

# Взаимосвязь нарушений обмена ксантинов с развитием эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек



**М.В. Коломиец<sup>1</sup>,  
А.В. Бильченко<sup>1</sup>,  
С.Б. Павлов<sup>2</sup>**

**Цель работы** — проанализировать уровни мочевой кислоты и показатели активности ксантиноксидазы в зависимости от наличия дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с и без сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП).

**Материалы и методы.** Обследовано 112 больных с ХСН, среди которых 72 — пациенты с ХСН с сопутствующей ХБП и 40 больных с ХСН без ХБП. Оценка функции эндотелия произведена при помощи пробы с реактивной гиперемией на фоне использования ультразвука высокого разрешения. Мочевая кислота сыворотки крови определялась при помощи РАР-метода с антилипидным фактором, показатели активности ксантиноксидазы — фотометрически с использованием набора Xanthine Oxidase Activity Assay Kit.

**Результаты и обсуждение.** Уровни мочевой кислоты и активность ксантиноксидазы в группе пациентов с дисфункцией эндотелия выше по сравнению с группой больных без эндотелиальной дисфункции:  $(9,1 \pm 0,66)$  мг/дл и  $(7,27 \pm 0,46)$  мг/дл соответственно ( $p = 0,03$ ), и  $(10,2 \pm 1,36)$  мЕ/мл и  $(4,72 \pm 0,72)$  мЕ/мл соответственно ( $p = 0,001$ ). В среднем у больных с ХСН без ХБП прирост диаметра плечевой артерии составил 12 %, что соответствует нормальной функции эндотелия, в то время как у больных с ХСН с ХБП данный показатель был равен 9,5 %, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции у большинства больных данной группы. Также отмечены достоверно большие показатели активности ксантиноксидазы у больных с ХСН с ХБП по сравнению с больными с ХСН без ХБП ( $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлено наличие значимых отрицательных корреляционных связей между активностью ксантиноксидазы, а также уровнем мочевой кислоты и показателем прироста диаметра плечевой артерии:  $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$  соответственно.

**Выводы.** Нарушения обмена ксантинов взаимосвязаны с развитием эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия более выражена у больных с ХСН с сопутствующей ХБП по сравнению с больными с ХСН без ХБП.

## Ключевые слова:

обмен ксантинов, дисфункция эндотелия, хроническая сердечная недостаточность.

Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция являются важными звеньями патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также независимыми предикторами неблагоприятных исходов у больных с ХСН [4]. Механизмы развития данных нарушений остаются до конца не изученными. В последние годы особое внимание в развитии оксидативного стресса и эндотелиальной

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

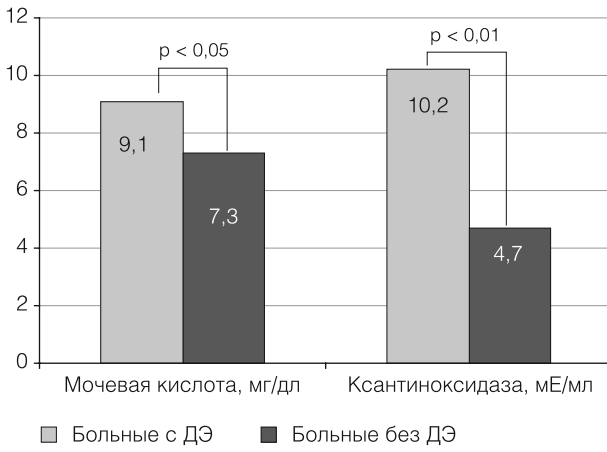
<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, Центральная научно-исследовательская лаборатория

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Коломиєць  
Марина Володимирівна**  
аспірант кафедри терапії та нефрології

61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58  
E-mail: kolomiec.mv@mail.ru

Стаття надійшла до редакції  
1 квітня 2015 р.



**Рис. 1.** Различия в уровнях мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы у больных с и без ДЭ

дисфункции в условиях гипоксии и ишемии тканей уделяется изменению метаболизма ксантинов. Так, предполагается, что формирование процессов оксидативного стресса может стимулировать поступление мочевой кислоты внутрь клетки [3]. Некоторые исследователи считают, что он связан с усилением активности ксантиноксидазы и увеличением выработки реактивных форм кислорода [8].

Развитие эндотелиальной дисфункции связывают с гиперурикемией [5], поскольку имеются данные о способности мочевой кислоты снижать высвобождение и биодоступность оксида азота (NO) [6], а также активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [7]. Это приводит к потере способности сосудов к эндотелийзависимой вазодилатации. Активность ксантиноксидазы и ее роль в механизмах развития эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН не изучена до настоящего времени.

### Материалы и методы

Для оценки эндотелиальной дисфункции 48 больным произведена проба с реактивной гиперемией при помощи ультразвукового сосудистого датчика высокого разрешения (7 МГц). Прирост диаметра плечевой артерии после четырехминутной манжеточной окклюзии ( $\Delta d$ ) менее 10 % от исходного либо вазоконстрикция трактовались как наличие у больных эндотелиальной дисфункции. Группу больных с дисфункцией эндотелия (ДЭ) составили 52 % больных с ХСН, среди которых 33 % — с реакцией вазоконстрикции и 19 % — с приростом диаметра плечевой артерии  $< 10$  %; группу больных без ДЭ составили 48 % больных с ХСН. Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с рекомендациями, утвержденными IV Нацио-

нальным съездом нефрологов Украины (2013) [1]. Среди больных с ХСН с сопутствующей ХБП было 50 % больных с нормальной вазодилатирующей функцией эндотелия, а среди больных с ХСН без ХБП — 44 % больных; прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии менее 10 % от исходного регистрировался у 16 % больных с ХСН с ХБП и у 25 % — ХСН без ХБП. У 34 % пациентов основной группы (ХСН с ХБП) и 31 % пациентов группы сравнения (ХСН без ХБП) отмечалась реакция ангиоспазма в ответ на окклюзию. Мочевая кислота сыворотки крови определялась при помощи ферментативного колориметрического теста (РАР-метода с антилипидным фактором), а показатели активности ксантиноксидазы — фотометрически с использованием набора Xanthine Oxidase Activity Assay Kit (фирма Sigma-aldrich, США). Статистическая обработка данных произведена при помощи пакета программ Excel 2007, Microsoft, Statistica 6.0, StatSoft и SPSS Statistics 20, IBM с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от формы распределения.

### Результаты и обсуждение

Отмечено, что в группе пациентов с ДЭ уровни мочевой кислоты и активность ксантиноксидазы выше по сравнению с группой больных без эндотелиальной дисфункции. Так, средний уровень мочевой кислоты составил  $(9,1 \pm 0,66)$  мг/дл и  $(7,27 \pm 0,46)$  мг/дл соответственно ( $p = 0,03$ ), а активность ксантиноксидазы —  $(10,2 \pm 1,36)$  мЕ/мл и  $(4,72 \pm 0,72)$  мЕ/мл соответственно ( $p = 0,001$ ) (рис. 1).

При сравнении диаметра плечевой артерии до и после окклюзии во время проведения пробы с потокзависимой вазодилатацией в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии у больных с и без ДЭ выявлен исходно меньший диаметр плечевой артерии ( $p < 0,05$ ), а также достоверно больший ее диаметр после манжеточной окклюзии ( $p < 0,001$ ) у больных с нормальной функцией эндотелия по сравнению с больными с ДЭ (табл. 1).

Для сравнения выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН с ХБП и больных с ХСН без ХБП мы изучили различия в приросте диаметра плечевой артерии после окклюзии в данных группах больных. Средние значения исходного диаметра плечевой артерии и ее диаметра после окклюзии достоверно не отличались в группе больных с ХСН с сопутствующей ХБП по сравнению с больными с ХСН без ХБП: исходный диаметр —  $(4 \pm 0,15)$  мм и  $(3,95 \pm 0,19)$  мм соответственно ( $p > 0,05$ ); диаметр после

окклюзии –  $(4,36 \pm 0,22)$  мм и  $(4,31 \pm 0,22)$  мм соответственно ( $p > 0,05$ ). Однако в среднем у больных с ХСН без ХБП прирост диаметра плечевой артерии составил 12 %, что соответствует нормальной функции эндотелия, в то время как у больных с ХСН с ХБП данный показатель был равен 9,5 %, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции у большинства больных данной группы. Мы также отметили достоверно большие показатели активности ксантинооксидазы у больных с ХСН с ХБП по сравнению с больными с ХСН без ХБП ( $p < 0,05$ ). Полученные данные позволяют предположить, что эндотелиальная дисфункция у больных с ХСН с ХБП связана с большей выраженностью процессов оксидативного стресса и гипоксии в данной группе больных.

Отмечено также наличие сильных значимых отрицательных корреляционных связей между уровнем мочевой кислоты сыворотки крови, активностью ксантинооксидазы и показателем прироста диаметра плечевой артерии ( $\Delta d$ , %) у больных обеих групп (табл. 2).

При анализе выраженности эндотелиальной дисфункции в зависимости от динамики урикемии выявлено, что у больных с ХСН с нормальным уровнем мочевой кислоты ( $\leq 7$  мг/дл) прирост диаметра плечевой артерии после манжеточной окклюзии составил в среднем  $(21,6 \pm 2,4)$  %. С дальнейшим нарастанием гиперурикемии показатель прироста уменьшался и достиг среднего значения  $(-0,3 \pm 7,8)$  % при уровне урикемии  $> 9$  мг/дл (рис. 2).

Описанную закономерность подтверждает наличие значимой отрицательной корреляционной зависимости между уровнем мочевой кислоты сыворотки крови обследованных больных и показателем прироста диаметра плечевой артерии ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Более выраженные изменения выявлены при анализе динамики показателя прироста диаметра плечевой артерии в зависимости от активности ксантинооксидазы. Так, при значениях активности ксантинооксидазы  $\leq 6$  мЕ/мл мы регистрировали нормальную функцию эндотелия: среднее значение прироста диаметра плечевой артерии после окклюзии в среднем составило  $(24,5 \pm 6,6)$  %. Однако уже с повышением показателя активности ксантинооксидазы  $> 6$  мЕ/мл отмечалась вазоспастическая реакция плечевой артерии в ответ на окклюзию (рис. 3).

Кроме того, мы выявили более сильную отрицательную корреляционную связь между активностью ксантинооксидазы и показателем прироста диаметра плечевой артерии в когорте обследованных больных ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Изменение диаметра плечевой артерии у больных в зависимости от наличия ДЭ

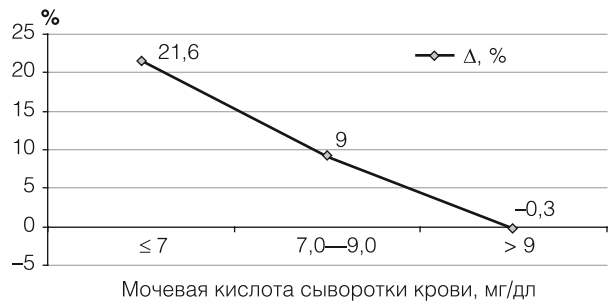
Показатель	Больные с ДЭ	Больные без ДЭ
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	$4,27 \pm 0,12$	$3,82 \pm 0,19^*$
Диаметр плечевой артерии через 60 с после окклюзии, мм	$3,78 \pm 0,18$	$4,96 \pm 0,21^{**}$
Прирост ( $\Delta d$ ) диаметра плечевой артерии, %	$-9,1 \pm 2,8$	$31,2 \pm 5,6$

Примечание. Достоверность различий между группами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

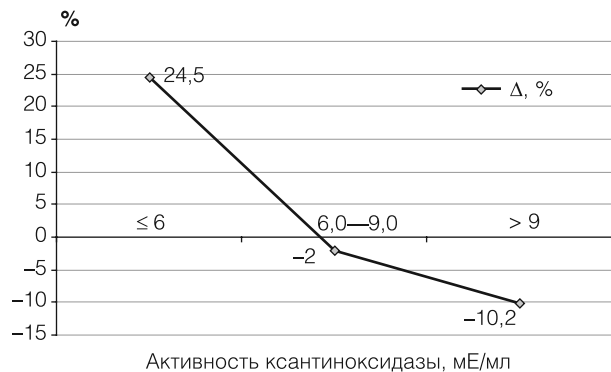
**Таблица 2.** Корреляционные связи показателя прироста диаметра плечевой артерии ( $\Delta d$ , %) с уровнем мочевой кислоты и активностью ксантинооксидазы в группах обследованных больных

Показатель	Коэффициент Пирсона ( $r$ )	
	ХСН с ХБП	ХСН без ХБП
Мочевая кислота	$-0,4^*$	$-0,2^*$
Активность ксантинооксидазы	$-0,5^*$	$-0,6^*$

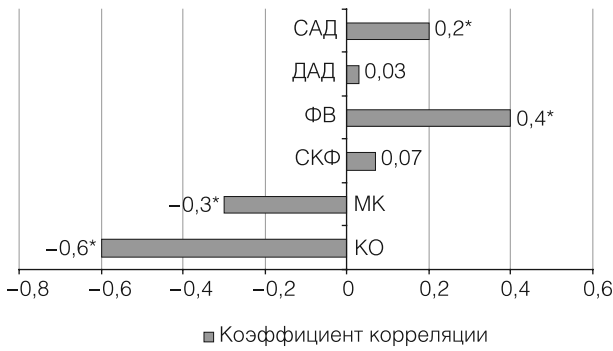
Примечание. Достоверность корреляционной связи: \*  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Изменение прироста диаметра плечевой артерии ( $\Delta$ , %) в зависимости от динамики уровня мочевой кислоты сыворотки крови обследованных больных



**Рис. 3.** Изменение прироста диаметра плечевой артерии ( $\Delta$ , %) в зависимости от динамики показателей активности ксантинооксидазы крови обследованных больных



**Рис. 4.** Взаємозв'язь змін діаметра плечової артерії з рівнем мочевої кислоти, активністю ксантиноксидази, СКФ, ФВ і динамікою артеріального тиску

Примечание. Достоверность корреляционной связи: \* $p < 0,05$ ; МК — мочева кислота, КО — ксантиноксидаза, САД — систолічне артеріальне тиску, ДАД — диастолічне артеріальне тиску, ФВ — фракція викиду, СКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Для вивчення залежності ендотеліальної дисфункції від інших можливих факторів, крім рівня мочевої кислоти і активності ксантиноксидази, ми досліджували взаємозв'язь змін діаметра плечової артерії з динамікою цифр систолічного, диастолічного артеріального тиску, фракції викиду лівого шлунка і швидкості клубочкової фільтрації у хворих з ХСН (рис. 4).

Виявлено, що зміна показателя прироста діаметра плечової артерії у досліджуваних хворих також залежала від початкових рівнів систолічного артеріального тиску і фракції викиду лівого шлунка. Так, чим вище у хворих з ХСН цифри систолічного артеріального тиску і показателя фракції викиду лівого шлунка, тим краще функція ендотелію (більше приріст діаметра плечової артерії). Схоча, що підвищення системного артеріального тиску супроводжується покращенням виживаності хворих з ХСН [2]. Поштовху

можно передбачити, що таке покращення виживаності може бути обумовлено зниженням оксидативного стресу за рахунок зменшення активності ксантиноксидази, а також покращенням ендотеліальної функції.

### Висновки

Отримані нами дані вказують на важливу роль системи ксантиноксидази в механізмі розвитку ендотеліальної дисфункції. І оскільки ендотеліальна дисфункція є предиктором несприятливих наслідків у хворих з ХСН, можна передбачити, що зниження активності ксантиноксидази буде супроводжуватися покращенням клінічного перебігу ХСН і прогнозу захворювання у даних хворих.

Ми також виявили, що у хворих з ХСН з супутньою ХБП переобладали явища ДЭ, о чому свідчить порушення ендотеліальної вазодилатації в цій групі хворих, на відміну від пацієнтів з ХСН без ХБП, у яких у більшості випадків відзначалася нормальна функція ендотелію в відповідь на оклюзію. Раніше відзначалося, що приріст діаметра плечової артерії не залежав від швидкості клубочкової фільтрації, а також продемонстровано достовірно більшу активність ксантиноксидази у хворих з ХСН з ХБП порівняно з хворими без ХБП. Це дозволяє передбачити, що ендотеліальна дисфункція у хворих з ХСН з ХБП пов'язана з більшою вираженістю процесів оксидативного стресу і гіпоксії в цій групі хворих.

### Перспективи подальших досліджень.

Проблема взаємозв'язі порушень обміну ксантинових з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих з ХСН з супутньою ХБП потребує подальшого вивчення в проспективних дослідженнях з метою розробки терапевтичної тактики ведення даних хворих, покращення їх прогнозу і зниження ризику серцево-судинних катастроф.

### Список літератури

1. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики // Укр. журн. нефрології і діалізу.— 2013.— № 4 (40).— С. 1—8.
2. Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Mentz R.J. et al. 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 // *Am. Heart J.*— 2013.— Vol. 165 (2).— P. 216—225.
3. Bergamini C., Ciccoira M., Rossi A., Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure // *Europ. J. Heart Fail.*— 2009.— Vol. 11 (5).— P. 444—452.
4. de Berrazueta J.R., Guerra-Ruiz A., García-Unzueta M.T. et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of

adverse outcome in heart failure // *Europ. J. Heart Fail.*— 2010.— Vol. 12 (5).— P. 477—483.

5. Ho W.J., Tsai W.P., Yu K.H. et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia // *Rheumatology (Oxford)*.— 2010.— Vol. 49 (10).— P. 1929—1934.
6. Papežíková I., Pekarová M., Kolářová H. et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production // *Free Radic. Res.*— 2013.— Vol. 47 (2).— P. 82—88.
7. Park J.H., Jin Y.M., Hwang S. et al. 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 // *Nitric. Oxide*.— 2013.— Vol. 32.— P. 36—42.
8. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E. et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications // *J. Cardiol.*— 2012.— Vol. 59 (3).— P. 235—242.

**М.В. Коломієць<sup>1</sup>, О.В. Більченко<sup>1</sup>, С.Б. Павлов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Центральна науково-дослідна лабораторія

## Взаємозв'язок порушень обміну ксантинів з розвитком ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутньою хронічною хворобою нирок

**Мета роботи** — проаналізувати рівні сечової кислоти і показники активності ксантиноксидази залежно від наявності дисфункції ендотелію у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) з та без супутньої хронічної хвороби нирок (ХХН).

**Матеріали та методи.** Обстежено 112 хворих на ХСН, серед яких 72 — пацієнти з ХСН із супутньою ХХН і 40 хворих на ХСН без ХХН. Оцінка функції ендотелію проведена за допомогою проби з реактивною гіперемією на тлі використання ультразвуку високої роздільної здатності. Сечова кислота сироватки крові визначалася за допомогою РАР-методу з антиліпідним фактором, показники активності ксантиноксидази — фотометрично з використанням набору Xanthine Oxidase Activity Assay Kit.

**Результати та обговорення.** Рівні сечової кислоти і активність ксантиноксидази в групі пацієнтів з дисфункцією ендотелію вище порівняно з групою хворих без ендотеліальної дисфункції:  $(9,1 \pm 0,66)$  мг/дл і  $(7,27 \pm 0,46)$  мг/дл відповідно ( $p = 0,03$ ), та  $(10,2 \pm 1,36)$  мО/мл і  $(4,72 \pm 0,72)$  мО/мл відповідно ( $p = 0,001$ ). У середньому у хворих на ХСН без ХХН приріст діаметра плечової артерії склав 12 %, що відповідає нормальній функції ендотелію, в той час як у хворих на ХСН із ХХН даний показник дорівнював 9,5 %, що вказує на наявність ендотеліальної дисфункції у більшості хворих даної групи. Також зазначено достовірно більші показники активності ксантиноксидази у хворих на ХСН із ХХН порівняно з хворими на ХСН без ХХН ( $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено наявність значущих негативних кореляційних зв'язків між активністю ксантиноксидази, а також рівнем сечової кислоти і показником приросту діаметра плечової артерії:  $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$  відповідно.

**Висновки.** Порушення обміну ксантинів пов'язані з розвитком ендотеліальної дисфункції. Дисфункція ендотелію більш виражена у хворих на ХСН із супутньою ХХН порівняно з хворими на ХСН без ХХН.

**Ключові слова:** обмін ксантинів, дисфункція ендотелію, хронічна серцева недостатність.

**M.V. Kolomiets<sup>1</sup>, A.V. Bilchenko<sup>1</sup>, S.B. Pavlov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Central Scientific – Research Laboratory

## The relationship between xanthine metabolism violation and endothelial dysfunction development in patients with chronic heart failure and concomitant chronic kidney disease

**Objective.** To analyze uric acid levels and xanthine oxidase activity depending on the availability of endothelial dysfunction in chronic heart failure (CHF) patients with and without concomitant chronic kidney disease (CKD).

**Materials and methods.** The study involved 112 patients with CHF, including 72 CHF patients with concomitant CKD and 40 patients — CHF without CKD. Endothelial function was assessed using flow-mediated vasodilation during reactive hyperemia. Serum uric acid levels were determined using enzymatic colorimetric test and xanthine oxidase activity with the use of Xanthine Oxidase Activity Assay Kit.

**Results and discussion.** Uric acid levels and xanthine oxidase activity in patients with endothelial dysfunction were significantly higher in comparison with the group without endothelial dysfunction:  $(9.1 \pm 0.66)$  mg/dl and  $(7.27 \pm 0.46)$  mg/dl, respectively ( $p = 0.03$ ), and  $(10.2 \pm 1.36)$  mU/ml  $(4.72 \pm 0.72)$  mU/ml, respectively ( $p = 0.001$ ). The increase in brachial artery diameter from baseline in CHF patients without CKD was 12%, which indicates normal endothelial function, whereas in patients with CHF and CKD this increase was only 9.5%, which indicates the presence of endothelial dysfunction in most patients of this group. Moreover, the significantly higher xanthine oxidase activity levels were defined in CHF patients with CKD compared to patients without CKD ( $p < 0.05$ ). The presence of significant negative correlation between xanthine oxidase activity, uric acid levels and the percentage change in brachial artery diameter was shown:  $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$  and  $r = -0,3$ ,  $p < 0,05$  respectively.

**Conclusions.** Xanthine metabolism violations were associated with the development of endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is more severe in heart failure patients with concomitant CKD compared to patients without CKD.

**Key words:** xanthine metabolism, endothelial dysfunction, chronic heart failure.