

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

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-17-23

Коломиец В.М.¹
Бильченко А.В.²

**МЕТАБОЛИЗМ КСАНТИНОВ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

- 1) ассистент кафедры терапии и нефрологии. Харьковская медицинская академия последипломного образования. 61000, Украина, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: kolomiec.mv@mail.ru
2) д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и нефрологии, проректор по научной работе ХМАПО Харьковская медицинская академия последипломного образования. 61000, Украина, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: bilchenko.post@gmail.com

Аннотация. В статье приведены данные исследования по изучению нарушений обмена ксантинов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от наличия или отсутствия у них сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) на разных стадиях заболевания. Отмечено значимое повышение активности ксантиноксидазы у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек, что доказывает изменение метаболизма у данной категории пациентов в сторону оксидазного пути образования мочевой кислоты. Продемонстрировано негативное влияние нарушений обмена ксантинов на клиническое течение ХСН и прогрессирование функционального класса сердечной недостаточности. При этом у больных ХСН с ХБП прогрессирование функционального класса и снижение фракции выброса левого желудочка связано с повышением активности ксантиноксидазы, в то время как у больных ХСН без сопутствующей ХБП – лишь с повышением уровней мочевой кислоты сыворотки крови. Полученные результаты также указывают на важную роль системы ксантиноксидазы в ухудшении функции почек.

Ключевые слова: ксантиноксидаза; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; гиперурикемия.

Kolomiets M.V.¹
Bilchenko A.V.²

**XANTHINE METABOLISM IN THE PROGRESSION OF CHRONIC
HEART FAILURE: FEATURES OF DISORDERS IN PATIENTS WITH
CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE**

- 1) Assistant Lecturer. Department of Nephrology and Therapy. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education 58 Korchagintsev St., Kharkov, 61000, Ukraine. E-mail: kolomiec.mv@mail.ru
2) MD, Professor. Head of Department of Nephrology and Therapy, Pro-rector for Scientific Work. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. 58 Korchagintsev St., Kharkov, 61000, Ukraine. E-mail: bilchenko.post@gmail.com

Abstract.

The article presents some data of the xanthine metabolism violations study in patients with chronic heart failure and concomitant chronic kidney disease at different stages. The study demonstrates a significant increase in xanthine oxidase activity, that confirms changes of metabolism towards oxidase pathway of uric acid in patients with chronic heart failure with concomitant chronic kidney disease. The negative impact of xanthine metabolism violations on the clinical course and progression of heart failure functional class was demonstrated. Thus in patients with CHF and CKD the progression of functional class and decrease in the left ventricular ejection fraction was associated with increased xanthine oxidase activity, while in patients without concomitant CKD it was associated only with increased serum uric acid levels. The obtained results also show the important role of xanthine oxidase system in the impaired kidney function.

Key words: xanthine oxidase; chronic heart failure; chronic kidney disease; hyperuricemia.

Накопленные данные позволяют предположить существование патофизиологической роли повышения активности ксантиноксидазы в прогрессировании сердечной недостаточности. Так, в ходе проведенных экспериментальных исследований выдвинута

гипотеза, что помимо повышения уровня мочевой кислоты сыворотки крови в условиях гипоксии тканей у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) происходит изменение метаболического пути образования мочевой кислоты с усилением трансформации ксантиноксидоредуктазы в ксантиноксидазу [1]. Это в свою очередь приводит к образованию одновременно с мочевой кислотой реактивных форм кислорода, усилению оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации системного воспаления [2].

Считается также, что связь сывороточной концентрации мочевой кислоты с сердечно – сосудистой заболеваемостью и смертностью значительно сильнее у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [10]. Однако остается неясным как изменяется метаболизм ксантинов у больных с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). Предполагается, что гиперурикемия может быть предиктором неблагоприятных результатов, если она является маркером повышенной активности ксантиноксидазы, а не является следствием снижения экскреции мочевой кислоты почками [3], но данная гипотеза остается неизученной до настоящего времени.

Поэтому целью нашего исследования стало изучение метаболизма ксантинов у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия у них сопутствующей ХБП на разных стадиях заболевания.

Обследовано 112 больных хронической сердечной недостаточностью, среди которых 72 - с сопутствующей хронической болезнью почек и 40 - ХСН без ХБП. Этиологическими факторами ХСН у обследованных пациентов были ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Возраст обследованных колебался от 49 до 94 лет, и в среднем составил (72,5±0,98) лет.

Оценка метаболизма ксантинов проводилась путем определения уровня мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы сыворотки крови. Уровень мочевой кислоты определялся с помощью ферментативного колориметрического теста, РАР-метода с антилипидный фактором. Активность ксантиноксидазы – фотометрически с использованием набора Xanthine Oxidase Activity Assay Kit, фирмы Sigma-aldrich, USA.

На когорте обследованных больных нами было отмечено негативное влияние гиперурикемии на клиническое течение ХСН и прогрессирование функционального класса сердечной недостаточности вне зависимости от показателей активности ксантиноксидазы. Так, у

больных с функциональным классом (ФК) III по NYHA уровень мочевой кислоты был достоверно выше по сравнению с группой больных с ФК II. Показатели активности ксантиноксидазы были также выше у больных с ФК III, однако не достигли достоверности (табл. 1).

Таблица 1

Средние уровни мочевой кислоты и показателей активности ксантиноксидазы в зависимости от функционального класса ХСН

Table 1

The mean serum uric acid levels and xanthine oxidase activity depending on the heart failure functional class

ФК	Мочевая кислота, мг/дл	Активность ксантиноксидазы, МЕ/мл
II	6,88±0,25*	5,96±0,61
III	8,5±0,39	7,22±1,2

Примечание: достоверность различий * - p<0,01.

Также отмечена достоверная положительная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и функциональным классом ХСН (r = 0,4, p<0,05).

Однако при разделении больных на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХБП выявлено, что у больных ХСН с ХБП прогрессирование ФК было связано как с повышением активности ксантиноксидазы, так и с гиперурикемией. В то время как у больных ХСН без сопутствующей ХБП – лишь с повышением уровней мочевой кислоты сыворотки крови. Так, при сравнении показателей активности ксантиноксидазы у больных ХСН II ФК (n=44) и III-IV ФК (n=28) с сопутствующей ХБП отмечена тенденция в увеличению активности ксантиноксидазы с функциональным классом ХСН: (6,58±0,86) МЕ/мл и (9,19±1,39) МЕ/мл соответственно (p=0,1). Уровень мочевой кислоты в данной группе больных также был достоверно выше у пациентов с III-IV ФК по NYHA по сравнению со II ФК: (8,53±0,48) мг/дл и (7,07±0,29) мг/дл соответственно (p<0,05).

В группе больных ХСН без сопутствующей ХБП показатель активности ксантиноксидазы был выше в подгруппе пациентов с ФК II (n=21) по сравнению с ФК III-IV (n=19), однако без достоверной разницы: (5,46±1,17) МЕ/мл и (3,76±0,93) МЕ/мл соответственно (p>0,05). Уровень мочевой кислоты крови больных ХСН с ФК III-IV по NYHA был достоверно выше, по сравнению с группой больных ХСН ФК II: (8,51±0,56) мг/дл и (6,43±0,48) соответственно (p=0,008) (рис. 1).

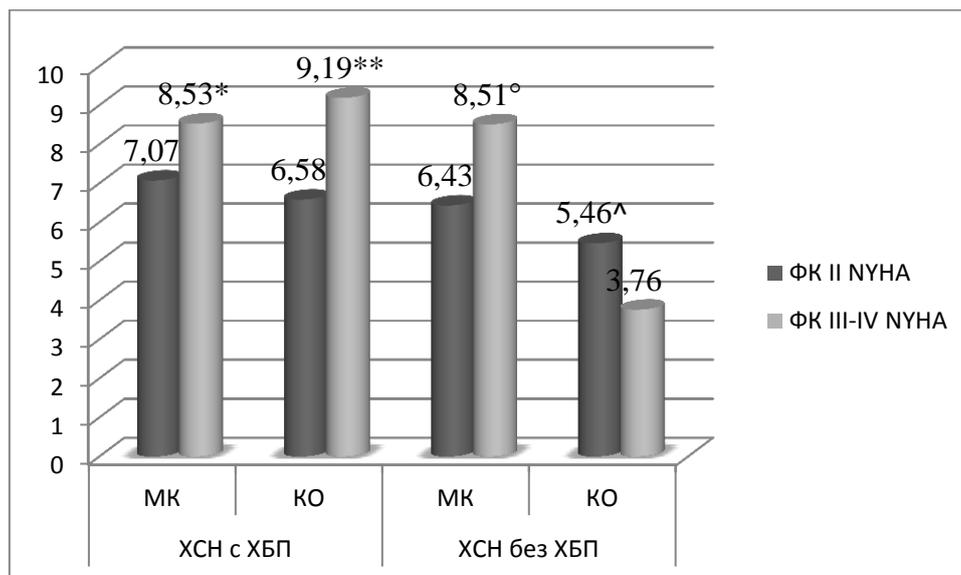


Рис. 1. Различия в показателях активности ксантиноксидазы и уровнях мочевой кислоты в зависимости от функционального класса ХСН и наличия сопутствующей ХБП.

Fig. 1. The differences in xanthine oxidase activity and serum uric acid levels depending on the heart failure functional class and the presence of concomitant CKD

Примечание. МК – мочевая кислота, КО – ксантиноксидаза. Достоверность различий между подгруппами с ФК II и ФК III-IV по NYHA: * $p < 0,05$, ** $p = 0,1$, ° $p < 0,01$, ^ $p > 0,05$

При анализе обмена ксантинов в подгруппах больных ХСН с ФК II и III по NYHA в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХБП не выявлено достоверных различий в уровнях мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы между больными ХСН ФК II по NYHA с сопутствующей ХБП и

больными ХСН ФК II без ХБП ($p > 0,05$). При этом в подгруппе больных ХСН ФК III по NYHA показатели активности ксантиноксидазы были достоверно выше у больных ХСН с сопутствующей ХБП по сравнению с больными без ХБП ($p < 0,01$). Уровень мочевой кислоты достоверно не отличался (рис. 2).

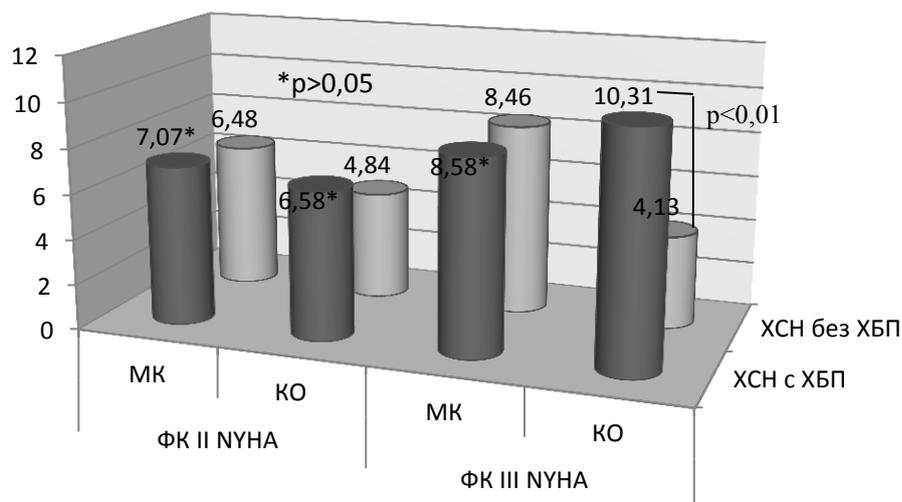


Рис. 2. Различия в уровнях мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы у больных ХСН II и III ФК в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Fig. 2. The differences in serum uric acid levels and xanthine oxidase activity in heart failure patients with II and III functional class, depending on the presence of concomitant CKD

При изучении взаимосвязей уровней мочевой кислоты и активности ксантинооксидазы с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка сердца в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХБП выявлено, что у больных с ХБП снижение ФВ взаимосвязано с повышением активности ксантинооксидазы, в то время как у больных ХСН без сопутствующей ХБП – с повышением уровней мочевой кислоты крови. Так, в группе больных ХСН без сопутствующей

ХБП активность ксантинооксидазы была выше в подгруппе с ФВ>45% (n=28) по сравнению с подгруппой пациентов с ФВ≤45% (n=12), однако без достоверной разницы: (5,13±0,96) мЕ/мл и (3,67±1,29) мЕ/мл соответственно (p>0,05). При этом уровень мочевой кислоты в данной группе больных был достоверно выше у пациентов с ФВ≤45%: (9,47±0,78) мг/дл и (6,57±0,37) мг/дл соответственно (p=0,001) (рис. 3).

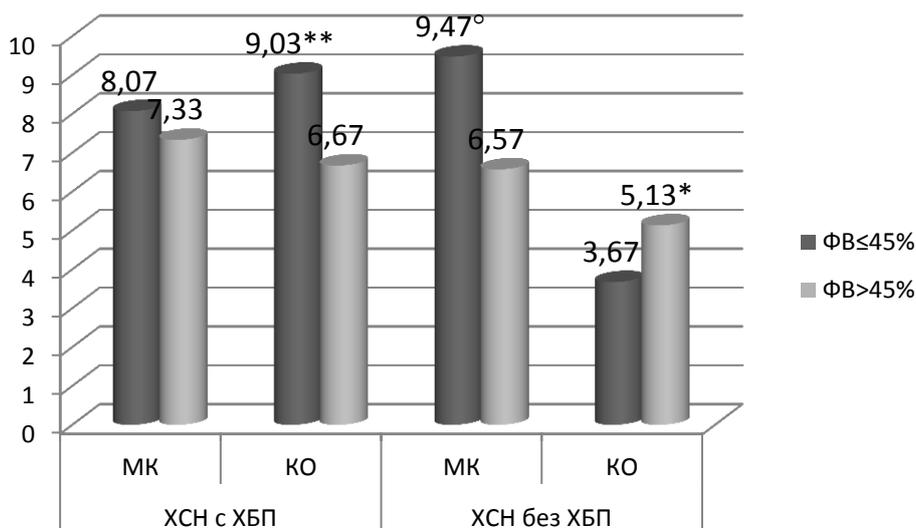


Рис. 3. Различия в показателях активности ксантинооксидазы и уровнях мочевой кислоты в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Fig. 3. The differences in xanthine oxidase activity and serum uric acid levels depending on the left ventricular ejection fraction.

Примечание. Достоверность различий между подгруппами с ФВ≤45% и ФВ>45%: **p=0,1, °p<0,01

Выявлены достоверные различия в показателях активности ксантинооксидазы между подгруппой больных ХСН с ФВ≤45% в зависимости от наличия сопутствующей ХБП. Так, у больных ХСН с ХБП активность ксантинооксидазы была достоверно выше по сравнению с больными без ХБП: (9,03±1,34)

мЕ/мл и (3,67±1,29) мЕ/мл соответственно (p=0,02). Также выявлена тенденция к большим значениям уровней мочевой кислоты в подгруппе больных с ФВ>45% и сопутствующей ХБП по сравнению с больными данной подгруппы без ХБП: (7,33±0,31) мг/дл и (6,57±0,37) мг/дл соответственно (p=0,1) (рис. 4)

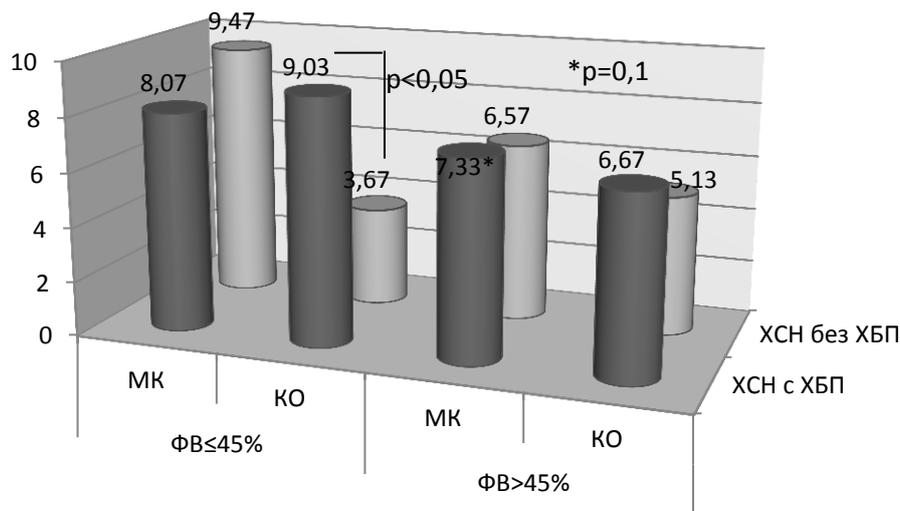


Рис. 4. Различия в уровнях мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы у больных ХСН с ФВ ≤ 45% и ФВ > 45% в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

Fig. 4. The differences in serum uric acid levels and xanthine oxidase activity in heart failure patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤ 45% and LVEF > 45%, depending on the presence of concomitant CKD

Для изучения активности ксантиноксидазы у больных в зависимости от тяжести сопутствующей ХБП мы разделили больных основной группы (ХСН с ХБП) на подгруппы: группа I – больные с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² (n=15), группа II (n=49) с СКФ=30-59 мл/мин/1,73м², группа III (n=8) с СКФ < 30 мл/мин/1,73м². Показатели активности

ксантиноксидазы и уровни мочевой кислоты возрастали с прогрессированием почечной дисфункции. Так, они увеличились соответственно от (3,96±0,74) мЕ/мл и (5,87±0,39) мг/дл (I группа) до (10,41±3,58) мЕ/мл и (8,32±0,67) мг/дл (III группа) (p<0,05 и p<0,001 соответственно) (табл. 2).

Таблица 2

Средние уровни мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы у больных ХСН с ХБП в зависимости от СКФ

Table 2

The mean serum uric acid levels and xanthine oxidase activity in CHF with CKD patients depending on the glomerular filtration rate

СКФ, мл/мин/1,73м ²	Мочевая кислота, мг/дл	Активность ксантиноксидазы, мЕ/мл
I группа СКФ ≥ 60	5,87±0,39	3,96±0,74
II группа СКФ = 59-30	8,12±0,32*	8,41±0,84**
III группа СКФ < 30	8,32±0,67*^	10,41±3,58^

Примечание. Достоверность различия:

- с I группой - *p<0,001; **p<0,01; ^p<0,05;
- между II и III группами - ^p>0,05.

Взаимосвязь повышения активности ксантиноксидазы с ухудшением функции почек подтверждается выявленной значимой отрицательной корреляционной связью между активностью ксантиноксидазы и СКФ (r = -0,5, p<0,05).

Предполагается различная биологическая и патофизиологическая значимость гиперурикемии у больных с и без дисфункции почек [12]. Высказана гипотеза, что гиперурикемия без ХБП обусловлена гиперпродукцией мочевой кислоты в условиях сердечной недостаточности, в то время как гиперурикемия у пациентов с ХБП в

значительной степени связана со снижением почечной экскреции уратов [3]. Поэтому гиперурикемия связана с развитием неблагоприятных исходов у пациентов ХСН без сопутствующей ХБП.

В нашем исследовании выявлено, что у пациентов ХСН с сопутствующей ХБП по мере прогрессирования функционального класса ХСН, снижения фракции выброса левого желудочка происходит значимое увеличение активности ксантинооксидазы и урикемии. При этом показатель активности ксантинооксидазы у больных тяжелой ХСН (ФК III по NYHA, ФВ≤45%) и сопутствующей ХБП был достоверно выше, по сравнению с таковым у больных ХСН без ХБП.

У больных ХСН без сопутствующей ХБП прогрессирование сердечной недостаточности было взаимосвязано с увеличением уровней мочевой кислоты сыворотки крови, что оказывает негативное влияние на клиническое течение и прогноз заболевания. Это подтверждается данными исследований, в которых показана тесная взаимосвязь мочевой кислоты с тяжестью ХСН, риском смертности и неблагоприятных исходов [5; 7].

Некоторые исследования обнаружили взаимосвязь уровней мочевой кислоты со снижением скорости клубочковой фильтрации, однако интерпретация этих данных сложна ввиду того, что ХБП может приводить к повышению урикемии, также как гиперурикемия может вызывать и усугублять ХБП. Большинство исследований показывают роль гиперурикемии как независимого фактора риска развития и прогрессирования ХБП [6; 9]. Однако анализируя прогрессирование ХБП 3-4 ст., большинство исследователей не находят независимой связи с уровнями мочевой кислоты [8; 11]. Поэтому предполагается, что мочевая кислота является маркером оксидативного стресса под влиянием ксантинооксидазы, а не медиатором заболевания. Это подтверждается данными о возможности аллопуринола замедлять прогрессирование ХБП [4].

В нашем исследовании у больных ХСН с сопутствующей ХБП по мере снижения почечной функции происходило значимое повышение активности ксантинооксидазы, что доказывает изменение метаболизма у больных ХСН с ХБП в сторону оксидантного пути образования мочевой кислоты.

Заключение. В прогрессировании сердечной недостаточности у больных ХСН с сопутствующей ХБП значимую роль играют нарушения метаболизма ксантинов. Так, повышение активности ксантинооксидазы

взаимосвязано с ухудшением клинического течения ХСН (прогрессированием функционального класса), снижением фракции выброса левого желудочка и скорости клубочковой фильтрации.

Литература

- 1 Doehner W. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options // *Semin Nephrol.* 2011. №31(5). Pp. 433–440;
- 2 Filiopoulos V. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease // *Ren Fail.* 2012. № 34(4). Pp. 510–520;
- 3 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. № 32(6). Pp. 712–720;
- 4 Goicoechea M. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial / M. Goicoechea, S. Garcia de Vinuesa, U. Verdalles [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2015. № 65(4). Pp. 543–549;
- 5 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. Jan;16(1). Pp. 15–24;
- 6 Johnson R.J. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R.J. Johnson, T. Nakagawa, D. Jalal [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* 2013. Sep;28(9). Pp. 2221–2228;
- 7 Kaufman M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? // *Heart Fail Rev.* 2013. Mar;18(2). Pp. 177–186;
- 8 Madero M. Uric acid and long-term outcomes in CKD / M. Madero, M.J. Sarnak, X. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2009. №53(5). Pp. 796–803;
- 9 Nashar K. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012. Nov;19(6). Pp. 386–391;
- 10 Neri L. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider / L. Neri, L.A. Rocca Rey, K.L. Lentine [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2011. Sep; 58(3). Pp. 398–408;
- 11 Sturm G. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? (The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study) / G. Sturm, B. Kollerits, U. Neyer [et al.] // *Exp Gerontol.* 2008. № 43(4). Pp. 347–352;
- 12 Vaduganathan M. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial) / M. Vaduganathan, S.J. Greene, A.P. Ambrosy [et al.] // *Am J Cardiol.* 2014. Dec 1; 114 (11).- Pp. 1713–1721.

References

1. Doehner W. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options // *Semin Nephrol.* 2011. №31(5). Pp. 433–440;
2. Filiopoulos V. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease // *Ren Fail.* 2012. № 34(4). Pp. 510–520;
3. 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. № 32(6). Pp. 712–720;
4. Goicoechea M. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial / M. Goicoechea, S. Garcia de Vinuesa, U. Verdalles [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2015. № 65(4). Pp. 543–549;
5. 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. Jan;16(1). Pp. 15–24;
6. Johnson R.J. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R.J. Johnson, T. Nakagawa, D. Jalal [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* 2013. Sep;28(9). Pp. 2221–2228;
7. Kaufman M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? // *Heart Fail Rev.* 2013. Mar;18(2). Pp. 177–186;
8. Madero M. Uric acid and long-term outcomes in CKD / M. Madero, M.J. Sarnak, X. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2009. №53(5). Pp. 796–803;
9. Nashar K. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012. Nov;19(6). Pp. 386–391;
10. Neri L. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider / L. Neri, L.A. Rocca Rey, K.L. Lentine [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2011. Sep; 58(3). Pp. 398–408;
11. Sturm G. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? (The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study) / G. Sturm, B. Kollerits, U. Neyer [et al.] // *Exp Gerontol.* 2008. № 43(4). Pp. 347–352;
12. Vaduganathan M. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial) / M. Vaduganathan, S.J. Greene, A.P. Ambrosy [et al.] // *Am J Cardiol.* 2014. Dec 1; 114 (11).- Pp. 1713–1721.