

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

*На правах рукописи*  
**УДК:616.61-002.3-002.2-039.71**

**ТАШКЕНБАЕВА Элеонора Негматовна**

**ГИПЕРУРИКЕМИЯ В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ, КЛИНИКЕ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И РАЗВИТИЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**14.00.05 - Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискании ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Ташкент - 2010**

Работа выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации МЭ РУз, Самаркандском Государственном Медицинском Институте, Самаркандском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор  
АЛЯВИ Анне Лютфуллаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
ДАМИНОВ Ботир Тургунпулатович

доктор медицинских наук, профессор  
КАМИЛОВА Умида Кабировна

доктор медицинских наук, профессор  
ЗИЯЕВ Юлдаш Нигманович

Ведущая организация: Московский Государственный медико-стоматологический университет

Защита диссертации состоится »   /CC^%   2010 г. в чао на заседании Специализированного Совета Д 087.01.01 при Ташкентской Медицинской Академии.

Адрес: 100047, г, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ташкентской Медицинской Академии.

Автореферат разослан   <(jJ-y>   2010 г.

Ученый секретарь  
Специализированного Совета  
доктор медицинских наук, профессор

М. Ш. КАРИМОВ

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Терапия больных с метаболическим синдромом (МС) остается одной из самых важных проблем в современной кардиологии и внутренних болезнях, которая требует своего решения (Панова Е. И., Корнева К. Г., 2006; Округин С. А. и соавт., 2007; Татенкулова С. Н. и соавт., 2009). У больных с МС имеет место высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти - до 75% (Палеев Н. Р. и соавт., 2005; Филиппов М. Е. и соавт., 2008; Nieto F. J., 2000). Так, частота инфаркта миокарда (ИМ) достигает до 10%, сердечной недостаточности (СН) - до 20-35% (Карпов Ю. А., Деев А. Д., 2008; Toop-Pedersen C. et.al., 2003), госпитальная смертность составляет почти 50% (Гуревич М. А., 2008; Кобалова Ж. Д. и соавт., 2009). Даже при использовании адекватных способов лечения, прогноз заболевания остается неблагоприятным (Бурова Н. Н. и соавт., 2005; Округин С. А. и соавт., 2007; Шпектор А. В. и соавт., 2007; Тепляков А. Т. и соавт., 2008). Все это диктует 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 (Аметов А. С. и соавт., 2005; Моисеев В. С. и соавт., 2005; Агаев М. М., 2008; Минушкина Л. О. и соавт., 2009; Тет§ккУлова С. Н. и соавт., 2009). В основе профилактики развития ССО лежит концепция факторов риска (Волкова Э. Г., и соавт., 2007). Особый интерес представляют факторы риска, ассоциирующиеся с МС, такие как сахарный диабет (СД) типа 2, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия (АГ) (Балаболкин М. И. и соавт., 2004; Соколов Е. И., 2008; Fam A. G., 2002; Grines C. L., 2004).

Степень изученности проблемы. В последние годы МС дополнен новыми характеристиками: гиперурикемия (ГУ), микроальбуминурия, нарушение гемостаза, активация симпатической нервной системы, гипертрофия миокарда и гиперандрогения у женщин (Барскова В. Г. и соавт., 2004; Пушкарева Т. А. и соавт., 2008). Особое место в развитии МС занимает ГУ (Джанашия П. Х., Диденко В. А., 2001; Кобалова Ж. Д. и соавт., 2002; Goldstein L.G. et.al., 2006). Установлено, что ГУ непосредственно связана с факторами риска ССО (Кудаева Ф. М. и соавт., 2005; Mazzali M. et.al., 2001; Fung J. et.al., 2008).

По результатам популяционных исследований, проводимых во многих высокоразвитых странах мира, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты ГУ и роста числа заболеваний, связанных с патологией пуринового обмена (Alderman M. H., 2001). Частота ГУ составляет 18-28 % и с одинаковой частотой встречается как у детей, так и у взрослых (Denzer C. et.al., 2003). Наблюдается зависимость распространенности ГУ от генетических, расовых, этнических и половых различий (Малявская С. И. и соавт., 2007).

Всесторонняя и полная оценка, дополненная определением уровня мочевой кислоты (МК), позволила установить связь с патологическим состоянием, входящим в синдром инсулинрезистентности (Мадянов И. В. и соавт., 1997; Becker M. A. et.al., 2005). В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях доказана связь ГУ не только с инсулинрезистентностью (ИР), но и с абдоминальным ожирением, АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), атерогенными дислиппротеинемиями - повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС<sup>общ</sup>), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) (Минушкина Л. О. и соавт., 2009; Кобалова Ж. Д., 2009).

Несмотря на важность ГУ в развитии МС, до сих пор отсутствует аргументированная научная концепция, согласно которой она может выступить предиктором ишемических расстройств и кардиоваскулярных осложнений у больных с ССЗ. В последние годы признается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как пускового механизма ИБС (Драпкина О. М., Ивашкин В. Т., 2005; Филиппов М. Е. и соавт., 2008; Paul J. D. et.al., 2007). NO - 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 (Мазаев П. А. и соавт., 2007; Попова Л. В. и соавт., 2008; Kong D. et.al., 2004). Дефицит NO при ЭД приводит к преобладанию действия вазоконстрикторов, тромбосана А<sup>2</sup>, серотонина и усилению адгезии тромбоцитов (Абакумов М. М., Голиков П. П., 2005; Репин А. Н. и соавт., 2006; Симоненко В. Б. и соавт., 2008; Lev E. L., 2006). Этим факторам в патогенезе ИБС придается решающее значение. Избыток NO (оксид азота) увеличивает проницаемость сосудов, способствует отеку ткани, оказывает прямое кардиотоксическое действие, приводит к стойкой генерализованной вазодилатации и глубокому снижению артериального давления (АД) (Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., 2000; 2008; Марков Х. **Щ** 2005; 2009; Руда М. М. и соавт., 2008).

В настоящее время установлено, что синтез NO в клетках млекопитающих и человека происходит из L-аргинина: L-аргинин + **02** —> L-цитрулин + NO (Tariego H. et.al., 2002). Катализаторами этой реакции являются консти-

тутивные формы NOS (eNOS, nNOS) и только частично - iNOS, а также MNOS (митохондриальная NOS) (Савилов П. Н., 2004; Титов В. Н., 2007; Швалев В. Н., 2007; Via M. et.al., 2003). С помощью этих ферментов из L-аргинина (помимо NO) в цикле трикарбоновых кислот образуется мочевины, креатин, L-орнитин, L-цитрулин, L-пролин и ксантин, гипоксантин, происходит активация ксантинооксидазы (Маев И. В. и соавт., 2002; Покровский М. В. и соавт., 2008; Culleton B. F., 2001; Utha S. et.al., 2007).

Следовательно, можно полагать, что экспрессия МК на прямую зависит от активности ферментов NO-системы.

К сожалению, как показывает анализ литературы последних лет, работ 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 изменения кардиоселективных ферментов и уровня в крови МК, в том числе до и после проведения 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 (БГУ). Изучение этих вопросов с учетом развития БГУ, 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 вопросы 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 ССЗ остается актуальной проблемой.

Связь диссертационной работы с тематическими планами **НИР**. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ТМА, № Гос. регистрации: 01.070070.

Цель исследования: Научно обосновать патогенетическую значимость ГУ в формировании метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений, разработать критерии диагностики, профилактики и прогнозирования заболевания, адекватную тактику их лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения, принципы диагностики острого ИМ (ОИМ) у больных в зависимости от уровня МК в крови.

2. Выявить зависимость клинической симптоматики от уровня МК в крови и степени эндотелиальной дисфункции у больных с ОИМ, нестабильной и стабильной стенокардией (НС и СС) с ГУ.

3. Установить взаимосвязь уровня МК с показателями, характеризующими функции печени, белково-углеводного, липидного обмена и кардиоспецифическими ферментами в крови у больных с ГУ в различные периоды развития нестабильной и стабильной стенокардии.

4. Оценить прогностическую и диагностическую значимость бессимптомной ГУ и корригирующую активность Аллопуринола и Гепата-Мерц в комплексной терапии у больных с ОИМ, нестабильной и стабильной стенокардией.

5. Оценить терапевтическую эффективность Аллопуринола и Гепата-Мерц в комплексном лечении, их влияние на уровень МК, активность БУ-системы, функцию печени у больных с нестабильной и стабильной стенокардией с бессимптомной ГУ.

6. Определить влияние Аллопуринола и Гепата-Мерц в комплексной терапии на формирование зоны некроза сердечной мышцы, уровень МК в крови и активность гТО-системы в мембранах эритроцитов у больных с ОИМ и ГУ.

7. На основании проведенных исследований разработать рациональную схему возможного патогенеза ОКС с учетом роли ГУ.

8. Разработать и внедрить в клиническую практику схему профилактики, диагностики, прогнозирования течения и тактики лечения, больных с ОКС и гиперурикемией.

9. Обосновать важность ГУ как самостоятельного патогенетического фактора ОКС и целесообразность включения в комплекс лечебных мероприятий урикодепрессантов.

Объект и предмет исследования: больные ОИМ, НС и СС с бессимптомной формой ГУ, данные крови, мочи, показатели функций сердца, печени, почек, состояние показателей обмена БУ-системы, липидного, углеводного обмена.

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тяжесть клинического течения ОИМ, НС и СС взаимосвязана с гиперурикемией и нарушениями БУ-системы.

2. Гиперурикемия может служить важным фактором формирования эндотелиальной дисфункции, снижения БУ-РЭС, неблагоприятного прогноза и исхода заболевания у больных ОИМ, НС, СС.

3. Высокий уровень МК в крови является важным предиктором кардиоваскулярных расстройств, может расцениваться как самостоятельный фактор

риска развития ОИМ, НС и СС.

4. Назначение препарата Гепата-Мерц клинико-патогенетически обосновано для коррекции гиперурикемии и повышения эффективности лечения у больных ОИМ, НС и СС.

Научная новизна. У больных с ГУ на основании комплексных клинических, клинико-инструментальных, биохимических исследований впервые выявлена значимость ГУ как важного фактора риска развития функционально-метаболических расстройств в сердце и сосудах, которые тесно связаны с эндотелиальной дисфункцией, развитием ИБС и ОКС. У больных с бессимптомной ГУ возрастает частота полиморбидности, в том числе с проявлением МС (повышенного уровня в крови ХС и его атерогенных фракций, ТГ, глюкозы), нарушения функций печени, креатинемий, снижения уровня мочевины, НС, СС, ОИМ.

Доказано, что ГУ приводит к снижению NO-реактивности сосудов, как следствие вызывает ишемию, активацию процессов, стимулирующих метаболические расстройства. Высокая частота ангинозных приступов у больных с прогрессирующей НС и ОИМ ассоциируется с увеличением концентрации МК в крови, снижением в мембранах эритроцитов уровня NO, активности NOS, повышением скорости реакции никотинамиддинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН)-зависимой НР, экспрессией пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>), угнетением активности фермента АОС - супероксиддисмутазы (СОД), что обосновывает их важность в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у больных с бессимптомной ГУ.

Выявлена четкая корреляционная взаимосвязь между повышенным содержанием МК и параметрами, характеризующими функции печени, транспортными формами холестерина и его фракционным составом, уровнем сахара крови. У больных с прогрессирующей НС, СС, ОКС и бессимптомной ГУ выявлена четкая корреляционная зависимость тяжести клинической симптоматики от уровня МК в крови.

Установлено, что у больных с МС и кардиогенным синдромом от уровня МК в крови зависят скорость снижения содержания кардиоспецифических ферментов (КФК и МВ КФК), размеры зоны некроза в сердечной мышце. Высокий уровень МК крови статистически значимо коррелирует с увеличением содержания кардиоселективных ферментов (КФК и МВ КФК) и зоны некроза у больных с ОИМ.

Определено, что высокий уровень МК крови является одной из причин снижения эффективности традиционной терапии у больных с бессимптомной ГУ и ОКС.

Обосновано фундаментально-прикладное значение ГУ в патогенезе МС и развитии сердечно-сосудистых расстройств, неудовлетворительных результатах лечения, что диктует необходимость назначения в курс терапии корректоров нарушенного обмена МК. Гепатопротектор Гепата-Мерц способствует повышению эффективности терапии: у больных с ОКС и ГУ уменьшается

число болевых эпизодов и суммарная продолжительность ишемии миокарда.

Разработана схема лечения с учетом уровня МК, структурно-метаболических расстройств в крови больных с МС и сердечно-сосудистыми осложнениями.

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

Клинико-патогенетически обоснована целесообразность включения в курс лечебных мероприятий больным с ОКС и ГУ, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями корректоров нарушения метаболизма МК для повышения эффективности терапии, уменьшения частоты осложнений, сокращения сроков лечения. Использование препарата Гепамерц у больных с ОИМ с бессимптомной ГУ клинико-патогенетически обосновано. Препарат способствует улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики, снижает уровень МК в крови, восстанавливает активность МО-синтазы, сокращает время вымывания кардиоспецифических ферментов (КФК - на 22,3%, МВ КФК - на 30,3%) и уменьшает массу некротизированного миокарда.

Высокий уровень МК в крови у больных с МС и ССЗ можно расценивать как важный информативный предиктор высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, неблагоприятного прогноза, исхода заболевания и необходимости неотлагательного проведения лечебных мероприятий по разработанной нами схеме.

Реализация результатов: Результаты исследований внедрены в практическое здравоохранение в виде публикаций, методических рекомендаций в учебный процесс ТМА, СамГосМИ, а также в лечебные учреждения г. Самарканда (СФ РНЦЭМП) и Ташкента (Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз).

*Рыж*

Апробация работы. Основные положения работы доложены на 11-м Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Испания, 2006); научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины Росздрава» (Москва, 2006); Республиканской научно-практической конференции «Современные аспекты медицинской реабилитации и физиотерапии» (Ташкент, 2006); 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома» (Москва, 2006); 7-й Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы стандартизации диагностики и лечения в экстрен-

ной медицине» (Ташкент, 2007); научной сессии общего собрания СЗО РАМН «Фундаментальные и прикладные исследования в области атеросклероза» (Санкт-Петербург, 2006); юбилейной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина (Санкт-Петербург, 2007); 14-м Российском национальном конгрессе (Москва, 2007); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов» (Ташкент, 2007); 5-м Всемирном конгрессе по иммунопатологии и аллергии (Москва, 2007); научно-практической конференции, посвященной 80-летию проф. У. К. Вахабовой (Самарканд, 2008); 5-м съезде терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации при заболеваниях внутренних органов» (Ташкент, 2008); 15-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008); 1-м съезде ассоциации врачей экстренной медицинской помощи (Самарканд, 2009) и постоянно-годовых отчетно-практических конференциях в Самаркандском филиале РНЦЭМП (2004-2009гг.).

Работа была обсуждена на: научной конференции отделения терапии (Самарканд, 2009); Ученом Совете Самаркандского филиала РНЦЭМП с участием кафедр СамМИ (Самарканд, 2009); межкафедральной апробации с участием кафедр госпитальной и факультетской терапии с курсом народной медицины, пропедевтики внутренних болезней, гематологии, ВПТ и профессиональных болезней и членов Ученого Совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз (Ташкент, 2009); апробационном семинаре при специализированном совете Д 087.01.01 при Ташкентской Медицинской Академии (Ташкент, 2010).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 46 работ, из них 20 журнальных статей и 25 тезисов докладов. Выпущена одна методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 216 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 440 источников. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 26 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В главе 1 "Обзор литературы" раскрыты значимость гиперурикемии в механизмах развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний; роль оксида азота в патогенезе гиперурикемии; определены современные принципы терапии больных гиперурикемией, сочетанной с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В главе 2 отмечено, что исследования проводили на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз, Самаркандском Государственном Медицинском Институте (ректор профессор Шамсиев А.М.) и в Самаркандском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи за период 2003-2008гг. Непосредственную консультативную, научную и методическую помощь оказывал д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз - проф. А. Л. Аляви.

Обследовано 296 больных ИБС в том числе: 105 больных с ОИМ и 191 больных с НС и СС.

В группу обследования и лечения были включены больные, у которых заболевание возникло в первые 2-6 ч от начала ангинозных приступов, не купирующихся, несмотря на проводимую антиангинальную терапию. На ЭКГ регистрировались транзиторные изменения: элевация или депрессия сегмента БТ, увеличение степени инверсии зубца Т, различные нарушения ритма и проводимости.

Диагноз НС и СС верифицировался по классификации Е. Вагп/уабI (1989) в соответствии с критериями Канадской классификации (1987) и рекомендациями (ВНОК РФ - 2005) (БеапИеМ<sup>Т</sup>. Е., 2007), на основании типичных клинических проявлений стенокардии с учетом данных анамнеза, наличия факторов риска, результатов ЭХО КГ. В обследование включали больных с НС и СС, у которых в анамнезе, при неоднократных в течении 2-3-х и более лет, при профилактических анализах выявлено стойко-выраженный высокий уровень в крови МК.

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

В обследование не включали больных с застойной сердечной недостаточностью (ИБ-Ш стадии по Стражеско-Василенко, Ш-IV ФК по ОТНА), сахарным диабетом типа 1, острыми и хроническими заболеваниями почек, легких, желудка и кишечника, тяжелой стадией артериальной гипертензии, анемией (НЬ ниже 90-100 г/л), нарушениями мозгового кровообращения.

Больные ОИМ в соответствии с уровнем в крови МК были разделены на две подгруппы: с умеренно высоким содержанием МК - 42 пациента и с чрезмерно высоким содержанием МК - 63 пациентов, которые получали традиционную общепринятую терапию - 20 пациентов (1 гр), традиционную терапию с препаратом Гепа-Мерц - 22 пациентов (2 гр) и традиционную терапию с дополнительным назначением препарата Аллопуринол (3гр). Больные

с НС и СС также разделили на группы. В группы традиционного лечения (1 гр) включали 39 пациентов с НС и 23 пациентов с СС. Во 2 группу включали соответственно 39 и 25 больных, которым в курс традиционной общепринятой терапии включали препарат Гепа-Мерц. В 3 группу включали больных с НС и СС, которым в курс общепринятой терапии назначали препарат Аллопуринол, соответственно 40 и 25 больных.

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

При составлении групп обследования главным условием для нас являлось содержание в крови МК, выявление среди них больных с бессимптомной формой ГУ. Длительность наблюдения больных с ОИМ - до 10 суток, а больных с НС и СС - в динамике до лечения и через 3 месяца лечения.

Традиционное лечение больных с ОИМ включало аспирин, гепарин, ингибиторы АПФ, в-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, нитраты, глюкозо-инсулиновую смесь. Больным 2-й группы назначали также препарат Гепа-Мерц по схеме: 1-2 ампулы на физиологическом растворе инфузионно, а также по пакетику гранулята на 200 мл теплой кипяченой воды 2-3 раза в день в течение от 4 до 10 суток; при необходимости дозу препарата уменьшали и/или повышали. Пациенты 3-й группы получали Аллопуринол в дозе 0,1 - 0,2 г/сут. в течение 10 дней сразу после поступления на лечение.

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

В протокол обследования включали определение уровня МК в сыворотке крови и моче урикозопероксидантным методом, глюкозы натощак - глюкозооксидантным методом, креатинина (КН) и СКФ. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали согласно рекомендациям (Мухин Н.А. и соавт., 2006; Смирнов А.В., 2008): **Б Е Ш И Е Д** у мужчин *креатинин сыворотки крови* полученный результат умножали на 1,23.

Одновременно оценивали основные показатели липидного спектра: ХСобщ\* ТГ (стандартные наборы реактивов фирмы "HUMAN", Германия); ХС ЛПВП - определяли в супернатанте после преципитации липопротеидов других классов декстрансульфатом, ХС ЛПНП - рассчитывали по формуле W.Friedwald, распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью липидного коэффициента (КА), представляющего собой отношение ХС - ХС ЛПВП/ХС ЛПВП (Камышников В.

С, 2002). Аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), мочевины, протромбиновый индекс, общий белок, билирубин (общий, прямой и непрямой) определяли спектрофотометрически на СФ-46 (Россия). В мембранах эритроцитов определяли уровень NO по основным стабильным его метаболитам (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (Голиков П.П. и соавт., 2000), активности NO-синтазы (NOS) (Сумбасв В. В., Ясинская И. М., 2000), НАДФН-зависимой нитратредуктазы (НР) (Вавилова Т. П., Петрович Ю. А., 1991), концентрации ONOO<sup>-</sup> (Комарин А. С., Рахимов Р. К., 2005), креатининфосфокиназы (КФК) и ее зависимой мембранно-белковой фракции (МБ КФК) (Камышников В. С., 2002).

У больных с НС, СС до и после приступов исследовали состояние NO-РЭС. NO-реактивность эндотелия сосудов (NO-РЭС) оценивали путем расчета отношения изучаемых показателей, характеризующих обмен NO в мембранах эритроцитов до приступа (в межприступный период) и в период приступа (на высоте приступа) и рассчитывали по формуле (Куроедов А. Ю., Николаева А. А., 2001; Ивашкин В. Т. и соавт., 2004):

$$- \text{рэс} - \frac{+}{\text{NO} \cdot \text{NOS} \cdot \text{НР} \cdot \text{ONOO}^-}$$

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

$$\text{цс} - \frac{\text{ик} + \text{мк}}{\text{икмк}}, \text{ где: ИК - это интегральный коэффициент NO-РЭС.}$$

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

**В главе 3** представлены собственные результаты исследований. Анализ результатов исследования крови больных с ОИМ в период их поступления в клинику, выявили две условные группы больных, в зависимости от содержания в крови МК: с умеренно высоким содержанием в крови МК (401,7±14,8 ммоль/л), которая находится в пределах верхних границ контроля - у 42 (40,0%) больных и чрезмерно высоким ее содержанием (581,0±23,2 ммоль/л), превышающая среднее значение уровня контроля на 116,5%(P<0,001), а по сравнению с общими данными в группе из 105 больных с ОИМ свыше 20-25% - 63 (60,0%) пациентов. У пациентов с чрезмерно высоким содержанием МК в сыворотке крови были более выражены нарушения, характеризующие функцию печени, а в мембранах эритроцитов процессов, отражающих интен-

сивность обмена NO, - стабильных метаболитов NO, концентрации ONOO<sup>-</sup> активности НАДФН-зависимой НР и NOS, а также фермента антиоксидантной защиты - СОД.

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

Выявленные нарушения в показателях азотистого и углеводного обмена, СКФ у больных ОИМ одновременно ассоциировалось выраженными сдвигами в интенсивности обмена NO-системы в мембранах эритроцитов. Это характеризовалось статистически значимым снижением в мембранах эритроцитов, по сравнению с контрольными данными уровня NO - у больных ОИМ с умеренно высоким содержанием МК крови - на 31,8%(P<0,01), а в группе больных ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК крови - на 44,1%(P<0,001), активность NOS - соответственно на 28,3%(P<0,05) и 33,2%(P<0,001). При этом активность НАДФН-зависимой НР и концентрация ONOO<sup>-</sup> превышали контрольные данные в исследуемых группах - на 33,0-70,0%(P<0,001) и 31,3-80,0% (P<0,001). Одновременно в мембранах эритроцитов отмечено снижение активности фермента антиоксидантной системы СОД: у больных с умеренно высоким содержанием - на 9,2% (P<0,05), а с чрезмерно высоким содержанием этого пурина - на 27,5%(P<0,001).

По-видимому, изменения уровня кардиоспецифических ферментов крови МВ КФК также были связаны с различным уровнем МК в крови. Так, у больных с умеренно высоким содержанием МК активность КФК и МВ КФК превышала контроль на 21,3 и 15,0% (P<0,05 и P>0,05), а у больных с чрезмерно высоким содержанием МК - на 36,7 и 85,0% (P<0,001) (табл. 1).

Одной из задач нашего исследования было установление роли ГУ в патогенезе эндотелиальной дисфункции у больных ГУ с НС и СС. Для этого нами изучена NO-РЭС и связь МК (Re) с NO-РЭС.

Установлено, что у больных НС частота приступов стенокардии в сутки составляла 5,6±0,5, СС - 6,3±0,8, а фракция выброса (в %) равнялась соответственно 50,8±2,90 и 50,3±2,21. У больных НС и СС 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 НС и СС 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 НС - соответственно на 11,1, 12,8 и 15,1% (P<0,05), СС - на 24,4, 27,7 (P<0,001) и 16,4% (P<0,05).

До приступа у обследованных нами больных выявлено отличие в содержании мочевины крови. У больных НС содержание мочевины в крови до

Таблица 1

Показатели крови у больных с ОИМ до проведения интенсивной терапии

Показатель	Контрольная- группа, n=20	Больные ОИМ, n=105	С умеренно высоким содержанием МК, n=42	С чрезмерно высоким содержанием МК, n=63
МК, мкмоль/л	268,4±15,330	491,36±20,341*	401,70±15,512* <sup>Δ</sup>	581,02±24,503* <sup>Δ,ο</sup>
КН, мкмоль/л	66,80±4,201	85,53±4,38*	76,30±3,98* <sup>Δ</sup>	94,76±4,881* <sup>Δ,ο</sup>
Мочевина, ммоль/л	5,60±0,211	4,59±0,227*	4,55±0,324* <sup>Δ</sup>	3,63±0,199* <sup>Δ,ο</sup>
СКФ, мл/мин	99,60±7,310	117,18±5,896*	107,85±3,216* <sup>Δ</sup>	126,49±5,805* <sup>Δ,ο</sup>
Глюкоза, ммоль/л	5,70±0,250	7,31±0,292*	6,69±0,319* <sup>Δ</sup>	7,92±0,298* <sup>Δ,ο</sup>
АСГ, мкат/л	0,07±0,010	0,131±0,041*	0,117±0,03* <sup>Δ</sup>	0,146±0,06* <sup>Δ,ο</sup>
АЛТ, мкат/л	0,08±0,010	0,135±0,050*	0,119±0,05* <sup>Δ</sup>	0,151±0,07* <sup>Δ,ο</sup>
Билирубин общ, мкмоль/л	12,51±1,080	21,26±2,082*	18,22±1,430* <sup>Δ</sup>	24,30±2,190* <sup>Δ,ο</sup>
Билирубин прям, мкмоль/л	3,58±0,215	6,87±0,601*	5,93±0,580* <sup>Δ</sup>	7,81±0,703* <sup>Δ,ο</sup>
ЩФ, мкмоль/л	0,54±0,038	0,78±0,042*	0,68±0,038* <sup>Δ</sup>	0,88±0,047* <sup>Δ,ο</sup>
Общ белок, г/л	80,61±4,661	64,99±3,062*	67,13±3,440* <sup>Δ</sup>	62,85±3,952* <sup>Δ,ο</sup>
ПТИ, %	100,2±10,65	83,97±8,29*	87,58±6,20* <sup>Δ</sup>	80,37±7,032* <sup>Δ,ο</sup>
ОХ <sub>общ</sub> , ммоль/л	5,26±0,261	6,37±0,408*	5,77±0,315* <sup>Δ</sup>	6,96±0,420* <sup>Δ,ο</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,043	0,77±0,036*	0,83±0,060* <sup>Δ</sup>	0,71±0,055* <sup>Δ,ο</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,11±0,141	4,50±0,339*	4,03±0,327* <sup>Δ</sup>	4,98±0,396* <sup>Δ,ο</sup>
ТГ, ммоль/л	2,12±0,161	2,83±0,116*	2,57±0,134* <sup>Δ</sup>	3,10±0,129* <sup>Δ,ο</sup>
Тимоловая проба, ЕД/л	1,24±0,121	2,89±0,162*	1,58±0,170* <sup>Δ</sup>	2,40±0,183* <sup>Δ,ο</sup>
Гемоглобин, г/л	138,7±10,335	141,93±10,840*	138,60±11,340* <sup>Δ</sup>	145,26±11,485* <sup>Δ,ο</sup>

Примечание. \* - Достоверно по сравнению с контролем; Δ - достоверно по сравнению с данными группы ОИМ ср.значения; ο - достоверно по сравнению с группой с умеренно высоким содержанием МК.

приступа было в пределах контроля, а СС - ниже контроля на 23,2% (P<0,001). В период приступа у больных НС группы содержание мочевины снизилось на 19,6% (P<0,001), а СС - на 35,0% (P<0,001). Содержание МК у больных НС и СС до приступа было выше контроля соответственно на 12,2 (P<0,05) и 38,0% (P<0,001), а после приступа - на 31,5 и 79,5% (P<0,001). То есть имеется четкая закономерность между нарушением обменных процессов в организме больных с НС и СС и уровнем МК в крови.

Как видно из таблицы 2, возрастание уровня МК, КН, глюкозы в сыворотке крови на высоте приступа стенокардии у больных НС и СС происходит на фоне увеличения СКФ, что подтверждает отсутствие существенных нарушений функции почек, их фильтрационно-эскреторной активности. Эти закономерности сохраняются и до приступа стенокардии, о чем свидетельствует отсутствие изменения показателей, характеризующих азотовыделительную функцию почек - КН и СКФ.

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

Активность NOS до приступа была сниженной на 21,1% (P<0,01) и 23,5% (P<0,01), после приступа - на 30,3 и 31,1% (P<0,001). Вместе с тем активность НАДФН-зависимой НР до приступа оказалась выше контроля соответственно на 19,1 и 27,7% (P<0,01), а после приступа - на 52,1 и 61,7% (P<0,001). Содержание ONO<sup>ο</sup> 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).

Можно предположить, что выявленные в крови больных НС и СС нарушения содержания основных стабильных метаболитов NO, активности ферментов NOS и НР, уровня ONO<sup>ο</sup> до и после приступов стенокардии обуславливают снижение ИК, характеризующего NO-РЭС. Так, у больных НС до приступа ИК был ниже на 33,3%, а после приступа - на 50,0% (P<0,001). У больных СС до приступа стенокардии этот показатель был ниже контроля на 14,6%, в период приступа - на 43,8% (P<0,001).

Интересные результаты получены при изучении коэффициента связи R<sub>c</sub>. До приступа у больных НС этот показатель превышал контроль на 48,3 (P<0,001), а у больных СС - на и 14,8% (P<0,05), после приступа - на 101,0 и 129,7% (P<0,001 и P<0,001).

Одной из возможных причин высокого уровня в мембранах эритроцитов ONO<sup>ο</sup> многие авторы считают недостаточную активность СОД. Следует отметить, что до приступа у больных НС активность СОД была ниже контроля на 5,9% (P>0,1), а после приступа стенокардии - на 18,3% (P<0,01). Вместе



Таблица 2  
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/НЬ	33,3±2,10	27,7±1,09*	23,4±0,84***^^	26,2±1,02**	23,0±1,04***^
NOS, мкмоль/мин/НЬ	11,9±0,81	9,4±0,38**	8,3±0,35***^	9,1±0,36**	8,2±0,35***
НР, мкмоль/мин/НЬ	9,4±0,71	11,2±0,44*	14,3±0,61***^^	12,0±0,50**	15,2±0,63***^^
ONOO <sup>-</sup> , мкмоль/НЬ	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).

с тем у больных СС активность СОД до приступа и после была ниже контроля на 16,0 (P<0,05) и 23,5% (P<0,001).

У больных СС выявлено существенное изменение показателя Rc в период приступа, что связано с чрезмерно высоким содержанием МК и довольно низким показателем ИК, по сравнению с больными НС на 14,3% (P<0,05).

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

Одновременно в мембранах эритроцитов снижался уровень основных стабильных метаболитов NO на 5,4 и 1,7% (P>0,05), активности NOS - на 3,2 и 1,2% (P>0,05), на фоне экспрессии НАДФН-зависимой НР, активность которой была выше, чем у больных СС соответственно на 7,1 и 6,3% (P>0,05). Уровень "NO" 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 СС была ниже, чем у больных 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, как до приступа, так и в период приступа у больных стенокардией НС и СС отмечается существенное снижение показателей NO-РЭС, что может быть связано с высоким содержанием в крови МК. Об этом свидетельствует величина коэффициента Rc. Чтобы убедиться в важности высокого уровня МК в патогенезе снижения NO-РЭС у больных стенокардией, нами проведена корреляционная связь между этими показателями. При этом установлено, что до приступа у больных НС и СС 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 различные периоды НС и СС.

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.

Анализ результатов исследований показал, что у больных с НС до приступа показатели, характеризующие состояние липидного обмена - ХССбщ, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ и КА, оказались в пределах контрольных значений. У больных с СС до приступа уровень ХСбщ, ХСЛПНП, ТГ и КА существенно превышали контрольные цифры соответственно на 12,0 (P>0,05), 17,0 (P<0,01), 16,0 (P<0,05) и 34,1% (P<0,001). Высокий показатель КА у больных с НС до приступа, по-видимому, связан с возрастанием концентрации ХСбщ и снижением содержания ХСЛПВП в крови (на 34,1%; P<0,001).

В период приступа у больных НС и СС показатели холестерина обмена увеличивались. Так, у больных НС содержание ХС<sup>общ</sup>, ХСЛПНП, ТГ в крови и индекс КА были выше, чем в контроле на 18,4 (P<0,01), 14,1 (P<0,05), 13,2 (P<0,05) и 41,8% (P<0,001), а у больных СС - на 31,0; 31,8; 33,0 и 51,6% (P<0,001). У больных НС в период приступа содержание ХСЛПВП незначительно снизилось на 10,9 (P>0,05), а у больных СС - на 16,4% (P<0,01). В период приступа у пациентов с НС содержание ХС<sup>бШ</sup> и индекс КА по сравнению с исходными данными возросли на 18,4 (P<0,01) и 41,8% (P<0,001), остальные показатели - ХСЛПВП, ХСЛПНП и ТГ - оставались такими же, как до приступа. В то же время у больных СС практически все показатели (кроме ХСЛПВП) существенно отличались от таковых в доприступном периоде. Так, уровень ХС<sup>щ</sup> в период приступа повысился на 17,0% (P<0,05), ХСЛПНП - на 12,6% (P<0,05), ТГ - на 14,6% (P<0,05), а индекс КА - на 13,0% (P<0,05). Параметр ХСЛПВП, хотя и снизился на 5,2%, но достоверно (P>0,05).

Анализируя данные холестерина обмена в крови больных, нельзя не отметить, что до приступа все показатели холестерина обмена, кроме индекса КА, у больных НС и СС практически не различались. До приступа КА у больных СС оказался выше на 23,7% (P<0,001). В то же время в период приступа КА у больных СС мало отличался (P>0,05) от такового значения у больных НС. Так же незначительно отличался уровень ХСЛПВП, а все остальные параметры (ХС<sup>общ</sup>, ХСЛПНП, ТГ) превышали данные у больных НС в период приступа соответственно на 10,6, 15,5 и 17,5% (P<0,05).

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

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

Возрастание корреляционной связи в период приступа между показателями МК и параметрами холестерина обмена у больных НС и СС свидетельствует о патогенетической важности ГУ в механизмах увеличения атерогенных факторов и регуляции уровня холестерина в крови больных стенокардией.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных бессимптомной ГУ одним из основных факторов прогрессирования ИБС может быть высокий уровень ХС<sup>общ</sup> и его фракций, ТГ в крови, нарушение функций печени. При этом ГУ и нарушенный холестерин обмен у боль-

ных с НС и СС взаимосвязаны. Наличие корреляционной зависимости между высоким уровнем МК и возрастанием холестерина обмена, особенно в период приступа НС и СС, свидетельствуют о едином механизме их участия в кардиоваскулярных расстройствах и формировании ИБС.

Одной из задач нашего исследования была оценка прогностической значимости бессимптомной ГУ в прогрессировании ИБС и корригирующей активности Аллопуринола и Гепа-Мерц в комплексном лечении больных с НС.

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 мелкоочаговый ИМ. 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.

После лечения у больных с НС продолжительность ишемии при ежемесячном мониторинговании ЭКГ отчетливо снижалась.

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 (P<0,01) меньше, чем в 1-й, 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<sup>бШ</sup> и ТГ существенно не изменились. Так же не изменились показатели БЮ-системы и СОД в мембранах эритроцитов, кроме содержания N0, которое возросло на 17,5% (P<0,05), и НАДФН-зависимой НР, уровень которой уменьшился на 20,3% (P<0,001) при повышении активности СОД на 17,5% (P<0,05) (табл. 3).

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<sup>бШ</sup> уменьшилась на 7,7% (P>0,05), ТГ - на 8,3% (P>0,05).

У пациентов 2-й группы уровень МК снизился на 22,5% (P<0,001), КН -

Таблица 3

Биохимические показатели в крови до и после 3-месячной терапии больных НС, М±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/Нв	33,3±2,10	23,4±0,84***	23,9±1,40***	31,1±1,73^^	25,1±1,29**
NOS, мкмоль/мин/Нв	11,9±0,81	8,3±0,35***	9,5±0,51*	11,1±0,63^^	10,0±0,53^^
HP, мкмоль/мин/Нв	9,4±0,71	14,3±0,61***	11,4±0,55*^^	9,8±0,52^^	11,3±0,58*^^
ONOO <sup>-</sup> , мкмоль/Нв	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 <sub>общ.</sub> , 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).

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<sub>общ.</sub> и ТГ снизилось на 14,9 и 12,9% (P<0,05). В мембранах эритроцитов повышался уровень NO на 7,3% (P>0,05), активность NOS - на 20,5% (РОДИ), снижалась активность HP - на 21,0% (P<0,001), ONOO<sup>-</sup> - на 16,7%, а скорость реакции СОД повысилась на 48,6% (P<0,05).

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-й 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-й и 3-й - 10 и 9. Вероятность правильности диагноза или прогноза (AB) в 1-й группе составляла 0,6, во 2 и 3-й - 0,85 и 0,81, что считается достоверным, если она равна и/или превышает 0,8.

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-й и 3-й групп. У 5 (21,7%) больных Г-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 мониторинга ЭКГ уменьшилась. 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.

При анализе формулы крови установлено, что у больных всех групп имело место снижение уровня МК в крови соответственно на 7,5 (P<0,05), 45,7 и 36,5% (P<0,001). Одновременно выявлено снижение уровня КН в крови на 13,9 (P<0,05), 27,1 и 25,6% (P<0,01), глюкозы - на 20,0 (P<0,05), 31,6 и 29,4% (P<0,01); отмечалось относительное возрастание показателя СКФ - соответственно на 0,2 (P<0,1), 6,9 (P>0,05) и 4,2% (P>0,05). Одновременно в крови снижалось количество атерогенных фракций ХС<sub>общ.</sub> на 23,2 (P<0,05) и 19,7% (P<0,01), ТГ - на 5,7 (P<0,1), 23,7 (P<0,05) и 19,5% (P<0,01). На фоне улучшения показателей пуринового, азотистого и липидного обмена, отмечаются позитивные сдвиги в обмене NO-системы в мембранах эритроцитов.

Мембрана клеток является первым барьером на пути токсичного воздействия избыточного содержания МК и креатинина. Нами выбрана универсальная модель оценки состояния эндоплазматических мембран - мембрана эритроцитов.

Анализ полученных результатов показал, что в конце 3-месячного лече-

ния в мембранах эритроцитов повышается функциональная активность NO-системы. Об этом свидетельствует существенное увеличение уровня основных стабильных метаболитов NO в мембранах эритроцитов: в 1-й группе - на 13,2% (P<0,05), во 2-й - на 112,5%, в 3-й - на 80,3% (P<0,001), активности эндотелиальной NOS - соответственно на 15,5 (P<0,01), 45,2 и 28,3% (P<0,001). Повышение уровня NO и NOS ассоциировалось со снижением содержания ONOO<sup>-</sup> в мембранах эритроцитов соответственно на 15,8 (P<0,05), 76,3 и 28,9% (P<0,001), а также активности НАДФН-зависимой НР - на 28,7 (P<0,01), 44,8 и 26,9% (P<0,001). По-видимому, уменьшение образования ONOO<sup>-</sup> 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). 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.

Анализ полученных результатов исследований показал, что 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). Снижился показатель Rс: 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).

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%. Rс через 3 месяца лечения снижился соответственно на 43,3 (P<0,001), 54,2 и 47,5% (P<0,001).

Следовательно, под действием Аллопуринола и еще в большей степени препарата Гепа-Мерц повышается 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 выражено, 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 Rс 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).

Следовательно, эффективность лечения Аллопуринолом и Гепа-Мерц зависит как от тяжести клинического течения заболевания, так и от свойств

фармакологических препаратов. Гепа-Мерц действует более выражено, чем Аллопуринол на повышение ЮО-реактивности эндотелия, изучаемой на патофизиологической модели гладкого эндотелия мембран эритроцитов у больных с НС и СС. Ж)-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 Rс, 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 Rс существенно отличались от таковых у пациентов 2-й 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 Rс, 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 Rс - 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 (Раков А.Л., Янышин В.Л., 2001) в соответствии с которой были выделены следующие градации ангинозных приступов:

0 баллов - боли отсутствуют, уровень МК и показатель  $NO^{30}$  в пределах контроля;

1 балл - боли продолжительностью менее 20 мин, без динамики ЭКГ, различие показателей МК и Ж)-РЭС по сравнению с контролем в пределах 10-15%;

2 балла - боли продолжительностью менее 20 мин, динамика ЭКГ, различие МК и Ж)-РЭС по сравнению с контролем в пределах 20-25%;

3 балла - боли продолжительностью 20 мин и более, без динамики ЭКГ, различие показателей МК и  $NO^{30}$  от 35 до 40%;

4 балла - боли продолжительностью более 20 мин, с динамикой ЭКГ, различием показателей МК и МЗ-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. Оценку 0 баллов результата 3-месячного лечения дали соответственно 38,5 и 34,8% больные 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 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%. После лечения ощущали комфорт 94,9 и 92,0% пациентов, эпизоды дискомфорта сохранились у 2,6 и 8%, лечение посчитали недостаточным - 2,6 и 0% *больных*.

В 3-й группе после 3-х месяцев терапии оценку 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.

Таким образом, дополнительное назначение больным с НС и СС Аллопуринол и Гепа-Мерц повышает эффективность лечения, что сопровождается снижением частоты ангинозных приступов, улучшением качества жизни больных. Анализ полученных результатов исследований показал, что 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 коэффициент эффективности (КЭ) более значимо, чем Аллопуринол. Одной из возможных причин различия в эффективности лечения между группами больных, которым назначали Аллопуринол и Гепа-Мерц, по-видимому, является влияние препаратов на обмен МК.

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. Все это послужило основанием для проведения настоящего клинического исследования у больных с ОИМ.

Анализ результатов наблюдений показал, что средние показатели, оцениваемые у 63 больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК в крови отмечаются более низкие показатели ЭхоКГ. В среднем по группе у больных с ОИМ ФВЛЖ составила  $38,9 \pm 1,20\%$ , КДИ -  $65,5 \pm 2,42$  мл/м<sup>2</sup>, КСИ -  $33,6 \pm 2,21$  мл/м<sup>2</sup>.

После 10 суток интенсивного лечения систолическая функция, оцениваемая по параметру ФВЛЖ у больных 2-й группы улучшалась, что проявля-

лось прогрессирующим увеличением, по сравнению с таковыми данными до лечения, так, в отличие от пациентов 1-й и 3-й групп показатель ФВ повысился на 5,14 и 5,01%, КДИ - на 8,62 и 8,3 мл/м<sup>2</sup>, КСИ - на 8,6 и 8,45 мл/м<sup>2</sup>. По сравнению с периодом поступления этих больных в стационар ФВ возросла на 6,54%, КДИ - на 10,11 мл/м<sup>2</sup>, КСИ - на 9,5 мл/м<sup>2</sup>. 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 гр.) в отличие от пациентов 1-й и 3-й группы, отмечается более выраженное благоприятное клиническое течение заболевания.

Одним из главных факторов в механизмах определяющих риск развития ОКС, процессов ремоделирования ЛЖ и прогноз у больных ОИМ, являются масса некротизированного миокарда и скорость формирования зоны некроза. Защищаясь жизнеспособными клетками перинфарктной зоны и зоны репарации от прогрессирующего повреждения, можно ограничить объем окончательного некротического поражения.

Результаты исследований показали (табл. 4), что пик активности и время достижения пика активности КФК и МВ КФК были сопоставимы, что свидетельствует о сходных размерах зон изначально некротизированного миокарда, в обеих сравниваемых группах больных ОИМ. 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.

Важной причиной в механизмах снижения массы некротического поражения миокарда под действием препарата Гепа-Мерц, по-видимому, было более выраженное влияние его на снижение вымывания из кардиомиоцитов в циркулирующую кровь ферментов КФК и МВ КФК. Эти ферменты играют важную физиологическую роль в транспорте энергии. Усиленный выход этих ферментов в системный кровоток создает условия нарушения последовательно осуществляемых и связанных между собой метаболических процессов: генерации, транспорта и утилизации энергии. На сократительную функцию миокарда расходуется более половины генерируемых в кардиомиоцитах АТФ, и ослабление ее синтеза лимитирует 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.

Таблица 4

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

Показатель	Умеренно высоким МК крови, n=42	Чрезмерно высоким МК крови, n=63	Ж i%	P2-i
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 МВ КФК, 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

Более высокое содержание в сыворотке крови активности КФК и МВ КФК у больных с ОИМ с чрезмерно высоким содержанием МК крови, видимо, связано с его детергентным действием на мембранные структуры кардиомиоцитов. Из представленных в таблице 5 данных видно, что в группе больных с умеренно высоким содержанием в крови МК этот показатель превышает контроль на 49,8% (P<0,001), а у больных с чрезмерно высоким - на 116,4% (P<0,001).

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

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.

Таблица 5

Уровень МК в сыворотке крови больных с ОИМ в 1-е сутки интенсивного лечения

Показатель	Умеренно высоким МК крови, n=42	Чрезмерно высоким МК крови, n=63		P2-.
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

Примечание: контроль - содержание МК 268,41±15,33 мкмоль/л.

Несомненно, одной из возможных причин в механизмах улучшения внутрисердечной гемодинамики, повышение эффективности традиционной терапии у больных 2-й группы было связано со снижением уровня МК в крови, в результате позитивного действия Гепа-Мерц на обменные процессы в организме больных с ОИМ. Гепа-Мерц более выражено, чем Аллопуринол улучшает показатели NO-системы в мембранах эритроцитов. Так, уровень NO повысился через 10 суток интенсивного лечения у больных 2-й группы с ОИМ и умеренно высоким содержанием МК - на 43,5% (P<0,001), в 3-й группе - на 10,0% (P<0,05), у больных с ОИМ и 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) - 7,2% (P<0,05) и 60,8% (P<0,001) - 8,2% (P<0,05). На этом фоне в мембранах эритроцитов у больных 2-й группы с умеренно высоким и чрезмерно высоким содержанием МК регистрировалось снижение активности фермента НР - на 18Д (P<0,05) - 21,8% (P<0,02), а -, у больных 3-й группы - на 7,2 (P<0,05) - 3,1% (P<0,1), содержания ONOO" - на 17,4 (P<0,05) - 32,0% (P<0,001) и 2,2 (P<0,1) - 19,7% (P<0,01).

Одной из возможных причин возрастания уровня NO, а также активности NOS, является повышение в мембранах эритроцитов активности фермента антиоксидантной системы - СОД. Результаты исследований показали, что при назначении в комплекс интенсивной терапии препарата Гепа-Мерц больным с ОИМ и умеренно высоким содержанием МК активность СОД повысилась на 18,3% (P<0,05), а при назначении 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).

Необходимо подчеркнуть, что длительность лечения согласуется с обменными процессами в организме больных с ОИМ, которая у больных 1-й группы составила 9,9±0,79 суток, 2-й - 6,3±0,38 суток, 3-й - 8,1±0,50 суток, т.е. эффективность традиционной терапии больных с ОИМ повысилась во 2-

й группе на 22,2% ( $P < 0,01$ ), в 3-й группе - на 10% ( $P < 0,05$ ).

Несомненно, важным показателем эффективности лечения больных с ОИМ являются сроки исчезновения ангинозных приступов. У больных 2-й и 3-й группы исчезновение ангинозных приступов наступило на 3-4 сутки раньше, чем у больных 1-й группы.

Следовательно, на основании позитивных изменений гемодинамики, улучшения клинического течения заболевания, показателей обменных процессов, выраженного снижения уровня МК крови позволяют рекомендовать Гепат-Мерц для коррекции нарушенной активности гЮ-системы, ассоциированной с гиперурикемией, в качестве средства, повышающего эффективность интенсивной терапии больных с ОИМ, НС и СС.

Таким образом, фундаментальными исследованиями установлена взаимосвязь нарушения гемодинамики, обменных процессов в крови, ЭД с ГУ, как важного патофизиологического фактора в формировании кардиоваскулярных осложнений. Доказано, что ГУ является самостоятельным, независимым фактором развития ИБС, что имеет принципиальное значение для ранней диагностики, прогноза и выбора тактики лечения этих больных. Клинико-патогенетически обосновано, назначение в комплексную терапию препарата Гепат-Мерц для коррекции ГУ и метаболических расстройств у больных ОИМ, НС и СС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Особенностью клинического течения ОИМ у больных с ГУ являются более низкие показатели ЭхоКГ (ФВ ЛЖ, КДИ, КС И), чаще отмечаются многократные ангинозные приступы, требующие приема большого количества таблеток нитроглицерина, вызовов врача на дом, случаи тахикардии, брадикардии, элевация сегмента БТ на ЭКГ, увеличение инверсии зубца Т, различные нарушения ритма и проводимости, укорочение периода прогрессирования у больных с НС и СС, а также формирования ОИМ.

2. У больных с НС и СС с ГУ частота приступов ангинозных болей статистически достоверно ( $r = -0,88$  и  $r = -0,94$ ) коррелирует со снижением показателя Ю-реактивности эндотелия сосудов (Ж)-РЭС) и повышением связи высокого уровня МК с Ш-РЭС-Яс ( $r = 0,93$  и  $r = 0,96$ ).

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

4. При назначении больным с НС и СС Гепат-Мерц и Аллопуринола статистически значимо снижается уровень МК в крови. Гепат-Мерц в большей

степени повышает в мембранах эритроцитов концентрацию основных стабильных продуктов N0, активность еЖ)8, снижает активность НАДФН-зависимой НР, содержание цитотоксического ОЖЮ", увеличивает активность СОД. Наряду с улучшением клинического течения заболевания, в крови нормализуются показатели, характеризующие функцию печени, снижается содержание КН, глюкозы, повышается уровень мочевины, восстанавливается СКФ.

5. Гепат-Мерц в большей степени, чем Аллопуринол способствует повышению эффективности лечения, направленного на снижение частоты и сокращение сроков формирования ангинозных приступов у больных с НС и СС на 3-4 недели, раннему переходу НС в СС, снижению продолжительности ишемии по данным ЭКГ. В комплексной терапии Гепат-Мерц более выражено, чем традиционная терапия способствует повышению эндотелиальной функции - увеличению уровня эндотелиального N0 в мембранах эритроцитов, активности еЮ8, СОД, более выражено влияет на скорость реакции НАДФН-зависимой НР, образования ОгЮО", повышение функциональной активности печени, снижение уровня КН, глюкозы в крови, атерогенной фракции ХС (ХС и ХС ЛПНП), показателя КА, ТГ, повышение антиатерогенной фракции ХС ЛПВП, а также уровня мочевины в крови.

6. Назначение больным с ОИМ с ГУ в комплекс лечебных мероприятий препарата Гепат-Мерц характеризуется более ранним, на 2-3 суток увеличением показателей ФВ ЛЖ, КДИ, КСИ на 18,9; 20,4 и 23,1%, уменьшением времени нормализации активности КФК и МВ КФК на 22,3 и 30,3% в первые сутки интенсивного лечения, снижение массы некротизированного миокарда на 26,6% по сравнению с традиционным лечением. Уменьшение показателей КФК и МВКФК в системном кровотоке коррелировало ( $r = 0,90$  и  $r = 0,95$ ) с уменьшением уровня МК в крови. Длительность лечения, оцениваемая по показателям ЭхоКГ, ЭКГ, стойкому прекращению ангинозных приступов, улучшению функций печени, уменьшению показателей МК, КН, глюкозы в крови, липидного обмена, увеличению уровня мочевины, улучшению состояния Ю-системы и активности СОД в мембранах эритроцитов у больных с ОИМ, которым назначали препарат Гепат-Мерц, была короче на 3,6 суток (на 22,2%,  $P < 0,05$ ), чем у больных, получавших традиционное лечение.

7. Разработана схема патогенетической связи ГУ с формированием О КС. Доказано, что ГУ является самостоятельным фактором риска кардиоваскулярных расстройств, механизм которого обусловлен ЭД, угнетением активности ферментов АОС-СОД, стимуляцией факторов, участвующих в реализации метаболического синдрома.

8. На основании клинических и патобиохимических данных обоснована важность ГУ как самостоятельного патогенетического фактора кардиоваскулярных расстройств и целесообразность назначения урикодепрессантов для профилактики ОКС.

9. Разработана рациональная схема профилактики, диагностики прогноза

и выбора тактики интенсивной терапии ОИМ у больных с ГУ. Важным критерием благоприятного прогноза и высокой эффективности лечения больных с НС, СС и ОИМ, наряду с полным стойким прекращением ангинозных приступов, положительной динамикой параметров ЭхоКГ, ЭКГ, является снижение уровня МК в сыворотке крови.

10. Расширены показания к назначению Гепа-Мерц как препарата выбора для коррекции высокого уровня МК в крови, нарушенной активности Ж)-системы у больных с НС, СС и ОИМ.

Практические рекомендации:

1. Лиц, у которых при плановом обследовании и выявлении высокого уровня МК в крови, превышающего физиологическую норму (240,0-260,0 мкмоль/л) на 20-25% и больше, и отсутствии признаков функционально метаболических нарушений почек, печени и сердца следует относить к группе больных с бессимптомной формой ГУ с потенциальным риском кардиоваскулярных расстройств.

2. У больных с НС и СС, ОИМ высокий уровень МК, превышающий физиологический уровень на 20-25% и больше, чаще возникают кардиоваскулярные осложнения, сложнее протекают приступы ангинозных болей, которые тяжело купируются общепринятой терапией, что необходимо учитывать при разработке тактики ведения этих больных.

3. У больных с НС, СС и ОИМ с ГУ рекомендуем регулярное определение в крови уровня МК, проведение антиурикодепрессантной терапии согласно предложенному алгоритму.

4. Лечебные мероприятия при установлении бессимптомной формы ГУ у больных с НС, СС и ОИМ должны строиться на основе принципа индивидуального подхода с оценкой вероятности причинных факторов - уровня МК в крови, состояния N0 системы, тяжести дисметаболических расстройств.

5. Больным с НС, СС и ОИМ с ГУ в комплекс лечебных мероприятий рекомендуем включать препарат Гепа-Мерц, как адекватное средство коррекции нарушенного пуринового обмена, профилактики кардиоваскулярных осложнений. Гепа-Мерц нужно назначать с момента установления высокого уровня МК - инфузионно внутривенно по 1-2 ампуле в сутки на физиологическом растворе и по 2-3 пакетика гранулята в сутки. При необходимости дозу внутривенного введения препарата можно увеличить от 2 до 5 ампул в сутки. Благоприятным прогнозом следует считать динамическое снижение уровня МК в крови. Курс лечения препаратом Гепа-Мерц рекомендуем проводить до 10 суток и продолжать до 3-х месяцев после перевода больных в профильное кардиологическое отделение.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Журнальные статьи:

1. Ташкенбаева Э. Н., Аляви А. Л. Роль гиперурикемии в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений // Вестник врача общей практики. - Самарканд, 2005. - №3. - С.89-94

2. Ташкенбаева Э. Н. Гиперурикемия в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2006. - №3-4. - С. 88-91

3. Ташкенбаева Э. Н. Современные принципы лечения больных гиперурикемией, сочетанной с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2006. - №5. - С. 77-81.

4. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н. Роль оксида азота в патогенезе гиперурикемии, сочетанной с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2006. - №6. - С.55-62.

5. Ташкенбаева Э. Н. Уровень мочевой кислоты при остром инфаркте миокарда и взаимосвязь с кардиоспецифическими ферментами // Вестник врача общей практики. - Самарканд, 2006. - №3-4. - С.88-9.

6. Ташкенбаева Э. Н. Лечение больных ранней постинфарктной стенокардией // Медицинский журнал Узбекистана. — Ташкент, 2007. - №1. - С. 112-115.

7. Ташкенбаева Э. Н. Принципы дифференцированной диагностики и лечения острого инфаркта миокарда // Вестник врача. - Самарканд, 2007. - №1. - С. 53-5.

8. Ташкенбаева Э. Н. Взаимосвязь активности кардиоспецифических ферментов и уровня мочевой кислоты у больных с острым инфарктом миокарда при включении в комплексное интенсивное лечение Гепа-Мерц // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2007. - №4. - С. 45-49.

9. Ташкенбаева Э. Н. Роль гиперурикемии в развитии эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2007. - №3-4 (5). - С. 86-88.

10. Ташкенбаева Э. Н. Клиническая эффективность аллопуринола и гепа-мерца при нестабильной стенокардии с бессимптомной гиперурикемией // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2008. - №5. - С. 20-25.

11. Ташкенбаева Э. Н. Вплив алопуринолу і гепа-мерц на ефективність терапії хворих із нестабільною стенокардією і безсимптомною гіперурикемією // Вюник наукових досліджень. - Тернопіль, 2008. - №4. - С. 11-15.

12. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н., Марданов Ф. М., Юсупов Ш. Ш. Использование аллопуринола и гепа-мерц при терапии больных с метаболи-



ческим синдромом и ишемической болезнью сердца // Вестник врача. - Самарканд, 2008. - №3. - С. 27-31.

13. Ташкенбаева Э. Н. Прогностическая значимость бессимптомной гиперурикемии и корригирующая активность аллопуринола и гепа-мерц в комплексной терапии у больных с прогрессирующей стенокардией // Врач-аспирант. - Воронеж; Научная книга, 2009. - Вып.3(30). - С. 261-268.

14. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н. Клинические особенности острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня в крови мочевой кислоты // Вестник врача. - Самарканд, 2009. - №5. - С. 132-138.

15. Ташкенбаева Э. Н. Взаимосвязь липидного спектра с клиническим течением больных с коронарным синдромом и бессимптомной гиперурикемией //Украшський медичний альманах. -Луганск, 2009, - Том. 12, №2. - С. 251-254.

16. Ташкенбаева Э. Н. Эффективність застосування аллопуринолу і гепа-мерц у хворих на нестабільну стенокардію з безсимптомною гіперурикемією // Здобутки юшчно! і експериментальшл медицини. - Тернополь, 2009. - №1. - С. 88-94.

17. Ташкенбаева Э. Н. Вплив Алопуринолу і гепа-мерц на рівень сечової кислоти і NO при терапії хворих із метаболічним синдромом та шемічною хворобою серця // Науковий вісник Ужгородського університету серця медицина. - Ужгород, 2009. - Вип. 35. - С.75-78.

18. Tashkenbaeva E. N. Prognostic value of hyperuricemia. Allopurinol and hep-merz correcting activity in complex therapy for patients with stable angina // Вісник проблем біології і медицини. - Полтава, 2009. - Вип.4. - С. 95-97.

19. Tashkenbaeva E. N. Clinical features and diagnosis of acute myocardial infarction on patients depending on the level of urinary acid in the blood // Heart currents. Journal of Baldwin County Cardiologists Association. - USA, 2010. - VoI.35, №1. - P. 35-37.

20. Tashkenbaeva E. N. Evaluation of therapeutic efficiency of Allopurinolum and Hep-merz// Ansbach Medical Journal. - Germany, Vol.42, №3,2010. - P. 50-55.

Тезисы:

21. Ташкенбаева Э. Н., Хаитова Н. М., Маллаева С. А., Хайдарова А. Ю., Хайдаров А. Х. Эффективность НЕРА-MERZ у больных с гиперурикемией, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми осложнениями // XI Международный Конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. IV Европейский Конгресс по астме. Испания //Журнал: «Аллергология и иммунология». Тез. докл. - М., 2006. - Том.7, №1. - С. 106.

22. Ташкенбаева Э. Н. Обмен Оксид азота в эритроцитах больных с гиперурикемией, сочетанной с метаболическим синдромом и ИБС, при комплексном лечении с включением лазеротерапии // Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 20-летию ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины Росздрава» «Современные

достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении», Тез. докл. - М., 2006. - С. 129-130.

23. Ташкенбаева Э. Н. Применение лазерной терапии в ранней реабилитации больных с острым инфарктом миокарда // Республиканская научно-практическая конференция «Современные аспекты медицинской реабилитации и физиотерапии» Тез. докл. - Ташкент, 2006. - С. 58-59.

24. Ташкенбаева Э. Н., Балаян Ю. В. Клиническая эффективность Гепа-Мерц у больных с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми осложнениями // Всероссийское научное общество кардиологов. ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». Тез. докл. - М., 2006. - С. 107.

25. Ташкенбаева Э. Н. К вопросу о современных методах консервативной терапии ранней постинфарктной стенокардии // VII республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы стандартизации диагностики и лечения в экстренной медицине». Тез. докл. - Ташкент, 2007. - С. 712-715.

26. Ташкенбаева Э. Н. Клиническая эффективность Гепа-Мерц при гиперурикемии и метаболическом синдроме у больных ИБС // Российская академия медицинских наук Северо-Западное отделение. Научная сессия общего собрания СЗО РАМН. «Фундаментальные и прикладные исследования в области атеросклероза». Тез. докл. - СПб, 2006. - С. 87.

27. Ташкенбаева Э. Н. Метаболическая терапия в комплексе с Гепа-Мерц у больных атеросклерозом и острым инфарктом миокарда в сочетании с метаболическим синдромом и гиперурикемией // Российская академия медицинских наук Северо-Западное отделение. Научная сессия общего собрания СЗО РАМН. «Фундаментальные и прикладные исследования в области атеросклероза». Тез. докл. - СПб., 2006.- С. 87-88.

28. Ташкенбаева Э. Н. Применение Гепа-Мерц при лечении больных острым инфарктом миокарда, отягощенным метаболическим синдромом и гиперурикемией // Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова ОО «Человек и здоровье». Юбилейная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С. П. Боткина /Под ред. Заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Б. В. Гайдара. Тез. докл. - СПб., 2007. - С. 117.

29. Ташкенбаева Э. Н., Балаян Ю. В. Клинико-морфологические параллели развития осложнения инфаркта миокарда в зависимости от срока доставки больных в стационар // Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова ОО «Человек и здоровье». Юбилейная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С. П. Боткина /Под ред. Заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Б. В. Гайдара. Тез. докл. - СПб., 2007. - С. 117-118.

30. Ташкенбаева Э. Н., Балаян Ю. В. Гепа-мерц - средство экстренной коррекции нарушенного метаболизма печени в комплексной интенсивной терапии больных с острым инфарктом миокарда: Сб.: XIV Российский национальный Конгресс. Тез. докл. - М., 2007. - С. 323.

31. Ташкенбаева Э. Н. Влияние НИЛИ на эффективность терапии Гепа-Мерц у больных с гиперурикемией, сочетанной с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов». Тез. докл. - Ташкент, 2007. - С. 93-94

32. Ташкенбаева Э. Н., Аляви А. Л. Определение уровня гиперурикемии в зависимости от зоны некроза в сердечной мышце у больных с ОИМ // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов». Тез. докл. - Ташкент, 2007. - С. 94.

33. Ташкенбаева Э. Н. Связь гиперурикемии с обширностью зоны некроза в сердечной мышце у больных с острым инфарктом миокарда // V Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии, V Европейский конгресс по астме Тез. докл. // Аллергология и иммунология. - М., 2007. - Том.8, № 1. - С.91.

34. Tashkenbaeva E. N. The relationship of hyperuricaemia with latitude of the area of the necrosis at myocardium in patients with acute heart attack // V World congress on immunopathology // International Journal on Immunorehabilitation. - М., 2007. - Vol.9, № 1. - P. 55.

35. Ташкенбаева Э. Н., Балаян Ю. В. Применение гепа-мерц для коррекции нарушенного метаболизма печени в комплексной интенсивной терапии больных с острым инфарктом миокарда. Тез. докл. // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2007. - №3-4(5). - С. 145-146.

36. Вахабова У. К., Ташкенбаева Э. Н., Марданов Ф. М., Хусинова Ш. А. Современные методы интенсивной терапии ранней постинфарктной стенокардии // Вестник врача. - Самарканд, 2008. - № 3. - С. 5-6.

37. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н., Марданов Ф. М. Гиперурикемия в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца // Вестник врача. - Самарканд, 2008. - № 3. - С. 27.

38. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н. Оценка уровня мочевой кислоты и NO при терапии больных с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца // Материалы V съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации при заболеваниях внутренних органов». Тез. докл. - Ташкент, 2008. - С. 49-50.

39. Ташкенбаева Э. Н. Состояние липидного метаболизма у больных с коронарным синдромом и бессимптомной гиперурикемией // Материалы V съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы диагностики, лечения

и медицинской реабилитации при заболеваниях внутренних органов». Тез. докл. - Ташкент, 2008. - С. 110.

40. Ташкенбаева Э. Н., Юсупов Ш. Ш. Клиническое обоснование включения препарата гепа-мерц больным с гиперурикемией. Сочетанной с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: Сб.: XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тез. докл. - М., 2008.-С. 321.

41. Ташкенбаева Э. Н., Деушева Н. Ф., Ашрапов Х. А., Марданов Ф. М., Хайдарова, А. Ю, Юсупов Ш.Ш. Влияние гиперурикемии на развитие коронарного синдрома //I Съезд ассоциации врачей экстренной медицинской помощи. Тез. докл. - Ташкент, 2009. - С. 457-459.

42. Ташкенбаева Э. Н. Особенности липидного профиля крови у больных с коронарным синдромом и бессимптомной формой гиперурикемии // Кардиология Узбекистана. Тез. докл. - 2009. - №1-2 (11-12). - С. 113.

43. Ташкенбаева Э. Н., Деушева Н. Ф., Юсупов Ш. Ш., Мурунов Б. А., Матниязова М. Х. Прогностическая значимость бессимптомной гиперурикемии и ее коррекция у больных с прогрессирующей стенокардией // Кардиология Узбекистана. Тез. докл. - Ташкент, 2009. - № 1-2 (11-12). - С. 114-115.

44. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н. Корректирующая активность аллопуринола и гепа-мерц у больных нестабильной стенокардией с бессимптомной гиперурикемией // Республиканская научно-практическая конференция «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов», посвященной 90-летию организации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации. Тез. докл. - Ташкент, 2009.-С. 41.

45. Ташкенбаева Э. Н. Особенности клинического течения и эффективность интенсивной терапии больных ОИМ с бессимптомной формой гиперурикемии // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов», посвященной 90-летию организации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации. Тез. докл. - Ташкент, 2009. - С. 62.

Методические рекомендации:

46. Аляви А. Л., Ташкенбаева Э. Н., Комарин А. С. Гиперурикемия в патогенезе, клинике метаболического синдрома и развитии сердечно-сосудистых осложнений: Методические рекомендации. - Ташкент, 2009. - 26 с.

Тиббиёт фанлари доктори илмий даражасига талабгор Э.Н.Ташкенбаеванинг 14.00.05 - Ички касалликлар ихтисослиги буйича «Метаболик тизим патогенези, клиникасида гиперурикемия ва юрак-томир асоратларининг ривожланиши» мавзусидаги диссертациясининг

### РЕЗЮМЕСИ

**Таянч (энг мухим) сузлар:** юрак-томир асоратлари, юракнинг ишемик касаллиги, уткир коронар синдром, миокарднинг уткир инфаркти, гиперурикемия, азот оксиди, эндотелиал дисфункция, ИО-синтаза, нитратредуктаза. .

**Тадкикот объектлари:** ЮИК билан 296 бемор, жумладан миокарднинг уткир инфаркти билан - 105 ва тургун хамда нотургун стенокардия билан - 191 бемор.

**Ишнинг максади:** метаболик синдром ва юрак-томир асоратларининг шаклланишида гиперурикемиянинг патогенетик ахдмиятини илмий асослаш, касалликни ташхяслаш, профилактикаси ва башорати мезонларини, уларни даволашнинг адекват тактикасини ишлаб чиқиш.

**Тадкикот методлари:** клиник, клиник-инструментал, биокимёвий, статистик.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгиллиги:** Комплекс клиник-клиник-инструментал ва биокимёвий тадкикотлар асосида гиперурикемия мавжуд беморларда илк бор гиперурикемиянинг эндотелиал дисфункция, юрак ишемик касаллиги ва уткир коронар синдромнинг ривожланиши билан боғлиқ. булган юрак ва томирларда функционал-метаболик бузилишлар ривожланишининг мухим хавф омили сифатидаги ахдмияти аниқланган.

Гиперурикемия томирларнинг ИО-реактивлигининг пасайишига олиб келади ва унинг оқибатида ишемия, метаболик бузилишларни кучайтирувчи жараёнларнинг фаоллашувини чакиради. Кучайиб борувчи нотургун стенокардия ва уткир миокард инфаркти билан беморлардаги ангиноз хужларнинг тез-тез учраши конда сийдик кислотаси концентрациясининг ошиши, эритроцитлар мембраналарида азот оксиди микдори, ЫО-синтаза фаолигининг камайиши, НАДФНга боғлиқ нитратредуктаза реакцияси тезлигининг ошиши, пероксинитрит экспрессияси, супероксиддисмутаза ферменти фаолигининг пасайиши билан бирга боради, бу эса уларнинг симптомсиз гиперурикемия билан беморларда юрак-томир касалликлари патогенезидаги мухдш ахамиятини асослайди.

**Амалий ахамияти:** фундаментал тадкикотлар ЭД, крндаги функционал-метаболик бузилишларнинг ривожланиши механизмида симптомсиз ГУ рол и ни янгича карашлар очиб бериш ва МС хамда юрак-томир касалликлари билан беморларни ташхислаш, башорат килиш, даволаш стратегияси ва тактикасида янги тамойилларни ишлаб чиқиш имконини беради.

**Татбиқ этиш даражаси ва иктисодий самарадорлиги:** олинган натижалар РШТЁИМ СФ, УзР ССВ РИТ ва ТРИАТМ клиник амалиёти ва ТТА, СамДавТИ укув жараёнига татбиқ этилган.

**Кулланиш (фойдаланиш) сохаси:** ички касалликлар, кардиология, эндокринология.

### РЕЗЮМЕ

диссертации Ташкенбаевой Э. Н на тему: "Гиперурикемия в патогенезе, клинике метаболического синдрома и развитие сердечно-сосудистых осложнений" на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.05 - Внутренние болезни.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые осложнения, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром острый инфаркт миокарда, гиперурикемия, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, NO-синтаза, нитратредуктаза, индуцированная NOS, пероксинитрит.

**Объекты исследования:** 296 больных ИБС, в том числе 105 больных с ОИМ и 191 больных со стабильной и нестабильной стенокардией.

**Цель работы:** научно обосновать патогенетическую значимость гиперурикемии в формировании метаболического синдрома и сердечно-сосудистых осложнений, разработать критерии диагностики, профилактики и прогнозирования заболевания, адекватной тактики их лечения.

**Методы исследования:** клинические, клинико-инструментальные, биохимические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** У больных с гиперурикемией на основании комплексных клинических, клинико-инструментальных, биохимических исследований впервые выявлена значимость гиперурикемии как важного фактора риска, развития функционально-метаболических расстройств в сердце и сосудах, которые тесно связаны с эндотелиальной дисфункцией, развитием ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Доказано, что гиперурикемия приводит к снижению NO-реактивности сосудов, как следствие вызывает ишемию, активацию процессов, стимулирующих метаболические расстройства. Высокая частота ангинозных приступов у больных с прогрессирующей нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда ассоциируется с увеличением концентрации мочевой кислоты в крови, снижением в мембранах эритроцитов уровня оксида азота, активности NO-синтазы, повышением скорости реакции НАДФН-зависимой нитратредуктазы, экспрессией пероксинитрита, угнетением активности фермента супероксиддисмутаза, что обосновывает их важность в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у больных с бессимптомной гиперурикемией.

**Практическая значимость.** Фундаментальные исследования позволили с новых позиций раскрыть роль бессимптомной ГУ в механизмах развития ЭД, функционально-метаболических нарушений в крови и разработать новые принципы диагностики, прогноза, стратегии и тактики лечения, больных с МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Степень внедрения и их экономическая эффективность:** полученные результаты внедрены в лечебную работу СФ РНЦЭМП, РСНПМЦТ и МР МЗ РУз и в учебный процесс ТМА, СамГосМИ.

**Область применения:** внутренние болезни, кардиология, эндокринология.

## RESUME

Thesis of Tashkenbaeva E. N. of a scientific degree competition of the doctor of medical sciences on a speciality 14.00.05 - internal diseases subject: «Hyperuricemia in pathogenesis, clinic of metabolic syndrome and development of cardiovascular complications»).

**Keywords:** cardio-vascular complications, ischemic heart diseases, acute coronary syndrome, acute myocardium infarction, hyperuricemia, nitric oxide, endothelial dysfunction, NO-synthase, nitrate reductase, induced NOS-peroxinitrite.

**Objects of research:** 296 patients with ischemic heart disease, including 105 patients with acute myocardial infarction and 191 patients with stable and unstable stenocardia.

**Purpose of work:** to prove scientifically the pathogenic importance of hyperuricemia in formation of metabolic syndrome and cardiovascular complications, to develop criteria of diagnosis, prevention and prognosis of the disease, adequate tactics of their treatment.

**Method of research:** clinical, clinical-instrumental, biochemical, statistical.

**The results obtained and their novelty:** At patients with hyperuricemia on the basis of complex clinical, clinical-instrumental and biochemical investigations the importance of hyperuricemia as important risk factor of development of functional-metabolic disturbances in heart and vessels which are closely connected with endothelial dysfunction, development of ischemic heart diseases and acute coronary syndrome for the first time is revealed. It is proved that hyperuricemia leads to decrease of vascular NO-synthase reactivity, and, as consequence, causes an ischemia, activation of the processes stimulating metabolic disorder. High frequency of anginous attacks in patients with progressing unstable stenocardia and acute myocardial infarction is associated with increase in concentration of uric acid in blood, decrease in the level of nitric oxide in erythrocyte membranes, NO-synthase activity, increase of reaction speed of NADPN- dependent nitrate reductase, expression of peroxinitrite, inhibition of activity of enzyme superoxidismutase that proves their importance in pathogenesis of cardio-vascular diseases in patients with asymptomatic hyperuricemia.

**Practical value:** Basic researches have allowed to open from new positions a role of asymptomatic hyperuricemia in development of mechanisms of endothelial dysfunction, functional-metabolic disorders in blood and to develop new principles of diagnosis, prognosis, strategy and tactics of treatment of patients with MC and cardio-vascular diseases.

**Degree of embed and economic effectivity:** The received results are introduced in medical practice of Samarkand branch of Republican scientific centre of emergency medical care, Republican special scientific-practical medical centre of therapy and medical rehabilitation, in educational process of Tashkent Medical Academy and Samarkand State Medical Institute.

**Field of application:** internal diseases, cardiology, endocrinology.