

ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.В. Хоролец*, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Л.И. Кательницкая

Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда

Е.В. Хоролец*, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Л.И. Кательницкая

Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Цель. Изучить пуриновый обмен и перекисное окисление липидов (ПОЛ) в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМnST), выявить изменение данных показателей под действием тромболитической терапии (ТЛТ).

Материал и методы. В исследование включен 91 пациент, средний возраст $60,8 \pm 1,2$ лет. В зависимости от степени тяжести ОСН Killip I-III степени, больные ИМnST разделены на три группы, при наличии показаний всем пациентам проводилась ТЛТ. Оценивали показатели пуринового обмена (активность 5'-нуклеотидазы, ксантиноксидазы и уровень мочевой кислоты), ПОЛ (активность супероксиддисмутазы, каталазы и величина супероксиданионрадикала).

Результаты. В условиях энергетического дефицита формируется порочный круг увеличения активности ферментов пуринового обмена, нарушения равновесия антиоксидантной защиты (АОЗ) и прооксидантов. По мере прогрессирования ОСН происходит увеличение активности ксантиноксидазы, что, в конечном итоге, приводит к повышению МК и развитию отека легких. Выявлено повышение активности АОЗ у пациентов после ТЛТ, что является компенсаторным механизмом организма в ответ на реперфузию, однако не позволяет стабилизировать пуриновый обмен.

Заключение. Таким образом, пациенты с отеком легких имеют максимальные нарушения пуринового и липидного обмена по сравнению с другими пациентами с ИМnST. ТЛТ способствует повышению активности АОЗ, но не приводит к стабилизации пуринового обмена.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тромболитиз.

РФК 2010;6(1):42-47

Peculiarities of purine metabolism and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction

E.V. Horolets*, L.A. Haishева, S.V. Shlyk, L.I. Katelnitskaya

Rostov State Medical University. Nahichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. To study purine metabolism and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) in dependence on severity of acute heart failure (AHF). To evaluate effects of thrombolytic therapy on purine metabolism and lipid peroxidation.

Material and methods. 91 patients (age $60,8 \pm 1,2$ y.o.) with STEMI and AHF (Killip 1-3) was included into the study. Patients were randomized into 3 groups in dependence of AHF severity. Markers of purine metabolism (activity of 5'-nucleotidase, xanthineoxidase and uric acid level) and lipid peroxidation (superoxide dismutase and catalase activity, superoxide-anion radical level) were evaluated.

Results. Purine metabolism activity increases, antioxidant and prooxidant balance disturbs at the condition of energy deficiency. AHF progression leads to increase in xanthine oxidase activity, urinary acid level and lungs edematization. Thrombolytic therapy increases antioxidant activity (response on reperfusion), but does not lead to purine metabolism stabilization.

Conclusion. Thus, severity of heart failure in patients with STEMI correlates with disorders of purine and lipid metabolism. Thrombolytic therapy leads to rising in antioxidant protection, but does not lead to stabilisation of purine metabolism.

Key words: myocardial infarction, heart failure, thrombolysis.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):42-47

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kata-maran@mail.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной в структуре общей смертности в РФ. На их долю приходится 56,5% [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики России за 2007 г., заболеваемость болезнями системы кровообращения составила 26,2 на 1000 населения. Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает являться одной из ведущих причин летальных исходов и по-прежнему привлекает внимание исследователей.

В литературе уделяется внимание и изучению содержания мочевой кислоты (МК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. M. Alderman и

соавт. выявили прямую связь между уровнем МК и развитием ССЗ [2]. Ряд авторов показали зависимость между уровнем МК и выраженностью гипоксии при сердечной недостаточности. Они обнаружили корреляции между пиком насыщения кислородом и уровнем МК [3].

Упоминания о взаимосвязи между концентрацией МК и частотой развития ИМ появились с 1950-х годов [4]. Проведенные позже эпидемиологические исследования подтвердили наличие связей между повышением уровня МК и риском коронарных заболеваний как в общей популяции, так и среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [5,6]. В исследовании LIFE было показано, что уменьшение уровня МК связано с меньшей частотой сердечно-сосудистой смерти, а также меньшим развитием инсульта, ИМ [7]. Вероятнее всего, уровень МК повышает коронарный риск, увеличивая адгезию, агрегацию тромбоцитов, и влияет на оксидантный стресс [8].

Оксидантный стресс является составной частью патогенеза многих заболеваний. Это состояние гомеостаза, характеризующееся увеличением содержания сво-

Сведения об авторах:

Хоролец Екатерина Викторовна - ассистент кафедры внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

Хаишева Лариса Анатольевна - к.м.н., ассистент той же кафедры внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

Шлык Сергей Владимирович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

Кательницкая Людмила Ивановна - д.м.н., профессор бывшая заведующая кафедрой внутренних болезней №4 ФПК РостГМУ

бодных радикалов [9]. Степень и характер тканевых повреждений, нарушений биохимических процессов зависят от выраженности изменений свободнорадикального окисления. В условиях острой коронарной катастрофы активность антиоксидантной системы является одним из важнейших показателей уровня мобилизации компенсаторных механизмов [10].

При гипоксии на фоне дефицита аденозинтрифосфата (АТФ) нарушаются процессы энергозависимого транспорта ионов через биологические мембраны и пути образования МК. Гипоксия индуцирует усиление трансформации ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, с помощью которой осуществляется окисление без участия никотинамидадениндинуклеотида с образованием супероксиданионрадикала. Усиление образования свободных радикалов в указанной системе обусловлено накоплением субстратов реакции — ксантина и гипоксантина [11]. В конечном этапе это приводит к увеличению продуктов пуринового обмена, перекисное окисление липидов (ПОЛ) с повышенным образованием уровня МК и супероксиданионрадикала (рис. 1).

Прогноз ИМ передней локализации левого желудочка хуже, чем при нижней [12]. При этом, чем больше размер очага некроза, тем выше вероятность развития сердечной недостаточности и более неблагоприятный исход заболевания.

Отмечено [13], что проведение тромболизиса у пациентов старше 60 лет позволяет снизить развитие таких осложнений, как острая левожелудочковая недостаточность, острая аневризма, рецидив ИМ, летальный исход. По данным исследования GISSI-1, включившего 12000 больных, в первые 12 ч ИМ установлено снижение смертности на 18%, а у больных с тромболизисом, проведенным в первый час от начала заболевания, — на 47%. Эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) при передней локализации ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) больше, чем при задней и обратно пропорционально времени начала введения.

Цель исследования — изучить состояние пуринового обмена и ПОЛ в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов с ИМпST и их изменение под действием ТЛТ.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с АГ старше 45 лет, которым впервые был установлен предварительный диагноз острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST передней стенки левого желудочка, осложненный ОСН по классификации Killip (I–III степени). Все пациенты поступали в кардиологическое отделение МЛПУ ГБСМП №2 г. Ростов-на-Дону в первые 24 часа от начала развития заболевания. Критерии исключения:

- запланированное стентирование;
- ОСН Killip IV;
- сахарный диабет; мочекаменная болезнь; хроническая почечная или печеночная недостаточность; онкологические заболевания; заболевания опорно-двигательного аппарата, требующие назначения нестероидных противовоспалительных препаратов; подагра или гиперурикемия в анамнезе;
- для женщин — репродуктивный возраст.

Обследован 91 пациент, средний возраст $60,86 \pm 1,2$ лет. Клинический диагноз ИМпST подтверждался на основании:

- клинических данных — продолжительность болевого синдрома более 20 мин, не купирующаяся приемом нитроглицерина;
- динамики электрокардиографии: подъем сегмента ST в двух и более последовательных отведениях, состояние которого оценивали по уровню точки $J \geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях $V_2 - V_3$ и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях;
- лабораторных данных: при госпитализации в течение первых суток определяли динамику повышения МВ фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) с интервалом 6 ч, а достижение максимальной концентрации у больных после ТЛТ позволяло судить о восстановлении коронарного кровотока; через 12 ч от момента заболевания проводили качественное определение тропонина Т тест-полосками «ТРОП сенситив».

В исследование включались пациенты, продолжительность заболевания которых от момента возникновения болевого синдрома составила не более 24 часов. Учитывая цель исследования, все пациенты были разделены на три группы, в зависимости от степени тяжести ОСН Killip I–III степени: I группа — 23 человека (Killip I); II группа — 48 человек (Killip II); III группа — 20 человек (Killip III). Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев, средний возраст $59,83 \pm 0,79$ лет.

Пациенты получали терапию по поводу ИМпST: ТЛТ (24,2%), непрямые антикоагулянты (нефракционированный — 58,2%, низкомолекулярный — 41,8% гепарины), наркотические анальгетики (морфин гидрохлорид — 34%, другие — 85,7%). А также дезагреганты (аспирин, кардиомагнил, тромбо АСС — 91,21%), β -блокаторы (67,03%), иАПФ (74,7%), нитраты (62,6%), статины (37,4%), антагонисты кальция (17,5%). Время от начала заболевания до проведения ТЛТ составило в среднем $3,59 \pm 0,24$ ч. Среди пациентов после ТЛТ время определения МВ-КФК при поступлении в кардиологическое отделение и далее с интервалом 6 ч в течение первых суток составило: $3,59 \pm 0,24$ ч, $9,59 \pm 0,24$ ч, $15,59 \pm 0,24$ ч, $21,59 \pm 0,24$ ч. Максимальное повышение МВ-КФК у больных ИМ после ТЛТ выявлено в первые $15,59 \pm 0,24$ ч.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИМпСТ (M±m)

Показатель	Контроль, n=30	Все пациенты, n=91	Степень тяжести ОН		
			Killip I, n=23	Killip II, n=48	Killip III, n=20
Возраст, лет	59,8±0,8	60,7±1,2	57,7±2,5	59,6±1,4	70,8±3,2 ^{1-3, 2-3}
Частота дыхания, движений в мин	16,5±0,34	19,85±0,22*	19,38±0,31*	19,39±0,19*	22,6±0,79 ^{*1-3, 2-3}
ЧСС, ударов в мин	70,33±0,33	81,09±1,28*	81,23±0,89*	79,5±1,47*	88,6±5,14 ^{*2-3}
САД, мм.рт.ст.	116,67±2,11	132,75±2,52*	136,15±5,25*	129,58±3,02*	143,5±7,38 ^{*2-3}
ДАД, мм.рт.ст.	78,33±2,11	78,94±0,93	79,23±1,78	77,92±1,11	83,5±2,99 ²⁻³
Пульсовое АД, мм.рт.ст.	38,33±1,05	53,24±1,83*	54,62±4,33*	51,46±2,21*	60,0±4,71*
Объем талии, см	93,83±2,34	96,87±1,34	94,31±1,88	96,58±1,79	101,6±3,02 ^{*1-3}
Объем бедр, см	93,33±6,38	99,42±1,96	101,69±4,002	98,1±2,46	102,8±5,53
Индекс массы тела, кг/м ²	29,28±1,07	29,86±0,29	29,65±0,59	29,85±0,37	30,2±0,84
Курение, % (n)	--	43 (39)*	13 (3)	60,4 (29)	35 (7)
Наследственность, % (n)	40 (12)	52,7 (48)	34 (8)	56 (27)	65 (13)
ТГ, ммоль/л	1,5±0,08	1,54±0,03	1,58±0,07	1,52±0,03	1,62±0,04
ОХС, ммоль/л	5,03±0,03	5,59±0,04*	5,5±0,06*	5,57±0,04*	5,81±0,09 ^{*2-3}
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13±0,02	1,01±0,01*	1,04±0,02*	1,01±0,01*	0,96±0,03 ^{1-3, 2-3}
ХС ЛНП, ммоль/л	3,17±0,07	3,86±0,04*	3,75±0,03*	3,87±0,05*	3,95±0,15 ¹⁻³
Индекс атерогенности	3,44±0,07	4,61±0,09*	4,3±0,12*	4,58±0,11*	5,16±0,27 ^{1-3, 2-3}

*— p<0,05 значимость различий по сравнению с контролем; 1-2 — p<0,05 значимость различий между I-II группами; 2-3 — p<0,05 значимость различий между II-III группами; 1-3 — p<0,05 значимость различий между I-III группами

В первые 24 часа после госпитализации кроме общепринятых клинических исследований изучали показатели, характеризующие состояние пуринового обмена и ПОЛ. Показатели пуринового обмена оценивали по активности 5'-нуклеотидазы, ксантиноксидазы и уровню МК. Активность 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови определяли методом N.L. Edwards (1980), ксантиноксидазы в плазме крови — по уровню образования в результате реакции МК [14, 15]. Содержание МК в плазме крови определяли колориметрическим методом с использованием фосфорновольфрамового реактива Фолина-Дениса с помощью набора фирмы «Эко-Сервис» (Россия). Показатели ПОЛ оценивали по активности супероксиддисмутазы (методом R. Fried, 1975), активности каталазы (методом М.А. Королюка, 1988) и величине супероксиданионрадикала [16-18]. За норму принимали показатели пуринового обмена и ПОЛ контрольной группы.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft). При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента для оценки статистических различий между двумя группами количественных показателей. При сравнении нескольких групп использовали непараметрические кри-

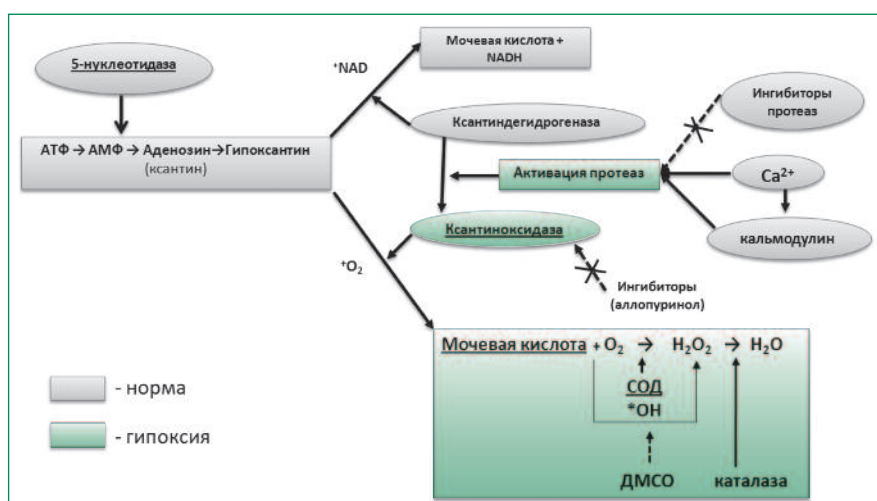


Рисунок 1. Пути активации и ингибирования ксантиноксидазы в реакциях образования МК

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; АМФ — аденозинмонофосфорная кислота; ДМСО — диметилсульфоксид, СОД — супероксиддисмутаза, H₂O₂ — перекись водорода (Адаптировано из [11])

терии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различия долей использовали z-критерий. При анализе корреляционных связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). В таблицах представлены данные M±m. Статистически значимыми считали различия при p<0,05 [19].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов.

Таблица 2. Показатели пуринового обмена у больных ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН (М±m)

Группы	n	5'-нуклеотидаза (нмоль/мин мг)	Ксантиноксидаза (нмоль /мин /л)	Мочевая кислота (ммоль/л)
Контроль	30	5,39±0,12	15,9±0,44	0,28±0,01
Killip I	23	8,38±0,39	35,86±1,36	1,64±0,12
Killip II	48	8,75±0,19	42,88±1,08 ¹⁻²	1,9±0,13
Killip III	20	10,55±0,19 ^{1-3,2-3}	62,98±2,46 ^{1-3,2-3}	2,57±0,37 ^{1-3,2-3}

все данные в I-II-III группах значимо (p<0,05) отличаются от контроля; 1-2 – p<0,05 значимость различий между I-II группами; 2-3 – p<0,05 значимость различий между II-III группами; 1-3 – p<0,05 значимость различий между I-III группами

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов у больных ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН (М±m)

Группы	n	Супероксиддисмутаза (усл.ед на 1 мл)	Супероксиданионрадикал (нмоль супероксида на 10 ⁶ клеток в 1 ч)	Каталаза (мкат /л)
Контроль	30	33,87±0,42	1,17±0,10	17,02±0,35
Killip I	23	23,42±1,69	3,19±0,35	21,52±1,35
Killip II	48	23,87±0,78	3,86±0,19	28,61±1,20 ¹⁻²
Killip III	20	24,5±1,54	6,21±0,55 ^{1-3,2-3}	30,8±3,41 ¹⁻³

все данные в I-II-III группах значимо (p<0,05) отличаются от контроля; 1-2 – p<0,05 значимость различий между I-II группами; 2-3 – p<0,05 значимость различий между II-III группами; 1-3 – p<0,05 значимость различий между I-III группами

Пациенты с ИМпСТ в отличие от здоровых добровольцев имели снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и более высокий уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), а также индекс атерогенности. При объективном исследовании у них выявлено увеличение частоты дыхания, ЧСС, САД, пульсового АД по сравнению с контролем.

Среди пациентов с отеком легких установлено значимое снижение ХС ЛВП, увеличение возраста, уровня ОХС, ХС ЛНП, ЧСС, САД, ДАД по сравнению с другими пациентами с ИМпСТ. Полученные данные можно объяснить активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатно-адреналовой систем, уменьшением образования АТФ, нарушением сократительной функции миокарда у данной категории пациентов.

Учитывая, что пациенты группы Killip III испытывают максимальный дефицит кислорода, мы попытались ответить на вопрос, какие изменения происходят в пуриновом обмене и в системе антиоксидантной защиты в данной ситуации.

В табл. 2 представлены основные показатели, характеризующие состояние пуринового обмена у пациентов с ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН. Изучаемые показатели пуринового обмена у пациентов с ИМпСТ были нарушены по сравнению с контролем (p<0,05). При этом активность ксантиноксидазы возрастала по мере прогрессирования ОН, что также подтверждается тесной прямой корреляционной связью между уровнем ксантиноксидазы (КО) и классом Killip (r=0,57, p<0,001). В то же время, при анализе активности 5'-нуклеотидазы и концентрации МК среди

пациентов с ИМпСТ отмечалось статистически значимое повышение этих показателей только у пациентов с отеком легких.

Таким образом, обнаружение при гипоксии и ишемии у пациентов с отеком легких увеличенного количества МК может быть связано с активным окислением ксантина; ключевую роль в этом играет активация КО, которую мы наблюдаем по мере прогрессирования ОН. Кроме того, посредством активизации свободнорадикального механизма КО участвует в процессах воспаления и эндотелиального повреждения. В синтезе МК в норме основная роль отводится печени и сосудистому эндотелию, в сердце КО локализуется преимущественно в эндотелии капилляров, поэтому при гипоксии повышенная генерация МК идет в клетках эндотелия капилляров. Соответственно, повышение уровня МК можно рассматривать как проявление негативного влияния гипоксии на микроциркуляцию. По данным литературы [3], между уровнем МК и гипоксией имеется патогенетическая связь.

Отек легких сопровождается гипоксемией, усилением образования гипоксантина в ксантин и переходом ксантиндегидрогеназы в оксидазную форму и, как следствие, повышением образования супероксиданионрадикала [20].

В табл. 3 представлены анализируемые показатели ПОЛ у пациентов с ИМпСТ в зависимости от степени тяжести ОН. Активность супероксиддисмутаза ниже, а активность каталазы и уровень супероксиданионрадикала статистически значимо выше у пациентов с ИМпСТ, по сравнению с контролем. При прогрессировании ОН значимых различий активности супер-

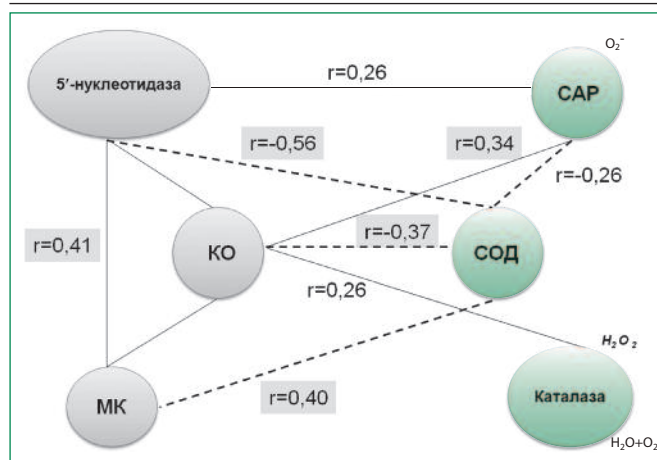


Рисунок 2. Корреляционный анализ пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных ИМпСТ

— прямая связь; - - - обратная связь

МК – мочевая кислота

КО – ксантиноксидаза

СОД – супероксиддисмутаза

КАП – супероксиданионрадикал

оксиддисмутазы в зависимости от степени тяжести ОН не получено.

Значительное снижение активности супероксиддисмутазы создает условия для неконтролируемого увеличения содержания супероксиданионрадикала, это способствует изменению функциональной активности клеток и вызывает их необратимое повреждение. У пациентов с ИМпСТ с отеком легких уровень супероксиданионрадикала ($p < 0,01$) был выше не только по сравнению с контрольной группой, но и с группами Killip I и II ($p < 0,01$).

Известно, что степень и характер тканевых повреждений зависят от выраженности нарушений свободнорадикального окисления [21].

Контрольная группа имела значимое снижение активности каталазы по сравнению с больными ИМ. Мы наблюдали увеличение активности данного фермента по мере прогрессирования ОН. Каталаза наиболее длительно сохраняет свою высокую активность, так как почти не требует энергии для активации, поэтому ее максимальное увеличение активности у пациентов с отеком легких можно объяснить компенсаторными способностями организма, поскольку именно каталаза оказывает защитное действие на клеточные компоненты, препятствуя накоплению перекиси водорода [21].

Важным патогенетическим звеном в реализации повреждения при ИМ является интенсификация процессов ПОЛ и угнетение системы антиоксидантной защиты [9]. При изучении взаимосвязей показателей пуринового обмена и антиоксидантной защиты выявлен ряд особенностей.

У пациентов с ИМпСТ ферменты пуринового обмена и уровень супероксиданионрадикала находятся в от-

Таблица 4. Характеристика показателей пуринового обмена и перекисного окисления липидов в зависимости от проведения ТЛТ ($M \pm m$)

Показатель	ТЛТ (n=22)	Без ТЛТ (n=65)	p
Возраст, лет	54,5 $\pm$ 3,5	61,2 $\pm$ 1,25	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,08	5,6 $\pm$ 0,04	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,06	1,55 $\pm$ 0,03	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 $\pm$ 0,01	1 $\pm$ 0,01	<0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	3,58 $\pm$ 0,09	3,87 $\pm$ 0,05	<0,05
Индекс атерогенности	4 $\pm$ 0,13	4,65 $\pm$ 0,09	<0,05
5'-нуклеотидаза, нмоль/мин мг	8,87 $\pm$ 0,28	8,94 $\pm$ 0,18	>0,05
Ксантиноксидаза, нмоль/мин/л	51,35 $\pm$ 4,6	45,46 $\pm$ 1,75	>0,05
МК, ммоль/л	1,91 $\pm$ 0,28	1,96 $\pm$ 0,11	>0,05
Супероксиддисмутаза, усл.ед на 1 мл	29,43 $\pm$ 1,56	23,55 $\pm$ 0,65	<0,05
Супероксиданионрадикал, нмоль супероксида на 10 ⁶ клеток в 1 ч	3,83 $\pm$ 0,41	4,09 $\pm$ 0,2	>0,05
Каталаза, мкат/л	33,7 $\pm$ 5,08	27,25 $\pm$ 1,03	<0,05

рицательной связи с активностью супероксиддисмутазы (рис. 2). Таким образом нарушается состояние динамического равновесия про- и антиоксидантов при ишемии на фоне дефицита АТФ и, как следствие, наблюдается увеличение активности ферментов 5'-нуклеотидазы и ксантиноксидазы. Это способствует накоплению уровня супероксиданионрадикала, снижению активности супероксиддисмутазы и повреждению структур клеточной мембраны. В условиях гипоксии увеличение активности ксантиноксидазы способствует повышению уровня супероксиданионрадикала ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и одновременно увеличению активности каталазы ($r = 0,26$, $p < 0,05$), подтверждая компенсаторный механизм антиоксидантной системы.

Наличие положительных корреляций супероксиданионрадикала ($r = 0,26$, $p < 0,05$), активности 5'-нуклеотидазы ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и ксантиноксидазы отражает снижение энергообеспечения миокарда при ишемии и усугубляет повреждение эндотелия свободными радикалами.

За исключением ТЛТ, проведенная медикаментозная терапия не влияла на показатели пуринового обмена и ПОЛ. Эффективный тромболизис был проведен у 22 (24,2%) больных. Такая низкая частота проведения ТЛТ связана с тем, что 61 (67%) пациентов поступили позже 12ч от начала заболевания, а 9 (9,8%) имели относительные противопоказания.

В группе пациентов с выполненной ТЛТ (табл. 4) отмечены значимые различия по возрасту и уровням ОХС, ХС ЛПН, индексу атерогенности и ХС ЛПВП по сравнению с пациентами, которым ТЛТ не проводилась. При изучении активности антиоксидантной защиты (АОЗ)

установлено повышение активности СОД и каталазы.

Прогрессирование оксидативного стресса с последующим высвобождением активных форм кислорода (АФК) и срыв адаптивных возможностей системы антиоксидантной защиты играет ведущую роль в патогенезе ИМ. В нормальном миокарде постоянно образующиеся АФК утилизируются ферментами системы АОЗ, тогда как в условиях ишемии снижение активности этой системы ведет к гиперпродукции АФК [22]. Повышение активности АОЗ после ТЛТ является компенсаторным механизмом организма, который позволяет миокардиальным клеткам справиться с выбросом свободных радикалов, произошедшим в условиях ишемии.

Вероятно, повышение активности АОЗ может привести к стабилизации пуринового обмена, уменьшению активации КО и, следовательно, к снижению МК. Однако это процесс длительный, требующий времени, именно поэтому показатели пуринового обмена у на-

ших пациентов после ТЛТ не отличаются от таковых у пациентов, которым ТЛТ не проводилось, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, пациенты с отеком легких имеют статистически значимо больший возраст, уровень САД, ДАД и максимальные нарушения липидного обмена по сравнению с другими пациентами с ИМпСТ. По мере прогрессирования ОСН происходит увеличение активности ксантиноксидазы, что в конечном итоге приводит к повышению МК и развитию отека легких. В условиях энергетического дефицита формируется порочный круг увеличения активности ферментов пуринового обмена и нарушения равновесия антиоксидантной защиты и прооксидантов. ТЛТ способствует повышению активности АОЗ, что является компенсаторным механизмом организма в ответ на реперфузию, однако это не приводит к стабилизации пуринового обмена.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология 2007;47(1):1-8.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999;34(1):144-50.
- Терещенко С.Н., Левчук Н.Н., Дроздов В.Н., Моисеев В.С. Уровень мочевой кислоты в крови больных с постинфарктной сердечной недостаточностью. Тер арх 2000;72(9):57-60.
- Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131(1):7-13.
- Wannamethee S.G. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. Curr Hypertens Rep 2001;3(3):190-6.
- Alderman M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. Curr Hypertens Rep 2001;3(3):184-9.
- Højeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int 2004;65(3):1041-9.
- Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999;33(2):225-34.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002;82(1):47-95.
- Гацуба С.В. Гацуба В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. М.: 2005.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
- Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8 Приложение):1-66.
- Карлов С.М., Колиушко Г.И., Сиротников Е.Л. Эффективность тромболитической терапии в острый период инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста. Украинский терапевтический журнал 2002;(1):28-31.
- Edwards N., Cassidy J., Fox I. Lymphocyte 5'-nucleotidase deficiency in hypogammaglobulinemia: clinical characteristics. Clin Immunol Immunopathol 1980;17(1):76-88.
- Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. СПб: Интермедика; 1999.
- Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. Biochimie. 1975;57(5):657-60.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб дело 1988;(1):16-9.
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ Фолиант; 2000.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1999.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008.
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и соавт. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
- Wamholtz A., Nickenning G., Schultz E. et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. Circulation 1999;99(15):2027-33.

Поступила 11.09.2009
Принята в печать 23.12.2009