

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО  
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

**БАРАЦ**  
Илья Семенович

УДК 616.12 — 009.72 : 616 — 002.78 : 616.153.857 : 612.123

**ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ  
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА И ПОДАГРОЙ**

(14.00.06 — кардиология)

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Свердловск — 1984

Работа выполнена в Свердловском государственном ордене Трудового Красного Знамени медицинском институте Министерства здравоохранения РСФСР.

Научный руководитель — доктор медицинских наук, профессор Г. С. Мармолевская.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор А. В. Туев;  
доктор медицинских наук, профессор Л. Г. Фомина.  
Ведущее учреждение — Белорусский НИИ кардиологии.

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 1984 г. в \_\_\_\_ часов  
на заседании специализированного совета К.0841002 в Свердловском государственном ордене Трудового Красного Знамени медицинском институте (620219, Свердловск, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловского государственного ордене Трудового Красного Знамени медицинского института (г. Свердловск, ул. Ермакова, 17).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 1984 г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы в значительной степени обуславливают заболеваемость, смертность и трудовые потери как в большинстве экономически развитых стран мира, так и в нашей стране (Е. И. Чазов, 1982). На долю ИБС приходится 53% всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний (И. К. Шхвацабая, 1982). Наряду с этим, многие отечественные и зарубежные авторы отмечают рост заболеваемости подагрой в последнее время (П. Эялис, 1977; Қим Джен-ги, 1980; Ihle, 1977). По данным Mertz (1974), заболеваемость подагрой с 1948 по 1970 год возросла в 20 раз.

Хорошо известно, что подагре, в основе которой лежит первичное нарушение пуринового обмена, часто сопутствует ИБС (Э. Г. Пихлак, 1970; Б. М. Маткаримов, 1981; Hall, 1965; Febyre, Galmiche, 1972). Общеизвестным является частое развитие при подагре нефролитиаза (В. Г. Баранов, 1955; Т. Ф. Акимова, Т. М. Новоселова, А. П. Алябьева, 1981; Yu, 1978; Johnson, Mitch, 1981). Мочекаменная болезнь может быть проявлением подагры задолго до возникновения подагрического артрита и тофусов (Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, 1983; Ruckewaert, 1972; W. Hüge, H. Hüge, Ebert, 1973).

Широкое распространение ИБС и подагры, а также частое их сочетание определяют актуальность изучения общих для этих заболеваний нарушений метаболизма. Многие исследователи отмечают повышение уровня мочевой кислоты в крови больных ИБС (В. Е. Анисимов, В. В. Желтухина, И. Е. Семавин, 1976; С. С. Белоусов, В. В. Гуляева, 1981; Delangre et al., 1979). Однако, нет единых представлений о частоте и выраженности гиперурикемии при ИБС. Не ясно значение гиперурикемии как самостоятельного фактора риска ИБС (И. К. Шхвацабая, 1982; Fuchs, Scheidt, 1983). Ряд исследователей считают, что гиперурикемия при ИБС — следствие сопутствующего ей ожирения, приема диуретиков, влияния алкоголизации и других факторов, отражающих ее вторичное происхождение (Bengtsson, Tibblin, 1974; Yano, Rhoads, Kagan, 1977; Persky et al., 1979).

Среди исследователей нет единого мнения и об особенностях липидных нарушений при патологии пуринового обмена (подагра, уратный нефролитиаз). Значительной противоречивостью характеризуются данные о сопряженности гиперурикемии

и фракций липопротеидов у больных ИБС, подагрой и мочекаменной болезнью. По-видимому, эти различия обусловлены неоднородностью сравниваемых контингентов по полу и возрасту, недоучетом фоновой патологии, часто сопутствующей этим заболеваниям, клинических особенностей болезни, приема медикаментов, повышающих уровень мочевой кислоты крови, а также отсутствием комплексного подхода в оценке показателей липопротеидного обмена. Так, в частности, при подагре до последнего времени оставались неизученными соотношения, связанные с концентрациями в крови атерогенных и антиатерогенных липопротеидов, типы дислипидемий. Не вызывает сомнений, что научно обоснованная терапия ИБС и подагры нуждается в точном знании взаимоотношений между показателями нарушенного пуринового и липопротеидного обменов у названных категорий больных. Все изложенное свидетельствует об актуальности настоящей проблемы и связанных с ней научных исследований.

**Цель и задачи исследования.** Основной целью настоящего исследования явилось изучение возможных закономерностей в выраженности урикемии и взаимосвязи ее с атерогенными дислипидемиями в однородных по полу и возрасту группах больных ИБС, подагрой и мочекаменной болезнью с учетом факторов риска атеросклероза и ИБС, давности заболевания, а у больных ИБС — тканевой гипоксии и приема диуретиков.

В связи с этим были поставлены следующие конкретные задачи:

1. Изучение содержания мочевой кислоты в крови и показателей липопротеидного обмена (общий холестерин сыворотки крови, холестерин альфа-, бета-, пребета-липопротеидов, триглицериды крови, коэффициент атерогенности, тип дислипидемии) у мужчин 40—59 лет — больных ИБС, подагрой и мочекаменной болезнью.

2. Изучение влияния на показатели мочевой кислоты крови и липидного метаболизма у больных ИБС, подагрой и мочекаменной болезнью факторов риска ИБС (возраста, ожирения, курения, артериальной гипертонии, гипергликемии), давности заболевания, а у больных ИБС — тканевой гипоксии и приема диуретиков.

3. Обнаружение возможной сопряженности между показателями урикемии и липидного обмена в указанных группах больных.

**Научная новизна.** Впервые в однородной по полу и возрасту группе больных ИБС изучена гиперурикемия с одновременным учетом факторов риска атеросклероза и ИБС, приема диуретиков, комплекса показателей, характеризующих вероятность наличия тканевой гипоксии.

Несомненной новизной в отношении больных подагрой и мочекаменной болезнью характеризуются материалы по комплексной оценке у них ряда показателей липопротеидного обмена, в особенности холестерина альфа-липопротеидов и коэффициента атерогенности.

**Практическая ценность.** Результаты исследования определяют необходимость периодического контроля у больных ИБС содержания мочевой кислоты в крови в целях предупреждения развития гиперурикемии, вторичной подагры и нефролитиаза. Активное выявление у больных подагрой и уратным нефролитиазом часто присущих им расстройств липидного метаболизма имеет значение для отбора лиц, нуждающихся в первоочередном проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС.

**Апробация работы.** Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по кардиологии Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени медицинского института 12 июня 1984 года. Основные положения работы доложены и обсуждены на заседании Свердловского общества терапевтов (1981 год), 5-м Всероссийском съезде терапевтов (Горький, 1982), рабочем совещании Всероссийского научного общества кардиологов и Научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР (Кострома, 1983), 10-м Европейском конгрессе ревматологов (Москва, 1983), Пленуме правления Всесоюзного научного общества кардиологов (Харьков, 1983).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано в печати 7 работ, в том числе 6 — центрального издания.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практику работы отделения хронической коронарной недостаточности и урологического отделения Свердловской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, ревматологического отделения городской клинической больницы № 6 г. Свердловска. По материалам диссертации осуществлено 2 рационализаторских предложения.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, состоящего из 286 наименований работ, в том числе 109 отечественных и 177 иностранных авторов. Работа содержит 37 таблиц и 3 рисунка.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Часто выявляемая при ИБС гиперурикемия может быть поставлена в связь с ожирением, клиническими проявлениями заболевания, свидетельствующими о тканевой гипоксии, приемом диуретиков.

2. Для больных подагрой и уратным нефролитиазом характерным является выраженность атерогенных расстройств липидного метаболизма, проявляющаяся преимущественно в гипертриглицеридемии, гипо-альфа-липопротеидемии, повышении коэффициента атерогенности, увеличении количества атерогенных дислипопротеидемий.

3. У больных ИБС и подагрой имеется сопряженность в частоте атерогенных дислипопротеидемий и выраженности урикемии.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Обследовано 384 мужчины в возрасте 40—59 лет, включая 100 больных ИБС, 43 — подагрой, 73 — мочекаменной болезнью, 168 практически здоровых.

Группу больных ИБС составили лица, страдающие стенокардией и (или) постинфарктным кардиосклерозом. 66 человек в прошлом перенесли инфаркт миокарда. Средний возраст больных ИБС составил  $50,5 \pm 0,4$  года. Сопутствующая артериальная гипертензия имела место у 38%, ожирение — у 28%, сахарный диабет — у 3%, нефролитиаз — у 7% больных.

Средний возраст подагрой составил  $49,2 \pm 0,7$  года, сопутствующая артериальная гипертензия имела у 24 (56%), ИБС — у 14 (33%), нефролитиаз — у 17 (40%), ожирение — у 10 (23%), сахарный диабет — у 2 (5%) больных.

Средний возраст больных мочекаменной болезнью был равен  $49,8 \pm 0,5$  года, сопутствующая артериальная гипертензия была у 19 (26%), ИБС — у 12 (16%), ожирение — у 13 (18%), сахарный диабет у 4 (5,5%) больных. Больные с явной подагрой в эту группу не включались.

Средний возраст в контрольной группе составил  $48,6 \pm 0,3$  года, ожирение было у 18 (10%) человек.

При обследовании изучались жалобы и анамнез больных, оценивался общий статус (особое внимание уделялось органам кровообращения), высчитывался росто-весовой индекс по формуле: масса в граммах/квадрат роста в ом (Д. Я. Шурыгин, Н. С. Петров, К. А. Сидоров, 1980).

Из инструментальных методов использовались электрокардиография, проводимая в 13 общепринятых отведениях, определение скорости распространения пульсовой волны по аорте, рентгеноскопия сердца и сосудов грудной клетки, тетраполярная реография для определения показателей центральной гемодинамики (Ю. П. Пушкарь и соавт., 1977, 1980), конъюнктивальная биомикроскопия, проводимая и оцениваемая по методике В. И. Мишина (1980), с учетом перивакулярных, сосудистых и внутрисосудистых изменений, вычислением общего и парциальных конъюнктивальных индексов.

В работе использован ряд лабораторных методик. Мочевая кислота крови определялась по методу Мюллера—Зейферта, принцип которого основан на колориметрировании окрашенных продуктов, образующихся при восстановлении фосфорно-вольфрамового реактива мочевой кислотой (В. Г. Колб, В. С. Камышников, 1976). За гиперурикемию принималось содержание мочевой кислоты (М.К.) в крови, превышающее 5,00 мг%. Содержание сахара в крови исследовалось стандартным орто-толуидиновым методом. Определение липидов крови проводилось на фоне обычного для всех обследуемых питания. Кровь из локтевой вены брали утром натощак, через 12—14 часов после последнего приема пищи. Общий холестерин крови (ОХС) определяли по методу Ilka (1964), триглицериды (ТГ) — по методу Carlson (1963), холестерин альфа-липопротеидов (ХС  $\alpha$ -ЛП) методом Ilka (1964) согласно методическим рекомендациям А. Н. Климова, И. Е. Ганелиной (1975) в супернатанте после осаждения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) гепарином в присутствии ионов марганца ( $MnCl_2$ ). При расчете содержания ХС  $\alpha$ -ЛП полученный результат умножали на поправочный коэффициент 1,09. Полнота преципитации ЛПНП и ЛПОНП гепарином и  $MnCl_2$  контролировалась электрофорезом супернатанта в полиакриламидном геле по методу Е. Я. Магачевой (1973). Холестерин пребета-липопротеидов (ХС пре $\beta$ -ЛП), бета-липопротеидов (ХС  $\beta$ -ЛП) и коэффициент атерогенности (ХС  $\beta$ -ЛП + ХС пре $\beta$ -ЛП/ХС  $\alpha$ -ЛП) были получены расчетным путем по формулам (Rifkind, 1970; Friedwald, Levy, Fredrickson, 1972; А. Н. Климов, 1977). Фенотипирование дислипипропротеидемий (ДЛП) проводилось с учетом рекомендаций А. Н. Климова, И. Е. Ганелиной (1975), Fredrickson, Levy, Lees (1967). У мужчин 40—59 лет за гиперхолестеринемию принималось содержание ОХС выше 270 мг%, гипертриглицеридемию — содержание ТГ выше 140 мг%. Нижняя граница содержания ХС  $\alpha$ -ЛП составила 36 мг%, верхняя — 74 мг%, нижняя граница ХС  $\beta$ -ЛП — 98 мг%, верхняя — 193 мг%.

Содержание молочной кислоты в крови определялось колориметрическим методом с параоксидифенилом (С. Д. Балаховский, И. С. Балаховский, 1953), а пирувиноградной по методу, предложенному П. М. Бабаскиным (1976). На основании значений молочной и пирувиноградной кислот вычислялся показатель эксцесс-лактата (Нускабее, 1957), то есть показатель избытка молочной кислоты в сыворотке крови, по которому можно судить о выраженности тканевой гипоксии. У всех больных проводился общий анализ мочи.

Всего выполнено 1882 лабораторных и 665 инструментальных исследований.

Статистическая обработка цифровых материалов проводилась с помощью ЭВМ ЕС-1022 в Свердловском областном ме-

дидинском информационно-вычислительном центре. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при  $P < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 приведены результаты определения содержания в крови мочевой кислоты (М.К.) и различных липидных фракций у здоровых и во всех трех группах больных.

Показатель урикемии в группе ИБС составил  $5,33 \pm 0,13$  мг%, что достоверно выше ( $P < 0,01$ ), чем у практически здоровых мужчин того же возраста ( $4,03 \pm 0,08$  мг%). Среди больных ИБС гиперурикемия (ГУР) выявлена в 51%. Как следует из накопленных в литературе данных, в 50-х годах частота ГУР при хронической ИБС характеризовалась показателем, равным 14% (Gertler, Garn, Levine, 1951), в 60-х годах — 22% (Plootz, 1963), в 70-х годах — 28—36% (Berg et al., 1972; Bourde, 1971). В последние годы проводится еще более высокий показатель ее частоты — 40,8% (К. Клычмурадов, 1981).

Можно предполагать, что учащение регистрации ГУР при ИБС за последние десятилетия отражает в какой-то степени хорошо известные данные об увеличении количества людей с избыточным весом, лиц, часто употребляющих алкоголь, а также возможность различных медикаментозных воздействий при резко возросшем арсенале лекарственных препаратов, используемых при ИБС. В этом плане, несомненный интерес представляют материалы исследований тех авторов (Persky et al., 1979), которые обосновывают необходимость дальнейших эпидемиологических исследований для уточнения роли ГУР как самостоятельного независимого фактора риска ИБС и, в то же время, на достаточно солидных данных приводят доказательства связи увеличения уровня М.К. в крови при атеросклерозе с приемом диуретиков, избыточной массой тела и алкоголизацией.

Анализируя в указанном направлении собственные материалы, мы смогли констатировать, что уровень М.К. крови у больных ИБС, действительно, достоверно положительно коррелирует с индексом веса ( $r = 0,215$ ,  $P < 0,05$ ). Так, к примеру, если при высоком индексе веса Давенпорта (более 2,94) концентрация М.К. в крови больных ИБС была равна  $5,43 \pm 0,21$  мг%, то у худощавых (индекс веса менее 2,52) соответствующий показатель был достоверно ниже —  $4,64 \pm 0,32$  мг% ( $P < 0,05$ ), хотя все же и превышал таковой в группе контроля ( $4,03 \pm 0,08$  мг%).

В то же время, мы не нашли достоверных различий в показателе урикемии у больных ИБС в зависимости от возраста (в пределах 40—59 лет), давности заболевания, сопутствующей артериальной гипертонии и уровня сахара в крови.

Заслуживает внимание выявление нами достоверной отрицательной корреляции ( $r = -0,223$ ,  $P < 0,05$ ) между уровнем



Таблица 1

Показатели урикемии и липопротендного обмена у мужчин  
40—59 лет — здоровых, больных ИБС, подагрой и мочекаменной болезнью

Группы обследованных	Количество	Мочевая кислота (мг%) M±m	Холестерин				ТГ (мг%) M±m	Кэфф. атерогенности M±m	Частота атерогенных ДЛП	
			ОХС (мг%) M±m	ХС преβ-ЛП (мг%) M±m	ХС β-ЛП (мг%) M±m	ХС α-ЛП (мг%) M±m				ХС α-ЛП (% к ОХС) M±m
Здоровые возраст 48,6± ±0,3 г. индекс веса 2,65±0,03	168	4,03± 0,08	213,7± 3,7	15,6±0,9	140,1± 3,7	58,0± 0,9	27,3±0,6	77,8± 4,7	2,87± 0,11	11,3%
ИБС возраст 50,5± ±0,4 г. индекс веса 2,76±0,03	100	5,33± 0,13	263,0± 5,4	20,7±1,5	191,9± 5,5	51,0± 0,9	20,3±0,6	105,0± 6,4	4,41± 0,18	51,0%
Подагра возраст 49,2± ±0,7 г. индекс веса 2,74±0,05	43	7,40± 0,29	255,0± 7,8	28,4±2,4	175,4± 8,3	51,3± 1,7	21,0±0,9	142,4± 11,9	4,23± 0,34	53,5%
Мочекаменная болезнь возраст 49,8± ±0,5 г. индекс веса 2,67±0,04	73	4,71± 0,11	231,4± 6,4	18,5±0,7	161,0± 6,4	51,9± 1,3	22,7±0,8	93,4± 3,7	3,55± 0,16	24,7%
P <sub>1-2</sub>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
P <sub>1-3</sub>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
P <sub>1-4</sub>		<0,01	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05
P <sub>2-3</sub>		<0,01	н. д.	<0,05	н. д.	н. д.	н. д.	<0,01	н. д.	н. д.
P <sub>2-4</sub>		<0,01	<0,01	н. д.	<0,01	н. д.	<0,05	н. д.	<0,01	<0,01
P <sub>3-4</sub>		<0,01	<0,05	<0,01	н. д.	н. д.	н. д.	<0,01	<0,05	<0,01

М.К. в крови и курением больных. Среди 31 курящего средний уровень М.К. крови составил  $4,82 \pm 0,19$  мг%, а среди 69 некурящих —  $5,56 \pm 0,17$  мг% ( $P < 0,05$ ). Сравнимые группы больных ИБС были почти идентичны по возрасту, давности заболевания, основной клинической характеристике и лишь в индексе веса между ними имелось существенное различие ( $2,61 \pm 0,06$  и  $2,83 \pm 0,04$ ,  $P < 0,01$ ). Из имеющихся в литературе данных (Н. Г. Халтаев и соавт., 1982) известно, что в популяционных исследованиях обнаружена достоверная отрицательная корреляция между курением и индексом веса. Таким образом, можно предполагать, что отмеченное нами более высокое содержание М.К. в крови у некурящих в определенной мере обусловлено их большей степенью ожирения.

Нами установлено, что среди больных с атерогенными ДЛП, уровень урикемии достоверно выше, чем у больных ИБС с нормолипидемией  $5,69 \pm 0,17$  и  $4,97 \pm 0,22$  мг%,  $P < 0,01$ ). Следует отметить, что индекс веса в сравниваемых группах (51 и 49 человек) был практически одинаковым ( $2,79 \pm 0,04$  и  $2,73 \pm 0,04$ ). Явное различие при отмеченном сопоставлении касается и частоты случаев гиперурикемии (63% и 37%,  $P < 0,01$ ).

Известно, что с ожирением частота атерогенных ДЛП возрастает (Д. Я. Шурыгин, П. О. Вязицкий, К. А. Сидоров, 1980; Haller, Hanefeld, Jaross, 1979). Однако, в анализируемой конкретной ситуации связать большую выраженность урикемии при атерогенных ДЛП с ожирением нет оснований. Несомненно, что тонкие механизмы причинно-следственных взаимоотношений между урикемией и атерогенными ДЛП требуют специального клинико-биохимического исследования. Не претендуя на такое, мы бы хотели лишь обратить внимание на известные материалы (В. А. Люсов и соавт., 1978) о нарастании гиперкоагулирующего потенциала крови и ухудшении ее реологических свойств с усилением выраженности атерогенных сдвигов в характеристике липидного спектра сыворотки крови. Возникающее при этом ухудшение кислородно-транспортной функции крови, в конечном итоге, может способствовать появлению или усилению тканевой гипоксии. Наличие же ее, по мнению ряда исследователей (Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, 1983; Rondier, Cayla, Delbagge, 1973), подавляет канальцевую урикосекрецию М.К. и, таким образом, способствует развитию ГУР.

Результаты клинического анализа наших фактических материалов с оценкой тяжести функциональных расстройств и учетом различных косвенных показателей выраженности у больных тканевой гипоксии свидетельствуют в пользу правомочности подобного механизма развития ГУР при ИБС. Так, в частности, с утяжелением функционального класса стенокардии, по данным ЭКГ-пробы с велоэргометрией, наблюдается тенденция к нарастанию урикемии. При II функциональном классе стенокардии уровень М.К. крови составил  $4,75 \pm 0,32$  мг%, при

III и IV классах  $5,56 \pm 0,47$  мг%. То же самое относится к группам больных ИБС с нормальным и сниженным сердечным индексом (по показателям тетраполярной реографии), отражающим сократительную и насосную функцию сердца. Если у первых показатель содержания М.К. в крови был  $5,27 \pm 0,35$  мг%, то у больных с признаками сердечной недостаточности —  $5,89 \pm 0,43$  мг%. Определив у 64 больных ИБС содержание молочной и пировиноградной кислот в крови, мы нашли, что больным с большим избытком молочной кислоты в сыворотке крови соответствовал и более высокий уровень урикемии ( $5,73 \pm 0,53$  мг% и  $5,12 \pm 0,33$  мг%).

В целях получения более убедительных доказательств влияния тканевой гипоксии на уровень урикемии, мы проанализировали соответствующие данные в группе из 40 больных, у которых оценка возможной тканевой гипоксии основывалась не на одном каком-либо из косвенных показателей ее, а на комплексе их — изучении центральной гемодинамики, микроциркуляции и определении эксцесс-лактата. При таком подходе, даже при небольшой численности сравниваемых групп больных, со статистической достоверностью констатировалась существенно более высокая степень ГУР в группе, где имелись явно повышенные показатели эксцесс-лактата, конъюнктивного индекса и сниженного сердечного индекса (табл. 2).

Таблица 2

Показатели эксцесс-лактата ( $X_L$ ), сердечного индекса (СИ), микроциркуляции (КИ<sub>0</sub>) и урикемии у больных ИБС с вероятными признаками гипоксии и без нее

Показатели	Больные без гипоксии	Больные с гипоксией	P
$X_L$	$0,59 \pm 0,16$ ммоль/л	$2,26 \pm 0,56$ ммоль/л	$< 0,01$
СИ	$3,402 \pm 0,111$ л/м <sup>2</sup> /мин	$2,354 \pm 0,162$ л/м <sup>2</sup> /мин	$< 0,01$
КИ <sub>0</sub>	$11,0 \pm 0,7$ балла	$15,3 \pm 1,2$ балла	$< 0,01$
М.К.	$5,21 \pm 0,32$ мг%	$6,66 \pm 0,56$ мг%	$< 0,05$

Эти данные становятся еще более убедительными, если учесть, что в сравниваемых группах больных не было существенных различий в индексе веса и частоте атерогенных ДЛП. Таким образом, результаты выполненных нами исследований позволяют присоединиться к мнению тех авторов (Н. Н. Никитина, Е. Е. Бадюк, 1967; К. Клычмурадов, 1981; Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, 1983; Schrade, Boehle, Beigler, 1960; Muechlike, 1972; Rondier, Cayla, Delbarge, 1973), которые прямо или опосредованно связывают возможность повышения М.К. в крови за счет факторов, обусловленных тканевой гипоксией.

Мы также изучили влияние приема диуретиков на уровень М. К. у больных ИБС. Из 100 обследованных нами больных

ИБС 20 человек получали диуретики в прошлом и в период обследования, еще 15 принимали их раньше, но во время обследования не получали. В таблице 3 приведены данные о средней урикемии у лиц, получающих диуретики, лечившихся ими ранее и не принимавших их совсем.

Таблица 3  
Частота ГУР и средний уровень М.К. крови в зависимости от приема диуретиков

Группа обследованных	n	Частота ГУР	М.К. (мг%) $M \pm m$
Получающие диуретики	20	14 (70%)	6,25±0,43
Лечившиеся диуретиками	15	9 (60%)	5,60±0,32
Не лечившиеся диуретиками	65	28 (43%)	4,99±0,12
$P_{1-2}$		н. д.	н. д.
$P_{1-3}$		<0,05	<0,01
$P_{2-3}$		н. д.	<0,05
1-ая и 2-ая группы	35	23 (66%)	5,97±0,29
3-я группа	65	28 (43%)	4,99±0,12
P		<0,05	<0,01

При корреляционном анализе выявлена положительная статистически достоверная корреляция между приемом диуретиков и уровнем М.К. крови ( $r=0,354$ ,  $P<0,05$ ). Отмечаемый рост урикемии при использовании диуретиков примерно на 25% близок к показателю 21,8%, имеющемуся в литературе (Legen et al., 1982). Таким образом, как и И. М. Сычева, А. В. Виноградов (1977); К. Клычмурадов (1981); М. С. Кушаковский (1983); Persky et al. (1979); Johnson, Mitch (1981); Hubbel et al. (1982), мы считаем необходимым подчеркнуть значение приема диуретиков в повышенной частоте среди сердечных больных лиц с высоким уровнем М.К. в крови.

Подтверждение сопряженности ГУР при ИБС с ожирением, тканевой гипоксией, приемом диуретиков свидетельствует о том, что, в отличие от подагры, ГУР у сердечно-сосудистых больных в существенной степени может носить вторичный характер. Что же касается удельного веса первичной ГУР как самостоятельного независимого фактора риска атеросклероза и ИБС, то, по-видимому, уточнение этого вопроса относится к области эпидемиологических популяционных исследований с многофакторным анализом. Вероятно, в этом плане особенно ценным явилось бы специальное обследование достаточных контингентов лиц, верифицируемых как носителей доклинического атеросклероза.

Вторую часть наших исследований мы посвятили подагре, являющейся типичным клиническим примером первичной ГУР, в частности, развитию при ней атеросклероза и ИБС. Особое

внимание было уделено характеристике имеющихся при подагре расстройств липидного метаболизма с использованием наиболее современных маркеров его — определению, помимо ОХС и ТГ, таких мало изученных при этой патологии показателей, как содержание в крови ХС  $\alpha$ -ЛП, типа ДЛП, коэффициента атерогенности.

В свете приведенных выше данных о высокой частоте у больных подагрой нефролитиаза, о нередкости возникновения мочекаменной болезни как дебютных проявлений подагры, наконец, — общности патологии обмена, мы сочли целесообразным изучить особенности ДЛП не только в группе из 43 мужчин с клинически достоверной подагрой, но и среди 73 больных с мочекаменной болезнью. Разумеется, что акцент при этом был сделан на больных с уратным нефролитиазом, о котором с достаточной достоверностью можно было говорить у 17 человек.

Установлено, что уровень урикемии как при подагре ( $7,40 \pm 0,29$  мг%), так и у больных мочекаменной болезнью ( $4,71 \pm 0,11$  мг%) был выше, чем среди здоровых ( $P < 0,01$ ). При подагре ГУР встретилась в 91% случаев, а при мочекаменной болезни — в 33%. Среди больных мочекаменной болезнью с уратным нефролитиазом и особенно тех, у которых в анамнезе имелись указания на, хотя и нетипичную, но патологию суставов — боли, артритические явления (нераспознанная дебютно-висцеральная форма подагры?), урикемия была достоверно выше, чем у остальных больных этой группы ( $5,51 \pm 0,44$  и  $4,60 \pm 0,10$  мг%,  $P < 0,05$ ). Что же касается явлений нефролитиаза при явной клинически выраженной подагре, то, по нашим материалам, это имеет место у 40% больных. Аналогичный показатель приводят Т. М. Новоселова, Л. В. Иевлева, Т. Ф. Акимова (1983). Не лишним будет подчеркнуть, что среди наблюдаемых нами больных подагрой частота нефролитиаза при избыточном весе была в три раза выше, чем у худощавых.

С учетом физикальных и рентгеновских признаков, а также результатов определения скорости распространения пульсовой волны по аорте мы нашли, что у 75% мужчин в возрасте от 40 до 59 лет, страдающих подагрой, имелись клинко-инструментальные проявления атеросклероза аорты. У 14 из 43 больных, то есть практически у трети, наблюдалась выраженная клиника ИБС. Этот показатель (33%) существенно выше популяционного для мужчин 40—49 и 50—59 лет (У. К. Вахабова, 1972; Э. Л. Преймате, 1972; И. К. Шхвацабая, 1975; Т. М. Жалолов, 1983; Б. М. Липовецкий и соавт., 1984). Таким образом, наши материалы свидетельствуют в пользу повышенной частоты развития при подагре ИБС.

По полученным нами данным, нарастание случаев ИБС при подагре сопряжено с возрастом, ожирением, в меньшей степени — с курением и артериальной гипертонией.

По-видимому, не требует особых рассуждений то обстоятельство, что в сборной группе больных мочекаменной болезнью с неоднозначной структурой камнеобразования (то есть с камнями уратного, оксалатного и фосфатного генеза) в целом частота выраженного атеросклероза аорты и клинически явной ИБС оказалась ниже, чем у больных подагрой. Заслуживает внимания другое: при анализе частоты атеросклероза аорты, изменений на ЭКГ и клинически выраженной ИБС в двух подгруппах больных мочекаменной болезнью, а именно, с уратным (17 человек) и неуратным (18 человек) нефролитиазом, выраженность указанных нарушений была явно выше у первых, чем у вторых. Это еще более убедительно, если учесть, что возраст, индекс веса, уровень сахара в крови, количество курящих и лиц с артериальной гипертензией в сравниваемых подгруппах были практически одинаковыми. Таким образом, по-видимому, одним из выводов к сказанному является то, что к больным уратным нефролитиазом следует относиться с такой же степенью осторожности, как и к больным подагрой в отношении угрожаемости развития у них ИБС.

Наше внимание привлекло наличие в группе больных подагрой статистически достоверной разницы в выраженности ГУР при атерогенных ДЛП и нормолипидемии ( $7,86 \pm 0,40$  и  $6,87 \pm 0,27$  мг%,  $P < 0,05$ ). Выявление указанной сопряженности, несмотря на прием больными различных гипоурикемических средств, а также приведенный ранее аналогичный факт в группе больных ИБС, убеждают нас в неслучайном характере отмеченной зависимости. Атерогенные ДЛП при подагре у тучных встретились в два раза чаще, чем у худощавых (60% и 30%). Что же касается индекса веса, то в целом у больных подагрой он достоверно выше, чем в группе контроля. Следовательно, по-видимому, в треугольнике: ожирение — атерогенные ДЛП — ГУР в существенной степени заложены выявленные закономерности.

Как свидетельствуют наши данные, частота атерогенных ДЛП при подагре составляет 53,5% и не зависит от ее давности, наличия нефролитиаза, примерно с одинаковой частотой регистрируется как в случаях сочетания подагры с явной ИБС, так и в отсутствие ее. О наличии ДЛП у больных подагрой молодого возраста с небольшой давностью заболевания пишут М. Р. Юсупова (1980), Б. М. Маткаримов (1981), Benedec (1967), а Darlington, Slack, Scott (1982) не обнаружили существенных различий в уровне липидов у больных подагрой с отягощенной и неотягощенной сердечно-сосудистой наследственностью. Выявленная нами частота ДЛП при подагре в сравнении с данными различных авторов занимает примерно среднее положение.

Результаты наших исследований свидетельствуют о достоверно ( $P < 0,01$ ) повышенных уровнях ОХС и ТГ крови среди

больных подагрой, однако, по сравнению с контрольной группой, это превышение в значительно большей степени касается ТГ (на 83%), чем ОХС (на 19%).

К началу выполнения данного исследования в литературе практически отсутствовали сведения о холестерине антиатерогенных липопротеидов у больных подагрой. По нашим данным, этой группе больных свойственно наличие более или менее выраженной гипоальфахолестеринемии. Выявлены высоко достоверные различия ( $P < 0,01$ ) в средних уровнях альфахолестеринемии у здоровых и больных подагрой как в мг% ( $58,0 \pm 0,9$  и  $51,3 \pm 1,7$ ), так и в процентах по отношению к ОХС ( $27,3 \pm 0,6$  и  $21,0 \pm 0,9$ ). Аналогичные данные обнаружили в последние годы и японокие исследователи (Yamanaka et al., 1981).

В дополнение к отмеченной особенности липидного метаболизма у больных подагрой — гипоальфахолестеринемии, следует указать, что, по нашим данным, содержание ХС  $\alpha$ -ЛП не зависит у них от возраста, давности заболевания, артериальной гипертонии, нефролитиаза, уровня сахара в крови. В то же время, этот показатель был более сниженным при ожирении, высоких значениях ГУР, при сопутствующей ИБС.

Дальнейшего специального анализа заслуживают, материалы о влиянии курения на альфахолестеринемию. При анализируемой форме патологии мы нашли достоверную и достаточно высокую отрицательную корреляцию ( $r = -0,460$ ,  $P < 0,05$ ) между курением и содержанием в крови ХС  $\alpha$ -ЛП. По-видимому, это лежит в основе обнаруженной достоверной положительной корреляции ( $r = 0,382$ ,  $P < 0,05$ ) между курением и коэффициентом атерогенности у больных подагрой.

Заключая общую характеристику выявленных расстройств липидного метаболизма при подагре, следует подчеркнуть достоверное повышение при ней коэффициента атерогенности по сравнению с группой контроля ( $4,23 \pm 0,34$  и  $2,87 \pm 0,11$ ,  $P < 0,01$ ).

Таким образом, можно утверждать, что характерным для больных подагрой является комплекс липидно-метаболических нарушений, имеющих атерогенную направленность, а именно: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипоальфахолестеринемия, повышение коэффициента атерогенности. Как известно, при подобной ситуации приток холестерина к сосудистым мембранам преобладает над его оттоком, что в значительной степени и отражает повышенную частоту развития при подагре атеросклероза и ИБС.

Переходя к оценке выявленных расстройств в липидном метаболизме среди больных мочекаменной болезнью, мы бы хотели еще раз подчеркнуть определенную условность подобного анализа. С одной стороны, речь идет о больных с не совсем однородными механизмами патологии, так как факторы, способствующие образованию камней различного состава, разумеется, не идентичны. С другой стороны, данные, полученные в этой

группе, конечно не могут быть приравнены к популяционным. Тем не менее, в свете наличия среди этих больных немалого количества с чистым или смешанным уратным нефролитиазом, достоверно более высоким, чем у здоровых, среднем уровне урикемии ( $4,71 \pm 0,11$  и  $4,03 \pm 0,08$  мг%,  $P < 0,01$ ), а также с учетом отсутствия в литературе соответствующих материалов, полученные данные нам представляются полезными как в теоретическом плане, так и для задач практического здравоохранения.

По-видимому, и терапевты, и урологи должны учитывать, что в целом высоким мочекаменной болезнью присуще повышение ОХС, ТГ, снижение ХС  $\alpha$ -ЛП в сыворотке крови. И хотя выраженность этих достоверных по сравнению с нормой атерогенных различий меньшая, чем при подагре, тем не менее, учет их может способствовать задачам профилактики атеросклероза и ИБС. Особо следует обратить внимание на имеющуюся у этих больных отрицательную корреляцию между ТГ и ХС  $\alpha$ -ЛП ( $r = -0,483$ ,  $P < 0,05$ ), и отрицательную корреляцию ( $r = -0,259$ ,  $P < 0,05$ ) между уровнем сахара в крови и процентным содержанием ХС  $\alpha$ -ЛП в ОХС. Таким образом, можно говорить об известном параллелизме у этой группы больных в негативном влиянии на ХС  $\alpha$ -ЛП гипертриглицеридемии и гипергликемии, как известно тесно связанных между собой и при обследовании больных сахарным диабетом и ожирением.

Обобщая полученные материалы, приводим в таблице 4 процентную характеристику различных липидных показателей среди больных ИБС, подагрой и мочекаменной болезнью в сопоставлении с данными контрольной группы.

Как видно из приведенных данных, у больных ИБС и подагрой имеется большое сходство в выраженности атерогенной направленности расстройств липидного метаболизма.

Учитывая же неоднозначность механизмов возникновения ГУР у больных подагрой и ИБС, приводим также сводную таблицу 5 схематической направленности сопряженности между содержанием М.К. в крови и различными факторами, значимость которых для развития атеросклероза и ИБС особых сомнений не вызывает.

В заключение, сформулируем общие положения, вытекающие из нашей работы. Развитие ГУР при ИБС может быть результатом особенностей клинического течения заболевания, приема диуретиков, сопутствующего ожирения, имеется несомненная сопряженность между ГУР и атерогенными ДЛП. Развитие гиперурикемии у больных ИБС должно учитываться в плане предупреждения у них вторичной подагры и нефролитиаза. Для больных подагрой характерной является атерогенная направленность липидного метаболизма. В связи с этим комплексная терапия указанной группы больных, помимо урикозурических и урикозостатических препаратов, должна преду-



Таблица 4

Показатели различных липидных фракций в группах больных по сравнению со здоровыми (%)

Лабораторные показатели	Группа обследованных			
	Контроль	ИБС	Подагра	МКБ
ОХС	100%	123,1%	119,3%	108,3%
		н. д.		
ТГ	100%	135,0%	183,0%	120,1%
		P < 0,01		
ХС α-ЛП	100%	87,9%	88,5%	89,5%
		н. д.		
ХС α-ЛП/ОХС	100%	74,4%	76,9%	83,2%
		н. д.		
Коэффициент атерогенности	100%	153,7%	147,4%	123,7%
		н. д.		

Примечание. Все приведенные в таблице показатели липидного обмена в группах больных достоверно отличаются от аналогичных в контроле.

Таблица 5

Схематическая направленность сопряженности содержания мочевой кислоты в крови с различными факторами риска атеросклероза у больных ИБС и подагрой

Факторы	ИБС	Подагра
Возраст	0	0
Давность заболевания	0	0
Курение	—	0
Избыточный вес	++	+
Артериальная гипертония	0	+
Сахар крови	0	0
ОХС	+	0
ТГ	0	+
ХС α-ЛП в мг%	0	—
ХС α-ЛП в % к ОХС	—	—
Коэффициент атерогенности	+	+
Атерогенные ДЛП	++	++

Примечание. 0 — сопряженность не выявлена; + — незначительная положительная сопряженность; ++ — значительная положительная сопряженность; — — незначительная отрицательная сопряженность; — — значительная отрицательная сопряженность.

считать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия в плане первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС.

### ВЫВОДЫ

1. Среди трех групп мужчин 40—59 лет, являющихся носителями ИБС, подагры и мочекаменной болезни, средние зна-

чения содержания мочевой кислоты в крови были достоверно выше, чем в контроле, а гиперурикемия встретилась соответственно в 51 %, 91 % и 33 %.

2. Высокая частота гиперурикемии у больных ИБС статистически достоверно сопряжена с избыточной массой тела, тканевой гипоксией и приемом диуретических препаратов.

3. Среди больных ИБС с атерогенными дислипидопротенемиями наблюдается достоверно более высокая концентрация мочевой кислоты в крови, чем у больных с нормолипидемией.

4. Атерогенная направленность липидного метаболизма у больных подагрой характеризуется значительной гипертриглицеридемией, менее выраженной гиперхолестеринемией, снижением уровня холестерина альфа-липопротеидов и увеличением коэффициента атерогенности.

5. Атерогенные типы дислипидопротенемий выявляются более чем у половины больных подагрой и частота их не зависит от ее давности, сопутствующей ИБС и нефролитиаза. У тучных больных они регистрируются в два раза чаще, чем у худощавых.

6. При подагре, как и при ИБС, отмечаются достоверно более высокие показатели урикемии у больных с атерогенными дислипидопротенемиями, чем с нормолипидемией.

7. В сборной по структуре камнеобразования группе больных мочекаменной болезнью выявлено достоверное повышение концентрации в крови общего холестерина, триглицеридов, снижение холестерина альфа-липопротеидов и увеличение коэффициента атерогенности, однако, меньшей степени выраженности, чем при подагре.

8. Больные с уратным нефролитиазом, по сравнению с неуратным, характеризуются более высокой степенью урикемии, большей частотой клинических проявлений атеросклероза и ИБС, что сближает их по указанным параметрам с больными подагрой.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Следует иметь в виду повышенную частоту распространения у больных ИБС гиперурикемии. В целях предупреждения развития среди них вторичной подагры и нефролитиаза комплекс лабораторных исследований при ИБС должен включать периодическое определение содержания у больных мочевой кислоты в крови. При выявлении гиперурикемии рекомендуется соблюдать осторожность в отношении применения препаратов, обладающих способностью к ее повышению (диуретики, рибоксин, диоспонин,  $\beta$ -адрено-блокаторы, салицилаты и др.).

При диспансеризации больных подагрой и мочекаменной болезнью (особенно с уратным нефролитиазом) необходимо контролировать содержание в крови общего холестерина, триглицеридов, альфа-холестерина и на этой основе определять

типы дислиппротеидемий и коэффициент атерогенности. Учет этих показателей при подагре и мочекаменной болезни важен для задач активной и дифференцированной первичной и вторичной профилактики атеросклероза и ИБС среди указанного контингента больных, характеризующегося повышенной частотой расстройств липидного метаболизма.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. О сочетании гиперурикемии с атерогенными дислиппротеидемиями при различных формах патологии. — В кн.: Актуальные вопросы физиологии системы кровообращения. — Ленинград—Оренбург, 1982, с. 157—158.
2. Пограничные вопросы метаболических нарушений при ИБС, подагре и мочекаменной болезни и значение их учета для целей терапии. — Тезисы V Всероссийского съезда терапевтов. — М., 1982, с. 108—110.
3. Дислиппротеидемии и гиперурикемия при подагре и мочекаменной болезни. — Терапевтический архив, 1982, № 10, с. 52—54.
4. Частота и выраженность атерогенных дислиппротеидемий у больных подагрой. — Тезисы докладов X Европейского конгресса ревматологов. — М., 1983, с. 105, № 1182 (соавт. Г. С. Мармолевская).
5. К оценке применения новых методов исследования липопротеидов в практике профилактической и клинической кардиологии. — В кн.: Новые методы диагностики и лечения недостаточности кровообращения. Тезисы докладов рабочего совещания Всероссийского научного общества кардиологов и Научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ РСФСР. — Кострома, 1983, с. 133—134 (соавт. С. И. Плотникова, А. В. Ветров, Н. Н. Бабич, Н. Н. Платонова).
6. Роль ожирения в атерогенных расстройствах липопротеидного и пуринового метаболизма у больных подагрой, мочекаменной болезнью и ИБС. — В кн.: Внедрение результатов научных исследований в практику здравоохранения и некоторые отрасли промышленности. — Свердловск, 1983, с. 275—276.
7. К оценке значения гиперурикемии у мужчин 40—59 лет как самостоятельного фактора риска ИБС. — В кн.: Эпидемиология и профилактика ИБС и артериальной гипертензии. Тезисы докладов Пленума правления Всесоюзного научного общества кардиологов. — М., 1983, с. 10—11.

---

НС 31321	Подписано в печать 7.08.84 г.	Формат 60×90 <sup>1/16</sup>
Объем 1,0 п. л.	Тираж 100	Заказ 185

---

Цех № 1 производственного объединения «Полиграфист»,  
г. Свердловск, ул. Мамина-Сибиряка, 145