прочная корреляционная связь МК крови с уровнем NO, eNOS, HP и ONO_2^-: соответственно r=-0,58; -0,61; +0,70 и 0,83 (P<0,001), тогда как во 2- и 3-й группах она ослабевала, и в конце 10-х суток лечения составила r=-0,29-0,19 и -0,30-0,16; 0,25-0,17 и +0,31-0,16.

С учетом важности МК в модуляции биохимических показателей крови была проведена оценка ее прогностической значимости у больных после лечения. Как видно из табл. 13, наиболее высокие специфичность (95,4%) и чувствительность (75,0%) отмечались у пациентов 2-й группы, у которой после лечения уровень МК в крови снижался максимально. У больных 3-й группы специфичность и чувствительность составляли соответственно 85,7 и 75,0%. На специфичность у больных 1-й группы повлияло большое количество отрицательных результатов – у 4 (17,4%), развитие приступа стенокардии по типу ОКС – у 1 (4,3%) и достаточно большое количество ложноположительных результатов – у 6 (26,1%). В связи с более низким показателем чувствительности и специфичности в 1-й группе больных отмечен высокий параметр ОР прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов (8,0), ОР иного исхода в этой группе (8,8), а также низкий коэффициент асимметрии (2,2), чем у пациентов 3- и 2-й групп. В то же время у больных с СС 1-й группы, как и 3-й, и 2-й, доля правильных прогнозов и АВ правильности диагноза были довольно высокими, составляя в 1-й группе 71,9 и 0,72; во 2-й – 92,3 и 0,90, в 3-й – 84,0 и 0,85. Сравнив клиническую эффективность в разных группах, мы обнаружили, что эффективность общепринятой терапии при дополнительном назначении аллопуринола (3-я группа) повысилась на 50,8%, а при дополнительном на-

значении препарата Гепа-Мерц (2-я группа) – на 55,0%, т.е. эффективность общепринятой традиционной терапии и Гепа-Мерц оказалась выше, чем аллопуринола на 4,2%.

Таблица 13

Основные характеристики прогностических факторов прогноза прогрессирования ИБС у больных с СС с бессимптомной ГУ

Характеристика прогностических факторов	1-я группа, n=23	2-я группа, n=25	P_{2-1}	3-я группа, n=25	P_{3-1}	P_{3-2}
Чувствительность, %	58,8	95,4	>0,001	85,7	>0,001	<0,25
Специфичность, %	57,1	75,0	>0,001	75,0	>0,001	>0,01
Доля правильных прогнозов, %	71,9	92,3	>0,001	84,0	>0,001	<0,5
ОР прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,0	5,0	>0,001	5,0	>0,001	>0,001
ОР иного исхода в группе фактор-положительных пациентов	8,8	3,4	>0,001	4,1	>0,001	>0,001
Коэффициент асимметрии (степени связи прогноза и исхода)	2,2	63,0	>0,01	18,0	>0,001	>0,001
АВ	0,72	0,90	>0,001	0,85	>0,001	>0,001

В 1-й группе специфичность и чувствительность были наименьшими – 57,1 и 58,8.

Следовательно, проведение диагностических и прогностических тестов оправданно у больных с назначением аллопуринола и Гепа-Мерц. Именно в этих группах установлена наибольшая эффективность тестов, определяющих чувствительность и специфичность диагностики и прогно-

за заболевания, результаты которых помогали уточнить вероятность заболевания, определяли значимость ГУ в развитии и прогрессировании СС, а также обосновывали необходимость назначения этим больным корректоров пуринового обмена – аллопуринола и Гепа-Мерц.

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

– у больных с СС отмечается скрытая форма ГУ, которая ассоциируется с метаболическими расстройствами в тканях организма, в том числе функции печени, и эндотелиальной дисфункцией;

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

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

– аллопуринол в меньшей мере, чем Гепа-Мерц потенцирует эффекты стандартной терапии больных с СС, менее значимо улучшает нарушенный баланс NO-системы в мембранах эритроцитов. Выявленная корреляционная зависимость между основными показателями NO-системы – NO, eNOS, HP, ONO_2^- и уровнем МК в крови подтверждает необходимость включения препарата Гепа-Мерц как патогенетически обоснованного средства коррекции ГУ и повышения эффективности терапии у больных с СС;

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

– определение уровня МК, наряду с другими показателями крови (КН, глюкоза, $ХС_{общ}$, ТГ, СКФ, экскреция МК с мочой), а также показателями, характеризующими функцию печени и активность NO-системы в мембранах эритроцитов (NO, NOS, ONO_2^-, НАДФН-зависимой НР), повышает чувствительность и специфичность прогностических критериев, долю и вероятность правильных прогнозов исхода заболевания у больных с ИБС СС.

Глава 4

Влияние аллопуринола и Гепа-Мерц на NO-реактивность эндотелия, клиническое течение у больных нестабильной и стабильной стенокардией с бессимптомной гиперурикемией

Э. Н. Ташкенбаева, А. Л. Аляви, Д. Х. Тогаев. Бессимптомная гиперурикемия: патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция

Глава 4. Влияние аллопуринола и Гепа-Мерц на NO-реактивность эндотелия, клиническое течение у больных нестабильной и стабильной стенокардией с бессимптомной гиперуикемией

NO-реактивность эндотелия оценивали по показателям NO, NOS, HP и $ONOO^-$ до и после лечения. Одновременно рассчитывали связь МК (Rc) с NO-РЭС – интегральным коэффициентом.

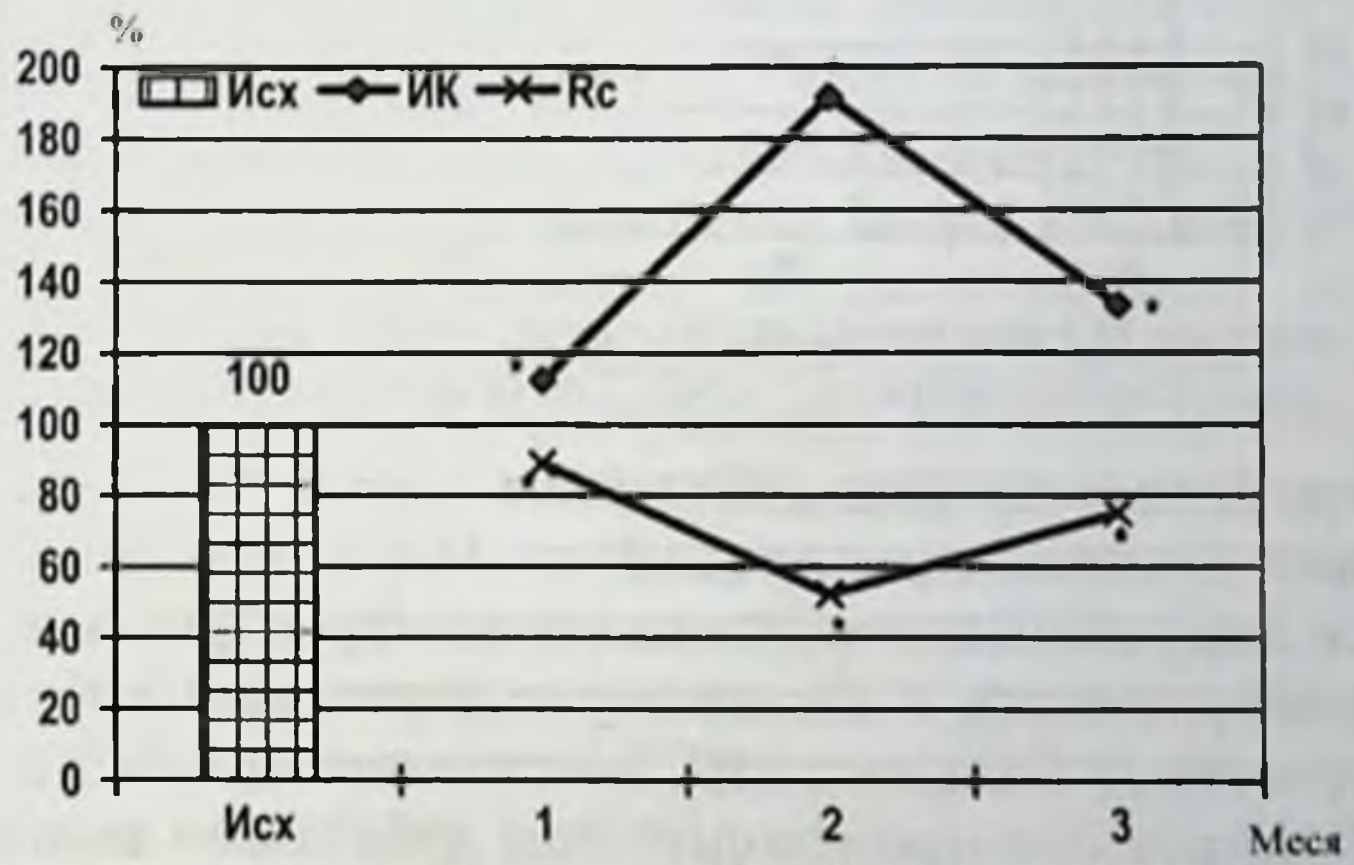


Рис.8. Показатели состояния NO-реактивности (ИК) и влияния МК на резистентность эндотелия у больных с НС через 3 месяца лечения(* – P<0,05 по сравнению с исходными данными).

В группах больных с НС и СС показатели, характеризующие состояние резистентности эндотелия сосудов, после лечения улучшились. У больных с НС 1-й группы NO-реактивность эндотелия через 3 месяца традиционного лечения повысилась на 12,5% (P<0,05), 2-й – на 91,7%

(P<0,001), 3-й – на 33,3% (P<0,001). Снизился показатель Rc: у больных 1-й группы – на 11,0% (P<0,05), 2-й – на 47,7% (P<0,001), 3-й – на 24,9% (P<0,01) (рис. 8).

Аналогичные данные получены у больных с СС. Так, показатель NO-РЭС у больных 1-й группы с СС после 3-х месяцев лечения вырос на 37,0% (P<0,01), 2-й – на 59,3% (P<0,001), 3-й – на 48,1%. Rc через 3 месяца лечения снизился соответственно на 43,3 (P<0,001), 54,2 и 47,5% (P<0,001) (рис. 9).

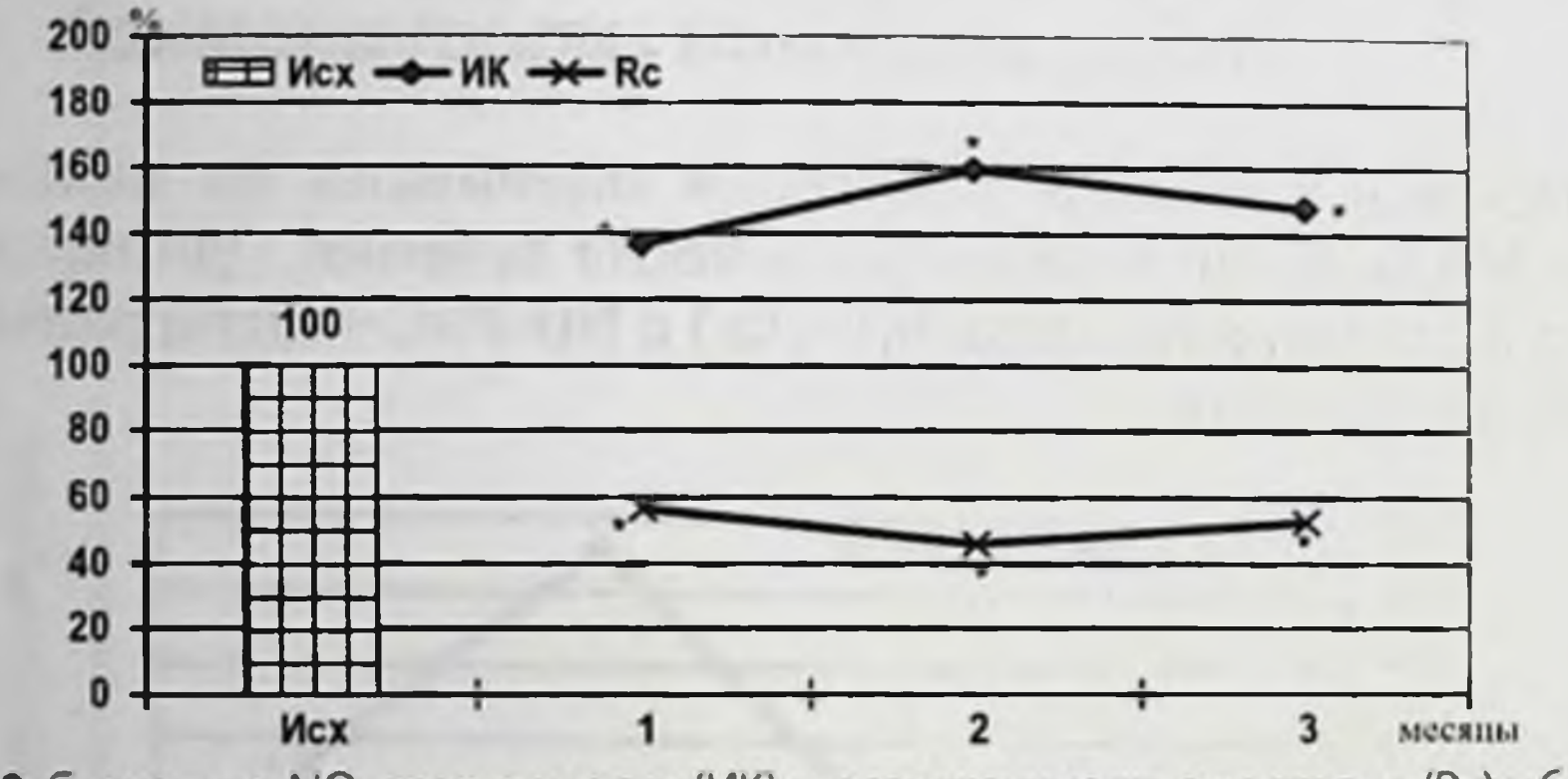


Рис.9. Состояние NO-реактивности (ИК) и резистентность эндотелия (Rc) у больных с СС через 3 месяца лечения (* – P<0,05 по сравнению с исходными данными).

Следовательно, под действием аллопуринола и еще в большей степени препарата Гепа-Мерц позитивно повышается нарушенная эндотелиальная функция, возрастает ее резистентность к высокому содержанию МК в крови. Вместе с тем, у больных с НС восстановление NO-реактивности эндотелия происходит под действием как аллопуринола, так и Гепа-Мерц более выраженно, чем у больных с СС. У пациентов 2-й группы с НС показатель NO-РЭС практически был на уровне контроля, тогда как у больных с СС 3-й группы через 3 месяца лечения оставался ниже контроля на 16,7% (P<0,05). У больных 2-й группы с НС и СС показатель Rc к концу 3-месячной терапии был на уровне контроля, тогда как в 3-й группе он все еще превышал контроль на 49,8 и 19,8% (P<0,001 и P<0,05) (табл. 14).

Таблица 14

Состояние NO-реактивности (ИК) и ее связь с уровнем МК крови больных с НС и СС до и после 3- месячного лечения, M±m

Показатель	Контрольная группа, n=20	Исход	1-я группа	2-я группа	3-я группа
НС, n=118					
ИК	0,48±0,012	0,24±0,012*	0,27±0,011*	0,46±0,025^	0,32±0,016*^
Rc	2,09±0,091	4,17±0,333*	3,71±0,191*	2,18±0,10^	3,13±0,146*^
СС, n=73					
ИК	0,48±0,012	0,27±0,010*	0,37±0,017*^	0,43±0,011*^	0,40±0,012*^
Rc	2,09±0,091	4,76±0,291*	2,70±0,109*^	2,18±0,056^	2,50±0,072*^

*Примечание: P<0,05: * – по сравнению с контролем; ^ – по сравнению с исходными данными.*

Следовательно, эффективность лечения аллопуринолом и Гепа-Мерц зависит как от тяжести клинического течения заболевания, так и от свойств фармакологических препаратов. Гепа-Мерц действует более выраженно, чем аллопуринол на повышение NO-реактивности эндотелия, изучаемой на патофизиологической модели гладкого эндотелия мембран эритроцитов у больных с НС и СС. NO-реактивность у больных с НС, получавших Гепа-Мерц, была выше, чем у пациентов, принимавших аллопуринол, на 43,8% (P<0,001), у больных с СС – на 7,5% (P<0,05). Что касается показателя Rc, то связь ИК с уровнем МК в крови снижается: у больных 2-й группы с НС по сравнению с 3-й группой – на 30,4% (P<0,01), с СС – на 12,8% (P<0,05). У больных 1-й группы с НС и СС показатели ИК и Rc существенно отличались от таковых у пациентов 2- и 3-й групп, которые получали аллопуринол и/или Гепа-Мерц.

Так, по сравнению с 3-й группой у больных 1-й группы с НС через 3 месяца лечения показатель ИК был ниже на 15,6% (P<0,05), а Rc, напротив, выше на 18,5% (P<0,05); по сравнению со 2-й группой – соответственно на 41,3 и 70,2% (P<0,001). У больных с СС 1-й группы показатель ИК

был ниже, чем в 3-й группе на 7,5% (P<0,05), а по сравнению со 2-й – на 13,9% (P<0,05), показатель Rc – соответственно на 8,0 (P<0,05) и 23,9% (P<0,02).

Следовательно, аллопуринол и Гепа-Мерц повышают эффективность традиционного лечения благодаря увеличению NO-реактивности эндотелия и снижению чувствительности эндотелия к агрессивному действию высокого содержания МК в крови. Чтобы обосновать это предположение, мы провели оценку связи клинических проявлений заболевания с уровнем МК в крови с использованием специальной шкалы, в соответствии с которой были выделены следующие градации коэффициента эффективности (КЭ) снижения частоты ангинозных приступов:

0 баллов – боли отсутствуют, уровень МК и показатель NO-РЭС в пределах контроля;

1 балл – боли продолжительностью менее 20 мин, без динамики ЭКГ, различие показателей МК и NO-РЭС по сравнению с контролем в пределах 10–15%;

2 балла – боли продолжительностью менее 20 мин, динамика ЭКГ, различие МК и NO-РЭС по сравнению с контролем в пределах 20–25%;

3 балла – боли продолжительностью 20 мин и более, без динамики ЭКГ, различие показателей МК и NO-РЭС от 35 до 40%;

4 балла – боли продолжительностью более 20 мин, с динамикой ЭКГ, различием показателей МК и NO-РЭС более 35%, а также сопровождающейся симптоматикой ОКС.

По разработанному вопроснику проводилась также самооценка качества 3-месячного лечения с целью определения числа пациентов, чувствовавших себя комфортно на фоне лечения, испытывающих эпизоды дискомфорта и считавших лечение недостаточным. До лечения пациенты с НС и СС с 2 баллами составляли соответственно 1,7 и 4,1%, 3 баллами – 8,5 и 28,8%, 4 баллами – 89,8 и 67,1%. 100% больных оценивали амбулаторное лечение как недостаточное (табл. 15).

Таблица 15

Характеристика приступов стенокардии, оцениваемых в баллах, и самооценка качества лечения после 3-месячной терапии больным с НС и СС

Оценка состояния больных	НС, n=118								СС, n=73							
	до лечения		1-я группа, n=39		2-я группа, n=39		3-я группа, n=40		до лечения		1-я группа, n=23		2-я группа, n=25		3-я группа, n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В баллах:																
0	–	–	15	38,5	36	92,3	31	77,5	–	–	8	34,8	24	96,0	17	68,0
1	–	–	11	28,2	2	5,1	6	15,0	–	–	9	39,1	1	4,0	5	20,0
2	2	1,7	5	12,8	1	2,6	3	7,5	3	4,1	5	21,7	м	–	3	12,0
3	10	8,5	5	12,8	–	м	1	2,5	21	28,8	1	4,3	м	–	–	0
4	106	89,8	3	7,7	–	–	м	м	49	67,1	–	–	–	–	–	0
Самооценка качества лечения:																
– позволяет чувствовать себя комфортно	–	–	18	46,2	37	94,9	32	80,0	–	–	14	60,9	23	92,0	21	84,0
– остаются эпизоды дискомфорта	–	–	12	30,8	1	2,6	5	12,5	–	–	6	26,1	2	8,0	3	12,0
– лечение недостаточное	118	100	9	23,1	1	2,6	2	5,0	73	100	3	13,0	-	-	1	4,0

Оценку 0 баллов результата 3-месячного лечения дали соответственно 38,5 и 34,8% больных с НС и СС 1-х групп, 1 балл – 28,2 и 39,1%, 2 балла – 12,8 и 21,7%, 3 балла – 12,8 и 4,3%, 4 балла – 7,7 и 0%.

После лечения чувствовали себя комфортно соответственно 46,2 и 60,9% пациентов, отмечали эпизоды дискомфорта – 30,8 и 26,1%, считали, что лечение недостаточно, – 23,0 и 13,0% больных.

Во 2-й группе (табл. 16) эффективность лечения 0 баллов оценили 92,3 и 96,0% больных с НС и СС, 1 балл – 5,1 и 4,0%, 2 балла – 2,6 и 0%.

Таблица 16

Показатель КЭ в группах больных с НС и СС после 3-месячной терапии, %

Оценка состояния больных	НС, n=118			СС, n=73		
	$КЭ_{3-1}$	$КЭ_{2-1}$	$КЭ_{2-3}$	$КЭ_{3-1}$	$КЭ_{2-1}$	$КЭ_{2-3}$
В баллах:						
0	33,6	41,1	8,7	32,3	46,8	17,1
1	30,5	69,4	49,3	32,3	81,4	66,7
2	24,6	66,2	48,5	28,8	64,3	78,0
3	67,3	85,2	98,0	91,9	91,8	0
4	85,7	85,7	0	0	0	0
Самооценка качества лечения:						
– позволяет чувствовать себя комфортно	26,8	34,5	8,5	15,9	20,3	4,5
– остаются эпизоды дискомфорта	46,3	84,4	65,6	37,0	50,8	20,0
– лечение недостаточное	64,3	79,7	31,6	52,9	77,0	92,3
Среднее, %	47,4	68,3	38,8	36,4	54,1	34,8

Примечание: $КЭ_{3-1}$ – сравнение 3-й группы с 1-й; $КЭ_{2-1}$ – сравнение между 2- и 1-й группами, $КЭ_{2-3}$ – сравнение между 3- и 2-й группами.

После лечения ощущали комфорт 94,9 и 92,0% пациентов, эпизоды дискомфорта сохранялись у 2,6 и 8%, лечение посчитали недостаточным – 2,6 и 0% больных.

В 3-й группе после 3-х месяцев терапии оценку по результатам лечения в 0 баллов дали соответственно 77,5 и 68,0% больных, 1 балл – 15,0 и 20,0%, 2 балла – 7,5 и 12,0, 3 балла – 2,5 и 0%, 4 балла не отмечено ни в одном случае. Чувство комфорта ощущали 80,0 и 84,0% пациентов, эпизоды дискомфорта отмечали 12,5 и 12,0%, лечение считали недостаточным 5 и 4% опрошенных.

Полученные данные показали, что дополнительное назначение больным с НС и СС аллопуринола и Гепа-Мерц повышает эффективность лечения, что сопровождается снижением частоты ангинозных приступов, улучшением качества жизни больных. Эффективность терапии в 3-й группе была выше, чем в 1-й соответственно на 47,4 и 36,4%, во 2-й группе по сравнению с 1-й группой – на 68,3 и 54,1%, а в 3-й группе по сравнению со 2-й – на 38,8 и 34,8%.

Таким образом, эффективность традиционного лечения существенно повышается в группах больных с НС и СС, которые получали Гепа-Мерц и аллопуринол. При этом Гепа-Мерц повышает КЭ более значимо, чем аллопуринол.

Одной из возможных причин различия в эффективности лечения между группами больных, которым назначали аллопуринол и Гепа-Мерц, видимо, является влияние препаратов на обмен МК. На основании полученных данных можно сделать следующее заключение:

– аллопуринол и Гепа-Мерц повышают эффективность терапии больных с НС и СС, способствуют снижению частоты ангинозных приступов, дозы и длительности приема нитратов, предотвращают развитие ОКС;

– целесообразно назначение больным с НС и СС с бессимптомной ГУ аллопуринола и Гепа-Мерц не только с целью профилактики, но и для лечения ОКС.

Глава 5

Влияние Гепа-Мерц в комплексной терапии на формирование регрессии зоны некроза, уровень мочевой кислоты в крови и активность NO-системы у больных острым инфарктом миокарда с бессимптомной гиперурикемией

Э. Н. Ташкенбаева, А. Л. Аляви, Д. Х. Тогаев. Бессимптомная гиперурикемия: патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция

Глава 5. Влияние Гепа-Мерц в комплексной терапии на формирование регрессии зоны некроза, уровень мочевой кислоты в крови и активность NO-системы у больных острым инфарктом миокарда с бессимптомной гиперурикемией

Роль гиперурикемии как предиктора неблагоприятного прогноза у больных с ОКС 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 снижение 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 ОКС аллопуринол не нашел практического применения в качестве средства патогенетически обоснованной коррекции нарушенного пуринового обмена у больных с ОИМ.

В последние годы важная роль в формировании ИБС и гипоксического поражения сердца отводится ЭД и на-

рушениям синтеза NO. Вместе с тем известно, что NO используется в орнитиновом 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 Гепа-Мерц. Однако влияние этого препарата, а также аллопуринола на обмен МК и NO-систему у больных с ОИМ 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 периинфарктную зону и участки репарации от прогрессирующего повреждения, можно ограничить объем окончательного некротического поражения [108].

Данные, касающиеся вымывания в кровоток кардиоспецифического фермента, представлены в табл. 17, из которой следует, что пик активности КФК и МВ КФК и время его снижения в крови были не сопоставимы. Это 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, видимо, было более выраженное влияние его на увеличение вымывания 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.

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.

Таблица 17

Показатели динамики формирования и регрессии зоны некроза у больных с ОИМ в первые сутки интенсивного лечения, M±m

Показатель	Умеренно высокое содержание МК в крови, n=42	Чрезмерно высокое содержание МК в крови, n=63	Δ_{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

На сократительную функцию миокарда расходуется более половины генерируемых в кардиомиоцитах АТФ, и

ослабление ее синтеза лимитирует контрактильную 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 в крови, видимо, связано с его детергентным действием на мембранные структуры кардиомиоцитов. Из представленных данных табл. 18 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 содержанием МК – на 116,4% (P<0,001).

Таблица 18

Уровень МК в сыворотке крови больных с ОИМ в 1-е сутки интенсивного лечения (M±m)

Показатель	Умеренно высокое содержание МК в крови, n=42	Чрезмерно высокое содержание МК в крови, n=63	Δ_{2-1},%	P_{2-1}
Пик содержания МК, мкмоль/л	401,7±15,51	581,0±24,50	+59,4	<0,001
Время достижения пика содержания МК, ч	8,4±0,52	10,6±0,60	+26,2	<0,01
Время восстановления содержания МК, ч	55,1±3,06	68,3±2,89	+24,0	<0,002

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 другие жизненно важные органы и системы. 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 была 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 МВ КФК 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 Гепа-Мерц и аллопуринола в сравнительном аспекте с группой больных ОИМ, леченных 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- 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 Гепа-Мерц, выявлено статистически значимое отличие от показателей 1- и 3-й групп и данных при поступлении в стационар. Так, в отличие от пациентов 1- и 3-й групп показатель ФВ повысился на 5,14 и 5,01%, КДИ – на 8,62 и 8,3 мл/м^2, КСИ – на 8,6 и 8,45 мл/м^2. По сравнению с периодом поступления этих больных в стационар ФВ возросла на 6,54%, КДИ – на 10,11 мл/м^2, КСИ – на 9,5 мл/м^2 (табл. 19). 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/м^2. Необходимо также указать, что одним из основных показателей систолической функции левого же-

лудочка 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 увеличении или уменьшении МК более чем на 6%.

Из полученных данных следует, что только у больных 2-й группы после 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 Гепа-Мерц (2-я группа), в отличие от пациентов 1- и 3-й групп, отмечается более выраженное благоприятное клиническое течение заболевания.

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

Одной из важных задач лечения больных с ОИМ было максимально быстрое и полное устранение ангинального 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 мин 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 мин с последующим введением той же дозы каждые 2–3 мин 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% –ного 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 мониторирования ЭКГ. При достижении оптимальных показателей гемодинамики и отсутствии рецидивов ангинозных приступов переходили на пероральный при-

ем 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 сутки) или верапамил (40–80 мг 3 раза в сутки.). Антагонисты кальция противопоказаны больным со значительными нарушениями сократительной функции левого желудочка и при нарушениях атриовентрикулярного 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 низкомолекулярный гепарин.

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 корригировали 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 ге-

парина определялась клиническими данными и, как правило, составляла от 2 до 7 дней.

Для предупреждения рецидива ИМ, 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 Гепа-Мерц и аллопуринол и их влияние на обмен МК повышала эффективность лечения больных с ОИМ.

Таким образом, гиперурикемия играет важную роль в формировании ОИМ, который характеризуется тесной корреляционной взаимосвязью с гиперурикемией и активностью кардиоселективных ферментов (КФК и МВ КФК), регрессией зоны некроза в миокарде. Видимо, высокий уровень МК лежит в основе прогрессирования ОИМ. Гепа-Мерц оказывает позитивное влияние на уровень МК, сроки нормализации КФК и МВ КФК в сыворотке крови, уменьшение зоны некроза в миокарде у больных с ОИМ.

Одной из возможных причин улучшения внутрисердечной гемодинамики, снижения уровня МК было действие Гепа-Мерц на обменные процессы, в том числе функцию печени. Так, традиционное лечение (1-я группа) и традиционное лечение с дополнительным назначением в курс интенсивной терапии аллопуринола (3-я группа) не оказывали существенного влияния на изучаемые параметры, характеризующие функции печени у пациентов с ОИМ с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК в 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 в крови 1-й и 3-й групп даже через 10 суток интенсивного лечения отмеченные показатели оставались более нарушенными, чем у больных с умеренно высоким содержанием МК в крови (табл. 20).

Таблица 19

Объемные параметры, АД и ЧСС у больных с ОИМ, M±m

Показатель	ФВ, %	КДИ, мл/м²	КСИ, мл/м²	ЧСС, уд/мин	$АД_с$, мм рт. ст.	$АД_д$, мм рт. ст.
1-я группа Тр. леч.	40,55±1,491	66,80±2,695	33,59±2,163	63,15±4,201*	119,61±2,925*	76,17±1,946*
	39,10±1,940	66,15±2,214	35,31±1,750	66,12±4,427*	117,81±3,791*	75,53±3,376*
2-я группа Тр. леч+ Гепа-Мерц	45,69±1,304*	75,42±2,190*	42,13±1,16*	61,10±2,483*	118,81±2,386*	73,85±1,702*
	46,55±1,271*	77,31±2,9*	49,22±1,271*	63,20±2,116*	116,93±2,425*	71,95±2,230*
3-я группа Тр. леч+ аллопуринол	40,68±1,306*	67,12±2,102*	33,68±1,975*	64,10±3,942*	120,05±3,740*	76,14±1,839*
	39,35±1,150*	66,48±2,348*	35,29±1,295*	66,19±2,835*	117,95±2,985*	75,18±2,941*
В период поступления. в стационар	39,15±1,140*	65,31±2,710*	32,65±2,176*	65,80±3,920*	120,34±2,461*	76,84±1,839*
	38,61±1,41	65,80±2,140	34,63±2,239*	67,11±3,684	118,82±2,510	76,83±1,708*

Примечание: В числителе – с умеренно высоким содержанием МК крови, в знаменателе – с чрезмерно высоким содержанием МК крови.

** – P<0,05 пор сравнению с исходом (в период поступления больных в стационар).*

Таблица 20

Показатели, характеризующие состояние липидного, азотистого обмена, глюкозы и СКФ у больных ОИМ после 10-ти суточной интенсивной терапии, M±m.

Показатель	Контрольная	В период поступления	Тр.леч., 1-я группа	Тр.леч.+Гепа-Мерц, 2-я группа	Тр.леч.+аллопуринол, 3-я группа
ОХ, ммоль/л	5,26±0,230	5,77±0,315	5,60±0,336	5,41±0,325	5,70±0,333
		6,96±0,420*	6,84±0,413*	6,73±0,285$^{\Delta,\circ}$	6,90±0,292*
ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,043	0,83±0,060*	0,86±0,046*	0,90±0,047$^{\Delta,\circ}$	0,87±0,047*
		0,71±0,055*	0,77±0,041*	0,79±0,046$^{\Delta,\circ}$	0,78±0,047*
ЛПНП, ммоль/л	3,11±0,101	4,03±0,327*	3,96±0,201*	3,81±0,169$^{\Delta,\circ}$	3,93±0,172*
		4,98±0,396*	4,75±0,188*	4,48±0,144$^{\Delta,\circ}$	4,80±0,162*
ТГ, ммоль/л	2,12±0,911	2,57±0,134*	2,49±0,13	2,36±0,120	2,47±0,126
		3,10±0,129*	2,94±0,135*	2,81±0,430$^{\Delta,\circ}$	2,93±0,131*
КН, мкмоль/л	66,80±4,201	76,30±3,980	69,75±4,847	67,21±4,107	69,83±4,391
		94,76±4,881*	90,02±5,117*	85,79±3,739$^{\Delta,\circ}$	89,65±5,493*
Мочевина, ммоль/л	5,60±0,220	4,55±0,227*	4,40±0,252*	5,38±0,260$^{\Delta,\circ}$	4,52±0,268*
		3,63±0,199*	3,68±0,184*	5,63±0,237$^{\Delta,\circ}$	3,90±0,172*
СКФ, мл/мин	99,60±5,200	107,85±3,216	110,90±9,891	117,33±5,87	113,30±6,751
		126,49±5,805*	120,37±7,108*	123,44±6,872$^{\Delta,\circ}$	125,14±6,957*
Глюкоза, ммоль/л	5,70±0,250	6,69±0,319*	6,35±0,286*	5,65±0,189$^{\Delta,\circ}$	6,47±3,913*
		7,92±0,298*	6,34±0,240*	5,80±0,169$^{\Delta,\circ}$	6,81±0,537*

*Примечание: В числителе – с умеренно высоким содержанием МК, в знаменателе – с чрезмерно высоким содержанием МК. * – P<0,5 по сравнению с контролем; Δ –P<0,05 по сравнению с 1-й группой; º – P<0,05по сравнению с 3-й группой.*

Отличительная особенность 2-й группы от 1-и 3-й заключается в том, что после 10 суток интенсивной терапии уровень мочевины в крови существенно повысился и этот показатель не отличался от контрольных значений. В группах больных с ОИМ как с умеренно высоким, так и чрезмерно высоким содержанием в крови МК, которые получали Гепа-Мерц, показатели АСТ, АЛТ, билирубина общего, прямого, ЩФ, общего белка, ПТИ, тимоловой пробы, уровеня КН и мочевины также были в пределах контроля (табл. 21). В этих группах оставались нарушенными такие показатели, как уровень $ХС_{общ}$, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и СКФ.

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат Гепа-Мерц, наряду с тем, что потенцирует эффекты восстановления активности ферментов КФК и МВ КФК, снижает уровень МК в крови, одновременно способствует нормализации обменных процессов в печени. При этом сохраняются 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 трех группах больных с ОИМ после 10 суток интенсивной терапии. Как отмечалось выше, аллопуринол и Гепа-Мерц использованы нами в качестве корректоров нарушенного пуринового обмена. Высокое содержание МК мы связывали с нарушениями функции печени.

Вместе с тем, согласно анализу полученных данных, аллопуринол в составе комплексной терапии, как и сама комплексная терапия, существенно не влияет 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 Гепа-Мерц.

Анализ результатов показал, что как Гепа-Мерц, так и аллопуринол повышают эффективность традиционного лечения, направленного на улучшение показателей NO-системы в мембранах эритроцитов больных с ОИМ. Так, по сравнению с традиционным лечением уровень основных стабильных метаболитов NO (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 Гепа-Мерц, 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).

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 ONO_2^- – 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, видимо, является существенное повышение в мембранах эритроцитов активности фермента антиоксидантной системы СОД. Как показали результаты исследований, при назначении в комплекс интенсивной терапии препарата Гепа-Мерц 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).

Исходя из полученных данных, можно полагать, что включением в комплексную интенсивную терапию препаратов Гепа-Мерц и аллопуринола потенцируются 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.

Однако эти позитивные сдвиги у больных, получавших Гепа-Мерц, были существенно выше, чем у больных, принимавших аллопуринол (табл. 22). 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 ONO_2^- – 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 в 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 ONO_2^- – 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 табл. 22, 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 Гепа-Мерц.

Следовательно, фармакотерапевтическое действие Гепа-Мерц 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 играло увеличение активности фермента СОД, которая к концу 10-суточного интенсивного лечения имела выраженную тенденцию к повышению, и у больных, получавших Гепа-Мерц, существенно превышала контроль. Это значит, что повышается возможность ускоренной утилизации O_2^-. Однако важным фактором остаются высокая активность HP и возможность генерации индуцированной NO. Недостаточная потенциальная емкость СОД, даже при ее высокой активности, не может нейтрализовать чрезмерно высокое содержание в тканях O_2^-.

Таблица 21

Показатели, характеризующие функцию печени, у больных ОИМ после 10- суточной интенсивной терапии, M±m

Показатель	Контрольная группа	В период поступления	Тр. леч., 1-я группа	Тр. леч.+Гепа-Мерц, 2-я группа	Тр. леч.+ аллопуринол, 3-я группа
АСТ, мкат/л	0,070±0,010	0,117±0,030*	0,120±0,018*	0,073±0,005$^{\Delta,\circ}$	0,118±0,017*
		0,146±0,061*	0,152±0,019*	0,084±0,005$^{\Delta,\circ}$	0,142±0,018*
АЛТ, мкат/л	0,080±0,010	0,119±0,051*	0,122±0,019*	0,097±0,006$^{\Delta,\circ}$	0,120±0,016*
		0,151±0,070*	0,164±0,022*	0,093±0,006$^{\Delta,\circ}$	0,150±0,014*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,51±1,080	18,22±1,430*	16,38±1,074*	12,80±1,123$^{\Delta,\circ}$	16,51±1,135*
		24,30±2,190*	20,61±1,931*	13,18±0,959$^{\Delta,\circ}$	21,70±2,163*
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,58±0,215	5,93±0,580*	5,63±0,442*	3,51±0,196$^{\Delta,\circ}$	5,51±0,381*
		7,81±0,703*	6,98±0,540*	3,75±0,184$^{\Delta,\circ}$	6,97±0,492*
ЩФ, мкмоль/л	0,54±0,038	0,68±0,038*	0,71±0,047*	0,55±0,041$^{\Delta,\circ}$	0,69±0,042*
		0,88±0,047*	0,79±0,036*	0,58±0,039$^{\Delta,\circ}$	0,80±0,048*
Общий белок, г/л	80,61±4,661	67,13±3,440*	68,30±3,591*	71,34±2,884	69,02±3,115*
		62,85±3,952*	64,85±3,007*	74,32±3,203	65,10±2,841*
ПТИ, %	100,20±10,650	87,58±8,201*	91,42±7,340*	99,63±7,181	92,41±8,160*
		80,37±7,032*	84,56±6,930*	100,1±9,773	85,84±7,118*
Тимоловая проба, ЕД/л	1,24±0,121	1,58±0,170	1,32±0,103	1,30±0,079	1,36±0,087
		2,40±0,183*	1,90±0,093*	1,311±0,082	1,73±0,090*

Примечание:В числителе – с умеренно высоким содержанием МК, в знаменателе – с чрезмерно высоким содержанием МК.

Таблица 22

Показатели NO-системы и СОД у больных с ОИМ после 10- суточной терапии, M±m

Показатель	Контрольная группа	В период поступления	Тр. леч., 1-я группа	Тр. леч.+Гепа-Мерц, 2-я группа	Тр. леч.+ аллопуринол, 3-я группа
NO, мкмоль/Hb	33,31±2,403	22,71±1,540*	23,86±2,546*	34,25±2,665$^{\Delta,\circ}$	26,25±1,810*
		18,62±1,118*	20,73±1,036*	31,40±2,150$^{\Delta,\circ}$	22,46±1,573*
NOS, мкмоль/мин/Hb	11,92±0,830	8,54±0,461*	9,05±0,472*	11,64±0,604$^{\Delta,\circ}$	9,70±0,483*
		7,96±0,420*	7,45±0,402*	11,98±0,776$^{\Delta,\circ}$	8,06±0,439*
HP, мкмоль/мин/Hb	9,40±0,571	12,50±0,630*	11,67±0,602*	9,56±0,481$^{\Delta,\circ}$	10,83±0,556*
		15,98±0,810*	13,03±0,681*	10,19±0,523$^{\Delta,\circ}$	12,63±0,652*
$ONOO^-$, мкмоль/Hb	0,080±0,004	0,105±0,004*	0,092±0,003*	0,076±0,004$^{\Delta,\circ}$	0,090±0,005*
		0,144±0,006*	0,122±0,012*	0,083±0,005$^{\Delta,\circ}$	0,098±0,005*
СОД, УЕ/мл	1,19±0,041	1,08±0,053*	1,20±0,056*	1,42±0,074$^{\Delta,\circ}$	1,20±0,055*
		0,863±0,042*	0,90±0,063*	1,48±0,071$^{\Delta,\circ}$	1,00±0,068*

Примечание: В числителе – с умеренно высоким содержанием МК, в знаменателе – с чрезмерно высоким содержанием МК. – P<0,5 по сравнению с контролем; Δ –P<0,05 по сравнению с 1-й группой; º – P<0,05по сравнению с 3-й группой.*

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- и 3-й групп к концу курса лечения повышенной проницаемости мембранных структур кардиомиоцитов и вымывания КФК и МВ КФК в системный кровоток. Гепа-Мерц, 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.

Возможно существует и другой путь воздействия Гепа-Мерц на деятельность сердечной мышцы при ОИМ. Основное фармакологическое действие Гепа-Мерц, 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 мочевину, являющегося мощным естественным антиоксидантом. Одновременно в тканях этих органов может увеличиваться уровень эндотелиального NO, играющего важную трансмиттерную роль в подавлении проницаемости через кальциевые канальцы избыточного поступления эндотелиальной Ca^{2+}-зависимой и цАМФ-зависимой протеинкиназ, обусловливающих процесс фосфорилирования белков лизосомальных мембран, участвующих в активации лизосом. С этими процессами, возможно, связаны 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 Гепа-Мерц.

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 – на 10% (P<0,05).

Несомненно, важным показателем эффективности лечения больных с ОИМ является частота ангинозных приступов. 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-е сутки – по 3 (13,6%), а к 7-м и вплоть до 10 суток ангинальные боли не возобновлялись ни у одного больного с ОИМ из этой группы. Вместе с тем, у больных 1- и 3-й групп ангинозные приступы исчезли и повторно не возобновлялись к 9 и 11 суткам соответственно.

Таким образом, результаты изучения действия Гепа-Мерц позволяют рекомендовать его для коррекции нарушенного пуринового обмена и в качестве средства, повышающего эффективность интенсивной терапии при ОИМ. 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 у больных с ОИМ.

На основании полученных данных нами сделано следующее заключение:

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

– Гепа-Мерц 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 ангинальных приступов;

– пик возрастания и снижения содержания в сыворотке крови МК значительно опережает пик и нормализацию активности КФК и МВ КФК у больных с ОИМ;

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

– позитивный эффект препарата Гепа-Мерц, направленный на улучшение насосной функции сердца, возможность регрессии гипертрофии и ишемии миокарда, улучшение диастолической и систолической функций 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.

Заключение

Несмотря на значительные достижения в лечении больных с ОКС, число осложнений при этих состояниях не снижается. Поэтому поиск новых вмешательств, подходов, адекватных средств патогенетической терапии, которые позволят уменьшить число развивающегося инфаркта миокарда и смертности, продолжается [2, 26].

Профилактика и своевременная диагностика ИБС и эффективное лечение больных с НС и СС могут существенно снизить риск развития ОИМ, сердечной недостаточности и увеличить продолжительность жизни [47, 59]. Большое практическое значение имеет поиск маркеров риска развития ОКС [31, 43, 48, 88, 153]. К таким маркерам относят ИР, ГИ, ДЛ – важные диагностические показатели развития МС [24].

В последние годы развернулась широкая дискуссия о возможности участия ГУ в формировании ОКС [45, 61, 184]. Однако прямых подтверждений важности ГУ как самостоятельного фактора риска развития ОКС до настоящего времени не получено. Доказательством важности ГУ в развитии кардиоваскулярных осложнений являются данные о влиянии МК на сосудистый эндотелий [63, 64, 71], стимуляцию синтеза медиаторов, участвующих в развитии воспаления [68, 74, 81]. Этот процесс связан с транслокацией NF-kB, который индуцируется экспрессией иРНК, и фермента iNOS [85, 130, 165]. Именно с экспрессией iNOS связана гиперпродукция NO [98] и ЭД [77, 78, 253], его вазоконстрикторный эффект [129,200], стимуляция синтеза широкого спектра цитокинов, хемокинов, моделирующих процессы воспаления в сосудистой стенке с развитием атеросклероза [76, 83, 155, 163].

Важным биохимическим маркером, позволяющим оценить функцию эндотелия, наряду с NO, является фермент антиоксидантной защиты СОД [151, 178]. В связи с этим представляет интерес изучение взаимосвязи NO с СОД – одним из ключевых энзимов АОС, нейтрализующих супероксиданион (O_2^-) [187]. Поскольку скорость реакции NO с O_2^- в 3 раза выше, чем скорость реакции O_2^- с СОД, продукт реакции NO с O_2^- – ONO_2^- определяется в эндотелии интактных кровеносных сосудов даже в отсутствие стимуляции [223, 226]. Эндотелий сосудов, как известно, является основным источником синтеза O_2^-, участвующим в ингибировании тканевого дыхания посредством внутриклеточного образования ONO_2^-, обладающим цитотоксическим эффектом для клеток эндотелия артерий [227, 228, 237, 247]. Учитывая вышеизложенное, рассматривать феномен БГУ в формировании ОКС без учета понимания роли NO-системы, активности ферментов СОД с современных позиций некорректно, так как невозможно оценить путь реализации эффектов БГУ в развитии кардиоваскулярных осложнений.

В то же время вопросы динамики образования МК, активности NO-системы, ХС и его фракций, СОД до и после лечения больных с ОКС и ГУ остаются открытыми. Актуальным представляется изучение адекватности проводимого лечения у больных с ОКС 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 105 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 на 20–25% и выше, которое существенно превышало контрольные цифры ($P<0,05$).

Анализ полученных данных показал, что у больных с чрезмерно высокой концентрацией МК в крови, как и у больных с умеренно высоким его содержанием, СКФ возрастает на 27,0% (P<0,001), что свидетельствует об отсутствии нарушений в выделительной функции почек и баланса МК в крови, КН, мочевины, глюкозы, обусловленных сдвигами в других жизненно важных органах и системах, в частности, в печени [16, 249, 260, 268]. Печень играет важную роль в обезвреживании МК, КН, синтеза мочевины и глюкозы [8, 58].

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-вазодиллатирующего 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 обусловливают 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 АДФ в тканях происходит усиление анаэробного гликолиза [57].

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 [67, 89]. В крови уровень глюкозы повышается. В связи с этим нарушается обмен нуклеиновых кислот и белков: их энергозависимый синтез ослабляется, а распад усили-

вается вследствие активации лизосомальных нуклеаз и протеаз под влиянием ацидоза [145].

Повышенный распад белка, как известно, приводит к увеличению уровня остаточного азота в крови и накоплению аммиака [99]. Аммиак и его производные сами могут нарушать биологическое окисление в тканях, угнетая дыхательные ферменты и связывание компонентов цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), в том числе аргинина – важного компонента образования из остаточного азота креатина и креатинина, уровень которых в крови определяется выделительной способностью почек, а также мышечной массой [135, 168, 173].

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 кардиомиоцитов.

Нарушение процессов проницаемости клеточных мембран, возможно, связано с генерацией АФК [11, 13, 52]. В условиях гипоксии накопление АФК обусловлено возрастанием уровня активаторов оксидантной системы [12]. В данном случае у больных с ОИМ активатором АФК может служить гиперэкспрессия NO и ONO_2^- за счет активации фермента iNOS. Известно, что при гипоксических состояниях существенное значение имеет накопление восстановленных форм пиридиннуклеотидов и, прежде всего, НАДФН и НАДН [53]. Этому процессу способствует снижение уровня эндотелиальной NO, который через стимуляцию цГМФ и цАМФ регулирует поступление Ca^{2+} в клетки, но тормозит его удаление в саркоплазматическом ретику-

луме и во внеклеточную среду [60]. Такой эффект может быть результатом повреждения саркоплазматического ретикулума, избытком АФК [62]. 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 ONO_2^- и скорость реакции iNOS 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, видимо, и было одной из причин угнетения активности eNOS и уменьшения в мембранах эритроцитов NO.

Следовательно, можно полагать, что одним из ключевых звеньев в нарушении обмена пуринов у больных с ОИМ и увеличении уровня МК в крови является дисбаланс в NO-системе. 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 Т. 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 необходи-

мо учитывать в кардиологической практике, не упуская из вида и состояние NO-системы.

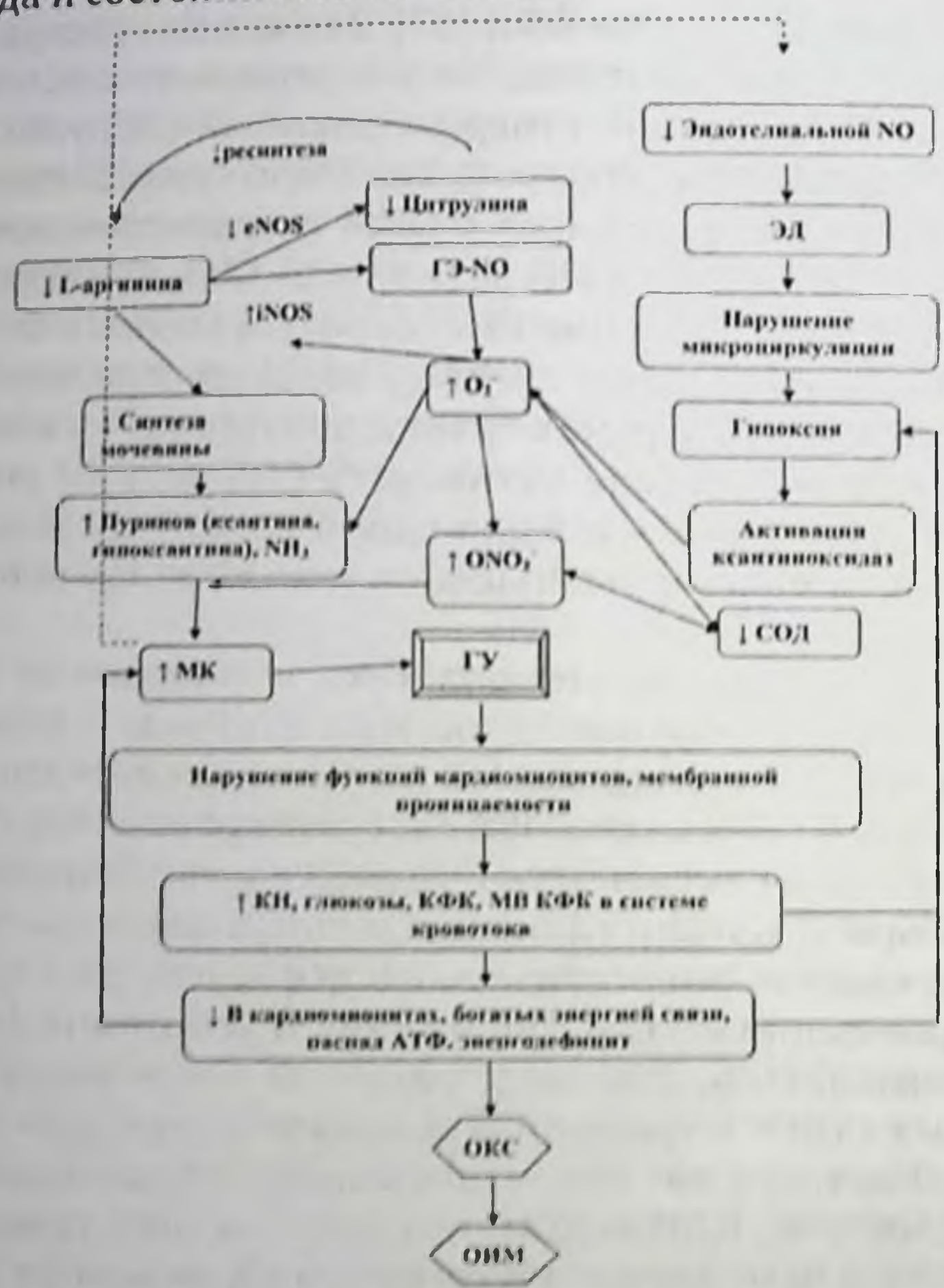


Рис.10. Алгоритм возможного механизма развития ОИМ у больных с ГУ; ГЭ-NO – гиперэкспрессия, ↑ – повышение, ↓ – понижение

Анализ полученных результатов позволил нам сформулировать возможный механизм развития ОИМ у больных с ГУ (рис. 10). 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 ONO_2^- – высокоцитотоксичного соединения. Это ведет к торможению процессов синтеза мочевины в цикле трикарбоновых кислот и, как следствие, снижению в организме необходимого количества L-аргинина, с участием которого синтезируется мочевина [143, 214]. Одновременно усиливается образование аммиака, необходимого субстрата синтеза МК.

Этот процесс сопровождается усилением катаболизма АТФ с увеличением количества пуринов (ксантина и гипоксантина) [168], которые в дальнейшем с участием ксантиноксидазы окисляются до МК [215]. Ксантиноксидазная реакция образования МК регулируется iNOS и гиперэкспрессией NO, которая одновременно инициирует процессы образования АФК, угнетения активности ферментов АОС [179, 188, 190], в частности СОД. Этот процесс сопровождается нарушением функций мембран, их проницаемости, что сопровождается выходом в системный кровоток кардиоселективных ферментов – КФК, МВ КФК и развитием энергодефицита.

Снижение в сердечной мышце, богатой энергией, связи в условиях гипоксии и ЭД ведет к кардиоваскулярным расстройствам, спазму коронарных артерий, высокая частота которых обусловливает ОКС и развитие ОИМ. Можно предположить, что эти метаболические процессы лежат в основе механизма формирования НС и СС. Об этом свидетельствует тот факт, что в период приступа НС и СС уровень МК возрастает. Одновременно в крови повышаются уровень КН, глюкозы, снижается количество мочевины. В мембранах эритроцитов существенно уменьшается уровень NO, активность eNOS, отмечается экспрессия iNOS

и ONO_2^-. Эти нарушения ассоциируются с угнетением активности фермента СОД, снижается интегральный показатель NO-РЭС-ИК на фоне возрастания индекса связи МК с ИК (Rc). Снижение NO-РЭС показывает, что чем выраженнее нарушения в NO-системе, тем глубже ЭД. Следует отметить, что у больных с НС в период приступов показатели МК, КН, глюкозы, СКФ, мочевины, NO-системы, СОД, ИК и Rc свидетельствовали о более глубоких обменных нарушениях, чем у больных с СС. До приступа у больных с НС, видимо, из-за высокого уровня МК имели место более существенные различия в содержании в крови мочевины, уровня NO, eNOS, iNOS, $ONOO^-$, ИК, Rc, чем у больных с СС.

Следовательно, высокий уровень МК служит предвестником возможного развития ангинозных приступов у больных с НС и СС. Чтобы подтвердить важность роли ГУ в механизмах формирования ЭД, нами изучена корреляционная связь показателей МК с ИК и Rc. Она оказалась высокой в период приступа СС и НС, что свидетельствует о важности уровня МК в формировании не только ОИМ, но и СС, и НС.

Необходимо подчеркнуть, что на фоне повышения уровня МК в крови отмечались нарушения в липидном обмене. В доприступный период у больных с СС содержание $ХС_{общ}$, ХС ЛПНП, Х ЛПВП, ТГ и КА находилось в пределах контроля. В то же время у больных с НС в доприступном периоде все эти показатели холестеринового обмена были статистически выше контроля. Во время приступа у больных с СС и НС все изучаемые показатели холестеринового обмена были выше исходных данных и контроля. В этот период, как отмечалось, возрастает концентрация МК. При этом выявляется четкая корреляция между уровнем МК в сыворотке крови и показателями $ХС_{общ}$, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и КА. Возможно, высокий уровень МК стимулирует процесс образования ТГ, который в условиях гипоксии эстеризируется и включается в состав ХС ЛПНП. Увеличение содержания ТГ является результатом снижения скорости β-окисления

свободных жирных кислот [107, 118]. Этот процесс регулируется активностью eNOS [101, 116, 229, 230].

Считают, что eNOS контролирует активность 3-гидро-3-метилглютарил-кофермент А (ГМГ-КоА), а также ГМГ-КоА – редуктазу, регулирующие чувствительность рецепторов поверхности гепатоцитов [106, 161, 241, 255]. Вследствие этого увеличивается экспрессия рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности гепатоцитов, стимулируется эндоцитоз ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП из плазмы крови [259, 213]. Физиологические концентрации eNOS регулируют печеночный синтез и секрецию аполипопротеинов (апо) β-100 и ХС липопротеинов с высоким содержанием ТГ [216]. Высокий уровень ТГ, выявленный в период приступа СС и НС, как известно, отражающий степень активности β-окисления в цикле Кребса, способствует возрастанию в тканях количества аммиака, накапливающегося вследствие нарушения функции орнитинового цикла.

Следовательно, повышение в крови больных с ОКС в период приступа уровня ХС расценивается нами как результат ускоренного встраивания ТГ в ХС ЛПНП, использования ХС ЛПНП для синтеза свободных жирных кислот, о чем свидетельствует повышение во время приступа количества КА. Вместе с тем, основными характеристиками дислипидемии при МС являются гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, увеличение содержания мелких плотных частиц ХС ЛПНП [10]. Гипертриглицеридемия считается ключевой детерминантой нарушения липидного обмена. Выявленные между уровнем МК и показателями $ХС_{общ}$, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и КА связи позволяют высказать предположение о важности в развитии МС ГУ, которая имеет большую прогностическую ценность в отношении формирования ОКС, чем другие факторы, характеризующие МС у больных с ОИМ, НС и СС. Исходя из этих данных, следует, что ГУ должна учитываться не только как прогностический симптом возможного кардиоваскулярного осложнения, но и как предиктор развития МС.

Учитывая важность ГУ в развитии МС и кардиоваскулярных осложнений, для нас представляли интерес сравнительное изучение влияния аллопуринола и Гепа-Мерц на уровень МК, состояние NO-системы, активность СОД, показатели крови, характеризующие азотистый и углеводный обмен, проницаемость кардиоспецифических ферментов у больных с ИБС с НС и СС.

Анализ полученных результатов показал, что как аллопуринол, так и Гепа-Мерц существенно увеличивают эффективность традиционного лечения больных с НС и СС. В первую очередь положительный результат проявлялся уменьшением частоты приступов. У больных с НС после 3-х месяцев терапии чаще наблюдался переход НС в СС, уменьшалось число случаев, при которых НС не возобновлялась. Выявлено также уменьшение продолжительности ишемии. Это, видимо, было связано со снижением у больных с НС и СС уровня МК в крови и улучшением показателей крови, характеризующих азотистый и липидный обмен, состояние NO-системы и активность ферментов АОС, в частности СОД, в мембранах эритроцитов. Важно подчеркнуть, что у больных с НС и СС после проведенного лечения существенно снизились ОР прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных – результатов фактор-положительных пациентов, повысился коэффициент асимметрии (степень связи прогноза и исхода) – важного критерия оценки эффективности лечения.

У больных с НС и СС, которые в комплексном лечении получали аллопуринол и Гепа-Мерц, были более высокими, чем у больных с традиционным лечением, такие прогностические факторы, как чувствительность, специфичность и диагностическая точность. У больных, которым в комплексное лечение включали препарат Гепа-Мерц, существенно выше были такие прогностические критерии, как КА и априорная вероятность, что указывает на более высокую степень благоприятного прогноза, чем у больных, которым в курс стандартной терапии назначали ал-

лопуринол. Это подтверждается клинической эффективностью лечения. У больных с НС и СС, которые получали Гепа-Мерц, к концу курса 3-месячной терапии состояние оценивалось в 0 и 1 балл, больные чувствовали себя комфортно, коэффициент асимметрии был выше, чем у пациентов, получавших аллопуринол, на 20,9% у больных с НС и на 17,7% (P<0,05) у больных с СС.

Такая разница в эффективности лечения с включением аллопуринола и Гепа-Мерц, видимо, была связана с их способностью снижать в крови уровень МК и повышать ИК – показатель реактивности эндотелия сосудов. У больных, которые в комплексном лечении получали Гепа-Мерц, через 3 месяца лечения показатель ИК был выше на 21,1% (P<0,0), а Rc, напротив, ниже на 16,7% (P<0,05).

Анализ полученных результатов показал, что у больных с ОИМ, которым в курс лечения назначали препарат Гепа-Мерц, увеличиваются 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. Возможно, одним из механизмов возрастания показателей, характеризующих функцию сердца, было снижение массы некротизированного миокарда и предотвращение формирования зоны некроза. Гепа-Мерц в большей степени способствовал защите жизнеспособных клеток 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 [84, 95]. Видимо, при

включении в курс лечения препарата Гепа-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, вероятно, является улучшение эндотелиальной функции кардиомиоцитов, о чем свидетельствует улучшение показателей NO-системы в эритроцитах.

Мембраны эритроцитов являются моделью для характеристики эндотелиальной функции и других жизненно важных органов, в том числе сердца. У больных с ОИМ, которым в курс традиционного лечения назначали Гепа-Мерц, на 10-е сутки интенсивного лечения более выражено, чем у больных с традиционным лечением, повысились содержание основных стабильных метаболитов NO, активность eNOS и снизилась экспрессия iNOS и ONO_2^-. Одновременно возросла активность СОД. Восстановился 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 Гепа-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 Гепа-Мерц, эффективность лечения повысилась на 17,4% ($P<0,05$). Видимо, повышение эффективности терапевтического лечения при действии препарата Гепа-Мерц было обусловлено, прежде всего, снижением содержания МК в крови. Об этом свидетельствует четкая корреляционная зависимость уровня МК и частоты случаев ангинозных приступов у больных с ОИМ. У больных с традиционным лечением даже к 10-м суткам лечения

сохраняется корреляционная связь МК с частотой ангинозных приступов. В группе больных, которые получали Гепа-Мерц, корреляционная связь между уровнем МК и частотой ангинозных приступов исчезла на 6-е стуки.

Анализируя полученные результаты лечения больных с ОКС, следует отметить, что действие препарата Гепа-Мерц направлено как на снижение уровня в крови МК, так и на повышение в мембранных структурах уровня основных метаболитов NO и активности NOS, активности фермента HP и концентрации ONO_2^-. Дальнейшие позитивные метаболические изменения в организме больных с ОИМ, НС и СС показаны на рис. 11. Как установлено Гепа – Мерц оказывает позитивный фармакологический эффект через механизмы повышения функции орнитинового цикла, в частности, обмена L-аргинина. В дальнейшем в мембранных структурах повышается уровень eNOS и эндотелиальной NO.

Это ведет к снижению активности iNOS и, как следствие, к уменьшению реакций синтеза ONO_2^-. Со снижением активности iNOS, уровня O_2^- и ONO_2^-, 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 ONO_2^- и O_2^- – важных факторов активации ксантиноксидазы, стимуляции образования O_2^- и синтеза МК из ксантина и гипоксантина. Действие аллопуринола, направленное на снижение МК, как известно, связано с уменьшением активности ксантиноксидазы. Поэтому снижение уровня МК и уменьшение ее встраивания в эндотелий сосудов способствует нормализации функции NO-системы.

Это характеризуется повышением РЭС (ИК) и снижением патогенетического действия МК на РЭС (снижение показателя Rc). Гепа-Мерц, как и аллопуринол, в связи с уменьшением уровня МК в организме больных и ее пато-

генным действием на метаболические процессы, способствуют снижению содержания КН, глюкозы, КФК, МВ КФК в крови, энергодефицита и, как следствие, улучшению функций кардиомиоцитов, восстановлению нарушенной эндотелиальной функции, что в конечном итоге приводит к снижению частоты ангинозных приступов, улучшению показателей функций сердца у больных с ОИМ.

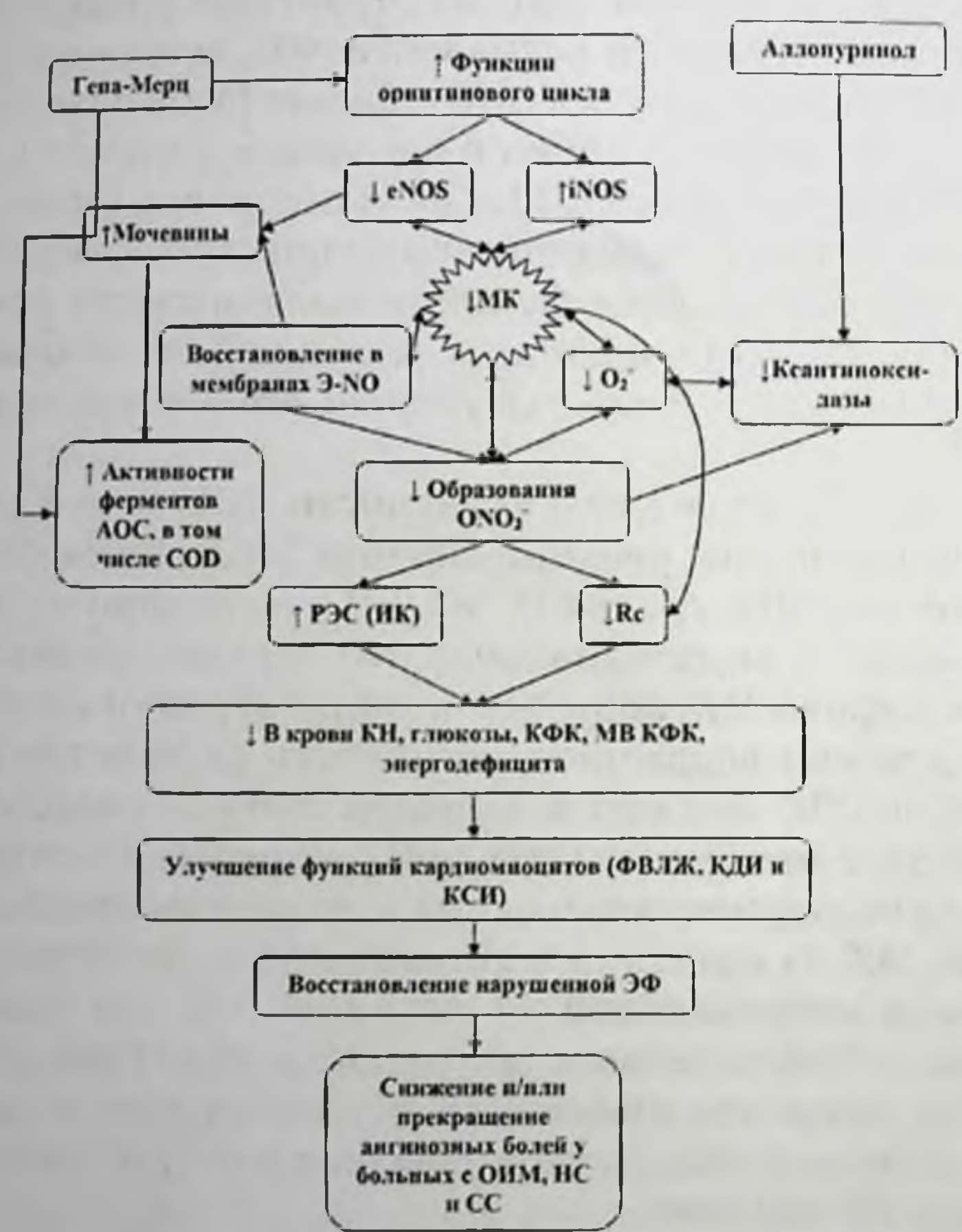


Рис.11. Возможный механизм фармакотерапевтического действия Гепа-Мерц и аллопуринола у больных с ОИМ, НС и СС с БГУ. Примечание: Э–NO – эндотелиальной NO, ↑ – повышение; ↓ – понижение

Наиболее важной проблемой, как следует из данных литературных источников, которую необходимо решать, является профилактка ОКС[2,35,36]. Она строится на основании определения в крови больных уровня кардиоселективных маркеров, оценки показателей функций сердца и почек. Для этого нами составлен алгоритм профилактических мероприятий (рис.12). При установлении закономерности постоянно высокого уровня МК за пределами физиологической нормы, которая, по данным литературы, составляет 240–250 ммоль/л[17,45], что соответствует и нашим наблюдениям, этих пациентов необходимо ставить на учет у кардиолога в группу риска с целью выработки тактики и стратегии профилактической коррекции нарушенного метаболизма пуринов. 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, у которых уровень МК превышает 20–25%, в традиционное лечение нужно включать препарат Гепа-Мерц, а у больных с МК от 10 до 20% – аллопуринол. При лечении препаратом Гепа-Мерц, а также аллопуринолом необходим постоянный мониторинг уровня МК в крови каждые 2–3 суток. Снижение содержания МК является хорошим прогностическим признаком, и в этих случаях дозу Гепа-Мерц можно уменьшить.

При стабилизации МК на исходном уровне или повышении можно говорить о возможном неблагоприятном исходе, что требует увеличения дозы Гепа-Мерц до 3–5 ампул в сутки и дополнительного проведения реанимационных мероприятий.

Следует отметить, что прием Гепа-Мерц больными переносился легко, и только одному пациенту с ОИМ после

4-дневной интенсивной терапии в связи с отсутствием снижения уровня МК дозу Гепа-Мерц увеличили до 5 ампул в сутки. К 8-м суткам уровень МК восстановился до контрольных значений, ангинозные боли исчезли и не возобновлялись.

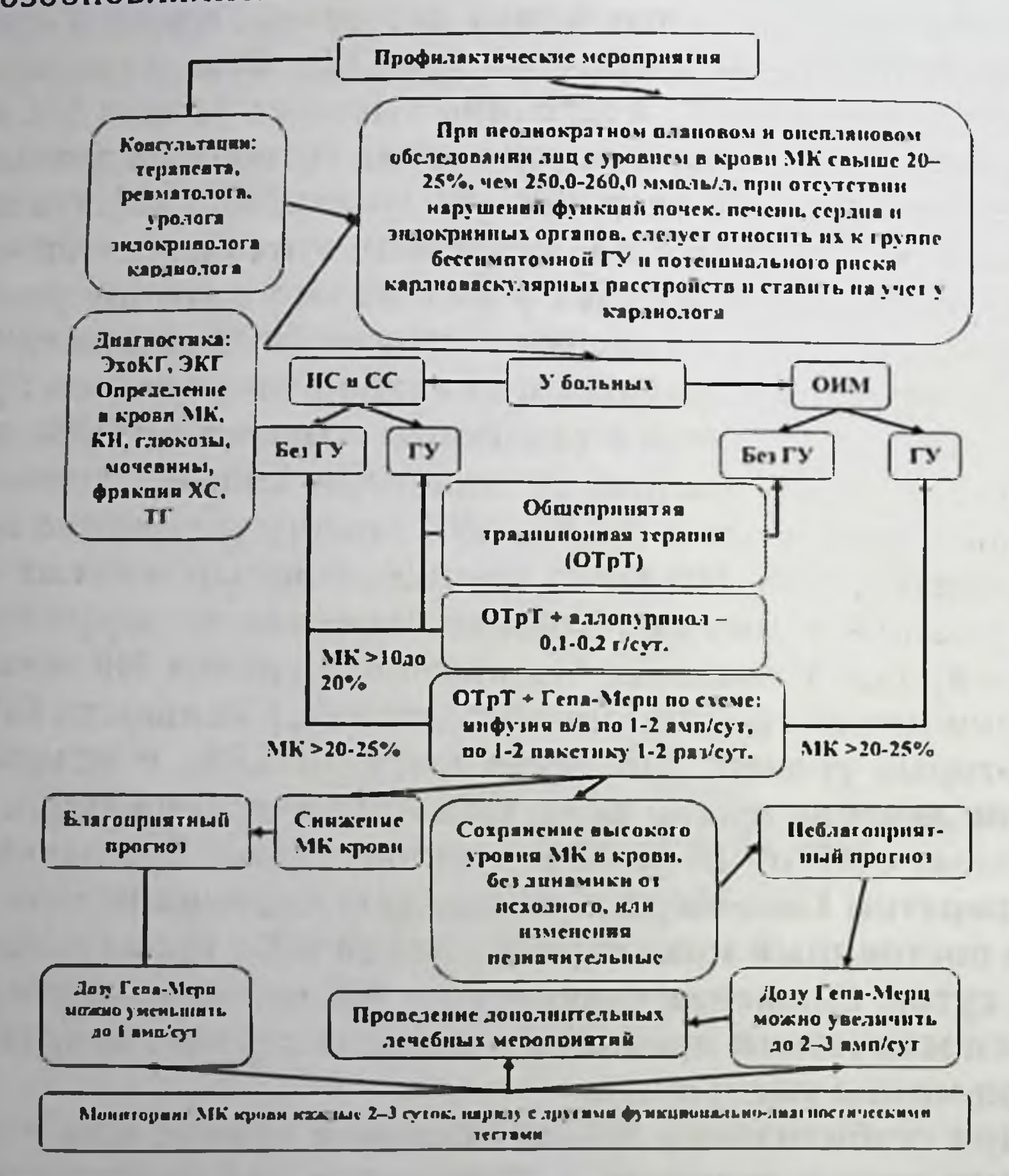


Рис.12. Алгоритм профилактики, диагностики и прогноза у больных ГУ и кардиоваскулярными осложнениями

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить среди больных с ОКС группу лиц с ГУ, которая является важным прогностическим фактором развития кар-

диоваскулярных осложнений. Уровень МК в крови выше физиологической нормы более чем на 20–25% увеличивает риск формирования ОКС и ставит вопрос о превентивном назначении этим больным урикостатической терапии.

Важное место в развитии ГУ занимает нарушение NO-системы, придающее ГУ характер самостоятельного неспецифического предиктора кардиоваскулярных расстройств, который необходимо учитывать при постановке диагноза. На основании полученных данных впервые предложены схемы патогенетической связи высокого уровня МК с NO-системой и метаболическими процессами, определяющими МС. Впервые предложено расширить показания к назначению препарата Гепа-Мерц как альтернативы известным гипоурикемическим препаратам, в частности аллопуринолу. Впервые доказано, что терапевтический эффект, направленный на повышение эффективности лечения больных с ОКС и ГУ, осуществляется через механизмы увеличения функциональной активности L-орнитинового цикла, повышения уровня в организме больных L-аргинина – основного источника эндотелиальной NO. Фундаментальными исследованиями доказана четкая взаимосвязь между нарушениями МК и NO-системой как одного из ключевых патофизиологических факторов развития у больных БГУ ОКС, что имеет принципиальное значение для диагностики, прогноза и выбора тактики лечения этих больных.

E.N. Tashkenbaeva, A.L. Alavi, D.H. Togaev.

Asymptomatic hyperuricemy: pathogenical aspects, clinical manifestation, prognosis and correction

Objects of investigations: 296 patients with combined AH, metabolic syndrome and cardio-vascular diseases.

Aim of the work: To spread the knowledge about pathogenecal role of AHU as a consistent independent forming factor of metabolic syndrome, cardio-vascular disorders, elaborated criteria of the early diagnostics, prevention and prognosis of the possible complications, adequate tactic of antiuricemic correction therapy of patients depending on the level of uric acid in the blood and degree of the endothelium dysfunction.

Methods of investigation: clinical-diagnostic, instrumental (USI, CT), pathophysiological, pathobiochemical and statistical methods of investigations.

The received data and their novelty: Pathogenical significance of AHU as consistent independent forming factor of metabolic syndrome and the development risk of cardio-vascular diseases: IHD and ACS have been firstly proved by the use of fundamental-clinical investigations. It has been proved that the important forming factor of AHU is endothelium dysfunction which associated with disorders of detoxic function of the liver, catabolism of the protein, glucose and lipid metabolisms. On the new pathophysiological aspects prescription of antiuricemic correction therapy in patients with AHU and who have development risk of metabolic syndrome and cardio-vascular disorders have been proved. It has been proved that with the aim of the determining patients with AH it is needed to include in the complex of prevention activities

monitoring of the UA in the blood and in the case of high levels of it such patients should be included in the group of high level to forming metabolic syndrome and CVD.

Practical significance: The elaborated algorithms of the early diagnostic, prevention and prognosis with taking into consideration the level of UA and degree of ED in patients with AHU could allow us to individualize tactic of therapy, optimize treatment and prevent the development of cardio-vascular complications.

The relationship of the book with the theme schedule of SIW: The book has been carried out in the accordance with schedules of scientific-investigation works of SFRNCEMP and RSNPMCT and MR MH RUz, and in the accordance to grant A 10-CC-01154, АДСС5.

The structure and content of the book: The book was presented in 167 pages of the typed text (script 14A, interval 1,5), included 5 chapters, conclusion, out-lines, illustrated by 12 pictures and 22 tables. The reference consists of 269 sources.

Список использованной литературы

1. Абакумов М. М., Голиков П. П. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике // Вестник РАМН. 2005. № 10. С. 53–56.
2. Агаев М. М. Клиническая эффективность применения моноприла, пропроналола и гепраина в период стационарной реабилитации больных с инфарктом миокарда // Клиническая медицина 2008. № 3. С. 58–65.
3. Алявии А. Л., Ташкенбаева Э. Н. Влияние аллопуринола и Гепа-Мерц на уровень мочевой кислоты и метаболитов NO при терапии больных с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца //Терапевтический вестник Узбекистана. 2011. №4. С.4–8.
4. Алявии А. Л., Ташкенбаева Э. Н., Тогаев Д. Х., Рофеев М. Ш., Юсупов Ш. Ш., Хасанжанова Ф. О., Мухаммадиева З. У. Влияние орнитина на метаболические процессы у больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией / Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями». Ташкент. 22–23 ноября 2012г. С.54–55.
5. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Косых С. А. Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2005. № 1 (51). С. 47–54.
6. Арутюнов Г. П., Розанов А. В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце: Журнал. для практ. врачей. 2005. Т. 4. № 2 (20). С. 60–80.
7. Ассоциация генетических факторов с клиническими особенностями гипертонической болезни у больных с отягощенным семейным анамнезом / Минушкина Л. О., Бражник В. А., Носиков В. В. и др. // Кардиология. 2009. № 2. С. 38–46.

8. 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.

9. Балаболкин М. И., Каминская В. М., Клебанова Е. М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатиии при сахарном диабете 2-го типа // Кардиология. 2004. № 7. С. 90–97.

10. Бойко Е. Р., Канева А. М., Овечкин А. О. Взаимосвязь мочевой кислоты, апо-сIII и апо-Е у здоровых, пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Клиническая лабаратория диагностика. 2007. № 1. С. 16–18.

11. Васильева Е. М., Баканов М. И., Марков Х. М. Влияние системы L–аргинин–NO на активность АТФаз и ПОЛ эритроцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1999. –Т. 128. № 9. С. 321–323.

12. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник. РАМН. 2001. № 6. С. 45–52.

13. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 5–10.

14. Влияние полиморфизмов генов эндотелиальной NO-синтазы и НАДФН–оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии / Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д. В., Дуданов И. П. и др. // Кардиология. 2008. № 3. С. 27–33.

15. 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.

16. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлипрессином) / Огурцов П. П., Гармани И. В., Мазурчик Н. В. и др. // Клин. фармакол. и терапия. 2005. № 14 (1). С. 31–34.

17. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома X / Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Григорьев А. А., Марков Д. С. // Проблемы эндокринологии. 1997. № 6. С. 30–32.

18. Гипоксия и оксид азота / Малышев И. Ю., Монастырская

Е. А., Смирин Б. В., Манухина Е. Б. // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 44–48.

19. Григлевский Р. Е. Участие свободных радикалов в превращениях эндотелиально простациклина и окиси азота // Новости фармации и медицины. 1997. Т. 31. № 1-2. С. 2–8.

20. Григлевский С. Р. Современные тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: эффективность интенсивных режимов применения статинов // Сердце: Журнал для практ. врачей. 2005. Т. 4. № 2 (20). С. 88–92.

21. Громнацкий Н. И., Дюсьминкеева Н. Б. Влияние небивалола на ремоделирования сердца и сосудов и состояние гемодинамики у больных артериальной гипертонией // Кардиология. 2002. № 10. С. 27–30.

22. Джанашия П. Х., Диденко В. А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? // Российский кардиологический журнал. 2001. № 1. С. 12–16.

23. Дисфункция эндотелия у больных стенокардией напряжения II и III функционального класса / Андреева Е. О., Корякитина Л. Б., Курильская Т. Е. и др. // Клиническая лабаратория диагностика. 2008. № 10. С. 15–17.

24. Дородневa Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. Метаболический синдром // Тер .арх. 2002. № 10. С. 7–12.

25. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Оксид азота и сердечная недостаточность // Тер.арх. 2005. № 11. С. 62–68.

26. Драпкина О. М., Клименков А. В., Ивашкин В. Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Российский кардиологический журнал. 2003. №1. С. 81–87.

27. Заславская Р. М., Лилица Г. В., Калинина Е. В. Эффективность эмоксипина в комплексной терапии пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью // Клиническая медицина 2004. № 12. С. 19–22.

28. Защитные и повреждающие действия эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Маллет Р.Т., Малышев И. Ю. // Вестн. РАМН. 2007. № 2. С. 25–33.

29. 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.

30. Ивашкин В. Т., Горбатенкова С. В., Драпкина О. М.

Особенности синтеза оксид азота у больных с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. 2004. № 2. С. 20–23.

31. Ивлева А. Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме // Тер. арх. 2005. № 4. С. 90–93.

32. Иммунные механизмы воспаления при дилатационной кардиомиопатии / Татенкулова С. Н., Мареев В. Ю., Зыков К. А. и др. // Кардиология 2009. № 2. С. 4–8.

33. Использование факторов роста и эритропоэтина для профилактики постинфарктного ремоделирования сердца и ретеноза коронарных артерий / Маслов Л. Н., Рябов В. В., Сазонова С. И., Карпов Р. С. // Клиническая фармакология и терапия. 2005. № 14 (4). С. 76–80.

34. Ишемическая болезнь почек / Мухин Н. А., Козловская Л. В., Кутырник И. М. и др. // Тер. арх. 2003. № 6. С. 5–10.

35. Ишемическая болезнь почек: течение, прогноз, возможности лечения / Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С. В. и др. // Клиническая медицина. 2006. № 7.С. 64–69.

36. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава и др. // Тер. арх. 2004. № 6. С. 39–46.

37. Карпов Ю. А. Клинические последствия ингибирования тканевого ангиотензинпревращающего фермента: целесообразность при стабильной ИБС //Кардиология. 2002.№6.С.117–122.

38. Карпов Ю. А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Тер. арх. 2004. № 6. С. 94–96.

39. Карпов Ю. А., Мареев В. Ю., Чазова И. Е. Российские программы оценки эффективнгог лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью // Проект Три Ф (Флаг. Фас. Фагот.) Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4. № 5. С. 261–264.

40. Клинико-иммунологические нарушения у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью / Тепляков А. Т., Болотская Л. А., Дибиров М. М. и др. // Тер. арх. 2008. № 11. С. 52–57.

41. Клиническая и гемодинамическая эффективность небивалола у больных с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью / Давлетьянц Г. Л., Нуритдинова Н. Б., Зуева Е. Б., Усманов Р. И. // Кардиология. 2000. № 12. С. 64–67.

42. Клиническая эффективность комбинированного лечения эналаприлом и триметазидином в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическими нарушениями / Петелина Т. И., Гапон Л. И., Бахматова Ю. А., Февагина И. А. // Тер. арх. 2005. №8. С. 19–25.

43. Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Исикова Х. В. Роль адипонектина в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболваний // Кардиология. 2009. № 1. С. 51–58.

44. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Чистякова Д. А. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией // Кардиология. 2002. №7. С. 39–44.

45. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно–сосудистых осложнений // Русский медицинский журнал. (Сер. Кардиол.). 2002. № 10. С. 431–436.

46. Комарин А. С., Сайфуллаева С. А., Ташкенбаева Э. Н. Роль нитрооксигеназной системы в механизмах регуляции монооксигеназных ферментов при острой ишемии печени // Вестник врача. 2013.№3.С.25–30.

47. Комбинированная реперфузия у больных острым инфарктом миокарда / Шпектор А. В., Васильева Е. Ю., Артамонов В. Г. и др. // Кардиология. 2007.№ 6. С. 27–30.

48. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции / Пушкарева Т. А., Корякина Л. Б., Рунович А. А. и др. // Клин. лаб. диагностика. 2008. № 5. С. 3–7.

49. Кудаева Ф. М., Барскова В. Г., Гордеев А. В. Современные представления о факторах, обусловливающих поражение почек при подагре // Тер. арх. 2005. № 5. С. 90–95.

50. Кургалюк Н. Н. Оксид азота как фактор адаптационной защиты при гипоксии // Успехи физиол. наук. 2002. № 33 (4). С. 65–79.

51. Куроедов А. Ю., Николаева А. А. Состояние сосу-

дистой реактивности, системы перекисного окисления липидов, экскреция продуктов распада окиси азота у больных с артериальной гипертензией до и после терапии эналоприлом // Кардиология. 2001. № 5. С. 30–33.

52. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000. № 7. С. 48–61.

53. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. 2004. № 2. С. 72–81..

54. Ларина В. Н., Барт Б. Я., Бродский М. С. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста //Сердечная недостаточность .2011.№5(65).С.277 –281.

55. Ларина В. Н., Барт Б. Я., Ларин В. Г., Донсков А. С. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум // Клиническая медицина. 2013.№1.С.11–15.

56. Логачева И. В., Шустова Е. Н., Морозова Н. И. Возможности применения фозиноприла для коррекции основных проявлений метаболического синдрома у женщин с артериальной гипертонией // Тер. арх. 2005. № 3. С. 60–64.

57. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология. 2004. № 2. С. 2–11.

58. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Стасева И. В. Применение препарата L-орнитина-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // Российский журнал. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. 2002. № 6. С. 60–66.

59. Мазур Н. А. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении // Клиническая медицина. 2007. №8. С. 19–25.

60. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. №1. С. 49–55.

61. Малявская С. И., Лебедев Ф. В., Терновская В. А. Зна-

чение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей // Кардиология. 2007. №3. С. 62–66.

62. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник. РАМН. 2000. №4. С. 16–21.

63. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре / Лапкина Н. А., Баранов А. А., Барскова В. Г. и др. // Тер. арх. 2005. №5. С. 62–65.

64. Маркеры воспаления – моноцитарный хемотаксический белок–1 (MCP–1) и С-реактивный белок в крови пациентов с нестабильной стенокардией напряжения / Проваторов С. И., Арефьева Т. И., Кухтина Н. Б. и др. // Тер. арх. 2006. №6. С. 66–69.

65. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно–сосудистая система // Успехи физиологических наук. 2001. №32(3). С. 49–65.

66. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. 2005. №12. С. 62–72.

67. Миронова Г. Д., Качаева Е. В., Копылов А. Т. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал I. Структура канала, механизмы его функционирования и регуляции // Вестник. РАМН. 2007. № 2. С. 34–43.

68. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно–сосудистых заболеваний) // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 3. С. 16–18.

69. Моисеев С. В., Фомин В. В. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов в современных рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая фармакология. и терапия. 2008. Т. 17, № 3. С. 40–45.

70. Мухин Н. А., Моисеев С. В., Фомин В. В. Современная лекарственная терапия: драматизм опасностей и оптимизм возможностей // Клиническая медицина. 2005. № 8. С. 13–19.

71. Насонов Е. Л., Насонова В. А., Барскова В. Г. Механизмы развития подагрического воспаления // Тер. арх. 2006. № 6. С. 77–84.

72. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности / Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Станкевич В. И., Воробьев А. П. // Кардиология. 2002. № 3. С. 4–8.

73. О тяжести течения женской подагры / В. Г. Барскова, В. А. Насонова, Якунина И. А. и др. // Тер. арх. 2005. № 5. С. 58–62.

74. Оганов Р. Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. 2003. №. С. 10–24.

75. Оганов Р. Г., Кокурина Е. В. Бета-блокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца // Тер. арх. 2007. № 3. С. 92–96.

76. Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Тер. арх. 2001. № 12. С. 82–84.

77. Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М., Колбая Н. Г. Коррекция изосорбид-5-мононитратами эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. 2007. № 1. С. 27–31.

78. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтазы / Л. В. Попова, К. Ю. Николаев, Николаева А. А., Воронина Е. Н. // Клиническая. медицина. 2008. № 14. С. 32–35.

79. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии / Соловьева О. А., Балкаров И. М., Сметник В. П. и др. // Клиническая медицина. 2005. № 5. С. 42–46.

80. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / Забелина В. Д., Земсков В. М., Мкртумян А. М. и др. // Тер. арх. 2004. №5. С. 66–72.

81. Особенности энзимного профиля крови у больных подагрой в зависимости от клинических особенностей заболевания / Заборовский А. Б Бедина., С. А., Мартемянов В. Ф., Стажаров М. Ю. // Клиническая фармакология. и терапия. 2004. № 13. С. 71–73.

82. Панова Е. И., Корнева К. Г. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая мед. 2006. № 7. С. 21–24.

83. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом / Кубенский Г. Е., Ардашев В. Н., Чернов С. А. и др. // Клиническая медицина. 2006. № 2. С. 32–35.

84. 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.

85. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. 2005. № 1. С. 82–87.

86. Половиткина О. В., Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А., Титов В. Н. Современные представления о роли мочевой кислоты в развитии гипертонической болезни //Тер. арх.2011.№8.С.38–41.

87. Раевский К. С., Башкатова В. Г., Ванин А. Ф. Роль оксида азота в глутаматэргической патологии мозга // Вестник. РАМН. 2000. № 4. С. 11–15.

88. Распространенность и прогностическое значение ранних нарушений углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда // Клиническая фармакология. и терапия. 2008. Т. 17. № 3. С. 58–62.

89. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М., Цыбина Т. А., Германова Э. Л. // Вестник. РАМН. 2007. № 2. С. 3–15.

90. Рекомендации научно–исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. Павлова: Определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых / Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. и др. // Нефрология. 2008. Т. 18. № 2. С. 75–93.

91. Репин А. Н., Сыркина А. Г., Марков В. А. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Клиническая медицина. 2006. № 3. С. 39–43.

92. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного аниона-радикала // Вестник. РАМН. 2000. № 4. С. 35–40.

93. Рогоза А. Н., Заирова А. Р., Ощепкова Е. В. Изменение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия гипертонической болезнью // Тер. арх. 2008. № 4. С. 29–33.

94. Ройтберг Г. Е., Тихонравов А. В., Дорош Ж. Д. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии метаболического синдрома // Тер. арх. 2003. № 12. С. 72–77.

95. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / Тетенкулова С. Н., Мареев В. Ю., Зыков К. А., Беленков Ю. Н.// Кардиология. 2009. № 1. С. 4–8.

96. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Мухина Е. Б., Лямина Н. П., Долотовская П. В. и др. // Кардиология. 2002. № 11. С. 73–84.

97. Руда М. М., Парфенова Е. В., Карпов Ю. А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения // Кардиология. 2008. № 1. С. 66–73.

98. Рябов Г. А., Азизов Ю. М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анестезология и реаниматология. 2001.№ 1. С. 8–13.

99. Савилов П. Н. Состояние аммиакообезвреживающей функции печени при хроническом активном гепатите // Патологическая физиология. 2004. № 1. С. 24–26.

100. Сайфуллаева С. А., Ташкенбаева Э. Н., Комарин А. С. Состояние активности ферментов микросомального окисления и нитрооксидергической системы в микросомах гепатоцитов при действии индукторов NO-системы у животных, перенесших острую гипоксию печени//Вестник врача. 2013. №3. С.18–21.

101. Северина И. С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С. 939–947.

102. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Небивалол – суперселективный β-адреноблокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов // Кардиология. 2001. № 7. С. 96–103.

103. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения: β-блокаторы и Iγ-ингибиторы / Загидулин А. Ш., Michels G., Hope U., Загидулин Ш. З. // Клиническая фармакология. и терапия. 2008. Т. 17. № 3. С. 80–85.

104. Современные подходы к диагностике и лечения хронической сердечной недостаточности (Изложение Рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2001) / Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Батыралиев Т. А. и др. // Кардиология. 2002. № 6. С. 65–85.

105. Соколов Е. И., Миронова Е. К., Зыкова А. А. Гормо-

нальная дезинтеграция при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. 2008. № 2. С. 52–56.

106. Состав неэстерифицированных жирных кислот у больных с метаболическим синдромом / Новгородуева Т. П., Иванова Е. М., Антонюк М. В. и др. // Клиническая лабаратория. диагностика. 2008.№ 10. С.38–40.

107. Сторожанов Г. И., Эттингер О. А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6, № 1. С. 32–37.

108. Сыркин А. С. Инфаркт миокарда. М.: Мед. Пресс–ИНФОРМ, 2003. – 466 с.

109. Тагаев Д. Х., Ташкенбаева Э. Н. Влияние L-орнитин - L-аспартата на метаболические процессы у больных ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией //Вестник врача. 2012. №1. С.141–145.

110. Татарченко И. П., Позднякова Н. В., Бирюченко М. В. Сравнительная эффективность ивабрадина и атенолола в коррекции клинических и функциональных показателей у больных со стабильной стенокардией напряжения // Кардиология. 2008. № 5. С. 60–61.

111. Ташкенбаева Э. Н., Рофеев М. Ш., Тогаев Д. Х., Ашрапов Х. А., Юсупов Ш. Ш., Кадырова Ф. Ш. Патогенетическая роль цитокинов и факторов эндотелиальной дисфункции в развитии бессимптомной гиперурикемии //Терапевтический вестник Узбекистана. 2013. №4. С. 260–261.

112. Ташкенбаева Э. Н., Тогаев Д. Х. Влияние лозартана и небивалола на функцию эндотелия и уровень мочевой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией // Вісник проблем біології і медицини. Вып. 4. 2012. Полтава. Т.2 (97). С.118–122.

113. Ташкенбаева Э. Н., Тогаев Д. Х. Оптимизация терапии больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией. Методическая рекомендация. Ташкент, 2012. С. 31.

114. Ташкенбаева Э. Н., Тогаев Д. Х., Юсупов Ш. Ш., Хасанжанова Ф. О., Мухаммадиева З. У., Юсупова Ф. Ш. Коррекция эндотелиальной дисфункции и гиперурикемии у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический вестник Узбекистана 2012. №4. С. 27–32.

115. Телкова И., Тепляков А. Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда // Клиническая медицина. 2004. № 3. С. 4–11.

116. Титов В. Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жизненности // Клиническая лаборатория, диагностика. 2007. № 4. С. 6–15.

117. Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма // Клиническая лаборатория, диагностика. 2007. № 2. С. 23–39.

118. Титов В. Н. Сочетанные нарушения эссенциальных жирных кислот и эндотелийзависимой вазодилатации в патогенезе артериальной гипертонии и атеросклероза // Клиническая лаборатория, диагностика. 2008. № 10. С. 3–14.

119. Уринозурическое действие лозартана / Мухин Н. А., Балкаров И. М., Моисеев С. В.и др. // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 5. С. 55–58.

120. Фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эптифибатидом / Мазаев А. А., Наймулин Я. А., Хаспекова С. Г. и др. // Кардиология. 2007. № 6. С. 4–9.

121. Фозиноприл – первый представитель нового поколения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Савченко М. Б., Киктев В. Г. // Кардиология. 2000. № 5. С. 75–81.

122. Фомин В. В. Ишемическая болезнь почек: клинико-патогенетические особенности, диагностика, лечение // Клиническая медицина. 2008. № 4. С. 8–14.

123. Фомин В. В., Моисеев С. В., Мухин Н. А. Артериальная гипертония высокого риска: место блокаторов рецепторов ангиотензина II // Тер. арх. 2007. № 10. С. 86–91.

124. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерию / Голиков П. П., Леленев В. Л., Ахметов В. В. и др. // Клиническая медицина. 2004. №7. С. 15–20.

125. Хасанжанова Ф. О., Ташкенбаева Э. Н., Мухамадиева З. У., Хайдарова Д. Д., Юсупова Ф. Ш. Применение корректоров дисфункции эндотелия у больных с нестабильной стенокардией и бессимптомной гиперурикемией//Вестник врача. 2013.№1.С.183–184.

126. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска / Чазова И. Е., Мычка В. Б., Мамырбаева К. М. и др. // Тер. арх. 2004. № 6. С. 74–80.

127. Чекнев С. Б. Активные метаболиты кислорода в обеспечении и контроле естественных цитотоксических реакций // Вестник. РАМН. 1999. № 2. С. 10–15.

128. Шалаев С. В. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на оценке степени риска // Кардиология. 2001. № 7. С. 85–88.

129. 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.

130. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома // Русский медицинский журнал. 2001. №9. С. 88–92.

131. Шестакова М. В. Препараты центрального действия в лечении артериальной гипертонии при сахарном диабете 2 типа: возвращение на центральную сцену // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 2. С. 55–62.

132. Шестакова М. В., Бутрова С. А., Сухарева О. Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. арх. 2007. № 10. С. 5–8.

133. Шилов Е. М., Фомин В. В., Шведцов М. Ю. Хроническая болезнь почек // Тер. арх. 2007. №6. С. 75–78.

134. Экспериментальная и клиническая оценка антиоксидантной эффективности многокомпонентного антиоксидантного препарата / Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г. и др. // Тер. арх. 2004. № 8. С. 10–15.

135. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота / Покровский М. В., Покровская Т. Г., Кочкаров В. И., Артюшкова Е. Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71. № 2. С. 29–31.

136. A role for uric acid in the progression of renal disease / Kang D. H., Nakagawa T., Feng L.et al. // J. Amer. Soc. Nephrol. Vol. 13. 2002. P. 2888–2897.

137. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortalitiy in the years following an acute myocardial infarction / Melchior T., Kober L., Madsen C. R. et al. TRAGE Study Group. Trandokpril Cardiac Evaluation // Europ. Heart J. Vol. 21. 2000. P. 1937–1943.

138. ACE Position statement on the Insulin Registanse Syndrome // Endocrin. Prack. 2003. № 3. P. 240–252.

139. A l d e r t o n W. K., C o o p e r C. E., K n o w l e s R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochem. J. Vol. 357. 2001. P. 593–615.

140. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart faifure / Farquharson C.A.J., Butler R., Hill A.et al. // Circulation. Vol. 106. 2002. P. 221–226.

141. Allopurinol malizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with hypertension / Butler R., Morris A. D., Belch J. J. F. et al. // Hypertension. Vol. 35. 2000.P. 746–751.

142. Allopurinol proves myocardial efficiency in patients with idiopathic ced cardiomyopathy / Coppola T. P., Kass D. A., Nelson G. S. et al. // Circulation. Vol. 104. 2001.P. 2407–2411.

143. Arginine / Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K. D. I. // Biomed. Pharmacother. 56. 2002. Vol. P. 439–445.

144. Asssociation of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabets (UKPDS 35): prospective observational study / Stratton J. M., Adler A. L., Heil H. A. et al. // Brit. Heart J. Vol. 321. 2000.P. 405–412.

145. Augmentation of hypoxia-induced nitric oxide generation in the rat carotid body adapted to chronic hypoxia: an involvement of constitutive and inducible nitric oxide synthases / Ye J. S., Tipoe G. L., Fung P. C., Fung M. L. // Pflugers Arch. Vol. 444. 2002. P. 178–185.

146. Baltimore D. Our genome unveiled // Nature. Vol. 2001. 409. P. 814–816.

147. Baseline characteristics of the diabetic participants in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT) / Barzilay J. I., Jones C. L., Davis B. R. et. al. // Diabetes. Care. 2001. Vol. 24. P. 654–658.

148. B a s s a n d J. P. Classification of acute coronary syndromes // Rev. Prat. Vol. 53. 2003. № 6. P. 597–601.

149. Bellamy T. C., Garthwaite J. The receptor – like properties of nitric oxide – activated soluble guanylyl cyclase in intact cells // Mol. Cell. Biochem. Vol. 230. 2002. P. 165–176.

150. Braunwald E. Unstable angina. A classification // Circulation. Vol.80.1989. № 2. P. 410–414

151. Caro A. A., Cederbaum A. I., Stoyanovsky D. A. Oxidation of the ketoxime acetoxime to nitric oxide by oxygen radical-generating systems // Nitric. Oxide. Vol. 5. 2001. P. 413–424.

152. Carrel C., Fontecave M. Nitric oxide: Chemistry and biology // Analysis of free radicals in biological systems. – Birkhauser Verlag, 1995. P. 21–36.

153. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: report from the clinical practice discussion group / Smith S. C., Anderson J. L., Cannon R. O. et al. // Circulation. Vol. 110. 2004. P. 550–553.

154. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis / Hur J., Yoon C.-H., Kim H.-S. et all // Aterioscler. Thromb. Vase. Biol. Vol. 24. 2004..P. 288–293.

155. Circulating endothelial progenitor cell deficiency contributes to impaired arterial elasticity in persons of advancing age / Too J., Wang X., Yang Z.et al. // J. Hum. Hypertens. Vol. 20. 2006. P. 490–495.

156. Circulating endothelial progenitor cells, vasculjar function, and cardiovasculjar risk / J. Hill, G. Zalos, J. P. J. Halcox et all // New Engl. J. Med. Vol. 348. 2003. P. 593–600.

157. Cleland J. G. F. Epidemiology and Problems with Diagnosis of Heart Failure // Prevention of Disease Progression Throuhout the Cardiovascular Continuum. Ed. L. Ryden. 2001. P. 54–68.

158. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin AII antagonism, and calcium channel blockade on flow – mediated vasodilation in patient with coronary disease (BANFF study) / Anderson T. J., Elstein E., Habec H.et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. Vol. 35. 2000.P. 60–66.

159. Contrasting effects of thiol-modulating agents on endothelial NO bioactivity/ Huang A., Xiao H., Samii J. M. et al. // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. Vol. 281. 2001.P. 719–725.

160. Corella D., Silla J., Ordovas J. M. Association of blood

uric acid with other cardiovascular risk factor in the male working population in Valencia // Rev. Clin. Esp. 1999. № 12. P. 806–812.

161. C o s c u n U., G u l a y S. Glutamate mediated responses in isolated trachea preparations from control and ovalbumin sensitized guinea-pigs // Europ. J. Pharmacol. Vol. 437. 2002. P. 97–103.

162. C u l l e t o n B. F. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? // Curr. Opin. Nephrol Hypertens. 2001. №3. P. 371–375.

163. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries / Kong D., Melo L. G., Gnecchi M.et al. // Circulation. Vol. 110. 2004. P. 2039–2046.

164. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes / Colhoun H. M., Thomason M. J., Mackness M. I. et al. // Diabet. Med. Vol. 19. 2002. P. 201–211.

165. Dexamethasone inhibits inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages/ Korhonen P., Lahti AHamalainen ., M. et al. // Mol. Pharmacol. Vol. 62. 2002. P. 698–704.

166. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortalitiy for men screned in the multiple risk factor intervention trial / Stamler J., Vaccaro O., Neanton J.D., Wentworth D. //Diabetes Care. Vol.16. 1993.P.433–444.

167. D o b s o n A. Is raised serum uric acid a cause of cardiovascular disease or death? // Lancet. Vol. 334. 1999. P. 1578.

168. Effect of L-ornithine – L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial / Rees C. J., Oppong K., Mardinie H. Al. et al. // Gut. Vol. 47. 2004. P. 571–574.

169. Effect of perindopril and atenolol on plasma PAI-1 in hypertensive patients with acute ischemic stroke / Fogari R., Pasptto C., Zoppi A.et al. // J. Hypertens. Vol. 20. 2002. P. 145.

170. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-celis modilised with granulocyte – colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomiged clinicaltial / Kang H., Kim H., Zhang S.et al. // Lancet. Vol. 363. 2004. P. 751–756.

171. Effects of long term cholesterol lowering on coronary atherosclerosis in patient risk factor subgroups: the Simvastatin/ enalaprill Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) / Burton J. R., Teo K. K., Buller C. E. et al. // Canad. J. Cardiol. Vol. 19. 2003. P. 487–491.

172. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles / Preston R. A., Jy W., Jimenez J. J. et al. // Hypertension. Vol. 41. 2003. P. 211–217.

173. Effects of thine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial ftion and peripheral blood flow in hyperuricemic patientschronic heart failure / Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M.et al. // Circulation. Vol. 105. 2002. P. 2619–2624.

174. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / Mazzali M., Hughes J., Kim Y. G. et al. // Hypertension. Vol. 38. 2001. P. 1101–1106.

175. Emmerson B. Hiperlipidemia in hyperuricemia and gout // Ann. Rheum. Dis. Vol. 57. 1998.P. 509–510.

176. Endothelial E-selectin potentiates neovascularization via endothelial progenitor cell-dependent and independent-mechanisms / Nishmaki Y., Yoshida M., Iwaguro H. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Vol. 27. 2007. P. 512–518.

177. Endothelial nitric oxide synthase gene minisatellite polymorphism: study in populations of the Volga-Ural region and analysis of associations with myocardial infarct and essential hyper tension / Mustafina O. E., Shagisultanova E. I., Nasibullin T. R. et al. // Genetika. Vol. 7. 2001. P. 668–674.

178. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function / Thum T., Fraccarollo D., Schultheiss M. et al. // Diabetes. Vol. 56. 2007. P. 666–674.

179. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation / Paul J. D., Powell T. M., Thompson M. et al. // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. Vol. 27. 2007.P. 65–73.

180. E-selectin augments endothelial, progenitor cell homing and angiogenesis / Oh I. I.-Y., Kim J.-H., Hur J.et al. // Circulation. Vol. 111. 2004. P. 1676–1680.

181. Fam A. G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome // J. Rheumatol. Vol. 29. 2002. P. 1350–1355.

182. Febuxostat compred with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / Becker M. A., Schmadcer H. R., Wortman r. L. et al. // New Engl. J. Med. Vol. 353. 2005.P. 2505–2507.

183. F i l i p p a t o s G., A h m e d M., G l a d d e n J. et al.

Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heat failure: potential mechanistic insights from epidemiological data //Eur.Heart J. Vol.32. 2011. P.712–720.

184. Fung J., Alderamann M. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I Epidemiol. Follow Study (1971–1992) // J. A. M. A. 2000. P. 2407–2419.

185. Garcia-Puig J., Ruilope L. Urik acid as cardiovascular risk factor in arterial hypertension // J. Hupertens. Vol. 17. 1999. P. 869–972.

186. Gene- and cell-based therapies for cardiovascular diseases: current status and future directions / Melo L. G., Gnecchi M., Pachori A. S. et al. // Europ. Heart J. Vol. 6. 2004. P. 24–35.

187. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease / Jeerooburkhan N., Jones L. C., Bujac S.et al. // Hypertension. Vol. 38. 2001. P. 1054–1061.

188. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite – mediated oxidations / Sies A., Sharov V. S., Klotz L., Brivida O. // J. Biol. Chem. Vol. 272. 1997. P. 27812–27817.

189. Grines C. L. The AGENT clinical trials programs // Europ. Heart J. Vol.6. 2004. P.18–23.

190. Guogao W., Morris S. M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyong // Biochem. J. Vol. 336. 1998.P. 1–17.

191. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. Vol. 360. 2002. P. 7–22.

192. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes / Bernal-Mizrachi L., Jy W., Jimenez J. J. et all // Amer. Heart J. Vol. 145. 2003. P. 962–970.

193. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat / Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.-H. et al. // Amer. J. Nephrol. Vol. 23. 2003. P. 2–7.

194. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a dlood pressure – independent mechanism / Mazalli M., Kanellis J., Han L. et al. // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. Vol. 283. 2002. № 6. P. 991–997.

195. Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral

blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease / Min T. Q., Zhu C. J., Xiang W. X.et al. // Cardiovasc. Drugs. Ther. Vol. 18. 2004. P. 203–209.

196. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells / Wassmann S., Werner N., Czech T., Nikening G.// Circ. Res. Vol. 9. 2006.P. 74.

197. Improvement of renal function in patients with chronic gput after proper control of hyperuricemia and gouty bouts / Perez-Ruiz F., Calabozo M., Herrero-Beites A. M. et al. // Nephron. Vol. 86. 2000.P. 287–291.

198. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial disfunction / Durand E., Scoazec A., Lafont A.et al. // Circulation. Vol. 109. 2004. P. 2503–2506.

199. Increased visccral fat accomulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout / Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. et al. // Metabolism. Vol. 50. 2001. P. 393–398.

200. Interleukin – 4 and interleukin – 10 modulate nuclear factor kappa B activity and nitric oxide synthase – 2 expression in Theiler's virus – infected brain astrocytes / Molina-Holgado E., Arevalo-Martin A., Castrillo A.et al. // J. Neurochem. Vol. 86. 2002. P. 1242–1252.

201. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study / Juonala M., Yiikari J. S. A., Laitinen T.et al. // Circulation. Vol. 110. 2004. P. 2918–2923.

202. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety / Bartunec J., Vanderheyden M., Vandererckhove B. et al. // Circulation. Vol. 112. 2005. P. 178–183.

203. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia / Cawamoto A., Tkebuchova T., Asahara T.et al. // Circulation. Vol. 107. 2003.P. 461–468.

204. Intron 4 VNTR of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and diabeticretinopathy in type 2 patients in southern India / Uthra S., Raman R., Mukesh B. N. et all // Ophthalm. Genet. Vol. 29. 2007. P. 77–81.

205. J o h n s o n R. J., K a n g D. H., F e i g D. Is there a pathos

role for uric acid in hypertension and cardiovascular and disease? // Hypertension. Vol. 41. 2003. P. 1183–1190.

206. J o n e s J. Acute coronary syndromes: identification and patient care // Prof. Nurse. Vol. 18. 2003. № 5. P. 289–292.

207. J u l i e n J. Cardiac complications in non–insulin dependent diabetes // J. Diab. Compl. Vol. 11. 1997. P. 123–130.

208. J y i w a m i Y., M a s u d a H., A s a h a r a T. Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future // J. Cell. Mol. Med. Vol. 8. 2004.P. 488–497.

209. K z h u k h o w S., P a r k h o m e n k o A., M o i b e n k o A. Cardioprotective effect of lipoxygenase inhibitor Q uercetin in acute myocardial infarction with left ventricular hearth failure. Congress of the European Society of Cardiology, Vienna (Austria) // Europ. Heart J. Vol. 24. 2003. P. 620.

210. Lack of association *У* between eNOS gene polymorphisms and ischemic heart disease in Spanish population / Via M., Lopez–Alamar A., Valveny N. et all // Amer. J. Med. Genet. A. Vol. 116. 2003.P. 243–248.

211. L a n d m e s s e r U., H o r n i g B., D r e x l e r И. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. Vol. 109. 2004. P. 27–33.

212. L a r b e E., T o r r e s C., T o r r o J. et al. Uric acid and cardiovascular risk factors in adolescent //Jn:19th Europpean meeting on hypertension, Milan. June 12-16, 2009. Milan, 2009. P.9–242:S.104.

213. L e t o n j a M. The eNOS gene polymorphism does not have a major impact on lipid parameters and premature coronary artery disease in Coucasian women // Acta. Cardiol. Vol. 59. 2004. P. 618–622.

214. L-ornithine – L-aspartate vs placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: A meta-analysis of randomized placebo – controlled trials using individual date / Delcher A., Jalan R., Shumacher M., Comes G.// Hepatology. Vol. 32. 2000. № 4. P. 604–642.

215. L-ornithine – L–aspatate in experimental portal-systemic encephalopathy: Therapeutic effieacy and mechanism of action / Rose C., Michalak A., Pannunzio P. et al. // Metabolic. Brain. Disease. Vol. 13. 1998. № 2. P. 147–157.

216. Major outcomes in rnoderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravnstatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT–LLT) // J. A. M. A. Vol. 288. 2002. P. 2998–3007.

217. Management of acute myocardial infarction in patients

presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / Van de Werf F., Ardissino D., Betrin A. et al. // Europ. Heart J. Vol.24.2003. № 1. P. 28–66.

218. Marian A. J. Genetic risk factors for myocardial infarction// Curr. Opin. Cardiol. Vol. 13. 1998. P.171–178.

219. M a r s h N., M a r s h A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Vol. 27. 2000.P. 313–319.

220. M c F a r l a n e S. I., B a n e r j i M., S o w e r s J. R. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 86. 2001.P. 713–718.

221. MRC/BHF Heart Pro-lection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial / Collins R., Armitage J., Parish S.et al. // Lancet. Vol. 361. 2003.P. 2005–2016.

222. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? / Tenerz A., Lonnberg I., Berne C. et al. // Europ. Heart Dis. Vol. 22. 2001.P. 1102–1110.

223. Nitric oxide differentially regulates proliferation and mobilization of endothelial progenitor cells but not hematopoietic stem cells / Ozuyaman B., Ebner P., Niesler U. et al. // Thromb. Haemost. Vol. 94. 2005.P. 770–772.

224. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors / Rehman J., Li J., Orschell C. M., March K. L. // Circulation. Vol. 107. 2003.P. 1164–1169.

225. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis / Laufs U., Werner N., Link A. et al. // Circulation. Vol. 109. 2004. P. 220–226.

226. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix / Lev E. I., Estrov Z., Aboulfatova K. et al. // Thromb. Haemost. Vol. 96. 2006. P. 498–504.

227. P r a b h a k a r S. S. Inhibition of mesanglial iNOS by reduced extracellular pH is associated with uncoupling of NADPH oxidation // Kidney Int. Vol. 61. 2002. P. 2015–2024.

228. P r a l h u S. D. Nitric oxide protects against pathological ventricular remodeling // Circ. Res. Vol. 94. 2004. № 9. P. 1155–1157.

229. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial / Shepherd J., Blauw G. J., Murphy M. B. et al. // Lancet. Vol. 360. 2002.P. 1623–1630.

230. Presentation of NO-metabolites nitrate/nitrite in blood serum and pleural effusions from cancer patients with pleurisy/ Timoshenko A. V., Maslakova O. V., Werle B. et al. // Cancer Lett. Vol. 182. 2002. P. 93–99.

231. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with atopic asthma / Holla L. I., Buckova D., Kuhrova V.et al. // Clin. Exp. Allergy. Vol. 32. 2002.№ 8. P. 1193–1198.

232. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower – than – Average cholesterol concentrations» in Anglo – Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Upid Lowering Ann (ASCOT–LLA): a muiticentre randomized controlled trial / Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. // Lancet. Vol. 361. 2003.P. 1149–1158.

233. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Alorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo – controlled trial / Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N. et al. // Uncet. Vol. 364 (9435). P. 2004.685–696.

234. P r i s a n t L. M. Clinical trials and lipid guidelines for type II diabetes // J. Clin. Pharmacol. Vol. 44. 2004. P. 423–430.

235. PROGRESS Collaborative group. Effects of a perindopril – based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with carebrovascular disease // Europ. Heart J. Vol. 24. 2003. P. 475–484.

236. Protein kinase C-delta activation by IL-l-beta stabilizes inducible nitric oxyde synthase mRNA in pancreatic betacells / Carpenter L., Cordery T.J., Biden A. et al. // J. Biol. Chem. Vol. 276. 2001. P. 5368–5374.

237. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain I / Walker G., Pfeilshifter J., Otten U., Kunz U.// Biochim. Biophys. Acta. Vol. 2001. 1568. P. 216–224.

238. Rationale, design, methods and baseline demography; of participants of the Anglo – Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.

ASCOT investigators / Sever P. S., Dahlof B., Poulter R. N.et al. // J. Hypertens. Vol.19. 2001. P. 1139–1147.

239. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing ane early after load reducing therapy study / Solomon S. D., Glynn R. J., Greaves S. et al. // Ann. Intern. Med. Vol. 134. 2001. № 6. P. 451–458.

240. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair / Shmidt-Lucke C., Rossig L., Fichtlscherer S.et al. //Circulation. Vol.111. 2005.P. 2981–2987.

241. Regulation of the properties of the heme-NO complexes in nitric – oxide synthase by hydrogen bonding to the proximal cysteine / Couture M., Adak S., Stuehr D. J., Rousseau D. L. // J. Biol. Chem. Vol. 276. 2001.P. 38280–38288.

242. Relationship between angiotensin – converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in never – treated hypertensive patients / Perticone F., Ceravolo R., Iacopino S.et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 86. 2001. P. 172–178.

243. R i c h M. Treatment of acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. Vol. 10. 2001. P. 328–336.

244. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells // New Engl. J. Med. Vol. 348. 2003.P. 581–582.

245. R u b a n y i G. M. The design and preclinical testing of APF – GF – 4 to treat chronic myocardial ischemia // Europ. Heart J. Vol. 6. 2004. P. 12–17.

246. R u i l o p e L. M., G a r c i a - P u i g J. Hyperuricemia and renal function // Curr. Hypertens. Rep. Vol. 3. 2001. P. 197–202.

247. S a t a M. Role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing, and pulmonary hypertension: lessons from animal models // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Vol. 26. 2006. P. 1008–1014.

248. S c h w a r t z K., K o r n o w s k i R. Progenitor and embrionic stem cell transplantation for myocardial angiogenesis and functional restoration // Europ. Heart J. Vol. 24. 2003.P. 404–411.

249. S e r r u y s P. W., A o k i J . Therapeutic options for patients with chronic myocardial ischemia // Europ. Heart J. Vol. 6. 2004.P. E2–El1.

250. Serum acid and cardiovascular events in successfully treated

hypertensive patients / Alderman M. H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. // Hypertension. Vol. 34. 1999. P. 144–150.

251. Serum Uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: The Framingham Heart Study / Culleton B. F., Larson M. G., Kannel W. B., Levy D.// Ann. Intern. Med. Vol. 131. 1999. P. 7–13.

252. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / Franse L., Pahor M., Bari M. Di et al. // J. Hipertens. Vol. 18. 2000. P. 1149–1154.

253. Siegel-Axel D. I., Gawaz M. Platelets and endothelial cells // Semin. Thromb. Hemost. Vol. 33. 2007. P. 128–135.

254. Similar pattern of iNOS expression. NO production and cytokine response in genetic and vaccination – acquired resistance to Marek's disease / Djeraba A., Musset E., Bernardet N. et al. // Vet. Immunol. Immunopathol. Vol. 85. 2002. P. 63–75.

255. Statin – induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase / Landmesser U., Engberding N., Bahlmann F. H. et al. // Circulation. Vol. 110. 2004. P. 1933–1939.

256. Sutton St. J. M., Scott C. H. A prediction rule for left ventricular dilatation post – M.J.? // Europ. Heart. J. Vol. 23. 2002. № 7. P. 509–511.

257. The clinical implications of endothelial dysfunction / Widlansky M. E., Gokce N., Keaney J. F., Vita J. A. // J. Amer. Col. Card. Vol. 42. 2003.P. 1149–160.

258. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function / Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. //Amer. J. Cardiol. Vol. 87. 2001. P. 1058–1063.

259. The relevance of tissue angiotensin – converting enzyme: manifestations in mechanistic and endopoint data / Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. // Amer. J. Cardiol. Vol. 88 (suppl. L). 2001. P. 1–20.

260. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular disease / Dzau M. Gnecchi V. J., Pachori A. S. et al. // Hypertension. Vol. 46. 2005. P. 7–18.

261. Uric acid in chic heart failure: a marker of chronic inflammation / F. Leyva, S. D. Anker, I. F. Godsland et al. // Europ. P. J. Vol. 19. 1998. P. 1814–1822.

262. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen – activated protein kinase and cyclooxygenase – 1 / Kanelis J., Watanabe S., Li H. H. et al. // Hypertension. Vol. 41. 2003.P. 1287–1293.

263. Uric acid, huminoid evolution, and the pathogenesis of salt – sensitivity / Watanabe S., Kang K. H., Feng L.et al. // Hypertension. Vol. 40. 2002. P. 355–360.

264. Van der Zander K., A. J. Houben, A. A. Kroon Nitric oxide and potassium channels are involved in brain natriuratic peptide induced vasodilatation in man // J. Hypertens. Vol. 20. 2002. P. 493–135.

265. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. - P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study // Hypertension. Vol. 36. 2000. P. 1072–1078.

266. Viberti G., Wheeldon N. M. Microalbuminuria reduction will valsartan in patients with type 2 diabetes meliitus: a blood pressure – independent effect // Circulation. Vol. 106. 2002. P. 672–678.

267. Walter D. H., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: regulation and contribution to adult neovascularization // Herz. Vol. 27. 2002. P. 579–588.

268. Werner N., Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors o a endothelial progenitor cells: limitations for therapy? // Arterioscler. Thromb. Vase Biol. Vol.26. 2006. P. 257–266.

269. Zhuo J. L., Mendelsohn F. A. O., Ohishi M. Perindopril alters angiotensin–converting enzyme, ATI receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease // Hypertension. Vol. 39 (pt 2). 2002. P 634–638.

Оглавление

Т 25
Ташкенбаева Э. Н.
Бессимптомная гиперурикемия: патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция / Э. Н. Ташкенбаева, А. Л. Аляви, Д. Х. Тогаев; МЗ РУз, РСНПМЦТиМР, СамГосМИ, СамФРНЦЭМП. –Ташкент: Фан, 2014. –176 с.

ISBN 978-9943-19-307-9

УДК: 616.61-0,023-0,02-0.39.-71
ББК: 56.9

Утверждено к печати Научно-техническим советом Министерства здравоохранения РУз, Ученым советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации Министерства здравоохранения РУз

Редактор: *А.С.Михерева*
Корректор: *М.Мамаражабова*
Технический
редактор, верстка: *Д.Абдуллаев*

Издательство "Фан" АН РУз.
100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 81.
(+99893) 500-61-22, 500-61-21
E-mail: fannashriyot@yandex.com

Лицензия издательства AI №138, 27.04.2009 г.
Изд. №3-24. Сдано на верстку 04.07.2014. Оригинал-макет подписан в печать 28.07.2014. Бумага офсетная.
Печать офестная. Формат 60x84 1/16. Гарнитура Cambria.
Уч.-изд. л. 10,0. Усл.-печ. л. 10,23.
Тираж 100 экз. Цена договорная.

Отпечатано в типографском отделе Издательства "Фан" АН РУз. Заказ №26.
100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 81.

Переплетено в типографии ООО «KO'HI-NUR».
100097, Ташкент, проспект Бунёдкор, 44.

ISBN 978-9943-19-307-9
9 789943 193079