

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ПРЕДИКТОР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХСН У БОЛЬНЫХ ИБС

Абдумаликов Абдулходи Абдулхошим угли

Ч.К. Ният Мед, Чиназ, Узбекистан

Резюме

В статье представлены результаты клинического исследования, посвящённого изучению взаимосвязи бессимптомной гиперурикемии, дисфункции эндотелия и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), а также оценке корректирующего влияния L-аргинина и аллопуринола на нарушенный пуриновый обмен. Обследован 125 больной с нестабильной стенокардией и нестабильной стенокардией с ХСН, а также 20 практически здоровых лиц. Установлено, что повышение уровня мочевой кислоты в крови тесно коррелирует со снижением показателей NO-реактивности эндотелия сосудов, нарастанием атерогенной дислипидемии и ухудшением функции печени, причём эти изменения более выражены у больных с ХСН. Включение в комплексную терапию препарата L-аргинин обеспечивало более выраженную, чем аллопуринол, коррекцию уровня мочевой кислоты, восстановление NO-системы эритроцитарных мембран и клиническое улучшение течения заболевания. Полученные данные обосновывают целесообразность определения уровня мочевой кислоты как раннего маркера риска ХСН и включения L-аргинина в схему лечения больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гиперурикемия, дисфункция эндотелия, мочевая кислота, оксид азота, L-аргинин, аллопуринол.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. По имеющимся оценкам, число больных ХСН в мире превышает 20 млн человек, а расходы на её лечение составляют 2–3% всего бюджета здравоохранения развитых стран, причём основная доля затрат приходится на стационарное лечение декомпенсированных пациентов.

В патогенезе ХСН ишемического генеза важное место занимает дисфункция эндотелия, тесно связанная с оксидантным стрессом. В условиях нейрогуморального дисбаланса такие эндогенные факторы, как гиперурикемия, приводят к избыточной продукции активных форм кислорода, повреждению клеточных мембран, снижению

синтеза эндогенного оксида азота (NO), преобладанию вазоконстрикции, гиперкоагуляции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что в конечном итоге способствует ремоделированию сосудистого русла и прогрессированию сердечной недостаточности.

Мочевая кислота (МК) рассматривается как один из предикторов метаболического синдрома и неблагоприятного прогноза при ХСН. По данным крупных популяционных исследований (NHANES, Framingham Heart Study, PreCIS, MONICA/KORA), повышение уровня МК ассоциируется с существенным увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от других известных факторов риска. При этом у больных с ХСН при уровне МК более 800 мкмоль/л риск смерти в течение года возрастает почти в 19 раз, а гиперурикемия по прогностической значимости превосходит даже фракцию выброса левого желудочка.

Одной из причин формирования бессимптомной гиперурикемии является нарушение активности ксантиноксидазы — фермента, регулирующего образование мочевой кислоты. Аллопуринол, блокируя ксантиноксидазу, снижает образование МК и оксидантов, положительно влияя на функцию эндотелия. Вместе с тем в механизмах нарушения пуринового обмена важную роль играет угнетение активности ферментов L-орнитинового цикла в печени, для коррекции которого может использоваться препарат L-аргинин (тивортин), обладающий цитопротекторным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием. Однако сравнительное влияние L-аргинина и аллопуринола на уровень МК, состояние NO-системы и клиническое течение заболевания у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и ХСН изучено недостаточно, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценить влияние L-аргинина в составе комплексной терапии на клинико-функциональное состояние и параметры оксидантного стресса у больных ИБС с ХСН и гиперурикемией в сравнении с аллопуринолом.

Материал и методы исследования

Обследовано 125 больных ИБС, в том числе 70 (57,9%) пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и 55 (42,1%) больной с НС на фоне ХСН I–III ФК по NYHA (I–IIБ стадии по Стражеско–Василенко). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте $51,5 \pm 7,9$ года без сердечно-сосудистой, печёночной, почечной патологии и сахарного диабета.

Диагноз НС верифицировался согласно классификации Е. Braunwald и критериям Канадской ассоциации кардиологов с учётом клинической картины, данных анамнеза, факторов риска и результатов эхокардиографии. В группу с ХСН включались больные

с длительностью заболевания более 2–3 лет, у 70,6% из них диагностирован сахарный диабет 2-го типа.

Для оценки роли L-аргинина и аллопуринола в коррекции гиперурикемии больные с НС на фоне ХСН были распределены на три сопоставимые по возрасту, полу и клиническим показателям группы: 1-я группа (n=15) получала традиционную терапию (аспирин, клопидогрель, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, нитраты); 2-я группа (n=18) дополнительно получала L-аргинин (инфузионно, а также в форме раствора L-аргинина аспартата по 5 мл 3–6 раз в сутки в течение 4–10 суток с продолжением терапии до 3 месяцев); 3-я группа (n=18) дополнительно получала аллопуринол в дозе 0,1–0,2 г/сут в течение 10 дней.

В протокол обследования включали определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и моче урикозопероксидантным методом, глюкозы — глюкозооксидантным методом, креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ, формула Кокрофта–Голта), показателей липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, коэффициент атерогенности), а также показателей функции печени (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, протромбиновый индекс).

В мембранах эритроцитов оценивали функциональную активность NO-системы: содержание стабильных метаболитов NO, активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и НАДФН-зависимой нитратредуктазы (маркёр индуцибельной NOS), концентрацию пероксинитрита (ONOO^-) и активность супероксиддисмутазы (СОД). Для интегральной оценки NO-реактивности эндотелия сосудов (NO-РЭС) рассчитывали интегральный коэффициент (ИК) и коэффициент связи мочевой кислоты с ИК (R_c). Прогностическую значимость гиперурикемии оценивали по стандартным характеристикам диагностических тестов — чувствительности, специфичности, доле правильных прогнозов и относительному риску.

Результаты исследования и их обсуждение

Взаимосвязь клинической симптоматики с уровнем мочевой кислоты и эндотелиальной дисфункцией

У больных обеих клинических групп в период ангинозного приступа отмечалось достоверное повышение содержания МК в крови: у больных с НС — на 31,5%, у больных с НС на фоне ХСН — на 79,5% по сравнению с контролем ($p < 0,001$), тогда как до приступа эти показатели превышали контроль на 12,2 и 38,0% соответственно. Одновременно регистрировалось снижение содержания основных стабильных метаболитов NO (на 33,4 и 56,2% в период приступа) и активности eNOS на фоне

гиперэкспрессии НАДФН-зависимой нитратредуктазы и накопления пероксинитрита, что указывает на выраженное угнетение NO-продуцирующей функции эндотелия.

Интегральный коэффициент NO-реактивности эндотелия сосудов (ИК) в период приступа снижался у больных с НС на 50,0%, у больных с НС на фоне ХСН — на 43,8% относительно контроля ($p < 0,001$), при этом коэффициент связи мочевой кислоты с ИК (R_c) возрастал на 101,0 и 129,7% соответственно. Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между уровнем МК и показателем ИК ($r = \text{от } -0,66 \text{ до } -0,94$; $p < 0,01-0,001$), усиливающуюся в период приступа, что подтверждает патогенетическую роль гиперурикемии в формировании дисфункции эндотелия и развитии ангинозных приступов.

Состояние функции печени и липидного обмена при бессимптомной гиперурикемии

У больных с НС на фоне ХСН до приступа уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности превышал контрольные значения на 12,0–34,1%, а в период приступа — на 31,0–51,6% ($p < 0,001$). Установлена высокая корреляционная связь между уровнем МК и показателями липидного обмена, особенно выраженная в период приступа ($r = 0,80-0,96$; $p < 0,001$), что свидетельствует об участии гиперурикемии в формировании атерогенной дислипидемии.

Параллельно у пациентов обеих групп выявлены признаки нарушения функции печени: повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина и тимоловой пробы на фоне снижения уровня общего белка и протромбинового индекса, более выраженное у больных с ХСН. Основными механизмами данных нарушений являются снижение сердечного выброса с циркуляторной гипоксемией, генерализованная вазоконстрикция вследствие вторичного гиперальдостеронизма и застойные явления в печени.

Корригирующее влияние L-аргинина и аллопуринола на нарушенный пуриновый обмен

После 3-месячного курса терапии во всех группах отмечалось снижение уровня МК в крови, однако выраженность эффекта существенно различалась: в 1-й группе (традиционная терапия) — на 7,5% ($p < 0,05$), во 2-й группе (+L-аргинин) — на 45,7%, в 3-й группе (+аллопуринол) — на 36,5% ($p < 0,001$). Наиболее выраженная динамика показателей NO-системы, липидного и азотистого обмена, а также функции почек и печени наблюдалась у пациентов, получавших L-аргинин (табл. 1).

Показатель	Контроль, n=20	Группа 1 (традиц. терапия), n=35	Группа 2 (+L-аргинин), n=40	Группа 3 (+аллопуринол), n=40
Мочевая кислота, мкмоль/л	260,4±10,3	466,2±11,8	275,9±9,7*	357,2±10,5*
NO, мкмоль/мг Hb	6,33±0,15	3,12±0,11	5,73±0,11*	5,05±0,12*
Активность eNOS, мкмоль/л/мг Hb	12,1±0,63	5,81±0,39	10,99±0,57*	8,35±0,48*
СОД, УЕ/мл	2,5±0,11	1,5±0,07	2,11±0,09*	1,91±0,08*
Чувствительность прогноза, %	—	58,8	95,4	85,7

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

У больных 2-й группы содержание NO в мембранах эритроцитов возросло на 112,5%, активность eNOS — на 45,2%, активность СОД — на 81,4% при одновременном снижении концентрации ONOO⁻ на 76,3% ($p < 0,001$); в 3-й группе прирост этих показателей был менее выраженным (80,3, 28,3, 46,9 и 28,9% соответственно). Показатели функции печени у больных 2-й группы после лечения практически не отличались от контроля, что указывает на выраженное гепатопротекторное действие L-аргинина.

Оценка прогностической значимости уровня МК показала, что наиболее высокие показатели чувствительности (95,4%) и специфичности (75,0%) прогноза течения ХСН отмечались во 2-й группе, в 3-й группе — 85,7 и 75,0%, тогда как в 1-й группе, получавшей только традиционную терапию, эти показатели были наименьшими (58,8 и 57,1%). Клиническая эффективность традиционной терапии при дополнительном назначении аллопуринола повысилась на 50,8%, а при назначении L-аргинина — на 55,0%.

Полученные результаты согласуются с представлением о том, что гиперурикемия является не только маркером, но и активным патогенетическим звеном формирования дисфункции эндотелия при ХСН: повышение уровня МК стимулирует активацию индуцибельной NO-синтазы и накопление пероксинитрита, угнетает активность eNOS и супероксиддисмутазы, способствует прогрессированию атерогенной дислипидемии и нарушению функции печени. Более высокая эффективность L-аргинина по сравнению с аллопуринолом, по-видимому, обусловлена его двойным механизмом действия — восполнением субстрата для синтеза эндотелиального NO и

одновременной активацией L-орнитинового цикла печени, что способствует более полной нормализации пуринового и азотистого обмена.

Заключение

Проведённое исследование подтверждает, что бессимптомная гиперурикемия у больных ИБС с ХСН тесно взаимосвязана с дисфункцией эндотелия, атерогенной дислипидемией и нарушением функции печени, а выраженность этих изменений нарастает в период клинического обострения заболевания. Установленная сильная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и показателями NO-системы эритроцитарных мембран свидетельствует о том, что гиперурикемию следует рассматривать не только как маркёр, но и как самостоятельный патогенетический фактор прогрессирования сердечной недостаточности.

Включение в комплексную терапию препарата L-аргинин обеспечивает более выраженную, чем аллопуринол, коррекцию уровня мочевой кислоты, восстановление функциональной активности NO-системы, улучшение липидного обмена и функции печени, а также повышает клиническую эффективность лечения. Это обосновывает целесообразность расширения показаний к применению L-аргинина у больных ИБС с ХСН и бессимптомной гиперурикемией в качестве патогенетически обоснованного компонента терапии.

Литература

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Терапевтический архив. — 2004. — № 5. — С. 51–56.
2. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. — М.: Практическая медицина, 2008. — 414 с.
3. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром // Терапевтический архив. — 2002. — № 10. — С. 7–12.
4. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Русский медицинский журнал (Сер. Кардиология). — 2002. — № 10. — С. 431–436.
5. Anker S.D. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 1991–1997.

6. Pascual-Figal D.A. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients // European Journal of Heart Failure. — 2007. — Vol. 9, № 5. — P. 518–524.

7. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 // JAMA. — 2000. — Vol. 283, № 18. — P. 2404–2410.

8. Wu A.H. et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in patients with heart failure // American Heart Journal. — 2010. — Vol. 160, № 3. — P. 928–933.