

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ

Кремзер А.А., Березин А.Е.

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина
dr_berezin@mail.ru*

Рецензенты: проф. Яременко О.Б., проф. Курченко А.И.

Актуальность. Мочевая кислота в сыворотке рассматривается как маркер прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Такая прогрессия ассоциируется с уменьшением циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников.

Цель: оценить ассоциации между содержанием мочевой кислоты в крови и уровнем циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 126 больных с хронической сердечной недостаточностью, для которых на основе ретроспективного анализа был подтвержден ишемический генез. Содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида и мочевой кислоты в крови было измерено иммуноэлектрохемолуминисцентным и энзиматическим методами, соответственно, в начале исследования однократно. Фенотипирование популяций эндотелиальных прогениторных клеток осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченными флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) по методологии *High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter*.

Результаты. Концентрации мочевой кислоты были распределены на квартили (*Me*; межквартильный интервал), ммоль/л: квартиль I = 20,11 (19,06; 22,33); квартиль II = 27,53 (23,2; 31,10); квартиль III = 35,80 (32,0; 39,0); квартиль IV = 44,9 (40,00; 49,60). Установлена ассоциация мочевой кислоты в крови с количеством циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD14^+CD309^+$ ($r = -0,388$; $P=0,001$) и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ ($r = -0,414$; $P=0,001$). При использовании пропорциональной модели Кокса установлено, что пациенты с верхним квартилем концентрации мочевой кислоты, по сравнению с низкими квартилями, имеют более высокий риск снижения уровня циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$. При этом точка разделения концентрации мочевой кислоты с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении снижения эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ составляет 31,5 ммоль/л.

Вывод. Уровень проангиогенных циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью снижается пропорционально повышению концентрации мочевой кислоты в крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; мочевая кислота; циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки; предсказуемая ценность.

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться потенциально фатальной стадией любого кардиоваскулярного заболевания [10]. Повышение содержания мочевой кислоты в крови рассматривается как независимый предиктор неблагоприятных клинических исходов, как в общей популяции, так и у больных с документированной ХСН, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, субклиническим атеросклерозом, хронической болезнью почек [9, 13]. Несмотря на то, что между гиперурикемией и смертностью от ХСН существует тесная прямая ассоциация [14], патогенетическая роль мочевой кислоты в модуляции негативной эволюции последней до сих пор четко не установлена [17]. Предполагается, что мочевая кислота является так называемым “фенотипическим” биологическим маркером, отражающим напряженность репаративных процессов и состояние

функции эндотелия [4]. В меньшей мере известно о влиянии мочевой кислоты на количество и функциональную активность эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) различных субпопуляций (MPCs), также принимающих непосредственное участие в неоангиогенезе, ревазуляризации и репарации тканей [24]. К настоящему времени установлено, что ЭПК могут быть рекрутированы из костного мозга и периферических депо при участии ряда провоспалительных цитокинов, избыточная продукция которых свойственна пациентам с ХСН различной этиологии [11, 26]. Известно, что уровень циркулирующих $CD34^+$ ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ прогрессивно снижается в зависимости от тяжести дисфункции миокарда [3, 16, 30] и тесно ассоциируется с ухудшением клинических исходов [5, 8], тогда как характер взаимосвязи между ЭПК и содержанием мочевой кислоты в крови не вполне ясен.

Целью исследования явилась оценка ассоциации между содержанием мочевой кислоты в крови и уровнем циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с ХСН ишемического генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 126 больных с ишемическим генезом ХСН, подтвержденным с учетом критериев действующих клинических рекомендаций [21]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения использовались Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), острая или хроническая сердечная недостаточность IV ФК, декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 недель до скрининга, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев; уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м², а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании, а также отказ от участия в исследовании по любым причинам.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям, в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Оценка показателей систолической и диастолической функции осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на аппарате ACUSON (Siemens, Германия) в В-режиме эхолокации и режиме тканевой доплерографии. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка (ЛЖ) измерялись методом Симпсона [25]. Тканевая доплерография проводилась в 4-, 3- и 2-камерной проекциях в каждом из 16 сегментов ЛЖ и в 4 точках митрального кольца: у основания заднеперегородочной, боковой, нижней и передней стенок ЛЖ [23]. Измерялись пиковые систолическая (*Sm*), ранняя (*Em*) и поздняя диастолические (*Am*) миокардиальные скорости митрального кольца с последующим расчетом отноше-

ния скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (*E*) к *Am* (*E/Am*) и *Em* (*E/Em*).

Вычисление скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось с использованием формулы MDRD-6 [17].

Образцы крови для последующего определения уровней биологических маркеров отбирались однократно в начале исследования в утренние часы (7⁰⁰–8⁰⁰), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 15 минут. После этого плазма крови немедленно замораживалась, а затем хранилась при температуре -70°С.

Содержание мочевой кислоты в крови было измерено энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Beckman Synchron LX20. Диапазон анализируемых значений мочевой кислоты в крови составлял 0,5–82 ммоль/л.

Содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (*NT-pro-MHVP*) было измерено иммуноэлектрохемолуминисцентным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems (США) на анализаторе Elecsys 1010 (Roche, Mannheim, Германия). Концентрация общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измерялись ферментативным методом. Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedewald W.T. (1972) [7].

Фенотипирование популяций мононуклеарных клеток осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченных флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США), к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie-2 и CD309(VEGFR2) по методологии HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) с обязательным удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования ISHAGE [29]. Для каждой из проб анализировалось 500 тыс. событий. Циркулирующие ЭПК определялись как CD45–CD34+. Для идентификации субпопуляций ЭПК, коэкспрессирующих антиген CD14, дополнительно определяли антигены CD309(VEGFR2) и Tie-2. Результаты скатерограмм, полученные при продольном и поперечном рассеивании лазерного луча в проточном цитофлуометре, подвергались анализу с использованием принципа Булина для двойных или тройных позитивных событий. Общее количество идентифицированных клеток стандартизировалось по отношению к концентрации циркулирующих CD45+ мононуклеаров.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 20. Все данные представлены как среднее (*M*) и ошибка сред-

ней ($\pm m$) или 95% доверительный интервал (ДИ); медиана (Me) и межквартильный интервал (МКИ). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна–Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнения категориальных переменных между группами проводили с использованием χ^2 теста и точного критерия Фишера F . Концентрации циркулирующих ЭПК, *NT-pro-MHUP* не имели нормального распределения, тогда как распределение содержания общего холестерина и его фракций отличалось нормальным характером (оценено с помощью теста Колмогорова–Смирнова). Содержание мочевой кислоты в крови было распределено на квартили (Me ; МКИ): $QI=20,11$ (19,06; 22,33) ммоль/л; $QII=27,53$ (23,2; 31,10) ммоль/л; $QIII=35,80$ (32,0; 39,0) ммоль/л; $QIV=44,9$ (40,00; 49,60) ммоль/л. Для оценки различий между медианами показателей в соответствующих квартилях концентрации мочевой кислоты использовался тест Крускала–Уоллиса. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с концентрацией циркулирующих ЭПК, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (*ANOVA*), а затем все идентифицированные факторы с уровнем $P < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. *ROC (Receive Operation Curve)* анализ был проведен для идентификации оптимальных точек разделения величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), отношения E/Em и концентрации *NT-pro-MHUP*, оказывающих наиболее серьезное влияние в отношении снижения циркулирующих ЭПК. Величина отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов снижения концентрации циркулирующих ЭПК с помощью модели Кокса. Результаты считались достоверными при уровне $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены основные данные о пациентах, включенных в исследование. Среди всех включенных больных I ФК ХСН, II ФК ХСН и III ФК ХСН встречались в 30,2 %; 38,1 % и 31,7 % случаев, соответственно. Более 44 % имели дислипидемию, 66,7 % – артериальную гипертензию и 36,5 % – сахарный диабет 2 типа. Все пациенты, входящие в состав сформированных когорт, в зависимости от квартиля концентрации мочевой кислоты в крови, не различались по возрасту и гендерной принадлежности; ФК ХСН; частоте встречаемости ос-

новных факторов кардиоваскулярного риска; индексу массы тела; гемодинамическим показателям; содержанию глюкозы натощак и *HbA1c*; концентрации *NT-pro-MHUP* и липидов. Исключение составили только СКФ и уровень креатинина крови. Вместе с тем, у пациентов с верхним квартилем концентрации мочевой кислоты достоверно чаще регистрировались случаи преждевременной ишемической болезни сердца (ИБС) в семье, чем у лиц с I–III квартилями этого биомаркера ($P < 0,05$).

Основные ангиографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2. Одно-, двух- и многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий встречалось в 36,5 %; 33,3 % и 20,2 % случаев, соответственно. Существенных различий между когортами исследуемых пациентов, в зависимости от количества пораженных коронарных артерий, обнаружено не было. Все пациенты с ХСН получали лечение, соответствующее действующему клиническому соглашению (табл. 2). Обращает на себя внимание, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину-2 и аспирин назначались пациентам различных когорт в относительно равных пропорциях. Напротив, частоты назначения бета-адреноблокаторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов и диуретиков были выше, а ивабрадина и статинов ниже у лиц с II–IV квартилями концентрации мочевой кислоты, по сравнению с I квартилем ($P < 0,05$ для всех случаев).

Для всех пациентов с ХСН медиана концентрации мочевой кислоты в крови составила 31,00 ммоль/л (95 % ДИ 22,76–41,89 ммоль/л). В соответствии с дизайном исследования уровень мочевой кислоты в крови был представлен в виде квартилей (Me ; 95 % ДИ), в соответствии с которыми все пациенты были распределены на четыре когорты. При этом не было получено существенных различий между содержанием мочевой кислоты в крови пациентов различной гендерной принадлежности (для мужчин $Me = 26,40$ ммоль/л; 95 % ДИ 23,51–38,70 ммоль/л и для женщин $Me = 28,70$ ммоль/л; 95 % ДИ 24,31–39,20 ммоль/л; $P=0,46$).

В таблице 3 показано распределение $CD34^+$ ЭПК различных фенотипов у пациентов, включенных в исследование. Обращает на себя внимание, что не было получено достоверных статистических различий между содержанием ЭПК у пациентов с соседними квартилями концентраций мочевой кислоты в крови. Однако у пациентов с ХСН с верхними квартилями концентраций этого биологического маркера, по сравнению с его нижними квартилями, содержание ЭПК было снижено статистически достоверно.

В целом в общей когорте пациентов с ХСН была установлена ассоциация между $CD45^+CD34^+$ ЭПК и ФВ ЛЖ ($r=0,686$; $P=0,001$), E/Am ($r=-0,566$;

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Все пациенты с ХСН (n=126)	Содержание мочевой кислоты в крови, квартили (95 ДИ)				P
		Квартиль I (19,06 – 22,33 ммоль/л)	Квартиль II (23,2 – 31,10 ммоль/л)	Квартиль III (32,0 – 39,0 ммоль/л)	Квартиль IV (40,00 – 49,60 ммоль/л)	
Возраст, годы	58,34±9,60	57,70±6,10	57,40±6,76	60,30±4,20	62,60±6,22	0,42
Мужчины, n (%)	74 (58,7%)	17 (44,7%)	21 (65,6%)	18 (66,7%)	18 (62,0%)	0,28
I ФК ХСН, n (%)	38 (30,2%)	11 (29,0%)	9 (28,1%)	8 (29,6%)	10 (34,4%)	0,42
II ФК ХСН, n (%)	48 (38,1%)	14 (36,8%)	12 (37,5%)	10 (37,0%)	12 (41,4%)	0,44
III ФК ХСН, n (%)	40 (31,7%)	13 (34,2%)	11 (34,4%)	9 (33,3%)	7 (24,1%)	0,48
АГ, n (%)	84 (66,7%)	25 (65,8%)	22 (68,8%)	18 (66,7%)	19 (65,5%)	0,86
Дислипидемия, n (%)	56 (44,4%)	17 (44,7%)	15 (46,9%)	12 (44,4%)	12 (41,3%)	0,79
СД 2 типа, n (%)	46 (36,5%)	14 (36,8%)	12 (37,5%)	10 (37,0%)	10 (34,5%)	0,80
Отягощенный семейный анамнез по преждевременной ИБС, n (%)	12 (9,5%)	3 (7,9%)	3 (9,3%)	2 (7,40%)	4 (13,9%)	<0,01
Приверженность к курению, n (%)	26 (20,6%)	8 (21,0%)	6 (18,8%)	5 (18,5%)	7 (24,1%)	0,42
ИМТ, кг/м ²	24,1 (95% ДИ = 21,6 – 28,7)	23,3 (95% ДИ = 20,1 – 25,1)	25,0 (95% ДИ = 20,8 – 27,2)	24,6 (95% ДИ = 19,4 – 25,9)	25,2 (95% ДИ = 19,5 – 25,5)	0,58
АД сист. мм рт. ст	130,90±8,41	127,30±5,98	133,80±6,12	129,20±6,34	128,10±4,93	0,44
ЧСС, уд. в 1 мин	70,52±3,34	68,56±5,11	70,44±5,68	71,36±4,66	70,16±5,12	0,52
ФВ ЛЖ, %	43,80±0,77	44,10±0,94	43,50±0,97	43,60±0,79	43,10±0,85	0,28
Е/Am, Ед.	16,6±0,94	16,3±0,82	16,5±0,76	16,5±0,82	17,1±0,72	0,48
Е/Em, Ед.	16,6±1,00	16,2±0,89	16,6±0,72	17,2±0,55	17,0±0,56	0,46
СКФ, мл / мин / м ²	82,3 (95% ДИ = 68,7 – 102,6)	93,5 (95% ДИ = 88,3 – 100,3)	86,1 (95% ДИ = 68,3 – 104,1)	83,5 (95% ДИ = 68,3 – 112,6)	76,2 (95% ДИ = 61,1 – 98,3)	0,045
НbA1c, %	6,8 (95% ДИ = 4,1–9,5)	6,8 (95% ДИ = 3,9–8,9)	6,9 (95% ДИ = 3,5–9,6)	6,8 (95% ДИ = 3,7–8,9)	6,9 (95% ДИ = 3,8–9,2)	0,86
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (95% ДИ = 3,3–9,7)	5,11 (95% ДИ = 3,2–8,5)	5,28 (95% ДИ = 3,1–8,9)	5,21 (95% ДИ = 3,0–9,5)	5,17 (95% ДИ = 3,2–9,0)	0,87
Креатинин, мкмоль/л	72,3 (95% ДИ = 58,7 – 92,6)	70,7 (95% ДИ = 53,1 – 98,5)	71,1 (95% ДИ = 55,7 – 108,2)	73,7 (95% ДИ = 53,8 – 109,5)	88,1 (95% ДИ = 63,0 – 134,2)	0,048
ОХ, ммоль/л	5,1 (95% ДИ = 3,9 – 6,1)	5,0 (95% ДИ = 3,7 – 6,4)	5,1 (95% ДИ = 3,8 – 6,3)	5,0 (95% ДИ = 3,9 – 6,0)	5,0 (95% ДИ = 3,7 – 6,2)	0,12
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91 (95% ДИ = 0,89 – 1,12)	0,95 (95% ДИ = 0,92 – 1,14)	0,94 (95% ДИ = 0,88 – 1,12)	0,91 (95% ДИ = 0,86 – 1,13)	0,90 (95% ДИ = 0,83 – 1,10)	0,12
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,23 (95% ДИ = 3,11 – 4,4)	2,95 (95% ДИ = 2,84 – 4,6)	3,15 (95% ДИ = 2,90 – 4,6)	3,24 (95% ДИ = 3,01 – 4,7)	3,265 (95% ДИ = 2,98 – 4,64)	0,64
NT-pro-MНУП, пг/мл	1533,6 (95% ДИ = 644,5 – 2560,6)	1263,9 (95% ДИ = 688,2 – 2120,4)	1446,2 (95% ДИ = 612,6 – 2873,5)	1590,6 (95% ДИ = 622,4 – 2710,2)	1873,5 (95% ДИ = 711,2 – 2790,4)	0,22

Примечание: результаты представлены как медиана и 95% ДИ, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХС – холестерин, ОХ – общий ХС, НbA1c – гликолизированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, АД – артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Em – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, Am – поздняя диастолическая миокардиальная скорость, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, МНУП – мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Ангиографические характеристики и медикаментозная терапия у больных ХСН с различным содержанием мочевой кислоты в крови

Показатели	Все пациенты с ХСН (n=126)	Квартиль I (19,06 – 22,33 ммоль/л)	Квартиль II (23,2 – 31,10 ммоль/л)	Квартиль III (32,0 – 39,0 ммоль/л)	Квартиль IV (40,00 – 49,60 ммоль/л)	P
Количество пораженных коронарных артерий						
Одно сосудистое поражение, n (%)	46 (36,5%)	12 (31,6%)	13 (40,6%)	11 (40,7%)	10 (34,5%)	0,66
Двух сосудистое поражение, n (%)	42 (33,3%)	13 (34,2%)	10 (31,3%)	9 (33,3%)	10 (34,5%)	0,72
Много сосудистое поражение, n (%)	38 (30,2%)	13 (34,2%)	9 (28,1%)	7 (25,9%)	9 (31,0%)	0,73
Медикаментозное лечение						
Ингибиторы АПФ /АРА, n (%)	126 (100%)	38 (100%)	32 (100%)	27 (100%)	29 (100%)	0,52
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	98 (77,8%)	31 (81,6%)	25 (65,8%)	22 (81,5%)	20 (69,0%)	0,54
Другие антиагреганты, n (%)	6 (4,8%)	2 (5,2%)	1 (3,1%)	1 (3,7%)	2 (6,9%)	0,86
Бета-адреноблокаторы, n (%)	104 (82,5%)	16 (42,1%)	32 (100%)	27 (100%)	29 (100%)	<0,05
Ивабрадин, n (%)	37 (29,4%)	22 (57,9%)	12 (37,5%)	2 (7,4%)	1 (3,4%)	<0,05
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов, n (%)	52 (41,3%)	4 (10,5%)	19 (59,4%)	14 (51,9%)	15 (51,7%)	<0,05
Диуретики, n (%)	106 (84,1%)	19 (50,0%)	25 (78,1%)	27 (100%)	29 (100%)	<0,05
Статины, n (%)	94 (74,6%)	33 (86,8%)	28 (87,5%)	22 (81,5%)	11 (37,9%)	<0,05
Метформин, n (%)	41 (32,5%)	9 (23,7%)	11 (34,3%)	12 (44,4%)	9 (31,0%)	0,054

Примечание: ДИ – доверительный интервал, АПФ ангиотензин-превращающий фермент, АРА – антагонист рецепторов к ангиотензину-2.

$P=0,001$), E/Em ($r=-0,568$; $P=0,001$), СКФ ($r=-0,561$; $P=0,025$), содержанием мочевой кислоты в крови ($r=-0,482$; $P=0,001$), $NT-pro$ -МНУП ($r=-0,353$; $P=0,001$).

Циркулирующий уровень $CD45^+CD34^+$ ЭПК ассоциировался с сахарным диабетом 2 типа ($r=-0,614$; $P=0,001$), $NT-pro$ -МНУП ($r=-0,605$; $P=0,002$), содержанием мочевой кислоты в крови ($r=-0,466$; $P=0,001$), СКФ ($r=-0,423$; $P=0,012$).

Содержание $CD45^+CD34^+$ ЭПК ассоциировалось с ФВ ЛЖ ($r=0,723$; $P=0,001$), E/Am ($r=0,52$; $P=0,0024$) и E/Em ($r=0,60$; $P=0,001$).

Содержание субпопуляции ЭПК с фенотипом $CD14^+CD309^+$ позитивно ассоциировалось с ФВ ЛЖ ($r=0,785$; $P=0,001$), E/Em ($r=0,52$; $P=0,001$), E/Am ($r=0,48$; $P=0,001$) и негативно с ФК ХСН ($r=-0,622$; $P=0,001$), сахарным диабетом 2 типа ($r=-0,521$; $P=0,001$), содержанием мочевой кислоты в крови ($r=-0,508$; $P=0,001$), $NT-pro$ -МНУП ($r=-0,362$; $P=0,001$), артериальной гипертензией ($r=-0,320$; $P=0,005$).

Количество ЭПК с фенотипом $CD14^+CD309^+Tie2^+$ позитивно ассоциировалось с ФВ ЛЖ ($r=0,639$; $P=0,001$), E/Em ($r=0,52$; $P=0,001$), СКФ ($r=0,486$; $P=0,002$) и негативно с ФК ХСН ($r=-0,657$; $P=0,001$), содержанием мочевой кислоты в крови ($r=-0,628$; $P=0,001$), сахарным диабетом 2 типа ($r=-0,610$; $P=0,001$), $NT-pro$ -МНУП ($r=-0,373$; $P=0,001$), холестерином ЛПНП ($r=-0,354$; $P=0,001$), концентрацией общего холестерина крови ($r=-0,258$; $P=0,043$), приверженностью к курению ($r=-0,285$; $P=0,042$), индексом массы тела ($r=-0,272$; $P=0,046$).

Проведение унивариантного регрессионного анализа позволило выявить существование взаимосвязи между содержанием мочевой кислоты в крови и ЭПК с фенотипами $CD45^+CD34^+$, $CD45^+CD34^+$, $CD14^+CD309^+$, $CD14^+CD309^+Tie2^+$, концентрацией $NT-pro$ -МНУП, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, наличием сахарного диабета 2 типа, СКФ. Позитивная ассоциация была обнаружена между концентрацией мочевой кислоты и ФК СН ($r=0,612$; $P=0,001$); сахарным диабетом 2 типа ($r=0,462$; $P=0,001$), $NT-pro$ -МНУП

($r=0,612$; $P=0,001$), использованием диуретиков ($r=0,37$, $P<0,01$), индексом массы тела ($r=0,34$, $P<0,05$), дислипидемией ($r=0,32$, $P<0,05$), возрастом ($r=0,30$, $P<0,01$), мужским полом ($r=0,29$, $P<0,05$). Негативная ассоциация устойчиво регистрировалась между уровнем мочевой кислоты в крови и СКФ ($r=-0,476$; $P=0,002$), ФВ ЛЖ ($r=-0,42$; $P=0,001$), $CD45^+CD34^+$ ЭПК ($r=-0,388$; $P=0,001$); $CD45^+CD34^+$ ЭПК ($r=-0,41$; $P=0,001$); $CD14^+CD309^+$ ЭПК ($r=-0,397$; $P=0,001$); $CD14^+CD309^+Tie2^+$ ЭПК ($r=-0,442$; $P=0,001$). Мультивариантный регрессионный анализ показал наличие взаимосвязи между содержанием $CD34^+$ ЭПК, скорректированных по СКФ, ФВ ЛЖ, ФК ХСН, использованию диуретиков и наличию сахарного диабета 2 типа. Так, после выполнения коррекции устойчивая ассоциация сохранилась между концентрацией мочевой кислоты в крови и $CD14^+CD309^+$ ЭПК ($r=-0,388$; $P=0,001$) и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ ЭПК ($r=-0,414$; $P=0,001$), тогда как статистическая значимость взаимосвязи с $CD45^+CD34^+$ ЭПК ($r=-0,214$; $P=0,22$) и $CD45^+CD34^+$ ЭПК ($r=-0,16$; $P=0,16$) оказалась утраченной.

Использование пропорциональной модели Кокса показало достоверное повышение шансов к снижению уровней ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ для пациентов с ХСН с верхними квартилями уровня мочевой кислоты, по сравнению с I-II квартилями (табл. 4). Предсказующая ценность уровня мочевой кислоты в крови в отношении содержания ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ у пациентов с ХСН была оценена с помощью ROC-анализа, результаты которого представлены на рисунке. Анализ полученных данных позволил установить высокую степень надёжности модели, основанной на измерении уровня мочевой кислоты в крови в отношении снижения $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ клеток у больных с ХСН (площадь под ROC кривой 0,631 и 0,687, соответственно, при чувствительности 63,9 % и 72,2 % и специфичности 56,2 % и 52,9 %, соответственно). Для обоих случаев точка разделения концентрации мочевой кислоты с оптимальным

Таблица 3

Содержание циркулирующих ЭПК в зависимости от уровня мочевой кислоты в крови

Фенотип ЭПК	Все пациенты с ХСН (n=126)	Содержание мочевой кислоты в крови, квартили (95 % ДИ)				P
		Квартиль I (19,06 – 22,33 ммоль/л)	Квартиль II (23,2 – 31,10 ммоль/л)	Квартиль III (32,0 – 39,0 ммоль/л)	Квартиль IV (40,00 – 49,60 ммоль/л)	
$CD45^+CD34^+$, % (Me; МКИ)	1,282 (1,21 – 1,528)	1,77 (1,58 – 1,93)	1,72 (1,53 – 1,91)	1,45 (1,21 – 1,68)	1,05 (0,80 – 1,17)	<0,01
$CD45^+CD34^+ \times 10^{-4}$, % (Me; МКИ)	0,727 (0,54 – 0,913)	1,01 (0,91 – 1,15)	0,91 (0,81 – 1,01)	0,83 (0,72 – 0,93)	0,63 (0,33 – 0,86)	<0,01
$CD14^+CD309^+ \times 10^{-4}$, % (Me; МКИ)	29,18 (15,00 – 34,50)	43,9 (33,7 – 54,12)	37,2 (28,8 – 45,59)	28,0 (17,48 – 37,2)	14,0 (11,1 – 19,86)	0,02
$CD14^+CD309^+Tie2^+ \times 10^{-4}$, % (Me; МКИ)	0,67 (0,21 – 1,10)	0,86 (0,74 – 0,98)	0,82 (0,73 – 0,92)	0,67 (0,58 – 0,76)	0,37 (0,29 – 0,56)	0,01

Примечание: ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки, Me – медиана, МКИ – межквартильный интервал.

Таблица 4

Корректированные отношения шансов в отношении снижения циркулирующего уровня ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ в зависимости от концентрации мочевой кислоты в крови

Квартили концентрации мочевой кислоты	Мочевая кислота, ммоль/л		Корректированное ОШ*	95% ДИ	P
	Me	95 % ДИ			
Для $CD14^+CD309^+$ ЭПК					
Q1	20,11	19,06 – 22,33	1,00	–	–
Q2	27,53	23,20 – 31,10	1,02	0,88–1,11	0,24
Q3	35,80	32,00 – 39,0	1,18	1,06–1,29	0,001
Q4	44,9	40,00 – 49,60	1,24	1,12–1,46	0,002
Для $CD14^+CD309^+Tie2^+$ ЭПК					
Q1	20,11	19,06 – 22,33	1,00	–	–
Q2	27,53	23,20 – 31,10	1,08	1,00–1,20	0,054
Q3	35,80	32,00 – 39,00	1,22	1,11–1,34	0,001
Q4	44,9	40,00 – 49,60	1,38	1,20–1,55	0,001

Примечание: * – ОШ представлены как значения, скорректированные по величине скорости клубочковой фильтрации, фракции выброса левого желудочка, функциональному классу ХСН, сахарному диабету 2 типа и назначению диуретиков; ОШ – отношение шансов, Me – медиана, ДИ – доверительный интервал, Q – квартиль, ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки.

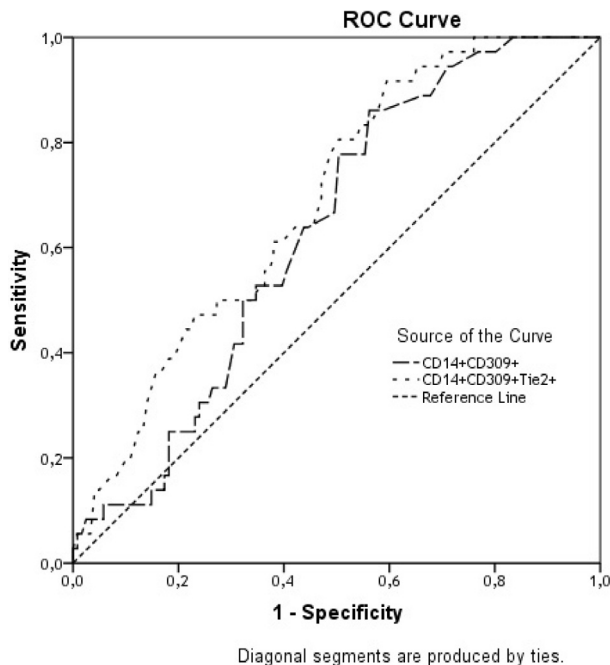


Рис. Надежность модели, основанной на предсказывающей ценности уровня мочевой кислоты как предиктора снижения ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ у пациентов с ХСН, по результатам ROC (Receive Operation Curve) анализа

соотношением чувствительности и специфичности в отношении снижения ЭПК составляла 31,5 ммоль/л. Таким образом, полученные данные поддерживают гипотезу о том, что у пациентов с ХСН циркулирующий уровень мочевой кислоты может рассматриваться как предиктор снижения содержания проангиогенных моноклеарных прогениторных клеток.

Существует достаточно большое количество клинических исследований и мета-анализов, посвящен-

ных изучению взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и клиническими исходами, сердечно-сосудистой и общей смертностью у пациентов с ХСН [12, 18, 19, 26]. Кроме того, ассоциация между гиперурикемией и сердечно-сосудистой смертностью была установлена для содержания мочевой кислоты, превышающего 0,70 ммоль/л [27]. С другой стороны, существуют сведения о цитопротекторных и антиоксидантных качествах мочевой кислоты, прогностическая роль которых не вполне ясна [1]. В настоящем исследовании удалось установить наличие негативной ассоциации между концентрацией мочевой кислоты в крови, распределенной по квартилям, и содержанием проангиогенных ЭПК. Оказалось, что у пациентов с ХСН наблюдается прогрессивное снижение циркулирующих ЭПК в зависимости от квартиля концентрации мочевой кислоты при отсутствии клинически значимой гиперурикемии, требующей назначения аллопуринола. При этом коррекция содержания циркулирующих ЭПК в зависимости от других сердечно-сосудистых факторов риска не оказывала влияния на существование отмеченной ранее взаимосвязи. Вероятно, эти сведения могут быть приняты во внимание при интерпретации результатов исследований, посвященных анализу причин влияния уровня мочевой кислоты в крови, включая мягкое ее повышение, на клинические исходы пациентов с ХСН. Действительно, в некоторых исследованиях у больных с ХСН отмечалось наличие ассоциации между уровнем мочевой кислоты и рядом биологических маркеров (*NT-pro-BNP*), гемодинамических показателей (*E/Ea* и *ФВ ЛЖ*) даже при отсутствии существенного снижения СКФ [11, 27]. Показано, что мягкое увеличение уровня мочевой кислоты в крови больных с ХСН и сниженной *ФВ ЛЖ* ассоциируется с ухудшением клинических исходов, формированием не-

благоприятного гемодинамического профиля и может быть использовано как неинвазивный индикатор увеличения внутрижелудочкового давления [2]. Проведена оценка независимого влияния уровня мочевой кислоты в крови больных (мужчин) с ХСН в отношении клинического статуса (компенсация и декомпенсация) [22]. Оказалось, что мягкая элевация концентрации мочевой кислоты ассоциируется с повышением риска декомпенсации ХСН у мужчин (относительный риск = 1,67; 95 % ДИ 1,21–2,32). Необходимо отметить, что у пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, не было обнаружено существенных гендерных различий в отношении уровня мочевой кислоты. Кроме того, мягкое повышение содержания последней не требовало использования аллопуринола. Предполагается, что повышение уровня мочевой кислоты при ХСН оказывает негативное влияние в отношении клинических исходов путем модуляции дисфункции эндотелия, а также опосредованно через интенсификацию катаболических процессов, индуцированных повреждением тканей вследствие ишемии, гипоксии или апоптоза [6]. При этом абсолютный клиренс мочевой кислоты может не играть существенной роли в механизмах возникновения гиперурикемии [6, 15, 32]. С другой стороны, среди пациентов с избыточной массой тела повышение уровня мочевой кислоты не является редкостью. Однако мы не обнаружили существенной ассоциации между ИМТ и уровнем мочевой кислоты у пациентов с ХСН, тогда как в исследованиях других авторов [6] подобная взаимосвязь была установлена. Можно предположить, что широкое назначение диуретиков пациентам с ХСН могло бы способствовать гиперурикемии за счет стимуляции реабсорбции мочевой кислоты в проксимальном отделе канальцев нефрона и тем самым оказывать неблагоприятное влияние в отношении уровня циркулирующих ЭПК. Однако результаты настоящего исследования не подтверждают существование прямого и опосредованного влияния диуретиков на уровень ЭПК. Мы полагаем, что повышение концентрации мочевой кислоты у пациентов с ХСН в большей мере отражает тяжесть нарушения микроциркуляции. Действительно, ишемии периферических тканей детерминирует повышение экспрессии ксантиноксидазы, являющейся основной причиной избыточной продукции мочевой кислоты, и через супрессию активности внутриклеточных систем *Akt* / *STAT* / *MAP*-киназ приводит к снижению моббинга, дифференцировки и транспорта проангиогенных ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ MPCs и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ [28, 31]. Таким образом, влияние мочевой кислоты на популяцию проангиогенных ЭПК может быть обусловлено различными механизмами, значение которых для эволюции ХСН еще придется установить.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ХСН ишемического генеза циркулирующий уровень эндотелиальных прогениторных клеток прогрессивно снижается в зависимости от квартилей концентрации мочевой кислоты в крови.

Для пациентов с ХСН предсказуемая ценность уровня мочевой кислоты в крови в отношении содержания ЭПК с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ характеризуется высокой надежностью (площадь под ROC кривой 0,631 и 0,687, соответственно) и чувствительностью (63,9 % и 72,2 %) при умеренном уровне специфичности (56,2 % и 52,9 %, соответственно).

Концентрация мочевой кислоты, превышающая 31,5 ммоль/л, может быть рассмотрена как независимый предиктор снижения пула проангиогенных эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alcañno H. The role of uric acid in heart failure. Rev. / H. Alcañno, D. Greig, P. Castro [et al.] // Med. Chil. – 2011. – Vol. 139, No. 4. – P. 505-515.
2. Amin A. Serum uric acid levels correlate with filling pressures in systolic heart failure / A. Amin, F. Vakilian, M. Maleki // Congest. Heart Fail. – 2011. – Vol. 17, No. 2. – P. 80-84.
3. Bakogiannis C. Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes / C. Bakogiannis, D. Tousoulis, E. Androulakis [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, No. 16. – P. 2597-2604.
4. Berezin A.E. Serum uric Acid as a marker of coronary calcification in patients with asymptomatic coronary artery disease with preserved left ventricular pump function / A.E. Berezin, A.A. Kremzer // Cardiol Res Pract. – 2013. – 2013: 129369.
5. Fadini G.P. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis / G.P. Fadini, S. Maruyama, T. Ozaki [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, No. 7. – e11488.
6. 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. – Vol. 32, No. 6. – P. 712-720.
7. Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald,

- R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin Chem.* – 1972. – Vol. 18, No. 6. – P. 499-502.
8. Fritzenwanger M. Differential number of cd34+, cd133+ and cd34+/cd133+ cells in peripheral blood of patients with congestive heart failure / M. Fritzenwanger, F. Lorenz, C. Jung [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 14. – P. 113-117.
 9. Gustafsson D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. // *Unwin // BMC Nephrol.* – 2013. – 14 : 164.
 10. Hartupee J. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape / J. Hartupee, D.L. Mann // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2013. – Vol. 6, No. 4. – P. 485-492.
 11. Hill J.M. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / J.M. Hill, G. Zalos, J.P. Halcox [et al.] // *N. Engl. J Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 593-600.
 12. Hsieh M.C. Significant correlation between left ventricular systolic and diastolic dysfunction and decreased glomerular filtration rate / M.C. Hsieh, H.M. Su, S.Y. Wang [et al.] // *Ren. Fail.* – 2011. – Vol. 33, No. 10. – P. 977-982.
 13. 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. – Vol. 16, No. 1. – P. 15-24.
 14. Jeemon P. Does uric acid qualify as an independent risk factor for cardiovascular mortality? / P. Jeemon, D. Prabhakaran // *Clin. Sci. (Lond).* – 2013. – Vol. 124, No. 4. – P. 255-257.
 15. Kim H. Uric Acid as prognostic marker in advanced nonischemic dilated cardiomyopathy: comparison with N-terminal pro B-type natriuretic peptide level / H. Kim, H.W. Shin, J. Son [et al.] // *Congest. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 16, No. 4. – P. 153-158.
 16. Kissel C.K. Selective functional exhaustion of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow of patients with postinfarction heart failure / C.K. Kissel, R. Lehmann, B. Assmus [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, No. 24. – P. 2341-2349.
 17. 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. – Vol. 52, No. 1. – P. 127-134.
 18. 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. – Vol. 150, No. 9. – P. 604-612.
 19. Málek F. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure-results of the Acute HEart FAilure Database registry / F. Málek, P. Ošťádal, J. Pařenica [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2012. – Vol. 27, No. 6. – P. 737. e11-24.
 20. Manzano L. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure / L. Manzano, D. Babalis, M. Roughton [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, No. 5. – P. 528-536.
 21. McMurray J.J.V. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No. 14. – P. 1787-1847.
 22. Misra D. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: a prospective longitudinal study / D. Misra, Y. Zhu, Y. Zhang, H.K. Choi // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 41, No. 3. – P. 471-476.
 23. Pellerin D. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function / D. Pellerin, R. Sharma, P. Elliott, C. Veyrat // *Heart.* – 2003. – Vol. 89, Suppl. 3. – iii9-17.
 24. Rehman J. Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors / J. Rehman, J. Li, C.M. Orschell, K.L. March // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, No. 8. – P. 1164-1169.
 25. Schiller N.B. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – Vol. 2, No. 5. – P. 358-367.
 26. Schmidt-Lucke C. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair / C. Schmidt-Lucke, L. Roessig, S. Fichtlscherer [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, No. 22. – P. 2981-2987.
 27. Tamariz L. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis / L. Tamariz, A. Harzand, A. Palacio [et al.] // *Congest Heart Fail.* – 2011. – Vol. 17, No. 1. – P. 25-30.
 28. Trachtenberg B.H. Biomarkers of oxidative stress in heart failure / Trachtenberg B.H., Hare J.M. // *Heart Fail Clin.* – 2009. – Vol. 5, No. 4. – P. 561-577.
 29. Tung J.W. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data / J.W. Tung, D.R. Parks, W.A. Moore [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 110, No. 3. – P. 277-283.
 30. Valgimigli M. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure / M. Valgimigli, G.M. Rigolin, A. Fucili [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, No. 10. – P. 1209-1212.
 31. Waring W.S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed / W.S. Waring, D.J. Webb, S.R.J. Maxwell // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 49. – P. 511.
 32. Wu A.H. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure / A.H. Wu, J.K. Ghali, G.W. Neuberger [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 160, No. 5. – P. 928-933.

Отримано: 19.05.2017

ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ПРОГЕНІТОРНІ КЛІТИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З РІВНЕМ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В КРОВІ

Кремзер А.А., Березін А.Є.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Актуальність. Сечова кислота у сироватці розглядається як маркер прогресування хронічної серцевої недостатності. Таке прогресування асоційоване зі зниженням циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників.

Мета: оцінити асоціацію між вмістом сечової кислоти в крові і рівнем циркулюючих ендотеліальних прогениторних клітин у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 126 хворих з хронічною серцевою недостатністю, для яких на основі ретроспективного аналізу було підтверджено ішемічний генез. Вміст N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду і сечової кислоти в крові було виміряно імуноелектрохемолумінесцентним і ензиматичними методами, відповідно, на початку дослідження одноразово. Фенотипування популяції ендотеліальних прогениторних клітин здійснювалося методом проточної цитофлуориметрії за допомогою моноклональних антитіл, міченими флуорохромами FITC (флуоресцеїн изотиоцианат) або подвійною міткою FITC/PE (фікоеритрин) за методологією High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter.

Результати. Концентрації сечової кислоти були розподілені на квартилі (Me; міжквартильний інтервал), ммоль/л: квартилі I = 20,11 (19,06; 22,33); квартилі II = 27,53 (23,2; 31,10); квартилі III = 35,80 (32,0; 39,0); квартилі IV = 44,9 (40,00; 49,60). Встановлена асоціація сечової кислоти в крові з кількістю циркулюючих ендотеліальних прогениторних клітин з фенотипами CD14⁺ CD309⁺ ($r = -0,388$; $P = 0,001$) і CD14⁺ CD309⁺ Tie2⁺ ($r = -0,414$; $P = 0,001$). При використанні пропорційної моделі Кокса встановлено, що пацієнти з верхнім квартилем концентрації сечової кислоти, в порівнянні з низькими квартилями, мають більш високий ризик зниження циркулюючого рівня ендотеліальних прогениторних клітин з фенотипами CD14⁺ CD309⁺ і CD14⁺ CD309⁺ Tie2⁺. При цьому точка поділу концентрації сечової кислоти з оптимальним співвідношенням чутливості і специфічності щодо зниження ендотеліальних прогениторних клітин з фенотипами CD14⁺ CD309⁺ і CD14⁺ CD309⁺ Tie2⁺ становить 31,5 ммоль/л.

Висновок. Рівень проангіогенних циркулюючих ендотеліальних прогениторних клітин з фенотипами CD14⁺ CD309⁺ і CD14⁺ CD309⁺ Tie2⁺ у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю знижується пропорційно підвищенню концентрації сечової кислоти в крові.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; сечова кислота; циркулюючі ендотеліальні прогениторні клітини; передбачувальна цінність.

ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS: THE INTERRELATIONSHIP WITH SERUM URIC ACID

Kremzer A.A., Berezin A.E.

Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Actuality. Serum uric acid (SUA) is considered as a marker of nature progression of chronic heart failure (CHF) mediated cardiovascular remodelling. Progression of CHF associates with declining of circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in the peripheral circulation.

The objective of this study was to evaluate the interrelationship between SUA concentrations and proangiogenic MPCs in ischemic CHF patients.

Methods: The study population was structured retrospectively after determining the coronary artery disease (CAD) by contrast-enhanced spiral computed tomography angiography in 126 subjects (54 male), aged 48 to 62 years, with mild-to-severe ischemic CHF. CAD was considered to be diagnosed upon availability of previous angiographic examinations carried out not later than 6 months ago provided no new cardiovascular events occurred for this period, and the procedure are available for assay. Transthoracic ultrasonic echocardiography was performed according to a conventional procedure on ACUSON scanner, SIEMENS, Germany, in B-mode regimen and tissue Doppler echocardiography regimen from parasternal, subcostal, and apical positions over the short and long axis with sensor P of 5 MHz. Venous blood samples were drawn in the fasting state in the morning (at 7-8 a.m.) at baseline. SUA level was measured by enzymatic methods, NT-pro-BNP level was examined by immunoelectrochemiluminescence method. EPCs were determined as CD 34⁺ cells by the flowcytometric technique using High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter methodology. All biomarkers were measured at baseline. The study was approved by an institutional review committee.

Results. Concentrations of SUA were distributed by quartiles (Me; IQR): QI=20.11 (19.06; 22.33) mmol/l; QII=27.53 (23.2; 31.10) mmol/l; QIII=35.80 (32.0; 39.0) mmol/l; and QIV=44.9 (40.00; 49.60) mmol/l. We found an independent impact of SUA on counts of CD14⁺CD309⁺ EPCs ($r=-0.388$; $P=0.001$) and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ MPCs ($r=-0.414$; $P=0.001$), but on CD45⁺CD34⁺ EPCs ($r=-0.214$; $P=0.22$) and CD45⁺CD34⁺ MPCs ($r=-0.16$; $P=0.16$) did not.

Cox proportional adjusted Odds Ratios analyses for CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPCs by SUA Quartiles (Q) has showed that high Q (Q3 and Q4) of SUA versus low Q (Q1 and Q2) associated with increased risk of depletion of both CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPCs. The ROC analysis has been showed that there was the cut-off point for the SUA level with the best prognostic potential on the risk of decreasing EPCs in both models equal 31.5 mmol/l.

Conclusion. Circulating level of proangiogenic EPCs phenotyped as CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ is declined progressively depended on quartiles of SUA level in CHF subjects.

Key words: chronic heart failure; serum uric acid; circulating endothelial progenitor cells; predictive value.