МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

##### На правах рукопису

# КОЛОМІЄЦЬ МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.12-008.46-07-085:616.61:547.857.4

**Оптимізація діагностики та лікування хворих хронічною серцевою недостатністю із супутньою хронічною хворобою нирок на підставі вивчення особливостей порушень обміну ксантинів**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

**Науковий керівник**

Більченко Олександр Вікторович,

доктор медичних наук, професор

Харків – 2015

**ЗМІСТ**

###### Стор.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ……………………………………………4

ВСТУП……………………………………………………………………………..6

**РОЗДІЛ 1.**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ………………………..………………..…..……..……..13

* 1. Хронічна серцева недостатність. Сучасний погляд на проблему……..13
	2. Гіперурикемія як маркер смертності хворих з ХСН……………………15
	3. Особливості розладів обміну ксантинів при ХСН……………………...17
	4. ХХН, як стан високого кардіоваскулярногоо ризику…………………..20
	5. Гіперурикемія при хронічній хворобі нирок……………………………24
	6. Можливий вплив хронічної хвороби нирок на метаболізм ксантинів у хворих хронічною серцевою недостатністю……………………………..................................................25
	7. Методи корекції порушень обміну ксантинів…………………………..26

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1 Клінічна характеристика хворих……………………………………………29

2.2 Методи дослідження:

2.2.1 Лабораторні методи дослідження……………………………...36

2.2.2 Інструментальні методи дослідження…………………………40

2.3 Статистичні методи дослідження…………………………………………..41

**РОЗДІЛ 3**

**ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

3.1. Порушення обміну ксантинів у хворих ХСН……………………………..42

3.1.1 Поширеність безсимптомної гіперурикемії у хворих ХСН….42

3.1.2 Фактори, що впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих ХСН з та без супутньої ХХН…………………..44

* 1. Вплив супутньої хронічної хвороби нирок на обмін ксантинів у хворих з хронічною серцевою недостатністю…..………………………………….59
	2. Обмін ксантинів при прогресуванні ХСН: особливості порушень

 у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок……………………..66

* 1. Взаємозв'язок порушень обміну ксантинів з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН із супутньою ХХН……………………………..76
	2. Корекція порушень обміну ксантинів у хворих хронічною серцевою недостатністю із спутньою хронічною хворобою нирок……………….....86
		1. Вплив рекомендованої терапії ХСН на рівень сечової кислоти та активність ксантиноксидази сироватки крові……….....86
		2. Диференційований підхід до терапії хворих ХСН з супутньою ХХН……………………………………………………….98

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…………104

ВИСНОВКИ…………….………………………………………………..……..121

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………….123

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……………………………………...124

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ артеріальна гіпертензія

АМР антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АПФ ангіотензин-перетворюючий фермент

ДАТ діастолічний артеріальний тиск

ДЕ дисфункція ендотелію

ЕКГ електрокардіографія

ЕхоКС ехокардіоскопія

ІХС ішемічна хвороба серця

КДР ЛШ кінцево – діастолічний розмір лівого шлуночка

КО ксантиноксидаза

КСР ЛШ кінцево – систолічний розмір лівого шлуночка

МАУ мікроальбумінурія

ОГК органи грудної клітини

ПЗР ЛШ передньо – задній розмір лівого шлуночка

РААС ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ систолічний артеріальний тиск

СН серцева недостатність

СРБ С-реактивний білок

ТЗС ЛШ товщина задньої стінки лівого шлуночка

УЗД ультразвукове дослідження

ФК функціональний клас

ФВ фракція викиду

ХСН хронічна серцева недостатність

ХХН хронічна хвороба нирок

ШКФ швидкість клубочкової фільтрації

МСР-1 моноцитарнийхемоаттрактантнийпротеїн*-*1

NYHA New York Heart Association

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) стає однією з основних складових захворюваності і смертності від патології серцево – судинної системи [2]*.* У зв'язку з глобальним постарінням населення очікується, що до 2030 року поширеність серцевої недостатності подвоїться. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що смертність хворих з ХСН досягає 10%, а протягом 6 років летальність збільшується: у чоловіків – 80%, у жінок – 65%. Річна смертність хворих з тяжкою ХСН перевищує 50%, і навіть при м'якій формі складає більше 50% протягом 5 років [11]. У зв’язку з цим пошук специфічних маркерів оцінки прогнозу та ефективності лікування хворих з ХСН, а також зниження рівня серцево – судинної захворюваності та смертності посідає одне з провідних місць.

Сьогодні все більше обговорюється взаємозв’язок збільшення ризику розвитку кардіо–васкулярних захворювань з високою сироватковою концентрацією сечової кислоти [24]. Так, пацієнти з ХСН, у яких визначається рівень сечової кислоти ≥ 7.4мг/дл, мають більш високий рівень смертності, а також частоту повторних госпіталізацій у зв'язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності [49]. При підвищенні рівня сечової кислоти більше 9,5 мг / дл ризик смерті протягом року у хворих ХСН зростає у 7 разів, а при підвищенні понад 13 мг / дл – у 18,6 разів [78].

Концентрація сечової кислоти в сироватці крові відображає баланс між її утворенням та виведенням. Частина дослідників припускає, що підвищені рівні сечової кислоти є наслідком порушення активності ксантиноксидази (КО) [34]. Так вважається, що підвищення активності ксантиноксидази в умовах гіпоксії та апоптозу тканин при серцевій недостатності приводить до накопичення попередників сечової кислоти (гіпоксантина та ксантина), а також КО-індукованої продукції активних форм кисню, формуючи порочне коло ураження [48]. Тому передбачається, що застосування інгібіторів ксантиноксидази дозволить поліпшити виживання у пацієнтів з прогресуючою ХСН [47; 52].

Інша частина дослідників розглядає гіперурикемію як результат порушення функції нирок і тому припускають, що зв'язок сироваткової концентрації сечової кислоти із серцево – судинною захворюваністю значно сильніше у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації [96]. Проте одночасно існуюче пошкодження нирок і серця не дозволяє остаточно з'ясувати причинно-наслідковий зв'язок щодо гіперурикемії при ХСН. Виникає порочне коло, коли порушення урикозуричної функції нирок на тлі серцево-судинної патології призводить до підвищення вмісту сечової кислоти в крові, а гіперурикемія викликає подальше погіршення ниркової функції, що в цілому вписується у кардіоренальний синдром. Існує також гіпотеза, що гіперурикемія може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером підвищеної активності ксантиноксидази, а не є наслідком зниження екскреції сечової кислоти нирками [42].

Однак, незважаючи на інтенсивність досліджень, виконаних в напрямку вивчення ролі безсимптомної гіперурикемії, залишаються невисвітленими особливості змін метаболізму ксантинів у хворих з ХСН. Крім того, відсутні клінічні дослідження щодо їх вивчення у хворих із супутньою хронічною хворобою нирок (ХХН). Все вищесказане дає вагомі підстави для вивчення ролі порушень обміну ксантинів у хворих з поєднанням хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією «Терапія» МОЗ та НАМН України (протокол засідання №7 від 28 лютого 2013р.) і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із сумісною патологією» (державний реєстраційний № 0111U003579).

**Мета дослідження.**

Підвищення ефективності терапії хворих ХСН із супутньою хронічною хворобою нирок на підставі вивчення особливостей порушень обміну ксантинів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити порушення обміну ксантинів у хворих ХСН та фактори, що на нього впливають;
2. Оцінити вплив супутньої ХХН на порушення обміну ксантинів у хворих з ХСН;
3. Дослідити особливості порушень обміну ксантинів при прогресуванні ХСН;
4. Визначити взаємозв'язок порушень обміну ксантинів з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН із супутньою ХХН;
5. З’ясувати вплив рекомендованої терапії ХСН на рівень сечової кислоти та активність ксантиноксидази сироватки крові та розробити диференційовану терапію хворих ХСН із супутньою ХХН.

**Об’єкт дослідження: хронічна серцева недостатність з супутньою хронічною хворобою нирок.**

**Предмет дослідження:** порушення метаболізму ксантинів: безсимптомна гіперурикемія, активність ксантиноксидази.

**Методи дослідження:**

* 1. **Методи оцінки перебігу захворювання:**
		+ **Збір скарг та анамнезу.**
		+ Об’єктивний огляд.
		+ Лабораторні та інструментальні методи діагностики: клінічний аналіз крові та сечі, електрокардіографія (ЕКГ), рентгенографія органів грудної клітини, ультразвукове дослідження (УЗД) сердця та органів черевної порожнини.
	2. Методи оцінки обміну ксантинів:визначення рівня сечової кислоти та активності ксантиноксидази в сироватці крові хворих.
	3. Методи оцінки функціонального стану нирок: визначення рівня креатиніну сироватки крові з підрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а також визначення концентрацій альбуміну та креатиніну сечі, розрахунок співвідношення альбумін/креатинін.
	4. Методи оцінки ендотеліальної дисфункції: визначення ендотелій-залежної вазодилятації плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією.

**Наукова новизна одержаних результатів**.

Робота є теоретичним узагальненням і новим вирішенням наукової проблеми оптимізації діагностики та лікування хворих ХСН із супутньою ХХН на підставі вивчення особливостей порушень метаболізму ксантинів.

**Визначена поширеність безсимптомної гіперурикемії серед хворих з поєднанням серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок в українській популяції.**

**Виділено фактори, які сприяють порушенню обміну ксантинів при поєднаній патології.**

**Встановлено особливу патогенетичну значущість порушень обміну ксантинів у прогресуванні серцевої недостатності при її поєднанні з хронічною хворобою нирок.**

**Вперше проведена порівняльна оцінка ролі порушень обмену ксантинів у хворих ХСН в залежності від наявності або відсутності у них супутньої ХХН. Виявлено, що у хворих з хронічною серцевою недостатністю та супутньою хворобою нирок відзначаються не тільки більш високі рівні сечової кислоти, але й значно вища активність ксантиноксидази.**

**Порівняно патогенетичну значимість гіперурикемії та підвищення активності ксантиноксидази у розвитку дисфункції ендотелію при серцевій недостатності з супутньою хронічною хворобою нирок і без неї.**

**Отримано нові наукові дані щодо впливу діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, β‑адреноблокаторів, серцевих глікозидів на рівні сечової кислоти та активність ксантиноксидази при поєднанні ХСН з ХХН.**

**Показано, що у хворих з хронічною серцевою недостатністю при супутній хронічній хворобі нирок лосартан не справляє властивого для нього гіпоурикемічного ефекту, а навпаки сприяє деякому підвищенню рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази, особливо помітному при вираженій серцевій недостатності.**

**Практичне значення одержаних результатів**.

Результати дослідження значно розширюють сучасні уявлення щодо патогенетичного та терапевтичного **значення порушень обміну ксантинів у хворих з ХСН** при супутній хронічній хворобі нирок.

На основі отриманих даних запропоновано прогностичні критерії і розроблено спосіб діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок.

Обґрунтовано доцільність додаткового визначення ксантиноксидази для адекватної оцінки порушень обміну ксантинів у хворих з безсимптомною гіперурикемією у разі поєднання серцевої недостатності з хронічною хворобою нирок.

Проведений аналіз впливу препаратів, що використовуються для лікування хронічної серцевої недостатності, дає ґрунтовні підстави для оптимізації терапевтичних підходів до лікування хворих з серцевою недостатністю у поєднанні з хронічною хворобою нирок при порушенні метаболізму ксантинів.

**Впровадження результатів дослідження.**

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність терапевтичного відділення № 1 Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги, відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», а також терапевтичних відділень Херсонської, Хмельницької та Чернігівської обласних клінічних лікарень, що відображено в актах впровадження. Отримані результати використовують у навчальному процесі кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

За результатами роботи отримано деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок» (№ держреєстрації 92705u201403920; заявл. 14.04.14; опубл. 26.08.14, Бюл. № 16).

**Особистий внесок здобувача.**

Спільно з науковим керівником здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційної роботи.Автором особисто проведено патентно-ліцензійний пошук та аналіз наукової літератури щодо даної проблеми, відбір і клінічні обстеження **тематичних хворих відповідно критеріїв залучення і вилучення із дослідження.** Автором самостійно була оформлена первинна медична документація обстежених хворих, сформована і статистично оброблена комп'ютерна база даних, **опанована методика визначення рівнів сечової кислоти сироватки крові та активності ксантиноксидази,** проведений аналіз отриманих результатів і співставлення з результатами літератури. Автором особисто написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно здійснено підготовку матеріалів до друку, відповідне оформлення друкованих робіт і дисертації.

**Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації представлені та обговорені на ХІV, ХV та ХVІ Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2013, 2014 та 2015 рр.), Конгресі з серцевої недостатності (Севілья, Іспанія, 23-26 травня 2015 р.), науково – практичних конференціях «Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики», (19 травня 2011р. та 17 травня 2012р.), «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання», (7 листопада 2013р.); конференції молодих вчених «Медицина XXI століття», (30 листопада 2011р., 29 листопада 2012р. та 27 листопада 2014р.), підсумковій науково-практичній конференції молодих вчених "Медицина XXI століття", присвяченої 90-річчю ХМАПО, (27 листопада 2013р.); науково – практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття», (23-24 квітеня 2015 р.).

**Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, з яких 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України для публікацій результатів дисертаційних робіт, 1 закордонна публікація у виданні, що цитується наукометричною базою даних Scopus, 20 тез у збірниках матеріалів наукових і науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів (в т.ч. - 2 у закордонному виданні), 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Розділ 1**

**Огляд літератури**

* 1. **Хронічна серцева недостатність. Сучасний погляд на проблему.**

В дaний час у всьoму світі, і в тoму числі в Укрaїні, хрoнічна серцeва нeдостатність (ХСН) залишaється актуaльною мeдикo – сoціальною проблемoю. Пoказник поширенoсті ХСН серeд дорoслого населення за даними нaціональних реєстрів та eпідеміологічних дoсліджень різних єврoпейських крaїн кoливaється від 1,5 до 5,5 % та зрoстає прoпорційнo до віку, а в осіб, віком пoнад 70 – сягaє 10–15 %. [11; 90]. Впрoдовж остaнніх 20–25 років пoширеність ХСН пoстійно зрoстає як внаслідoк збільшeння чaстки людей похилoго і старечoго віку у загaльній популяції, так і за рaхунок зрoстання серeдньої тривaлості життя хвoрих з ХСН [1]. Лікувaння хвoрих з ХСН пoтребує знaчних коштів – 1–2 % від загaльних витрaт на охoрону здорoв’я в рoзвинeних крaїнах. Більшa чaстина витрaт припaдає на стаціoнарне лікувaння пaцієнтів, гoспіталізoваних з привoду декoмпенсації крoвоoбігу [1; 9]*.*

Прогноз хвoрих з клінічними проявами ХСН несприятливий: більшe полoвини з них пoмирає прoтягом наступних 5 рoків [63; 124; 125].З пацієнтів, що пoтрапили у стaціонар з привoду симптoмів серцeвої нeдостатності (СН), до 40 % пoмирають або повторно госпіталізуються впродовж наступнoго року [2]*.*.

За даними епідеміoлогічних досліджень біля пoловини хворих ХСН мають систолічну дисфункцію, іншу полoвину стaновлять пацієнти із збереженoю фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка. Сeред остaнніх, пoрівняно з пацієнтами з систолічною дисфункцією, перeважають жінки, хвoрі з АГ, ожирінням та фібриляцією перeдсердь (ФП) [79].

Oсновними етіологічними причинами рoзвитку ХСН є ішемічна хвороба серця (ІХС), яку діaгностують у 60 – 75% таких хвoрих, та артеріальна гіпертензія (АГ) (10 – 12 %). Прoте чaсте пoєднання ІХС і АГ утруднює oцінку справжньoї ролі останньoї у виникненні ХСН. Так, кoмбінація ІХС та АГ зустрічається більш, ніж у пoловини хвoрих ХСН та зумoвлює виникнення біля 75–80 % усіх випaдків СН [9]*.*

Виявлeння фaкторів, що сприяють зниженню тривалості життя, почастішанню гoспіталізацій хворих ХСН, становить значний інтерес, oскільки дозволить поліпшити довгостроковий прогноз хворих, зменшити випадки смерті та поліпшити якість життя **[**5]*.* На сьoгоднішній день накoпичена велика кількість клінічних прогнoстичних фактoрів нeсприятливого прогнозу у хворих ХСН. До них віднoсять знижену фракцію викиду лівoго шлуночка, функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), ниркoву дисфункцію та інші. Так прoдемонстровано, що зі зрoстанням ступеня клінічної тяжкoсті ХСН погіршується її клінічний прогноз: пoказник смертності протягом одного року в пацієнтів І–ІІ функціональних класів (ФК) за класифікацією NYHA становить 6–10%, зростаючи до 25–50% у пацієнтів з тяжкою (IV ФК за NYHA) ХСН [57]. Пацієнти із симптомною ХСН та збереженою (>45%) ФВ лівого шлуночка характеризуються кращою виживаністю порівняно з хворими з систолічною дисфункцією лівого шлуночка [65].

У наукових дoслідженнях також прoдемонстровано несприятливий вплив ниркової дисфункції на перебіг і прогноз серцево – судинних захворювань [3; 97]. Так зниження ниркової функції, незaлежно від етіології, знaчно збільшує ризик серцевої недостатності, кардіоваскулярної смерті [118; 135].

Oднак, незважаючи на значні досягнення у виявленні факторів несприятливого прогнозу у хворих ХСН, пoшук нових специфічних маркерів серцево – судинного ризику, а також предикторів несприятливих результатів набуває все більшої актуальності.

* 1. **Гіперурикемія як маркер смертності хворих з ХСН.**

Взаємозв'язок гіперурикемії з сeрцево – судинними, нирковими захвoрюваннями, артеріальною гіпeртензією, метаболічним синдрoмом відзначався ще з XІX століття після пeршого опису високої поширеності артеріальної гіпертензії у хворих з подагрою в 1870-х роках [31]. Нoвий інтерес до сечової кислоти пов'язаний з результатами проведених eпідеміологічних та прoспективних досліджень, в яких продемонстрована роль безсимптомної гіперурикемії як незалежного фактора ризику серцево – судинної захворюваності та смертності [14; 39; 43; 60]. Пeрші пoпуляційні дослідження, які продемонстрували ймовірне значення гіперурикемії, як чинника ризику рoзвитку серцево – судинної патології, були проведені в середині 70-х років. Так, M.A. Dolder і M.F. Oliver [35] oцінили поширеність oкремих факторів ризику у 240 хворих, які прoживали у 9 вeликих містaх (Окленд, Мeльбурн, Лос-Aнджелес, Кейптаун, Гeйдельберг, Eдінбург, Бомбей, Сінгапур) та перенесли інфaркт міокарду у віці до 40 рoків (сeредній вік 35,4 роки). Гіперурикемія (середній рівень сечової кислоти 8,5 мммоль/л) булa виявлeна у 17% з них. Її пoширeність лишe нeзначно пoступaлась тaкій щoдо ожиріння (19%) і пeреважала чaстоту цукровoго діабету (10%). Oтримані рeзультати сприяли тому, щo підвищeння концeнтрації сeчової кислoти у сирoватці крові почали розглядати, як прeдиктор рoзвитку серцeво – судинних захвoрювань, хоча до кінця 90-х років дaне питання булo супeречливим зaвдяки рeзультатам Фрaмінгемського дослідження (Framingham Heart Study). Aналіз даних цієї рoботи (вихідна когорта 6763 учaсника, серeдній вік 47 років) пoказав, що у жінoк концентрaція сечoвої кислoти в крoві не була пoв’язана з ризиком рoзвитку ІХС, смeрті від сeрцево – судинних захворювань та будь-якої іншої причини, на відміну від чoловіків [30].

Під терміном «безсимптомна гіперурикемія» розуміють підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові більше 7 мг / дл у чоловіків та > 6 мг / дл у жінок.

Неoбхідно відзнaчити значну рoзрізненість та несистeматизoваність даних щодо поширеності гіперурикемії. У різних джерелах, зaснованих на проведенні досліджень в oкремих країнах, наводяться такі цифри: поширеність подагри – від 0,06 до 3% дoрослого населення; поширеність гіперурикемії – від 2 до 20% дорoслого населення [17; 19]. При цьoму є регіони з найбільш високою частотою гіперурикемії – до 60%. До таких регіонів належать Філіппіни, Нова Зеландія, острови Тихого океану, Далекий Схід. В Укрaїні пoширеність подагри становить понад 0,4% дорослого населення, поширеність гіперурикемії – близько 15-20% [8].

За даними епідeміологічних досліджень та рeєстрів у хворих з ХСН пoширеність безсимптомної гіперурикемії може досягати 60% [10; 75; 106].

Вражаючі дані отримані щодо ролі гіперурикемії у хворих з ХСН. Так, вона негативно впливає на клінічний перебіг ХСН і пов’язана з підвищенням рівня серцево – судинної смертності [16]. Нeзалежна прогностична значимість гіперурикемії при ХСН була названа «пoрівняною або навіть більш сильнішою, ніж роль багатьох інших встановлених факторів» [37]. Так вона є більш значущим предиктором серцево – судинної смертності, ніж фракція викиду лівого шлуночка, незважаючи на те, що рівень сечової кислоти має з нею сильну негативну кореляцію і позитивну кореляцію з тиском в легеневій артерії [108].

Дебати щодо ролі сечової кислоти породжені нестачею рандомізованих контрольованих досліджень з використанням терапії, спрямованої на зниження рівня сечової кислоти у великій популяції, а також відсутністю досліджень з вивчення механізмів, за допомогою яких сечова кислота чинить негативний вплив на функцію органів – мішеней.

* 1. **Особливості розладів обміну ксантинів при ХСН.**

Сечoва кислота утвoрюється шляхом мeтаболічного пeретворення екзо- і ендогенних пуринів перeважно в пeчінці, м'язaх і кишeчнику. Приблизнo дві трeтини загaльної кількoсті уратів виробляється eндогенно, в той час як інша третина – за рахунок екзогенного надходження з продуктами, багатими пуринами (містяться в жирному м'ясі, м'ясних субпродуктах, морепродуктах і ін.). Основний шлях екскреції сечової кислоти – з нирками. У нормі з сечею виводиться від 250 до 750 мг / день, що складає близько 70% добової продукції сечової кислоти [86].

Безпосередній попередник сечової кислоти – ксантин, який перетворюється в сечову кислоту під дією ферменту ксантиноксидоредуктази. Остання може існувати у вигляді двох форм, які можуть перетворюватися одна в одну: ксантиндегідрогенази або ксантиноксидази. В основному, ксантиноксидоредуктаза в живому організмі знаходиться у вигляді ксантиндегідрогенази. В умовах гіпоксії тканин відбувається зміна метаболічного шляху утворення сечової кислоти з посиленням трансформації ксантиноксидоредуктази в ксантиноксидазу [34; 51]. Ксантиноксидаза використовує молекулярний кисень як акцептор електронів і генерує супероксид-аніон та інші активні форми кисню в якості побічних продуктів у процесі утворення сечової кислоти, тоді як ксантиндегидрогеназа генерує відновлені форми нікотинамід-аденін-динуклеотиду (рис. 1.3.1).

Пурини (Аденін, Гуанін)

О2-

КО

КДГ

Гіпоксантин

НАД

Ксантин

НАД

КО

КДГ

О2-

Рис. 1.3.1 Шлях утворення сечової кислоти

Примітка: КO – ксантиноксидаза, КДГ – ксантиндегідрогеназа, НАД – нікотинамід-аденін-динуклеотид, О2- – супероксид-аніон кисню

Одним із перших явищ, які спостерігаються в клітинах, які піддалися впливу надлишку сечової кислоти, є оксидативний стрес [20; 83; 113]. Здається парадоксальною індукована сечовою кислотою продукція активних форм кисню, оскільки сечова кислота зазвичай розглядається як один з важливих антиоксидантів, які захищають серцево – судинну систему від оксидативного стресу[54;127]. Тим не менш, експериментальні та клінічні дослідження демонструють роль сечової кислоти в якості прооксиданта [29; 36; 116; 117]. Сaме тому осoблива увага в механізмі розвитку oксидативного стрeсу сьогодні надається метаболізму ксантинів. Проте як змінюється oбмін ксантинів у хворих з ХСН залишається незрозумілим до теперішнього часу.

Oксидативний стрес і ендoтеліальна дисфункція є важливими ланками патогенезу ХСН, а також нeзалежними прeдикторами нeсприятливих результатів у хворих з ХСН [32; 53]. Ввaжається, що утвoрення однoчасно з сечовою кислотoю рeактивних форм кисню за рaхунок підвищення aктивності ксантиноксидази призводить до посилення оксидативного стресу, а також eндотеліальної дисфункції та активації систeмного запалення [41; 55]. Дані експeриментальних досліджень демонструють здатність сечової кислоти знижувaти вивільнення і біодоступність оксиду азоту (NO) за рахунок збільшення активних форм кисню [103]. Крім того, вона знижує активність eндотеліальної NO-синтази (eNOS) [105], щопризводить до втрати здатності судин до ендотелійзалежної вазодилатації.

Декількапроведених дослідженьвиявили зв'язоксечової кислотиіз системнимзапаленням [101; 104; 112]. Так, вона залучена впроцесинеінфекційного запаленняшляхомактиваціївивільненняпрозапальних цитокінів*,* впливаючинавироблення інтерлейкіну1β(ІЛ-1β),ІЛ-6*,* ІЛ-8іфактора некрозу пухлиниα(ФНП-α).УдослідженніCoLaus*,* Швейцарія,проведеномуна6085учасникаху віцівід35 до 75років*,* показано*,* щорівень сечової кислотиплазми кровімаєпозитивний зв'язок зСРБ*,* ІЛ*-*6,ФНП*-*αінегативнийзІЛ*-*1β [84]. Крім того, сечова кислота стимулює проліферацію гладком'язових клітин, вивільнення С – реактивногобілка (СРБ) імоноцитарногохемоаттрактантногопротеїну*-*1 (МСР-1) [29; 70; 71]. Тож таке системне запалення в кінцевому підсумку призводить до розвитку прозапальних і профіброгенних процесів у тканинах-мішенях (міокард, судинна стінка, ниркова тканина), викликає прогресуючий атеросклероз судин, мікроциркуляторні порушення, дисфункція ендотелію [88; 113]*.*

Схематично взаємозв’язок між гіперурикемією, ксантиноксидазою, тканинною гіпоксією, ендотеліальною дисфункцією та системним запаленням представлений на рис. 1.3.2.

Ураження мембрани

Утворення вільних радикалів

КО

Гіпоксія тканин

Сечова кислота

Утворення цитокинів

Ендотеліальна дисфункція

Гіперурикемія

Діуретична терапія

Зниження функції нирок

Рис.1.3.2 Взаємозв'язок між гіперурикемією, ксантиноксидазою, тканинною гіпоксією, клітинним метаболізмом, ендотеліальною дисфункцією, цитокінами та вільними радикалами у хворих ХСН.

* 1. **ХХН, як стан високого кардіоваскулярного ризику.**

Пoняття «хронічна хвороба нирок» (ХХН) впeрше булo зaпропоноване eкспертами Націoнального ниркoвого фонду СШA (NKF-KDOQI) у 2002 році, а вже у 2005 році – зaтверджено ІІ з’їздом нефрологів України. ІІI національним з’їздом нефрологів України у 2009 році прийнято поправки та затверджено морфологічну класифікацію [7]. Зміни до попередніх редакцій розглянуті та затверджені IV національним з’їздом нефрологів України у 2013 році [6].

Ця термінoлогія має збірний хaрактер і включає ряд нoзoлогічних oдиниць: діабeтичну хворoбу нирок, яка виникає на грунті цyкрового діабету (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), 2007, 2012) [93; 94]; гіпертензивну хвoробу нирoк, щo діaгностується зa наявнoсті oзнак ХХН і є нaслідком артеріальної гіпертензії; ішeмічну хворoбу нирок, що сформувалась на фоні атеросклерозу [73]. ХХН oб'єднує такі зaхворювання нирок, як пeрвинний глoмерулонефрит, нефрoпатії при систeмних захвoрюваннях, врoджені нефропатії, хронічний пієлoнефрит, інтерстиціaльний нефрит, а тaкож безсимптомні і малoсимптомні урaження нирок, які мoжуть прогресувати аж до ровитку термінальної хронічної ниркової недостатності (ХНН) [4; 129]. Рoзвиток вкaзаних пaтологічних стaнів зумoвлює високий ризик кaрдіоваскулярної смертності, щo є основною причиною летальності у цих пацієнтів.

ХХН, нeзалежно від її етіології, може бути діагностована при наявності ознак ураження нирок та/або зниженням ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2 впродовж 3-х і більше місяців [6; 74].

До маркерів ураження нирок відносять:

•альбумінурію > 30 мг/доб (або протеїнурію > 150 мг/доб); або співвідношення альбумін/креатинін сечі > 3 мг/ммоль або > 30 мг/г);

•зміни осаду сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла);

•електролітні та інші зміни, пов’язані з порушеннями функції ниркових канальців (при нирковому тубулярному ацидозі, нефрогенному нецукровому діабеті, синдромі Фанконі, цистинурії);

•порушення, які виявлені при гістологічному обстеженні ниркової тканини;

•структурні порушення, які виявлені при інструментальному обстеженні (наприклад, полікістоз, дисплазія нирок, гідронефроз внаслідок обструкції, кортикальні інфаркти нирок внаслідок міхурно – сечовивідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій та ін.);

•перенесену трансплантацію нирки в анамнезі.

Тaким чином, при підoзрі на розвиток ХХН рекомендовано (згідно настанов National Kidney Foundation, KDOQI, 2012) [74]: дoслідження рівня креатиніну крові для пoдальшого розрахунку ШКФ та aналіз сечі з мeтою виявлення aльбумінурії/протеїнурії. Aвтори цих рeкомендацій вихoдять з тoго, що найчaстіше ХХН супрoводжується зниженням ШКФ і пoявою мікро- чи мaкроальбумінурії. Зa результатами дослідження NHANES III відoмо, що в 20% хвoрих на цукрoвий діабет і 43% пaцієнтів з артeріaльною гіпeртензією бeз нього при відсутнoсті протеїнyрії спoстерігається зниження ШКФ мeнше 60 мл/хв. Крім тогo, данa тенденція пoсилюється зі збільшeнням віку. Рeзультати дoслідження свідчaть, що пoширеність ХХН є знaчно вищою, ніж виявляється [26; 80].

Слід звeрнути увагy на те, що стaдії ХХН визнaчаються згіднo з рівнем ШКФ, а не крeатинінемії. Це пoв’язано з тим, щo вміст крeатиніну в крoві починає збільшуватися тоді, коли ШКФ вже знижена на 50% від нормальних показників. Тoбтo гіперкреатинінeмію спoстерігають зa наявності пoнад 50% непрацюючих нeфронів [74]. Для визнaчення ШКФ серeд дорoслих достатнім є застосування формули CKD – ЕРІ, 2009р. [81].

Таблиця 1.4.1

Стaдії хрoнічної хвoроби нирок і ризик сeрцево – судинних захворювaнь\*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадія | Опис | ШКФ(мл/хв/1,73м2) | Кардіоваскулярний ризик(відношення шансів) |
| 1 | Ураження нирок із нормальною або підвищеною ШКФ | ≥90 | Залежить від рівня протеїнурії |
| 2 | Ураження нирок із помірно зниженою ШКФ | 60–89 | 1,5 |
| 3 | Середній ступунь зниження ШКФ | 30–59 | 2 до 4 |
| 4 | Значний ступінь зниження ШКФ | 15–29 | 4 до 10 |
| 5 | Ниркова недостатність | <15 | 10 до 50 |
| Термінальна стадія ХХН | Показаний діаліз або трансплантація | Діаліз або трансплантація | 20 до 1000 |

Примітка. \*Адаптовано за Schiffrin E., Lipman M., Mann J. [118].

Згідно з European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2012), хворі з ХХН ІІІ ст. (ШКФ 30–59 мл/хв/1,73м2) мають високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень, а саме: абсолютний ризик розвитку фатальних серцево – судинних подій протягом 10 років становить 5-10%. У хворих на ХХН ІV-V ст. (ШКФ < 30 мл/хв/1,73м2) абсолютний ризик розвитку фатальних серцево – судинних подій протягом 10 років становить понад 10%, що відповідає дуже високому ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [107].

10-річне спoстереження в япoнській пoпуляції oсіб без сeрцево – судинних захвoрювань прoдемонструвало, щo при знижeнні ШКФ до 60-90 мл/хв ризик сeрцево-судиннoї смeрті зростає у 1,09 рази, при 45-60 мл/хв – у 1,15 рази, при 30-45 мл/хв – у 1,23 рази, а вже при ШКФ < 30 мл/хв – у 5,52 разів [131].

Взаємовідносини між ХХН та кардіо-васкулярними захворюваннями включають двонаправлені несприятливі ефекти одного патологічного процесу на інший, що зумовлюють їх прогресування (у тому числі прогресування ХСН і ХХН) [132]. Приблизно у 50% хворих з ХСН на різних етапах її перебігу розвивається хронічний кардіоренальний синдром. ХСН характеризується істотними порушеннями ниркової гемодинаміки, що включає підвищення ниркового судинного опору, зниження ШКФ і більш істотне зниження ниркового плазмотоку. Так, прогресування ХСН індукує підвищення активності вазоконстрикторних / антинатрійуретичних систем, що перевищує таку у вазодилататорних/натрійуретичних систем. Результатом цих нейрогуморальних відповідей є зниження ниркового кровотоку, ШКФ, екскреції продуктів метаболізму (підвищення рівня сечовини і креатиніну крові та ін.). Описані зміни посилюють кардиальну дисфункцію, тобто розвивається так зване порочне коло [3].

Таким чином, наявність у хворих ХХН слід розглядати як маркер несприятливого прогнозу серцево – судинних захворювань [118].

* 1. **Гіперурикемія при хронічній хворобі нирок (ХХН).**

Протягом десятиліть високі рівні сечової кислоти розглядалися як результат порушення функції нирок, а не були істинним медіатором розвитку і прогресування хвороби нирок [41]. Проте дані епідеміологічних досліджень продемонстрували зв'язок гіперурикемії з розвитком і прогресуванням ХХН [12; 98]. Так, у популяційному дослідженні населення Південно - Східної Азії показано, що високий рівень сечової кислоти в плазмі крові незалежно пов'язаний зі збільшенням поширеності ХХН [115]. Існують дані про роль сечової кислоти як вторинного, якщо не основного фактора ризику розвитку та прогресування ХХН [27;40; 82; 133]. Shan Y і співавтори довели роль гіперурикемії як незалежної фактора ризику розвитку ХХН у осіб старше 40 років [120]. У ході дослідження Weiner D.E. і співавторів, яке тривало 8,5 років, було встановлено, що кожне підвищення рівня сечової кислоти на кожний 1мг/дл від вихідного призводить до зростання ризику розвитку ХХН на 10% [134].

Вважається, що механізми пошкоджуючої дії надлишку сечової кислоти на ниркову тканину наступні: по-перше, як було показано вище, гіперурикемія індукує ендотеліальну дисфункцію і запалення, а по-друге порушує внутрішньониркову гемодинаміку. Так вона сприяє гіпертрофії гладком'язових клітин внутрішньониркових артеріол, гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціальному фіброзу шляхом активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [69]. Крім того, навіть при помірній гіперурикемії спостерігається персистуюча констрикція афферентної та еферентної ниркових артеріол, що призводить до внутрішньоклубочкової гіпертензії [114].

Існує гіпотеза, що у пацієнтів з ХХН сечова кислота є маркером оксидативного стресу під впливом ксантиноксидази, а не медіатором захворювання. Це підтверджується даними про можливість інгібіторів ксантиноксидази сповільнювати прогресування ХХН [45]. Однак, враховуючи відсутність досліджень з вивчення активності ксантиноксидази у хворих із ХХН, є лише припущення, що збільшення рівня сечової кислоти у пацієнтів з ХХН пов'язано зі зниженням ниркового кліренсу, а не з підвищенням активності ксантиноксидази [61].

* 1. **Можливий вплив ХХН на метаболізм ксантинів у хворих ХСН.**

Роль порушень обміну ксантинів у хворих з поєднанням ХСН та ХХН залишається не вивченою до теперішнього часу. Вважається, що зв'язок сироваткової концентрації сечової кислоти із серцево – судинною захворюваністю значно сильніше у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації [96]. В одному з досліджень показано, що гіперурикемія у пацієнтів з ХХН пов'язана зі збільшенням ризику смертності внаслідок усіх причин, у тому числі серцево – судинних, але не з розвитком ниркової недостатності [85]. В іншому показано, що наявність ХХН зменшує взаємозв'язок сечової кислоти з серцево – судинною захворюваністю і смертністю [95]. Одночасно існуюче пошкодження нирок і серця не дозволяє остаточно з'ясувати причинно-наслідковий зв'язок щодо гіперурикемії при ХСН. Виникає порочне коло, коли порушення урикозуричної функції нирок на тлі серцево-судинної патології призводить до підвищення вмісту сечової кислоти в крові, а гіперурикемія викликає подальше погіршення ниркової функції.

Залишається нез'ясованим як змінюється метаболізм ксантинів у хворих із супутньою ХХН. Ряд дослідників вважають гіперурикемію при застійній серцевій недостатності «простим відображенням» супутньої дисфункції нирок [106]: при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, наявної у пацієнтів з ХХН, зменшується екскреція сечової кислоти, а застосування діуретиків підтримує та посилює це порушення. З іншого боку, гіперпродукція сечової кислоти при ХСН відіграє більшу роль, ніж порушення її виведення. Так, протягом 25 місяців спостереження досліджувався зв'язок гіперурикемії зі смертністю та випадками госпіталізації у хворих ХСН з і без ХХН [42]. Отримано дані про те, що гіперурикемія чинить істотний вплив на розвиток несприятливих наслідків у хворих ХСН без ХХН, але не у пацієнтів з ХХН. Тому передбачається, що гіперурикемія може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером підвищеної активності ксантиноксидази, а не є наслідком зниження екскреції сечової кислоти нирками.

* 1. **Методи корекції порушень обміну ксантинів.**

Аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок про необхідність своєчасного виявлення та адекватного лікування безсимптомної гіперурикемії у хворих ХСН і ХХН з метою запобігання прогресування серцевої недостатності, поліпшення якості життя хворих, зниження рівня смертності.

На сьогодні відомі 2 групи препаратів, що знижують рівень сечової кислоти і усувають гіперурикемію: інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, оксипуринол), препарати з урикозуричним ефектом (лосартан, фенофібрат, аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів), а також непуриновий селективний аналог інгібіторів ксантиноксидази - фебуксостат [24].

Найбільш добре вивчений вплив на гіперурикемію лосартану [89; 122]. За даними дослідження LIFE study, зниження кардіоваскулярного ризику у хворих, які отримували лосартан, на 29% було обумовлене зниженням рівня сечової кислоти [56]. Окрім урикозуричної дії даний препарат має здатність усувати дисфункцію ендотелію, а також надає нефропротективний ефект за рахунок зниження добової екскреції альбуміну, уповільнення темпів падіння СКФ. Доведено, що після лікування лосартаном протягом 6 місяців спостерігається достовірне зниження рівня сечової кислоти [89]. При цьому ризик прогресування хвороби нирок знижується на 6% з кожним зменшенням рівня сечової кислоти на 0,5мг / дл.

Проте не менш переконливі дані отримані щодо ефективності застосування у хворих ХСН і ХХН інгібіторів ксантиноксидази (зокрема, алопуринолу). Терапія інгібіторами ксантиноксидази може бути найбільш ефективна в зниженні внутрішньоклітинної сечової кислоти, оскільки вони блокують внутрішньоклітинну продукцію в тій же мірі, що і знижують позаклітинні рівні сечової кислоти. У ході 12-тижневого дослідження отримані результати про здатність алопуринолу знижувати як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск у 21 пацієнта з гіперурикемією [68]. Відзначений більш значущий антигіпертензивний ефект алопуринолу в порівнянні з таким у лосартана [13]. Також, як вказувалося раніше, встановлена можливість алопуринолу знижувати серцево - судинний ризик у пацієнтів з ХСН і сповільнювати прогресування ХХН.

Результати ж завершених клінічних досліджень з лікування гіперурикемії інгібіторами ксантиноксидази (алопуринол, оксипуринол) у пацієнтів із систолічною ХСН суперечливі. До теперішнього часу найбільшим серед них було дослідження OPT-СHF (405 осіб отримували оксипуринол у великій дозі (600 мг) протягом 24 тижнів), в якому в цілому були отримані нейтральні результати [50].У ряді інших досліджень є відомості про поліпшення якості життя, симптомів, систолічної функції і лабораторних показників, що відображають тяжкість пацієнтів ХСН і навіть смертності на тлі корегуючої терапії інгібіторами ксантиноксидази в середніх терапевтичних дозах [28; 44].

Застосування препарату фебуксостат також довело свою ефективність у зниженні рівнів сечової кислоти сироватки крові у пацієнтів з гіперурикемією [38; 128]. Крім того, в порівнянні з алопуринолом, фебуксостат надає меншу кількість побічних ефектів у хворих з нирковою дисфункцією [66; 119].

Вплив основних груп препаратів, які рекомендовані для лікування хворих з ХСН, на обмін ксантинів вивчено недостатньо, а отримані результати щодо деяких з них вкрай суперечливі. Так раніше вважалося, що використання таких інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) як каптоприл, еналаприл та раміприл призводить до посилення урикозурії за рахунок зниження реабсорбції сечової кислоти в проксимальних канальцях [111]. Пізніше було продемонстровано, що різні серцево – судинні препарати, головним чином інгібітори АПФ, пов'язані з розвитком гіперурикемії за рахунок зниження екскреції сечової кислоти [24]. Діуретики, β-адреноблокатори, блокатори рецепторів ангіотензину II, крім лосартану, також сприяють розвитку гіперурикемії [25]. Проте у відношенні діуретиків показано, що петльові, тиазидні та тиазидоподібні діуретики пов'язані з підвищеним ризиком розвитку гіперурикемії, в той час як калійзберігаючі - ні [21].

Таким чином, аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок про актуальність обраної теми, необхідність подальшого поглибленого вивчення, своєчасного виявлення і адекватного лікування порушень обміну ксантинів у хворих ХСН із супутньою ХХН з метою запобігання прогресування серцевої недостатності, поліпшення якості життя хворих, зниження рівня смертності.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика хворих**

У процесі виконання роботи нами було обстежено 112 хворих з наявністю хронічної серцевої недостатності. Відбір хворих проводився на базі 1-го терапевтичного відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги №4 ім. Мещанінова. При надходженні до стаціонару всіма пацієнтами було підписано інформовану згоду на проведення діагностики та лікування.

Діагноз ХСН встановлювали за клінічними проявами захворювання, даними анамнезу, об'єктивного огляду, показниками електрокардіографії (ЕКГ) і ехокардіоскопії (ЕхоКC) відповідно до рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України (Київ, 2013 рік), а також ЕSC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012 р).

З дослідження були виключені хворі з декомпенсацією цукрового діабету, онкологічними захворюваннями, тяжкими захворюваннями печінки, захворюваннями системи крові, вадами серця.

Всі обстежені хворі протягом багатьох років страждали ІХС. Серед клінічних форм ІХС виділялися наступні: стабільна стенокардія - 12 (10,7%) хворих, перенесений у минулому інфаркт міокарда – 16 (14,3%) хворих, а поєднання стабільної стенокардії з постінфарктним кардіосклерозом мало місце у 9 (8%) хворих.

Артеріальна гіпертензія (АГ) мала місце у 111 (99,1%) хворих, при цьому 50 (45%) хворим встановлена 2 ступінь АГ та 61 (55%) хворому - 3 ступінь АГ. Рівень систолічного артеріального тиску (САТ) в середньому склав (149,2 + 2,25) мм.рт.ст., а діастолічного (ДАТ) - (86,4 + 1,07) мм.рт.ст.

Цукровий діабет мав місце у 24 (21,4%) з обстежених хворих, серед яких 18 (75%) - хворі основної групи і 6 (25%) - хворі групи порівняння.

Для оцінки тяжкості стану хворих використовувалася класифікація NYHA (New York Heart Association). Так, 65 (58%) з обстежених хворих встановлено II функціональний клас (ФК) ХСН, 44 (39,3%) хворим - III ФК і 3 (2,7%) хворим - IV ФК.

Залежно від показників фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка серця когорта обстежених хворих була розділена на дві групи: група А: 72 (64,3%) хворих зі збереженою ФВ лівого шлуночка, та група Б: 40 (35,7%) хворих з систолічною дисфункцією (табл. 2.1.1)

Таблиця 2.1.1

Розподіл хворих залежно від фракції викиду

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник ФВ | Група хворих | Абсолютна кількість хворих | % | Середне значення |
| ФВ> 45% | А | 72 | 64,3% | (54+0,7)% |
| ФВ≤45% | Б  | 40 | 35,7% | (39+0,8)% |

З метою вивчення гендерних особливостей всі обстежені хворі були розділені на 2 статеві групи: жінки (54,5%) у віці від 49 до 94 років (середній вік склав (73,6+1,32) років) і чоловіки (45,5%) у віці від 52 до 88 років (середній вік склав (71,1+1,44) років). Як видно з табл. 2.1.2, більшість хворих склали особи старше 62 років.

Таблица 2.1.2

Розподіл обстежених хворих за статтю та віком

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вік, роки | Жінки (n=61) | Чоловіки (n=51) |
| Абсолютна кількість | % | Абсолютна кількість | % |
| 49 – 60 років | 9 | 14,8 | 11 | 21,5 |
| 62 – 75 років | 23 | 37,7 | 21 | 41,2 |
| 76 – 94 років | 29 | 47,5 | 19 | 37,3 |
| Всього | 61 | 100 | 51 | 100 |

При надходженні хворі пред'являли скарги на: задишку при фізичному навантаженні - 111 (99,1%) осіб, нічну пароксизмальную задишку - 47 (42%) осіб, кашель при фізичному навантаженні - 42 (37,5%) людини, кашель в положенні лежачи - 20 (17,9%) осіб, слабкість і швидку стомлюваність - 111 (99,1%) хворих, ортопное - 31 (27,7%) осіб.

При об'єктивному огляді хворих виявлено: двосторонні периферичні набряки - 66 (58,9%) осіб, набухання і пульсація яремних вен - 4 (3,6%) людини, застійні вологі хрипи в легенях - 44 (39,3%) людини, розширення меж серця - 100% хворих, акцент II тону над легеневою артерією - 107 (95,5%) осіб, асцит - 15 (13,4%) осіб, гепатомегалія - 34 (30,4%) людини.

При проведенні електрокардіографічного дослідження (ЕКГ) низький вольтаж мав місце у 2 (1,8%) хворих, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця зареєстровані у 100% хворих, депресія сегмента ST реєструвалася у 7 (6,3%) хворих, а зміни зубця Т - у 29 (25,9%) хворих.

Порушення ритму у вигляді фібриляції передсердь зареєстровано у 31 (27,7%) хворого, тріпотіння передсердь - у 3 (2,7%) хворих, екстрасистолії - у 5 (4,5%) хворих, у решти 73 (65,2%) хворих зберігався синусовий ритм.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявляло асцит у 9 (8%) хворих, збільшення діаметра нижньої порожнистої вени більш 12мм у 23 (20,5%) хворих, збільшення розмірів печінки у 40 (35,7%) пацієнтів.

Проба з реактивною гіперемією була виконана 48 хворим, при цьому ендотеліальна дисфункція (приріст діаметра плечової артерії після чотирихвилинної манжеточної оклюзії менше 10% від вихідного) мала місце у 25 (52%) з них.

При рентгенографії органів грудної клітки зміни у вигляді розширення меж серця вліво спостерігалися у 83 (74,1%) хворих, застійні явища в легенях до початку терапії - у 36 (32,1%) пацієнтів.

Всі обстежені хворі з ХСН були розділені на 2 групи залежно від наявності або відсутності у них супутньої хронічної хвороби нирок. Так, основну групу склали 72 хворих ХСН з супутньою ХХН, а групу порівняння - 40 хворих ХСН без супутньої ХХН. Діагноз ХХН, її стадія встановлювалася, виходячи зі значень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) відповідно до класифікації, затвердженої ІV Національним з'їздом нефрологів України в 2013 році.

Середній вік обстежених в групах становив: основна група – (73,2±1,2) років, група порівняння – (71,3±1,8) років. Співвідношення хворих у групах представлено на рисунку 2.1.1.

Рис. 2.1.1 Розподіл хворих по групам в залежності від статі

По тяжкості ХСН, фракції викиду лівого шлуночка обидві групи хворих були співставні. Так, серед хворих основної групи ІІ ФК ХСН за NYHA встановлено 44 (61,1%) хворим, ІІІ ФК – 26 (36,1%) хворим, та ІV ФК – 2 (2,8%) пацієнтам. Серед хворих групи порівняння – 21 (52,5%) хворий з ІІ ФК, 18 (45%) обстежених з ІІІ ФК та 1 (2,5%) хворий з ІV ФК.

Збережена ФВ лівого шлуночка відзначена у 44 (61,1%) хворих основної групи, та у 28 (70%) обстежених групи порівняння; систолічна дисфункція лівого шлуночка зареєстрована у 28 (38,9%) пацієнтів основної групи та у 12 (30%) хворих групи порівняння.

Середній рівень САТ у хворих основної групи склав (147,8+3,1) мм рт ст., а ДАТ – (86,5+1,4) мм рт ст. Серед хворих групи порівняння САТ в середньому становив (151,5+2,9) мм рт ст., ДАТ – (86,2+1,5) мм рт ст.

Причиною розвитку ХХН у 56 (77,8%) хворих основної групи був хронічний пієлонефрит, у 7 (9,7%) осіб - гіпертензивна нефропатія та у 13 (18,1%) хворих діагностована діабетична нефропатія (табл.2.1.3).

Таблиця 2.1.3

Розподіл хворих ХСН з супутньою ХХН залежно від етіології ХХН

|  |  |
| --- | --- |
| Етіологія ХХН | Основна група (n=72) |
| Абсолютна кількість | % |
| Хронічний пієлонефрит | 56 | 77,8 |
| Гіпертензивна нефропатія | 7 | 9,7 |
| Діабетична нефропатія | 13 | 18,1 |
| Хронічний пієлонефрит + гіпертензивна нефропатія | 5 | 6,9 |
| Хронічний пієлонефрит + діабетична нефропатія | 9 | 12,5 |

Залежно від показників ШКФ хворі ХСН із супутньою ХХН (n = 72) були розділені: 3 (4,2%) хворих з I стадією ХХН, 12 (16,7%) - з ХХН II ст., 49 (68%) - із ХХН III ст. і 8 (11,1%) хворих із ХХН IV ст (табл. 2.1.4)

Таблиця 2.1.4

Розподіл хворих ХСН з супутньою ХХН залежно від ШКФ

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Хворі основної групи (n=72) |
| Абсолютна кількість | % |
| СКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м2 | 3 | 4,2 |
| СКФ = 60-89 мл/хв/1,73м2 | 12 | 16,7 |
| СКФ = 59-30 мл/хв/1,73м2 | 49 | 68 |
| СКФ < 30 мл/хв/1,73м2 | 8 | 11,1 |

В загальному клінічному аналізі крові обстежених хворих встановлено коливання рівня гемоглобіну від 63 г/л до 173 г/л, який в середньому склав (130,2+2,6) г/л. У 32,4% хворих мала місце анемія, серед яких 21,6% хворих основної групи (ХСН з ХХН) та 10,8% - групи порівняння.

У біохімічному аналізі крові хворих були виявлені рівні креатиніну в діапазоні від 44,1 мкмоль / л до 596 мкмоль / л і в середньому склали (119,3 + 7,65) мкмоль / л. Значення швидкості клубочкової фільтрації коливалися в межах 16 - 169 мл / хв / 1,73м2 і в середньому склали (64,2 + 2,69) мл / хв / 1,73м2. При цьому серед хворих основної групи рівень креатиніну сироватки крові в середньому склав (141,2 + 10,82) мкмоль / л, а ШКФ - (50,4 + 2,19) мл / хв / 1,73м2. Серед хворих групи порівняння креатинін в середньому складав (78,9+4,08) мкмоль / л, а ШКФ – (89,6+4,15) мл / хв / 1,73м2.

У клінічному аналізі сечі хворих ХСН з супутньою ХХН виявлено наступні зміни: альбумінурія (більше 0,03 г/д) у 32 (44,4%) хворих, протеїнурія (більше 0,15 г/д) – у 19 (26,4%) хворих. Концентрація альбуміну сечі в обстежених хворих знаходилася в діапазоні від 0,008 г/д до 5,33 г/д і в середньому склала (0,26+0,08) г/д.

У 106 (94,6%) досліджуваних хворих рівень PH сечі дорівнював 6, PH = 5,5 і PH = 5,0 по 2 (1,8%) хворих відповідно, PH = 6,5 і PH = 7 - по 1 (0,9%) хворому відповідно.

При ультразвуковому дослідженні нирок хворих основної групи виявлено: дифузні зміни паренхіми нирок, ознаки хронічного пієлонефриту у 18 (16,1%) хворих, мікроліти - у 35 (31,3%) хворих, конкременти - у 26 (23,2%) хворих, кісти - у 8 (7,14%) хворих, збільшення розмірів нирок у 1 (0,9%) хворого, нефросклероз - у 5 (4,5%) хворих.

**2.2.** **Методи дослідження.**

Всім пацієнтам проведено загальноклінічні лабораторні дослідження в умовах клінічної лабораторії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги». Інструментальні методи дослідження (ЕхоКС, УЗД органів черевної порожнини, ендотелій-залежна вазодилятація плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією, рентгенографія ОГК, ЕКГ) виконувалися в кабінетах функціональної та ультразвукової діагностики, рентгенологічному відділенні лікарні.

Окрім загальноприйнятих методів обстеження, які включали клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, в процесі виконання роботи на базі Центральної науково - дослідної лабораторії (ЦНДЛ) ХМАПО проводили визначення рівнів сечової кислоти, активності ксантиноксидази сироватки крові.

**2.2.1 Лабораторні методи дослідження**

**Визначення рівня сечової кислоти сироватки крові.**

Ферментативний колориметричний тест, РАР – метод з анти ліпідним фактором (АЛФ)

*Метод.* Для визначення концентрації сечової кислоти використовується реакція з уриказою. Перекис водню, яка виділилася в процесі реакції, реагує у присутності пероксидази з 3,5-дихлоро-2-гидроксибензол сульфоновою кислотою (ДХГБС) і 4-амінофеназоном (РАР) з утворенням червоно - фіолетового хіноніміна.

 *Схема реакції.*

 Уриказа

Сечова кислота + О2 + Н2О <----------------> аллантоїн + СО2 + Н2О2

 Пероксидаза

2Н2О2 + ДХГБС + РАР <----------------------> хінонімін + НСI + 4Н2О

*Проби.* Сироватка, гепаринізована або ЕДТА-плазма.

Для виконання методики використовується фотометр «Солар» РМ 2111. Діапазон вимірювань оптичної щільності - від 0 до 2,000 Б з номінальним щаблем квантування 0,001 Б. Спектральний діапазон фотометра - від 340 до 850 нм з селекцією довжин хвиль інтерференційними світлофільтрами. Температура термостатуючого кюветного відділення фотометра в робочих умовах експлуатації - (37 + 0,5)°С.

*Умови вимірювання.* Довжина хвилі – 520 нм. Оптичний шлях – 1 см. Температура – 20-25°С або 37°С.

*Лінійність методу.* Тест лінійний до концентрації сечової кислоти 20мг/дл або 1190 мкмоль/л.

**Визначення мікроальбумінурії.**

Для напівкількісного аналізу альбуміну та креатиніну в сечі використовувалися діагностичні смужки МікроальбуФАН.

*Проведення тесту.* Досліджувалася свіжа, добре перемішана, не центрифугована сеча без консервантів, зібрана в чистий посуд без слідів детергентів та дезінфікуючих засобів (одноразова).

Смужка МікроальбуФАН занурювалася в досліджувану сечу на 1-2 секунди, потім розміщувалася в горизонтальному положенні приблизно на 60 секунд, після чого проводилася оцінка результатів шляхом порівняння забарвлення зон з кольоровою шкалою на етикетці. Для підвищення точності оцінки кольору пофарбованої зони, коли результат лежав на шкалі між двома проміжними кольоровими зонами, особливо для розрахунку коефіцієнта альбуміну / креатинін, розраховувалася концентрація, яка відповідала більш інтенсивно забарвленої зоні тесту.

*Концентрація робочих реагентів:* альбумін – тетрабромфенол синій 0,17%; креатинін – 3,5-динітробензойна кислота 4,4%.

*Принцип тесту:* альбумін – тест заснований на принципі зміни кольору кислотно - основного індикатора під впливом білків (білкова помилка індикатора). Висока чутливість до альбуміну, значно менше до інших білків сечі. Креатинін - тест заснований на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою в лужному середовищі (реакція Benedict - Behre).

*Інтерпретація результатів:* альбумін в нормі присутній в сечі в концентрації менше, ніж 0,02 г / л (2 мг/дл). На мікроальбумінурію вказує результат з концентрацією альбуміну 0,02 - 0,3 г / л (2 - 30 мг/дл), більш висока концентрація вказує на клінічну альбумінурію (протеїнурію). Креатинін в нормі присутній в сечі в концентрації 2,2 - 26,5 ммоль / л (0,25 - 3,0 г / л). Співвідношення альбумін / креатинін: альбумін у сечі здорового пацієнта присутній в концентрації менше, ніж 3,4 мг альбуміну / ммоль креатиніну (0,03 г альбуміну / г креатиніну). На мікроальбумінурію вказує співвідношення результатів від 3,4 - 33,9 мг / ммоль (30 - 300 мг / г), більш високі значення вказують на альбумінурію (протеїнурію).

 Альбумін (г/л) \* 1000 Альбумін (мг/л)

Альбумін/Креатинін (мг/ммоль) = ------------------------------ = --------------- (2.1)

 Креатинін (ммоль/л) Креатинін (ммоль/л)

 Альбумін (г/л) \* 1000 Альбумін (мг/л)

Альбумін/Креатинін (мг/г) = ----------------------------- = ------------------------(2.2)

 Креатинін (г/л) Креатинін (г/л)

**Визначення активності ксантиноксидази**

Фотометрично з використанням набору Xanthine Oxidase Activity Assay Kit, фирмы Sigma-aldrich, USA. Номер по каталогу MAK078.

Описання продукту:

Ксантиноксидаза (КO) каталізує послідовне окислення гіпоксантину до ксантину і ксантину в сечову кислоту і перекис водню. В організмі людини та інших приматів КO контролює заключний крок обміну ксантинів і зазвичай виявляється в печінці і слизовій оболонці кишечника. У нормі активність ксантиноксидази в крові дуже низька. КO може брати участь у патогенезі подагри, серцево - судинних захворювань і активуватися при даній патології.

Набір для визначення активності ксантиноксидази (Xanthine Oxidase Activity Assay Kit) забезпечує просту і пряму процедуру вимірювання активності ксантиноксидази в різних біологічних зразках.

Активність ксантиноксидази визначається парним ферментним аналізом колориметрично (570 нм) / флюорометрічно (lex = 535 / lem = 587 нм), пропорційно перекису водню, що генерується.

Активність ксантиноксидази зразка крові може бути розрахована за допомогою настурного рівняння (2.3):

 B \* Sample Dilution Factor

XO Activity = (2.3)

 (Tfinal – Tinitial) \* V

де XO Activity – активність ксантиноксидази,

В – кількість (нмоль) перекису водню, що генерується між Tfinal и Tinitial,

Tinitia – час першого прочитання у хвилинах,

Tfinal – час другого прочитання у хвилинах,

V – об’єм зразка (мл), що додається у лунку.

Активність ксантиноксидази визначається в нмоль / хв / мл = мО / мл, де 1 мО / мл ксантиноксидази визначається як кількість ферменту, який каталізує окислення ксантину з утворенням 1.0 μmole сечової кислоти і перекису водню за хвилину при 25°C.

**2.2.2 Інструментальні методи обстеження**

ЕКГ дослідження проводили, використовуючи 12-ти канальний електрокардіограф ЮКАРД-100. Аналізувався серцевий ритму та зубці. ЕхоКС обстеження хворих здійснювали за допомогою апарату Siemens AcUSON SC 2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, США). Виміри виконували датчиком 3,5 МГц. Застосовували трансторакальний доступ. Фракція викиду лівого шлуночка оцінювалася за методом Тейнхольца. Також проводилося вимірювання розмірів лівого шлуночка (кінцево-систолічний, кінцево-діастолічний, передньо-задній та товщина задньої стінки).

Артеріальний тиск (АТ) визначали за допомогою стандартного ртутного сфінгмоманометра аускультативним методом після 5-хвилинного відпочинку.

Для оцінки стану ендотелію проведена ендотелій-залежна вазодилятація плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією на фоні використання лінійного датчика з частотним діапазоном 7МГц. Метод заснований на здатності ендотеліальних клітин вивільнювати оксид азоту (NO) та інші ендотелійрелаксуючі фактори у відповідь на збільшення напруги зсуву. Це відбувається, коли посилюється приплив крові передпліччя під час реактивної гіперемії, який слідує за коротким період ішемії. Ішемія досягається за рахунок пневматичної манжети, розміщеної на плечі, проксимальніше датчику ультразвуку, та накачаною до тиску, який перевищує систолічний на 10-20 мм рт ст., на 4-5хв. При здуванні манжети посилення току крові призводить до напруження зсуву, який активує ендотеліальну NO-синтазу, примушуючи судини до дилатації. Ендотелій-залежна вазодилатація визначається як процентна зміна в діаметрі плечової артерії від початкового рівня до максимального збільшення в діаметрі [18]. Нормальною реакцією плечової артерії на реактивну гіперемію є її розширення більш ніж на 10%. Менша ступінь вазодилатації або парадоксальна вазоконстрикція вважаються патологічною реакцією і можуть вказувати на наявність ендотеліальної дисфункції.

**2.3 Статистичні методи дослідження**

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп’ютері за допомогою пакетів програм «Microsoft Office Excel 2007» та «StatSoft Statistica 6.0». Аналіз зв`язку між вибірками проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Дані приведені як М±m, де М – середня арифметична величина, m – середнє квадратичне (арифметичне) відхилення. Розбіжність вважали достовірною, якщо вірогідність випадкової розбіжності не перевищувала 0,05 (р<0,05). Для аналізу розподілу показника за декількома класами або категоріями, або для оцінки різниць між двома і більше розподілами – використовувався χ2-критерій Пірсона.

**РОЗДІЛ 3**

**ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

* 1. **Порушення обміну ксантинів у хворих ХСН**
		1. **Поширеність безсимптомної гіперурикемії у хворих ХСН**

За даними епідeміологічних досліджень та рeєстрів у хворих з ХСН пoширеність безсимптомної гіперурикемії може досягати 60% [10; 75; 106]. Сьогодні безсимптомна гіперурикемія розглядається в якості незалежного фактора ризику і потужного предиктора смертності у хворих з ХСН [24; 49]. Тому в даному розділі дослідження ми проаналізували поширеність безсимптомної гіперурикемії у хворих ХСН, а також різницю у її виявленні в залежності від наявності супутньої ХХН.

Обстежено 112 хворих ХСН, серед яких 51 чоловік та 61 жінка. Середній вік обстежених пацієнтів склав (72,5+0,98) років.

Серед обстежених рівень сечової кислоти ≥7,0 мг/дл для чоловіків та ≥6 мг/дл для жінок був виявлен у 70 (62,5%) пацієнтів, та <7,0 мг/дл для чоловіків і <6 мг/дл для жінок – у 42 (37,5%) хворих (рис. 3.1.1.1).

Рис. 3.1.1.1 Розподіл обстежених хворих залежно від рівня сечової кислоти сироватки крові.

Середній рівень сечової кислоти в групі хворих в цілому склав (7,47+0,18) мг/дл, 95%ДІ, 7,12 – 7,83; активність ксантиноксидази – (6,46+0,59) мО/мл, 95%ДІ, 5,27 – 7,65. При цьому в підгрупі хворих з безсимптомною гіперурикемією дані показники в середньому склали (8,47+0,23) мг/дл та (6,54+0,96) мО/мл відповідно, а в підгрупі хворих з нормальним рівнем сечової кислоти сироватки крові - (5,47+0,18) мг/дл і (5,32+2,1) мО/мл відповідно.

Для аналізу поширеності безсимптомної гіперурикемії залежно від наявності або відсутності супутньої ХХН, хворі розділені на основну групу (ХСН з ХХН) у кількості 72 пацієнтів та групу порівняння – 40 хворих ХСН без ХХН. Обидві групи хворих були співставні за статтю та віком.

Серед хворих ХСН із супутньою ХХН підвищені рівні сечової кислоти реєструвалися у 47 пацієнтів з 72 (65,3%): 30 жінок та 17 чоловіків, а серед хворих ХСН без ХХН – у 23 осіб з 40 (57,5%): 11 жінок та 12 чоловіків. Таким чином, виявляємість безсимптомної гіперурикемії у хворих ХСН з ХХН досить висока и перевищує таку у хворих ХСН без супутньої ХХН на 7,8%. (р<0,05).

Таким чином, згідно наших спостережень встановлено високу виявляємість безсимптомної гіперурикемії при ХСН як з, так і без супутньої ХХН.

* + 1. **Фактори, що впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих ХСН з та без супутньої ХХН.**

Все більша кількість даних свідчать на користь того, що сироваткова концентрація сечової кислоти може бути використана в якості маркера метаболічних, гемодинамічних і функціональних розладів, а також предиктора виживання пацієнтів з ХСН. Так, хворі ХСН, у яких визначається рівень сечової кислоти ≥7.4мг / дл, мають більш високий рівень смертності, а також частоту повторної госпіталізації у зв'язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності [49]. Питання в тому, чи є гіперурикемія маркером, а не причинним фактором у патогенезі ХСН? Вважається, що безпосередній вплив на прогресування ХСН надає обмін ксантинів [33], тому застосування інгібіторів ксантиноксидази дозволить поліпшити виживання у пацієнтів з прогресуючою ХСН [47; 52]. Однак, до теперішнього часу не вивченими залишаються фактори, які можуть бути пов'язані з розвитком порушень обміну ксантинів у хворих з ХСН.

Передбачається, що безсимптомна гіперурикемія є більш значущим предиктором серцево - судинної смертності, ніж фракція викиду лівого шлуночка, незважаючи на те, що рівень сечової кислоти має з нею сильну негативну кореляцію і позитивну кореляцію з тиском в легеневій артерії [108]. У нашому дослідженні виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти сироватки крові c ФВ лівого шлуночка (r = -0,3, р <0,05) (рис.3.1.2.1). Таким чином, відзначено збільшення показників урикемії зі зниженням ФВ лівого шлуночка серця.



Рис. 3.1.2.1 Кореляційний зв'язок рівня сечової кислоти (МК) з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка

При порівнянні вираженості порушень обміну ксантинів у хворих із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ>45%) та з систолічною дисфункцією (ФВ≤45%) виявлено, що у хворих з ФВ≤45% визначаються достовірно більш високі рівні сечової кислоти в порівнянні з хворими з ФВ>45%: (8,43+0,42) мг/дл та (7,03+0,24) мг/дл (р=0,002). Показники активності ксантиноксидази достовірно не відрізнялися: (7,02+1,15) мО/мл и та (5,99+1,06) мО/мл відповідно (р>0,05) (табл.3.1.2.1)

Таблиця 3.1.2.1

Порушення обміну ксантинів в залежності від фракції викиду лівого шлуночка

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ФВ, % | Сечова кислота, мг/дл | Активність ксантиноксидази, мО/мл |
| ≤45% | 8,43+0,42\* | 7,02+1,15 |
| >45% | 7,03+0,24 | 5,99+1,06 |

Примітка: достовірність різниці \* - р<0,05.

Відзначено також, що ФВ лівого шлуночка була вищою у хворих без порушень обміну ксантинів, в порівнянні з хворими з безсимптомною гіперурикемією (р=0,05) (рис. 3.1.2.2)

Рис. 3.1.2.2 Середній показник фракції викиду лівого шлуночка у хворих з та без безсимптомної гіперурикемії

Відзначена тенденція до збільшення рівня сечової кислоти та показників активності ксантиноксидази з функціональним класом ХСН. Так, у хворих з функціональним класом III за NYHA рівень сечової кислоти був достовірно вище в порівнянні з групою хворих з ФК II. Показники активності ксантиноксидази були також вище у хворих з ФК III, проте не досягли достовірності (табл. 3.1.2.2).

Таблиця 3.1.2.2

Середні рівні сечової кислоти та показників активнсоті ксантиноксидази залежно від функціонального класу ХСН.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ФК | Сечова кислота, мг/дл | Активність ксантиноксидази, мО/мл |
| II | 6,88+0,25\* | 5,96+0,61 |
| III | 8,5+0,39 | 7,22+1,2 |

Примітка: достовірність різниці \* - р<0,01.

Виявлено також достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти сироватки крові і функціональним класом хворих ХСН (r=0,4, р<0,05).

Таким чином, гіперурикемія чинить негативний вплив на клінічний перебіг ХСН і пов'язана з прогресуванням функціонального класу серцевої недостатності. Ці дані узгоджуються з результатами попереднього дослідження [99], яке включало 82 хворих з ХСН і 16 добровольців, за віком відповідних хворим основної групи, що досить виразно дозволяють відповісти на питання: чи чинить сама сечова кислота негативний вплив на перебіг ХСН або лише відображає підвищену активність ксантиноксидази, яка негативно впливає на перебіг ХСН? Концентрація сечової кислоти в крові статистично значимо збільшувалася у хворих з ХСН у порівнянні з контролем, причому вираженість гіперурикемії підвищувалася паралельно з посиленням тяжкості ХСН.

При порівнянні коливань цифр систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у хворих з і без порушень обміну ксантинів виявлено, що більш високі показники визначаються у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією, проте дані відмінності не були значимі (р> 0,05). Так, середнє значення рівня САТ у хворих з безсимптомною гіперурикемією склало (151,1+3,14) мм. рт.ст., ДАТ – (87,2+1,4) мм.рт.ст., у той час як у хворих без гіперурикемії середній рівень САТ був (147,6+3,5) мм. рт.ст., а ДАТ – (85,5+2,01) мм. рт.ст. (рис. 3.1.2.3).

Рис. 3.1.2.3 Середні рівні артеріального тиску у хворих **в залежності від наявності у них порушень обміну ксантинів.**

Для вивчення особливостей порушень обміну ксантинів в залежності від рівня систолічного артеріального тиску ми розділили обстежених хворих на підгрупи: хворі з САТ нижче 140 мм. рт. ст. (n = 30), з САТ від 140 до 160 мм. рт. ст. (n = 39 ), 160 - 180 мм. рт. ст. (n = 26) і хворі з САТ вище 180 мм. рт. ст. (n = 17). Середні рівні сечової кислоти сироватки крові та активності ксантиноксидази в цих підгрупах хворих склали відповідно: САТ < 140 мм. рт. ст. – (7,81+0,52) мг/дл і (6,73+1,53) мО/мл; САТ 140 – 160 мм. рт. ст. – (7,47+0,41) мг/дл і (7+1,02) мО/мл; САТ 160 – 180 мм. рт. ст. – (7,17+0,43) мг/дл і (5,97+0,87) мО/мл; САТ ≥ 180 мм. рт. ст. – (7,66+0,34) мг/дл і (4,27+0,83) мО/мл (рис. 3.1.2.4).

Рис. 3.1.2.4 Порушення обміну ксантинів залежно від рівня систолічного артеріального тиску (САТ).

При розподілі хворих на підгрупи залежно від показників діастолічного артеріального тиску виявлені наступні зміни в рівнях сечової кислоти і показниках активності ксантиноксидази: хворі з ДАТ < 90 мм. рт. ст. (n=62) – (7,62+0,32) мг/дл і (6,21+0,93) мО/мл відповідно; ДАТ 90 – 110 мм. рт. ст. (n=43) – (7,41+0,36) мг/дл і (6,72+0,81) мО/мл; ДАТ ≥ 110 мм. рт. ст. (n=7) – (7,35+0,54) мг/дл і (5,34+0,95) мО/мл відповідно (рис. 3.1.2.5)

Рис. 3.1.2.5 Порушення обміну ксантинів залежно від рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Отримані дані вказують на зниження активності ксантиноксидази з підвищенням цифр артеріального тиску у хворих ХСН. Продовжує переважати точка зору, що саме високий артеріальний тиск є незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень у кардіологічних хворих, хоча при ХСН спостерігається парадоксальний ефект в оцінці ризику смертності. Так, дані проведених досліджень свідчать про те, що підвищення системного артеріального тиску супроводжується збільшенням виживання хворих з ХСН [15; 91]. Проте зв'язок низького артеріального тиску і поганого прогнозу хворих з ХСН не деталізовано. Виходячи з отриманих даних можна припустити, що у хворих ХСН з високими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску відбувається уповільнення процесів оксидативного стресу за рахунок зменшення активності ксантиноксидази.

При вивченні порушень обміну ксантинів в осіб похилого (вік менше 75 років) і старечого (більше 75 років) не виявлено відмінностей у рівнях сечової кислоти сироватки крові: (7,51+0,34) мг/дл і (7,53+0,28) мг/дл (р>0,05), проте відзначалася тенденція до підвищення активності ксантиноксидази у хворих старше 75 років: (5,34+0,77) мО/мл і (7,25+0,84) мО/мл відповідно (р=0,1).

При аналізі порушень обміну ксантинів в залежності від статі встановлено, що у чоловіків сироваткова концентрація сечової кислоти перебувала в діапазоні 3,1 - 13,72 мг / дл і в середньому склала (7,7+0,35) мг/дл, а активність ксантиноксидази – в діапазоні від 1,435 мО/мл до 15,386 мО/мл і в середньому становила (6,67+0,91) мО/мл. У жінок рівні сечової кислоти знаходилися в діапазоні від 2,7 мг/дл до 14,77 мг/дл і в середньому склали (7,36+0,29) мг/дл, а показники активності ксантинокидази – від 0,806 мО/мл до 13,5 мО/мл і в середньому склали (5,98+0,73) мО/мл (табл. 3.1.2.3)

Таблиця 3.1.2.3

Середні рівні сечової кислоти та покзники активності ксантиноксидази залежно від статі

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стать | Сечова кислота, мг/дл | Активність ксантиноксидази, мО/мл |
| Чоловіки | 7,7+0,35 | 6,67+0,91 |
| Жінки | 7,36+0,29 | 5,98+0,73 |

Таким чином, у чоловіків визначалися вищі показники урикемії та активності ксантиноксидази, порівняно з жінками, проте значимість відмінностей не досягла достовірності (р>0,05). За даними дослідження Yahyaoui R., менша ступінь гіперурикемії у жінок пояснюється урикозуричним ефектом естрогенів [136].

Виявлення безсимптомної гіперурикемії було вище у жінок, у порівнянні з такою у чоловіків: 42/61 (68,9%) і 28/51 (54,9%), проте значимість відмінностей не досягла достовірності (р=0,3). Можна припустити, що у жінок значно частіше, ніж у чоловіків безсимптомному порушенню обміну ксантинів сприяють наявність артеріальної гіпертензії, ендокринні зрушення (природна або хірургічна менопауза, різні варіанти дисменореї, захворювання щитовидної залози, у тому числі еутиреоїдний зоб), а також прийом діуретиків – як для лікування артеріальної гіпертензії, так і для зниження маси тіла.

При порівнянні середніх показників ШКФ у хворих з гіперурикемією і у хворих без гіперурикемії виявлено, що у хворих з безсимптомною гіперурикемією показники ШКФ достовірно нижче: (59,9+2,95) мл/хв/1,73м2 та (76,6+6,05) мл/хв/1,73м2 відповідно (р=0,007) (рис. 3.1.2.6)

Рис. 3.1.2.6 Відмінності у середніх показниках ШКФ у хворих з та без безсимптомної гіперурикемії

Значення функції нирок у розвитку порушень обміну ксантинів доводить виявлений негативний кореляційний зв'язок ШКФ з показниками активності ксантиноксидази (r = -0,7, р <0,05) та рівнями сечової кислоти сироватки крові хворих ХСН (r = -0,3, р <0,05). При цьому в групі хворих ХСН із ХХН коефіцієнт кореляції сечової кислоти з ШКФ склав -0,3 (р <0,05), а активності ксантиноксидази з ШКФ -0,5 (р <0,05); в групі ХСН без ХХН коефіцієнти кореляції склали -0,3 (р> 0,05) і -0,4 (р <0,05) відповідно.

Для вивчення порушень обміну ксантинів в залежності від показників швидкості клубочкової фільтрації всі обстежені хворі були розділені на підгрупи: хворі з ШКФ> 90 мл / хв / 1,73м2 (n = 21), хворі з 60 <ШКФ ≤ 90 мл / хв / 1 , 73м2 (n = 32), 30 <ШКФ ≤ 60 мл / хв / 1,73м2 (n = 50) і ШКФ ≤ 30 мл / хв / 1,73м2 (n = 9). Відзначено збільшення показників обміну ксантинів зі зниженням ШКФ (рис. 3.1.2.7 та 3.1.2.8).

Рис. 3.1.2.7 Показники урикемії залежно від ШКФ.

р<0,001

Рис. 3.1.2.8 Показники активності ксантиноксидази залежно від ШКФ.

При вивченні порушень обміну ксантинів залежно від рівня гемоглобіну виявлені наступні зміни: у хворих з гемоглобіном менше 120 г / л (n = 24) рівень сечової кислоти склав (7,87+0,56) мг/дл, а показник активності ксантиноксидази – (5,27+1,23) мО/мл; у хворих з рівнем гемоглобіну 120 – 140 г/л (n=22) – (7,57+0,42) мг/дл і (6,98+1,4) мО/мл відповідно; у хворих з рівнем гемоглобіну більше 140 г/л (n=28) – (7,99+0,52) мг/дл і (7,12+1,16) мО/мл. Дані вказують на підвищення активності ксантиноксидази зі збільшенням рівня гемоглобіну при практично незмінних значеннях сечової кислоти сироватки крові.

Для вивчення порушень обміну ксантинів залежно від рівня гемоглобіну у хворих основної (ХСН із ХХН) і групи порівняння (ХСН без ХХН) ми розділили дані групи на підгрупи: хворі з нормальним рівнем гемоглобіну (Hb > 120 г / л) та хворі з анемією (Hb < 120г / л). Серед хворих основної групи рівні сечової кислоти та активності ксантиноксидази були вище в підгрупі хворих з Hb > 120г / л (n = 30) в порівнянні з підгрупою хворих з анемією (n=16): (7,9+0,48) мг/дл, (8,46+1,23) мО/мл та (7,75+0,6) мг/дл, (7,57+1,93) мО/мл відповідно, проте значимість даних відмінностей не досягла достовірності (р>0,05) (рис. 3.1.2.9)

Рис. 3.1.2.9 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази в залежності від показника гемоглобіну серед хворих основної групи

Серед хворих без супутньої ХХН виявлені наступні відмінності: у підгрупі хворих з Hb > 120г / л (n = 20) рівень сечової кислоти сироватки крові і показник активності ксантиноксидази склали (7,69+0,51) мг/дл і (5,42+1,09) мО/мл відповідно, а у підгрупі з Hb<120г/л (n=8) – (8,15+1,33) мЕ/мл і (2,97+0,62) мО/мл відповідно (рис. 3.1.2.10)

Рис. 3.1.2.10 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази в залежності від показника гемоглобіну серед хворих групи порівняння.

Враховуючи відсутність отриманих достовірних даних щодо ймовірних взаємозв’язків рівня гемоглобіну крові та показників метаболізму ксантинів, ми прийшли до висновку, що наявність у хворих анемії не була пов’язана з розвитком порушень обміну ксантинів.

Також ми вивчили взаємозв'язок рівнів сечової кислоти сироватки крові і показників активності ксантиноксидази з розмірами лівого шлуночка серця: кінцево - діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево - систолічного розміру (КСР ЛШ), передньо - заднього розміру (ПЗР ЛШ), а також товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти сироватки крові і КСР ЛШ (r = 0,38, p <0,05), КДР ЛШ (r = 0,36, p <0,05), ПЗР ЛШ (r = 0, 4, p <0,05), а також з показниками ТЗС ЛШ (r = 0,2, p <0,05) (рис. 3.1.2.11).







Рис. 3.1.2.11 Взаємозв'язок рівнів сечової кислоти з розмірами лівого шлуночка серця обстежених хворих.

Таким чином, гіперурикемію можна розглядати в якості негативного фактору прогресуючої функціональної недостатності лівого шлуночка.

Не виявлено значущих взаємозв'язків між активністю ксантиноксидази і розмірами лівого шлуночка серця, однак відзначений прямий кореляційний зв'язок між показниками активності ксантиноксидази та ТЗС ЛШ (r = 0,2, p <0,05) (рис. 3.1.2.12).

Рис. 3.1.2.12 Взаємозв'язок активності ксантиноксидази з ТЗС ЛШ серця

**Отже, результати дослідження показали, що до факторів, які впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих з ХСН можна віднести функціональний клас ХСН, фракцію викиду лівого шлуночка, вік старше 75 років, порушення функції нирок. Так, підвищення рівнів сечової кислоти асоціюється зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка, наростанням функціонального класу ХСН.** Гіперурикемія є негативним метаболічним фактором прогресуючої функціональної недостатності лівого шлуночка хворих ХСН. Наведене підтверджується прямою кореляцією показників КСР (r=0,38, p<0,05), КДР (r=0,36, p<0,05), ПЗР (r=0,4, p<0,05), а також ТЗС (r=0,2, p<0,05) з рівнем сечової кислоти крові. Відзначено збільшення показників обміну ксантинів зі зниженням ШКФ, а також підвищення активності ксантиноксидази з віком.

Результати дослідження, представлені в розділі, опубліковано в працях:

1. Кушнір М.В. Порушення обміну ксантинів у хворих з хронічною серцевою недостатністю і супутньою хронічною хворобою нирок/ М.В. Кушнір // Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: матеріали всеукр. наук. – практ. конф., присвяч. дню науки в Україні, 19 травня 2011р.– Х.,2011.– С. 66;
2. Кушнир М.В. Гиперурикемия у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Кушнир, А.В. Бильченко // Медична наука і клінічна практика: минуле, сьогодення, майбутнє: матеріали науково – практичної конференції, 20 жовтня 2011р.– Х.,2011.– С. 127;
3. Коломієць М.В. Виявлення порушень обміну ксантинів у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутньою хронічною хворобою нирок / М.В. Коломієць // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – №3 (60). – С. 53–55;
4. Коломієць М.В. Фактори, які впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих на хронічну серцеву недостатність з та без супутньої хронічної хвороби нирок / М.В. Коломієць // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – №4 (61). – С. 72–75.
5. Коломієць М.В. Вивчення ролі безсимптомної гіперурикемії у хворих з хронічною серцевою недостатністю та супутньою хронічною хворобою нирок // М.В. Коломієць, О.В. Більченко // Український кардіологічний журнал: матеріали XIV національного конгресу кардіологів України, присвяченого 50-річчю Асоціації кардіологів України, 18-20 вересня.– Київ, 2013.– С. 249;
6. Kolomiiets M.V. The value of serum uric acid and xanthine oxidase activity in patients with chronic heart failure / M.V.Kolomiiets, A.V.Bilchenko // Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття: матеріали науково – практичної конференції, 23-24 квітня.– Х., 2015.– С. 147.
	1. **Вплив супутньої хронічної хвороби нирок на обмін ксантинів у хворих з хронічною серцевою недостатністю**

Наявність у хворих безсимптомної гіперурикемії негативно впливає на клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ХСН і пов'язане зі збільшенням рівня серцево - судинної смертності та числа повторних госпіталізацій у зв'язку з швидким прогресуванням серцевої недостатності [24;49].

Вважають, що окрім підвищення рівня сечової кислоти сироватки крові в умовах гіпоксії тканин у хворих ХСН відбувається зміна метаболічного шляху утворення сечової кислоти з посиленням трансформації ксантиноксидоредуктази в ксантиноксидазу [34]. Однак залишається нез'ясованим як змінюється метаболізм ксантинів у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок. Передбачається, що гіперурикемія може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером підвищеної активності ксантиноксидази, а не є наслідком зниження екскреції сечової кислоти нирками [42], проте дане припущення поки мало вивчено у клінічних дослідженнях.

Тому в даному розділі ми вивчили порушення обміну ксантинів у хворих ХСН з супутньою ХХН та оцінили її вплив на рівень сечової кислоти та активність ксантиноксидази.

Обстежено 112 хворих з ХСН, серед яких 72 – пацієнти основної групи (ХСН з супутньою ХХН) та 40 – хворі групи порівняння (ХСН без ХХН).

Рівень сечової кислоти сироватки крові хворих основної групи знаходився у діапазоні 3,1 – 14,77 мг/дл і в середньому склав (7,63+0,27) мг/дл; 95%ДІ, 7,09 – 8,16. Активність ксантиноксидази коливалася від 1,44 до 15,39 мО/мл і в середньому становила (7,51+0,77) мО/мл; 95% ДІ, 5,03 – 9,99. Серед хворих групи порівняння рівень сечової кислоти знаходився у межах 2,7 – 12,95 мг/дл і в середньому склав (7,46+0,39) мг/дл; 95% ДІ, 6,67 – 8,24. Активність ксантиноксидази визначалася від 0,81 до 12,13 мО/мл і в середньому дорівнювала (4,69+0,77) мО/мл; 95% ДІ, 2,06 – 7,33 (табл. 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Порушення обміну ксантинів у хворих ХСН залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група | Кількість хворих, n | Рівень сечової кислоти, мг/дл | Активність ксантиноксидази, мО/мл |
| ХСН з ХХН (основна група) | 72 | 7,63+0,27 | 7,51+0,77\* |
| ХСН без ХХН (група порівняння) | 40 | 7,46+0,39 | 4,69+0,77 |

Примітка. Достовірність різниці між групами: \* - р < 0,05

Отримані нами дані вказують на те, що у хворих основної групи визначаються більш високі рівні сечової кислоти в порівнянні з хворими групи порівняння, однак ця різниця не була достовірна (р = 0,73). Показники активності ксантиноксидази були достовірно вище у хворих ХСН з супутньою ХХН у порівнянні з хворими ХСН без ХХН (р <0,05).

При розподілі показників активності ксантиноксидази на квартилі виявлено, що мінімальні значення (<3,3 мО / мл) в основному визначалися у хворих ХСН без супутньої ХХН, в той час як більшість хворих ХСН із ХХН мали показники активності ксантиноксидази від 4,7 до 8,1 мО / мл (рис.3.3.1). Ці дані вказують на те, що у хворих із супутньою ХХН більш виражені зміни метаболізму ксантинів у порівнянні з хворими без ХХН.

Рис. 3.3.1 Розподіл хворих по групах залежно від активності ксантиноксидази.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та активністю ксантиноксидази в групах хворих ХСН із ХХН і ХСН без ХХН: r = 0,3 (р> 0,05) і r = 0,1 (р> 0,05) відповідно. Серед хворих основної групи відзначався достовірний негативний кореляційний зв'язок ШКФ з рівнем сечової кислоти і показниками активності ксантиноксидази: r = -0,3 (р <0,05) і r = -0,5 (р <0,05) відповідно. Серед хворих групи порівняння коефіцієнт кореляції ШКФ і рівня сечової кислоти склав -0,3, однак не досяг достовірності (р>0,05). При цьому у хворих даної групи виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок показників активності ксантиноксидази і ШКФ: r = -0,4 (р <0,05) (табл.3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Кореляційні зв'язки показників швидкості клубочкової фільтрації з рівнем сечової кислоти та активністю ксантиноксидази в групах обстежених хворих

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт Пірсона (r) |
| ХСН з ХХН | ХСН без ХХН |
| Рівень сечової кислоти | -0,3\* | -0,3 |
| Активність ксантиноксидази  | -0,5\* | -0,4\* |

Примітка. Достовірність кореляційного зв’язку : \* - р<0,05

Найбільшою мірою порушення обміну ксантинів виражені у хворих зі значеннями ШКФ ≤ 60 мл / хв / 1,73м2. Так, середнє значення рівня сечової кислоти у хворих з ШКФ ≤ 60 мл / хв / 1,73м2 в порівнянні з групою хворих з ШКФ> 60 мл / хв / 1,73м2 склало (8,21+0,29) мг/дл і (6,73+0,31) мг/дл відповідно (р<0,001), а активності ксантиноксидази – (8,72+0,8) мО/мл і (4,15+0,56) мО/мл відповідно (р<0,001).

Відзначено збільшення середнього рівня сечової кислоти і показника активності ксантиноксидази з підвищенням значень креатиніну сироватки крові обстежених хворих (рис. 3.3.2). Дані доводять наявність взаємозв'язку між функцією нирок і порушеннями обміну ксантинів.

Рис. 3.3.2 Зміна рівня сечової кислоти та активності ксантиноксидази в залежності від показників креатиніну крові.

Проведено аналіз порушень обміну ксантинів в залежності від наявності альбумінурії. У хворих з альбумінурією А1 виявлені достовірно більш високі рівні сечової кислоти сироватки крові порівняно з хворими з нормоальбумінурією: (8,22 + 0,38) мг / дл і (6,92 + 0,28) мг / дл (р <0,01). Показник активності ксантиноксидази також був вищий у хворих з альбумінурією А1, однак не досяг достовірності: (7,08+0,92) мО/мл і (5,86+0,79) мО/мл (р>0,05). Отримані дані підтверджують роль гіперурикемії в появі мікроальбумінурії, що співпадає з даними проведених популяційних досліджень [100].

Таким чином, в ході дослідження відзначено, що вираженість порушень обміну ксантинів у хворих ХСН з і без супутньої ХХН істотно відрізнялася і залежала від функціонального стану нирок. Так, у хворих з супутньою ХХН визначалися більш високі рівні сечової кислоти сироватки крові і достовірно більші показники активності ксантиноксидази в порівнянні з групою хворих ХСН без ХХН. Ці дані збігаються з результатами дослідження, в якому продемонстрована висока вираженість гіперурикемії у хворих з серцевою недостатністю та ХХН у порівнянні з хворими без ХХН, однак взаємозв'язок гіперурикемії з підвищеною смертністю спостерігався тільки у пацієнтів без ХХН [37; 42].

В нашому дослідженні на розвиток гіперурикемії у хворих ХСН з супутньою ХХН більший вплив справляла зміна метаболізму ксантинів, ніж порушення виведення сечової кислоти нирками, оскільки рівні сечової кислоти крові у хворих з і без супутньої ХХН істотно не відрізнялися, а показники активності ксантиноксидази були достовірно вищими в групі хворих ХСН із ХХН.

У деяких дослідженнях продемонстровано взаємозв'язок гіперурикемії зі зниженням ШКФ [77; 138]. Отримані нами дані вказують на наявність негативного кореляційного зв'язку ШКФ з рівнем сечової кислоти і показниками активності ксантиноксидази, що свідчить на користь негативного впливу на обмін ксантинів зниження фільтраційної та екскреторної функції нирок, при цьому чим більше виражені порушення клубочкової фільтрації, тим вище показники активності ксантиноксидази.

Резюме. У пацієнтів із супутньою ХХН **визначаються більш високі рівні сечової кислоти сироватки крові та достовірно більші показники активності ксантиноксидази в порівнянні з групою хворих ХСН без ХХН.**

Зниження ШКФ впливає на посилення ступеня гіперурикемії та зміну метаболізму ксантинів у бік оксидазного шляху утворення сечової кислоти та підвищення активності ксантиноксидази.

Порушення обміну ксантинів взаємопов'язані з появою альбумінурії А1: у хворих з альбумінурією А1 визначаються достовірно більш високі рівні сечової кислоти і показники активності ксантиноксидази сироватки крові, в порівнянні з хворими з нормоальбумінурією.

Результати дослідження, представлені в розділі, опубліковано в працях:

1. Коломиец М.В. Гиперурикемия у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Коломиец, А.В. Бильченко // Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування в практиці сімейного лікаря: матеріали наук. – практ. конф. з міжнародною участю, 18-19 квітня.– Х.,2012.– С. 61–62;
2. Коломиец М.В. Нарушения обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Коломиец // Неделя нефрологии в Москве 2013: материалы XIII международной школы-семинар под эгидой ISN и VIII Всероссийской научно-практической конференции РДО.– Нефрология и диализ.– 2013.– 15(4).– С. 334-335;
3. Коломієць М.В. Клініко – діагностичне значення вивчення ролі безсимптомної гіперурикемії у хворих хронічною серцевою недостатністю з та без супутньої хронічної хвороби нирок / М.В. Коломієць, О.В. Більченко // Матеріали наук. – практ. конф. молодих вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО, 27 листопада.– Х.,2013.– С. 44-45;
4. Коломиец М.В. Влияние сопутствующей хронической болезни почек на обмен ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью / М.В. Коломиец, А.В. Бильченко // Georgian Medical News.– 2014. – №11 (236). – С. 35–39;
5. Kolomiiets M. Up-regulations of xanthine pathway in chronic heart failure patients with concomitant chronic kidney disease / M. Kolomiiets, A. Bilchenko // European Journal of Heart Failure.– 2015.– 17(Suppl. 1).– Р. 250.
6. Коломієць М.В. Порушення обміну ксантинів у хворих хронічною серцевою недостатністю з супутньою хронічною хворобою нирок, але не у хворих хронічною серцевою недостатністю без хронічної хвороби нирок / М.В. Коломієць, О.В. Більченко, С.Б. Павлов // Український кардіологічний журнал: матеріали ХVІ Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23–25 вересня.– 2015. – № 1 (додаток). – С. 170–171.
	1. **Обмін ксантинів при прогресуванні хронічної серцевої недостатності: особливості порушень у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок**

Вираженість гіперурикемії посилювалася паралельно зі збільшенням тяжкості ХСН. Проте передбачається різна її біологічна та патофізіологічна значимість у хворих з та без дисфункції нирок [130]. Накопичені дані дозволяють припустити, що в прогресуванні серцевої недостатності. існує пряма патофізиологічна роль підвищення активності ксантиноксидази (КО). Деякі дослідження підтверджують можливість інгібіторів ксантиноксидази уповільнювати процеси прогресування хронічної хвороби нирок і знижувати кардіоваскулярний ризик [46; 61].

Проте роль порушень обміну ксантинів у хворих з поєднанням ХСН та ХХН залишається не вивченою до теперішнього часу

В даному розділі ми проаналізували обмін ксантинів у хворих ХСН залежно від наявності або відсутності у них супутньої ХХН на різних стадіях захворювання.

При порівнянні показників активності ксантиноксидази у хворих ХСН II ФК (n = 44) і III-IV ФК (n = 28) з супутньою ХХН відзначена тенденція в збільшенню активності ксантиноксидази з функціональним класом ХСН. Так, середнє значення активності КО у хворих ХСН II ФК за NYHA та супутньої ХХН склало (6,58+0,86) мО/мл, а у хворих з III-IV ФК по NYHA – (9,19+1,39) мО/мл (р=0,1). Рівень сечової кислоти в даній групі хворих також був достовірно вище у пацієнтів з III-IV ФК за NYHA порівняно з II ФК: (8,53+0,48) мг/дл і (7,07+0,29) мг/дл відповідно (p<0,05).

В групі хворих ХСН без супутньої ХХН показник активності ксантиноксидази був вище у підгрупі хворих з ФК II (n=21) в порівнянні з ФК III-IV (n=19), проте без достовірної різниці: (5,46+1,17) мО/мл та (3,76+0,93) мО/мл відповідно (p>0,05). Рівень сечової кислоти крові хворих ХСН з ФК III-IV за NYHA був достовірно вище, в порівнянні з групою хворих ХСН ФК II: (8,51+0,56) мг/дл та (6,43+0,48) мг/дл відповідно (р=0,008) (рис. 3.2.1).

Рис. 3.2.1 Відмінності в показниках активності ксантиноксидази та рівнях сечової кислоти в залежності від функціонального класу ХСН і наявності супутньої ХХН.

Примітка. Достовірність різниці між підгрупами з ФК II та ФК III-IV по NYHA: \* - p<0,05, \*\* - p=0,1, ° - p<0,01

При аналізі обміну ксантинів в підгрупах хворих ХСН з ФК II і III за NYHA залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН не виявлено достовірних відмінностей у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази між хворими ХСН ФК II за NYHA з супутньою ХХН та хворими ХСН ФК II без ХХН (р> 0,05).

При цьому в підгрупі хворих ХСН ФК III за NYHA показники активності ксантиноксидази були достовірно вище у хворих ХСН з супутньою ХХН у порівнянні з хворими без ХХН (p <0,01). Рівень сечової кислоти достовірно не відрізнявся (рис. 3.2.2).

Рис. 3.2.2 Відмінності в рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих ХСН II і III ФК залежно від наявності супутньої ХХН.

Крім того, виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок активності ксантиноксидази з ФК ХСН (r = 0,2 p <0,05) у хворих основної групи (ХСН із ХХН) (рис. 3.2.3)

Рис. 3.2.3 Взаємозв'язок активності ксантиноксидази з функціональним класом ХСН у хворих з супутньою ХХН.

Аналіз активності ксантиноксидази у хворих ХСН з супутньою ХХН залежно від фракції викиду лівого шлуночка виявив збільшення активності ксантиноксидази зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (r= -0,2 p<0,05) (рис. 3.2.4)

Рис. 3.2.4 Взаємозв'язок активності ксантиноксидази з фракцією викиду лівого шлуночка у хворих ХСН із ХХН.

В підгрупі хворих з ФВ≤45% (n=28) середній показник активності КО склав (9,03+1,34) мО/мл, у той час як у підгрупі хворих з ФВ>45% (n=44) - (6,67+0,91) мО/мл (p=0,1). Рівні сечової кислоти в даних підгрупах хворих достовірно не відрізнялися: (8,07+0,48) мг/дл та (7,33+0,31) мг/дл відповідно (р>0,05).

У групі хворих ХСН без супутньої ХХН активність ксантиноксидази була вище в підгрупі хворих з ФВ> 45% (n = 28) в порівнянні з підгрупою хворих з ФВ≤45% (n = 12), однак без достовірної різниці: (5,13+0,96) мО/мл і (3,67+1,29) мО/мл відповідно (p>0,05). При цьому рівень сечової кислоти в даній групі хворих був достовірно вище у пацієнтів з ФВ≤45%: (9,47+0,78) мг/дл і (6,57+0,37) мг/дл відповідно (р=0,001) (рис. 3.2.5).

Рис. 3.2.5 Відмінності в показниках активності ксантиноксидази та рівнях сечової кислоти в залежності від фракції викиду лівого шлуночка.

Примітка. Достовірність різниці між підгрупами з ФВ≤45% і ФВ>45%:

\*\* - p=0,1, ° - p<0,01

Виявлено достовірні відмінності в показниках активності ксантиноксидази між підгрупою хворих ХСН з ФВ≤45% залежно від наявності супутньої ХХН. Так, у хворих ХСН із ХХН активність ксантиноксидази була достовірно вище в порівнянні з хворими без ХХН: (9,03+1,34) мО/мл і (3,67+1,29) мО/мл відповідно (р=0,02). Також виявлена тенденція до більш високих значень рівнів сечової кислоти в підгрупі хворих з ФВ> 45% і супутньої ХХН у порівнянні з хворими даної підгрупи без ХХН: (7,33+0,31) мг/дл і (6,57+0,37) мг/дл відповідно (р=0,1) (рис. 3.2.6)

Рис. 3.2.6 Відмінності в рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих ХСН з ФВ≤45% і ФВ> 45% залежно від наявності супутньої ХХН.

На когорті обстежених хворих було продемонстровано негативний вплив гіперурикемії на тяжкість ХСН і прогресування функціонального класу серцевої недостатності незалежно від показників активності ксантиноксидази. Однак при розділі хворих на групи залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН виявлено, що у хворих ХСН із ХХН прогресування ФК було пов'язано як з підвищенням активності ксантиноксидази, так і з гіперурикемією. У той час як у хворих ХСН без супутньої ХХН - лише з підвищенням рівнів сечової кислоти сироватки крові (рис. 3.2.1).

Подібна тенденція виявлена при вивченні взаємозв'язків рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази з фракцією викиду лівого шлуночка. У когорті обстежених хворих показано збільшення показників урикемії зі зниженням ФВ лівого шлуночка серця незалежно від активності КО. Однак, при вивченні даних взаємозв'язків залежно від наявності супутньої ХХН виявлено, що у хворих із ХХН зниження ФВ взаємопов'язане з підвищенням активності ксантиноксидази, у той час як у хворих ХСН без супутньої ХХН - з підвищенням рівнів сечової кислоти крові (рис. 3.2.5).

Для вивчення активності ксантиноксидази у хворих залежно від тяжкості супутньої ХХН ми розділили хворих основної групи (ХСН із ХХН) на підгрупи: група I - хворі з ШКФ ≥ 60 мл / хв / 1,73м2 (n = 15), група II (n = 49) з ШКФ = 30-59 мл / хв / 1,73м2, група III (n = 8) з ШКФ <30 мл / хв / 1,73м2. Показники активності ксантиноксидази та рівні сечової кислоти зростали з прогресуванням ниркової дисфункції. Так, вони збільшилися відповідно від (3,96+0,74) мО/мл і (5,87+0,39) мг/дл (I група) до (10,41+3,58) мО/мл і (8,32+0,67) мг/дл (III группа) (р<0,05 та р<0,001 відповідо) (табл. 3.2.1)

Таблица 3.2.1

Середні рівні сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих ХСН із ХХН залежно від ШКФ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ШКФ, мл/хв/1,73м2 | Сечова кислота, мг/дл | Активність ксантиноксидази, мО/мл |
| I групаШКФ ≥ 60 | 5,87+0,39 | 3,96+0,74 |
| II групаШКФ = 59-30 | 8,12+0,32\* | 8,41+0,84\*\* |
| III групаШКФ < 30 | 8,32+0,67\*^ | 10,41+3,58°^ |

Примітка. Достовірність різниці:

* з I групою - \*р<0,001; \*\*р<0,01; °р<0,05;
* між II та III групами - ^р>0,05.

Взаємозв'язок підвищення активності ксантиноксидази з погіршенням функції нирок підтверджується виявленим значущим негативним кореляційним зв'язком між активністю ксантиноксидази і ШКФ (r = -0,5, p <0,05) (рис. 3.2.7).

Рис. 3.2.7 Взаємозв'язок активності ксантиноксидази з ШКФ у хворих ХСН і ХХН

Передбачається різна біологічна і патофізіологічна значимість гіперурикемії у хворих з та без дисфункції нирок [130]. Висловлена гіпотеза, що гіперурикемія без ХХН обумовлена гіперпродукцією сечової кислоти в умовах серцевої недостатності, в той час як гіперурикемія у пацієнтів з ХХН значною мірою пов'язана зі зниженням ниркової екскреції уратів [42]. Тому гіперурикемія пов'язана з розвитком несприятливих результатів у пацієнтів ХСН без супутньої ХХН.

У нашому дослідженні виявлено, що у пацієнтів ХСН із супутньою ХХН у міру прогресування функціонального класу ХСН, зниження фракції викиду лівого шлуночка відбувається збільшення активності ксантиноксидази та урикемії. При цьому показник активності ксантиноксидази у хворих на тяжку ХСН (ФК III за NYHA, ФВ≤45%) і супутньою ХХН був достовірно вище, в порівнянні з таким у хворих ХСН без ХХН.

У хворих ХСН без супутньої ХХН прогресування серцевої недостатності було взаємопов'язано зі збільшенням рівнів сечової кислоти сироватки крові, що чинить негативний вплив на клінічний перебіг і прогноз захворювання. Це співпадає з даними досліджень, в яких продемонстровано тісний взаємозв'язок сечової кислоти із тяжкістю ХСН, ризиком смертності та несприятливих результатів [59; 62; 72].

Деякі дослідження виявили взаємозв'язок рівнів сечової кислоти зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, однак інтерпретація цих даних складна з огляду на те, що ХХН може призводити до підвищення урикемії, так само, як гіперурикемія може викликати і посилювати ХХН. Більшість досліджень демонструють роль гіперурикемії як незалежного фактора ризику розвитку та прогресування ХХН [64; 82; 92]. Проте, аналізуючи прогресування ХХН 3-4 ст., більшість дослідників не знаходять незалежного зв'язку з рівнями сечової кислоти [85; 126]. Тому передбачається, що сечова кислота є маркером оксидативного стресу під впливом ксантиноксидази, а не медіатором захворювання. Це підтверджується даними про можливість алопуринолу сповільнювати прогресування ХХН [45].

У нашому дослідженні у хворих ХСН з супутньою ХХН в міру зниження ниркової функції (наростання рівня креатиніну і зниження ШКФ) відбувалося значуще підвищення активності ксантиноксидази, що доводить зміну метаболізму у хворих ХСН із ХХН у бік оксидазного шляху утворення сечової кислоти.

Резюме. В прогресуванні серцевої недостатності у хворих ХСН з супутньою ХХН значиму роль відіграють порушення обміну ксантинів. Так, підвищення активності ксантиноксидази взаємопов'язане з наростанням тяжкості ХСН (прогресуванням функціонального класу) (r=0,2 p<0,05), зниженням фракції викиду лівого шлуночка (r= -0,1 p<0,05) і швидкості клубочкової фільтрації (r = -0,5, p<0,05).

Результати дослідження, представлені в розділі, опубліковано в працях:

1. Бильченко А.В. Нарушения обмена ксантинов у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек / А.В. Бильченко, М.В. Кушнир // Щорічні терапевтичні читання: нові технології та міждисциплінарні питання у загально терапевтичній практиці: матеріали науково – практичної конференції, 14 – 15 квітня.– Х.,2011.– С. 23;
2. Кушнир М.В. Роль нарушений обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Кушнир, А.В. Бильченко // Медицина XXI століття: матеріали наук. – практ. конф. молодих вчених, присвяч. 150-річчю заснування Хар. мед. тов., 30 листопада.– Х.,2011.– С. 62;
3. Коломиец М.В. Нарушения обмена пуринов у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Коломиец, А.В. Бильченко // Щорічні терапевтичні читання: оптимізація профілактики, діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб: матеріали наук. – практ. конф., 19-20 квітня.– Х.,2012.– С. 116;
4. Коломієць М.В. Роль безсимптомної гіперурикемії у хворих з поєднанням хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок / М.В. Коломієць, О.В. Більченко // Медицина XXI століття: матеріали наук. – практ. конф. молодих вчених з міжнародною участю, 29 листопада.– Х.,2012.– С. 46;
5. Коломієць М.В. Безсимптомна гіперурикемія як незалежний фактор ризику у хворих з хронічною серцевою недостатністю та супутньою хронічною хворобою нирок / М.В. Коломієць // Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики: матеріали наук. – практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня.– Х.,2014.– С. 110-111.
	1. **Взаємозв'язок порушень обміну ксантинів з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН із супутньою ХХН**

Оксидативний стрес і ендотеліальна дисфункція є важливими ланками патогенезу ХСН, а також незалежними предикторами несприятливих результатів у хворих ХСН **[**32; 53]. Механізми розвитку даних порушень залишаються до кінця невивченими. В останні роки особливу увагу в механізмі розвитку оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції в умовах гіпоксії та ішемії тканин приділяється зміні метаболізму ксантинів.

Активність ксантиноксидази та її роль у механізмах розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН не вивчена до теперішнього часу. Тому в даному розділі ми проаналізували рівні сечової кислоти і показники активності ксантиноксидази в залежності від наявності дисфункції ендотелію у хворих ХСН з та без супутньої ХХН.

Для оцінки ендотеліальної дисфункції 48 хворим проведена проба з реактивною гіперемією. Приріст діаметра плечової артерії після чотирихвилинної манжеточної оклюзії (Δd) менше 10% від початкового, або вазоконстрикція трактувалися як наявність у хворих ендотеліальної дисфункції. Групу хворих з дисфункцією ендотелію (ДЕ) склали 52% хворих ХСН, серед яких 33% - з реакцією вазоконстрикції і 19% - з приростом діаметра плечової артерії <10%; групу хворих без ДЕ - 48% хворих ХСН (табл. 3.4.1).

При вивченні структури порушень функції ендотелію у хворих ХСН залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН виявлено, що серед хворих ХСН із ХХН було 50% хворих з нормальною вазодилатуючою функцією ендотелію, а серед хворих ХСН без ХХН - 44% хворих; приріст діаметра плечової артерії після оклюзії менше 10% від початкового реєструвався у 16% хворих ХСН із ХХН і у 25% - ХСН без ХХН. У 34% пацієнтів основної групи (ХСН із ХХН) і 31% пацієнтів групи порівняння (ХСН без ХХН) відзначалася реакція ангіоспазму у відповідь на оклюзію (табл. 3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Структура порушень вазодилатуючої функції ендотелію в групах обстежених хворих

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Приріст діаметра плечової артерії (Δd) | Загальна група(n=48) | ХСН з ХХН(n=32) | ХСН без ХХН(n=16) |
| Абсолютна кількість (n) | Відносна кількість (%) | Абсолютна кількість (n)) | Відносна кількість (%) | Абсолютна кількість (n) | Відносна кількість (%) |
| Норма (Δd>10%) | 23 | 48 | 16 | 50 | 7 | 44 |
| Δd<10% | 9 | 19 | 5 | 16 | 4 | 25 |
| Вазоконстрикція | 16 | 33 | 11 | 34 | 5 | 31 |

Відзначено, що в групі пацієнтів із ДЕ рівні сечової кислоти і активність ксантиноксидази вище, в порівнянні з групою хворих без ендотеліальної дисфункції. Так, середній рівень сечової кислоти склав (9,1+0,66) мг/дл і (7,27+0,46) мг/дл відповідно (р=0,03), а активність ксантиноксидази - (10,2+1,36) мО/мл і (4,72+0,72) мО/мл відповідно (р=0,001) (рис. 3.4.1).

Рис. 3.4.1 Відмінності в рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих з і без дисфункції ендотелію.

Примітка. ДЕ – дисфункція ендотелію

При порівнянні діаметра плечової артерії до і після оклюзії під час проведення проби з потікзалежною вазодилатацією в умовах реактивної гіперемії плечової артерії у хворих з і без дисфункції ендотелію виявлений початково менший діаметр плечової артерії (р<0,05), а також достовірно більший її діаметр після манжеточної оклюзії (р<0,001) у хворих з нормальною функцією ендотелію у порівнянні з хворими з ендотеліальною дисфункцією (табл. 3.4.2)

# Таблиця 3.4.2

# Зміна діаметра плечової артерії у хворих залежно від наявності дисфункції ендотелію

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Хворі з ДЕ | Хворі без ДЕ |
| Вихідний діаметр плечової артерії, мм | 4,27+0,12 | 3,82+0,19\* |
| Діаметр плечової артерії через 60 сек. після оклюзії, мм | 3,78+0,18 | 4,96+0,21\*\* |
| Приріст (Δd) діаметра плечової артерії, % | -9,1+2,8% | 31,2+5,6% |

Примітка. Достовірність різниці між групами:

\* - р<0,05

\*\* - р<0,001

 Для порівняння вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН з ХХН і хворих ХСН без ХХН ми вивчили відмінності в прирості діаметра плечової артерії після оклюзії в даних групах хворих. Середні значення вихідного діаметра плечової артерії та її діаметра після оклюзії достовірно не відрізнялися в групі хворих ХСН з супутньою ХХН у порівнянні з хворими ХСН без ХХН: вихідний діаметр – (4+0,15) мм та (3,95+0,19) мм відповідно (р>0,05); діаметр після оклюзії – (4,36+0,22) мм та (4,31+0,22) мм відповідно (р>0,05). Проте в середньому у хворих ХСН без ХХН приріст діаметра плечової артерії склав 12%, що відповідає нормальній функції ендотелію, в той час як у хворих ХСН із ХХН даний показник дорівнював 9,5%, що вказує на наявність ендотеліальної дисфункції у більшості хворих даної групи.

Відзначено також наявність сильних значущих негативних кореляційних зв'язків між рівнем сечової кислоти сироватки крові, активністю ксантиноксидази і показником приросту діаметра плечової артерії (Δd,%) у хворих обох груп (табл. 3.4.3)

Таблиця 3.4.3

Кореляційні зв'язки показника приросту діаметра плечової артерії (Δd,%) з рівнем сечової кислоти та активністю ксантиноксидази в групах обстежених хворих

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Коефіцієнт Пірсона (r) |
| ХСН з ХХН | ХСН без ХХН |
| Сечова кислота | -0,4\* | -0,2\* |
| Активність ксантиноксидази | -0,5\* | -0,6\* |

 Примітка. Достовірність кореляційного зв’язку:

 \* - р<0,05

При аналізі вираженості ендотеліальної дисфункції в залежності від динаміки урикемії виявлено, що у хворих ХСН з нормальним рівнем сечової кислоти (≤7 мг / дл) приріст діаметра плечової артерії після манжеточної оклюзії склав в середньому (21,6+2,4)%. З подальшим наростанням гіперурикемії показник приросту зменшився і досяг середнього значення (-0,3+7,8)% при рівні урикемії > 9 мг/дл (рис. 3.4.2)

Рис. 3.4.2 Зміна приросту діаметра плечової артерії (Δ,%) залежно від динаміки рівня сечової кислоти крові обстежених хворих.

Описану закономірність підтверджує наявність значущої негативної кореляційної залежності між рівнем сечової кислоти сироватки крові обстежених хворих і показником приросту діаметра плечової артерії (r = -0,3, p <0,05).

Більш виражені зміни виявлені при аналізі динаміки показника приросту діаметра плечової артерії залежно від активності ксантиноксидази. Так, при значеннях активності ксантиноксидази ≤ 6 мО / мл ми реєстрували нормальну функцію ендотелію: середнє значення приросту діаметра плечової артерії після оклюзії в середньому склало (24,5+6,6)%. Проте вже з підвищенням показника активності ксантиноксидази > 6 мО / мл відзначалася вазоспастична реакція плечової артерії у відповідь на оклюзію (рис. 3.4.3).

Рис. 3.4.3 Зміна приросту діаметра плечової артерії (Δ,%) залежно від динаміки показників активності ксантиноксидази крові обстежених хворих.

Крім того, ми виявили більш сильний негативний кореляційний зв'язок між активністю ксантиноксидази і показником приросту діаметра плечової артерії у когорті обстежених хворих (r = -0,6, p <0,05).

Для вивчення залежності ендотеліальної дисфункції від інших можливих факторів, крім рівня сечової кислоти та активності ксантиноксидази, ми досліджували взаємозв'язок змін діаметра плечової артерії з динамікою цифр систолічного, діастолічного артеріального тиску, фракції викиду лівого шлуночка і швидкості клубочкової фільтрації у хворих ХСН(рис. 3.4.4).

Рис. 3.4.4 Взаємозв'язок змін діаметра плечової артерії з рівнем сечової кислоти, активністю ксантиноксидази, ШКФ, ФВ і динамікою артеріального тиску.

Примітка. Достовірність кореляційного зв’язку:

\* - р<0,05

Виявлено, що зміна показника приросту діаметра плечової артерії у обстежених хворих також залежала від вихідних рівнів систолічного артеріального тиску і фракції викиду лівого шлуночка. Так, чим вище у хворих ХСН цифри САТ і показники ФВ лівого шлуночка, тим краще функція ендотелію (приріст діаметра плечової артерії більше). Дане спостереження підтверджує висловлену нами раніше гіпотезу про те, що поліпшення виживання хворих ХСН з високими рівнями САТ може бути обумовлено зниженням оксидативного стресу за рахунок зменшення активності ксантиноксидази, а також поліпшенням ендотеліальної функції. Також зазначено, що зі зниженням фракції викиду відбувається поглиблення дисфункції ендотелію.

Таким чином, отримані нами дані вказують на важливу роль системи ксантиноксидази в механізмі розвитку ендотеліальної дисфункції. У недавніх проведених дослідженнях висунута гіпотеза, що застосування інгібіторів ксантиноксидази може бути пов'язано з поліпшенням функції ендотелію [87; 67; 137]. І оскільки, як було зазначено вище, ендотеліальна дисфункція є предиктором несприятливих наслідків у хворих ХСН, можна припустити, що зниження активності ксантиноксидази буде супроводжуватися поліпшенням клінічного перебігу ХСН і прогнозу захворювання у даних хворих.

Також ми виявили, що у хворих ХСН з супутньою ХХН переважали явища дисфункції ендотелію, про що свідчить порушення ендотелійзалежної вазодилатації у цій групі хворих на відміну від пацієнтів ХСН без ХХН, у яких в більшості випадків відзначалася нормальна функція ендотелію у відповідь на оклюзію. Раніше відзначено, що приріст діаметра плечової артерії не залежав від ШКФ, а також продемонстровано достовірно більшу активність ксантиноксидази у хворих ХСН із ХХН у порівнянні з хворими без ХХН. Це дозволяє припустити, що ендотеліальна дисфункція у хворих ХСН із ХХН пов'язана з більшою виразністю процесів оксидативного стресу та гіпоксії в даній групі хворих.

Резюме. Порушення обміну ксантинів взаємопов’язані з розвитком ендотеліальної дисфункції: рівні сечової кислоти та активність ксантиноксидази у хворих з дисфункцією ендотелію достовірно перевищують такі в групі хворих з нормальною функцією ендотелію*.* Приріст діаметра плечової артерії після оклюзії в групі хворих ХСН без ХХН в середньому склав 12%, а у хворих ХСН з ХХН – 9,5%, що вказує на більш виражену ступінь порушення ендотеліальної функціїу більшості пацієнтів групи ХСН з ХХН*.* Зниження здатності судин до вазодилятації у хворих ХСН взаємопов’язане з підвищенням рівня сечової кислоти (r=-0,3, p<0,05) та активності ксантиноксидази (r=-0,6, p<0,05), а також зі зниженням систолічного артеріального тиску (r=0,2, p<0,05) та фракції викиду лівого шлуночка (r=0,4, p<0,05).

Результати дослідження, представлені в розділі, опубліковано в працях:

1. Коломієць М.В. Взаємозв'язок гіперурикемії з ендотеліальною дисфункцією у хворих хронічною серцевою недостатністю із супутньою хронічною хворобою нирок/ М.В. Коломієць // Наукові і практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів: матеріали наук. – практ. конф. З міжнародною участю, 6 листопада.– Х.,2014.– С. 176;
2. Коломиец М.В. Взаимосвязь нарушений обмена ксантинов с развитием эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Коломиец, А.В. Бильченко, С.Б. Павлов // Український терапевтичний журнал. – 2015. – №3. – С. 39–43.
3. Коломієць М.В. Гіперурикемія як предиктор смертності у хворих з хронічною серцевою недостатністю та супутньою хронічною хворобою нирок / Коломієць М.В., Більченко О.В. // Мультидисциплінарний підхід – ключ до успішної терапевтичної науки та практики: матеріали наук. – практ. конф., 18 жовтня.– Х.,2012.– С. 111;
4. Коломієць М.В. Вивчення ролі порушень обміну ксантинів у хворих хронічною серцевою недостатністю з та без супутньої хронічної хвороби нирок / Коломієць М.В., Більченко О.В. // Щорічні терапевтичні читання: лікувально – діагностичні технології сучасної терапії, 25-26 квітня 2013р.– Х.,2013.– С. 147;
	1. **Корекція порушень обміну ксантинів у хворих хронічною серцевою недостатністю із спутньою хронічною хворобою нирок**

**3.5.1 Вплив рекомендованої терапії ХСН на рівень сечової кислоти та активність ксантиноксидази сироватки крові.**

Аналіз літературних даних дозволяє зробити висновок про необхідність своєчасного виявлення та адекватного лікування порушень обміну ксантинів у хворих ХСН і ХХН.

Основними препаратами в лікуванні хворих з ХСН є діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або сартани, β-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [9]. Однак вплив даних груп препаратів на обмін ксантинів вивчено недостатньо, а отримані результати щодо деяких з них вкрай суперечливі. Вважається, що різні серцево – судинні препарати, головним чином інгібітори АПФ, пов'язані з розвитком гіперурикемії за рахунок зниження екскреції сечової кислоти [24]. Діуретики, β-адреноблокатори, блокатори рецепторів ангіотензину II, крім лосартану, також сприяють розвитку гіперурикемії [25]. Проте у відношенні діуретиків показано, що лише петльові, тиазидні та тиазидоподібні діуретики пов'язані з підвищеним ризиком розвитку гіперурикемії, в той час як калійзберігаючі - ні [21].

Найбільш добре вивчений вплив на гіперурикемію лосартану [89; 122]. Окрім урикозуричної дії даний препарат має здатність усувати дисфункцію ендотелію, а також надає нефропротективний ефект за рахунок зниження добової екскреції альбуміну, уповільнення темпів падіння ШКФ. Доведено, що після лікування лосартаном протягом 6 місяців спостерігається достовірне зниження рівня сечової кислоти [89].

Проте не менш переконливі дані отримані щодо ефективності застосування у хворих ХСН і ХХН інгібіторів ксантиноксидази (зокрема, алопуринолу). Терапія інгібіторами ксантиноксидази може бути найбільш ефективна в зниженні внутрішньоклітинної сечової кислоти, оскільки вони блокують внутрішньоклітинну продукцію в тій же мірі, що і знижують позаклітинні рівні сечової кислоти.. Також, як вказувалося раніше, встановлена можливість алопуринолу знижувати серцево - судинний ризик у пацієнтів з ХСН і сповільнювати прогресування ХХН.

Враховуючи наявність суперечливих даних щодо впливу на рівні сечової кислоти різних груп препаратів, рекомендованих для лікування хворих з ХСН, а також відсутність досліджень з вивчення їх ефектів на обмін ксантинів у хворих з поєднаною патологією (ХСН з ХХН), ми вивчили вплив даних груп препаратів на рівні сечової кислоти і активність ксантиноксидази, а також проаналізували відмінності в ефективності терапії у хворих ХСН залежно від наявності супутньої ХХН.

* + - 1. **Вплив діуретиків на обмін ксантинів.**

У схему терапії хворих з ХСН увійшли петльові, тіазидні та тіазидоподібні діуретичні препарати. Фуросемід в середній дозі (50,8+3,04) мг/д отримували 50 (44,6%) пацієнтов, торасемид в дозі (19,4+1,26) мг/д – 35 (31,3%) хворих, гідрохлортіазид в дозі (19,8+7,3) мг/д – 13 (11,6%) хворих та індапамід в дозі 2,5 мг/д – 5 (4,5%) пацієнтів. Не отримували діуретичну терапію 19 (17%) хворих.

При порівнянні середніх рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази крові хворих, які отримували діуретичну терапію з групою хворих, які її не отримували виявлено, що вихідні значення урикемії були вище у хворих, які отримували діуретики у порівнянні з хворими без діуретиків: (7,76+0,25) мг/дл і (6,48+0,35) мг/дл відповідно (р<0,01). Активність ксантиноксидази в даних групах хворих достовірно не відрізнялась: (6,11+0,62) мО/мл і (7,67+1,73) мО/мл відповідно (р>0,05) (рис. 3.5.1.1.1).

Рис. 3.5.1.1.1 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих, які отримували і не отримували діуретичну терапію.

Відзначено також, що рівень сечової кислоти сироватки крові прямо пропорційно залежав від дози петльового діуретика (r=0,2, p<0,05).

Однак, порівнявши показники урикемії та активність ксантиноксидази до і після двотижневої терапії в стаціонарі обстежених хворих, ми виявили, що рівень сечової кислоти в них становив (7,59+0,32) мг/дл до лікування та (7,76+0,25) мг/дл після лікування (р>0,05), а активність ксантиноксидази – (6,11+0,62) мО/мл та (6,54+0,6) мО/мл відповідно (р>0,05).

Також ми порівняли вплив діуретиків на динаміку рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази залежно від наявності або відсутності у хворих супутньої ХХН. Так, у хворих основної групи (ХСН із ХХН) включення до складу терапії тіазидних діуретиків призводило до підвищення як рівнів сечової кислоти, так і показників активності ксантиноксидази (р> 0,05), а у хворих групи порівняння (ХСН без ХХН) - була тенденція до підвищення активності ксантиноксидази на фоні прийому петльових (р = 0,1) і тіазидних (р> 0,05) діуретиків (рис. 3.5.1.1.2).

# Рис. 3.5.1.1.2 Вплив петльових та тіазидних діуретиків на рівні сечової кислоти і активність ксантиноксидази в групах обстежених хворих.

Таким чином, отримані нами дані вказують на негативний вплив діуретичної терапії на обмін ксантинів, який виражається у підвищенні рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази. Це співпадає з результатами проведених досліджень, в яких показано, що застосування діуретиків призводить до підвищення рівнів сечової кислоти [102; 121]. Проте наростання урикемії в них пов’язують зі зниженням екскреції сечової кислоти нирками. Отримані ж нами дані дозволяють припустити, що індукована діуретиками гіперурикемія пов'язана з підвищенням утворення сечової кислоти за рахунок посилення активності ксантиноксидази.

# Вплив блокаторів ренін – ангіотензин - альдостеронової системи (РААС) на обмін ксантинів

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) отримував 61 хворий, серед яких 38 пацієнтів основної групи (ХСН із ХХН) і 23 - групи порівняння (ХСН без ХХН). Серед інгібіторів АПФ хворі отримували лізиноприл в середній дозі (10,4+1,4) мг/д, еналаприл – (14+1,9) мг/д, периндоприл – (6,25+1,3) мг/д та раміприл – (4,2+0,8) мг/д. Відмічена тенденція до більших показників урикемії в групі хворих, які отримували інгібітори АПФ в порівнянні зі хворими, які їх не отримували*:* (7,85+0,31) мг/дл та (7,14+0,32) мг/дл відповідно (р=0,1). Показники активності ксантиноксидази достовірно не відрізнялися: (6,25+0,78) мО/мл та (6,48+0,88) мО/мл відповідно (р>0,05) (рис. 3.5.1.2.1).

\*р=0,1

Рис. 3.5.1.2.1 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих, які отримували і не отримували інгібітори АПФ.

При розподілі хворих на підгрупи залежно від наявності супутньої ХХН відзначено зниження урикемії та активності ксантиноксидази під впливом терапії інгібіторами АПФ у хворих ХСН із ХХН і зростання активності ксантиноксидази в підгрупі хворих ХСН без ХХН, проте дані зміни показників не досягли достовірності (р> 0,05) (рис. 3.5.1.2.2).

# Рис. 3.5.1.2.2 Вплив інгібіторів АПФ на рівні сечової кислоти (СК) та активність ксантиноксидази (КО) в групах обстежених хворих.

Враховуючи відсутність отриманих в нашому дослідженні достовірних даних щодо впливу інгібіторів АПФ на показники обміну ксантинів, можна лише припустити, що препарати даної групи здатні підвищувати рівні сечової кислоти, не впливаючи на активність ксантиноксидази.

Сартани у складі комплексної терапії отримували 45 пацієнтів (30 хворих основної групи і 15 - групи порівняння), з яких 32 - лосартан (23 хворих ХСН із ХХН і 9 - ХСН без ХХН) в середній дозі (62,5+4,5) мг/д. При цьому у хворих, які отримували сартани (кандесартан (середня доза (14,3+4,5) мг/д і валсартан (148,6+11,6) мг/д) рівні сечової кислоти та активність ксантиноксидази достовірно не відрізнялися від групи хворих, які їх не отримували: (7,67+0,73) мг/дл та (7,9+0,29) мг/дл (р>0,05); (6,19+1,52) мО/мл та (6,37+0,66) мО/мл (р>0,05) відповідно. Проте у хворих, які приймали лосартан, рівень сечової кислоти сироватки крові був достовірно нижчим в порівнянні зі хворими, які не отримували лосартан у складі терапії: (6,74+0,37) мг/дл та (7,86+0,27) мг/дл відповідно (р<0,05). Активність ксантиноксидази в даних групах хворих достовірно не відрізнялася: (6,33+1,11) мО/мл та (6,34+0,68) мО/мл (р>0,05) (рис.3.5.1.2.3).

\*р<0,05

Рис. 3.5.1.2.3 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих, які отримували і не отримували лосартан.

В нашому дослідженні не було отримано достовірних даних щодо впливу на обмін ксантинів препаратів групи блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ кандесартана і валсартана в ході двотижневої терапії у стаціонарі (рис. 3.5.1.2.4).

Рис. 3.5.1.2.4 Вплив сартанів (крім лосартану) на рівні сечової кислоти (СК) і активність ксантиноксидази (КО) в групах обстежених хворих.

Існує думка, що використання інгібіторів АПФ, а також блокаторів рецепторів ангіотензину (окрім лосартана) призводить до підвищення рівнів сечової кислоти [24]. Отримані нами дані про вплив на обмін ксантинів блокаторів РААС вказують на незначне зниження урикемії та активності ксантиноксидази при включенні до складу терапії інгібіторів АПФ у хворих ХСН із ХХН, а також підвищення активності ксантиноксидази під впливом інгібіторів АПФ у хворих ХСН без ХХН. Додавання до складу терапії ХСН кандесартана або валсартана не чинить істотного впливу на обмін ксантинів.

* + - 1. **Вплив антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів на обмін ксантинів**

З антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) 52 хворих отримували спіронолактон в середній дозі (50,5+2) мг/д, серед них 33 хворих ХСН із ХХН і 19 - ХСН без ХХН. Виявлено, що середні рівні сечової кислоти були достовірно вищими у групі хворих, які у складі комплексної терапії отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон), в порівнянні зі хворими, які їх не отримували: (8,33+0,38) мг/дл та (6,84+0,22) мг/дл відповідно (р<0,01). Показники активності ксантиноксидази були декілька вище у пацієнтів, які не отримували спіронолактон, проте без достовірних відмінностей: (6,84+0,82) мО/мл та (5,84+0,83) мО/мл (р>0,05) (рис. 3.5.1.3.1).

\*р<0,01

Рис. 3.5.1.3.1 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих, які отримували і не отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

Через 2 тижні лікування в загальній когорті обстежених хворих на фоні терапії, яка включала спіронолактон, рівні сечової кислоти знизилися з (8,33+0,38) мг/дл до (7,76+0,39) мг/дл, а показники активності ксантиноксидази зросли з (5,84+0,83) мО/мл до (6,23+0,87) мО/мл, проте без достовірної різниці (р>0,05).

При розподілі хворих на підгрупи залежно від наявності супутньої ХХН виявлено незначне зниження рівнів сечової кислоти і підвищення активності ксантиноксидази в обох підгрупах хворих, проте дані зміни не досягли достовірної різниці (р> 0,05) (рис. 3.5.1.3.2).

# Рис. 3.5.1.3.2 Вплив антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів на рівні сечової кислоти (СК) і активність ксантиноксидази (КО) в групах обстежених хворих.

В даний час великі надії покладають на антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів як групу препаратів, що сприяють зниженню серцево - судинного ризику у хворих із ХХН [22]. Проте їх вплив на рівні сечової кислоти не вивчені. В нашому дослідженні достовірні дані були отримані лише у відношенні сечової кислоти, тому можна припустити, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів чинять негативний вплив на обмін ксантинів, підвищуючи показники урикемії.

* + - 1. **Вплив β-блокаторів на обмін ксантинів**

У складі терапії ХСН 43 пацієнта (26 хворих ХСН з ХХН і 17 - ХСН без ХХН) отримували β-блокатори: бісопролол в середній дозі (3,8+0,4) мг/д, карведілол – (15+4,3) мг/д, небіволол – (3+0,5) мг/д. Відзначено тенденцію до більш високих показників активності ксантиноксидази в групі хворих, що приймали β-адреноблокатори, в порівнянні з хворими, які їх не отримували: (7,76 + 1,04) мО / мл і (5,48 + 0,66) мО / мл відповідно (р = 0,07). Відмінностей у рівнях сечової кислоти крові відзначено не було: (7,53 + 0,41) мг / дл і (7,51 + 0,26) мг / дл відповідно (р>0,05) (рис. 3.5.1.4.1).

\*р=0,07

Рис. 3.5.1.4.1 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих, які отримували і не отримували β-адреноблокатори (β-аб).

Не виявлено істотного впливу даної групи препаратів на рівні сечової кислоти в загальній когорті обстежених хворих через 2 тижні лікування в стаціонарі: так, вони склали (7,53+0,41) мг / дл до лікування та (7,57 + 0,53) мг / дл після лікування (р>0,05). Активність ксантиноксидази дещо знизилася, проте без достовірних відмінностей: (7,76+1,04) мО / мл до лікування і (6,88+0,88) мО / мл після лікування (р>0,05). При розподілі хворих на підгрупи відзначено зниження активності ксантиноксидази при включенні до складу терапії β-блокаторів у підгрупі хворих ХСН із ХХН, однак без достовірної різниці в показниках до і після терапії (р> 0,05).

Є лише припущення, що β-блокатори сприяють підвищенню рівнів сечової кислоти [24; 111]. Враховуючи отримані нами результати, можна лише припускати здатність β-адреноблокаторів чинити негативний вплив на метаболізм ксантинів, підвищуючи активність ксантиноксидази у хворих з ХСН. Суттєвого впливу на рівні сечової кислоти нами виявлено не було.

* + - 1. **Вплив серцевих глікозидів на обмін ксантинів**

У складі комбінованої терапії 36 хворих (по 18 пацієнтів основної і групи порівняння) отримували серцеві глікозиди (СГ) (дігоксин) в дозі 0,00025 мг/д за схемою. Виявлено, що значення урикемії у хворих, які їх отримували, перевищували значення у пацієнтів без додавання глікозидів в терапію ХСН: (8,79 + 0,5) мг / дл і (7,03 + 0,22) мг / дл відповідно (р<0,01). При цьому відзначена більша активність ксантиноксидази у хворих, які не отримували серцеві глікозиди, в порівнянні з хворими, що їх отримували, проте дані зміни мали лише тенденцію до достовірності: (7,08 + 0,76) мО / мл і (4,85 + 0, 78) мО / мл відповідно (р = 0,07) (рис. 3.5.1.5.1).

\*р<0,01

\*\*р=0,07

\*

Рис. 3.5.1.5.1 Відмінності у рівнях сечової кислоти та активності ксантиноксидази у хворих, які отримували і не отримували серцеві глікозиди (СГ).

Але при аналізі рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази на фоні терапії в стаціонарі достовірної динаміки даних показників при додаванні серцевих глікозидів у хворих ХСН з ХХН та ХСН без ХХН виявлено не було. Так, в групі хворих ХСН з ХХН рівень сечової кислоти до лікування в середньому склав (8,99+0,8) мг/дл, а після двох тижнів лікування – (9,29+1,1) мг/дл (р>0,05).. Показники активність ксантиноксидази склали відповідно (6,07+0,95) мО/мл та (5,69+1,4) мО/мл (р>0,05). У хворих групи порівняння рівень сечової кислоти до лікування склав (8,62+0,6) мг/дл та (7,93+0,9) мг/дл після лікування (р>0,05), а активність ксантиноксидази відповідно – (4,44+0,97) мО/мл та (5,92+1,2) мО/мл (р>0,05). Тому, спираючись на достовірні дані, можна лише припустити, що серцеві глікозиди здатні підвищувати рівні сечової кислоти крові, але не за рахунок збільшення активності ксантиноксидази.

* + 1. **Диференційований підхід до терапії хворих ХСН з супутньою ХХН**

Враховуючи доведений гіпоурикемічний ефект лосартану у хворих ХСН, ми оцінили його вплив на обмін ксантинів в загальній когорті обстежених хворих, а також залежно від наявності або відсутності у них супутньої ХХН.

Виявлено, що у хворих, які у складі комплексної терапії в стаціонарі приймали лосартан, рівень сечової кислоти сироватки крові збільшився з (6,74+0,37) мг/дл до (6,93+0,66) мг/дл (р>0,05), а показник активності ксантиноксидази знизився з рівня (6,33+1,11) мО/мл до (6,18+0,94) мО/мл (р>0,05). При розподілі хворих на групи залежно від наявності супутньої ХХН виявлено, що у хворих ХСН без супутньої ХХН під впливом терапії лосартаном відбувалося зниження рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази, однак без достовірних відмінностей (р> 0,05). На відміну від цього, у хворих ХСН із ХХН на тлі даної терапії рівень сечової кислоти і показники активності ксантиноксидази збільшилися (р> 0,05) (рис. 3.5.2.1).

Рис. 3.5.2.1 Динаміка рівня сечової кислоти та активності ксантиноксидази під впливом терапії лосартаном в групах обстежених хворих

При вивченні динаміки показників обміну ксантинів під впливом терапії лосартаном у хворих ХСН із ХХН залежно від тяжкості ХСН виявлено, що у хворих з тяжкою ХСН (III ФК за NYHA) більш виражено наростання показника активності ксантиноксидази. Так, в ході терапії він збільшився на 66% у хворих ХСН III ФК за NYHA із супутньою ХХН у порівнянні з підвищенням на 13% в підгрупі хворих з ФК II за NYHA. Підвищення рівнів сечової кислоти в даних підгрупах хворих було практично однаковим при початково більш високих показниках урикемії до лікування в підгрупі хворих з ФК III за NYHA (табл. 3.5.2.1).

Таблиця 3.5.2.1

Динаміка показників обміну ксантинів під впливом терапії лосартаном у хворих ХСН із ХХН залежно від функціонального класу серцевої недостатності

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ФК II за NYHA | ФК III за NYHA |
| До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Сечова кислота, мг/дл | 6,13+0,48 | 6,46+1,02 | 8,14+0,88\* | 8,44+1,52 |
| Активність ксантиноксидази, мО/мл | 5,12+1,42 | 5,77+1,17 | 6,72+0,5 | 11,13+3,28\*\* |

Примітка. Достовірність різниці між підгрупами ФК II та ФК III за NYHA: \* р<0,05, \*\*р=0,1.

Також ми проаналізували зміну рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази під впливом комплексної терапії, що включає лосартан, у обстежених хворих ХСН із супутньою ХХН залежно від ШКФ. У підгрупі хворих з ШКФ <60 мл / хв / 1,73м2 (n = 15) в порівнянні з підгрупою хворих з СКФ ≥ 60 мл / хв / 1,73м2 (n = 8) відзначені достовірно більш високі вихідні рівні сечової кислоти (до лікування ) і тенденція до більш високих показників активності ксантиноксидази після проведеної терапії (табл. 3.5.2.2).

Таблиця 3.5.2.2

Динаміка показників обміну ксантинів під впливом терапії лосартаном у хворих ХСН із ХХН залежно від швидкості клубочкової фільтрації

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м2(n= 8) | ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2(n= 15) |
| До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Сечова кислота, мг/дл | 5,3+0,51 | 7,22+2,75 | 7,76+0,57\* | 7,20+0,81 |
| Активність ксантиноксидази, мО/мл | 4,15+1,46 | 5,18+1,42 | 7,15+0,53 | 9,93+2,24\*\* |

Примітка. Достовірність різниці між підгрупами ШКФ≥60мл/хв та ШКФ<60 мл/хв: \* р<0,01, \*\*р=0,1

Як видно з наведеної таблиці, більш значуще підвищення активності ксантиноксидази в ході терапії відзначалося в підгрупі хворих з ШКФ <60 мл / хв: показник збільшився на 39% від вихідного порівняно з підвищенням на 25% в підгрупі хворих з ШКФ≥60мл / хв.

Резюме. Існує думка, що використання діуретиків, β-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, а також блокаторів рецепторів ангіотензину (крім лосартана) призводить до підвищення рівнів сечової кислоти [24; 102; 121]. В ході дослідження ми відзначили негативний вплив на обмін ксантинів діуретичної терапії, який виражався у збільшенні рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази після лікування. Це дозволяє припустити, що індукована діуретиками гіперурикемія пов'язана з підвищенням утворення сечової кислоти за рахунок посилення активності ксантиноксидази.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та серцеві глікозиди здатні підвищувати рівні сечової кислоти, не впливаючи на активність ксантиноксидази. В дослідженні не виявлено значущого впливу на метаболізм ксантинів препаратів групи інгібіторів АПФ та β-адреноблокаторів.

Єдиним препаратом з доведеним гіпоурикемічним, урикозурічним ефектом, який обумовлений унікальними властивостями молекули даної речовини, є лосартан [56; 58; 122]. Проте дослідження по вивченню його ефектів проведені окремо на хворих ХСН та ХХН. Отримані нами дані також вказали на те, що зниження рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази під впливом комбінованої терапії, що включає лосартан, відбувалося лише у хворих ХСН без супутньої ХХН. Однак при наявності у хворих ХСН супутньої ХХН додавання до стандартної терапії лосартана не тільки не призводить до його належного гіпоурикемічних ефекту, а навпаки, сприяє підвищенню рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази сироватки крові. При цьому, дане підвищення залежить від тяжкості захворювання: у хворих ХСН III ФК за NYHA та ШКФ<60 мл/мин підвищення активності ксантиноксидази більш значимо. Таким чином, при наявності у хворих ХСН супутньої ХХН застосування лосартана не призводить до зниження рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази, а тому потребує включення до складу комплексної терапії препаратів групи інгібіторів ксантиноксидази, враховуючи підвищення показника активності ксантиноксидази у даної групи хворих.

Результати дослідження, представлені в розділі, опубліковано в працях:

1. Кушнир М.В. Коррекция нарушений обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической болезнью почек / М.В. Кушнир, А.В. Бильченко / Проблеми безперервної медичної освіти та науки.– 2012.– №1(5).– С. 64–69;
2. Коломієць М.В. Корекція порушень обміну ксантинів у хворих на хронічну серцеву недостатність з супутньою хворобою нирок / М.В. Коломієць // Внесок молодих спеціалістів в розвиток науки і практики: всеукр. науково – практична конференція, 17 травня.– 2012.– Усна доповідь;
3. Коломієць М.В. Безсимптомна гіперурикемія у хворих хронічною серцевою недостатністю з та без супутньої хронічної хвороби нирок та її корекція / М.В. Коломієць // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання: матеріали наук.-практичн. конф., 7 листопада.– Х.,2013.– С. 153;
4. Коломієць М.В. Вплив рекомендованої терапії хворих хронічною серцевою недостатністю на обмін ксантинів / М.В. Коломієць // Український терапевтичний журнал. – 2014. – №1. – С. 46–49;
5. Коломієць М.В. Диференційований підхід до терапії хворих хронічною серцевою недостатністю з супутньою хронічною хворобою нирок та наявністю безсимптомної гіперурикемії / М.В. Коломієць, О.В. Більченко // Український кардіологічний журнал: матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, 23-25 вересня.– К.,2014.– С. 149.

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

ХСН залишається актуальною медико – соціальною проблемою і стає однією з основних складових захворюваності і смертності від патології серцево – судинної системи[1]. У зв’язку з високим рівнем захворюваності та смертності хворих з ХСН все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити прогноз хворих ХСН та ефективність проведеної терапії. Одним з таких маркерів сьогодні вважають рівень сечової кислоти сироватки крові, як серцево – судинний фактор ризику та предиктор несприятливих результатів у хворих ХСН[76].

Наявність у хворих безсимптомної гіперурикемії негативно впливає на клінічний перебіг ХСН і пов’язано з підвищенням рівня серцево – судинної смертності та числа повторних госпіталізацій у зв’язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності [24; 49]*.*

У ході проведених експериментальних досліджень висунуто гіпотезу, що окрім підвищення рівня сечової кислоти сироватки крові в умовах гіпоксії тканин у хворих ХСН відбувається зміна метаболічного шляху утворення сечової кислоти з посиленням трансформації ксантиноксидоредуктази в ксантиноксидазу [34]. Це в свою чергу призводить до утворення одночасно з сечовою кислотою реактивних форм кисню, посиленню оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та активації системного запалення [41]. Проте дане припущення до теперішнього часу залишається не вивченим у клінічних дослідженнях. Саме тому в даному дослідженні ми вирішили проаналізувати активність ксантиноксидази у хворих з ХСН.

Вважається також, що зв'язок сироваткової концентрації сечової кислоти із серцево – судинною захворюваністю значно сильніше у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації [96]. Однак залишається нез'ясованим як змінюється метаболізм ксантинів у хворих з супутньою ХХН. Передбачається, що гіперурикемія може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером підвищеної активності ксантиноксидази, а не є наслідком зниження екскреції сечової кислоти нирками [42], проте дана гіпотеза поки також мало вивчена.

Враховуючи вищеописані дані та припущення, а також відсутність клінічних досліджень, які б їх підтверджували або спростовували, метою нашого дисертаційного дослідження сталопідвищення ефективності терапії хворих ХСН із супутньою хронічною хворобою нирок на підставі вивчення особливостей порушень обміну ксантинів.

Досягнення поставленої мети вимагало вирішення наступних завдань:

1. Вивчити порушення обміну ксантинів у хворих ХСН та фактори, що на нього впливають;
2. Оцінити вплив супутньої ХХН на порушення обміну ксантинів у хворих з ХСН;
3. Дослідити особливості порушень обміну ксантинів при прогресуванні ХСН;
4. Визначити взаємозв'язок порушень обміну ксантинів з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН із супутньою ХХН;
5. З’ясувати вплив рекомендованої терапії ХСН на рівень сечової кислоти та активність ксантиноксидази сироватки крові та розробити диференційовану терапію хворих ХСН із супутньою ХХН.

Під час виконання роботи було обстежено 112 хворих хронічною серцевою недостатністю, серед яких 72 – із супутньою хронічною хворобою нирок та 40 – ХСН без ХХН. Етіологічними факторами ХСН в обстежених хворих були ІХС та АГ. Хворі знаходились на обстеженні та лікуванні у 1 терапевтичному відділі Харківської міської клінічної лікарні швидкої невідкладної медичної допомоги.

Вік обстежених коливався від 49 до 94 років, в середньому становив (72,5+0,98) років.

В процесі виконання дослідження були використані наступні методи: оцінка обміну ксантинів шляхом визначення рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази сироватки крові. Рівень сечової кислоти визначався за допомогою ферментативного колориметричного тесту, РАР-методу з антиліпідним фактором. Активність ксантиноксидази – фотометрично з використанням набору Xanthine Oxidase Activity Assay Kit, фирмы Sigma-aldrich, USA.

В роботі використані загальноклінічні методики: вивчення скарг та анамнезу, об'єктивних даних, результатів загальних аналізів крові і сечі, визначення альбумінурії. Функціональний стан нирок оцінювали на підставі визначення концентрації креатиніну крові, швидкості клубочкової фільтрації. Для розрахунку ШКФ рекомендовано використовувати формулу, розроблену Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, 2009) [81], оскільки при її використанні отримані дані найбільш наближені до виміряної ШКФ [123]:

GFR = 141 \* min (Scr/κ,1)α \* max (Scr/κ,1) – 1.209 \* 0.993вік \* 1.018 [для жінок] \* 1.159 [для афроамериканців],

де GFR – швидкість клубочкової фільтрації,

Scr – рівень креатиніну сироватки крові (мг/дл),

κ відповідає 0.7 для жінок та 0.9 для чоловіків,

α відповідає –0.329 для жінок та –0.411 для чоловіків,

min відповідає мінімальному Scr/κ або 1,

max відповідає максимальному Scr/κ або 1.

Клініко-інструментальне дослідження включало електрокардіографію за допомогою 12-ти канального електрокардіографа ЮКАРД-100 з аналізом серцевого ритму та зубців; ехокардіоскопію з вимірюванням фракції викиду лівого шлуночка та його розмірів (кінцево-систолічний, кінцево-діастолічний, передньо-задній та товщину задньої стінки) за допомогою апарату Siemens AcUSON SC 2000 (Siemens Medical Solution, Mountain View, США); ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з визначенням розмірів печінки, діаметра нижньої порожнистої вени, розмірів нирок та стану їх паренхіми.

З метою оцінки стану ендотелію проведена ендотелій-залежна вазодилятація плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією [109] на фоні використання лінійного датчика з частотним діапазоном 7МГц за методикою, вперше розробленою D. Celermajer і співавтор. [23].

Визначення варіанту та функціонального класу серцевої недостатності проводилося згідно рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності 2013 року [9]. Стадія ХХН встановлювалася відповідно до класифікації, затвердженої ІV Національним з’їздом нефрологів України 2013 року [6].

Згідно наших спостережень встановлено високу виявляємість безсимптомної гіперурикемії при ХСН. Так, в нашому дослідженні безсимптомна гіперурикемія (підвищення рівня сечової кислоти сироватки крові *≥* 7,0 мг/дл у чоловіків та ≥ 6 мг/дл у жінок) була виявлена у 70 пацієнтів зі 112 обстежених (62,5%). При цьому, серед хворих ХСН із супутньою ХХН підвищені рівні сечової кислоти реєструвалися у 47 пацієнтів з 72 (65,3%), а серед хворих ХСН без ХХН – у 23 осіб з 40 (57,5%). Таким чином, виявляємість безсимптомної гіперурикемії у хворих ХСН з ХХН досить висока и перевищує таку у хворих ХСН без супутньої ХХН на 7,8% (р<0,05). Отримані нами дані щодо поширеності безсимптомної гіперурикемії при ХСН співпадають з даними епідеміологічних досліджень та регістрів, в яких продемонстровано, що вона може досягати 60% [10; 75; 106].

Гіперурикемія негативно впливає на клінічний перебіг ХСН і пов'язана з прогресуванням функціонального класу серцевої недостатності. Так за результатами нашого дослідження у хворих з функціональним класом III за NYHA рівень сечової кислоти був достовірно вище в порівнянні з групою хворих з ФК II: (8,5+0,39) мг/дл та (6,88+0,25) мг/дл відповідно (р<0,01). Показники активності ксантиноксидази були також вище у хворих з ФК III, проте не досягли достовірності.

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти сироватки крові та фракцією викиду лівого шлуночка (r = -0,3, р <0,05). У хворих з систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВ ≤ 45%) визначалися достовірно більш високі рівні сечової кислоти в порівнянні з хворими з ФВ > 45%: (8,43 + 0,42) мг / дл і (7,03 + 0,24) мг / дл (р<0,001). Показники активності ксантиноксидази достовірно не відрізнялися. Також відзначено, що у хворих з безсимптомною гіперурикемією ФВ лівого шлуночка була нижче в порівнянні з хворими без порушень обміну ксантинів (р=0,05).

Отримані нами дані щодо негативного впливу гіперурикемії на перебіг ХСН узгоджуються з результатами дослідження, в якому продемонстровано, що концентрація сечової кислоти статистично значимо підвищується у крові хворих з ХСН, причому вираженість гіперурикемії посилюється паралельно зі збільшенням тяжкості ХСН [99]. Крім того відзначено, що безсимптомна гіперурикемія є більш значущим предиктором серцево - судинної смертності, ніж фракція викиду лівого шлуночка, незважаючи на те, що рівень сечової кислоти має з нею сильну негативну кореляцію і позитивну кореляцію з тиском в легеневій артерії [108].

Нами було виявлено, що з підвищенням рівня сечової кислоти сироватки крові структурно-функціональні параметри лівого шлуночку мали більш негативні показники (прямий кореляційний зв'язок між урикемією та КСР ЛШ (r = 0,38, р <0,05), КДР ЛШ (r = 0,36, р <0,05), ПЗР ЛШ (г = 0, 4, р <0,05), ТЗС ЛШ (r = 0,2, р <0,05). Це у свою чергу дає підстави думати про гіперурикемію як про негативний фактор прогресуючої функціональної недостатності лівого шлуночка, яка згодом призводить до проявів ХСН.

Продовжує переважати точка зору, що незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень у кардіологічних хворих є високий артеріальний тиск. Однак при ХСН спостерігається парадоксальний ефект в оцінці ризику смертності. Так, дані проведених досліджень свідчать про те, що підвищення системного артеріального тиску супроводжується збільшенням виживання хворих з ХСН [15; 91. Проте зв'язок низького артеріального тиску і поганого прогнозу хворих з ХСН не деталізовано. Нами отримані дані по зниженню активності ксантиноксидазы з підвищенням цифр артеріального тиску у обстежених хворих. Так, середній показник активності ксантиноксидази у підгрупі хворих з рівнем САТ < 140 мм рт ст склав (6,73+1,53) мО/мл; з рівнем САТ 140 – 160 мм рт ст –(7+1,02) мО/мл; при САТ 160 – 180 мм рт ст – (5,97+0,87) мО/мл, а при рівні САТ ≥ 180 мм рт ст – знизився до значення (4,27+0,83) мО/мл Подібна тенденція мала місце й при підвищенні рівнів ДАТ: в підгрупі хворих з ДАТ < 90 мм рт ст показник активності ксантиноксидази склав (6,21+0,93) мО/мл, при ДАТ 90 – 110 мм рт ст – (6,72+0,81) мО/мл, а при підвищенні ДАТ більше 110 мм рт ст – знизився до (5,34+0,95) мО/мл. Тому можна припустити, що у хворих ХСН з високими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску відбувається уповільнення процесів оксидативного стресу за рахунок зменшення активності ксантиноксидази.

При аналізі порушень обміну ксантинів у хворих ХСН залежно від віку встановлено, що з віком, як у чоловіків, так і в жінок, асоціюється підвищення показників активності ксантиноксидази крові. Так у осіб старечого віку (більше 75 років) активність ксантиноксидази була у 1,36 разів вища в порівнянні з хворими похилого віку (менше 75 років). У чоловіків визначалися більш високі показники урикемії та активності ксантиноксидази (7,7+0,35) мг/дл та (6,67+0,91) мО/мл відповідно), порівняно з жінками (7,36+0,29) мг/дл та (5,98+0,73) мО/мл відповідно), проте значимість відмінностей не досягла достовірності (р>0,05).

Для вивчення порушень обміну ксантинів залежно від рівня гемоглобіну у хворих основної (ХСН із ХХН) і групи порівняння (ХСН без ХХН) ми розділили дані групи на підгрупи: хворі з нормальним рівнем гемоглобіну (Hb> 120 г / л) та хворі з анемією (Hb <120г / л). В результаті ми прийшли до висновку, що наявність у хворих анемії не була пов’язана з розвитком порушень обміну ксантинів.

Найчастіше виникнення гіперурикемії пов'язують з нирковою дисфункцією при ХСН [12]. Одночасно існуюче пошкодження нирок і серця не дозволяє остаточно з'ясувати причинно-наслідковий зв'язок щодо гіперурикемії при ХСН. Виникає порочне коло, коли порушення урикозуричної функції нирок на тлі серцево-судинної патології призводить до підвищення вмісту сечової кислоти в крові, а гіперурикемія викликає подальше погіршення ниркової функції.

 В нашому дослідженні значення функції нирок у розвитку порушень обміну ксантинів доводить виявлений негативний кореляційний зв'язок ШКФ з показниками активності ксантиноксидази (r = -0,7, р<0,05) і рівнями сечової кислоти сироватки крові хворих ХСН (r = -0,3, р<0,05). Найбільшою мірою порушення обміну ксантинів виражені у хворих зі значеннями ШКФ ≤ 60 мл / хв / 1,73м2. Так, середнє значення рівня сечової кислоти у хворих зі ШКФ ≤ 60 мл / хв / 1,73м2 в порівнянні з групою хворих з ШКФ> 60 мл / хв / 1,73м2 склало (8,21+0,29) мг / дл і (6,73+0,31) мг / дл відповідно (р<0,001), а активності ксантиноксидази - (8,72+0,8) мО / мл і (4,15+0,56) мО / мл відповідно (р<0,001).

При порівнянні показників урикемії та активності ксантиноксидази в групах хворих в залежності від наявності чи відсутності супутньої хронічної хвороби нирок відзначені достовірно вищі показники активності ксантиноксидази у хворих ХСН із супутньою ХХН у порівнянні з хворими ХСН без ХХН: (7,51+0,77) мО/мл; 95%ДІ, 5,03 – 9,99 та (4,69+0,77) мО/мл; 95%ДІ, 2,06 – 7,33 відповідно (р<0,05). Рівні сечової кислоти сироватки крові також були вищими у групі хворих ХСН з ХХН, однак ця різниця не була достовірною (р = 0,73).

На те, що у хворих ХСН з ХХН зміни метаболізму ксантинів виражені більше, ніж у хворих ХСН без ХХН вказують також отримані результати, що мінімальні значення активності ксантиноксидази (<3,3 мО / мл) в основному визначалися у хворих ХСН без супутньої ХХН, в той час як більшість хворих ХСН із ХХН мали ці показники в діапазоні від 4,7 до 8,1 мО / мл.

На когорті обстежених хворих було продемонстровано негативний вплив гіперурикемії на клінічний перебіг ХСН і прогресування функціонального класу серцевої недостатності незалежно від показників активності ксантиноксидази. Однак при розділі хворих на групи залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН виявлено, що у хворих ХСН із ХХН прогресування ФК було пов'язано як з підвищенням активності ксантиноксидази, так і з гіперурикемією. У той час як у хворих ХСН без супутньої ХХН - лише з підвищенням рівнів сечової кислоти сироватки крові. Так, середнє значення активності ксантиноксидази у хворих ХСН II ФК за NYHA та супутньою ХХН склало (6,58 + 0,86) мО / мл, а у хворих з III-IV ФК за NYHA - (9,19 + 1,39) мО / мл (р = 0,1). Рівень сечової кислоти в даній групі хворих також був достовірно вище у пацієнтів з III-IV ФК за NYHA порівняно з II ФК: (8,53 + 0,48) мг / дл і (7,07 + 0,29) мг / дл відповідно (p <0,05). В групі хворих ХСН з ФК III-IV по NYHA без супутньої ХХН в порівнянні з хворими ХСН ФК II достовірно вищим був тільки рівень сечової кислоти: (8,51+0,56) мг/дл та (6,43+0,48) відповідно (р<0,01), в той час як різниця в показниках активності ксантиноксидази не досягла достовірної різниці. Крім того, у хворих ХСН з ХХН виявлений достовірний прямий кореляційний зв'язок між функціональним класом ХСН та активністю ксантиноксидази (r=0,2 p<0,05).

Подібна тенденція виявлена при вивченні взаємозв'язків рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази з фракцією викиду лівого шлуночка. При їх аналізі в залежності від наявності в обстежених хворих супутньої ХХН відзначено, що у хворих із ХХН зниження ФВ взаємопов'язане з підвищенням активності ксантиноксидази, у той час як у хворих ХСН без супутньої ХХН - з підвищенням рівнів сечової кислоти крові. Так виявлено збільшення активності ксантиноксидази зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка у хворих ХСН з ХХН (r = -0,2 p <0,05). При порівнянні підгруп хворих з ФВ≤45% та ФВ>45% достовірна різниця у хворих ХСН з ХХН була виявлена в показниках активності ксантиноксидази: (9,03+1,34) мО/мл в підгрупі з ФВ≤45% та (6,67+0,91) мО/мл – з ФВ>45% (p=0,1). При цьому в групі хворих ХСН без ХХН достовірно вищим у підгрупі з ФВ≤45% був рівень сечової кислоти: (9,47+0,78) мг/дл і (6,57+0,37) мг/дл відповідно (р<0,01), а активність ксантиноксидази достовірно не відрізнялася.

Передбачається різна біологічна і патофізіологічна значимість гіперурикемії у хворих з та без дисфункції нирок [130]. Висловлена гіпотеза, що гіперурикемія без ХХН обумовлена гіперпродукцією сечової кислоти в умовах серцевої недостатності, в той час як гіперурикемія у пацієнтів з ХХН значною мірою пов'язана зі зниженням ниркової екскреції уратів [42]. Тому гіперурикемія пов'язана з розвитком несприятливих результатів у пацієнтів ХСН без супутньої ХХН. І оскільки вплив супутньої ХХН на рівні сечової кислоти залишається не визначеним до теперішнього часу, аналіз її впливу на показники урикемії та активність ксантиноксидази став предметом вивчення в нашому дослідженні.

Нами встановлено, що у пацієнтів ХСН із супутньою ХХН при прогресуванні функціонального класу ХСН, зниженні фракції викиду лівого шлуночка відбувається значуще збільшення активності ксантиноксидази та урикемії. При цьому показник активності ксантиноксидази у хворих на тяжку ХСН (ФК III за NYHA, ФВ≤45%) із супутньою ХХН був достовірно вище, в порівнянні з таким у хворих ХСН без ХХН: (10,31+1,47) мО/мл і (4,13+0,97) мО/мл (p<0,01) відповідно (ФК III за NYHA) та (9,03+1,34) мО/мл и (3,67+1,29) мЕ/мл (р<0,05) відповідно (ФВ≤45%).

В ході нашого дослідження було також продемонстровано, що вираженість порушень обміну ксантинів була взаємопов’язана зі ступенем тяжкості супутньої ХХН. Так показники активності ксантиноксидази та рівні сечової кислоти зростали з прогресуванням ниркової дисфункції: вони збільшувалися відповідно від (3,96+0,74) мО/мл та (5,87+0,39) мг/дл (група хворих з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м2) до (10,41+3,58) мО/мл та (8,32+0,67) мг/дл (група з ШКФ<30 мл/хв/1,73м2) (р<0,05 и р<0,001 відповідно). Взаємозв'язок підвищення активності ксантиноксидази з погіршенням функції нирок підтверджується виявленим значущим негативним кореляційним зв'язком між активністю ксантиноксидази та ШКФ (r = -0,5, p <0,05) в групі хворих ХСН з ХХН.

Передбачається, що у пацієнтів з ХХН сечова кислота є маркером оксидативного стресу під впливом ксантиноксидази, а не медіатором захворювання. Це підтверджується даними про можливість інгібіторів ксантиноксидази сповільнювати прогресування ХХН [45]. У нашому дослідженні в міру зниження ниркової функції у хворих ХСН з супутньою ХХН відбувалося значуще підвищення активності ксантиноксидази, що доводить зміну метаболізму у хворих ХСН із ХХН з редуктазного в сторону оксидазного шляху утворення сечової кислоти.

Проведено аналіз порушень обміну ксантинів в залежності від наявності альбумінурії. У хворих з альбумінурією А1 виявлені достовірно більш високі рівні сечової кислоти сироватки крові порівняно з хворими з нормоальбумінурією: (8,22+0,38) мг/дл і (6,92+0,28) мг/дл (р <0,01). Показник активності ксантиноксидази також був вищий у хворих з альбумінурією А1, однак не досяг достовірності: (7,08+0,92) мО/мл і (5,86+0,79) мО/мл (р>0,05). Отримані дані підтверджують роль гіперурикемії в появі мікроальбумінурії (альбумінурії А1), що співпадає з даними проведених популяційних досліджень [100].

Важливими ланками патогенезу, а також незалежними предикторами несприятливих результатів у хворих з ХСН є оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція [32; 53]. Особлива увага в механізмі їх розвитку в умовах гіпоксії та ішемії тканин надається змінам метаболізму ксантинів. Деякі дослідники вважають, що оксидативний стрес найбільшою мірою пов'язаний саме з посиленням активності ксантиноксидази та збільшенням вироблення реактивних форм кисню [110]. Розвиток ж ендотеліальної дисфункції пов’язують з гіперурикемією [55], оскільки маються дані щодо здатності сечової кислоти знижувати вивільнення і біодоступність оксиду азоту [103], а також активність eNOS [105], що призводить до втрати здатності судин до ендотелійзалежної вазодилятації.

З метою оцінки рівнів сечової кислоти та показників активності ксантиноксидази в залежності від наявності дисфункції ендотелію у хворих ХСН з та без супутньої ХХН нами було проведено пробу з потік залежною вазодилятацією в умовах реактивної гіперемії плечової артерії. Відзначено, що в групі пацієнтів з дисфункцією ендотелія рівні сечової кислоти і активність ксантиноксидази вище, в порівнянні з групою хворих без ендотеліальної дисфункції. Так, середній рівень сечової кислоти склав (9,1 + 0,66) мг / дл і (7,27 + 0,46) мг / дл відповідно (р<0,05), а активність ксантиноксидази - (10,2 + 1,36) мО / мл і (4,72 + 0,72) мО / мл відповідно (р< 0,01).

Для порівняння вираженості ендотеліальної дисфункції у хворих ХСН із ХХН і хворих ХСН без ХХН ми вивчили відмінності в прирості діаметра плечової артерії після оклюзії в даних групах хворих. В середньому у хворих ХСН без ХХН приріст діаметра плечової артерії склав 12%, в той час як у хворих ХСН із ХХН даний показник дорівнював 9,5%, що вказує на наявність ендотеліальної дисфункції у більшості хворих даної групи.

При аналізі вираженості ендотеліальної дисфункції в залежності від динаміки урикемії виявлено, що у хворих ХСН з нормальним рівнем сечової кислоти (≤7 мг / дл) приріст діаметра плечової артерії після манжетової оклюзії склав в середньому (21,6+2,4)%. З подальшим наростанням гіперурикемії показник приросту зменшувався і досяг середнього значення (-0,3+7,8)% при рівні урикемії > 9 мг / дл. Описану закономірність підтверджує наявність значущої негативної кореляційної залежності між рівнем сечової кислоти сироватки крові обстежених хворих і показником приросту діаметра плечової артерії (r = -0,3, p <0,05).

Більш виражені зміни виявлені при аналізі динаміки показника приросту діаметра плечової артерії залежно від активності ксантиноксидази. Так, при значеннях її активності ≤ 6 мО / мл ми реєстрували нормальну функцію ендотелію: середнє значення приросту діаметра плечової артерії після оклюзії в середньому склало (24,5 + 6,6)%. Проте вже з підвищенням показника активності ксантиноксидази > 6 мО / мл відзначалася вазоспастична реакція плечової артерії у відповідь на оклюзію. Крім того, ми виявили більш сильний негативний кореляційний зв'язок між активністю ксантиноксидази і показником приросту діаметра плечової артерії у когорті обстежених хворих (r = -0,6, p <0,05).

Ми також дослідили залежність ендотеліальної дисфункції від інших можливих факторів, окрім рівня сечової кислоти та активності ксантиноксидази. Виявлено, що зміни показника приросту діаметра плечової артерії у обстежених хворих також залежали від вихідних рівнів систолічного артеріального тиску і фракції викиду лівого шлуночка. Так, чим вище у хворих ХСН цифри систолічного артеріального тиску, тим краще функція ендотелію (приріст діаметра плечової артерії більше) (r=0,2, р<0,05). Дане спостереження підтверджує висловлену нами раніше гіпотезу про те, що поліпшення виживання хворих ХСН з високими рівнями систолічного артеріального тиску може бути обумовлено зниженням оксидативного стресу за рахунок зменшення активності ксантиноксидази, а також поліпшенням ендотеліальної функції. Зазначено також, що зі зниженням фракції викиду відбувається поглиблення дисфункції ендотелію (r=0,4, р<0,05). Приріст діаметра плечової артерії не залежав від швидкості клубочкової фільтрації.

Оскільки у хворих ХСН із супутньою ХХН прояви дисфункції переважали, про що свідчить порушення ендотелійзалежної вазодилатації у цій групі хворих на відміну від пацієнтів ХСН без ХХН, у яких в більшості випадків відзначалася нормальна функція ендотелію у відповідь на оклюзію, можна припустити, що ендотеліальна дисфункція у хворих ХСН із ХХН пов'язана з більшою виразністю процесів оксидативного стресу та гіпоксії.

Отримані нами дані вказують на важливу роль системи ксантиноксидази в механізмі розвитку ендотеліальної дисфункції. В недавніх дослідженнях висунута гіпотеза, що застосування інгібіторів ксантиноксидази може бути пов'язано з поліпшенням функції ендотелію [67; 87; 137]. І оскільки ендотеліальна дисфункція є предиктором несприятливих наслідків у хворих ХСН, можна припустити, що зниження активності ксантиноксидази буде супроводжуватися поліпшенням клінічного перебігу ХСН і прогнозу захворювання у даних хворих.

Враховуючи наявність суперечливих даних щодо впливу на рівні сечової кислоти різних груп препаратів, рекомендованих для лікування хворих з ХСН, а також відсутність досліджень з вивчення їх ефектів на обмін ксантинів у хворих з поєднаною патологією (ХСН з ХХН), ми вивчили вплив даних груп препаратів на рівні сечової кислоти і активність ксантиноксидази, а також проаналізували відмінності в ефективності терапії у хворих ХСН залежно від наявності супутньої ХХН.

Виявлено, що у хворих, які отримували діуретичну терапію, вихідні рівні сечової кислоти були достовірно вищими в порівнянні зі хворими, які її не отримували: (7,76+0,25) мг/дл та (6,48+0,35) мг/дл відповідно (р<0,01). Активність ксантиноксидази в даних групах хворих достовірно не відрізнялася: (6,11+0,62) мО/мл та (7,67+1,73) мО/мл відповідно (р>0,05). Однак, порівнявши показники урикемії та активність ксантиноксидази до і після двотижневої терапії в стаціонарі обстежених хворих, ми виявили, що рівень сечової кислоти в них становив (7,59+0,32) мг/дл до лікування та (7,76+0,25) мг/дл після лікування (р>0,05), а активність ксантиноксидази – (6,11+0,62) мО/мл та (6,54+0,6) мО/мл відповідно (р>0,05). Таким чином, отримані нами дані вказують на негативний вплив діуретичної терапії на обмін ксантинів, який виражається у підвищенні рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази. Це співпадає з результатами проведених досліджень, в яких показано, що застосування діуретиків призводить до підвищення рівнів сечової кислоти [102; 121]. Проте наростання урикемії в них пов’язують зі зниженням екскреції сечової кислоти нирками. Отримані ж нами дані дозволяють припустити, що індукована діуретиками гіперурикемія пов'язана з підвищенням утворення сечової кислоти за рахунок посилення активності ксантиноксидази.

Існує думка, що використання інгібіторів АПФ, а також блокаторів рецепторів ангіотензину (окрім лосартана) призводить до підвищення рівнів сечової кислоти [24]. Нами була відмічена тенденція до більших показників урикемії в групі хворих, які отримували інгібітори АПФ в порівнянні зі хворими, які їх не отримували: (7,85+0,31) мг/дл та (7,14+0,32) мг/дл відповідно (р=0,1). Показники активності ксантиноксидази достовірно не відрізнялися: (6,25+0,78) мО/мл та (6,48+0,88) мО/мл відповідно (р>0,05). Відзначено також, що на фоні двотижневого стаціонарного лікування зареєстровано зниження урикемії та активності ксантиноксидази під впливом терапії, яка включала інгібітори АПФ, у хворих ХСН з ХХН та підвищення активності ксантиноксидази у хворих ХСН без ХХН (р>0,05). Проте, враховуючи відсутність отриманих в нашому дослідженні достовірних даних щодо впливу інгібіторів АПФ на показники обміну ксантинів, можна лише припустити, що препарати даної групи здатні призводити до наростання урикемії, не впливаючи на активність ксантиноксидази.

Вважають, що застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у хворих із ХХН може сприяти зниженню серцево - судинного ризику, однак доки їх вплив на рівні сечової кислоти сироватки крові не відомий [22]. В нашому дослідженні виявлено, що середні рівні сечової кислоти були достовірно вищими у групі хворих, які у складі комплексної терапії отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон), в порівнянні зі хворими, які їх не отримували: (8,33+0,38) мг/дл та (6,84+0,22) мг/дл відповідно (р<0,01). Показники активності ксантиноксидази були декілька вище у пацієнтів, які не отримували спіронолактон, проте без достовірних відмінностей: (6,84+0,82) мО/мл та (5,84+0,83) мО/мл (р>0,05). Однак, через 2 тижні лікування в загальній когорті обстежених хворих на фоні терапії, яка включала спіронолактон, рівні сечової кислоти знизилися з (8,33+0,38) мг/дл до (7,76+0,39) мг/дл, а показники активності ксантиноксидази зросли з (5,84+0,83) мО/мл до (6,23+0,87) мО/мл, проте без достовірної різниці (р>0,05). І оскільки достовірні дані були отримані лише у відношенні сечової кислоти, можна припустити, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів чинять негативний вплив на обмін ксантинів, підвищуючи показники урикемії.

Нами відзначено тенденцію до більш високих показників активності ксантиноксидази в групі хворих, що приймали β-адреноблокатори, в порівнянні з хворими, які їх не отримували: (7,76 + 1,04) мО / мл і (5,48 + 0,66) мО / мл відповідно (р = 0,07). Відмінностей у рівнях сечової кислоти крові відзначено не було: (7,53 + 0,41) мг / дл і (7,51 + 0,26) мг / дл відповідно (р>0,05). Є лише припущення, що β-блокатори сприяють підвищенню рівнів сечової кислоти [24; 111]. Враховуючи отримані результати, можна лише припускати здатність β-адреноблокаторів підвищувати активність ксантиноксидази у хворих з ХСН. Суттєвого впливу на рівні сечової кислоти нами виявлено не було.

Аналізуючи вплив групи серцевих глікозидів, виявлено, що значення урикемії у хворих, які їх отримували, перевищували значення у пацієнтів без додавання глікозидів в терапію ХСН: (8,79 + 0,5) мг / дл і (7,03 + 0,22) мг / дл відповідно (р<0,01). При цьому відзначена більша активність ксантиноксидази у хворих, які не отримували серцеві глікозиди, в порівнянні з хворими, що їх отримували, проте дані зміни мали лише тенденцію до достовірності: (7,08 + 0,76) мО / мл і (4,85 + 0, 78) мО / мл відповідно (р = 0,07). Але при аналізі рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази на фоні терапії в стаціонарі достовірної динаміки даних показників при додаванні серцевих глікозидів у хворих ХСН з ХХН та ХСН без ХХН виявлено не було. Тому, спираючись на достовірні дані, можна лише припустити, що серцеві глікозиди здатні підвищувати рівні сечової кислоти крові, але не за рахунок збільшення активності ксантиноксидази.

Також ми проаналізували вплив групи блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ на обмін ксантинів. Вважається, що препарати даної групи, окрім лосартану, сприяють розвитку гіперурикемії [25], а лосартан є єдиним препаратом з доведеним гіпоурикемічним, урикозурічним ефектом, який обумовлений унікальними властивостями молекули даної речовини [56; 58; 122]. В нашому дослідженні не було виявлено впливу на обмін ксантинів препаратів групи блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ кандесартана і валсартана. Так, у хворих, які їх отримували рівні сечової кислоти та активність ксантиноксидази достовірно не відрізнялися від групи хворих, які їх не отримували: (7,67+0,73) мг/дл та (7,9+0,29) мг/дл (р>0,05); (6,19+1,52) мО/мл та (6,37+0,66) мО/мл (р>0,05) відповідно. Проте у хворих, які приймали лосартан, рівень сечової кислоти сироватки крові був достовірно нижчим в порівнянні зі хворими, які не отримували лосартан у складі терапії: (6,74+0,37) мг/дл та (7,86+0,27) мг/дл відповідно (р<0,05). Активність ксантиноксидази в даних групах хворих достовірно не відрізнялася: (6,33+1,11) мО/мл та (6,34+0,68) мО/мл (р>0,05).

Отримані нами дані також вказали на те, що зниження рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази під впливом комбінованої терапії, що включає лосартан, відбувалося лише у хворих ХСН без супутньої ХХН. Однак при наявності у хворих ХСН супутньої ХХН додавання до стандартної терапії лосартана не тільки не призводить до його належного гіпоурикемічних ефекту, а навпаки, сприяє підвищенню рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази сироватки крові. При цьому, дане підвищення залежало від тяжкості захворювання. Так, у хворих ХСН III ФК за NYHA з супутньою ХХН показник активності ксантиноксидази збільшився на 66% у порівнянні з підвищенням на 13% в підгрупі хворих з ФК II за NYHA. Підвищення рівнів сечової кислоти в даних підгрупах хворих було практично однаковим при початково більш високих показниках урикемії в підгрупі хворих з ФК III за NYHA. Відзначено також, що більш значуще підвищення активності ксантиноксидази в ході терапії відзначалося в підгрупі хворих з ШКФ<60 мл/хв: показник збільшився на 39% від вихідного порівняно з підвищенням на 25% в підгрупі хворих з ШКФ≥60мл / хв. Таким чином, ми прийшли до висновку, що при наявності у хворих ХСН супутньої ХХН застосування лосартану не призводить до зниження рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази, а тому потребує включення до складу комплексної терапії препаратів групи інгібіторів ксантиноксидази, враховуючи підвищення показника активності ксантиноксидази у даної групи хворих.

**ВИСНОВКИ**

1. У роботі представлено нове вирішення питання сучасної терапії щодо підвищення ефективності терапії хворих хронічною серцевою недостатністю із супутньою хронічною хворобою нирок на підставі вивчення особливостей порушень метаболізму ксантинів.
2. Виявляємість порушень обміну ксантинів у хворих ХСН вище при наявності супутньої ХХН. **До факторів, які впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих з ХСН можна віднести порушення функції нирок, вік старше 75 років.** Гіперурикемія є негативним метаболічним фактором прогресуючої функціональної недостатності лівого шлуночка хворих ХСН. Наведене підтверджується прямим зв’язком показників КСР (r=0,38, p<0,05), КДР (r=0,36, p<0,05), ПЗР (r=0,4, p<0,05), а також ТЗС (r=0,2, p<0,05) з рівнем сечової кислоти крові. Відзначено збільшення показників обміну ксантинів зі зниженням ШКФ, а також підвищення активності ксантиноксидази з віком.
3. У пацієнтів із супутньою ХХН **визначаються більш високі рівні сечової кислоти сироватки крові та достовірно більші показники активності ксантиноксидази в порівнянні з групою хворих ХСН без ХХН (**p<0,05)**.** Зниження ШКФ впливає на посилення ступеня гіперурикемії та зміну метаболізму ксантинів у бік оксидазного шляху утворення сечової кислоти та підвищення активності ксантиноксидази.
4. В прогресуванні захворювання у хворих ХСН з супутньою ХХН значиму роль відіграють порушення обміну ксантинів, а саме: погіршення клінічного перебігу ХСН (прогресування функціонального класу), зниження фракції викиду лівого шлуночка і швидкості клубочкової фільтрації (r = -0,5, p<0,05) взаємопов'язане з підвищенням активності ксантиноксидази.
5. Порушення обміну ксантинів взаємопов’язані з розвитком ендотеліальної дисфункції: рівні сечової кислоти та активність ксантиноксидази у хворих з дисфункцією ендотелію достовірно перевищують такі в групі хворих з нормальною функцією ендотелію (p<0,05 та p<0,01 відповідно). Зниження здатності судин до вазодилятації у хворих ХСН взаємопов’язане з підвищенням рівня сечової кислоти (r=-0,3, p<0,05) та активності ксантиноксидази (r=-0,6, p<0,05), а також зі зниженням систолічного артеріального тиску (r=0,2, p<0,05) та фракції викиду лівого шлуночка (r=0,4, p<0,05).
6. Діуретична терапія посилює порушення обміну ксантинів, що проявляється підвищенням рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази сироватки крові хворих. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та серцеві глікозиди здатні підвищувати рівні сечової кислоти, не впливаючи на активність ксантиноксидази. В дослідженні не виявлено значущого впливу на метаболізм ксантинів препаратів групи інгібіторів АПФ та β-адреноблокаторів. При наявності у хворих ХСН супутньої ХХН застосування лосартана не призводить до зниження рівнів сечової кислоти та активності ксантиноксидази, а тому потребує включення до складу комплексної терапії препаратів групи інгібіторів ксантиноксидази, враховуючи підвищення показника активності ксантиноксидази на 66% у хворих ХСН III ФК за NYHA та на 39% у хворих з супутньою ХХН при ШКФ<60 мл/хв.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

У хворих ХСН, окрім визначення рівнів сечової кислоти, рекомендується вивчення активності ксантиноксидази сироватки крові з метою підвищення ефективності діагностики та лікування цих хворих. В першу чергу це стосується пацієнтів з ХСН та наявністю супутньої ХХН, віком старше 75 років.

Підвищення активності ксантиноксидази більше 6 мО/мл та рівня сечової кислоти сироватки крові більше 7 мг/дл у хворих ХСН з супутньою ХХН рекомендується вважати діагностичними маркерами несприятливого перебігу даних захворювань, оскільки вони асоційовані з прогресуванням функціонального класу ХСН, зниженням фракції викиду лівого шлуночка та наростанням дисфункції нирок.

З метою нівелювання переважно негативного впливу рекомендованої терапії ХСН на метаболізм ксантинів у хворих ХСН без супутньої ХХН рекомендовано включення до її складу лосартану, враховуючи його гіпоурикемічний ефект. У разі наявності у хворих ХСН супутньої ХХН доцільним є включення до складу комплексної терапії препаратів групи інгібіторів ксантиноксидази, з урахуванням підвищення показника активності ксантиноксидази у даної категорії хворих.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність.– 2012.– №1 (1).– С. 8–13;
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста / Л.Г. Воронков // Кровообіг та гемостаз.– 2013.– 3–4’.– С. 107–111;
3. Дядык А.И. Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 2. – С. 10–19;
4. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек / Д.Д. Иванов // Новости медицины и фармации в Украине. – 2010. - № 7. – С. 16-18;
5. Коваленко В.Н. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности / В.Н. Коваленко, Л.Г. Воронков // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 1. – P. 49–56;
6. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики [Електронний ресурс] // Український журнал нефрології та діалізу.– 2013.– №4(40).– Режим доступу: http://ukrjnd.com.ua/pages/view/171;
7. Класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики.– Український журнал нефрології та діалізу – Київ – 2010.– 2(26).– С.9;
8. Поворознюк В.В. Гіперурикемія та подагра в людей різного віку та статі [Електронний ресурс] / В.В. Поворознюк, Г.С. Дубецька // Новости медицины и фармации.– 2011.– 9 (364).– Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/17377;
9. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності.– Український кардіологічний журнал.– 2013.– Додаток 1.– С. 20–28;
10. Синютина Е.А. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола / Е.А. Синютина, Л.Г. Александрия, Т.Г. Траянова, В.С. Моисеев // Клиническая нефрология.– 2012.– №4.– С. 46–50;
11. Хвороби системи кровообігу як медико–соціальна і суспільно–політична проблема// Аналітично – статистичний посібник. НАМН України, ДУ ННЦ “Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска”.– Київ.– 2014.– С. 93–115;
12. Adel E. Berbari. The role of uric acid in hypertension, cardiovascular events and chronic kidney disease – update / E. Berbari Adel // European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management.– 2010.– Vol.12, №49.– P. 97–99;
13. Agarwal V. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / V. Agarwal, N. Hans, F.H. Messerli // J Clin Hypertens (Greenwich).– 2013.– Jun;15(6*)*.– Р. 435–442;
14. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease // Curr Hypertens Rep.– 2001.– Jun;3(3).– P. 184–189;
15. Ambrosy A.P. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial / A.P. Ambrosy, M. Vaduganathan, R. J. Mentz [et al.] // Am Heart J.– 2013.– Feb;165(2). – P. 216–225;
16. Anker S.D. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure / S.D. Anker, W. Doehner, M. Rauchhaus [et al.] // Circulation.– 2003.– Apr 22;107(15).– P. 1991–1997;
17. Annemans L. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005 // L. Annemans, E. Spaepen, M. Gaskin [et al.] // Ann. Rheum. Dis.– 2008.– Vol.67.– P. 960–966;
18. Arrebola-Moreno L. Antonio Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice / Antonio L. Arrebola-Moreno, Martin Laclaustra, Juan Carlos Kaski // Rev Esp Cardiol.– 2012.– Vol.65(01).– P. 80–90;
19. Аrromdee E. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? / E. Аrromdee, C.J. Michet, C.S. Crowson [et al.] // J. Rheumatol.– 2002.– Vol.29.– P. 2403–2406;
20. Bergamini C*.* Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure **/** C. Bergamini, M. Cicoira, A. Rossi [et al.] **//** Eur. J. Heart. Fail*.*– 2009.– Vol. 11, Issue 5.– P. 444–452;
21. Bruderer S. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study / S. Bruderer, М. Bodmer, S.S. Jick, C.R. Meier // Arthritis Rheumatol.– 2014.– Jan;66(1).– Р. 185–196;
22. Cabrera S.E. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease / S.E. Cabrera, N.C. Edwards, R.P. Steeds [et al.] // J Hum Hypertens.– 2014.– Vol.28, №3.– P. 210-211;
23. Celermajer D.S. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet.– 1992.– V.340.– P. 1111–1115;
24. Cerezo C. Uric Acid and Cardiovascular Risk Considered: an Update [Електронний ресурс] / С. Cerezo, L. Ruilope // E-jornal of the ESC.– 2012.– Vol.10, №21).– Режим доступу: http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Uric-Acid-and-Cardiovascular-Risk-Considered-an-Update;
25. Choi H.K. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / Н.К. Choi, L.C. Soriano, Y. Zhang // BMJ.– 2012.–344:d8190.doi: 10.1136/bmj.d8190;
26. Choi H.K. Haemoglobin Alc, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels – the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H.K. Choi, E.S. Ford / Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – №5.– P. 713–717;
27. Chonchol M. Relationship of uric acid with progression of kidney disease / M. Chonchol, M.G. Shlipak, R. Katz [et al.] //Am. J. Kidney. Dis.– 2007.– Aug, 50.– P. 239–247*;*
28. Cingolani H.E. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study / H.E. Cingolani, J.A. Plastino, E.M. Escudero [et al.] // J Card Fail.– 2006.– Vol. 12.– P. 491–498;
29. Corry D.B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertension.– 2008.– 26 (2).– P. 269–275;
30. Culleton B.F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study / B.F. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel [et al.] // Ann. Intern. Med.– 1999.– 131(1).– P. 7–13;
31. Davis N. The cardio-vascular and renal relations and manifestations of gout.– 1897.–JAMA.–Vol. 29.– P. 261–262;
32. de Berrazueta J.R. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure / J.R. de Berrazueta, А. Guerra-Ruiz A, M.T. García-Unzueta [et al.] **//** Eur J Heart Fail.**–** 2010.**–** May;12(5).**–** Р. 477-483;
33. Doehner W. Uric acid in CHF: marker or player in a metabolic disease? / W. Doehner, von Haehling S., S.D. Anker // Int. J. Cardiol.– 2007.– Vol.115.– P.156–158;
34. Doehner W. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options / W. Doehner, U. Landmesser // Semin Nephrol.– 2011.– Sep; 31(5).– P. 433–440;
35. Dolder M.A. Myocardial infarction in young men. Study of risk factors in nine countries / M.A. Dolder, M.F. Oliver // Br. Heart J. – 1975. – Vol. 37, № 5.– P. 493–503;
36. Duk-Hee Kang. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidantand Pro-oxidant / Kang Duk-Hee, Ha Sung-Kyu // Electrolyte Blood Press.– 2014.– 12(1).– Р. 1–6;
37. Ekundayo O.J. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study / O.J. Ekundayo, L.J. Dell'Italia, P.W. Sanders [et al.] // Int J Cardiol.– 2010.– 142(3) .– P. 279-287;
38. Ernst M.E. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout / M.E. Ernst, M.A. Fravel // Clin Ther.– 2009.– 31(11).– P. 2503–2518;
39. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey/ J. Fang, M.H. Alderman // JAMA.– 2000.– 283(18).– P. 2404–2410;
40. Feig D.I. Uric acid - a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? / D.I.Feig // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.– 2009.– November; 18(6).– P. 526–530;
41. Filiopoulos V. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease / V. Filiopoulos, D. Hadjiyannakos, D. Vlassopoulos // Ren Fail.– 2012.–34(4).– P. 510–520;
42. Filippatos G.S. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data / G.S. Filippatos, M.I. Ahmed, J.D. Gladden [et al.] // Eur. Heart. J.– 2011.– Mar;32(6).– P. 712–720;
43. Gagliardi A.C. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk / A.C. Gagliardi, M.H. Miname, R.D. Santos // Atherosclerosis.– 2009.– Jan;202(1).– P. 11–17;
44. George J. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress / J. George, A.D. Struthers // Vasc Health Risk Manag.– 2009.–5(1) .– P. 265–272;
45. Goicoechea M. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial / M. Goicoechea, S. Garcia de Vinuesa, U. Verdalles [et al.] // Am J Kidney Dis.– 2015.– 65(4).– P. 543–549;
46. Goicoechea M. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk / M. Goicoechea, S.G. de Vinuesa, U. Verdalles[et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.– 2010.– Aug;5(8).– P. 1388–1393;
47. Gotsman I. Changes in Uric Acid Levels and Allopurinol Use in Chronic Heart Failure: Association With Improved Survival / I. Gotsman, A. Keren, C. Lotan [et al.] // **Journal of Cardiac Failure**.– 2012.– Sep; 18(9).– P. 694–701;
48. Gustafsson D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin / D. Gustafsson,R. Unwin // BMC Nephrol.– 2013.– Vol. 14 (164*)*.– P. 1-45;
49. Hamaguchi S. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure / S. Hamaguchi, T. Furumoto, M. Tsuchihashi-Makaya [et al.] // Int. J. Cardiol.– 2011.– Sep 1;151(2).–P. 143–147;
50. Hare J.M. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study / J.M. Hare, B. Mangal, J. Brown [et al.] // J Am Coll Cardiol.– 2008.– 51(24).– P. 2301–2309;
51. Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / J.M. Hare // J Physiol.– 2004.–V. 555.– P. 589–606;
52. Harzand A. Uric Acid, Heart Failure Survival, and the Impact of Xanthine Oxidase Inhibition / A. Harzand, L. Tamariz, J.M. Hare // Congest Heart Fail.– 2012.– May-June;18(3).– P. 179–182;
53. Heitzer T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure / T. Heitzer, S. Baldus, Y. von Kodolitsch [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol.– 2005.– Jun;25(6).– Р. 1174–1179;
54. Hink H.U. Peroxidase properties of extracellular superoxidedismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity / H.U. Hink, N. Santanam, S. Dikalov [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2002.– Sep 1;22(9).– P. 1402–1408*;*
55. Ho W.J. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia / W.J. Ho, W.P. Tsai, K.H Yu [et al.] // Rheumatology (Oxford).– 2010.– 49(10).– P. 1929–1934;
56. Hoieggen A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoieggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen [et al*.*] // Kidney Int.– 2004.– Vol.65.– P. 1041–1049;
57. Holland R. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death / R. Holland, B. Rechel, K. Stepien [et al.] // J Card Fail.– 2010.– Vol. 16, №2. – P. 150–156;
58. Hu D.Y. A multi-center, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the effects of two different doses of losartan on morbidity and mortality in Chinese patients with symptomatic heart failure intolerant of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment / D.Y. Hu, J. Huang, N.S.Cai [et al.] // Chin Med J (Engl).– 2012.– Nov;125(21).– P. 3868–3874;
59. Huang H. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis / H. Huang, B. Huang, Y. Li [et al.] // Eur J Heart Fail.– 2014.– Jan;16(1).– P. 15-24;
60. Ioachimescu A.G. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study / A.G. Ioachimescu, D.M. Brennan, B.M. Hoar [et al.] // Arthritis Rheum. 2008.– 58(2).– P. 623–630;
61. Jalal D.I. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD / D.I. Jalal, M. Chonchol, W. Chen [et al.] // **American Journal of Kidney Diseases.**– 2013.– Jan; 61(1).– P. 134–146;
62. Jankowska E.A. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure / E.A. Jankowska, B. Ponikowska, J. Majda [et al.] // Int J Cardiol.– 2007.– Feb 7;115(2) .– P. 151-155;
63. Jhund P.S. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people / P.S. Jhund, K. Macintyre, C.R. Simpson [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 515–523,
64. Johnson R.J. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R.J. Johnson, T. Nakagawa, D. Jalal [et al.] // Nephrol Dial Transplant.– 2013.– Sep;28(9).– P. 2221-2228;
65. Jung P. Prognostic impact of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in patients with mild symptoms / P. Jung, T. Huber, M. Müller [et al.] // Dtsch Med Wochenschr.– 2012.– Vol. 137(14).– P. 706–710;
66. Kamatani N. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study / N. Kamatani, S. Fujimori, T. Hada [et al.] // J Clin Rheumatol.– 2011.– 17(4 Suppl 2).– P. 13–18;
67. Kanbay M. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function / M. Kanbay, B. Huddam, A. Azak [et al.] *//* Clin J Am Soc Nephrol.– 2011.– Vol.6.– P. 1887–1894;
68. Kanbay M. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions / M. Kanbay, A. Ozkara, Y. Selcoki [et al.] // Int. Urol. Nephrol.– 2007.– V. 39.– P. 1227–1233;
69. Kanbay M. Uric Acid in Hypertension and Renal Disease: The Chicken or the Egg? / M. Kanbay, Y. Solak, E. Dogan [et al.] // Blood Purif.– 2010.– V. 30.– P. 288–295;
70. Каnellis J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 / J. Kanellis, S. Watanabe, J.H. Li [et al.] // Hypertension.– 2003.– V.41.– P. 1287–1293;
71. Kang D.H. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells / D.H Kang, S.K. Park, I.K. Lee [et al.] // J Am Soc Nephrol.– 2005.– Vol.16.– P. 3553–3562;
72. Kaufman M.. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? / M. Kaufman, M. Guglin // Heart Fail Rev.– 2013.– Mar;18(2) .– P. 177-186;
73. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. 1-266;
74. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl.– 2013.– №3.– Р. 1–150;
75. Kleber M.E. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study / M.E. Kleber, G. Delgado, T.B. Grammer [et al.] // J Am Soc Nephrol.– 2015.– Mar 18. pii: ASN.2014070660;
76. Krishnan E. Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? / E. Krishnan, J. Sokolove // Curr Opin Rheumatol.– 2011.– Vol. 23 (2).– P. 174–177;
77. Kuo C.F**.** Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function / C.F. Kuo,S.F. Luo, L.C. See [et al.] // Scand J Rheumatol.– 2011.– Mar;40(2) .– P. 116-121;
78. Kuo C.F. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality / C.F. Kuo, L.C. See, K.H. Yu [et al.] // Rheumatology (Oxford).– 2013.– Jan;52(1).– P. 127–134;
79. Lam C.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer [et al.] // Eur. J. Heart Fail.– 2011.– Vol. 13.– P. 18–28;
80. Leoncini G. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / G. Leoncini, F. Viazzi, R. Pontremoli // The Lancet.– 2010.– Vol. 375.– Р. 2073-2081;
81. Levey A.S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann Intern Med.**–** 2009.**–** 150(9).**–** P.604**–**612;
82. Li Y.L. The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Y.L. Li, L. Wang, Y Huang [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi.– 2011.– Jul;50(7).– P. 555–561;
83. Lozada L.G. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial changes and reduced intracellular ATP concentrations / L.G. Lozada, M. Lanaspa-García, M. Cristóbal-García, F. García-Arroyo [et al.] **//** Nephron Exp Nephrol.– 2012.– 121(3-4).– P. 71–78;
84. Lyngdoh T. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study / T. Lyngdoh, P. Marques-Vidal, F. Paccaud [et al.] // PLoS One.– 2011.– May; 6(5): e19901. PMCID: PMC3098830;
85. Madero M. **Uric acid and long-term outcomes in CKD / M. Madero,** M.J. Sarnak, X. Wang [et al**.] //** Am J Kidney Dis.– 2009.–53(5).– P. 796–803;
86. Maesaka J.K. Regulation of renal urate excretion: A critical review / J.K. Maesaka, S. Fishbane // Am J Kidney Dis.– 1998.– Vol. 32.– P. 917–933;
87. Meléndez-Ramírez G. Effect of the treatment with allopurinol on the endothelial functionin patients with hyperuricemia / G. Meléndez-Ramírez, O. Pérez-Méndez, C. López-Osorio [et al.] // Endocr Res.– 2012.– 37(1).– P. 1–6;
88. Mercuro G. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk / G. Mercuro, C. Vitale, E. Cerquetani [et al.] // Am. J. Cardiol.– 2004.– V.94.– P. 932–935;
89. Miao Y. Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment: A Post Hoc Analysis of the Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial / Y. Miao, S.A. Ottenbros, G.D. Laverman [et al.] // Hypertension.– 2011.– Jul;58(1).– P. 2–7;
90. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1137–1146;
91. Murphy M. Low blood pressure and preserved systolic function in elders with heart failure / M. Murphy // J Cardiovasc Nurs.– 2010.– Oct;25(5).– P. 405-410;
92. Nashar K. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? / K. Nashar, L.F. Fried // Adv Chronic Kidney Dis.– 2012.– Nov;19(6).– P. 386-391;
93. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – Vol. 60. – P. 850-886;
94. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // Am. J. Kidney Dis. - 2007 – Vol. 49. – P. 1-180;
95. Navaneethan S.D. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease / S.D. Navaneethan, S. Beddhu// Nephrol. Dial. Transplant.– 2009.– April; 24(4).– P. 1260–1266;
96. Neri L. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider / L. Neri, L.A. Rocca Rey, K.L. Lentine [et al.] // Am J Kidney Dis.– 2011.– Sep; 58(3).– P. 398–408;
97. Nickolas T.The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) / T. Nickolas, M. Khatri, B. Boden-Albala // Stroke.– 2008.– Vol. 39.– Р. 2876–2879;
98. Obermayr R.P. **Elevated uric acid increases the risk for kidney disease** / R.P. Obermayr, С. Temml, G. Gutjahr [et al.] // J Am Soc Nephrol.– 2008.–19(12).– Р. 2407–2413;
99. Ogino K. Acid-Lowering Treatment With Benzbromarone in Patients With Heart Failure. A Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Preliminary Study / K. Ogino, M. Kato, Y. Furuse [et al.] // Circ Heart Fail.— 2010.—Vol.3.— P. 73–81;
100. Oh C.M. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men / C.M. Oh, S.K. Park, J.H. Ryoo // Eur J Clin Invest.– 2014.– Jan;44(1).– P. 4**-**12;
101. Olexa P. Uric acid–a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? / P. Olexa, M. Olexova, J. Gonsorcik [et al.] // Wien Klin Wochenschr.– 2002.– Vol. 114.– P.– 211–215;
102. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics / B.F. Palmer // Semin Nephrol.– 2011.– Nov;31(6).– P. 542–552;
103. Papežíková I. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production / I. Papežíková, M. Pekarová, H. Kolářová Lotan [et al.] // Free Radic Res.– 2013.– Feb; 47(2).– P. 82–88;
104. Parish R.C. Inflammation in chronic heart failure / R.C. Parish, J.D. Evans // Ann. Pharmacother.– 2008.– V. 42.– P. 1002–1016;
105. Park J.H. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development / J.H. Park, Y.M. Jin, S. Hwang [et al.] // Nitric Oxide.– 2013.– Aug 1(32).– P. 36–42;
106. Pascual-Figal D.A. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients / D.A. Pascual-Figal, J.A. Hurtado-Martinez, B. Redondo [et al.] // Eur. J. of Heart Fail.– 2007.– Vol. 9.– P. 518–524;
107. Perk J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // Eur Heart J.– 2012.– 33(13).– P. 1635-1701;
108. Pinelli M. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure / M. Pinelli, M. Bindi, F.P. Filardo [et al.] // Recenti. Prog. Med.– 2007.– Dec;98(12).– P. 619–623;
109. Poredoš P. How to assess endothelial function for detection of pre-clinical atherosclerosis [Електронний ресурс] / P. Poredoš, M.K. Jezovnik // E-jornal of the ESC.– 2011.– Vol.10, №10.– Режим доступу: http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Journals-and-publications/ESC-journals-family/E-journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/How-to-assess-endothelial-function-for-detection-of-pre-clinical-atherosclerosis;
110. Puddu Р. Relationships among ;hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications / P. Puddu, GM Puddu, E. Cravero [et al.] // J Cardiol.- -2012 May; 59 (3) .- P. 235-242;
111. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid / A.J. Reyes // Cardiovasc Drugs Ther.– 2003.– Vol.17*,* № *5*-6.– P. 397-414;
112. Ruggiero C. Uric acid and inflammatory markers / C. Ruggiero, A. Cherubini, A. Ble [et al.] // Eur. Heart. J.– 2006.–Vol. 27.– P. 1174–1181;
113. Sanchez-Lozada L.G. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction/ L.G. Sanchez-Lozada, R.J. Johnson, D.H. Kang // J Hypertens.– 2010.– 28.– P. 1234–1242;
114. *S*anchez-Lozada L.G. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L.G. *S*anchez-Lozada, Е. Tapia, J. Santamaria [et al.] // Kidney Int.– 2005.– 67(1).– Р. 237–247;
115. Satirapoj B. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population / B. Satirapoj, O. Supasyndh // Nephrology (Carlton).– 2010.– Mar;15(2).– P. 253–258;
116. Sautin Y.Y. Adverse effects of the ckassical antioxidant uric acid in adypocites: NAD-PH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress / Y.Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol.– 2007.– Vol. 293.– P. 584–596;
117. Sautin Y.Y. Uric acid: the oxidant–antioxidant paradox / Y.Y. Sautin, R.J. Johnson // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.– 2008.– June; 27(6).– P. 608–619;
118. Schiffrin E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E. Schiffrin, M. Lipman, J. Mann // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – Р. 85–97;
119. Schumacher H.R. Jr. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial / H.R. Jr. Schumacher, M.A. Becker, R.L. Wortmann [et al.] // Arthritis Rheum.– 2008.– 59(11).– P. 1540–1548;
120. Shan Y. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China / Y. Shan, Q. Zhang, Z. Liu // Nephrology (Carlton).– 2010.– Apr; 15(3).– P. 354–361;
121. Sica D.A. Thiazide and loop diuretics / D.A. Sica, B. Carter, W. Cushman [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich).– 2011.– Vol.13, №9.– P. 639–643;
122. Smink P.A. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials / P.A. Smink, S.J. Bakker, G.D. Laverman [et al.] // J Hypertens.– 2012.– May;30(5).– P. 1022-1028;
123. Stevens P.E. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline / P.E. Stevens, А. Levin // Ann Intern Med.**–** 2013.**–** 158(11).**–** Р. 825**–**830;
124. Stewart S. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) / S. Stewart, I. Ekman, T. Ekman [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.– 2010.– Vol. 3.– P. 573–580,
125. Stewart S. More «malignant» than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure / S. Stewart, K. MacIntyre, D.J. Hole [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2001. – Vol. 3. – P. 315–322;
126. Sturm G. **Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? (The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study)** / G. Sturm, B. Kollerits, U. Neyer [et al.] //Exp Gerontol.–2008.– 43(4).– P. 347–352;
127. Tan S. Physiologic levels of uric acid inhibit xanthine oxidase in human plasma / S. Tan, R. Radi, F. Gaudier [et al.] // Pediatr. Res.– 1993.– V. 34.– P. 303–307;
128. Tanaka K. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial / K. Tanaka, M. Nakayama, M. Kanno [et al.] // Clin Exp Nephrol.– 2015.– Feb 13 [Epub ahead of print];
129. Tomas R. Chronic Kidney Disease and Its Complications / R. Tomas, A. Kanso, J.R. Sedor // Prim. Care: Clin. Office Pract. – 2008. – Vol. 35. – P. 329-344;
130. Vaduganathan M. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial) / M. Vaduganathan, SJ Greene, A.P. Ambrosy [et al.] // Am J Cardiol.- 2014.- Dec 1; 114 (11) .- P. 1713-1721;
131. Vanholder R. Chronic kidney desease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant.– 2005.– Vol. 20. – P. 1048-1056;
132. Waldum-Grevbo B. What physicians need to know about renal function in outpatients with heart failure / В. Waldum-Grevbo // Cardiology.– 2015.– 31(2).– Р. 130–138;
133. Wang S. **Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan** / S. Wang, Z. Shu, Q. Tao [et al.] // Nephrology (Carlton).– 2011.– 16(8).– Р. 767–776;
134. Weiner D.E. Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community / D.E.Weiner, H. Tighiouart, E.F. Elsayed [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.– 2008.– V. 19(6).– P. 1204–1211;
135. Weir M.R. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease / M.R. Weir // Am. J. Manag. Care. – 2011. – Vol. 17. - № 15. – P. 396-402;
136. Yahyaoui R. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons / R. Yahyaoui, I. Esteva, J.J. Haro-Mora // J Clin Endocrinol Metab.– 2008.– Jun;93(6) .– P. 2230-2233;
137. Yelken B. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease / B. Yelken, Y. Caliskan, N. Gorgulu [et al.] // Clin Nephrol.– 2012.– Apr;77(4).– P. 275-282;
138. Yen C.J. Hyperuricemia associated with rapid renal function decline in elderly Taiwanese subjects / C.J. Yen, C.K. Chiang, L.C. Ho [et al.] // J Formos Med Assoc.– 2009.– Dec;108(12) .– P. 921-928.