

УДК 612.12-008.331.1-055.1-053.9:612.461.25

Іванов В. П.¹, д-р мед. наук, проф.

Кострубська Т. М.², лікар-кардіолог

Ковальчук О. В.¹, канд. мед. наук, асист.

¹Кафедра внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Луцький гарнізонний військовий госпіталь, військова частина А-4554, м. Луцьк, Україна

Патогенетичні паралелі між рівнем сечової кислоти та іншими клініко-інструментальними показниками в чоловіків похилого та старечого віку з гіпертонічною хворобою

Резюме. У дослідженні наведено результати аналізу зв'язків між рівнем сечової кислоти (СК) і різними клініко-інструментальними показниками в чоловіків похилого та старечого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ). З цією метою обстежено 90 пацієнтів із ГХ II стадії віком від 60 до 89 ($72,54 \pm 0,77$) років і 28 відносно здорових чоловіків від 60 до 83 ($70,91 \pm 1,38$) років. Під час аналізу зафіксовано, що рівень СК виявив найбільш тісну асоціацію з величиною пульсового артеріального тиску (ПАТ) ($\beta = 0,345$, $p = 0,0001$), рівнем серцево-судинного ризику (ССР) ($\beta = 0,295$, $p = 0,001$) і ступенем тяжкості гіпертензивної нефропатії ($\beta = 0,277$, $p = 0,002$), яку визначають за сумарним балом функціональних порушень нирок (СБФПН). Виявлено, що апіорна ймовірність гіперурикемії за рівня ПАТ ≥ 60 мм рт. ст. у 4,5 разів вища, ніж за ПАТ < 60 мм рт. ст., а найбільшу ймовірність нормального рівня ПАТ мають чоловіки з рівнем СК < 337 ммоль/л. У разі дуже високого ССР ймовірність гіперурикемії (апіорно очікуваний рівень > 445 ммоль/л) у 7,7 разів вищий, ніж у пацієнтів із високим і в 1,9 разів вище, ніж у хворих із помірним ССР. Ймовірність гіперурикемії за СБФПН > 1 бала в 2,9, а за СБФПН > 2 балів – у 9,1 разів вища, ніж у пацієнтів без уражень нирок або за їх мінімальних проявів (СБФПН ≤ 1 бала).

Ключові слова: сечова кислота, гіперурикемія, гіпертонічна хвороба, серцево-судинний ризик, пульсовий артеріальний тиск, гіпертензивна нефропатія.

Наукова гіпотеза про зв'язок гіперурикемії з кардіоваскулярними захворюваннями та смертністю останнє десятиліття слугувала підґрунтям для проведення цілої низки досліджень із вивчення впливу рівня сечової кислоти (СК) на серцево-судинні показники. Однак, незважаючи на проведені дослідження, питання про те, чи є високий рівень СК незалежним чинником ризику кардіоваскулярних захворювань, лишається невирішеним.

Сьогодні ми з тією чи іншою часткою впевненості можемо констатувати факт наявності зв'язку гіперурикемії з артеріальною гіпертензією (АГ) і розвитком атеросклерозу [13, 14]. Численними дослідженнями доведено, що підвищення рівня СК може передувати появі АГ у практично здорових осіб. Гіперурикемію виявляють у 25 % хворих на АГ і в 75 % хворих на злоякісну АГ. Johnsonet R. J. і колеги [11] демонструють, що гіперурикемію спостерігають у 20,1 % з підвищеним і лише в 6,7 % осіб із нормальним артеріальним тиском (АТ). З іншого боку, АГ діагностують у 60,7 % осіб із гіперурикемією та лише в 30,5 % осіб із нормальним рівнем СК. При цьому досить цікавим фактом є те, що ризик розвитку

АГ за гіперурикемії не залежить від таких факторів, як вік, обтяжена спадковість за АГ, зловживання алкоголем, паління, ожиріння, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, цукровий діабет тощо. Іншою стороною цієї проблеми є те, що за наявності АГ підвищення концентрації СК у плазмі крові призводить до суттєвого зростання ризику різних серцево-судинних ускладнень. Доведено, що підвищений рівень СК у хворих на АГ асоціюється з більш швидким і тяжким ураженням органів-мішеней, зокрема розвитком більш тяжкого ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ) і судин, ураженням нирок [11, 12]. Крім того, результати дослідження Кобалава Ж. Д. і співавторів [1] переконують, що рівень СК у хворих на застійну серцеву недостатність різної етіології є потужним предиктором частоти госпіталізації і виживання, який за інформативністю перевищує такі загально-відомі показники, як фракція викиду ЛШ і рівень оксигенації крові.

Серед провідних механізмів розвитку АГ у осіб із гіперурикемією найбільше значення має здатність СК (як і інших похідних пуринів – кофеїну, теоброміну тощо) активувати діяльність центральної нервової системи та ренін-альдостеронової системи (РАС) і пролонгувати судинні ефекти пресорних амінів. З цієї позиції стає очевидною позитивна дія блокаторів РАС. Саме цим препаратам притаманна унікальна властивість «стримувати» гіперурикемію, пригнічувати негативні нейрогуморальні та судинні ефекти останньої. Крім того, слід урахувувати, що порушення обміну СК є основою патогенезу подагри, сечокам'яної хвороби, сечокислого діатезу, а вони також відіграють певну роль у патогенезі цукрового діабету, ожиріння, атеросклерозу, кальцинуючої хвороби клапанів серця, васкулопатій, захворювань печінки (Давидов В. Б., 1983; Нікітін Ю. П. і співавтори, 1987; Карве М. Д. і співавтори, 1989). Слід звернути увагу, що переважна більшість цих захворювань значно погіршує перебіг багатьох серцево-судинних захворювань.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи було виявлення зв'язків між рівнем СК та іншими клініко-інструментальними показниками в чоловіків похилого та старечого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базується на комплексному обстеженні 90 чоловіків із ГХ II стадії віком від 60 до 89 (у середньому $72,54 \pm 0,77$ років, медіана – 72, інтерквартильний розмах – 67 і 77) років. Групу контролю становили 28 умовно здорових чоловіків від 60 до 83 (у середньому $70,91 \pm 1,38$, медіана – 72, інтерквартильний розмах – 65 і 75) років, у яких за допомогою клініко-інструментального дослідження не виявлено суттєвої соматичної патології. Обстеження хворих проведено на базі Луцького військового госпіталю впродовж 2011–2015 рр.

Основними критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували: 1) ГХ II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2009); 2) неефективність попереднього лікування (рівень АТ > 140/90 мм рт. ст.) і необхідність підбору ефективної антигіпертензивної терапії; 3) чоловіча стать; 4) похилий і старечий вік; 5) інформаційна згода хворого брати участь у дослідженні.

Як критерії виключення розглядали: 1) жіночу стать; 2) вік пацієнта < 60 і > 90 років; 3) ГХ III стадії та симптоматичні АГ; 4) наявність клінічно маніфестованої подагри за критеріями Американської ревматологічної асоціації [21]; 5) тяжкі супутні захворювання дихальної системи, шлунково-кишкового тракту

та нирок, які супроводжувалися порушеннями функції органів і потребували активного лікування; 6) зловживання алкоголем і тяжкі нейропсихічні розлади.

Серед обстежених чоловіків 82 (69,5 %) були похилого та 36 (30,5 %) – старечого віку. Співвідношення 2,3 до 1 ($p < 0,0001$) свідчило про суттєве переважання пацієнтів похилого віку серед обстеженого контингенту. У більшій половини (62,2 %) обстежених реєстрували помірну АГ (ГХ II ступеня). Хворі з тяжкою АГ (ГХ III ступеня) становили 27,8 % і з легкою (ГХ I ступеня) – лише 10,0 %. Гіпертензивний анамнез коливався від 4 до 25 (у середньому $11,34 \pm 0,54$) років. При цьому найбільшу частку (50,0 %) серед них становили пацієнти, які страждають на АГ від 10 до 20 років, і найменшу (8,9 %) – з тривалістю > 20 років.

Аналіз основних чинників ризику й уражень органів-мішеней у чоловіків із ГХ у основній і контрольній групах наведено в таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл основних чинників ризику й ураження органів-мішеней

Фактори ризику й ураження органів-мішеней	Контрольна група (n = 28)	Чоловіки із ГХ (n = 90)	p
ПАТ > 60 мм рт. ст.	0 (0)	76 (84,4 %)	$< 0,0001$
Паління	3 (10,7 %)	19 (21,1 %)	0,21
Абдомінальне ожиріння	2 (7,1 %)	33 (36,37 %)	0,003
Порушення толерантності до глюкози	0 (0)	8 (8,9 %)	0,10
ЦД 2-го типу	0 (0)	10 (11,1 %)	0,07
Дисліпідемія	19 (67,9 %)	82 (91,1 %)	0,002
Обтяжена серцево-судинна спадковість	2 (7,1 %)	26 (28,9 %)	0,02
Середня кількість чинників ризику	$0,69 \pm 0,11$	$2,71 \pm 0,12$	$< 0,0001$
Ураження органів-мішеней			
ГЛШ за даними електрокардіографії	10 (35,7 %)	47 (52,2 %)	0,13
ГЛШ за даними ехокардіографії	0 (0)	47 (52,2 %)	$< 0,0001$
Структурне ремоделювання сонних артерій	6 (21,4 %)	40 (44,4 %)	0,03
Порушення функції нирок	4 (14,3 %)	46 (51,1 %)	0,006
ФП/ТП	0 (0)	15 (16,7 %)	0,02
Блокади НПП	1 (3,6 %)	22 (24,4 %)	0,01
ФК ХСН за NYHA			
I ФК	–	15 (16,7 %)	–
II ФК	–	56 (62,2 %)	–
III ФК	–	19 (21,1 %)	–
Середній ФК	–	$2,04 \pm 0,06$	–

Примітка. ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; ЦД – цукровий діабет; ФК – функціональний клас; абдомінальне ожиріння – об'єм талії > 96 см; порушення толерантності до глюкози – глюкоза натще 5,6–6,9 ммоль/л; обтяжена серцево-судинна спадковість – серцево-судинні захворювання в сімейному анамнезі до 55 років у чоловіків і до 65 років у жінок; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, яку визначали за даними електрокардіографії (ЕКГ) (індекс Соколова – Лайона > 35 мм) або за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) (індекс маси міокарда лівого шлуночка > 125 г/м²); ФП/ТП – фібриляція/тріпотіння передсердь; блокади НПП – блокади ніжок пучка Гіса; ХСН – хронічна серцева недостатність. Дисліпідемію реєстрували в разі, коли загальний холестерин > 5 ммоль/л або/і холестерин ліпопротеїдів низької щільності > 3 ммоль/л або/і тригліцериди $> 1,7$ ммоль/л або/і холестерин ліпопротеїдів високої щільності $< 1,1$ ммоль/л. Структурне ремоделювання сонних артерій (СА) реєстрували за наявності атеросклеротичних бляшок або/і товщини інтима-медіа $> 0,9$ мм і/або швидкості кровообігу в СА $> 1,2$ м/с. Порушення функції нирок реєстрували за протеїнурії або альбумінурії і/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м². Достовірність різниці відсотків між групами розраховано за критерієм χ^2 , кількісних величин – за критерієм (p) Стьюдента.

Розподіл серцево-судинного ризику (ССР), проведений за шкалою стратифікації АГ (2009), у основному клінічному масиві свідчив, що в 49 (54,4 %) пацієнтів реєстрували високий, у 20 (22,2 %) – дуже високий і в 21 (23,4 %) – помірний ССР. Отже, більшість (76,6 %) обстежених нами хворих мала високий і дуже високий ССР, що свідчило про певну проблемність включених у дослідження пацієнтів.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, проведено комплексне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження, яке містило: 1) загальноклінічне обстеження; 2) стандартну ЕКГ у 12-ти відведеннях; 3) ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах; 4) доплерехографію СА; 5) біохімічне дослідження крові, спрямоване на визначення: показників ліпідного обміну, мікроальбумінурії та рівня СК за загальнодовизнаними методиками. Наявність патогенетичних взаємовідносин між рівнем СК і різними клініко-інструментальними показниками визначали за поданим нижче сценарієм.

1. За допомогою непараметричного рангового кореляційного аналізу Кендала було відфільтровано найменш інформативні клініко-інструментальні показники, які не мали достовірного ($p > 0,05$) кореляційного зв'язку з рівнем СК – вихідний параметр аналізу (у ммоль/л). Для проведення вихідного кореляційного аналізу було задіяно статистичну матрицю, яка включила 90 чоловіків похилого та старечого віку з ГХ II стадії, і 184 клініко-інструментальних показники.

2. За допомогою множинної лінійної регресії (модуль «Multiple Linear Regression», процедура «Forward stervise» – пряма покрокова регресія пакета StatSoft «Statistica» Version 10.0.228.8) (Реброва Ю. О., 2006) було визначено незалежні предиктори гіперурикемії. Останніми розглядали ті клініко-інструментальні показники, які виявляли найвищу інформативність прогнозування (найвищий коефіцієнт детермінації – R^2) і значущий ($p < 0,05$) лінійний регресійний зв'язок із вихідним параметром. Під час проведення аналізу було розглянуто близько 56 різних регресійних моделей, і остаточно було взято ту, що продемонструвала найвищу інформативність прогнозування – $R^2 = 0,74$, критерій Фішера (F) = 33,72 і $p < 0,0001$, стандартна похибка моделі (Std. error of estimate) становила 41,4 ммоль/л.

3. Проаналізовано силу впливу незалежних предикторів на вихідний параметр у % (було розраховано як відношення величини β -чинника до суми всіх β).

4. Розраховано критичні величини для незалежних предикторів, у якості яких розглядали значення предикторів: $M - 2 \times m$ (нижній поріг) і $M + 2 \times m$ (верхній поріг), де M – середня величина показника і m – математична похибка середньої.

5. Для прогнозування ймовірності події для вибірки було розраховано відношення шансів подій (ВШП) [21].

Крім того, для порівняння середніх значень показників між незалежними вибірками застосовували дисперсійний аналіз із визначенням критерію Фішера та метод лінійних контрастів із використанням критерію Шеффе. Для виділення однорідних за середньою величиною груп використовували LSD-критерій (least significant difference) [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати множинного регресійного аналізу (таблиця 2) свідчили про три найбільш тісно пов'язані клініко-інструментальні показники, які асоціювалися з рівнем урикемії та виступали як незалежні предиктори гіперурикемії в чоловіків

із ГХ: 1) величина ПАТ у мм рт. ст. ($\beta = 0,345$, $p = 0,0001$); 2) величина ССР за шкалою стратифікації (ECS, 2013) у балах, де низький ССР – 1 бал, середній – 2, високий – 3 і дуже високий – 4 бали відповідно ($\beta = 0,295$, $p = 0,001$); 3) величина сумарного бала функціональних порушень нирок (СБФПН) ($\beta = 0,277$, $p = 0,002$), який розраховували як суму за наявності таких змін: наявність протеїнурії – 3 бали; наявність мікроальбумінурії – 2 бали; величина ШКФ, розрахована за шкалою СКD-EPI, від 59 до 30 мл/хв/1,7 м² – 2 бали і від 90 до 60 мл/хв/1,7 м² – 1 бал, наявність гіперурикемії (СК > 400 ммоль/л) – 1 бал.

Таблиця 2
Результати множинної лінійної регресії між рівнем СК і різними клініко-інструментальними показниками

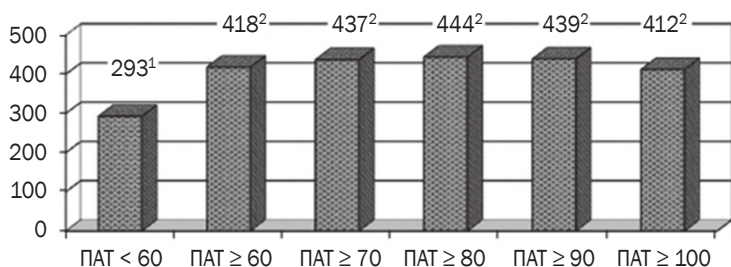
Клініко-інструментальні показники	Beta	Std. error of beta	b*	Std. error of b*	T (90)	p
Intercept	–	–	101,97	45,64	2,23	0,028
ПАТ у мм рт. ст.	0,345	0,086	0,34	10,55	4,01	0,0001
ССР (ECS, 2013) у балах від 1 до 4	0,295	0,087	17,56	5,21	3,36	0,001
СБФПН у балах	0,277	0,089	1,74	0,56	3,09	0,002

Примітка. *Регресійний аналіз для змінної залежності (Regression Summary for Dependent Variable): рівень СК – $R^2 = 0,742$, $F(4,86) = 33,717$, $p < 0,0001$; стандартна похибка моделей (Std. error of estimate) – 41,382.

Було виявлено, що рівень СК у чоловіків із ГХ певним чином пов'язаний із профілем АТ, рівнем ССР і ступенем тяжкості гіпертензивної нефропатії, яку визначають за СБФПН. Прямі зв'язки змінних моделей (позитивні знаки β -коефіцієнтів) демонстрували, що в пацієнтів із високим ПАТ і ССР і порушеннями функції нирок (високим СБФПН) значно зростає апіорна ймовірність гіперурикемії.

Аналіз сили впливу окремих незалежних предикторів на вихідний параметр свідчив, що сила впливу отриманих чинників на вихідний параметр була практично однаковою та становила для ПАТ – 37,6 %, ССР – 32,2 % і СБФПН – 30,2 % відповідно. Останнє демонструвало однакову цінність отриманих незалежних предикторів у прогнозуванні характеру урикемії.

З іншого боку, з огляду на інтерес до гіперурикемії як чинника ССР нами було розраховано рівні показника за різних значень незалежних предикторів. На рисунку 1 показано аналіз рівня СК залежно від значення ПАТ: ПАТ < 60, ПАТ ≥ 60, ПАТ ≥ 70, ПАТ ≥ 80, ПАТ ≥ 90 і ПАТ ≥ 100 мм рт. ст. За допомогою LSD-критерію (least significant difference) було виявлено, що за значення ПАТ < 60 мм рт. ст. реєстрували статистично мінімальний рівень СК (у середньому 293 ммоль/л, $p < 0,0006$) для проаналізованої вибірки хворих. Висока достовірність різниці показника порівняно з іншими градаціями свідчить про високу апіорну специфічність ознаки, а саме відносно низький рівень СК < 337 ммоль/л (розрахований за формулою $M + 2 \times m = 293 + 2 \times 22 = 337$ ммоль/л як верхній поріг показника) апіорно передбачає нормальний рівень ПАТ (< 60 мм рт. ст.).



ПАТ, мм рт. ст.	ПАТ < 60	ПАТ ≥ 60	ПАТ ≥ 70	ПАТ ≥ 80	ПАТ ≥ 90	ПАТ ≥ 100
ПАТ < 60	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0005
ПАТ ≥ 60	< 0,0001	-	0,02	0,03	0,16	0,40
ПАТ ≥ 70	< 0,0001	0,04	-	0,32	0,46	0,16
ПАТ ≥ 80	< 0,0001	0,03	0,32	-	0,42	0,12
ПАТ ≥ 90	< 0,0001	0,18	0,46	0,42	-	0,20
ПАТ ≥ 100	0,0005	0,40	0,16	0,12	0,20	-

Рисунок 1

Рівні СК (у ммоль/л) за різних значень ПАТ (у мм рт. ст.)

Примітка. Рівень СК наведено як середнє значення в групі. Достовірність різниці між величиною рівня СК у різних групах наведено в таблиці графіку та розраховано за методом лінійних контрастів із використанням критерію Шеффе. Статистично однакові за середньою величиною групи хворих визначено з застосуванням LSD-критерію та позначено індексом над середнім значенням.

Своєю чергою, за значень ПАТ ≥ 60 і ≥ 100 мм рт. ст. визначали найвищий і статистично однорідний рівень СК (із тенденцією до найвищого за ПАТ ≥ 80 мм рт. ст. – у середньому 444 ммоль/л). При цьому реєстрували достовірну різницю за порівняння рівня СК у хворих із ПАТ ≥ 60 і пацієнтами з рівнем ПАТ ≥ 70 і ≥ 80 мм рт. ст. ($p = 0,02$ і $0,03$ відповідно). Отже, слід констатувати факт, що рівень СК > 398 ммоль/л (нижній поріг показника $M - 2 \times m = 414 - 2 \times 8 = 398$ ммоль/л) із високою апіорною ймовірністю передбачає ПАТ ≥ 60 мм рт. ст. у цих пацієнтів.

Для прогнозування ймовірності рівня ПАТ за різних рівнів урикемії було проведено аналіз ВШП у групах хворих із ПАТ < 60 і ≥ 60 мм рт. ст. (обрано як статистично різні сусідні вибірки хворих), у яких аналізували кількість випадків гіпер- (СК > 400 ммоль/л) і нормоурикемії (СК ≤ 400 ммоль/л) (таблиця 3).

Таблиця 3

Кількість випадків гіперурикемії за різних рівнів ПАТ

Групи хворих	ПАТ < 60 мм рт. ст.	ПАТ ≥ 60 мм рт. ст.
СК ≤ 400 ммоль/л	8	29
СК > 400 ммоль/л	3	50

Відповідно до даних таблиці 3, шанси діагностики гіперурикемії в чоловіків із ГХ і високим рівнем ПАТ становлять $50 / 29 = 1,72$, у той час як для нормального рівня ПАТ – $3 / 8 = 0,38$. При цьому ВШП = $1,72 / 0,38 = 4,52$ свідчить, що ймовірність діагностики гіперурикемії в чоловіків із рівнем ПАТ ≥ 60 мм рт. ст. у 4,5 разів вище, ніж у людей із рівнем ПАТ < 60 мм рт. ст. При цьому апіорний рівень СК у хворих із високим рівнем ПАТ, як було розраховано раніше, становить > 398 ммоль/л.

З іншого боку, шанси діагностування рівня ПАТ < 60 мм рт. ст. для чоловіків із ГХ за значень СК ≤ 400 ммоль/л становлять $8 / 29 = 0,28$, у той час як для рівня СК > 400 ммоль/л – $3 / 50 = 0,06$. При цьому ВШП = $0,28 / 0,06 = 4,66$ демонструє, що ймовірність нормального ПАТ у чоловіків похилого та старечого віку з ГХ II стадії та нормальним рівнем СК у 4,7 разів вище, ніж у пацієнтів із гіперурикемією. При цьому, як було показано раніше, найбільшу ймовірність реєстрації нормального рівня ПАТ мають чоловіки з рівнем СК < 337 ммоль/л.

Зв'язок СК із рівнем ПАТ, який, за даними деяких досліджень, має достатньо високий зв'язок із розвитком різних серцево-судинних подій у всіх вікових групах [1, 8, 9, 18, 19, 10], демонструє певну універсальну прогностичну значимість СК. За даними Кобалава Ж. Д. і співавторів, ПАТ є незалежним предиктором серцево-судинної смертності в чоловіків незалежно від наявності в них АГ. Так, ПАТ > 50 мм рт. ст. підвищував серцево-судинну смертність на 40 %, у той час як за наявності АГ це число зростало до 48 % [1]. Прогностичну роль ПАТ у розвитку хронічної ниркової недостатності підтверджено в дослідженнях Kang D. H. і співавторів [12]. За рівня ПАТ від 62 до 83 мм рт. ст. ризик розвитку ниркової недостатності збільшувався в 4,1 рази порівняно з іншими значеннями показника. Якщо врахувати, що високий ПАТ виступає як незалежний і переконливий предиктор серцево-судинних подій і прискорює серцево-судинний континуум на всіх його етапах, виявлений нами зв'язок між ПАТ і СК певною мірою патогенетично обґрунтовує несприятливі прогностичні ефекти гіперурикемії в пацієнтів з АГ.

Дані рисунку 2 демонструють середні рівні СК за різних значень ССР, визначеного за шкалою стратифікації (ECS, 2013). Спостережено, що пацієнти з різним рівнем ССР виявляють три принципово різні (і статистично різномірні за LSD-коефіцієнтом, $p < 0,009$) рівні СК: мінімальний (342 ммоль/л) за помірного, проміжний (402 ммоль/л) за високого та максимальний (459 ммоль/л) за дуже високого ССР. Останнє вкотре демонструє наявність суттєвого зв'язку між рівнем СК і характером ССР у чоловіків із ГХ похилого та старечого віку.

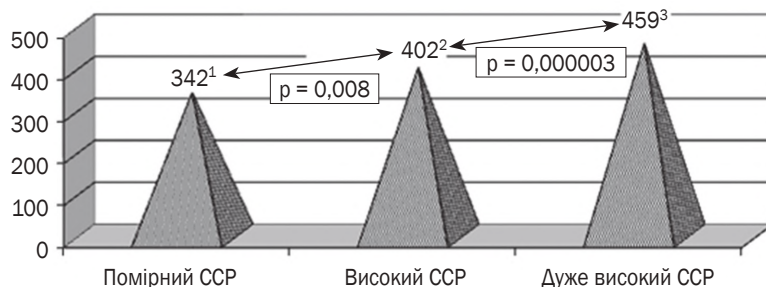


Рисунок 2
Рівні СК (у ммоль/л) за різних ССР (ECS, 2013)

Натомість аналіз ВШП гіперурикемії за різних градацій ССР (таблиця 4) показав, що ймовірність її виявлення в чоловіків похилого та старечого віку з ГХ із помірним ССР фактично в 7 разів менша (ВШП = $[46 / 24] / [7 / 14] = [3,83 / 0,50] = 7,1$), ніж за високого та дуже високого ризику. При цьому апіорне значення рівня СК в цієї категорії пацієнтів становило < 382 ммоль/л ($342 + 22 \times 2 = 382$).

Таблиця 4
Кількість випадків гіперурикемії за різних градацій серцево-судинного ризику

Групи хворих	СК > 400 ммоль/л	СК ≤ 400 ммоль/л
Помірний ССР	7	14
Високий ССР	27	22
Дуже високий ССР	19	2
Високий і дуже високий ССР	46	24

У хворих із високим ССР імовірність гіперурикемії в 2,5 рази вища, ніж у пацієнтів із помірним ризиком (ВШП = $[27 / 22] / [7 / 14] = [1,23 / 0,50] = 2,46$), і в 7,7 разів нижча, ніж у хворих із дуже високим ССР (ВШП = $[19 / 2] / [27 / 22] = [9,50 / 1,23] = 7,7$). Апіорні межі рівня СК у хворих із високим ССР становили від 382 ($402 - 10 \times 2 = 382$) до 422 ($402 + 10 \times 2 = 422$) ммоль/л.

Водночас у хворих із дуже високим ССР імовірність виявлення високого рівня СК, як розраховано раніше, у 7,7 разів вища, ніж у пацієнтів із високим ССР, і в 19 разів вища, ніж у хворих із помірним ССР (ВШП = $[19 / 2] / [7 / 14] = [9,5 / 0,5] = 19$). Апіорно очікувана межа рівня СК у хворих із дуже високим ССР > 445 ммоль/л ($459 - 7 \times 2 = 445$).

Дані вихідного рангового кореляційного аналізу Кендала виявили зв'язок гіперурикемії з різними компонентами, які формують ССР. Так, отримані зв'язки переконували, що гіперурикемія патогенетично пов'язана з середньою кількістю провідних чинників ризику ($r = 0,32$, $p = 0,002$), серед яких велике значення мали біохімічні маркери дисліпідемії. Так, рівень СК продемонстрував прямий кореляційний зв'язок із рівнем загального холестерину ($r = 0,31$, $p = 0,0007$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r = 0,28$, $p = 0,002$) і величиною індексу атерогенності ($r = 0,20$, $p = 0,03$). Отже, отримані дані переконували, що підвищення рівня СК у чоловіків із ГХ асоціюється з більш тяжкою дисліпідемією та збільшенням найбільш атерогенної фракції – холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Крім того, слід було констатувати і той факт, що підвищений рівень СК у чоловіків із ГХ був асоційований із тяжким структурним ремоделюванням міокарда та формуванням більш тяжких концентричних моделей ЛШ. Останнє, безперечно, сприяло підвищенню ССР і характеризувалося позитивним зв'язком рівня СК із товщиною стінок ЛШ ($r = 0,31$ і $r = 0,35$ відповідно, $p < 0,0006$), величиною відносної товщини міокарда ($r = 0,27$, $p = 0,002$), індексом маси міокарда ЛШ ($r = 0,32$, $p = 0,002$) і величиною співвідношення маси міокарда ЛШ до

кінцевого діастолічного об'єму ($r = 0,35$, $p < 0,0001$). Останній показник характеризував ступінь компенсації гіпертрофії міокарда, а його збільшення передбачало трансформацію гіпертрофії ЛШ у декомпенсовану фазу (гіпертрофія, яка втрачала свій компенсаторно-приспосувальний характер). Ця думка підтверджувалася і фактом позитивного зв'язку рівня СК з абсолютним ($r = 0,21$, $p = 0,024$) і відносним розміром лівого передсердя ($r = 0,25$, $p = 0,007$), збільшення яких свідчили про інструментальні ознаки перевантаження міокарда ЛШ.

На сьогодні численними дослідженнями доведено роль СК у розвитку гіпертрофії ЛШ у хворих на АГ; виявлено, що СК через різні нейрогуморальні механізми може стимулювати ріст кардіоміоцитів. Роль гіперурикемії в розвитку гіпертрофії ЛШ у хворих на АГ було підтверджено в дослідженні Systolic Hypertension in the Elderly Trial (SHER). Підвищення рівня СК у межах 0,39–0,65 ммоль/л або 6,6–11,0 мг/дл асоціювалося з наявністю ЕКГ-ознак гіпертрофії ЛШ (ЕКГ-критерії Соколова – Лайона та/або Корнельського індексу) незалежно від індексу маси тіла, рівня креатиніну, наявності ЦД і дисліпідемії.

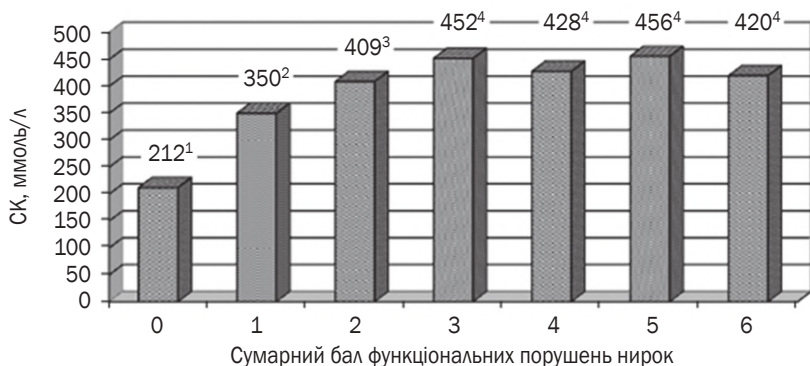
Слід також звернути увагу і на виявлені нами зв'язки рівня СК із наявністю атеросклеротичних бляшок у басейні СА ($r = 0,20$, $p = 0,03$), випадками реєстрації товщини інтима-медіа СА $> 0,9$ мм ($r = 0,20$, $p = 0,03$) і величиною відносної товщини СА ($r = 0,21$, $p = 0,02$), які теж певним чином пояснюють патогенетичний зв'язок рівня СК із характером ССР у хворих з АГ.

Результати дослідження PreCIS (проаналізовано 3 098 хворих із високим кардіоваскулярним ризиком) свідчать, що підвищення рівня СК на 1 мг/дл призводить до підвищення ризику смерті на 39 % незалежно від наявності інших чинників ризику [15]. За даними когортного дослідження MONIKA/KORA [20], наявність гіперурикемії у хворих із документованою ішемічною хворобою серця призводить до значного зростання як серцево-судинної, так і загальної смертності. Своєю чергою, у хворих з інфарктом міокарда й елевацією ST підвищення рівня СК розглядають як потужний і незалежний предиктор фатальних наслідків, у той час як зростання рівня СК $> 9,5$ мг/дл збільшує ризик смерті в 7 разів упродовж року в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [1].

Безперечно, найбільший практичний інтерес викликав аналіз рівня СК із різними значеннями СБФПН (рисунок 3), який знаходився в діапазоні від 0 до 6 балів. При цьому в разі 0 балів, що передбачало відсутність ознак функціональних порушень нирок, реєстрували статистично мінімальний ($p < 0,005$) рівень СК (у середньому 212 ммоль/л і критична величина < 232 ммоль/л – $212 + 10 \times 2 = 232$).

У чоловіків із ГХ з 1 балом було зареєстровано помірно низький (позначено індексом 2) рівень СК (у середньому 350 ммоль/л, критична величина < 388 ммоль/л – $350 + 19 \times 2 = 388$) і 2 балами – помірно високий (індекс 3) рівень СК (у середньому 409 ммоль/л і критична величина < 443 ммоль/л – $409 + 17 \times 2 = 443$). Привертало увагу, що за значення СБФПН від 3 до 6 балів рівень СК виявляв статистично максимальну величину (з тенденцією до найвищого середнього рівня за 5 балів). Усі ці групи були статистично однорідні за LSD-коефіцієнтом. Критичний рівень СК для цієї групи становив > 396 ммоль/л (розрахований для найменшої величини СК як $420 - 12 \times 2 = 396$).

Результати аналізу ВШП гіперурикемії (таблиця 5) за різних значень СБФПН свідчили, що в пацієнтів без або з мінімальними порушеннями функції нирок (СБФПН = 0 або 1 бал) імовірність гіперурикемії в 2,9 разів нижча (ВШП = $[47 / 14] / [27 / 23] = [3,36 / 1,17] = 2,9$), ніж у хворих із СБФПН > 1 , і в 9,1 разів нижча, ніж у пацієнтів із СБФПН > 2 .



Бали	0	1	2	3	4	5	6
0	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,004
1	< 0,0001	-	0,01	< 0,0001	0,01	< 0,0001	0,14
2	< 0,0001	0,01	-	0,01	0,28	0,008	0,42
3	< 0,0001	< 0,0001	0,01	-	0,20	0,36	0,12
4	< 0,0001	0,01	0,28	0,20	-	0,17	0,29
5	< 0,0001	< 0,0001	0,008	0,36	0,17	-	0,10
6	< 0,0001	0,14	0,42	0,12	0,29	0,10	-

Рисунок 3
Рівні СК за різної величини сумарного бала функціональних порушень нирок

Таблиця 5
Кількість випадків гіперурикемії за різних значень сумарного бала функціональних порушень нирок

Групи хворих	СК > 400 ммоль/л	СК ≤ 400 ммоль/л
0–1 бал	27	23
2 бали	15	11
> 1 бала	47	14
> 2 балів	32	3

У хворих із ГХ, у яких розрахований СБФПН становив 2 бали, імовірність гіперурикемії була в 1,2 рази вищою ($\text{ВШП} = [15 / 11] / [27 / 23] = [1,36 / 1,17] = 1,2$), ніж у пацієнтів із СБФПН ≤ 1 бал, і в 7,9 разів нижчою ($\text{ВШП} = [32 / 3] / [15 / 11] = [10,67 / 1,36] = 7,9$), ніж у хворих із СБФПН > 2 балів.

Отже, ймовірність виявлення гіперурикемії в чоловіків похилого та старечого віку з ГХ і ураженням нирок > 1 бала в 2,9 рази, а за ураження нирок > 2 балів – у 9,1 разів вища, ніж у разі невиявлення уражень або їх мінімальних проявів (≤ 1 бала). Останнє чітко демонструє наявність патогенетичних паралелей між характером пуринового обміну та функціональним станом нирок. Dehghan A. з колегами (2008) і Schumacher H. R. (2008) запропонували

гіпотезу виникнення мікротофусів у петлі Генле. Зниження концентрації СК у каналцях унаслідок посилення виведення з сечою відбувається в дистальній ділянці нефрону [7, 17]. Підвищення рівня СК, ймовірно, пов'язано з нирковою судинною резистентністю та має зворотну залежність від ниркового кровотоку. Рівень СК корелює з екскрецією альбумінів сечою, що вказує на розвиток нефросклерозу, а порушення ниркової гемодинаміки передують порушенню метаболізму СК у хворих на нефропатію [16]. Отже, гіперурикемія у хворих на АГ вказує, перш за все, на порушення ниркової гемодинаміки.

ВИСНОВКИ

1. Рівень СК у чоловіків похилого та старечого віку з ГХ найбільш тісно асоційований із ПАТ ($\beta = 0,345$, $p = 0,0001$), рівнем ССР ($\beta = 0,295$, $p = 0,001$) і ступенем тяжкості гіпертензивної нефропатії ($\beta = 0,277$, $p = 0,002$), яку визначають за СБФПН.

2. Априорна ймовірність гіперурикемії (априорний рівень СК > 398 ммоль/л) за рівня ПАТ ≥ 60 мм рт. ст. у 4,5 разів вища, ніж за ПАТ < 60 мм рт. ст. З іншого боку, ймовірність нормального ПАТ за рівня СК < 400 ммоль/л у 4,7 разів вища, ніж у пацієнтів із гіперурикемією. Найбільшу ймовірність нормального рівня ПАТ мають чоловіки з рівнем СК < 337 ммоль/л.

3. У хворих із дуже високим ССР ймовірність виявлення високого рівня СК (априорно очікуваний рівень > 445 ммоль/л) у 7,7 разів вища, ніж у пацієнтів із високим ССР, і в 19 разів вища, ніж у хворих із помірним ССР. У хворих із високим ССР ймовірність гіперурикемії (априорні межі – 382–422 ммоль/л) у 2,5 рази вища, ніж у пацієнтів із помірним ризиком.

4. Виявлено патогенетичні паралелі між характером пуринового обміну та функціональним станом нирок у чоловіків із ГХ. Так, ймовірність гіперурикемії за СБФПН > 1 бала в 2,9, а за СБФПН > 2 балів – у 9,1 разів вища, ніж без уражень нирок або за їх мінімальних проявів (СБФПН ≤ 1 бала).

Ivanov V. P.¹, Doctor of Medical Science, Professor

Kostrubskaya T. M.², cardiologist

Kovalchuk O. V.¹, Candidate of Medical Science, Teaching Assistant

¹Department of Internal Medicine no. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Lutsk Garrison Military Hospital, Military Unit A-4554, Lutsk, Ukraine

Pathogenetic parallels between uric acid levels and other clinical and instrumental parameters in men in old and senile age with hypertension

Summary. A study presented analysis of the relationship between the level of uric acid (UA) and various clinical and instrumental parameters in men with hypertension in old age. For this purpose we examined 90 patients with stage II hypertension aged 60 to 89 (72.54 ± 0.77) years and 28 relatively healthy men of 60 to 83 (70.91 ± 1.38) years. The analysis obtained that level of UA found most close association with the largest pulse blood pressure (PBP) ($\beta = 0.345$, $p = 0.0001$), the level of cardiovascular risk (CVR) ($\beta = 0.295$, $p = 0.001$) and the severity of hypertensive nephropathy ($\beta = 0.277$, $p = 0.002$), which is determined by the total score function kidney disorders (TSFKD). It is shown that probability of hyperuricemia in the PBP level ≥ 60 mmHg in 4.5 times higher than the PBP < 60 mmHg, and the greatest probability of normal mark of UA have men with level < 337 mg/dL. In the case of a very high probability of

CVR risk of hyperuricemia (expected level > 445 mg/dL) is to 7.7 times higher than in patients with high moderate CVR and 19 times higher than in patients with moderate one. Probability of hyperuricemia in TSFKD > 1 point tends to 2.9 and at TSFKD > 2 points – to 9.1 times higher risk than in patients with renal lesions absent or minimal manifestations (TSFKD ≤ 1 point). Increased UA in men with hypertension is associated with more severe and more atherogenic dyslipidemia, cholesterol fraction of very low density lipoproteins and presents atherosclerotic plaques in carotid pool and cases registered intima media thickness > 0,9 mm ($r = 0.20$, $p = 0.03$) and the relative thicknesses ($r = 0.21$, $p = 0.02$).

Keywords: uric acid, hyperuricemia, hypertension, cardiovascular risk, pulse blood pressure, hypertensive nephropathy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кобалава Ж. Д. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева, Ю. Л. Караулова // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 431–436.
2. Ходжакулиев Б. Г. Ремоделирование миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализной стадии и факторы, влияющие на нее / Б. Г. Ходжакулиев, Б. Х. Аннаев, Г. Бегенчева // Кардиология Узбекистана. – 2011. – № 1–2. – С. 126–129.
3. Choi H. K. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professional follow-up study / H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson // Archives of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 165. – P. 742–748.
4. Choi H. K. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men / H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350. – P. 1093–1103.
5. Choi H. K. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease / H. K. Choi, G. Curhan // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 894–900.
6. Choi H. K. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study / H. K. Choi, X. Gao, G. Gurhan // Archives of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 169. – P. 502–507.
7. Dehghan A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang // Lancet. – 2008. – Vol. 327. – P. 1953–1961.
8. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 / J. Fang, M. H. Alderman // Journal of the American Medical Association. – 2000. – Vol. 283. – P. 2404–2410.
9. Gulleton B. F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study / B. F. Gulleton, M. G. Larson, W. B. Kannel // Annals of Internal Medicine. – 1999. – Vol. 131. – P. 7–13.
10. Johnson R. J. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease / R. J. Johnson, S. D. Kivlighn, Y. G. Kim // American Journal of Kidney Diseases. – 1999. – Vol. 33. – P. 225–234.
11. Kang D. H. A role for uric acid in the progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa, L. Feng // Journal of the American Society of Nephrology. – 2002. – Vol. 13. – P. 2888–2897.
12. Krishnan E. Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan, J. F. Baker, D. E. Furst // Arthritis & Rheumatology. – 2006. – Vol. 54. – P. 2688–2696.
13. Krishnan E. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout / E. Krishnan, K. Svedsen, J. D. Neaton // Archives of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 168. – P. 1104–1110.
14. Li S. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia cohorts / S. Li, S. Sanna, A. Maschio // PLoS Genet. – 2007. – Vol. 3. – P. 1945.
15. Schilitz C. Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo: quantitative histomorphometric analysis of cellular events / C. Schilitz, F. Liote // Arthritis & Rheumatology. – 2002. – Vol. 46. – P. 1643–1650.
16. Schumacher H. R. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase II, randomized, double-blind, parallel-group trial / H. R. Schumacher, M. A. Becker, R. L. Wortmann // Arthritis & Rheumatology. – 2008. – Vol. 59. – P. 1540–1548.
17. 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 // *Arthritis & Rheumatology*. – 2008. – Vol. 58. – No. 2. – P. 623–630.
18. Meisinger C. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population. The MONICA/KORA Cohort Study / C. Meisinger, W. Koenig, J. Baumert // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 26. – No. 6. – P. 1186–1192.
19. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – Vol. 65. – P. 1312–1324.
20. Реброва Ю. О. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Ю. О. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
21. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.
22. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 256 с.

REFERENCES

- Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Karaulova Yu. L. (2002) Mochevaya kislota – marker i/ili novyy faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyykh oslozhneniy? [Uric acid – a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 10, pp. 431–436. (in Russ.)
- Hodzhakuliev B. G., Annaev B. H., Begencheva G. (2011) Remodelirovanie miokarda u bolnykh s hronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu v dodializnoy stadii i faktori, vliyayushchie na nee [Myocardial remodeling in patients with chronic renal failure in the predialysis stage and the factors influencing it]. *Kardiologiya Uzbekistana*, vol. 1–2, pp. 126–129. (in Russ.)
- Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W. (2005) Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professional follow-up study. *Archives of Internal Medicine*, vol. 165, pp. 742–748.
- Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W. (2004) Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, pp. 1093–1103.
- Choi H. K., Curhan G. (2007) Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*, vol. 116, pp. 894–900.
- Choi H. K., Gao X., Gurhan G. (2009) Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, pp. 502–507.
- Dehghan A., Köttgen A., Yang Y. (2008) Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*, vol. 327, pp. 1953–1961.
- Fang J., Alderman M. H. (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, pp. 2404–2410.
- Gulleton B. F., Larson M. G., Kannel W. B. (1999) Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*, vol. 131, pp. 7–13.
- Johnson R. J., Kivlighn S. D., Kim Y. G. (1999) Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 33, pp. 225–234.
- Kang D. H., Nakagawa L., Feng T. (2002) A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 13, pp. 2888–2897.
- Krishnan E., Baker J. F., Furst D. E. (2006) Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis & Rheumatology*, vol. 54, pp. 2688–2696.
- Krishnan E., Svedsen K., Neaton J. D. (2008) Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, pp. 1104–1110.
- Li S., Sanna S., Maschio A. (2007) The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia cohorts. *PLoS Genet*, vol. 3, p. 1945.
- Schillitz C., Liote F. (2002) Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo: quantitative histomorphometric analysis of cellular events. *Arthritis & Rheumatology*, vol. 46, pp. 1643–1650.
- Schumacher H. R., Becker M. A., Wortmann R. L. (2008) Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase II, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis & Rheumatology*, vol. 59, pp. 1540–1548.

-
17. Ioachimescu A. G., Brennan D. M., Hoar B. M. (2008) 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. *Arthritis & Rheumatology*, vol. 58, no. 2, pp. 623–630.
 18. Meisinger C., Koenig W., Baumert J. (2008) Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population. The MONICA/KORA Cohort Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 26, no. 6, pp. 1186–1192.
 19. Zhang W. (2006) EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 65, pp. 1312–1324.
 20. Rebrova Yu. O. (2006) *Statisticheskii analiz meditsinskih danyih. Primenenie paketa prikladnih program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera, 312 p. (in Russ.)
 21. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. (2000) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: MORION, 320 p. (in Russ.)
 22. Sergienko V. I., Bondareva I. B. (2000) *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh* [Mathematical statistics in clinical trials]. Moscow: GEOTAR-Media, 256 p. (in Russ.)

Стаття надійшла в редакцію 20.03.2016 р.