

*На правах рукописи*

САРИЕВА ЛАУРА ХУСЕЕВНА

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ  
ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.20 Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Жиров Игорь Витальевич**

Официальные оппоненты:

**Трушина Ольга Юрьевна** – профессор РАН, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

**Кисляк Оксана Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет).

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardio.ru>

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинский наук, профессор

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является одной из наиболее частых причин госпитализации пациентов по всему миру [Abdin A. et al., 2020]. Прогноз у этой категории пациентов остается неблагоприятным: годовая летальность в течение первого года составляет около 30%, а внутрибольничная смертность колеблется в пределах 4–10% [Chioncel O. et al., 2019]. Среди множества факторов, негативно влияющих на прогноз, выделяют хроническую болезнь почек (ХБП) [Салухов В.В. и др., 2022] и гиперурикемию (ГУ) [Терещенко С.Н. и соавт., 2024]. Повышение мочевой кислоты (МК) связано с увеличением риска смертности в краткосрочной и долгосрочной перспективе [Wei F.F. et al., 2023].

ГУ рассматривается как значимый фактор в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию (АГ), диабет 2-го типа, ФП, ИБС, инсульт и ХСН [Borghi et al., 2020]. Повышение концентрации МК в сыворотке ассоциировано с тяжестью СН и снижением ФВ ЛЖ [Alshamari et al., 2022]. Механизмы такого неблагоприятного действия включают активацию воспаления, индуцированного кристаллами МК и ГУ, активизацию ксантиноксидазы, образование свободных радикалов и микрососудистую дисфункцию, приводя к ремоделированию миокарда и сосудистым повреждениям [Braga et al., 2020].

Связь ГУ с сердечно-сосудистой патологией подтверждается U-образной зависимостью между МК и смертностью, сохраняющейся после учета других факторов риска [Терещенко С.Н. и соавт., 2024]. При сердечно-сосудистых заболеваниях гипоксия активирует воспалительные цитокины и ксантиноксидазу, усиливая оксидативный стресс и тканевое повреждение [Zhang S. et al., 2019]. В ХСН ГУ является как следствием почечной дисфункции, особенно у пожилых, так и фактором, усугубляющим течение болезни. Совокупность факторов риска — гипергликемия, анемия, ГУ, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, гиперпаратиреоз — способствует прогрессии сердечно-сосудистых осложнений [Ларина В.Н. и др., 2020].

В ряде исследований отмечается, что фармакологические средства, снижающие уровень МК, способствуют улучшению исходов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и почечной недостаточностью [Ying H. et al. 2021].

В РФ для коррекции гиперурикемии зарегистрированы: аллопуринол — препарат первой линии, с начальной дозой 100 мг/сутки и постепенным увеличением до 200 мг/сутки, в зависимости от функции почек; фебуксостат — при клинических проявлениях подагры [Беляева И.Б. и соавт., 2024]. Дозировка аллопуринола при почечной недостаточности зависит от СКФ: >60 мл/мин — 200 мг/сутки; <40 мл/мин — 100 мг; <10 мл/мин — 100 мг в первые 3 дня, превышение этих дозировок рискованно [EULAR updated, 2025].

Ранее в пилотных исследованиях изучалась возможность коррекции гиперурикемии при стабильной ХСН, однако результаты были противоречивы. Учитывая клинический профиль пациентов с ОДСН, целесообразно оценить эффективность ингибиторов ксантиноксидазы для улучшения клинического течения данного заболевания.

### **Цель исследования**

Определить влияние концентрации мочевой кислоты на клинико-функциональный статус, особенности поражения органов-мишеней у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и возможность коррекции имеющихся нарушений на фоне раннего назначения ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ течения острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от концентрации мочевой кислоты.
2. Ретроспективно оценить роль уровня мочевой кислоты в качестве предиктора клинических исходов при острой декомпенсации сердечной недостаточности.
3. Оценить безопасность назначения аллопуринола пациентам с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в рамках проспективного исследования.
4. Изучить раннее назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с гиперурикемией.
5. Оценить влияние раннего назначения ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола на клинический статус, функцию почек, лабораторные маркеры у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

## **Научная новизна**

Впервые проведено изучение влияния раннего назначения ингибитора ксантиноксидазы (аллопуринола) на течение острой декомпенсацией сердечной недостаточностью у пациентов с гиперурикемией и поражением почек. Установлено, что применение аллопуринола способствует снижению концентрации МК в сыворотке крови, улучшению почечной функции, снижением мочевины, креатинина и уровня СРБ.

Впервые на основе 6-месячного проспективного наблюдения установлено влияние аллопуринола на клиничко-инструментальные методы исследования по сравнению с группой пациентов не получающих аллопуринол, а в проспективном исследовании дана сравнительная оценка эхокардиографических показателей, изменения содержания мозгового натрийуретического про-пептида у пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП на фоне приема ингибитора КСО и без.

Впервые проведено изучение применения аллопуринола в ранние сроки госпитализации пациентам с ОДСН. Определены особенности клинического течения заболевания, поражения органов-мишеней у пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП. Установлено, что применение аллопуринола способствует снижению концентрации МК в сыворотке крови, улучшению почечной функции, улучшением МКФ, снижением мочевины и уровня СРБ.

Впервые в проспективном исследовании со сроком наблюдения 6 месяцев изучено влияние терапии аллопуринолом на течение ОДСН, исследовано влияние аллопуринола на динамику клинических симптомов, число случаев ОПП в стационаре, длительность пребывания пациентов в стационаре, сроки компенсации клинического состояния, функциональное состояние почек и структурно-функциональное состояние сердца, госпитальную смертность больных.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Применение рекомендованных лекарственных препаратов способствует значительному улучшению клинического течения заболевания и увеличению продолжительности жизни пациентов.

Показано, что применение аллопуринола у пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП способствует снижению уровня МК, улучшению почечной функции, в том числе

снижению уровня мочевины, уменьшению воспалительных процессов, улучшение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение выраженности СН.

Установлено, что применение аллопуринола у пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП обладает благоприятным профилем безопасности.

### **Методология и методы исследования**

Проведенное клиническое исследование базировалось на актуальных протоколах диагностики и лечения пациентов с ОДСН. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи валидированных методик анализа медицинских данных, позволивших достичь запланированных научных целей.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. По данным ретроспективного анализа в группе умерших пациентов выявлена более высокая концентрация мочевой кислоты (589,00 [470,00; 723,10] мкмоль/л) по сравнению с группой выживших пациентов (484,25 [386,50; 563,05] мкмоль/л,  $p < 0,001$ ). Повышение концентрации мочевой кислоты выше 519 мкмоль/л является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 62,8% и 63,5%, соответственно).
2. По данным ретроспективного анализа выявлено, что повышение концентрации МК хотя бы на 1 мкмоль/л приводит к клинически значимому повышению уровня креатинина и снижению СКФ.
3. Ингибиторы ксантиноксидазы не вызывают специфических нежелательных явлений и хорошо переносятся пациентами с ОДСН.
4. Раннее назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола у пациентов с ОДСН, гиперурикемией, хронической болезнью почек не оказывает существенного дополнительного благоприятного действия на клинический статус пациентов, длительность госпитализации и дозы мочегонной терапии.
5. Применение аллопуринола характеризуется снижением уровня МК в сыворотке крови, улучшением толерантности к физическим нагрузкам ( $p < 0,001$ ), снижением уровня NT-проBNP в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ), улучшением почечной функции, улучшением клинического проявления сердечной недостаточности ( $p = 0.012$ ),

снижением воспалительных процессов ( $p = 0.002$ ), однако данные изменения не были отличны от группы контроля.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные результаты исследования внедрены и используются в клинической и научной практике отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность выводов, сформулированных в данной диссертации, подтверждается тщательным подходом к планированию исследования, достаточным количеством участников ретроспективного и проспективного наблюдения, прошедших полный спектр современных, клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Полученные данные прошли детальный анализ и статистическую обработку. Представленные в диссертации заключения и рекомендации основаны на результатах, полученных на ходе исследования, а также на сопоставлении с имеющимися научными сведениями.

Материалы работы представлены на российских конгрессах и конференциях: межрегиональной конференции Северо-Западного федерального округа «Сердечная недостаточность от А до Я. Как не потерять пациента на этапах оказания медицинской помощи» 15.05.2025; Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2025» и 65-й сессии, посвящённые 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 4.06.2025-6.06.2025; «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания» (ОДИКЗ-2025), посвященного 125-летию кафедры факультетской терапии ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова и 150-летию академика АМН СССР Г.Ф. Ланга 15.05.2025 и 16.05.2025.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора в исследовании включало планирование исследования, изучение и анализ литературы по теме диссертации, отбор пациентов с ОДСН, ХБП, и ГУ; осуществление клинического наблюдения в стационаре, и на амбулаторном этапе в течение шести месяцев; формирование баз данных, проведение статистической обработки и анализа полученных данных; подготовку научных публикаций и тезисов;

выступления с устными докладами на международных кардиологических конгрессах; а также внедрение результатов исследования в клиническую практику. Автором самостоятельно написан текст диссертационной работы, подготовлены и опубликованы научные статьи в изданиях, рецензируемых в Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### Публикации

Содержание диссертационной работы представлено в 6 печатных работах, из них 4 научные статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### Структура и объем диссертации

Представленная диссертационная работа построена по классической структуре, работа изложена на 99 страницах машинописного текста и включает в себя введение, четыре главы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 32 отечественных и 67 зарубежных авторов. Текст диссертации сопровождается 12 таблицами и 29 рисунками.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 283 от 31 октября 2022 г.). Исследование выполнялось в два этапа. В первый этап были включены 263 пациента, госпитализированных по причине ОДСН (таблица 1).

Таблица 1 – Описательная статистика клинико-демографических показателей

Показатели	Группа I	Группа II	p
Возраст, Ме [IQR]	65,50 [57,25; 74,75]	68,00 [59,00; 77,00]	0,478
Пол мужской/женский (n/%)	Ж – 40 (31,7) М – 86 (68,3)	Ж – 46 (33,6) М – 91 (66,4)	0,752

Продолжение таблицы 1

Показатели	Группа I	Группа II	p
Креатинин, Ме [IQR]	81,70 [71,62; 118,97]	118,80 [89,10; 150,00]	<0,001*
СКФ, Ме [IQR]	72,90 [53,41; 87,92]	52,23 [35,72; 70,59]	<0,001*
Мочевая кислота, Ме [IQR]	484,25 [386,50; 563,05]	589,00 [470,00; 723,10]	<0,001*
Мочевина, Ме [IQR]	8,00 [7,25; 9,93]	9,00 [7,80; 11,00]	0,002*
BNP, Ме [IQR]	400,90 [233,10; 985,57]	911,50 [358,10; 1595,40]	<0,001*
Этиология ХСН, (n/%)			
ИБС	63 (50,0%)	57 (41,6%)	0,446
КМП	26 (20,6%)	27 (19,7%)	
Клапанная патология	13 (10,3%)	24 (17,5%)	
ГБ	13 (10,3%)	17 (12,4%)	
ФП	11 (8,7%)	12 (8,8%)	
<i>Примечание:</i> Параметры представлены в виде М (sd) и Ме [Lq; Uq], где М – среднее, sd – стандартное отклонение, Ме – медиана, Lq; Uq – межквартильный размах.			

*Критерии включения в исследование:* добровольное согласие, подписанное участником, включает полную информацию о предполагаемых аспектах исследования, кандидаты старше 18 лет, ОДСН независимо от ФВЛЖ, отсутствие приема аллопуринола, уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $\geq$  300 пг/мл, повышение уровня МК  $>$  360 мкмоль/л, снижение СКФ.

*Критерии невключения в исследование:* отказ пациента от участия в исследовании, острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения, прием аллопуринола до начала исследования.

Первый этап — ретроспективный анализ данных 263 пациентов с ОДСН, включающий оценку прогностической значимости уровня МК, связи с почечной фильтрацией, резистентностью к диуретикам и влияния терапии (ИАПФ/АРНИ, АМКР, глифлозины) на уровень и динамику мочевой кислоты (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного исследования

Второй этап — проспективное исследование 72 госпитализированных с ОДСН, рандомизированных на две группы: стандартная терапия с аллопуринолом (50 мг в сутки в первые 24–48 часов) и без него. Обе группы получали стандартные препараты (иАПФ/БРА,  $\beta$ -блокаторы, диуретики, АМКР, ингибиторы НГЛТ-2). Наблюдение продолжалось 6 месяцев, включало оценку клинической динамики, числа случаев ОПП, длительности госпитализации, времени компенсации СН, госпитальной смертности, а также лабораторных и структурно-функциональных показателей почек и сердца (рисунок 2).

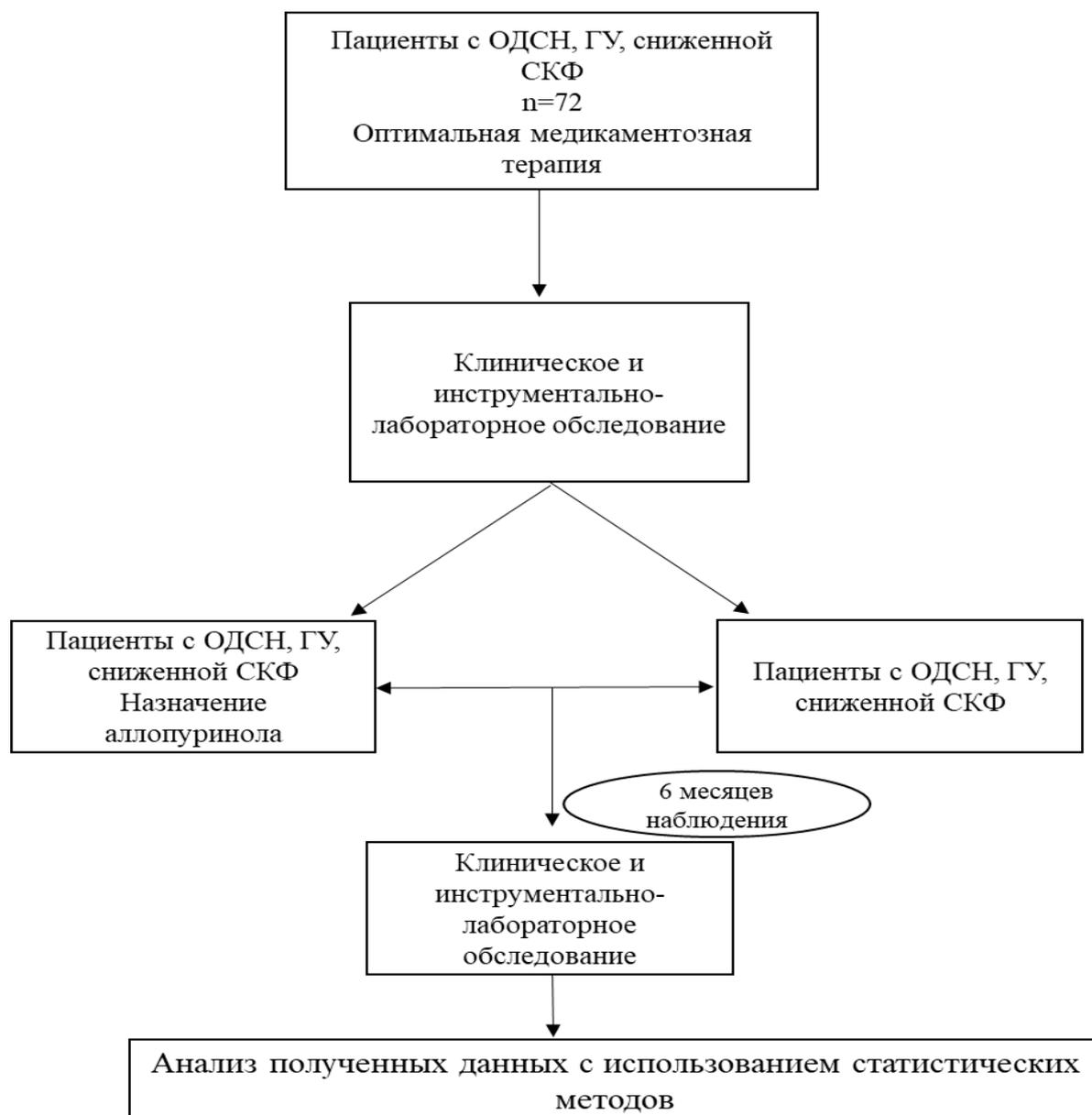


Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования

Исходная характеристика пациентов обеих групп, включенных в проспективное исследование приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Исходная характеристика пациентов обеих групп, включенных в проспективное исследование

Показатель	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 36)	p
Возраст, лет	71,67 (9,81)	70,28 (11,38)	0,581
Мужской/женский пол, абс (%)	26 (72,2%)/ 10 (27,8%)	29 (80,6%)/ 7 (19,4%)	0,580

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 36)	p
Этиология ХСН			
ИБС, абс (%)	15 (41,7%)	15 (41,7%)	0,573
КМП, абс (%)	9 (25,0%)	10 (27,8%)	
ГБ, абс (%)	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
Клапанная патология, абс (%)	8 (22,2%)	9 (25,0%)	
ФП, абс (%)	4 (11,1%)	1 (2,8%)	
Фракция выброса			
ХСНсФВ (%)	16 (44,4%)	16 (44,4%)	0,676
ХСНнФВ (%)	18 (50,0%)	16 (44,4%)	
ХСНпФВ (%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	
Клинико-лабораторные параметры			
NT-proBNP, пг/мл	4358,00 [2514,50; 9272,00]	3750,00 [2386,50; 5168,25]	0,505
Креатинин, мкмоль/л	115,00 [100,00; 122,95]	113,50 [108,22; 120,25]	0,950
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	54,88 [44,65; 57,70]	58,20 [55,86; 59,49]	0,003*
МК, мкмоль/л	510,00 [458,50; 563,00]	476,50 [450,25; 569,50]	0,670
Мочевина, ммоль/л	8,20 [7,05; 11,30]	7,45 [6,05; 10,50]	0,100
СРБ, мг/л	4,60 [1,95; 14,15]	5,0 [2,3; 10,70]	0,791
<i>Примечание:</i> Данные представлены как абсолютное число (%), интер-квартильный размах (Q1–Q3), средняя (M) ± стандартное отклонение, 95% доверительным интервалом (ДИ), Uq – межквартильный размах.			

Всем пациентам проведено комплексное обследование с акцентом на характер и причину одышки при ОДСН. Физикальное исследование включало оценку выраженности одышки, периферических отеков, а также измерение массы, роста, ЧСС и АД.

Функциональный статус оценивался по классификации NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца). Толерантность к физической нагрузке определялась при помощи теста 6-минутной ходьбы (ТШХ): при исходно, при выписке и через 6 мес.

Для оценки субъективной переносимости физических нагрузок использовалась модифицированная шкала Борга (0 – покой, 10 – максимальная нагрузка), заполняемая

пациентами при поступлении, после компенсации СН и через 6 мес. Также по стандартным протоколам проводились ЭКГ в 12 отведениях и трансторакальная эхокардиография.

Лабораторные исследования проводились согласно рекомендациям по ведению ХСН. В ретроспективном анализе у всех пациентов определяли уровень BNP при госпитализации. В проспективном исследовании у всех участников измеряли NT-proBNP при включении, при компенсации СН и через 6 мес. после выписки.

Определение концентрации МК крови проводилось с помощью уриказного метода. Креатинин в сыворотке крови определялся методом Яффе. СКФ была рассчитана по формуле СКД-EPI. С-реактивный белок (СРБ) определялся методом турбидиметрического иммуноанализа.

Статистическая обработка проспективных данных выполнена с использованием пакета StatTech v. 4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). Для сравнения двух групп по несоответствующим нормальному распределению признакам применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Изменения во времени оценивали с помощью F-критерия Фишера. Количественные данные при ненормальном распределении описывали медианой (Me), при нормальном — средним (M) и стандартным отклонением (SD), а доверительный интервал — 95%. Анализ повторных госпитализаций и смертности проводился с помощью регрессии Кокса, рассчитывая отношения рисков (RR) с 95% ДИ и оценку влияния препарата аллопуринола.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках выполнения задачи ретроспективного анализа проанализированы 263 истории болезни последовательных пациентов с ОДСН, в течение двух лет госпитализированных по причине ОДСН в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Основные клиничко-демографические показатели пациентов, включенных в ретроспективное исследование, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Описательная статистика клиничко-демографических показателей

Показатели	Группа I	Группа II	p
Возраст, Me [IQR]	65,50 [57,25; 74,75]	68,00 [59,00; 77,00]	0,478

Продолжение таблицы 3

Пол мужской/женский (n/%)	Ж – 40 (31,7) М – 86 (68,3)	Ж – 46 (33,6) М – 91 (66,4)	0,752
Креатинин, Ме [IQR]	81,70 [71,62; 118,97]	118,80 [89,10; 150,00]	<0,001*
СКФ, Ме [IQR]	72,90 [53,41; 87,92]	52,23 [35,72; 70,59]	<0,001*
Калий, Ме [IQR]	4,70 [4,30; 5,00]	4,70 [4,30; 5,00]	0,746
Мочевая кислота, Ме [IQR]	484,25 [386,50; 563,05]	589,00 [470,00; 723,10]	<0,001*
Мочевина, Ме [IQR]	8,00 [7,25; 9,93]	9,00 [7,80; 11,00]	0,002*
BNP, Ме [IQR]	400,90 [233,10; 985,57]	911,50 [358,10; 1595,40]	<0,001*
Этиология ХСН, (n/%)			
ИБС	63(50,0%)	57 (41,6%)	0,446
КМП	26 (20,6%)	27 (19,7%)	
Клапанная патология	13 (10,3%)	24 (17,5%)	
ГБ	13 (10,3%)	17 (12,4%)	
ФП	11 (8,7%)	12 (8,8%)	

У 145 больных (55,1%) ФК ХСН по классификации NYHA соответствовал III классу, у 75 – II классу (28,5%), у 43 – IV классу (16,4%). По возрасту, полу и уровню калия пациенты, вошедшие в ретроспективный анализ, были сопоставимы (таблица 3). Обследованные разделены на две группы по исходу: группа I — живые (n = 126), группа II — умершие (n = 137).

Основными этиологическими факторами развития ОДСН у лиц ретроспективной части исследования были ИБС (45,6%), КМП (20,2%), клапанная патология (14,1%), ГБ (11,4%) и ФП (8,7%).

В обеих группах преобладали пациенты с промежуточной фракцией выброса ЛЖ — 53,2% в группе I и 52,6% во второй; с сохраненной ФВ ЛЖ — 33,3% и 27% соответственно; со сниженной ФВ — 13,5% и 20,4%. Статистически значимых различий по ФВ ЛЖ между группами (p = 0,255) не выявлено.

На исходном этапе в группе I отмечено значимое снижение BNP (400,90 пг/мл) по сравнению с группой II (911,50 пг/мл, p < 0,001). Уровень креатинина выше во второй группе (118,80 мкмоль/л vs. 81,70 мкмоль/л, p < 0,001), а СКФ ниже (52,23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> vs. 72,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p < 0,001). Мочевина выше во второй группе (9,00 ммоль/л против 8,00 ммоль/л, p = 0,002). Морфологический коэффициент (МК) также был выше во второй группе (589,00 vs. 484,25, p < 0,001).

### **Выводы по результатам ретроспективной части исследования**

1. Проведенный ретроспективный анализ 263 пациентов с ОДСН выявил, что уровень МК является значимым прогностическим маркером летального исхода.
2. Повышенный уровень МК ( $> 519$  мкмоль/л) тесно ассоциирован с повышенной смертностью. У умерших пациентов (группа 2) исходный уровень МК был достоверно выше ( $589,00 [470,00; 723,10]$  мкмоль/л), чем у выживших ( $484,25 [386,50; 563,05]$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ).
3. Уровень МК имеет умеренную прогностическую ценность. Пороговое значение в  $519$  мкмоль/л позволяет прогнозировать летальный исход с чувствительностью  $62,8\%$  и специфичностью  $63,5\%$ .
4. Высокий уровень МК взаимосвязан с ухудшением функции почек. Обнаружена умеренная прямая корреляция с повышением креатинина и обратная — со снижением СКФ, что указывает на связь ГУ с нефропатией.
5. Умершие пациенты имели более тяжелое исходное состояние, о чем свидетельствуют значительно более высокие уровни маркера СН BNP и креатинина, а также более низкая СКФ.
6. Общая выживаемость в группах различалась статистически значимо ( $p = 0,013$ ), смертность за 24 месяца наблюдения составила  $52,1\%$ .

### **Результаты проспективного исследования**

Пациенты в исследовании были сопоставимы по большинству параметров. Медиана госпитализации в группе 1 составила  $13 [12-18]$  дней, в группе 2 —  $14 [10-15]$  дней ( $p = 0,283$ ). Исходно уровень СКФ у группы 1 был ниже, чем у контроля.

Во время госпитализации обе группы получали стандартную терапию по рекомендациям РКО для пациентов с ХСН.

Аллопуринол назначался на второй день госпитализации, в дозе  $50$  мг в соответствии с уровнем СКФ (рассчитанным по СКД-ЕРІ). Титрация дозы не проводилась из-за недостижения референсных значений СКФ.

В группе 1 отмечено значимое снижение МК с исходных  $510 [458,50; 563,00]$  мкмоль/л до  $368 [329,5; 418,5]$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) и сохранение эффекта на 6-м месяце ( $366 [329,00; 400,50]$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ). В сравнении с контролем (группа 2: исходные

476,5 [450,25; 569,5] мкмоль/л; выписка 430 [362,25; 547,25] мкмоль/л,  $p = 0,035$ ; через 6 мес: 463 [419,75; 519],  $p = 0,042$ ) снижение было статистически значимым (рисунок 3).

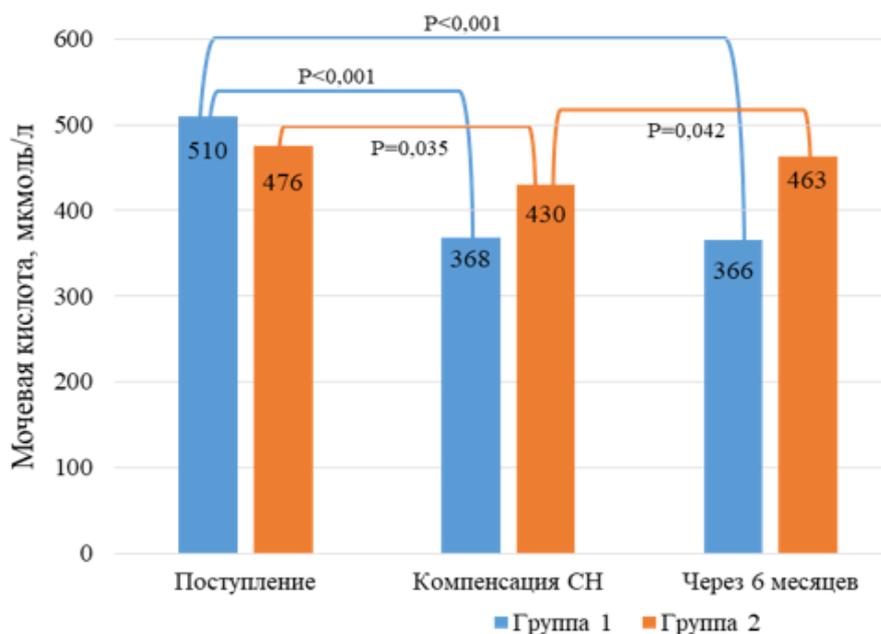


Рисунок 3 – Внутригрупповая динамика мочевой кислоты

Исходный уровень общего белка в обеих группах был сопоставим: 67 [61,55–71,85] г/л и 70,45 [63,58–74,88] г/л,  $p = 0,092$ . В группе 1 изменений не выявлено ( $p = 0,393$ ); в группе 2 — значительные колебания ( $p = 0,010$ ). Анализ альбумина показал статистически значимые изменения в обеих группах:  $p = 0,035$  и  $p = 0,002$ , соответственно. Уровень КФК снизился в обеих группах (группа 1: с 74 до 64 и 62 Ед/л,  $p < 0,001$ ; группа 2: с 71 до 62 и 67 Ед/л,  $p < 0,001$ ), без значимых межгрупповых различий ( $p = 0,407$ ).

В группе 1 отмечено статистически значимое снижение мочевины с 8,2 [7,05–11,3] ммоль/л до 7,7 [7,05–10,5] ммоль/л ( $p = 0,002$ ), в группе 2 — изменений не выявлено (с 7,45 [6,05–10,5] до 7,2 [6,53–8,7],  $p = 0,302$ ). Тропонин снизился в обеих группах: в группе 1 — с 25,1 [15,45–41,17] до 14 [9,35–28,85], в группе 2 — с 26,6 [14–38,35] до 14 [10–20],  $p < 0,001$ , без значимых различий между группами ( $p = 0,995$ ).

При анализе отмечено значимое снижение креатинина в обеих группах: исходно — 115 [100–122,95] и 113,5 [108,22–120,25] мкмоль/л; при компенсации СН — 107,6 [95,9–121,1] и 111 [103,62–116] мкмоль/л; через 6 мес — 105 [96,5–114,9] и 105,05 [99,05–114,03] мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Межгрупповое сравнение через 6 мес. —  $p = 0,863$ . Изначально

группы отличались по КФК, что ограничивает сравнение, однако в обеих зафиксирован рост КФК на выписке и через 6 мес. (рисунок 4).

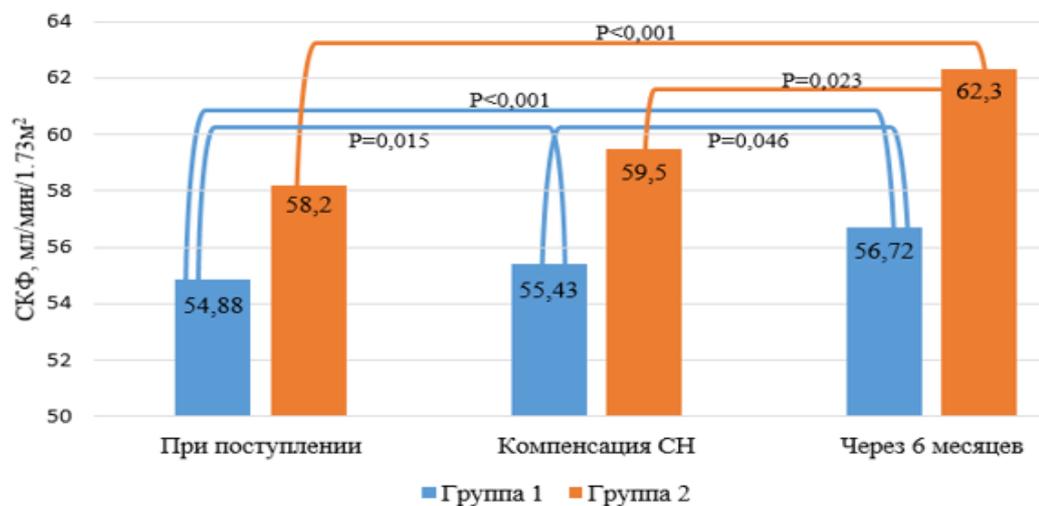


Рисунок 4 – Внутригрупповая динамика скорости клубочковой фильтрации

Изучено влияние аллопуринола на уровень СРБ; в обеих группах отмечено значимое снижение на выписке (группа 1:  $p = 0,002$ ; группа 2:  $p = 0,001$ ), без существенной разницы между ними, с тенденцией к более выраженному снижению в группе 1. Уровни NT-проBNP существенно снизились в обеих группах при терапии: в группе 1 — с 4358 [2514,5–9272] до 2197 [995,35–3867] и 2114 [842,7–3558] пг/мл; в группе 2 — с 3750 [2386,5–5168,25] до 2196,5 [857,55–3819,5] и 1641,5 [909,75–2392] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Межгрупповое сравнение показало отсутствие статистической разницы ( $p = 0,476$ ) (рисунок 5).

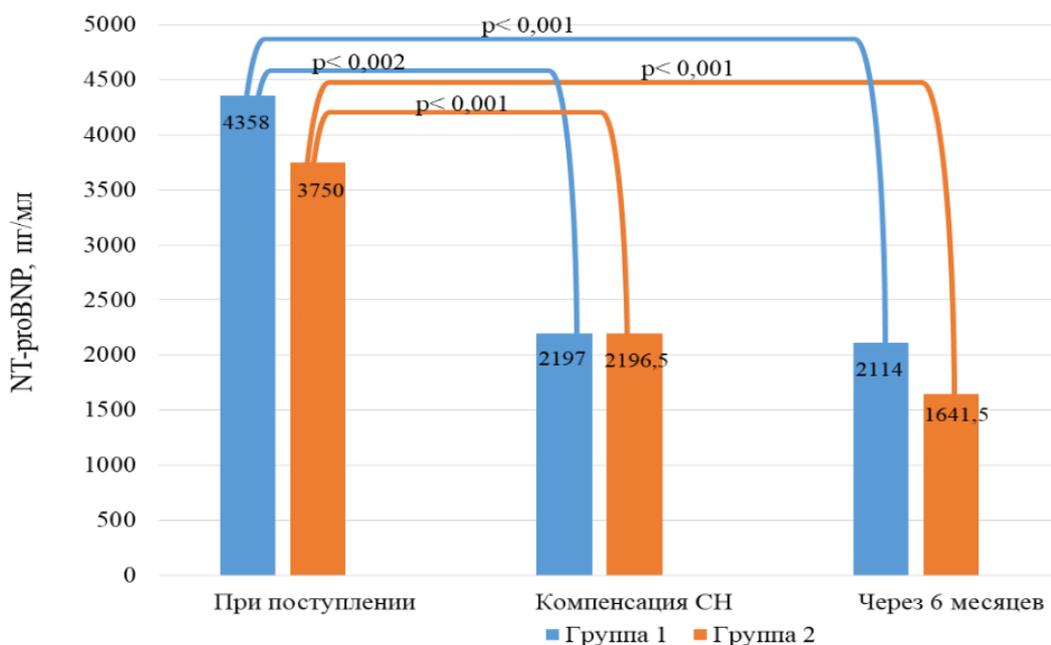


Рисунок 5 – Внутригрупповая динамика NT-proBNP

При анализе эхокардиографических показателей выявлено достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ в обеих группах: у группы 1 —  $p = 0,006$ , у 2 —  $p < 0,001$  (рисунок 6). Снижение НПВ наблюдалось в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Кроме того, снижение СДЛА отмечено в обеих группах, без значимых различий между группами.

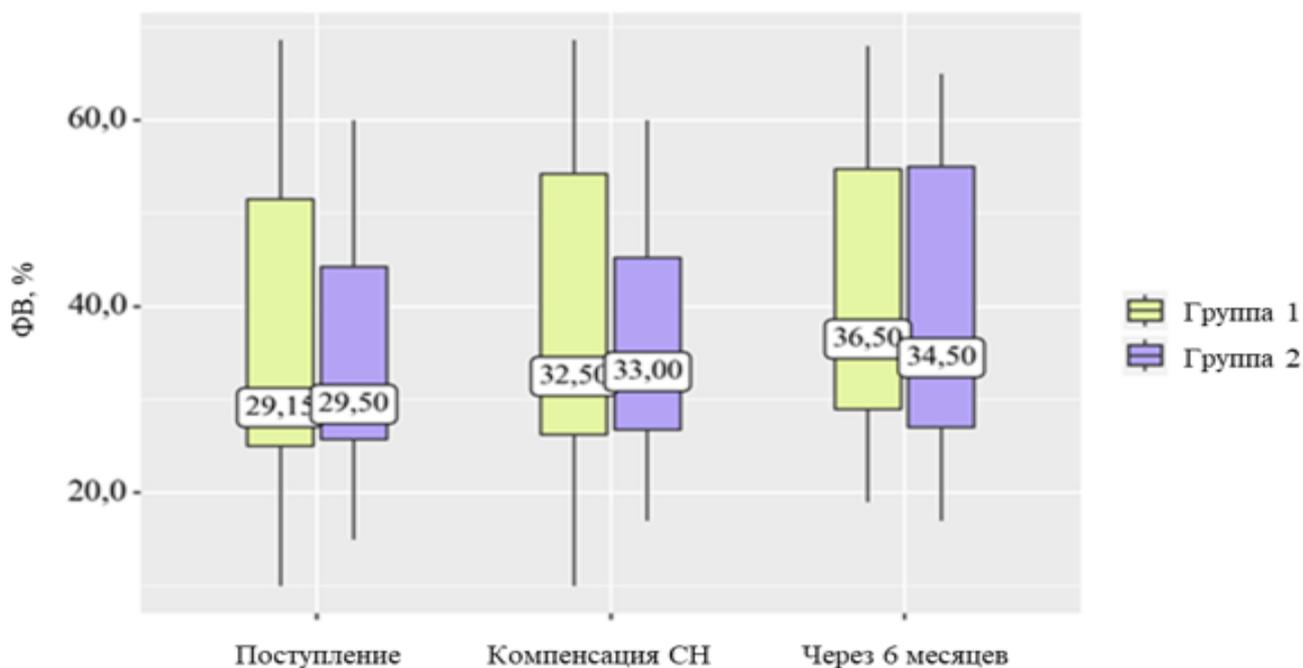


Рисунок 6 – Анализ динамики фракции выброса левого желудочка

В условиях активной мочегонной терапии зафиксировано значительное увеличение дистанции ТШХ в обеих группах ( $p < 0,001$ ), без межгрупповых различий. По модифицированной шкале Борга отмечено снижение одышки в обеих группах, с более выраженной в группе 1.

Дополнительный анализ функции печени показал улучшение в группе 1: общий билирубин снизился с 23,6 до 18 мкмоль/л ( $p = 0,012$ ) и далее до 19,5 мкмоль/л. В группе 2 — с 24,75 до 22,45 мкмоль/л, далее до 19,5 ( $p = 0,068$ ). АЛТ снизилась в группе 1 с 18 до 16 Ед/л ( $p = 0,03$ ), в группе 2 — с 20 до 19 Ед/л ( $p = 0,004$ ). АСТ оставалась стабильной в обеих группах ( $p = 0,431$ ).

За 6 месяцев повторные госпитализации по ОДСН были сходны в обеих группах ( $0,5 \pm 0,5$ ;  $p = 0,1$ ). Медиана бессобытийного периода составила 174 дня (95% ДИ: 118– $\infty$ ) в группе 1 и 168 дней (95% ДИ: 101– $\infty$ ) в группе 2. Отношение рисков госпитализаций и смертности при аллопуриноле по сравнению с контролем было близко к 1 (HR = 1,050; 95% ДИ: 0,556–1,983;  $p = 0,881$ ), указывая на отсутствие значимого влияния препарата.

Анализ концентрации МК в зависимости от повторных госпитализаций не выявил статистически значимых различий ( $p = 0,081$ ).

Пороговое значение МК по критерию Юдена составило 502,0 мкмоль/л, при котором прогнозировали отсутствие повторных госпитализаций. Чувствительность и специфичность модели были 68,4% и 58,8% соответственно.

### **Динамика уровня NT-proBNP в обеих группах**

Через 6 месяцев наблюдалось значимое снижение концентрации NT-proBNP в обеих группах: у группы 1 — с 4358 [2514,5; 9272] до 2197 [995,35; 3867] пг/мл, у 2 — с 3750 [2386,5; 5168,25] до 2196,5 [857,55; 3819,5] пг/мл ( $p < 0,001$ ). В межгрупповом анализе различия статистически не значимы ( $p = 0,476$ ).

### **Выводы по результатам проспективного исследования**

Назначение аллопуринола в дополнение к стандартной терапии ОДСН продемонстрировало значимый и стойкий уратснижающий эффект, обеспечив достоверное снижение уровня МК как к моменту выписки, так и через 6 месяцев наблюдения по сравнению с группой контроля.

Несмотря на это, добавление аллопуринола не привело к статистически значимому улучшению ключевых прогностических показателей в сравнении с одной только стандартной терапией. Не было выявлено достоверных межгрупповых различий в динамике уровня NT-проBNP, функции почек (СКФ, креатинин), показателей системного воспаления (СРБ), эхокардиографических параметров (ФВ ЛЖ, размеры полостей сердца) и риска повторных госпитализаций по причине ОДСН (HR = 1,050; p = 0,881).

Отмечено отдельное положительное влияние аллопуринола на субъективный симптом — выраженность одышки по шкале Борга, динамика которой была более благоприятной, чем в группе контроля.

Хотя аллопуринол эффективно корригирует ГУ у пациентов с ОДСН, его добавление к стандартной терапии в данном исследовании не ассоциировалось с достоверным улучшением жестких конечных точек (смертность, госпитализации) или объективных показателей сердечной функции и ремоделирования в течение 6-месячного наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа в группе умерших пациентов выявлена более высокая концентрация мочевой кислоты (589,00 [470,00; 723,10] мкмоль/л) по сравнению с группой выживших пациентов (484,25 [386,50; 563,05] мкмоль/л, p < 0,001). Повышение концентрации мочевой кислоты выше 519 мкмоль/л является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 62,8 и 63,5%, соответственно).
2. По данным ретроспективного анализа выявлено, что повышение концентрации мочевой кислоты хотя бы на 1 мкмоль/л приводит к клинически значимому повышению уровня креатинина и снижению скорости клубочковой фильтрации.
3. Ингибиторы ксантиноксидазы не вызывают специфических нежелательных явлений и хорошо переносятся пациентами с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.
4. Раннее назначение ингибиторов ксантиноксидазы у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, гиперурикемией, хронической болезнью

почек не оказывает существенного дополнительного благоприятного действия на клинический статус пациентов, длительность госпитализации и дозы мочегонной терапии.

5. Применение аллопуринола у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности характеризуется снижением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, улучшением толерантности к физическим нагрузкам ( $p < 0,001$ ), снижением уровня NT-proBNP в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ), улучшением почечной функции, улучшением клинического проявления сердечной недостаточности ( $p = 0,012$ ), снижением воспалительных процессов ( $p = 0,002$ ), однако данные изменения не были отличны от группы контроля.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, хронической болезнью почек определение уровня мочевой кислоты может рассматриваться как способ стратификации риска и определения степени интенсификации терапии после выписки из стационара.
2. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, хронической болезнью почек применение ингибитора ксантиноксидазы — аллопуринола может быть рекомендовано с целью улучшения клинического течения заболевания.
3. Применение ингибитора ксантиноксидазы — аллопуринола у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, хронической болезнью почек, гиперурикемией может быть полезно с целью уменьшения мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшения субъективной переносимости одышки, улучшения почечной дисфункции и уменьшения воспалительного процесса.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Сариева Л.Х.,** Насонова С.Н., Жиров И.В., Жирова И.А., Терещенко С.Н. Гиперурикемия и острая декомпенсация сердечной недостаточности: есть ли причинно-следственные взаимосвязи? // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 26–30.

2. **Сариева Л.Х.,** Посакалова А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26, № 12. – С. 858–863.
3. **Сариева Л.Х.,** Муксинова М.Д., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Аллопуринол в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 252–257.
4. **Сариева Л.Х.,** Насонова С.Н., Муксинова М.Д., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Возможности коррекции гиперурикемии при острой декомпенсации сердечной недостаточности // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27, № 5. – С. 310–315.
5. **Сариева Л.Х.,** Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Влияние блокаторов ксантиноксидазы на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности // Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания (ОДИКЗ-2025): сборник материалов III Санкт-Петербургского междисциплинарного Конгресса с международным участием, посвященного 125-летию кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и 150-летию академика АМН СССР Г.Ф. Ланга (Санкт-Петербург, 15-16 мая 2025 г.). – СПб.: Медиапир, 2025. – С. 96–98.
6. **Сариева Л.Х.,** Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Влияние ингибитора ксантиноксидазы на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности // Сборник тезисов Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 65-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 4-6 июня 2025 г.). – М.: Медиа Сфера, 2025. – С. 198–199.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРНИ	ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГУ	гиперурикемия
ДИ	доверительный интервал
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца

КМП	кардиомиопатия
КФК	креатинфосфокиназа
МК	мочевая кислота
НПВ	нижняя полая вена
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СН	сердечная недостаточность
СРБ	С-реактивный белок
ТШХ	тест с 6-минутной ходьбой
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ	хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ХСНпФВ	хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСНсФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
BNP	мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида