



УДК: 616.12-008.64-036.1-074
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103764

А. А. Кремзер

Ассоциация между концентрацией мочевой кислоты и содержанием циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Мочевая кислота сыворотки крови считается маркером прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), связанной с сердечно-сосудистым ремоделированием. Прогрессирование ХСН ассоциируется со снижением уровня циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови.

Цель работы – установить прогностическую взаимосвязь 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 ХСН, для которых на основе ретроспективного анализа был подтвержден ишемический генез ХСН. Содержание NT-про-МНУП и мочевой кислоты в крови было измерено в начале исследования однократно иммуноэлектрохемилюминисцентным и энзиматическим методами соответственно. Фенотипирование популяций ЭПК 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. Концентрация мочевой кислоты была распределена на квартили (Me; межквартильный интервал): квартиль I=201,1 (190,6; 223,3) мкмоль/л; квартиль II=275,3 (232,0; 311,0) мкмоль/л; квартиль III=358,0 (320,0; 390,0) мкмоль/л; квартиль IV=449,0 (400,0; 496,0) мкмоль/л. Установлена ассоциация мочевой кислоты в крови с количеством ЭПК 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 циркулирующего уровня ЭПК с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺. При этом точка разделения концентрации мочевой кислоты с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении снижения ЭПК с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ составляет 315,0 мкмоль/л.

Выводы. Циркулирующий уровень проангиогенных ЭПК с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у пациентов с ХСН снижается пропорционально повышению концентрации мочевой кислоты в крови.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 173–180

Асоціація між концентрацією сечової кислоти та вмістом циркулюючих прогеніторних клітин у хворих із хронічною серцевою недостатністю

О. О. Кремзер

Сечова кислота сироватки крові вважається маркером прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН), що пов'язана з серцево-судинним ремоделиванням. Прогресування ХСН асоціюється зі зниженням рівня циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у периферійній крові.

Мета роботи – встановити прогностичний взаємозв'язок між вмістом сечової кислоти у крові та рівнем циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів із ХСН ішемічного генезу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 126 хворих із ХСН, для яких був підтверджений ішемічний генез ХСН. Зміст NT-про-МНУП і сечової кислоти у крові виміряли імуноелектрохемилюмінисцентним та ензиматичними методами відповідно на початку дослідження одноразово. Фенотипування популяцій ЕПК здійснювали методом проточної цитофлуориметрії за допомогою моноклональних антитіл меченими флуорохромами FITC (флуоресцеїн ізотиоціанат) або подвійною міткою FITC/PE (фікоеритрин) за методологією High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter.

Результати. Концентрація сечової кислоти розподілена на квартилі (Me; міжквартильний інтервал): квартиль I=201,1 (190,6; 223,3) мкмоль/л; квартиль II=275,3 (232,0; 311,0) мкмоль/л; квартиль III=358,0 (320,0; 390,0) мкмоль/л; квартиль IV=449,0 (400,0; 496,0) мкмоль/л. Встановлена асоціація сечової кислоти у крові з кількістю ЕПК із фенотипами CD14⁺CD309⁺ ($r=-0,388$; $P=0,001$) і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ ($r=-0,414$; $P=0,001$). Під час використання пропорційної моделі Кокса встановлено, що пацієнти з верхнім квартилем концентрації сечової кислоти порівняно з низькими квартилями мають вищий ризик зниження циркулюючого рівня ЕПК із фенотипами CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺. При цьому точка поділу концентрації сечової кислоти з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності щодо зниження ЕПК із фенотипами CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ становить 315,0 мкмоль/л.

Висновки. Циркулюючий рівень проангіогенних ЕПК із фенотипами CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у пацієнтів із ХСН знижується пропорційно підвищенню концентрації сечової кислоти у крові.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, сечова кислота, циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини; передбачлива цінність тестів.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 173–180

The relationship between serum uric acid level and concentration of proangiogenic endothelial progenitor cells in chronic heart failure patients

A. A. Kremzer

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

The objective of this study: to establish predictive relationship between the content of uric acid in the blood and the level of circulating endothelial progenitor cells in patients with CHF of ischemic origin.

Materials and methods. The study population was structured retrospectively in 126 subjects (54 male), aged 48 to 62 years, with mild-to-severe ischemic CHFSUA 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=201.1 (190.6; 223.3) umol/l; QII=275.3 (232.0; 311.0) umol/l; QIII=358.0 (320.0; 390.0) mmol/l; and QIV=449.0 (400.0; 496.0) umol/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 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 315.0 umol/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 of tests.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 173–180

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться потенциально фатальной стадией любого кардиоваскулярного заболевания [1]. Несмотря на то, что между гиперурикемией и смертностью от ХСН существует тесная прямая ассоциация, патогенетическая роль мочевой кислоты в эволюции ХСН до сих пор четко не установлена [2,3]. Предполагается, что мочевая кислота вовлекается в репаративные процессы эндотелия [4]. В меньшей мере известно о влиянии мочевой кислоты на количество и функциональную активность эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) различных субпопуляций, также принимающих непосредственное участие в неоангиогенезе, ревазуляризации и репарации тканей [5]. Установлено, что ЭПК могут быть рекрутированы из костного мозга и периферических депо при участии ряда провоспалительных цитокинов, избыточная продукция которых свойственна пациентам с ХСН. Известно, что уровень циркулирующих CD34⁺ ЭПК с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ прогрессивно снижается в зависимости от тяжести дисфункции миокарда [6,7] и тесно ассоциируется с ухудшением клинических исходов, тогда как характер взаимосвязи между ЭПК и содержанием мочевой кислоты в крови не вполне ясен.

Цель работы

Установить прогностическую взаимосвязь между содержанием мочевой кислоты в крови и уровнем циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 126 больных с ХСН. Диагноз ХСН для всех больных подтвержден с учётом

критериев действующих клинических рекомендаций [8]. В качестве критериев исключения использовались: Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тяжёлая ХСН, декомпенсированный сахарный диабет, тяжёлые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Трансторакальная эхокардиография проводилась по общепринятому методу на аппарате ACUSON (SIEMENS, ФРГ) в В-режиме эхолокации и режиме тканевой доплерографии. Конечнo-диастолический и конечнo-систолический объёмы ЛЖ измерялись методом Симпсона. Тканевая доплерография проводилась в 4-, 3- и 2-камерной проекциях в каждом из 16 сегментов ЛЖ и в 4 точках стандартных митрального кольца (МК) [9]. Изменялись пиковые систолическая (Sm), ранняя (Em) и поздняя диастолические (Am) миокардиальные скорости МК с последующим расчётом отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) к Am (E/Am) и Em (E/Em).

Вычисление скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось с использованием формулы EPI-CKD.

Образцы крови для последующего определения уровней биологических маркеров отбирались однократно в начале исследования в утренние часы (7:00–8:00) в охлаждённые 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 хранились при температуре -70 °С.

Содержание NT-МНУП было измерено иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems (США). Концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-СРП), мочевой кислоты в образцах крови измерялась нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе «AU640» (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Диапазон анализируемых значений мочевой кислоты в крови составлял 5–820 мкмоль/л. Концентрация общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измерялись ферментативным методом на том же анализаторе.

Фенотипирование популяций моноклеарных клеток осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител меченными флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США) к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie2 и CD309 (VEGFR2) по методологии High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter с обязательным удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования ISHAGE. Для каждой из проб анализировалось 500 тыс. событий. Циркулирующие ЭПК определялись как CD45⁺CD34⁺. Для идентификации субпопуляций ЭПК, ко-экспрессирующих антиген CD14, дополнительно определяли антигены CD309(VEGFR2) и Tie2.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 20. Все данные представлены как среднее (М) и ошибка средней (\pm м) или 95 % доверительный интервал (ДИ); медиана (Ме) и межквартильный интервал (МКИ). 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. Содержание мочевой кислоты в крови было распределено на квартили (Ме; МКИ): QI=201,1 (190,6; 223,3) мкмоль/л; QII=275,3 (232,0; 311,0) мкмоль/л; QIII=358,0 (320,0; 390,0) мкмоль/л; QIV=449,0 (400,0; 496,0) мкмоль/л. Для оценки различий между медианами показателей в соответствующих квартилях концентрации мочевой кислоты использовался тест Крускала–Уоллиса. Взаимосвязи между зависимой и независимыми переменными были изучены с помощью линейного регрессионного анализа. Потенциальные факторы, связанные с концентрацией циркулирующих ЭПК, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа, а затем все идентифицированные факторы с уровнем $P < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. ROC (Receive Operation Curve) анализ был проведён для идентификации оптимальных точек разделения величины ФВ ЛЖ, отношения E/Em и концентрации NT-про-МНУП. Величина отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов снижения концентрации циркулирующих

ЭПК с помощью модели Кокса. Различия между 3 и более переменными установлены с помощью точного значения P методом ANOVA. Результаты считались достоверными при уровне $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В *таблице 1* представлены основные данные о пациентах, включённых в исследование. 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 основных факторов сердечно-сосудистого риска; индексу массы тела; гемодинамическим показателям; содержанию глюкозы натощак и HbA1c; концентрации NT-про-МНУП 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 ИБС в семье, чем у лиц с I–III квартилями этого биомаркера ($P < 0,05$). Все пациенты с ХСН получали лечение, соответствующее действующему клиническому соглашению (*табл. 2*).

Для пациентов с ХСН медиана концентрации мочевой кислоты в крови составила 310,0 мкмоль/л (95 % ДИ=227,6–418,9 мкмоль/л). В соответствии с дизайном исследования уровень мочевой кислоты в крови был представлен в виде квартилей (Ме; 95 % ДИ), согласно которому 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 Ме =264,0 мкмоль/л; 95 % ДИ=235,1–387,0 мкмоль/л и для женщин Ме=287,0 мкмоль/л; 95 % ДИ=243,1–392,0 мкмоль/л; $P=0,46$).

В *таблице 3* показано распределение CD34⁺ ЭПК различных фенотипов у пациентов, включённых 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 ($r=-0,566$; $P=0,001$), 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-про- 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-про-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

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включённых в исследование

	Все пациенты с ХСН (n=126)	Содержание мочевой кислоты в крови, квартили (95 % ДИ)				P
		Квартиль I (19,06–22,33 мкмоль/л)	Квартиль II (23,2–31,10 мкмоль/л)	Квартиль III (32,0–39,0 мкмоль/л)	Квартиль IV (40,00–49,60 мкмоль/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
Отягощённый 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/Ап, Ед.	16,6 ± 0,94	16,3 ± 0,82	16,5 ± 0,76	16,5 ± 0,82	17,1 ± 0,72	0,48
Е/Еп, 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
НбА1с, %	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, мкмоль/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, мкмоль/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, мкмоль/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, мкмоль/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-MHUP, 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

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, НбА1с: гликолизированный гемоглобин, ИМТ: индекс массы тела, ЛПНП: липопротеиды низкой плотности, ЛПВП: липопротеиды высокой плотности, АД: артериальное давление, ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка, Еп: ранняя диастолическая миокардиальная скорость, Ам: поздняя диастолическая миокардиальная скорость, Е: пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, МНУП: мозговой натрийуретический пептид. Здесь и далее различия между переменными установлены с помощью точного значения P методом ANOVA.

Таблица 2. Медикаментозная терапия у больных ХСН с различным содержанием мочевой кислоты в крови

Показатели	Все пациенты с ХСН (n=126)	Квартиль I (190,6–223,3 мкмоль/л)	Квартиль II (232,0–311,0 мкмоль/л)	Квартиль III (320,0–390,0 мкмоль/л)	Квартиль IV (400,0–496,0 мкмоль/л)	P
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

ДИ: доверительный интервал; **АПФ:** ангиотензин-превращающий фермент; **АРА:** антагонист рецепторов к ангиотензину-2.

Таблица 3. Содержание циркулирующих ЭПК в зависимости от уровня мочевой кислоты в крови

Фенотип ЭПК, % (Me; МКИ)	Все пациенты с ХСН (n=126)	Содержание мочевой кислоты в крови, квартили (95 % ДИ)				P
		Квартиль I (190,6–223,3 мкмоль/л)	Квартиль II (232,0–311,0 мкмоль/л)	Квартиль III (320,0–390,0 мкмоль/л)	Квартиль IV (400,0–496,0 мкмоль/л)	
CD45 ⁺ CD34 ⁺ , %	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 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	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 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	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 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	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

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

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-MHUP ($r=-0,362$; $P=0,001$), артериальной гипертензией ($r=-0,320$; $P=0,005$), общим ХС ($r=-0,260$; $P=0,04$). 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-MHUP ($r=-0,373$; $P=0,001$), холестерином ЛПНП ($r=-0,354$; $P=0,001$).

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-MHUP, ФС 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-MHUP ($r=0,612$; $P=0,001$), 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 1*. 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 соотношением чувствительности и специфичности в отношении снижения ЭПК составляла 315,0 мкмоль/л. Таким образом, полученные данные поддерживают гипотезу о том, что у пациентов с ХСН уровень мочевой кислоты может рассматриваться как предиктор снижения содержания проангиогенных моноклеарных прекурсоров.

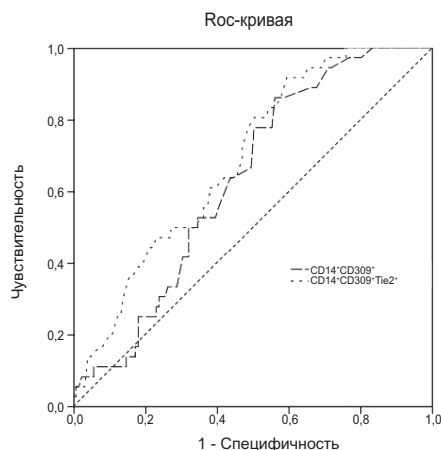


Рис. 1. Надёжность модели, основанной на предсказывающей ценности уровня мочевой кислоты как предиктора снижения ЭПК с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у пациентов с ХСН. Результаты ROC (Receive Operation Curve) анализа.

Существует достаточно большое количество клинических исследований и мета-анализов, посвящённых изучению взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и клиническими исходами, сердечно-сосудистой и общей смертностью у пациентов с ХСН [2]. Ассоциация между гиперурикемией и сердечно-сосудистой смертностью была установлена для содержания мочевой кислоты >700 мкмоль/л [9].

Существуют сведения о цитопротекторных и антиоксидантных качествах мочевой кислоты, прогностическая роль которых не вполне ясна [10]. В настоящем исследовании удалось установить наличие негативной ассоциации между концентрацией мочевой кислоты в крови, распределённой 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, посвящённых анализу причин влияния уровня мочевой кислоты в крови, включая мягкое её 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-про-МНУП), гемодинамических показателей (Е/Еа и ФВ ЛЖ) даже при отсутствии существенного снижения СКФ [10]. 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).

Таблица 4. Корригированные 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, мкмоль/л		Корригированное ОШ*	95% ДИ	P
	Me	95% ДИ			
Для CD14 ⁺ CD309 ⁺ ЭПК					
Q1	201,1	190,6–223,3	1,00	–	–
Q2	275,3	232,0–311,0	1,02	0,88–1,11	0,24
Q3	358,0	320,0–390,0	1,18	1,06–1,29	0,001
Q4	449,0	400,0–496,0	1,24	1,12–1,46	0,002
Для CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ ЭПК					
Q1	201,1	190,6–223,3	1,00	–	–
Q2	275,3	232,0–311,0	1,08	1,00–1,20	0,054
Q3	358,0	320,0–390,0	1,22	1,11–1,34	0,001
Q4	449,0	400,0–496,0	1,38	1,20–1,55	0,001

*: ОШ представлены как значения, корригированные 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.

Необходимо отметить, что у пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, не 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 путём модуляции дисфункции эндотелия, а также опосредованно через интенсификацию катаболических процессов, индуцированных повреждением тканей вследствие ишемии, гипоксии или апоптоза [10]. С другой стороны, среди пациентов с избыточной массой тела повышение уровня мочевой кислоты – не редкость. Однако не обнаружили существенной ассоциации между ИМТ и уровнем мочевой кислоты у пациентов с ХСН. Можно предположить, что широкое назначение диуретиков пациентам с ХСН могло бы способствовать гиперурикемии за счёт стимуляции реабсорбции мочевой кислоты в проксимальном отделе канальцев нефрона и тем самым оказывать неблагоприятное влияние в отношении уровня циркулирующих ЭПК. Тем не менее результаты настоящего исследования не подтверждают существование прямого и опосредованного влияния диуретиков на уровень ЭПК. Вероятно, что повышение концентрации мочевой кислоты у пациентов с ХСН в большей мере отражает тяжесть нарушения микроциркуляции. Действительно, ишемия 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⁺ [6]. Таким образом, влияние мочевой кислоты на популяцию проангиогенных ЭПК может быть обусловлено различными механизмами, значение которых для эволюции ХСН ещё придётся установить.

Выводы

1. У пациентов с ХСН ишемического генеза циркулирующий уровень эндотелиальных прогениторных клеток прогрессивно снижается в зависимости от квартилей концентрации мочевой кислоты в крови.
2. 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 надёжностью (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).
3. Концентрация мочевой кислоты, превышающая 31,5 мкмоль/л, может быть рассмотрена как независимый предиктор снижения пула проангиогенных эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺.

Список литературы

- [1] Hartupee J. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape / J. Hartupee, D.L. Mann // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2013. – Vol. 6(4). – P. 485–492.
- [2] 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.* – 2013. – Vol. 16. – Issue 1. – P. 15–24.
- [3] 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(1). – P. 127–134.
- [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. – Vol. 2013. – P. 129369.
- [5] 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. – P. 1164–1169.
- [6] Trachtenberg B.H. Biomarkers of oxidative stress in heart failure / B.H. Trachtenberg, J.M. Hare // *Heart Fail Clin.* – 2009. – Vol. 5(4). – P. 561–577.
- [7] 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(16). – P. 2597–604.
- [8] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.

- [9] 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(1). – P. 25–30.
- [10] The role of uric acid in heart failure / H. Alcaïno, D. Greig, P. Castro et al. // *Rev. Med. Chil.* – 2011. – Vol. 139(4). – P. 505–515.

References

- [1] Hartupee, J., & Mann, D. L. (2013) Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 6(4), 485–492. doi: 10.1007/s12265-013-9467-y.
- [2] Huang, H., Huang, B., Li, Y., Huang, Y., Li, J., Yao, H. et al. (2013) Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.*, 16(1), 15–24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
- [3] Kuo, C. F., See, L. C., Yu, K., Chou, I. J., Chiou, M. J., & Luo, S. F. (2013) Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology. (Oxford)*, 52(1), 127–134. doi: 10.1093/rheumatology/kes223.
- [4] Berezin, A. E., & Kremzer, A. A. (2013) Serum uric Acid as a marker of coronary calcification in patients with asymptomatic coronary artery disease with preserved left ventricular pump function. *Cardiol Res Pract.*, 2013, 129369.
- [5] Rehman, J., Li, J., Orschell, C. M., & March, K. L. (2003) Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation*, 107, 1164–1169.
- [6] Trachtenberg, B. H., & Hare, J. M. (2009) Biomarkers of oxidative stress in heart failure. *Heart Fail Clin.*, 5(4), 561–577. doi: 10.1016/j.hfc.2009.04.003.

- [7] Bakogiannis, C., Tousoulis, D., Androulakis, E., Briasoulis, A., Parageorgiou, N., Vogiatzi, G., et al. (2012) Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes. *Curr. Med. Chem.*, 19(16), 2597–604. doi: 10.2174/092986712800492995.
- [8] McMurray, J.J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.*, 33, 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- [9] Tamariz, L., Harzand, A., Palacio, A., Verma, S., Jones, J., & Hare, J. (2011) Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.*, 17(1), 25–30. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
- [10] Alcaíno, H., Greig, D., Castro, P., Verdejo, H., Mellado, R., García, L., et al. (2011) The role of uric acid in heart failure. *Rev. Med. Chil.*, 139(4), 505–515. doi: /S0034-98872011000400014.
-

Сведения об авторе:

Кремзер А. А., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про автора:

Кремзер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about the author:

Kremzer A. A., Dr.hab., Associate Professor, the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Pharmacotherapy with the Course of Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: kremzer@gmail.com

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 17.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 03.05.2017