

УДК 616.12-008.46-036.12-092:616.61-036.12:547.857.4

*М.В. Коломієць*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ КСАНТИНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З ТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

Проведено аналіз ролі факторів, що впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих з хронічною серцевою недостатністю і хронічною хворобою нирок. Виявлено взаємозв'язок рівнів сечової кислоти з розвитком і прогресуванням артеріальної гіпертензії, зі стадією хронічної серцевої недостатності, функціональним класом, а також фракцією викиду лівого шлуночка. Вивчено вплив супутньої хронічної хвороби нирок на ступінь гіперурикемії.

**Ключові слова:** *гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок.*

Все більша кількість рандомізованих досліджень підтверджує незалежну прогностичну значущість гіперурикемії при хронічній серцевій недостатності (ХСН) як фактора ризику і найбільш потужного предиктора смертності. Передбачається, що збільшення рівня сечової кислоти сироватки крові є наслідком порушення обміну ксантинів внаслідок підвищення активності ксантиноксидази [1, 2].

Дані щодо факторів, асоційованих з порушеннями обміну ксантинів, досить суперечливі. Так, вважається, що безсимптомна гіперурикемія виявляється частіше у жінок, ніж у чоловіків [3], чому сприяють наявність артеріальної гіпертензії (АГ) та ендокринні зрушення (природний або штучний клімакс, різні варіанти дисменореї, захворювання щитовидної залози, у тому числі еутиреоїдний зоб), а також прийом діуретиків як для лікування АГ, так і для зниження маси тіла. А менша ступінь гіперурикемії у жінок пояснюється урикозуричним ефектом естрогенів [4]. Було показано взаємозв'язок гіперурикемії з системним запаленням [5, 6], оксидативним стресом [7] і ендотеліальною дисфункцією [8]. Дані епідеміологічних до-

сліджень продемонстрували зв'язок гіперурикемії з розвитком і прогресуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) [9].

Метою даного дослідження стало вивчення факторів, що впливають на розвиток порушень обміну ксантинів у хворих на ХСН з і без супутньої ХХН.

**Матеріал і методи.** Був обстежений 41 хворий на ХСН I, II, III стадій, I–IV ФК, середній вік яких склав (72±9) років. Усі хворі були розділені на групи залежно від наявності чи відсутності супутньої ХХН: основна група – 31 хворий на ХСН із супутньою ХХН II–V стадій, група порівняння – 10 хворих з ХСН без ХХН.

**Результати.** Аналіз рівня сечової кислоти сироватки крові у обстежених хворих залежно від статі показав, що у жінок він знаходився в межах 160–560 мкмоль/л і в середньому складав (412,4±85,7) мкмоль/л, у чоловіків – в межах 188–766 мкмоль/л і в середньому складав (445±138,7) мкмоль/л. Однак виявлення безсимптомної гіперурикемії у жінок було вищим, ніж у чоловіків: 79 і 53 % відповідно. Був також виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти і віком хворих ( $r=+0,2$ ).

© М.В. Коломієць, 2013

Так, у осіб літнього віку (50–80 років) середній рівень сечової кислоти сироватки крові складав  $(411,4 \pm 128,2)$  мкмоль/л, у той час як у осіб старечого віку (80 років і старше) –  $(434,3 \pm 100,5)$  мкмоль/л. При аналізі рівня сечової кислоти сироватки крові хворих на ХСН з різною масою тіла виявлений позитивний кореляційний зв'язок між масою тіла хворих і рівнем сечової кислоти ( $r=+0,2$ ), при цьому середня маса в групі хворих з гіперурикемією складала  $(90,1 \pm 34,1)$  кг, тоді як у групі хворих без неї –  $(80,2 \pm 15,8)$  кг. Маса обстежених хворих знаходилася в діапазоні від 50 до 170 кг і в середньому складала  $(82,1 \pm 20,5)$  кг.

Встановлено факт взаємозв'язку між гіперурикемією і АГ. Так, у хворих без АГ середній рівень сечової кислоти сироватки крові складав  $(417,0 \pm 138,7)$  мкмоль/л, тоді як у хворих з наявністю АГ –  $(457,6 \pm 101,9)$  мкмоль/л. Середнє значення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих з безсимптомною гіперурикемією складало  $(158,6 \pm 28,5)$  мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) –  $(88,8 \pm 11,7)$  мм рт. ст., у той час як у хворих без гіперурикемії середній рівень САТ дорівнював  $(150 \pm 22,2)$  мм рт. ст., а ДАТ –  $(86,3 \pm 9,2)$  мм рт. ст. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти сироватки крові та рівнем САТ ( $r=+0,3$ ). Так, у хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) 2-го ступеня середній рівень сечової кислоти складав  $(405,4 \pm 127,3)$  мкмоль/л, а у хворих з 3-м ступенем ГХ –  $(449,7 \pm 84,1)$  мкмоль/л.

Наявність супутньої ХХН також була пов'язана з порушенням обміну ксантинів. Так, у групі хворих з ХХН зафіксований більш високий середній рівень сечової кислоти сироватки крові –  $(434,8 \pm 104,3)$  мкмоль/л, ніж у хворих без ХХН –  $(398,3 \pm 129,6)$  мкмоль/л. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) і рівнем сечової кислоти сироватки крові ( $r=-0,5$ ), що доводить значення функції нирок у розвитку гіперурикемії. Залежно від ступеня ураження нирок хворі 1-ї групи були розділені на підгрупи: хворі ХСН із ХХН II стадій – 6 осіб, з ХХН III стадії – 23 особи; ХХН IV і V стадій – по одній людині відповідно. Середній рівень сечової кислоти у хворих ХСН з ХХН II стадії складав  $(381 \pm 112,3)$  мкмоль/л, із ХХН III стадії –

$(413 \pm 103,9)$  мкмоль/л, у хворі з ХХН IV стадії –  $451,5$  мкмоль/л, а у хворі з ХХН V стадії –  $534$  мкмоль/л, тобто вміст сечової кислоти сироватки крові підвищується в міру прогресування ХХН, що пов'язано зі зниженням ШКФ і екскреторної функції нирок.

Хронічний пієлонефрит, як етіологічна причина супутньої ХХН у хворих з ХСН, мав місце практично у всіх хворих 1-ї групи – 96,8 %. Гіпертензивна нефропатія діагностована у 7 (22,6 %) хворих. При цьому середній рівень сечової кислоти у хворих на хронічний пієлонефрит склав  $(432,1 \pm 104,9)$  мкмоль/л при середньому рівні ШКФ  $(49,7 \pm 15,9)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, у той час як у хворих з гіпертензивною нефропатією –  $(446,6 \pm 75,4)$  мкмоль/л при середньому рівні ШКФ  $(37,1 \pm 23,3)$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Рівень сечової кислоти сироватки крові змінювався також залежно від стадії ХСН у обстежуваних хворих. Так, у хворі з ХСН I стадії рівень сечової кислоти дорівнював 326 мкмоль/л, у хворих з ХСН IIА стадії –  $(418,1 \pm 93,1)$  мкмоль/л, з ХСН IIБ стадії –  $(433,5 \pm 126,6)$  мкмоль/л, з ХСН IIБ–III стадії –  $(440 \pm 51,6)$  мкмоль/л. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти сироватки крові і фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка серця ( $r=-0,4$ ). При цьому встановлено, що у хворих ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ > 45 %) середній рівень сечової кислоти склав  $(402,5 \pm 120,8)$  мкмоль/л, а у хворих з систолічною дисфункцією (ФВ ≤ 45 %) –  $(466,5 \pm 77,5)$  мкмоль/л. Також зазначено, що рівень сечової кислоти зростає з ФК ХСН: I ФК – 326 мкмоль/л, II ФК –  $(391,3 \pm 101,2)$  мкмоль/л, III ФК –  $(469,4 \pm 108,4)$  мкмоль/л.

Отже, отримані дані свідчать, що з віком ризик розвитку порушень обміну ксантинів зростає. Так, у осіб старечого віку реєструються більш високі рівні сечової кислоти сироватки крові в порівнянні з особами похилого віку. Що ж стосується гендерних особливостей, то у чоловіків визначаються більш високі рівні сечової кислоти крові в порівнянні з жінками, однак виявлення порушень обміну ксантинів серед жінок є вищим, ніж серед чоловіків. На розвиток порушень обміну ксантинів впливає наявність у хворих абдомінального ожиріння. Так, за даними

National Collaborating Centre for Primary Care (2006), ожиріння (індекс маси тіла  $\geq 30$ ) у дорослих підвищує ризик розвитку гіперурикемії в 2–3 рази.

Гіперурикемія у нашому дослідженні була виявлена як у нормотензивних осіб, так і у хворих з АГ, при цьому рівні сечової кислоти крові зростали з підвищенням артеріального тиску. Даний ефект, найімовірніше, обумовлений активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих ХСН під впливом оксидативного стресу. Погіршує ступінь гіперурикемії також наявність супутньої ХХН із-за зниження фільтраційної і екскреторної функції нирок, особливо якщо її причиною є гіпертензивна нефропатія.

### Список літератури

1. *Doehner W.* Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options / W. Doehner, U. Landmesser // *Semin Nephrol.* – 2011, Sept. – Vol. 31 (5). – P. 433–440.
2. *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. – Vol. 18 (3). – P. 179–182.
3. Serum uric acid is associated with dietary and lifestyle factors in elderly women in suburban Guangzhou in Guangdong province of south China / Xiong Z., Zhu C., Qian X. [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2013. – Jan. – Vol. 17 (1). – P. 30–40.
4. *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.
5. *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. – Vol. 6 (5): e19901.
6. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? / S. Inaba, Y. Sautin, G. E. Garcia, R. J. Johnson // *Rheumatology (Oxford).* – 2013, Jun. – Vol. 52 (6). – P. 963–965.
7. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure / C. Bergamini, M. Ciccoira, A. Rossi, C. Vassanelli // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2009. – Vol. 11, Issue 5. – P. 444–452.
8. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production / I. Papezikova, M. Pekarova, H. Kolarova Lotan [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2013, Feb. – 47 (2). – P. 82–88.
9. 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. – Vol. 50 (7). – P. 555–561.

**М.В. Коломиец**

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА КСАНТИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С И БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Проведён анализ роли факторов, влияющих на развитие нарушений обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Выявлена взаимосвязь уровней мочевой кислоты с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, со стадией

### Висновки

Виявлено взаємозв'язок рівнів сечової кислоти зі стадією ХСН, функціональним класом, а також фракцією викиду лівого шлуночка. Встановлено збільшення ступеня гіперурикемії в міру прогресування серцевої недостатності, що доводить негативний вплив порушень обміну ксантинів на перебіг ХСН і прогноз захворювання.

**Перспективність подальших досліджень.** Необхідно продовжити дослідження для з'ясування ролі порушень обміну ксантинів у патогенезі ХСН: чи є вони маркером або причинним фактором, а також уточнити роль супутньої ХХН в обміні ксантинів.

---

хронической сердечной недостаточности, функциональным классом, а также фракцией выброса левого желудочка. Изучено влияние сопутствующей хронической болезни почек на степень гиперурикемии.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

**M.V. Kolomyets**

**FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF XANTHINE METABOLISM VIOLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH AND WITHOUT CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE**

In the article the role of factors, influencing the development of xanthine metabolism violation in patients with chronic heart failure with and without concomitant chronic kidney disease has been analyzed. The results of the study showed the association between serum uric acid levels, development and progression of hypertension, stage of CHF, functional class and left ventricular ejection fraction. The influence of the concomitant CKD on the severity of hyperuricemia has also been studied.

**Key words:** hyperuricemia, hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease.

Поступила 28.08.13